

1日1論文、30日で、
薬剤師としてレベルアップ!

医学論文の

活かし方

編著 児島 悠史・上田 昌宏

編著協力 青島 周一

はじめに

「論文」は、最先端の医療や難病・がんなど専門性の高い薬物治療に携わる薬剤師だけが読むもので、自分には縁遠いものだ……とと思っている人は、意外と多いです。私も新人の頃はそう考えていました。しかし、ある勉強会で、論文というものは日々の何気ない日常業務……例えば、「服薬指導の内容をより良いものにする」「目の前の患者が優先的に注意すべきものは何かを考える」「新薬の使いどころを考える」、そんな時にもとても役立つことに気づかされました。

さらに、「同じ論文を読んでいるのに、人によって解釈や意見が全く違うことがある」ということも、私にとっては大きな驚きでした。勉強会の参加者は、薬剤師としての立場や経験年数も違えば、日頃接している患者層も異なります。また、薬剤師である前に、人としての人生観や価値観もそれぞれ違いがあります。そのため、同じデータを見ても、この情報をどう患者のために活用するかという視点は、大きく異なって当然と言えます。こうした自分と異なる意見を持つ人は、どういった理由でそう考えるに至ったのか、その多様な価値観や背景を理解して共有することは、薬剤師としての視野を広げて教養を深めることにつながる、とても得がたい勉強になることを知りました。

そこで本書では、私が勉強会で感じたこうした体験を紙面上に再現するため、日頃から論文に触れている26名の薬剤師で、「論文を読んでどう患者のために活かしたのか」という視点でそれぞれの意見を書きました。患者の抱える様々な「正解のない問題」に立ち向かう薬剤師にとって、論文は必要不可欠なツールの一つです。本書が、論文の具体的な活用方法を知るきっかけとして、論文と現場をつなぐ一助になれば幸いです。

本書の執筆にあたり、企画立案から一緒に考えて頂いた上田昌宏先生、論文の選抜を手伝って頂いた青島周一先生、金芳堂の皆様には心から御礼申し上げます。

2020年8月

児島 悠史

情報過多と言われる時代に、私たちは溢れかえる情報の中から迅速かつ的確に取捨選択し、自身の知識、考え方をアップデートしていかねればなりません。薬剤師の情報のよりどころの一つに「医学論文」があたりはまる方も多いと思います。本書は、論文に馴染みのない方にとっては、論文を読む足掛かりとなる各領域の重要な論文集の位置づけになり、論文に慣れた方にとっては、情報活用の多様性を知るワークショップの疑似体験になるかもしれません。論文を読み始めた頃、各領域の読んでおくべき論文が何であるか見当もつかない場合も多いです。実際、僕がそうでした。読むべきものがわからず、EBMの書籍を読んだり、ワークショップや学会に出かけたりして、大事そうな論文を読み、知識を蓄積していった記憶があります。読み慣れていくと、論文の結果はいろいろな見方ができることに気づきました。そして、「他の方が論文結果をどのように捉え、解釈しているのか」というところに大きな関心を抱くようになったのです。また、僕自身の価値観や概念を構成する何かが変わっていったように思います。

本書では、各領域で押さえておきたい論文30本と、その論文に対する様々な薬剤師の解釈を散りばめ、いくつもの気づきを得られる構成になっています。医療現場で、正解のない問いに対して、答えのようなものを探求し続ける私たちは、できる限り多様な価値観に触れ、世界を広げていく必要があります。そこから生み出される考え方をベースにし、患者・市民に対してその一人ひとりの生活に思いを馳せることで、良き医療情報の提供と活用ができるのではないのでしょうか。本書がその一助になれば嬉しく思います。

最後に、本書の執筆にあたり、初学者向けのランドマークスタディ集の重要性を熱弁したことをきっかけに、執筆の機会を与えてくださった児島悠史先生、編集担当の西堀智子様をはじめとする金芳堂の皆様には心から御礼申し上げます。

2020年8月

上田 昌宏

目次

はじめに II / 本書の構成 VIII / 執筆者一覧（五十音順） X

day

- 1 【抗ウイルス薬】健康な成人のインフルエンザに対する、
新薬「バロキサビル」vs 旧薬「オセルタミビル」…………… 1
N Engl J Med. 2018; 379: 913-923. PMID: 30184455 / CAPSTONE-1 試験
- 2 【抗菌薬】介護施設に居住している認知症患者の肺炎に対する、
抗菌薬投与の有益性…………… 8
Arch Intern Med 2010; 170: 1102-1107. PMID: 20625013 / CASCADE 試験
- 3 【抗菌薬】風邪に対する抗菌薬投与は、
肺炎をどのくらい予防するか…………… 16
Ann Fam Med. 2013; 11: 165-172. PMID: 23508604
- 4 【うがい薬】「うがい」の習慣は、
風邪の予防にどのくらい役立つか…………… 23
Am J Prev Med. 2005; 29: 302-307. PMID: 16242593
- 5 【総合感冒薬】風邪の初期に飲む市販薬
「葛根湯」vs「パブロンゴールドA」…………… 30
Intern Med. 2014; 53: 949-956. PMID: 24785885
- 6 【鎮咳薬】風邪で小児が夜間に咳をしている際、
「ハチミツ」で症状を軽減できるか…………… 37
Pediatrics. 2012; 130: 465-471. PMID: 22869830
- 7 【抗ヒスタミン薬】アレルギー性鼻炎に対する、
新薬「ビラスチン」vs 旧薬「フェキソフェナジン」…………… 42
Allergol Int. 2017 ; 66: 97-105. PMID: 27421817
- 8 【血糖コントロール】CVD リスクを抱える 2 型糖尿病患者に対する、
厳格な血糖降下療法の有益性…………… 50
N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2559. PMID: 18539917 / ACCORD 試験
- 9 【DPP-4 阻害薬】DPP-4 阻害薬の「サキサグリプチン」は、
糖尿病患者の心血管イベントを抑制するか…………… 58
N Engl J Med. 2013; 369: 1317-1326. PMID: 23992601 / SAVOR-TIMI53 試験

- 10 【SGLT-2 阻害薬】 SGLT-2 阻害薬「エンパグリフロジン」は、
糖尿病患者の心血管イベントを抑制するか …………… 67
N Engl J Med. 2015; 373: 2117-2128. PMID: 26378978 / EMPA-REG
OUTCOME 試験
- 11 【SGLT-2 阻害薬】 SGLT-2 阻害薬「カナグリフロジン」は、
糖尿病患者で腎保護効果を発揮するか …………… 74
N Engl J Med. 2019; 380: 2295-2306. PMID: 30990260 / CREDENCE 試験
- 12 【減量 / 生活習慣改善】 減量や生活習慣の改善は、
2 型糖尿病の発症を抑制するか …………… 83
N Engl J Med. 2002; 346: 393-403. PMID: 11832527
- 13 【スタチン】 脂質異常症の男性に対する、
「プラバスタチン」の一次予防効果 …………… 88
N Engl J Med. 1995; 333: 1301-1307. PMID: 7566020 / WOSCOPS 試験
- 14 【フィブラート】 「フェノフィブラート」は、
2 型糖尿病を伴う脂質異常症患者の心血管イベントを抑制するか 96
Lancet. 2005; 366: 1849-1861. PMID: 16310551 / FIELD 試験
- 15 【エゼチミブ】 「エゼチミブ」を「シンバスタチン」に
追加することの有益性 …………… 102
N Engl J Med. 2015; 372: 2387-2397. PMID: 26039521 / IMPROVE-IT 試験
- 16 【ARB/ACE 阻害薬】 「ARB」と「ACE 阻害薬」に期待された、
併用による上乘せ効果 …………… 109
N Engl J Med. 2008; 358: 1547-1559. PMID: 18378520 / ONTARGET 試験
- 17 【降圧薬】 高血圧患者に対する、
120mmHg 未満を目指した厳格な降圧治療の有益性 …………… 114
N Engl J Med. 2015; 373: 2103-2116. PMID: 26551272 / SPRINT 試験
- 18 【サイアザイド系利尿薬】 「Ca 拮抗薬」や「ACE 阻害薬」は、
「サイアザイド系利尿薬」よりも優れているか …………… 120
JAMA. 2002; 288: 2981-2997. PMID: 12479763 / ALLHAT 試験
- 19 【高齢者の降圧薬】 80 歳以上の高齢者に対する、
降圧治療の有効性と安全性 …………… 126
N Engl J Med. 2008; 358: 1887-1898. PMID: 18378519 / HYVET 試験

- 20 【β遮断薬】心不全に禁忌とされてきた「β遮断薬」は、心不全の治療薬となり得るか …………… 133
Lancet. 1999; 353: 9-13. PMID: 10023943 / CIBIS-II 試験
- 21 【スピロラクトン】アルドステロン拮抗薬「スピロラクトン」は、心不全患者の予後を改善するか …………… 140
N Engl J Med. 1999; 341: 709-717. PMID: 10471456 / RALES 試験
- 22 【抗不整脈薬】心筋梗塞後の不整脈を、抗不整脈薬で抑制することの有益性 …………… 148
N Engl J Med. 1991; 324: 781-788. PMID: 1900101 / CAST 試験
- 23 【抗凝固薬】心房細動患者に対する、新薬「アピキサバン」vs 旧薬「ワルファリン」 …………… 156
N Engl J Med. 2011; 365: 981-992. PMID: 21870978 / ARISTOTLE 試験
- 24 【抗血小板薬】動脈硬化性疾患の患者に対する、新薬「クロピドグレル」vs 旧薬「アスピリン」 …………… 164
Lancet. 1996; 348: 1329-1339. PMID: 8918275 / CAPRIE 試験
- 25 【高尿酸血症治療薬】高尿酸血症患者に対する、新薬「フェブキソスタット」vs 旧薬「アロプリノール」 …………… 170
N Engl J Med. 2018; 378: 1200-1210. PMID: 29527974 / CARES 試験
- 26 【ピロリ除菌薬】ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌は、自覚症状のない人でも有益か …………… 177
Cochrane Database Syst Rev. 2015; (7) : CD005583. PMID: 26198377
- 27 【NaSSA】SSRI/SNRI に抵抗性のあるうつ病患者に対する、NaSSA「ミルタザピン」の上乗せ効果 …………… 184
Health Technol Assess. 2018; 22: 1-136. PMID: 30468145
- 28 【補完代替医療】がん治療において、「補完代替医療」を選択することのリスク …………… 191
JAMA Oncol. 2018; 4: 1375-1381. PMID: 30027204
- 29 【HPV ワクチン】HPV ワクチンの接種は、子宮頸部上皮内腫瘍（子宮頸がんの前病変）を減らすか …………… 198
BMJ. 2019; 365: l1161. PMID: 30944092

- 30 【抗認知症薬】 認知機能障害が軽度のうちから、
「コリンエステラーゼ阻害薬」を服用することの有益性 ……………
206

Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; (9) : CD009132. PMID: 22972133

INDEX 212 / 編著者プロフィール 217

COLUMN

臨床試験で気をつけなければならない、いろいろな「バイアス」 66
「臨床試験」と「人体実験」の違いは？ 73
Intention to Treat 解析と per protocol 解析～データの解析方法にも注目 82
エビデンスレベル 139
相反する結果を示した論文に出合った時は……？ 147
双子座と天秤座の患者には「アスピリン」が効かない？ 155
HPV ワクチンは、今も「定期接種」の対象 205

Break Time ～論文を読む時の Tips～

PECO 9 / RCT が適さない研究テーマ 17 /
漢方薬の英語表記 31 / 新薬についての情報源 43 /
平均値と中央値 51 / 内的妥当性と外的妥当性 59 /
プラセボ群を設定する理由 75 / 背景疑問と前景疑問 89 /
評価項目の区別 97 / α エラーと β エラー 103 /
除外基準 115 / 患者背景がわかる Table 1 121 /
類似研究との比較 127 / 昔の論文は読みにくい？ 141 /
撤回論文 149 / 二重盲検が難しい研究 157 /
中間解析 165 / サブグループ解析 171 / スピン 185 /
利益相反 (COI) 199 / 薬の効果をどう表現するか 207

※薬価は、2020年4月現在のものです。

※本書のサポートページのご案内

金芳堂のウェブサイトで本書のサポートページを公開しています。
本書掲載の文献のリスト (PubMed へのリンク付き) などを閲覧頂
けます。サポートページは下記 URL または右の QR コードからア
クセスできます。 <https://www.kinpodo-pub.co.jp/readthepaper>



執筆者一覧 (五十音順)

青島 周一	(医療法人社団 徳仁会 中野病院)
稲生 貴士	(医療法人社団 慈恵会 新須磨病院 薬局)
上田 昌宏	(摂南大学 薬学部 薬学教育学研究室)
大沼 真季	(株式会社メディセオ 学術情報部)
小笠原 まりあ	
神田 佳典	(株式会社あけぼの関西)
木村 丈司	(神戸大学医学部附属病院 薬剤部)
桑原 秀徳	(医療法人 せのがわ 瀬野川病院 /NPO 法人 AHEADMAP)
児島 悠史	(Fizz-DI/株式会社 sing)
菅原 鉄矢	(NPO 法人 AHEADMAP)
鈴木 大介	(JA 愛知厚生連豊田厚生病院 薬剤部)
鈴木 猛弘	(ひまわり調剤薬局株式会社 ひまわり調剤 新川崎薬局)
高野 浩史	(すみれ薬局)
高橋 有	(公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院)
高橋 涉	(クオール株式会社)
田丸 蓉子	(ファーマシィ薬局 病院前)
新原 博輝	(アカカベ薬局 私部店)
根本 真吾	(日本調剤 株式会社 FINDAT 事業部/旧フォーミュラー事業推進部)
野田 学	(JCHO 若狭高浜病院 薬剤部)
畠 玲子	(西木調剤薬局)
細川 智成	(公益財団法人 慈圭会 慈圭病院)
町田 和敏	(中田薬局)
矢作 和歌子	
山本 雅洋	(中部薬品株式会社)
村田 繁紀	(医療法人六三会 大阪さやま病院)
kuriedits	

健康な成人のインフルエンザに対する、 新薬「バロキサビル」vs 旧薬「オセルタミビル」

N Engl J Med. 2018; 379: 913-923. PMID: 30184455

インフルエンザの治療薬としては、およそ10年ぶりに登場した新薬『ゾフルーザ®（一般名：バロキサビル）』は、これまで使われてきた「ノイラミニダーゼ阻害薬」とは異なる作用機序を持つ「キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬」である。1回の服用だけで治療が完結する利便性もあり、テレビや雑誌でも画期的な新薬として取り上げられ、医療従事者だけでなく一般市民の間でも話題となった。その新薬「バロキサビル」の臨床的な効果を、旧薬「オセルタミビル」と比較した試験。

研究デザイン：RCT（▲1）、ランダム化比較試験（日本）

対象：P	合併症のないインフルエンザ患者（n=1,064、12～64歳）
介入：E	バロキサビル（n=456）
対照：C	オセルタミビル（n=377）、プラセボ（n=231）
結果：O	主：インフルエンザ様症状の有病期間 副：発熱期間、ウイルス排出量
期間：T	14日

結果

- インフルエンザ様症状の有病期間（ $p < 0.001$ ）
 プラセボ群：80.2時間 [95% CI: 72.6-87.1 (▲2)]
 バロキサビル群：53.7時間 [95% CI: 49.5-58.5]
 →「バロキサビル」は、症状緩和までの時間を23.4～28.2時間短縮、「オセルタミビル」と同等

▲1) RCT：Randomized Controlled Trial（ランダム化比較試験）

介入群と対照群の背景が均一になるよう、集団を無作為に群分けする比較試験。背景の偏り（交絡因子）による影響をできるだけ小さくするために用いられる方法で、「実薬 vs プラセボ（偽薬）」「新薬 vs 旧薬」「単独 vs 併用」などの比較がよく行われる。

▲2) 95% CI：95% Confidence Interval（95%信頼区間）

求めようとしている「真値」はこの範囲内に収まるであろう、という区間。研究を100回繰り返して行くと100個の95%信頼区間が算出されるが、そのうち95個には「真値」が含まれている、という意味（→今回算出された95%信頼区間は、「真値」を含まない5個の方かもしれない）。

「バロキサビル」の臨床的位置づけ・採用を考える際の根拠に

自分自身は、「バロキサビル」の採用の是非について検討する必要があったため、この論文を読みました。基本的に、新規薬剤の採用を考えるにあたっては、その領域の既存薬と比較して、①有効性の面で優れる、②安全性の面で優れる、③経済性の面で優れる、④用法上のメリットがある、などの観点から評価を行っています。

さて、今回の CAPSTONE-1 ですが、第Ⅲ相試験の主要評価項目である症状改善までの時間は、プラセボ（▲3）と比較して約1日短くなるという結果でしたが、既存薬である「オセルタミビル」との間で有意な差は見られませんでした。2・3日目のウイルス量がバロキサビル群でプラセボ群およびオセルタミビル群と比較して有意に少ない結果が示されていますが、この結果をもって「バロキサビル」は「オセルタミビル」と比較して他者への感染リスクを下げることができると言えるかどうかは、現状ではわかりません。

また、注意が必要な結果として、第Ⅲ相試験のバロキサビル群370人のうち、9.7%で「バロキサビル」の感受性低下につながるI38T/Mのアミノ酸変異が見られています（プラセボ群ではアミノ酸変異は見られませんでした）。実際、バロキサビル群でI38T/M変異を有する患者では、変異を有しない患者よりも、症状改善までの時間の中央値が長い結果となっています（63.1時間 vs. 49.6時間）。抗微生物薬の場合、特

▲3) プラセボ (placebo)

有効成分を含まない「偽薬」のこと。「プラセボ」を服用した群と比較することで、自然治癒や「薬を飲んだ」という暗示的効果による影響などを補正し、薬の作用そのものによる影響をより正確に検証することができるようになる。「プラセボ」でも死亡率が軽減したり、有害事象（▲4）が増えたりといった報告は意外と多い。

▲4) 有害事象

因果関係の有無を問わず、医療的介入の後に生じたすべての望ましくない反応のこと。極端なことを言えば、「薬を服用した後に起きた地震で、荷物が頭に落ちてきてケガをした」といったものも「有害事象」に含まれる。因果関係が否定できないものは「副作用」と呼ぶ。

に新規作用機序の薬剤では薬剤耐性の問題に注意が必要です。その薬剤に対する耐性が拡大した場合、以降に上市される同作用機序の薬剤についても耐性を獲得してしまう懸念があり、そうなると治療選択肢を失うことになります。

単回服用で良いという「バロキサビル」の用法は、アドヒアランス（▲5）の観点から確かに大きなメリットです。しかしながら、既存薬の「オセルタミビル」と有効性の面で差が示されておらず、耐性ウイルスの出現・増加という安全性上の懸念が明らかになっていない状況で、「オセルタミビル」より優先して使用する理由はないと、個人的には考えました。また、この論文の editorial にも記載がありますが¹⁾、第Ⅲ相試験の対象患者は12～64歳の健常人であり、高齢者、妊婦、入院を要する基礎疾患のある患者など、特に抗インフルエンザ薬の使用が必要と考えられる患者は対象から除外されています。さらに、「バロキサビル」は新規作用機序の薬剤であり、既存のノイラミニダーゼ阻害薬（▲6）が無効な型のインフルエンザウイルス感染や、重症患者でのノイラミニダーゼ阻害薬との併用などで使用できる可能性があります。これらの患者に使用した場合のデータについても評価が必要と考えます。

なお、別の「バロキサビル」に関する研究では、小児を対象とした国内第Ⅲ相試験において、I38T/Mのアミノ酸変異を認めるウイルスが対象患者77例中18例（23.4%）で認められたことが報告されています²⁾。また、バロキサビル未使用患者からI38T/Mのアミノ酸変異を認めるウイルスが検出されたことも報告されています³⁾。今後、この薬剤の位

▲5) アドヒアランス (adherence)

一般的には、「服薬遵守（きちんと薬を飲んでること）」を指す用語として使われる。以前までは「コンプライアンス」という用語がよく使われていたが、こちらは医師や薬剤師の指示通りに服薬する（受動的）という色が強いのに対し、「アドヒアランス」は患者自らが納得した上で積極的に自分の治療に参加する（能動的）という意味で使われる。

▲6) ノイラミニダーゼ阻害薬

インフルエンザウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬。内服薬に「オセルタミビル」、吸入薬に「ザナミビル」「ラニナミビル」、点滴薬に「ペラミビル」がある。今のところ一般集団に対して、効果にそれほど決定的な差は報告されていない。

置づけがどのようになるかはまだわかりませんが、この薬剤の臨床データが増え、立ち位置が見直される可能性もあります。自分としては引き続き客観的な評価を続けたいと考えます。

意見②

薬の実態を客観的に把握するためには、論文も「事実」と「意見」を区別して読むことが大切

自分の考えを述べる際は、どういった科学的根拠（事実）に基づいて、その考え（意見）に至ったのか、「事実」と「意見」を区別して扱うことが大切です。医療では、根拠のない憶測や直感で判断をすると患者に大きな不利益を与えてしまう恐れがありますし、かと言ってデータを並べるだけであればコンピューターでも十分だからです。学術論文は科学的根拠となる情報源のため、薬剤師にとって必要不可欠なものと言えますが、その論文にも客観的な「事実」と著者らの「意見」が含まれていることには注意して活用する必要があります。

論文の Methods や Results は、基本的に「事実」を中心に書かれています。例えばこの論文では、Methods に「合併症のない成人のインフルエンザ患者」が研究対象であること、また Results には「プラセボの投与でもインフルエンザは 80.2 時間ほどで症状が治まる」「バロキサビルを使えば 53.7 時間ほどで症状が治まる」ということが示されていますが、これらは「事実」の部分です。

一方、Discussion には著者の「意見」が多く含まれます。例えばこの論文では「バロキサビルはオセルタミビルよりも感染リスク抑制に役立つ可能性がある」ということが述べられていますが、これはあくまで著者らが今回の結果から「可能性がある」と考えた「意見」の部分です（これを検証済みの「事実」として扱うためには、改めてそのための研究を行う必要があります）。そのため、この部分の「意見」だけを切り取って「バロキサビルは既存の薬よりも感染リスクを抑制できる」と「事実」のように受け取ってしまうことは、論文の拡大解釈になってしまいます。

実際、この「バロキサビル」は世間の関心も大きかったことから、メーカーのパンフレットやMR、門前の医師、同僚や先輩薬剤師からの情報に限らず、テレビやインターネットなどからも様々な情報を得る機会があったと思います。その中で、得た情報のどこまでが「事実」で、どこからが「意見」だったのか、この機会に本論文を読みながら改めて振り返り、今後の情報の扱い、薬の効果の実態を客観的に評価するための視点を養う教材にしてもらえたらと思います。

意見③

テレビで報道された「新薬」の効果を、冷静に評価するために読んだ

『ゾフルーザ[®]（一般名：バロキサビル）』の作用メカニズムは確かに既存の薬と違って新しいものでしたが、飲んで実際に得られる効果は「有病期間を24時間程度短縮する」というもので、既存薬の『タミフル[®]（一般名：オセルタミビル）』と大差ないという結果が示された研究です。

「バロキサビル」は、テレビなどで「1日で治る」「既存の薬より効果的」と効果を誇張して紹介されることが多く、インフルエンザの患者から「この薬（オセルタミビル）ではなく、テレビでやっていた新薬に変えて欲しい」と言われることもありました。確かに「バロキサビル」は1回の服用で良いという圧倒的な利便性がありますが、本研究を参照する限り臨床的な効果は「オセルタミビル」と変わらないこと、新薬には未知の副作用リスクが付き物であること、さらに値段も高い（オセルタミビルの1.7～3.5倍）ことなどから、この新薬の出番はそれほど多くなく、基本的には既存薬でも十分であると感じていました。特に、既存薬と比べても家庭内感染率に有意差はないというデータも得られていた⁴⁾にもかかわらず、「家庭内感染のリスクを大きく下げることがある」といった情報がメディアから流されていることには違和感を抱きました。新薬が出た際には自分で情報の原典にあたり、宣伝に使われているフレーズが妥当かどうかを確認し、偏った判断で患者に身体的・経済的・

心理的な不利益を与えることがないよう、情報を注意深く吟味することが大切だと改めて痛感しました。

ただし、こうした論文やデータをもとに、「バロキサビル」を存在価値がない薬であるかのように言ってしまうのも、また別の大きな問題だと思います。例えば今後、既存の「ノイラミニダーゼ阻害薬」に耐性を持つインフルエンザウイルスの大流行が起こった際には、異なる作用機序を持つ「バロキサビル」は文字通り人類の「切り札」となる可能性もある薬です。薬の長所・短所を正確に把握し、同種同効薬の優先順位を考えたり、その薬のここぞという「使いどころ」を考えたりするのも、薬剤師の大切な役割です。

意見④

利便性だけで新薬の意義を語らないために、周辺の論文も併せて読んで検証したい

この論文と補遺の結果から、有症状期間はプラセボ>バロキサビル≒オセルタミビルであり、インフルエンザウイルスの数や力価が減少していく速さはバロキサビル>オセルタミビル>プラセボであることがわかります（しかし、「バロキサビル」は、一度下がった力価が上昇し、症状の悪化を招くかもしれないことを念頭に置いておきましょう⁵⁾）。有害事象に関しては、どの群とも発生頻度に有意な差はありませんでしたが、他の報告では、「オセルタミビル」はプラセボと比較して下痢になりやすいとされており⁶⁾、注意が必要かもしれません。

また、用法に関しては、「オセルタミビル」は1日2回5日間であるのに対し、「バロキサビル」は1回飲み切り終了という薬剤です。これは、「オセルタミビル」の半減期が5.1～7.0時間、「バロキサビル」の半減期が93.9時間というデータから設計されていると考えられます⁵⁾。ウイルス力価の上昇は服用4日頃から起こるため、薬の血中濃度が低下したことに起因しているのかもしれませんが。

利便性の高い週1回の製剤や1回飲み切りで終わる薬にも、落とし

穴があります。それは副作用が発生した時の対応が難しい、つまり効果同様に副作用も継続してしまうということです。このレスキューの手段として、血液透析が挙げられますが、「バロキサビル」はタンパク結合率が高く、血液透析で十分に除去できない可能性があります。

以上のことから、「バロキサビル」の方が「オセルタミビル」に比べてウイルス量の減少速度は速いですが、これが臨床的に益をもたらすとは言い切れず、むしろ安価で副作用への対応も簡単な「オセルタミビル」を第一選択として選んだ方が良いのかもしれませんが。そもそも抗インフルエンザウイルス薬は、治療に必要不可欠な薬でしょうか。この論文を見る限り、1日程度の症状改善しか利益をもたらさなさそうです（他の治療薬でも同様な結果が得られています^{6,7)}。患者の希望に応じて、使用する・しないを決めても良いと思います。

では、「バロキサビル」の使い道はないのでしょうか。例えば定期的な内服が難しい患者への使用は良い選択肢になるかと思います。ただし、その患者が高齢者である場合、データが不十分という点が推奨できない要因になることも念頭に置いておきましょう。また、他の薬剤が効かない場合の切り札として、とっておくことも重要です。今後、ノイラミニダーゼ阻害薬に耐性を持ったウイルスが出てきた時に、作用機序の異なる「バロキサビル」が良い適応になるかもしれません。利便性の高さだけで「バロキサビル」の使用を判断するのではなく、適用できる患者を十分考慮した上で検討することが良いと思います。

【参考文献】

- 1) N Engl J Med. 2018; 379: 975-977. PMID: 30184452
- 2) Clin Infect Dis. 2019. pii: ciz908. PMID: 31538644
- 3) Euro Surveill. 2019; 24. PMID: 30670142
- 4) FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION. No: 210854Orig1 s000.
- 5) ゾフルーザ[®]. インタビューフォーム.
- 6) Cochrane Database Syst Rev. 2014; (4) : CD008965. PMID: 24718923
- 7) Health Technol Assess. 2016; 20: 1-242. PMID: 27246259

介護施設に居住している認知症患者の肺炎に対する、抗菌薬投与の有益性

Arch Intern Med 2010; 170: 1102-1107. PMID: 20625013

日本でも、2025年には65歳以上の約5人に1人が認知症になるとの推計が内閣府から出され、多くの人は認知症の状態で終末期を迎えることが予想されている。特に認知症患者の肺炎では、その家族が感染症治療に関する意思決定を迫られる機会も多いが、感染症ならば抗菌薬を使えばそれで解決するというものでもない。治療によって期待できるメリットは具体的にどの程度のものなのか、死亡率や生存期間だけでなく、QOL（生活の質：Quality of Life）の観点から考えることも重要である。

研究デザイン：コホート研究（▲1）（アメリカ）

対象：P	介護施設に居住している認知症患者の肺炎（n=225）
介入：E	抗菌薬あり [経口治療、筋注治療、点滴治療（入院含む）] （n=205）
対照：C	抗菌薬なし（n=20）
結果：O	生存率、QOL（SM-EOLD（▲2））
期間：T	最大18ヶ月

結果

- 抗菌薬治療群は無治療群と比べ、生存期間が平均273日長い
- 死亡率
 - 経口 HR=0.20 [95% CI: 0.10-0.37] (▲3)
 - 筋注 HR=0.26 [95% CI: 0.12-0.75]
 - 点滴 HR=0.20 [95% CI: 0.09-0.42]
- 抗菌薬治療を受けた患者は、終末期のQOLが低下（※ SM-EOLD）
 - 抗菌薬治療なし：39.4
 - 抗菌薬治療あり：34.0（経口）、33.8（筋注）、30.5（点滴・入院）

◆1) コホート研究

研究対象となる集団を、ある要因に曝露された集団（例：喫煙）と、曝露されていない集団（例：禁煙）とに分けて一定期間追跡し、特定の疾患の発症率や死亡率などを比較調査する研究手法のこと。現時点から未来に向かってデータを収集・分析する「前向きコホート」と、現時点から過去に遡って既存のデータを収集・分析する「後ろ向きコホート」とがある。

◆2) SM-EOLD : Symptom Management at End-of-Life in Dementia scale

終末期の快適さや緩和治療の指標の1つ。0～45点でスコア化し、高値であればあるほど、快適化や緩和が達成できていることを示す。

◆3) HR : Hazard Ratio (ハザード比)

発症・死亡などのイベント発生率を比較する際に用いられる指標。治療Aと治療Bのハザード比が1.0であれば、2つの治療でイベント発生率に差がないと判定される。今回の論文では、抗菌薬（経口）治療のハザード比が0.20となっているため、抗菌薬（経口）治療は無治療に比べて死亡リスクを80%減少させることを意味する。



Break Time ～論文を読む時の Tips～

「PECO」

PECOとは「Patient どのような患者を対象に」「Exposure/ Intervention：どんな曝露／介入を行うと」「Comparison：何と比べて」「Outcome：どうなるのか」の4要素の頭文字です。論文を読む時も、日常業務の中で疑問を感じた時も、情報を一旦このPECO形式で整理するとわかりやすくなります。

患者の「人生観」を共有できていなければ、治療方針は決められない

超高齢の肺炎患者に抗菌薬治療を行うか否かは、答えの出ない問題の1つとしても有名です。答えが出ない最大の理由は、抗菌薬治療によって得られるものと失われるものがあり、どちらを重要視するかはその人の思想や人生観といったものによって、あるいはその選択を行う状況やタイミングによっても大きく変わる可能性があるからです。

例えば本研究では、抗菌薬治療は延命に有用である一方、その代償としてQOLの低下が起こることが示されています。この場合、「延命」と「QOL」のどちらを選ぶかという選択を迫られることになります。しかし、類似研究では、認知症患者の肺炎による臨死状況の苦痛は抗菌薬治療によって軽減できるとする報告¹⁾や、認知症患者の誤嚥性肺炎に対して抗菌薬治療を行わないことは、認知症や肺炎の重症化や脱水リスクの上昇と関連するという報告²⁾もあり、抗菌薬治療を行わない＝質の高い余生を送るための選択、と一概に言うこともできないようです。そのため、治療方針を決めようと思った際には、患者本人がどんな治療・療養を希望しているのか、という情報がとても重要になってきます。こうした患者本人の希望には、その人自身がどういった人生を送りたいか、といった「人生観」も大きく影響します。

急に病院へ入院することになった際、恐らく病院のスタッフはほとんど初対面のはずです。ところが人間というものは、たとえ医療従事者が相手であっても初対面の人と混み入った話をしようとはあまり思いません。だからこそ、日頃から定期的に顔を合わせている薬局の薬剤師が少しずつ信頼関係を築けていれば、いざという時に「患者の人生観」という極めて重要な情報を薬局から病院へ提供する、ということも可能になると考えています。

なお、認知機能が保たれている高齢者に対するインタビュー調査では、誤嚥性肺炎を繰り返した場合には73.1%の人が抗菌薬治療を希望する、という報告があります³⁾。「あえて抗菌薬治療を希望しない」という選

択をする人は、まだまだ少数派なのかもしれません。

意見②

終末期の肺炎治療、それは誰のための、何のための治療なのかを考えるきっかけに

この論文を初めて読んだ時はとても複雑な気分になりました。私の勤める病院では、今回の研究対象となったような高齢施設入所者が肺炎を患い入院となることがよくあります。その治療経過で亡くなってしまうこともありますし、治癒して退院となることもあります。しかし、治癒した場合でも後に再発・再入院となるケースも多く、その度に考えさせられます。これは誰のための治療なのか、果たして本人はこの治療を望んでいるのだろうか、と。

本試験の結果で注目すべきポイントの1つは、副次評価項目(▲4)の「SM-EOLD スコア」だと考えます。あくまでスコアであり解釈が難しいのですが、抗菌薬非使用群と比較して抗菌薬使用群で有意な減少、つまりQOLの低下が認められています。その一方で、主要評価項目である「90日の生存割合」は抗菌薬非使用群32%、抗菌薬使用群56~64%と、抗菌薬非使用群で大幅に低くなっています(ただしこれは、抗菌薬を使用しても4割程度は90日以内に死亡してしまうとも解釈できます)。さらに、 Kaplan-Meier 曲線(▲5)を見ても抗菌薬使用群

▲4) 副次評価項目(セカンダリーエンドポイント)

その臨床試験で最も明らかにしたい評価項目(主要評価項目:プライマリーエンドポイント)とは別に設定する、補助的な評価項目のこと。主要評価項目の結果は今回の研究で検証された仮説=1つの事実だが、副次評価項目の結果は今回の研究で新たに立てられた仮説(本来は別の試験で「主要評価項目」として検証される必要がある)のため、結果の解釈には注意が必要。

▲5) Kaplan-Meier 曲線

時間経過に伴う生存率の推移をわかりやすく表現するために、縦軸に生存割合、横軸に時間を取り、2群の生存割合を比較する時などによく用いられるグラフ。曲線というより階段状のグラフになっており、段が下がったところは死亡などのイベントが発生したタイミングと捉えることができる。

の生存期間延長は明らかですし、本文中には、調整後平均生存期間は273日延長した、との記載もあります。抗菌薬を使用することで、ある程度の生存期間の延長は期待できそうです。

私の職場では、こういったエビデンスを参照しながら、主治医より家族に対して「次の肺炎の時は抗菌薬を使わず、自然に任せることも考えてみませんか」といった説明が行われることもあります。本人はもっと長生きしたいのかもしれませんが、治療を苦痛に感じているのかもしれませんが、真意は本人にしかわかりません。もちろん治療を選択される家族もいらっしゃいますし、その時は決断できなくとも、何度も肺炎を繰り返していく中で徐々に決心がついていくこともあります。現在、「人生会議」という名称にてACP (advance care planning) の啓発が進んでいますが、事前に終末期の治療方針を決めるよう求められた場合の対応を協議しておくことも重要かと思います。

また、抗菌薬の使用は耐性菌の発現と密接な関係があり、抗菌薬を繰り返し使用することは耐性リスクにもつながります。「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」⁴⁾ にもあるように、抗菌薬の使用量の減少および耐性率の低減は喫緊の課題であるという観点からも重要な問題なのかもしれません。

意見③

もしもの時の人生会議（アドバンス・ケア・プランニング）に向けて、患者とも共有したい情報

この研究は、進行した認知症患者の肺炎に対して抗菌薬治療がどんな影響をもたらすのか、抗菌薬の効果を生存期間とQOLの面から見たものです。本来、薬の効果を比較する場合はRCTを行いたいところですが、肺炎に対して抗菌薬を使わない群を設けるとするのは倫理的な面から難しく、観察研究となっています。結果は、抗菌薬を使用すると生存期間は延長するがQOLは低下するというものでした。

では、この論文をどう解釈し現場にどう活かすことができるでしょう

か。繰り返す高齢者の肺炎に遭遇することは決して少なくないはずです。まずこの研究に組み入れられた対象者を見てみると、60歳以上、Cognitive Performance Scoreで認知機能の低下がsevereもしくはvery severe、Global Deterioration Scaleで7/7（家族を認識できない、排泄も含めて他者依存しているなど）と重度の進行性認知症であり、単なる高齢者ではないところに注意が必要です。そして論文のTable 1にはDo-not-hospitalized (DNH) order（入院しない意思表示）という記載があり、このDNHをあらかじめ意思表示している患者が約半数に上るあたりも、日本と海外では医療を取り巻く状況に大きな違いがあることを改めて感じます。

他にも、点滴用のルートが取れない、抜針してしまうなど静注抗菌薬が使用できないケースは少なくないですし、嚥下が困難で経口薬の内服も難しいといったケースにもよく遭遇します。この論文からは少なくとも肺炎＝抗菌薬治療という「右に習え」の考えから、抗菌薬を投与しないという選択も許容できるかもしれない（ただし、よくある繰り返す肺炎にというわけではなく、あくまでも研究対象となったような重度の進行性認知症患者の肺炎の場合は）、と言えそうです。しかし、QOLが低下するとはいえ、生か死か。この一線は患者家族にとっても医療従事者にとっても、もちろん本人にとっても、当たり前ですがとてつもなく大きいものです。正直に言って、いざこの問題に直面した状況で抗菌薬による治療を選択しない、というのはなかなか難しいように感じます。

では、この研究をもってどうすればいいか。私なりの答えは、今、目の前の患者に対してというよりは、将来の、この研究と同じような状況に置かれた患者に抗菌薬による治療を望むかどうか、人生の最後をどのように迎えたいか、この論文から得られる情報を事前に患者と共有し、ともに考えるために使えたらいいなと思います。今の患者ではなく未来の患者へ、そんな使い方ができるのではないのでしょうか。

後悔のない選択を家族がするために、薬剤師にできることは何かを考えた

本研究では、介護施設に入居中の進行した認知症患者が肺炎を患った際に、抗菌薬を投与された場合（経口、筋肉内、静脈内の3経路）と投与されなかった場合とを比べると、投与された群の方が平均273日間長生きしましたが、症状の緩和が達成できているかを示すスコアでは、抗菌薬を投与されなかった群の方が良好という結果が示されました。

そもそも、肺炎を患うこと自体にも患者の不快感はあるはずです。「不快感」について掘り下げてみましょう。不快感は、他の原因による死よりも、肺炎が原因である死の直前に高い傾向にあります。肺炎では、抗菌薬治療の有無とは関係なく、特に呼吸困難の問題が認知症患者に大きな苦痛をもたらします⁵⁾。また、患者家族の96%は「快適さ」をケアの大切な目標と捉えていますが、認知症の終末期には、呼吸困難、痛み、褥瘡、動揺、誤嚥といった症状が「不快感」を増悪させます⁶⁾。これらの知見から、主に呼吸の苦しさを取り除くケアをできれば、患者の「不快感」を和らげ、患者家族にとっても納得できる選択ができたと言えるかもしれません。こうした患者の予後や今後の臨床像を、患者家族が医療従事者とのカウンセリングによって理解することができれば、人生最後の日々に、利益が疑わしい介入を避けることができる可能性があります⁶⁾。

さらに、死が差し迫っている場合でも、肺炎を患う認知症患者は経口抗菌薬を服用することで「不快感」を減らすことができる可能性があります⁷⁾。一方、日常的に見られる誤嚥性肺炎を例に、誤嚥に伴う肺の変化を考慮すると、抗菌薬を開始する必要はない場合が少なからず存在するという見解もあります。また、点滴治療から開始となっても、内服可能なら、早期にスイッチすることを検討することも大切です⁷⁾。

ここで、こうした認知症患者の治療や、今後の様々な問題を決定していかなければならない家族に焦点を当ててみましょう。認知症患者を抱える家族には、罪悪感という思いが染み付いている可能性があることを

考慮する必要があります。家族の多くは「道徳的責任の放棄」や「差し迫った代理の意思決定による重責」に起因する罪悪感を表明し、うつ病や心理的負担のリスクが高いという報告がある^{8,9)}からです。そのため、本研究は既に罪悪感を抱える家族に、諸刃の刃を向ける可能性があることを理解しなくてはなりません。

薬剤師は、家族が抱えるこれらリスクも念頭に置くことで、患者の苦痛をできるだけ軽くすることと併せて、家族に対しても後悔のない納得できる選択を考えることのお手伝いができるのではないのでしょうか。

【参考文献】

- 1) Scand J Infect Dis. 2009; 41: 143-151. PMID: 19065450
- 2) Arch Intern Med. 2002; 162: 1753-1760. PMID: 12153379
- 3) Intern Med J. 2003; 33: 345-349. PMID: 12895164
- 4) 厚生労働省. 薬剤耐性 (AMR) 対策について.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>
- 5) J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 1681-1688. PMID: 12366622
- 6) N Engl J Med. 2009; 361: 1529-1538. PMID: 19828530
- 7) 岸田直樹. 誰も教えてくれなかった「風邪」の診かた. 医学書院. 2019. 3-308.
- 8) Int J Older People Nurs. 2019; 14: e12227. PMID: 30793838
- 9) Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012; 26: 254-259. PMID: 22037596

【編著者プロフィール】

兎島 悠史 (こじま ゆうし)

2011年に京都薬科大学大学院を修了後、薬局薬剤師として活動。日本薬剤師会 J-PALSCL6。Fizz-DI 代表、株式会社 sing 取締役。

「誤解や偏見から生まれる悲劇を、正しい情報提供と教育によって防ぎたい」という理念のもと、Web や SNS を使った情報発信・共有、メディア監修などにも携わる。

主な著書に、『薬局ですぐに役立つ薬の比較と使い分け 100 (羊土社)』『OTC 医薬品の比較と使い分け (羊土社)』がある。

上田 昌宏 (うえだ まさひろ)

2013年兵庫医療大学薬学部卒業、薬学博士。兵庫医科大学病院薬剤部勤務を経て、2019年4月より摂南大学薬学部に着任。2019年度日本薬学教育学会 教育研究奨励賞受賞。

卒業後すぐにEBMに触れ、その魅力を伝えたくEBM普及活動を行っている。活動中に教育研究に魅せられ、EBM普及活動とともに薬学教育研究に奔走中。

・協力

青島 周一 (あおしま しゅういち)

2004年城西大学薬学部卒。保険薬局勤務を経て2012年より医療法人社団徳仁会中野病院勤務。NPO法人 AHEADMAP 共同代表。

主な著書に、『視野を広げるエビデンスの読み方—医学論文を読んで活用するための10講義— (中外医学社)』『医療情報を見る、医療情報から見る—エビデンスと向き合うための10のスキル (金芳堂)』『デマ情報にもう負けない! おもしろ医学論文イッキ読み (ライフサイエンス出版)』がある。

1日1論文、30日で、薬剤師としてレベルアップ！
医学論文の活かし方

2020年11月1日 第1版第1刷 ©

編著……………児島悠史 KOJIMA, Yushi

上田昌宏 UEDA, Masahiro

発行者……………宇山閑文

発行所……………株式会社金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地

振替 01030-1-15605

電話 075-751-1111 (代)

<https://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組版……………株式会社データボックス

印刷・製本……………モリモト印刷株式会社

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1843-3

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。