

薬物治療におけるクリニカルクエスチョン の解決に向けた研究手法

榎屋 友幸

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

研究紹介

薬物治療におけるクリニカルクエスチョン の解決に向けた研究手法

榎屋 友幸

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： クリニカルクエスチョン, clinical pharmacist-scientist, 後ろ向きコホート研究, 多変量ロジスティック回帰分析, 傾向スコアマッチング

要 旨

近年、臨床薬剤師の役割が評価され、臨床現場では、薬剤師が薬物治療に介入する機会が増加している。臨床薬剤師がより深く薬物治療に介入することで、これまでとは異なる視点で新しいクリニカルクエスチョンが見いだされていくものと期待される。例えば、症例報告はクリニカルクエスチョンの原点であることが多々あるが、近年では臨床薬剤師が共著者として加えられている症例報告の論文数が増加傾向である。臨床現場で見出されたクリニカルクエスチョンを解決して得られた知見は臨床応用へ直結する可能性が高い。そのため、クリニカルクエスチョンを見出すだけでなく、解決することで新しい知見を見つけることができる臨床薬剤師（clinical pharmacist-scientist）は医療の発展のために期待されると考えられる。本稿では、臨床薬剤師の研究が活性化していくことを期待し、筆者がこれまで行ったクリニカルクエスチョンの解決に向けた様々な研究手法を紹介する。

1. はじめに

本邦では、2006年より薬学教育が、4年制から6年制へ移行し、2010年には、厚生労働省医政局通知（医政発0430第1号）において、薬剤師が主体的に薬物療法に参加することの有益性が指摘された。2012年の診療報酬改定では、薬剤師が病棟で行う業務が評価され、病棟薬剤業務実施加算が新設された。すなわち、臨床と研究の両面において、薬剤師が薬物療法へ積極的に介入することが期待され、体制が整えられてきた。そして、その期待に薬剤師がこたえ、臨床における薬剤師の能力はますます上昇していると考えられる。

クリニカルケースチョンとは、臨床家が日々の診療や治療を行っているうえで直面する臨床的な疑問や解決することが望まれる重要な課題のことである。クリニカルケースチョンの解決を目的に研究を行うことは、臨床への応用に直結する可能性が高い。医学・生命科学に関する文献データベース PubMed において、日本人の病院薬剤師が共著者に含まれている Case Report の学術論文の掲載数を検索すると、2014年以降では増加傾向がみられる（図1）。Case Report は、クリニカルケースチョンに繋がる重要な要素を含んでいる学術論文であるため、このデータから、臨床薬剤師によって初めて見出されているクリニ

カルクエスチョンが増加していると期待できる。

臨床と研究の両方の知識を活用し、クリニカルケースチョンを解決していく臨床薬剤師は、アメリカでは clinical pharmacist-scientist と呼ばれている。臨床薬剤師がクリニカルケースチョンを見出すだけでなく、解決する研究能力も有していれば、さらなる医療の発展のために期待されている。

クリニカルケースチョンを解決するための研究手法には、統計学的手法を用いる以外に基礎的検討を加える研究手法など様々な方法がある。そこで、本稿では、筆者が臨床薬剤師として三重大学医学部附属病院薬剤部に勤務していた際に、日常臨床において見出したクリニカルケースチョンを解決するために行った研究を紹介する。

2. クリニカルケースチョンの解決に向けた研究例

2-1. 多変量ロジスティック回帰分析と傾向スコアマッチングを合わせた後ろ向きコホート研究

後ろ向きコホート研究は、ある患者集団をこれまでに得られてきた情報だけで調査する研究方法である。後ろ向きコホート研究は新たに介入することなく調査できるため、クリニカルケースチョンに対する仮説を一番初めに検

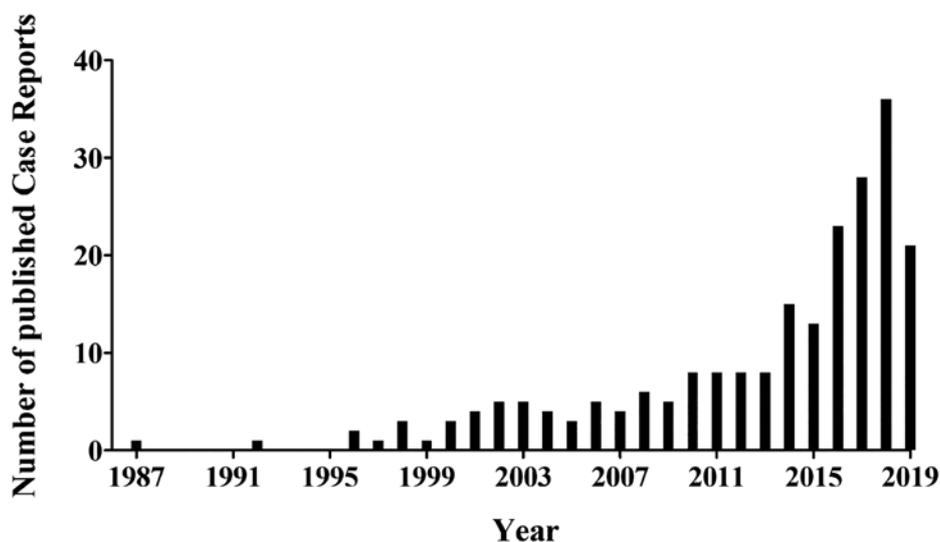


Figure 1 共著者に日本人の病院薬剤師が含まれている Case Report の論文掲載数の推移

2020年5月14日に PubMed で検索できた Case Report の著者に、日本人の病院薬剤師が含まれている論文の掲載数をカウントした。

証するうえで行いやすい研究デザインである。

多変量ロジスティック回帰分析とは、例えば、ある疾患を発症する危険性として考えられる複数の因子（検査値など）が、どの程度の強さでその疾患の発症に寄与するかを分析する統計学的分析方法である。多変量ロジスティック回帰分析を行うことで、ある疾患の発症の危険因子を探索することができる。

傾向スコアマッチングとは、後ろ向きコホート研究のために集めてきた患者集団を疾患あり群と疾患なし群に割り付けるときに、疾患の発症に関係する可能性のある複数の因子を両群間で数学的にマッチさせて、新たに患者集団を抽出する方法である。多変量ロジスティック回帰分析と傾向スコアマッチングを合わせて後ろ向きコホート研究の例を紹介する。

加齢やリウマチなどによる変形性関節症に対して、傷んだ関節を人工関節に置換する人工関節置換術が治療として行われている。下肢の人工関節置換術後は、足を動かす頻度が少なくなることや筋力が低下することで血流が停滞し、下肢静脈血栓症を発症する危険性が高くなる。下肢静脈血栓症を予防するため、人工関節置換術後は、血液が凝固することを予防するために抗凝固薬（活性化 X 因子阻害剤）による薬物治療が行われる。しかしながら、一定の頻度で、重大な副作用である出血性イベントを引き起こすことがある¹⁾。筆者が臨床薬剤師として整形外科病棟を担当していた際に、活性化 X 因子阻害剤による出血性イベントの危険因子を同定し、出血性イベントの危険性が高い患者を事前に抽出できれば、より安全に活性化 X 因子阻害剤による薬物治療を行うことができるのではないかと考えた。そこで、整形外科病棟にて、膝関節または股関節の人工関節置換術を施行した患者を抽出し、危険因子の候補となる検査値、患者背景を調査し、多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、活性化 X 因子阻害剤による出血性イベントの危険因子として、術後 1 日目の貧血が同定された。後ろ向きコホート研究の多変量ロジスティック回帰分析では情報バイアスを伴うため、結果の信頼性が一般的に低くなる。そこで、結果の信頼性を高めるため、傾向スコアマッチングによる再解析を行った。傾向スコアマッチングにより、

調査対象とした患者集団を術後 1 日目の貧血の有無によって分類し、調査可能な患者背景を可能な限り合致させた患者集団を無作為に抽出することができる。新しく作られた患者集団のサンプル数は減少することになるが、術後 1 日目の貧血の有無で、数学的に患者背景を合致させることができるため、恣意的に生じる情報バイアスを減少させることができる。両群において、術後日数に対する出血性イベントの発症率を Kaplan-Meier 法によって比較したところ、術後 1 日目の貧血を有する患者群では、有意に出血性イベントの発症率が高くなることを見出すことができた（図 2）²⁾。多変量ロジスティック回帰分析により同定された危険因子について、傾向スコアマッチングにより無作為に新たな患者集団を抽出して検証することで、結果の信頼性を担保した研究手法である。

2-2. 後ろ向きコホート研究から得られた仮説を基礎実験により検証した研究

院内感染症の一つとして、多剤耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症が知られている。MRSA は多くの抗菌薬に耐性を持つため、MRSA 感染症に対しては、MRSA に特化した抗菌薬（抗 MRSA 薬）による抗菌化学療法が行われる。抗 MRSA 薬の一つであるテイコプラニンは、他の抗 MRSA 薬と比較して副作用が少ない抗 MRSA 薬である。テイコプラニンが投与された後は、血中濃度が有効域を推移するように投与量を調節する。しかしながら、テイコプラニンの血中濃度が上昇しにくい患者がしばしばみられ、投与量調整に苦労させられることがある。テイコプラニンは血清中の主なタンパク質であるアルブミンと結合することが知られており、低アルブミン血症が血中濃度を上昇しにくくさせる要因であるとする報告がある一方³⁾、低アルブミン血症が要因として見いだされなかった報告も見られた⁴⁾。筆者は、後ろ向きコホート研究により、低アルブミン血症だけでなく、持続的な高血糖がみられる患者においても、テイコプラニンの血中濃度が上昇しにくくなることを見出した。そこで、被験者をさらに増やし、持続的な高血糖に着目して改めて解析を行った。まず被験者を低アルブミン血症の有無

および持続的な高血糖の有無で図3のように4群に分類した。調査の結果、低アルブミン血症かつ持続的な高血糖を有する患者では、他の3群と比較して、有意に投与量当たりのテイコプラニンの血中トラフ濃度が低かった(図4)。次に、持続的な高血糖がなぜテイコプラニンの血中濃度に影響するのかを調査した。文献調査を行った

ところ、いくつかの薬物において、アルブミンが糖化されることで、アルブミン結合率が低下することが報告されている⁹⁾。このことから、テイコプラニンのアルブミン結合力(結合親和定数 K_a)と糖化されているアルブミン濃度の割合の相関性を実験的に検討した。その結果、糖化されているアルブミンの割合が増加することで、テイコプラ

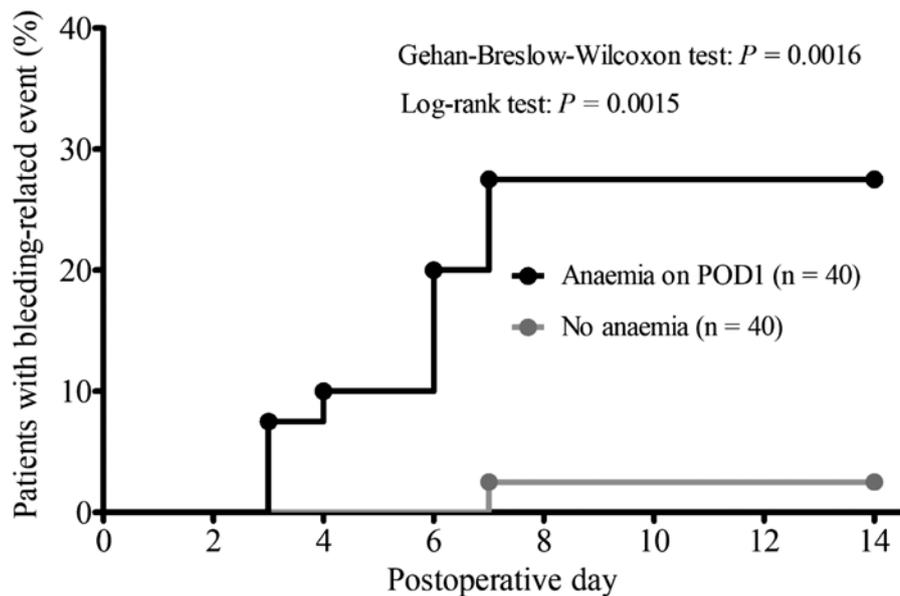


Figure 2 カプランマイヤー法による人工関節置換術後の出血性副作用の発症率の比較

横軸に術後日数、縦軸に出血性副作用を有した患者の割合をプロットし、術後1日目に貧血が見られる患者群と見られなかった患者群との間で、出血性副作用を有した患者の割合の経時的な差異の推移を比較した。Log-rank test および Gehan-Breslow-Wilcoxon test は、二群間に統計学的な有意差が認められるかどうかを検定する手法である。POD1: 術後1日目

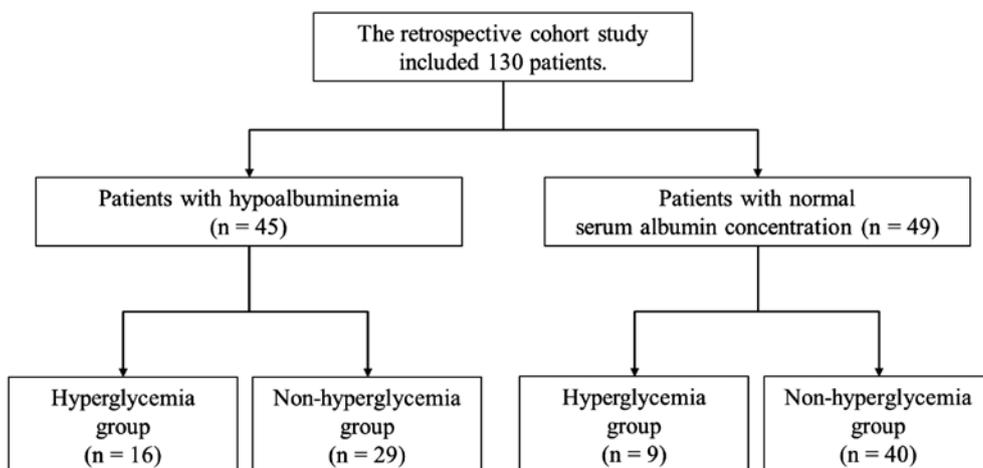


Figure 3 後ろ向きコホート研究における被験者の分類手順

ニンのアルブミンへの結合親和定数が低下していることを明らかにすることができた(図5)⁶⁾。この研究は、後ろ向きコホート研究で見出された仮説を、さらに実験的

に検証した研究手法であり、後ろ向きコホート研究だけでは信頼性が低い仮説を、より実験的に検証することで信頼性を向上させた研究手法である。

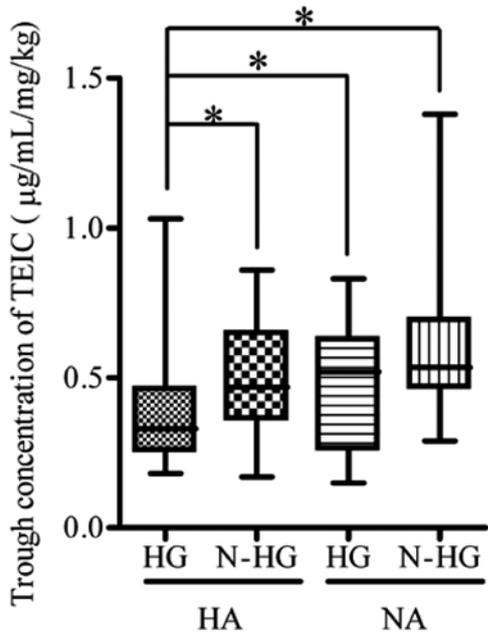


Figure 4 テイコプラニンの投与量当たりの血中トラフ濃度の4群における比較

統計解析は、Mann Whitney U-test (Bonferroni 調整) にて行った。
 * 群間で統計学的に有意差が認められることを意味する (有意水準 = 0.05)
 HG: Hyperglycemia patients
 N-HG: No hyperglycemia patients
 HA: Patients with hypoalbuminemia
 NA: Patients with normal serum albumin concentration

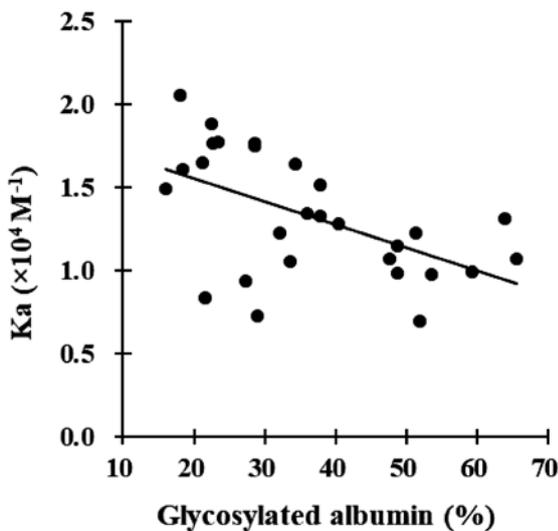


Figure 5 糖化アルブミン濃度の割合とテイコプラニン結合親和定数 K_a との相関性

糖化アルブミン濃度の割合とテイコプラニンの K_a との間に負の相関がみられた。

2-3. 実臨床を想定した動物実験による薬物動態学的研究

急性薬物中毒の原因薬物には、抗精神病薬や向精神薬などの中枢神経系に作用する薬物が多い。このような中枢神経系に作用する薬物は、脂溶性が高く、肝臓で代謝される薬物が多い。急性薬物中毒の治療の原則は、腸管からの吸収を遅延させることおよび原因薬物の排泄促進である。しかしながら、脂溶性が高く、肝臓で代謝される薬物の排泄を促進させる治療方法は、いまだ確立されていない。一方、静注用脂肪乳剤は、静脈栄養として投与される大豆油トリグリセリドで構成される人工脂肪粒子を成分とした栄養輸液である。この人工脂肪粒子が脂溶性の高い物質を取り込むことができるため、急性薬物中毒の治療に応用できると期待され、適応外使用として急性薬物中毒の治療のために投与されることがある(図6)。

筆者が救命救急センターで臨床薬剤師をしていたとき、抗精神病薬の1つであるリスペリドンを大量服薬した症例を経験した。この症例は、救急外来に搬送された後、心肺停止状態となった⁷⁾。リスペリドンは、腸管から吸収された後、パリエリドンに代謝されて全身に循環する。パリエリドンは、中枢神経以外に心臓にも作用し、濃度依存的にQT延長を引き起こすため、リスペリドンの急性薬物中毒では、心停止に至る症例が複数報告されている。また、パリエリドンによる原因不明の心停止が多数報告され、厚生労働省から安全性情報が発出されている。この症例もリスペリドンの大量服薬により心停止に至ったと考えられた。事実、パリエリドンの血中濃度を測定したところ、高い血中濃度であった。リスペリドンやパリエリドンは、多くの患者に使用されている抗精神病薬であり、急性薬物中毒の原因薬物として非常に重要であると考えられている。そこで筆者は、パリエリドン中毒に対する静注用脂肪乳剤の有効性について検証した。

臨床中毒学の分野では、薬物治療に対する臨床研究

を行うことは極めて困難である。その理由として、臨床試験を行うために、同じような背景を持つ患者集団を集めることが困難であることが挙げられる。そこで、脂肪乳剤の有効性を評価するために、臨床現場にできるだけ近い状況を動物モデルで作成することにした。ラットの動脈と静脈にカテーテルを挿入し、拘束することなく、静脈から静注用脂肪乳剤を持続投与し、動脈から経時的に採血できるようにラットに手術を施し、経口でパリペリドンを投与することで急性パリペリドン中毒のモデルラットを作

成した。このモデルラットを使用し、一般的な薬物治療である細胞外輸液の持続静脈投与をコントロールとして、静注用脂肪乳剤によるパリペリドンの体内動態への影響を検証した。その結果、パリペリドン投与しているラットでは、細胞外輸液を投与しているラットと比較して、パリペリドンの分布容積が低下した。その一方で血中消失半減期は延長していた（表1）⁸⁾。以上の結果から、パリペリドンに対して脂肪乳剤は、心臓などの組織移行性を低下させると考えられたが、持続投与では半減期を延

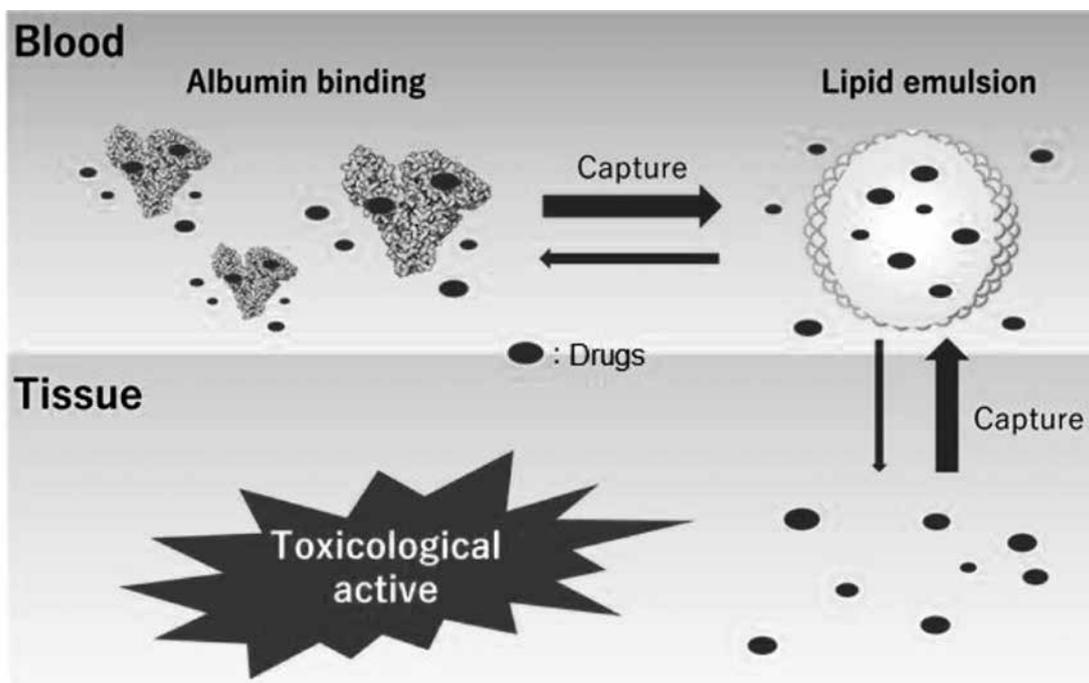


Figure 6 人工脂肪粒子による急性薬物中毒の治療のメカニズム
人工脂肪粒子が血液中の薬物と組織中の薬物を補足することで薬物の中毒作用を低下させると考えられている。

表 1 急性中毒ラットモデルによる脂肪乳剤と細胞外輸液の持続投与におけるパリペリドンの薬物動態の違い

	AR (n = 6)	ILE (n = 6)	p value
t _{1/2} (h)	2.2 [0.4]	4.1 [0.9]	0.02
Vd/F (ml/g)	32.9 [13.9]	16.5 [4.0]	0.14

データは、平均値 [標準偏差] で示している。
p-value: 有意確率 (0.05 未満であれば、統計学的に有意な違いがあると考えられる)

ILE: 静注用脂肪乳剤を投与したラット
AR: 細胞外輸液を投与したラット
t_{1/2}: 血漿パリペリドン濃度の消失半減期
Vd/F: 経口投与時のパリペリドンの分布容積

長させてしまうため、持続投与とは異なる投与方法を検討していく必要があると考えられた。この研究は、疫学調査や臨床研究では解決しにくい課題に対して、動物実験により解決を試みた研究手法である。臨床の知識を有する clinical pharmacist-scientist が、より臨床に近づくように基礎実験をコーディネートすることで、その結果を臨床応用に直結できるようにすることが期待できる実践例である。

3. おわりに

日本では、臨床薬剤師による研究はまだ盛んに行われているとは言えない。その原因としては、研究を実施するための労力や時間を確保できないことが考えられる。しかしながら、前述したとおり、クリニカルクエスチョンの解決は臨床に直結するため、解決によって得られた情報は、極めて有用である可能性が高い。薬物療法におけるクリニカルクエスチョンを解決するために研究を行う臨床薬剤師がさらに増え、クリニカルクエスチョンのための研究が、臨床薬剤師の仕事の一環となる時代が到来することを筆者は期待する。そして、大学教員として臨床薬剤師と連携し、クリニカルクエスチョンの解決に向けた臨床薬剤師の研究を活性化させていきたい。

引用文献

- 1) Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG, Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med.* 2001; 18: 1305-1310.
- 2) Enokiya T, Hasegawa M, Morikawa Y, Muraki Y, Sudo A, Okuda M. Postoperative anaemia is a risk factor for bleeding-related event in thromboprophylaxis using fondaparinux sodium injection after total knee or hip arthroplasty. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43: 266-271.
- 3) Ogawa R, Kobayashi S, Sasaki Y, Makimura M, Echizen H. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013; 51: 357-366.
- 4) Nakayama K, Gemma H, Kaibara A, Niwa T. Population pharmacokinetics of teicoplanin in adult patients. *Jpn J Chemother.* 2006; 54: 1-6.
- 5) Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie.* 2011; 93: 645-658.
- 6) Enokiya T, Muraki Y, Iwamoto T, Okuda M. Changes in the pharmacokinetics of teicoplanin in patients with hyperglycaemic hypoalbuminaemia: impact of albumin glycosylation on the binding of teicoplanin to albumin. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 46: 164-168.
- 7) Ito A, Enokiya T, Kawamoto E, Iwashita Y, Takeda T, Ikemura K, et al. Two cases of life-threatening arrhythmia induced by risperidone: evaluation of risperidone and 9-hydroxy-risperidone concentrations. *Acute Med Surg.* 2017; 4: 341-343.
- 8) Enokiya T, Zhang E, Ikemura K, Muraki Y, Iwashita Y, Iwamoto T, et al. Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: a potential emergency treatment for paliperidone intoxication. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 109: 217-222.

— プロフィール —

榎屋 友幸 鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科・准教授
博士（医学）

〔経歴〕2004年東邦大学薬学部薬学科卒業，2006年横浜市立大学大学院総合理学研究科生体超分子システム科学専攻博士前期課程修了，2007年三重大学医学部附属病院薬剤部薬剤師，2015年三重大学大学院医学系研究科博士（医学）取得，2018年より現職。〔専門〕医療系薬学，臨床薬学，医薬品情報学。

Several study approaches for resolving clinical questions of pharmacotherapy

Tomoyuki ENOKIYA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science

Key words: clinical question, clinical pharmacist-scientist, retrospective cohort study, multivariate logistic regression analysis, propensity score matching

Abstract

In recent years, the role of clinical pharmacists has been recognized, and the opportunities for involvement of pharmacists in drug treatment have increased. As clinical pharmacists involve more deeply in drug therapy, it would be expected that clinical pharmacists find new clinical questions. For example, the number of case report articles in which it includes pharmacists as co-authors is on the rise for the last several years. The case reports might provide important clinical questions. The knowledge got by resolving the clinical questions apply to clinical practice directly. Therefore, clinical pharmacist-scientist who can not only find clinical questions but also find new knowledge by resolving them, would be expected to advance healthcare. In this paper, we introduce several study approaches for resolving clinical questions. We hope that this paper contribute to developing the study by clinical pharmacists.