

名郷先生、

臨床に役立つ

論文の読み方を



読むだけじゃ
だめなんだけどね…

教えてください！



著

名郷直樹

武蔵国分寺公園クリニック

鹿野泰寛

多摩総合医療センター 救急・総合診療科

日本医事新報社

3 コホート研究の読み方, 教えてください! part 1



セフトリアキソンとランソプラゾールの併用ってダメなんですか？



今回はこの論文を読みたいです。この論文はSNSで流れてきて知った、セフトリアキソンとランソプラゾールを併用すると、不整脈が増えて死亡率が上昇するという観察研究です*¹。セフトリアキソン+ランソプラゾールの組み合わせはありふれたもので、「そんなことはないだろう」と最初は思っていたのですが、いろいろな先生がシェアしていたので気になっていました。それ以降、ランソプラゾールを飲んでいる患者に抗菌薬を投与するとき、この論文の話がいつも頭にちらつくようになったので、一度しっかり名郷先生と一緒に読んで、理解しておきたいと思いました。

JAMA Network | Open.

Original Investigation | Pharmacy and Clinical Pharmacology

Ceftriaxone and the Risk of Ventricular Arrhythmia, Cardiac Arrest, and Death Among Patients Receiving Lansoprazole

Anthony D. Bai, MD, MSc; Amelia Wilkinson, MD, MSc; Aws Almufleh, MBBS, MPH; Mandip Rai, MD, MSc; Fahad Razak, MD, MSc; Amol A. Verma, MD, MPhil; Siddhartha Srivastava, MD, MSc



PPI (Proton Pump Inhibitor) を飲んでいる人にセフトリアキソンを使うシチュエーションは臨床でも頻繁に遭遇するので、今回はシナリオを用意してみました(表1)。この論文を読んだ後に、皆で考えてみよう。

* 1 この論文のIntroductionに書いてあるのだが、セフトリアキソンとランソプラゾールの併用による相互作用によって、Kチャネル阻害作用が生じQTが延長するという病態生理が背景として知られている。不思議なことにランソプラゾール以外のPPI+セフトリアキソンではそのようなことは起こらないようだ。(Bai AD, Wilkinson A, Almufleh A, et al: Ceftriaxone and the Risk of Ventricular Arrhythmia, Cardiac Arrest, and Death Among Patients Receiving Lansoprazole. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2339893. PMID: 37883084)

表1 症例

・75歳男性, 5年前より, 脳梗塞でアスピリン, ランソプラゾール内服中 ・2年前に胃潰瘍からの出血で入院 ・今回肺炎で入院, セフトリアキソンも治療薬のひとつ ・ランソプラゾールとセフトリアキソンの併用で他のPPIより心室性不整脈が多いという報告も耳にした	
Q1	この人にどう説明しますか？
Q2	治療を変更しますか？



最初に少し, 「EBMの5つのステップ」をおさらいしましょう(➡1章1 表4, 16頁参照)。1つ目のステップは「問題の定式化」。この際, 治療の疑問のカテゴリ (type of clinical question) とその疑問について求めるべき研究デザイン (Type of study design) も考慮して, PECOTの形で定式化するといいよ。治療のときはRCTやRCTのメタ分析が良いということだった。でも今回は副作用に関する疑問なので, 少し戦略が異なっていて, 求めるデザインは必ずしもRCTではなく, コホート研究や症例対照研究, 場合によっては症例報告が決定的な意味を持つこともある*²。「副作用について見るときは多様な研究デザインを求めていく必要がある」(表2, 3) ことを知っておこう。

表2 疑問のタイプと適した研究デザイン

治療	RCT
診断	感度・特異度, 臨床予測指標
予後	コホート研究
副作用	コホート研究, 症例対照研究, 症例報告を含め何でも

- ・RCT が常に良いわけではない。
- ・どんな場合もメタ分析があると良い。

表3 治療と副作用のEBM実践の違い

	治療	副作用
情報収集	RCTとそのメタ分析	観察研究や症例報告も含めて網羅的に
批判的吟味	・厳しく ・治療効果を過大評価しやすい	・簡便に ・副作用を過小評価しやすい

* 2 たとえば, アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬による乾性咳嗽は日本からの1例報告が発端である。再投与での再現性から, ACEと咳の関連が1例で十分に示されている。1頁足らずの論文だが, 200回以上も引用されている。[Sesoko S, Kaneko Y: Cough associated with the use of captopril. Arch Intern Med. 1985;145(8):1524. PMID: 3896184]



副作用を見るのに、RCTで副作用の発生率を見るのではダメですか？



ダメじゃないよ。副作用に関しては、RCTも含めて幅広く見たほうがいい。ただし、RCTの対象者は同意を得られた強く選択バイアスのかかった集団であるのに対して、ランダム抽出した対象における観察研究の選択バイアスは小さく、外的妥当性（一般化可能性）もRCTより高いと言える。ほかにも、RCTは治療効果に対する有意差を検出できる中での最小規模で計画されるから*³、稀な副作用は検出されないという限界もある*⁴。ではさっそく、各自論文を読んでみましょう。



（各自3分間黙読）

今回の論文のabstractとその日本語訳

Importance

The combination of ceftriaxone and lansoprazole has been shown to prolong the corrected QT interval on electrocardiogram. However, it is unknown whether this translates to clinically important patient outcomes.

セフトリアキソンとランソプラゾールの併用により、心電図上の補正QT間隔が延長することが示されている。しかし、このことが臨床的に重要な患者の転帰につながるかどうかは不明である。

Objective

To compare lansoprazole with another proton pump inhibitor (PPI) during ceftriaxone treatment in terms of risk for ventricular arrhythmia, cardiac arrest, and in-hospital mortality.

- * 3 RCTはとにかく大規模であることが良いことのように喧伝されることがあるが、大規模試験は、治療効果が少ないから有意差を出すためにやむなく大規模にするしかないだけであり、大規模RCT＝効果がわずかという側面がある。倫理的に言えば、介入研究は人体実験でもあるから、差が明らかになった段階で早期中止する必要があるし、計画段階でも参加人数は最小限にとどめる必要がある。
- * 4 たとえば、風邪薬に関して数十人～数百人単位のRCTで有効という結果が出て、数十万人に1人の稀ではあるが死につながるような副作用があれば、自然に治る風邪の治療としては不適切であり、そういう稀な副作用の検討はRCTだけでは不十分である。治験の結論のほとんどは「効果と安全性が確認された」と書かれているが、これは単に治験が行われた人数の中では、頻度として効果を上回るような副作用が観察されなかったという意味での安全性が確認されただけで、頻度が小さい重症な副作用は考慮されない。それは臨床試験後の観察研究やメタ分析に頼るほかない。

セフトリアキソン治療中のランソプラゾール使用を、心室性不整脈、心停止、院内死亡のリスクという観点から他のPPI使用と比較をすること。

Design, setting, participants

A retrospective cohort study including adult medical inpatients receiving ceftriaxone with lansoprazole or another PPI in 13 hospitals in Ontario, Canada, was conducted from January 1, 2015, to December 31, 2021.

2015年1月1日～2021年12月31日まで、カナダ・オンタリオ州の13の病院において、セフトリアキソンを投与されている成人の内科入院患者で、ランソプラゾールまたは他のPPIを併用された人たちについての後ろ向きコホート研究。

Exposure

Lansoprazole during ceftriaxone treatment vs other PPIs during ceftriaxone treatment.

セフトリアキソン治療中のランソプラゾール vs セフトリアキソン治療中のそのほかのPPI。

Main outcomes and measures

The primary outcome was a composite of ventricular arrhythmia or cardiac arrest that occurred after hospital admission. The secondary outcome was all-cause in-hospital mortality. Propensity-score weighting was used to adjust for covariates including hospital site, demographic characteristics, comorbidities, risk factors for ventricular arrhythmia, illness severity, admitting diagnoses, and concomitant medications.

一次アウトカムは入院後に発生した心室性不整脈または心停止の複合であった。二次アウトカムは院内総死亡とした。傾向スコア重み付けを用いて、病院の場所、人口統計学的特徴、併存疾患、心室性不整脈の危険因子、疾患の重症度、入院時の診断、併用薬などの共変量を調整した。



さて、内容を一緒に読んでいこうか。今回のようなコホート研究は、表4のポイントにしたがって読むといい。

表4 歩きながら論文を読む法（コホート研究編）

①	論文のPECOを読む
②	交絡因子の調整がされているか
③	代表的な集団が選ばれているか
④	アウトカムの測定は客観的で独立して行われているか
⑤	追跡率は十分か

表4 研究に招待された人における罹患率と死亡率

	罹患率 (unadjusted RR)	死亡率 (unadjusted RR)
今回の研究に招待された人 たち (invited)	0.86 (95% CI: 0.68-1.10)	1.12 (95% CI: 0.77-1.62)
招待を受けたあと実際に 検査を受けた人たち (participated)	0.68 (95% CI: 0.47-0.99)	0.61 (95% CI: 0.33-1.14)

Zelenのランダム化



さて、ここでinvitedとparticipatedの違いはわかる？ これは結構難しい論文なんだ。抄録だけだと全体像が理解できない。もう一度、先ほどの組み入れフロー図(図1)に戻って見てみよう。

これはZelenのランダム化と言い、1980年代頃によく行われた方法だ(➡Column 27「Zelenのランダム化の利点と欠点」参照)。たとえば、以前の抄読会で扱ったRCTのFigure 1(➡第1章2図2, 27頁参照)では、まず先に参加の同意を取り、同意が取れないものは除外された後でランダム化しており、これが普通のやり方だ。しかし、今回のZelenのランダム化では、組み入れた全員をまずランダム化してしまい、参加の同意を後から取るんだ。

Column 27 Zelenのランダム化の利点と欠点

Zelenのランダム化¹⁾の利点は、組み入れ対象患者全体で割り付けるので、一般的な患者、参加者を対象にしたプラグマティックな手法である点がまず重要である。また同意のプロセスを対象者が参加するかどうか委ねているので、同意をとるための労力が大幅に減少することも大きな利点である。

ただその反面、割付後に参加しない人が多く、ランダム化による交絡因子の排除が不完全になるし、どちらに割り付けたかを患者にも周知するため、盲検化や割付の隠蔽ができないという欠点もある。

交絡因子については観察研究同様、多変量解析によりある程度は対応可能であるが、多変量解析をする場合としない場合で乖離が起これば、観察研究と同様な解釈が必要になる。本文中でも述べたが、本研究が、RCTでは本来あまり必要のない多変量解析も行っている理由は、Zelenのランダム化を用いているためである。

しかし盲検化に関しては、現実の臨床では医療を知った上で医療を受けているので、盲検

化をしていないことは、よりプラグマティックであるという利点とも考えられる。また、どちらの介入に割り付けられるかわからないRCTに対して、既にどのような介入が行われるかわかった上で参加するのは、参加者の不安を軽減する面があり、より多くの人が参加してくれる可能性が高くなるという一面もある。

Zelenのランダム化には、厳しい組み入れ基準、除外基準で行われるRCTに対して、一般的な対象者をすべて組み入れることで、エビデンスープラクティスギャップを埋めるという機能がある。これは、これまで抄読会で取り上げてきた傾向スコアマッチング(➡第1章7コラム㉓「交絡因子の対応法のいろいろ」, 149頁参照)やビッグデータを用いてランダム化比較試験を模倣する新しいT2リサーチの1つであるtarget trial emulation²⁾などの手法とともに、再び頻繁に行われる手法になることが予想される。

- 1) Zelen M: A new design for randomized clinical trials. N Engl J Med. 1979; 300(22):1242-5. PMID: 431682
- 2) Hernán MA, Robins JM: Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol. 2016; 183(8):758-64. PMID: 26994063



何のためにですか？



研究だと説明をすると、一般の人が除けられて、そういった研究に興味がある人、貢献したいという人たちに限られてしまい、プラグマティックではなくなることがあるからだ。



そういうことに進んで同意してくれるような人たち、という選択バイアスがかかるのですね。



そう。そのバイアスを取り除くために、まずランダムに割付を行ってから同意を取るという手段を取る。これがZelenのランダム化だ。



Figure(図1)を見てみると、まず大腸がん検診の対象者269,870人の中から、同意を取る前にランダムに割付して120,000人ずつにわけると。そして、その人たちに「便中ピロリ菌抗原+便潜血のスクリーニング」と「便潜血のみのスクリーニング」の案内をそれぞれ送り、「検査を受けませんか？」と招待(invitation)したのですね。

9 医師への信頼，モチベーション

鹿野 ひと通りの問診と身体診察をしっかりと、検査でわかるような疾患では病態生理学的に説明が付かないような症状の患者さんに「心配いらないですよ」と言っても、そんな言葉は全然患者さんの耳には入らず、「とにかくMRIを撮ってくれ!」と言われる。そういう患者さんはたくさんいますよね。

名郷 いるいる(笑)。

鹿野 先日、ある病院のGoogle口コミを見ていたら、その病院の皮膚科に受診した患者さんがレビューを書いていました。近医から紹介されて皮膚科を受診したら、皮膚科医が皮疹をパッと見て、「この皮疹は全然心配いらないから検査もしなくて良いですよ」と言われたそうなんです。それに対して、「大きい病院だから精密検査をしてもらえと思ったのにガッカリした」ということが書いてありました。気持ちはとてもわかりますが、臨床医としては、医師の能力は全然信頼されていないのか…と残念に思う部分があります。「検査は出来ない」と判断できる皮膚科医のほうがよほど優秀だと思うのですが、患者は検査が一番だと思っていて、医師の臨床力に対する信頼はあまりない^{*21, 22}。そういうことに直面するとフラストレーションを感じることもあります。

名郷 考えるということに関して感情と切り離すのは難しいよね。でも、腹が立つことについて考えることも、また楽しいというメタレベルがある。私なんてしょっちゅう腹が立っているけれど、その腹が立っていることについてあれこれ考えることは楽しい、という次元がある。

* 21 ここにも、「個別の医師は信頼できないが、集団としての医療は信頼できる」というような、集団と個別という構図があるかもしれない。

* 22 患者の満足度と医療技術の質は相関しないという研究がある。〔Chang JT, Hays RD, Shekelle PG, et al: Patients' global ratings of their health care are not associated with the technical quality of their care. Ann Intern Med. 2006;144(9):665-72. Erratum in: Ann Intern Med. 2006;145(8):635-6. PMID: 16670136〕
わずかに関連するという研究もある。〔Jha AK, Orav EJ, Zheng J, et al: Patients' perception of hospital care in the United States. N Engl J Med. 2008;359(18):1921-31. PMID: 18971493〕

鹿野 そういったロコミや患者さんと直面したときには、「自分はなぜモヤモヤを覚えるのか」と考えてみるということです。

名郷 そうそう。1つは、自分が怒りを覚える理由だ。どういうところに引っ掛かって怒っているのかと考えてみる。もう1つは、その人がネットのロコミで書き込むということは、一体どういう世の中、どういう周囲との関係性で生きているのだろうか考える。そういうことは考え出すとキリがないが、「確かにわからないでもない」という側面に気付いたりする。

鹿野 確かに、自分が一般の患者さんだったら医者よりMRIのほうを信頼してしまうかも、という気持ちもありますね。

努力が必要なモチベーションは長続きしない

名郷 そうそう。「MRIを撮ってあげれば良かったかなー」ということも、考えることのうちに入ってくる。

ただやっぱり、感情に左右されること自体は避けがたいと思うよ。私が論文を読み出したときも、「面白い!」「楽しい」という感情と強く結び付いていたからできたわけだね。面白いとか、つまらないとか、腹立たしいといった、自然に湧いてくる感情が私にとってはモチベーションであり、それに動かされてきたので、どうしたらモチベーションを上げられるかなんて考えていなかった。モチベーションが必要だ、と考えてしまうと全然楽しくないよ。維持する努力が必要なモチベーションは長続きしない。

鹿野 面白いという感情は、後から振り返って初めてわかりますよね。私は症例報告を書くことが趣味ですが、時間も労力もかかるし、お金にもならず、誰に褒められるわけでもない。なぜこんなことをするのかと振り返って考えたとき、あ、面白いからか…と初めて気付きました。

名郷 そうそう。やってみないと、楽しいか楽しくないかはわからないよね。自分から「楽しみたい」と言う人は、実際にはあまり楽しくないと思う。楽しもうと意気込んでいくと、だいたい期待が裏切られる、それほど面白くない。たとえば、オリンピック選手が「今日は楽しみたい」と言うのは、それ