

①日本病院薬剤師会雑誌に投稿される論文の統計学的な問題点

横浜薬科大学医療統計学¹, 東京大学医学部附属病院薬剤部²

奥田千恵子¹ Chieko OKUDA 宮田 優希² Yuki MIYATA

はじめに

臨床研究の質は科学的妥当性と臨床的重要性の両面から評価される。日本病院薬剤師会雑誌（以下、日病薬誌）では、臨床家である編集委員が研究の目的や結果の臨床的価値を判断し、それを科学的に証明するには、どのようなデザインで、どの統計手法を用いるべきかを統計家がアドバイスしている。

職能団体の学術誌である日病薬誌には、病院薬剤師が日常業務として行っている活動の重要性を社会へ発信する役割があり、業務の延長上で行われた研究が多数投稿される。全国的に病棟薬剤業務が拡充しており、それぞれの病棟の薬剤師が治療薬の選択について医師と協議のうえ決定する取り組み、あるいは、フォーミュラリーやタスクシフトへの取り組みのように、薬剤部内だけの問題ではなく病院の運営にかかわるような内容の投稿数が増加傾向にある。臨床的、社会的価値があり、今後の発展が期待できると思われる活動は、できるだけ論文として社会に向けて発信するべきであるが、エビデンスとして発表するには統計学的な問題がある投稿論文も少なくない。

本シリーズの目的は、臨床家と統計家が協同して、日常業務の延長上で行われる臨床研究をより良いものにする方法を探ることである。現時点での研究結果を完結したものとして統計学的な瑕疵を正すことよりは、将来、日病薬誌だけではなく、国内外の雑誌にも投稿できるような研究へと発展させることを目指したい。

第1部では、編集委員会ですばしば議論となるであろう論文の類型として作成した「架空の研究」を模擬事例として、臨床的価値が高い研究でありながら、論旨が査読者や読者に正しく伝わらない、あるいは批判を受けそうな点について、主に宮田が臨床家の観点から提示した。

第2部では、臨床的価値がある研究を、エビデンスとして発信することができる信頼性の高い臨床研究としてデザインし、統計解析するための基礎知識を、主に奥田が統計家の立場から要約する。

第3部では、未だ探索段階であっても現時点で発表する必要性の高い研究を、論文としてまとめる方法を探るために、臨床家と統計家の立場から意見を述べ合う。

手元にあるデータで可能な研究テーマか？

【模擬事例1】薬剤師による副作用リスク回避のための減量提案の効果

ポリファーマシーは、単に服用する薬剤数が多いだけでなく、それに関して有害事象のリスク増加、服薬誤飲、服薬アドヒアランスの低下などの問題につながる状態のことである。副作用リスクを有する向精神薬処方への適正使用に対する取り組みは診療報酬上においても反映されており、薬剤師の積極的な介入が期待されている¹⁾。そのなかでも、高齢者におけるベンゾジアゼピン系睡眠薬の長期投与および重複投与は、転倒や骨折、せん妄などの副作用リスクが報告されており、可能な限りその使用を控えることがガイドライン上で強く推奨されている²⁾。

本研究は、薬剤師が各診療科医師に働きかけ、不適切に漫然と処方されていると思われるベンゾジアゼピン系睡眠薬を新規機序睡眠薬へ変更する取り組みを行い、その介入の効果を検証しようとするものである。臨床データベースから得たベンゾジアゼピン系睡眠薬の合計錠数をアウトカムとして評価し、取り組み前と比較して処方量が減少したという結果を得て、生活の質（quality of life：以下、QOL）低下防止に寄与できたと結論づけている。しかし、QOL低下につながる具体的な副作用リスク、すなわち、認知機能低下、転倒、骨折、運動機能低下などの評価は行われていない。

医療施設が保有する臨床データベースは特定の研究目的のために収集されたデータではないため、それを利用して行うことのできる研究テーマは限定される。この例に限らず、日常業務の延長上で行われる研究のなかには、手元にあるデータだけでは検証できないような研究テーマを掲げて、包括的な結論を引き出している例が少なくない。

本研究の目的のためには、前向きの研究デザインに変更し、各種評価スケールやアンケート調査による副作用リスクの測定が求められるため、新たな研究として計画する必要がある。現時点で、データベースから取得できるデータだけで可能な研究テーマへの変更を検討することも選択肢となり得るのではないかとと思われる。

介入内容の定義は明確であるか？

【模擬事例2】手術前中止薬の確認における薬剤師の介入の効果

手術が決定した後の外来受診から入院するまでの術前評価、術中のマネジメント、術後のモニタリングなど、周術期において薬物療法の質的向上に寄与するよう薬剤師が介入することが求められている。そのなかでも術前の外来受診時に、薬剤師が服用中薬剤の確認を行い、患者へ指導を行った介入事例について多くの施設により報告されている。術前に中止すべき薬剤を薬剤師が確認し、休薬指示を医師に共有することで、予定されていた手術が急遽中止になることを防ぐことが可能となり、このような取り組みは病院機能へ大きく貢献している。

本研究は、入退院支援センターにおいて、術前に外来受診した全患者を対象として、薬剤師が患者の服用薬剤の確認、医師への休薬指示が必要な薬剤の指示確認、患者への服薬指導、手術延期を未然に防いだ件数などを集計し、医師が休薬指示を見落としがちな要因（処方元、当施設採用の有無、先発/後発医薬品）や医薬品の要因（薬効分類）により群分けし、休薬指示不備への介入率の比較をしている。患者側の要因は調べられていない。

入退院支援センターにおける薬剤師の活動を、このように網羅的に並べても、薬剤師の介入が有用であるという検証はできないと思われる。術式ごとに手術の侵襲性や出血リスクが異なるため、診断名および術式が異なる患者を同列で扱うことができないからである。どのような背景をもつ患者に対して薬剤師が休薬指示に関与することが臨床的価値をもつのか、介入の必要性や内容を明確に定義する必要がある。

薬剤師介入前後の比較は可能か？

【模擬事例3】薬剤師の処方提案が処方動向へ与える影響

近年、チーム医療の一員として、より踏み込んだ薬剤師の積極的な介入が求められており、医師と薬剤師により事前に作成したプロトコルに基づく薬物治療管理（protocol based pharmacotherapy management：以下、

PBPM）を実践することが推奨されている³⁾。そのような要請を反映して、各医療施設が作成したプロトコルを用いた推奨薬の提案が処方動向に及ぼす影響を調査した研究が増加している。

院内感染制御チーム（infection control team：以下、ICT）の薬剤師の役割の1つに、医薬品適正使用の観点から、学会の提言を考慮したうえでプロトコルの作成に寄与することがある。PBPMの実践は、医師の業務負担の軽減に寄与することができ、チーム医療に大きく貢献するものと期待される。

本研究では、抗インフルエンザ薬の適正使用を目的としたICTの活動とその成果を評価している。ICTの薬剤師と医師により作成された抗インフルエンザ薬の選択基準が院内に周知された。各学会の提言を基に、薬剤Aの推奨度が低く設定されていた。その結果、前シーズンと比較して、今シーズンでは、薬剤Aの処方量が削減できたことから、ICTの取り組みが有用であったと結論づけている。

しかし、ICTの取り組み（介入）前後の薬剤A処方量の比較が可能かどうか、注意深く検証する必要があると思われる。前シーズンと今シーズンでは、感染の広がり方や対象患者の背景が異なっている。さらに、今シーズンに発出された学会の提言はメディアを介して広く知られており、プロトコルはこの提言を基に作成されている。従って、ICTの取り組み以前に、全国的に薬剤Aの処方が減少し始めていた可能性がある。

介入の前後比較は、薬剤師を含む医療チームや、専従薬剤師による新たな取り組みの有用性の検証によくみられる研究デザインであるが、本研究のように、どの要因が実際に関与したかを同定することが難しく、因果関係の証明は困難であると思われる。

比較の対照は適切か？

【模擬事例4】薬剤師の薬学的介入を標準化するためのプログラムの構築とその有用性

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患に対する吸入薬を用いた治療では、使用継続や吸入手技など課題が多く存在する。呼吸器内科病棟に専従していない薬剤師の場合、薬剤師個人の経験値に応じて吸入薬指導が実施されている施設が多い。標準化された吸入支援プログラム（以下、プログラム）を構築し、臨床現場で使用することは、入院患者に対して一定水準の効率的で効果的な指導を行うことが可能となるため、他施設の薬剤師にとっても参考となる有益な試みである。

本研究は、当施設で作成したプログラムに基づく薬剤師の指導が、患者の吸入手技、QOL、およびアドヒアランスへ及ぼす影響を評価し、プログラムの有用性を検証しようとするものである。

あらかじめ決められた基準により選択した呼吸器病棟の入院患者に対してプログラムを用いた吸入指導を行い、これを介入群として、同じ基準で選択した呼吸器病棟以外の入院患者に対して通常の病棟薬剤業務として薬剤師が各々のやり方で吸入指導を行い、これを対照群とする研究デザインが用いられている。

両方の群において、吸入指導を始める前後で、「アンケートによる吸入療法の理解度」、「自覚症状から評価したQOL」、および「評価スケールにより求めたアドヒアランス」を調査し、これらの変化をアウトカムとしている。両群間の比較を行い有意差がみられたアウトカムを論拠として、プログラムの有用性を検証している。

本研究のような薬剤師の取り組み（介入）の効果を評価するために、その介入が行われていない対照群を設定してアウトカムを直接比較しようとする研究では、対照群の妥当性に関して十分検討する必要があるのではないと思われる。

患者の年齢、性別、呼吸器疾患名や治療薬の種類などの患者背景は両群間で大きな差はないものの、病棟が異なるため入院の契機となった病名には偏りが存在する。また測定されていない要因に関しては偏りの程度を推測することができない。さらに、吸入手技、QOL、あるいはアドヒアランスといった主観の入りやすい評価指標をアウトカムとしており、患者がどちらの群に属しているかあらかじめわかる研究デザインでは評価にバイアスが入りやすいことも懸念される。

アウトカムに影響する 複数の因子の解析方法は？

【模擬事例5】SARS-CoV-2ワクチン接種による副反応 に影響する因子

日病薬誌には、「〇〇に関するリスク因子の調査」のようなタイトルの研究が多数投稿される。医薬品の有効性や副作用の強さなどが患者の状態によって大きく異なる場合、適切に用量調節を行うなどの薬剤師の関与が求められるため、どの因子がアウトカムに影響するかを調べる研究の臨床的重要性は高い。このような研究では、アウトカムの有無で患者の背景因子などを2群に分けて、候補となり得るデータを直接比較して有意差があった因子を〇〇に関するリスク因子として報告しているものが

多い。

本研究はSARS-CoV-2の感染、重篤化や死亡率を減少させる効果を有するワクチンの発熱や疼痛などの副反応発現に関係する因子を調査した観察的研究である。精神科病院入院中の患者を対象としており、米国の研究において精神科疾患はSARS-CoV-2に感染するリスクを増加させることが報告されているため、入院患者にはワクチン接種が推奨されている。当施設では、院内クラスターが発生したため多数のSARS-CoV-2の陽性者が出ている。このような院内の環境において、ワクチンの副反応の発現率に関して、既感染者と非感染者との比較が行われている。

臨床研究では、通常、1つのアウトカムに対して影響を与える因子は複数存在する。すでに国内外で、年齢や性別、人種などの様々な因子が発熱や疼痛などの副反応発現に影響を与えることが報告されている。観察的研究においては、複雑に絡み合う様々な因子のなかから、研究目的とする因子（本研究では既感染者）とアウトカムとの真の関係を調べなければならない。

本研究においては、既感染者のほうが非感染者と比べて男性の比率が高いという結果が得られている。既感染者と非感染者におけるアウトカム（発熱や疼痛などの副反応）の発現率を直接比較し、有意差があれば既感染を副反応発現のリスク因子と断定してもよいだろうか？

投稿論文の統計学的な問題点

本シリーズの第1部では、臨床家の観点から、日常業務の延長上で行われた臨床的価値が高いと思われる投稿論文を選び出し、研究内容や研究デザインにより分類し、問題点をわかりやすくするための変更を加えた架空例として提示した。

5つの模擬事例に共通する統計学的な問題点は、いずれの研究においても、何らかの基準で研究対象を群分けし、直接群間比較を行っていることである。動物実験などの基礎研究では、2群間で、検査値などの平均値や中央値の比較、あるいは、薬剤の効果や副作用の有無の比較を行うことは、その研究で主張したいことを統計学的に証明する単純でわかりやすい方法である。

しかし、統計学は不確実性を数値化する道具であるがどんな誤差でも統計学で扱えるわけではない。誤差には、真の値を挟んでどちらの方向にも全くランダムに起こる偶然誤差と、どちらか一方に偏って起こる系統誤差がある。偶然誤差は統計学的に扱えるばらつきであり、系統誤差は統計学的には扱えないバイアス（偏り）である⁴⁾。

個々の模擬事例において示したように、臨床研究には基礎研究では問題にならないようなバイアスの要因が多数存在する。臨床研究では「このデータをどんな統計手法で解析するか？」ではなく、まず、「このデータに統計学を用いることができるか？」を問わなければならないのである。

第2部および第3部では、これらの例を参考にしながら、臨床研究における基本的な研究デザインや統計解析手法の選択について考えたい。

引用文献

- 1) 厚生労働省：病院における高齢者の対策の始め方とポリファーマシー進め方, 医政安発0331第1号・薬生安発

0331第1号, 令和3年3月31日.

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000763323.pdf>, 2022年9月26日参照

- 2) 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班：“高齢者の安全な薬物療法ガイドライン”, 日本老年医学会, 東京, 2015.

- 3) 日本病院薬剤師会：プロトコールに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (Ver.1.0), 平成28年3月31日.

<https://www.jsph.or.jp/cont/16/0331-1.html>, 2022年9月26日参照

- 4) 折笠秀樹：“臨床研究デザイン 医学研究における統計入門”, 真興交易医書, 東京, 1995, pp.23-26.

お知らせ

JSHPメールニュースへ是非ご登録下さい!!

今般、インターネットの普及とともに迅速な情報の配信が求められております。

日本病院薬剤師会ではメールニュースの配信を行っております。

毎週月曜日（祝日の場合は休刊）に、最新NEWSやホームページの更新状況をお送り致します。

登録は、日本病院薬剤師会ホームページ (<https://www.jsph.or.jp/>) のメールニュース登録画面から行うことができます。以下の手順で登録を行って下さい。日本病院薬剤師会からの重要な情報を漏らさずに受けとることができます。

広報・出版部

＜JSHPメールニュースの登録方法＞

