『報告』

薬剤師が薬物治療にアクセスするためのワークショップ

第1回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ

症例解析＆文献評価 ワークショップ2009

2009年11月21日、22日（2日間）、横浜にて、第１回のワークショップが開催されました。その記録をお送りいたします。

開催趣旨

薬剤師が、病院、保険薬局に拘わらず、薬物治療への判断力を高め、患者の薬物治療の質を守っていくことは非常に重要で中心的な役割になると考えております。そのための、基礎力、考え方を拡げていくために、ワークショップの活動は学会にとって非常に重要な活動と考えます。今後、広く参加を呼びかけ、学会としての中心的な催し物にしていきたいと考えておりますが、何分、小グループでのやりとりを中心とするものであり、今後の指導者も多く養成していく必要があります。また、内容も試行錯誤の中で妥当な内容にしていく必要もあると考えています。実践できる能力の養成の糸口を生み出したいという気持ちで企画いたしました。是非、その点をご理解いただき、ご参加をお願いいたします。

症例解析コース（Ａコース）では、薬物治療に必要な知識の整理及び応用方法を学びます。薬物治療に関する情報は莫大です。新薬は毎年上市され、治療ガイドラインなども頻繁にアップデートされています。適切な薬物治療を即応的に進めるためには、そのような膨大な情報や知識を系統的に整理、理解し、記憶することが必要です。今回の症例解析コースでは、単に症例解析を行うのではなく、先ず、疾患に関する基本的な情報や知識をＳＯＡＰ形式でまとめる作業から始め（ＳＯＡＰマスターファイルの作成）、その後、基本的知識の応用として症例解析を試みます。

第１回ワークショップは高血圧症のみですが、今後ワークショップの回を重ねながら、より多くの疾患毎ＳＯＡＰマスターファイルを作成し、実践で役立つ薬物治療情報資料作りを目指します。

臨床研究論文評価・解析コース（Ｂコース）では、メタ解析ではなく、主に臨床論文の批判的吟味評価の手法を学びます。臨床研究では様々なバイアスが入る可能性があります。例えば、軽症な患者のみを扱っている場合，研究手法によっては薬による治療効果が実際よりも高く見える傾向があります。ワークショップでは、数十以上の簡単なチェック項目を用いて、臨床論文の限界点（例：治療期間が短い、重症患者が除かれている、併用薬の使用状況が不明、等々）を明らかにし、より確実な結論を導くことを試みます。こうした中立的な立場での臨床研究論文評価は、病院等での採用医薬品提案書、症例報告（関連する臨床論文のレビューが必要）作成等に利用することが可能です。合理的な薬物治療を進める上でＥＢＭは必須であり、臨床論文評価コースは、このＥＢＭの要になるコースです。

ワークショップ事前準備内容

本ワークショップでは、参加者の皆様一人一人が当日のグループ討議にスムーズに参加し、ワークショップを通じた症例解析・文献評価スキルの向上を最大に得るために、事前に準備しておいていただきたい課題を設けています。以下にコース別の事前準備内容をまとめました。いずれも最終的には当日グループ内で議論しながら仕上げていくため、事前準備の段階で完成型を求めるものではありません.

◆症例解析コース（A コース）へ参加申し込みされた方：

準備課題：高血圧症に関する SOAP マスターファイルの作成

1. 事前に配布される「SOAP マスターファイル作成の手引き」を読み，SOAP の理解とマスターファイル作成手順を確認します.
2. 事前に配布される「SOAP マスターファイル例」を参照し，具体的に作成するマスターファイルのイメージを確認しながら課題に取り組みます.
3. マスターファイルの最後に，作成の際に参考にした資料を明記します.
4. 当日の１日目は，作成してきていただいた SOAP マスターファイルをグループ内で発表し合い，一つのマスターファイルに仕上げていきます.

◆文献評価コース（B コース）へ参加申し込みされた方：

準備課題：課題文献１に対する文献評価ワークシートの作成

1. 事前に配布される「課題文献１」の要旨を読んで文献の全体像を確認します.
2. 事前に配布される「文献評価ワークシート作成の手引き」を読み，一般的な文献構造の理解とワークシート作成手順を確認してから課題に取り組みます.
3. 当日の １ 日目は，作成してきていただいた課題文献１のワークシートをグループ内で発表し合い，一つのワークシートに仕上げていきます．ワークショップを通じて１人あたり２つの文献を評価していただきますが，課題文献２についてはワークショップ当日（1 日目午後）に配布し，その場でワークシートを作成する時間を設けます.

※ 本ワークショップ受講者は，**アプライド・セラピューティクス１～５（じほう）**が **20% off** にて購入可能です．今回のテーマ疾患である高血圧症は第４巻に収載されており，症例解析コースの事前準備の SOAP マスターファイル作成に当たってはアプライド･セラピューティクス第４巻を参考図書とされることを強く推奨いたします．このチャンスに第４巻もしくは第１～５巻セットを購入される方は添付しております特別申込書に必要事項をご記入の上，FAX にてお申し込み下さい．（文献評価コースの参加者の方も 20% off にて購入可能です）

成果物の紹介

主催者側の方で参考として用意し、当日、参加者には配布したものを掲載いたします。正解というものでは有りません。あくまで、参考例として見てください。

症例解析コース（A コース）

A-1) 高血圧症に関する SOAP マスターファイル

直ちに医療の現場で実践していけるものにするために、整理し頭に入れておけば対応できるように、疾患とその薬物治療の基礎知識を SOAP の項立てでまとめたものです。1 枚の表にまとめ、頭に入れやすくしておくということを目的とします。この整理した知識を頭に入れた後に、実際の症例に取り組みます。この場合には、このマスターファイルは手元に置きません。

今後、学会では、疾患を代えてワークショップを開催し、疾患毎の SOAP マスターファイルを作成し、学会員の皆様に提供していきたいと考えています。しかし、開催のペースを速めることが物理的に不可能ですので、各職場で、各人で、必要とする疾患から、SOAP マスターファイルの作成に取り組んでいただきたいと思っています。

A-2) 高血圧症に関連した演習症例

ワークショップにおいて、SOAP マスターファイルを作成後、グループで取り組んでいただいた演習症例の一つ、および、その SOAP 例を紹介いたしします。

臨床研究論文評価・解析コース（B コース）

多くの臨床研究が論文として報告されていますが、最近では、大規模臨床試験の結果を医薬品の概要に示す場合も多くなってきていますが、その表現が一見正しいように見えますが、特に結果の有する限界点に関し触れない表現が見られます。適正で合理的な薬物治療を進めていく立場から、臨床研究論文の内容が妥当であるかを判断し、その有用点と共に限界点を把握し、薬物治療に役立てていく必要があります。客観的に評価するための視点、方法を習得することを目的にワークショップは企画されました。広く、学んでいただきたい内容であると思っています。

ワークショップでは３つの課題論文を対象に取り組みましたが、

課題論文 1:浜田紀宏、水田栄之助、柳原清孝ら、ロサルタン、テルミサルタンと低用量降圧利尿薬との併用療法が高血圧患者の血圧、尿酸、脂質代謝に及ぼす影響、Prog. Med., 27, 353-357 (2007).

について、成果物の例を紹介します。

B-1) 課題文献に対する基本的な臨床研究評価のチェック項目記入例

B-2) 課題文献に対する文献評価ワークシート例

参加者のアンケート結果

S/O

#本態性高血圧

・血圧
(症状ない場合が多い)

血圧測定
(座位)診察室 2 回平均
ABPM
家庭血圧

白衣高血圧症
(5mmHg)高くなる

標的臓器障害の S/O

脳
・脳出血・脳梗塞
・一過性脳虚血発作
・無症候性脳血管障害

心臓
・左室肥大
心電図, 心エコー
・狭心症
・心筋梗塞・冠動脈再建
・心不全

腎臓
・蛋白尿
・eGFR↓
・腎疾患(糖尿病性腎症・腎不全など)

目(眼底)
・高血圧性網膜症

血管
・動脈硬化性プラーク
・頸動脈内膜・中膜壁厚 ↑
・大血管疾患
・閉塞性動脈疾患(低
・足関節上腕血圧比:ABI<0.9)

二次性高血圧の除外
・腎疾患:
腎実質疾患/腎血管疾患
・大動脈狭窄症
・原発性アルドステロン症
・クッシング症候群
・褐色細胞腫(副腎腫瘍)
・妊娠
・頭蓋内圧上昇

A(アセスメント)

(治療方針を決定、アセスメントする上で必要と思われる情報:例 ①病因→排除、②重症度分類→治療方針、③治療ガイドライン 等)

病因

疫学
・日本 4000万人
・血圧↑、メタボ
→CVD 罹患率↑、死亡↑
・日本塩分摂取11g/day
・未治療の若年多い

薬剤誘引性
・アルコール
・ステロイド
・鼻水止(末梢血管収縮薬 点鼻、経口)
・NSAIDS(特にインドメタシン)
・MAOIs
・エストロゲン、経口避妊薬
・三環系抗うつ薬
・甲状腺ホルモン薬(過剰)
・甘草
・シクロスポリン
・食欲抑制薬、低下薬

心血管(CVD)危険因子
・高齢(65 歳以上)
・家族歴:若年(50 歳未満)発症の心血管病
・糖尿病
・喫煙
・高血圧
・脂質異常症
HDL<40mg/dL
LDL≧140mg/dL
TG≧150mg/dL
・肥満(BMI≧25)(特に腹部)
BMI=体重[kg]÷身長[m]^2
・メタボリックシンドローム
正常高値以上の血圧
腹囲男性 85cm 以上
女性 90cm 以上
血糖値/脂質代謝異常

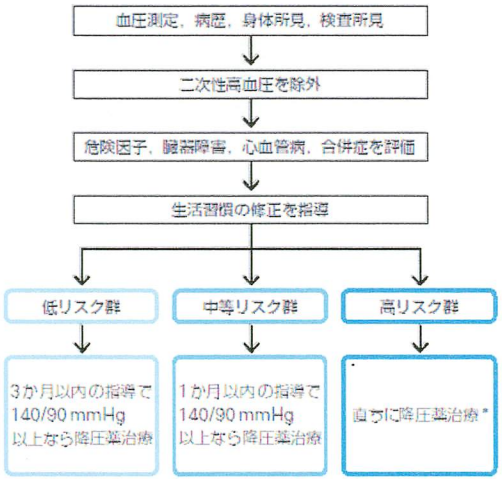
治療評価 (リスク層別化と管理:2009 年ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ)

重症度分類リスク層別化

血圧 / リスク層(血圧以外の危険因子)	正常高値 130-139/80-89 mmHg	I 度 HTN 140-159/90-99 mmHg	II 度 HTN 160-179/100-109 mmHg	III 度 HTN ≧180/≧110 mmHg
0	なし	低	中	高
1-2 個 *1	中	中	高	高
3 個以上 *2	高	高	高	高

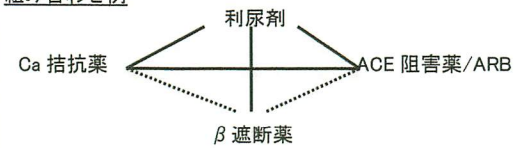
*1:糖尿病以外の 1-2 個の危険因子、メタボリックシンドロームがある。
*2:糖尿病、CKD、臓器障害/CVD、3 個以上の危険因子、のいずれか

高血圧管理



降圧薬治療
・第一次選択薬:
利尿薬(チアジド)、ACE 阻害薬/ARB、Ca 拮抗薬、β遮断薬

組み合わせ例



P(プラン)

(薬物)治療 (「代表的」な治療例と特徴)

① 病因排除、生活習慣改善
・服用中医薬品、OTC 等の見直し
・生活習慣改善
- 減塩 6g/day (Na3.8g x 2.5)
- 減量
- 禁煙
- 運動↑
- 節酒:ビール2杯
- 食事(野菜・果物・魚↑、飽和脂肪酸↓)

② 薬物治療(←代表的な薬物治療)
・第一次選択薬の使用(禁忌 vs 積極的使用)
・1日2回服用までが理想(コンプライアンス重要)
・1 剤→2 剤 (ステップ)、
・違う種類の組み合わせ
・高齢者高血圧(レニン↓、代謝↓)低量量から↑

チアジド系利尿剤(日本:殆ど使用されていない)
遠位尿細間で Na 再吸収
尿酸↑、K↓(インスリンとの関連)
低用量使用→脂質代謝・耐糖能影響小↓
○心不全、脳血管障害慢性期
×K↓(心臓ジゴキシン)、耐糖能↓、痛風、妊娠
ヒドロクロロチアジド 25mg 1/2 錠1日1回から

ACE 阻害薬/ARB
末梢動脈血拡張(心拍、GFR 変化なし)
抗アルドステロン(→ K↑)
○心不全、心筋梗塞、糖尿病、腎不全、
○脳血管障害慢性期
×腎動脈狭窄症、高 K↑、妊娠
リシノプリル 10mg 1 日 1 回 (腎排泄)
エナラプリル 10mg 1 日 1-2 回
(肝でプロドラッグ→活性体、腎臓排泄)
ロサルタン (尿酸値↓) 50mg1 日 1 回

Ca 拮抗薬(DHP 系)
細動脈拡張
○狭心症
アムロジピン 5mg 1 日 1 回 (肝代謝、腎排泄)

β遮断薬
β1:心拍力、心拍数、β2: 気管支
親和性(プロプラノロール等):肝代謝↑、CNS↑
親水性(アテノロール等):腎排泄↑、CNS↓
ISA+(ピンドロール等):
心拍数↓、血清脂質↑、気管支収斂→少ない
○狭心症、心筋梗塞、(偏頭痛、振戦、あがり症)
×喘息、糖尿病(マスキング、糖代謝)、徐脈
アテノロール 50mg 1 日 1 回

α1 遮断薬
第一次選択薬ではない
○前立腺肥大症

相互作用(←重要だと思われる副作用の列挙)
Ca 拮抗薬 CYP3A4 阻害(ﾏｸﾛﾗｲﾄﾞ、ｸﾞﾚｰﾌﾟﾌﾙｰﾂ)
ACE/ARB vs K 保持性利尿薬、
利尿剤 vs リチウム剤 、、、等々

モニタリング

血圧

目標血圧
@診察室
・若年・中年
130/85
・高齢者
140/90
・DM,CKD,CAD
130/80
・脳血管障害
140/90
@家庭血圧:
-5 mmHg

尿酸値
電解質(K 等)
筋肉

治療目的/患者教育

-CVD 罹患、死亡予防のために血圧コントロールが重要、等の説明
-長期治療の必要性、の説明
-生活習慣の改善について説明
減塩、減量、禁煙、運動、節酒、食事

医薬品副作用等(←普段服薬説明で注意している点、副作用などを列挙)

ヒドロクロロチアジド
・サルファ剤アレルギーと交叉
・K↓(Na↓で影響↓):筋肉痛
バナナ、オレンジ(高 K 果実)
・紫外線過敏
・尿酸値↑(痛風)、等々

リシノプリル
・空咳
・K↑、等々
ロサルタン
・K↑
アテノロール
・徐脈
・だるさ、ねむけ、等々
プロプラノロール
・徐脈
・急激な中止はリバウンド
・インポテンツ
・疲れ、めまい、だるさ、
・CNS 系副作用、等々
DHP 系 Ca 拮抗薬
・血管拡張
→反射性頻脈、潮紅、浮腫
α1 遮断薬
・めまい、失神
→初回時就寝前服用
・起立性低血圧、等々

＊全ての経口薬は N/V/D(悪心、嘔吐、下痢等の消化器系副作用が伴うことがある。たいていは一過性。)

症例１　妊娠を希望する本態性高血圧症

【患者】38 歳　女性

【主訴】高血圧と言われ生活習慣に気をつけたが、血圧があまり下がらない。

【現病歴】半年前に、健康診断で高血圧を指摘され、職場の医務室を受診した。外来血圧は 160/100 mmHg であったが、検査では心電図正常、糖尿病・脂質異常症なく、眼底検査も正常であった。そのため 7 g/日以下の塩分制限と意識的な歩行による運動療法を数ヶ月続けてアドバイスみるようされ、薬物療法は見送られていた。その後自分なりに生活習慣改善を試みたが、家庭血圧は起床時朝食前 145～155/90～100 mmHg、職場で昼 155～165/95～105 mmHg と依然高値を示すため、本日、当院の外来に紹介されて降圧薬治療を開始する予定である。

【既往歴】とくになし、喘息（－）

【家族歴】父：脳梗塞（68 才で発症；長年高血圧であった）、兄 45 才　高血圧

【生活歴】喫煙習慣：あり（1 日 20 本），飲酒：機会飲酒程度、食事：塩分の取りすぎに注意している、運動：2 km 程度の早足歩行を週 2 回程度、職業：インテリアコーディネーター、家族：夫と二人暮らし（結婚５年目で避妊していたが、年齢もあり妊娠を考えている）

【薬歴】処方薬なし

【身体所見】身長 158 cm，体重 55 kg，体格指数 22 kg/m^2，坐位血圧［9:00 外来受診時］（1 回目）153/99，（2 回目）148/94，（3 回目）146/90 mmHg，血圧左右差なし，脈拍 80 回/分，胸部聴診正常，腹部異常所見なし

【検査所見】AST 22 IU/L，ALT 11 IU/L，γ-GTP 25 IU/L，LDH 173 IU/L，T-Bil 0.7 mg/dL，BUN 12.3 mg/dL，SCr 0.71 mg/dL，FPG 92 mg/dL，HbA_{1c} 5.1%，T-Cho 186 mg/dL，HDL-C 55 mg/dL，TG 130 mg/dL，UA 4.7 mg/dL，Na 145 mEq/L，K 3.8 mEq/L，血漿レニン活性 2 ng/mL/時(早朝安静時)，胸部 X 線写真：心胸郭比 50%，肺野正常，心電図検査：異常所見なし

＜課題１＞

外来受診時（本日）の問題リストを作成し、SOAP を作成して下さい。

＜症例1　妊娠を希望する本態性高血圧症　SOAP(例)＞

S/O		A		P		
	関連薬剤	病因	治療評価　　薬物治療	Cp	Op	Ep
＃1　本態性高血圧症 38 歳、女性、妊娠希望、インテリアコーディネーター 半年前　職場医務室 160/100 mmHg　↑ 心電図正常 糖尿病・脂質異常症なし 眼底検査正常 ↓ 生活習慣改善(半年間) 目標:塩分 7g/日以下、運動療法(歩行) 実際:塩分取り過ぎに注意、2Km早足歩行週 2 回程度 ↓ 本日(紹介外来) 家庭血圧 145-155/90-100mmHg　↑ 職場　155-165/95-105mmHg↑ 外来受診時(3 回測定) 153/99,148/94,146/90↑ 血圧左右差なし、脈拍正常 体格指数 22kg/m^2 正常 二次性高血圧症のスクリーニング: 血漿レニン活性(早朝安静時) 2ng/mL/時　正常 臓器障害の評価: 心電図　異常所見なし 胸部 X 線　心胸郭比 50%　正常 肺野正常 血液・尿検査異常なし、胸部聴診正常、腹部異常所見なし	処方薬、OTC、健康食品常用なし	病因 • 遺伝:あり　父・兄高血圧 • 肥満:なし　BMI 22 • 年齢:なし　38 歳 • お酒:なし　機会飲酒程度 • 食生活:塩分取過ぎ注意している 心血管危険因子 • 喫煙:20 本/日 • 65 歳以上:なし • 高血圧:あり • 糖尿病:なし • 脂質異常症:なし • 若年発症 CAD 家族歴:なし　父　68 歳脳梗塞 二次性高血圧を示唆する徴候(体重増加、糖尿病や脂質代謝異常，夜間頻尿や夜間呼吸困難，早朝の頭痛，昼間の眠気，抑うつ状態，集中力の低下、いびきや無呼吸、血尿，蛋白尿，夜間頻尿)がなく、血漿レニン活性正常。薬剤使用がない。 R/O　腎性 HTN 内分泌性 HTN 薬剤誘発性 HTN 従って、本態性高血圧症が考えられる。	治療の必要性 脳・心血管、臓器障害に加え、妊娠高血圧症候群のリスク軽減、140/90mmHg 以下にコントロールすることで良好な妊娠経過と出産 ① 原因排除、生活習慣改善 ・生活習慣の改善 - 減塩 6g/day - 禁煙 - 運動 - 節酒:ビール2杯 - 食事(野菜・果物・魚↑、飽和脂肪酸↓) ② 現在の治療の評価 II度 HTN、臓器障害は生じていない。しかし、半年間の生活習慣改善指導では家庭血圧、外来血圧ともに 140/90mmHg 以上、職場では 160/100mmHg 以上のときもあり、薬物治療が必要。 ③ 薬の選択・評価 肝腎機能正常、喘息(－) 妊娠を考えており、妊婦に禁忌である ACE/ARB は避ける(胎児奇形)。 メチルドパ　妊婦への使用経験が多い。眠気や倦怠感の副作用があり、仕事や生活への支障を考慮する。中枢性α遮断薬 ヒドララジン　妊婦への使用経験が多い。血管平滑筋に直接作用し血管拡張。 αβ遮断薬　妊婦へはラベタロールが使用されているが、本邦では禁忌のためインフォームドコンセントを得る。 カルシウム拮抗薬　諸外国ではニフェジピン・ニカルジピンは推奨されているが、本邦では禁忌であるため、インフォームドコンセントを得て使用する。降圧効果が高い。徐放性製剤により血圧の変動を小さくできる。 プロプラノロール塩酸塩(インデラル LA):妊婦に対する使用上の注意:緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましいとあるため、インフォームドコンセントを得る。 利尿薬　妊娠前より降圧利尿薬を服用している場合は，継続しても胎盤血流量が大きく減ることは少ないとされている。	非薬物療法 禁煙 食事療法(DASH 食、減塩 6g/日以下) 運動療法(早足歩行、毎日合計 30 分以上) 節酒 薬物療法 妊娠しても使用可能な薬物治療の開始 メリット・デメリットを説明し、①or②or③or④副作用発現無を確認しながら目標血圧に達するまで増量、達しない場合併用。 ①アルドメット錠(125mg) 1T　朝・夕食後 ②アプレゾリン錠(10mg) 1T　朝・昼・夕食後 ③アダラート L(10mg　) 1T　朝・夕食後 ④インデラル LA (60mg)　1C　朝食後	血圧 目標: 130/85mmHg 家庭・職場: 125/80mmHg 適正体重の維持 症状(副作用) 少なくとも年に 1 回一般検査 妊娠の兆候	薬物治療の必要性を説明 生活習慣の改善継続の重要性を説明 目標血圧の説明 家庭・職場血圧測定継続の重要性を説明 妊娠と高血圧の関係説明 高血圧症合併高齢出産のため専門医と産科医に相談薦める。 禁煙指導 妊娠と喫煙の関係を説明 禁煙方法の話し合い 薬の副作用・注意 ①ニフェジピン 顔面紅潮、動悸、浮腫、歯肉肥厚 GF 摂取を避ける ②プロプラノロール 徐脈 脂質異常症 中枢系副作用(悪夢、睡眠障害) ③メチルドパ 飲み始めに眠気や脱力感が生じるので、運転など注意。 過量投与の初期症状:めまい、ふらつき、便秘・下痢、嘔気

①基本的な臨床研究評価チェック項目

（*N*、*NA*となった項目が潜在的な研究の限界点である）

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

研究目的を述べている	■Y □N □ NA	※明確ではない
主要（副次的）評価項目(primary endopoints, secondory endopoints）及びその測定法について述べている	□Y ■N □ NA	
研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	□Y ■N □ NA	
臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定している）	□Y ■N □ NA	
治療やプロトコールについて十分説明している	□Y ■N □ NA	
組み入れ基準（Inclusion Criteria)や除外基準(Exclusion Criteria)について述べている	■Y □N □ NA	※除外については少し述べているが，組み入れについては全く述べていない
プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要があると思われる場合）	□Y □N ■ NA	
研究基金と、基金提供者と研究者の関係について述べている	□Y ■N □ NA	
方法		
データの収集及び測定方法について述べている	□Y ■N □ NA	※血圧と血糖のみは述べている
何を比較し、どのような統計手法を用いるか述べている	■Y □N □ NA	
α値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	■Y □N □ NA	
各比較で用いられる統計を述べている	■Y □N □ NA	
治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	□Y ■N □ NA	※フォローアップについての情報はない
統計的検出率（power）について述べているか	□Y ■N □ NA	
結果		
研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように、紹介している	□Y ■N □ NA	
主要評価項目「全て」について、絶対的（望ましいなら相対的）変化や差異などとして結果を報告している	□Y ■N □ NA	※数値の確認が必要
信頼区間の上限と下限値を報告している	□Y ■N □ NA	
解析で用いられるP値全てを報告している	□Y ■N □ NA	※有意差のあった部分のみ
平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ，四分位値）も報告している。	■Y □N □ NA	
スタディーに登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）について述べている	□Y ■N □ NA	
治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	□Y ■N □ NA	※中止はなかったようだが，副作用についてそれ以上の言及はない
ディスカッション/結論		
臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	□Y ■N □ NA	
結果の一般化についてディスカッションしている	□Y ■N □ NA	
研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	□Y ■N □ NA	
研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	□Y ■N □ NA	

Y:はい, N:いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

（カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料2008年版より）

【課題文献１】ロサルタン，テルミサルタンと低用量降圧利尿薬との併用療法が高血圧患者の血圧，尿酸，脂質代謝に及ぼす影響.

研究デザイン

試験の分類：
多施設，前向き比較試験

試験の期間：

1～2ヵ月（症例）
不明（試験全体）

試験の規模：
N=24

目的：
高血圧患者に対して、LOSとTELにそれぞれ低用量HCTZを併用することが尿酸代謝に及ぼす影響を検討

対象集団：
年齢:平均 68才
男女比：50%
肥満例：
BMI >25 33%
痛風症例：0例
腎機能：正常
sCr,UA：正常
未投薬の高血圧集団
国内施設：人種は不明
併用薬不明

方法

組み入れ基準：
未投薬の高血圧患者

除外基準：
高尿酸血症、痛風発作、尿路結石の既往
NSAIDs,血糖降下薬,フィブラート系の投与例

主要エンドポイント：
血清尿酸値

副次エンドポイント：
血圧変化：（評価時間帯は不明）
脂質変化：１ケ月、2ヶ月後の血液検査

定義：
とくになし

治療群：
１．LOS/HCTZ：LOS 50 mgとHCTZ 12.5 mgを併用投与（n = 12）
２．TEL/HCTZ：TEL 40 mgとHCTZ 12.5 mgを併用投与（n = 12）

※服用時間帯は不明

結果

主要エンドポイント：

主要エンドポイントパラメータ，投与前と1～2ヶ月投与後

パラメータ	投与前		1～2ヶ月投与後	
	LOS/HCTZ	TEL/HCTZ	LOS/HCTZ	TEL/HCTZ
血清尿酸値 (mg/dL)	5.7 ± 1.0	*5.5 ± 0.9*	5.7 ± 1.4	6.3 ± 1.2†
FEUA (%)	8.9 ± 3.0	8.5 ± 2.8	9.9 ± 4.1	6.9 ± 1.6†

†p < 0.05（vs. 投与前）※表とグラフの数値が違う

副次エンドポイント：

副次エンドポイントパラメータ，投与前と1～2ヶ月投与後

パラメータ	投与前		1～2ヶ月投与後	
	LOS/HCTZ	TEL/HCTZ	LOS/HCTZ	TEL/HCTZ
SBP (mmHg)	158 ± 14	154 ± 19	131 ± 19§	134 ± 14§
DBP (mmHg)	80 ± 13	88 ± 16	72 ± 17§	79 ± 10†
HDLC (mg/dL)	53 ± 11	*48 ± 9*	64 ± ??†	59 ± ??
HDLC/TG	0.54 ± 0.??	*0.61 ± 0.??*	0.73 ± 0.??†	0.62 ± 0.??
FPG (mg/dL)	98 ± 12	*100 ± 14*	100 ± ??	108 ± ??
血清カリウム (mEq/L)	4.3 ± 0.?	4.1 ± 0.?	4.3 ± 0.?	4.0 ± 0.?

†p < 0.05（vs. 投与前），§p <0.01（vs. 投与前）※表とグラフの数値が違う

有害作用：
両群とも副作用による投与中止例はいなかった

限界：
・割り付け方法が不明であるが，おそらく無作為割り付けは行われていない（24名を標準的な手法で無作為に分けた場合に表１の如く割り振られる可能性は低い）
・（対象患者について）少数例での検討である，体重ではなくBMI表記，人種・重症度・年齢分布が不明
・非薬物治療の実施状況が不明
・薬物治療が必要でない高脂血症患者等も含まれている可能性がある
・HDL、尿酸値のデータがグラフと表で異なっている（正しいデータを扱えばHDLCの結果が異なる可能性もある）
・試験期間が短い
・アウトカムを評価するタイミングが一定しておらず（1ヶ月後か，2ヶ月後か），両群のアウトカム評価時期が偏っている可能性もある
・TEL/HCTZ群で上昇した尿酸値の臨床的意義は小さい
・男女比が一般の高血圧症患者での割合と異なり，また，高血圧症の重症度が不明なため，結果の一般化は困難

結論：
・降圧薬を開始する場合にはLOS/HCTZ群を選択してもよい
・あくまでLOSとのHCTZ12.5mgの比較（他規格の利尿剤ではない）
・尿酸値の上昇を抑えるとは結論し難い