

論文の内容の要旨

論文題名：メタアナリシスを利用した薬物治療法の安全性の評価
— 降圧薬のメタアナリシスによる安全性評価の検討

氏名：酒井 弘憲

薬剤疫学の領域でも、これまで数多くのメタアナリシス研究がなされてきた。しかし、これまでのメタアナリシスの主たる目的は薬物療法の効果の側面を明らかにすることであり、安全性に関して検討されたものはほとんどなかった。今回、安全性評価の観点から、降圧薬の薬物療法を対象に、有害事象のインシデンス、プロファイルに関してメタアナリ

シスの手法を応用し、その適用可能性について検討した。その結果、カルシウム拮抗剤と利尿剤との比較において頻脈 (Tachycardia) に関して、カルシウム拮抗剤 (リスク差: 6.59%、95%信頼区間: 1.59%~11.6%) に、痛風 (Gout) に関して利尿剤 (リスク差: -0.7%、95%信頼区間: -1.22%~-0.18%) に有意に多くの発現を認めた。カルシウム拮抗剤とβブロッカーとの比較においては、顔面潮紅 (Flushing) (リスク差: 6.34%、95%信頼区間: 2.21%~10.48%)、動悸 (Palpitation) (リスク差: 1.10%、95%信頼区間: 0.11%~2.09%)、浮腫 (Edema) (リスク差: 4.56%、95%信頼区間: 0.36%~8.77%) に関してカルシウム拮抗剤に、疲労 (Fatigue) (リスク差: -1.24%、95%信頼区間: 2.41%~-0.07%) に関してはβブロッカーに有意に多くの発現を認めた。さらにカルシウム拮抗剤と ACE 阻害剤との比較においては頭痛 (Headache) (リスク差: 5.62%、95%信頼区間: 0.19%~11.06%)、顔面潮紅 (Flushing) (リスク差: 17.07%、95%信頼区間: 4.13%~30.0%)、浮腫 (Edema) (リスク差: 12.08%、95%信頼区間: 1.78%~22.38%) に関してカルシウム拮抗剤に有意に多くの発現を認めた。また、カルシウム拮抗剤と ACE 阻害剤の比較においては空咳 (Cough) は投与 12 週以下の比較的短期間で ACE 阻害剤 (リスク差: -6.60%、95%信頼区間: -10.72%~-2.48%) に有意に多くの発現を認めた。

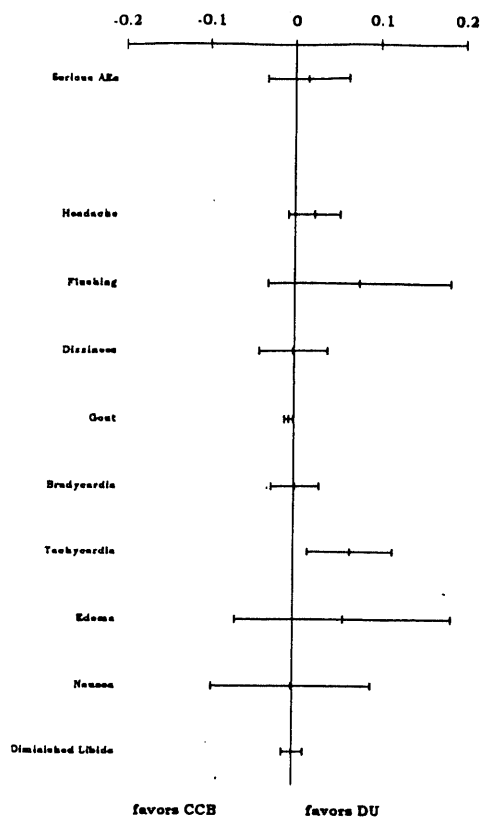


図1. カルシウム拮抗剤(CCB)と利尿剤(DU)治療における各有害事象発現のリスク差 (95%CI)

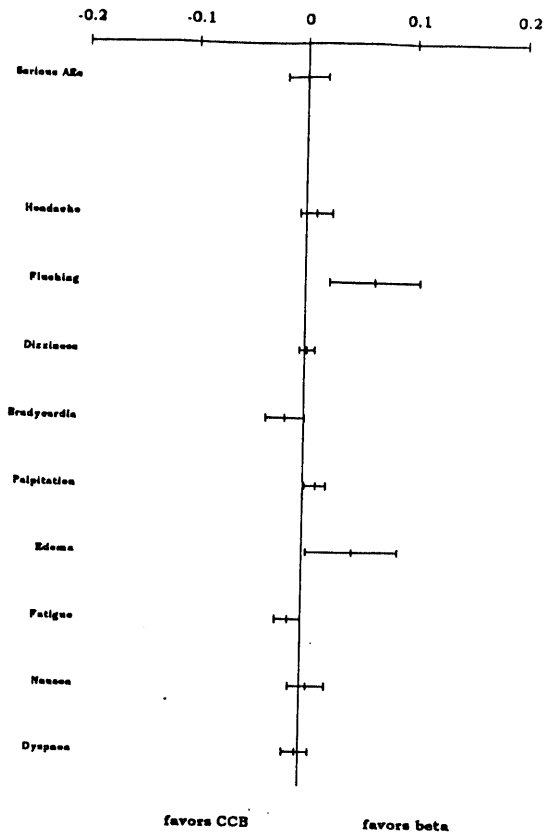


図2. カルシウム拮抗剤(CCB)とβブロッカー(beta)治療における各有害事象発現のリスク差 (95%CI)

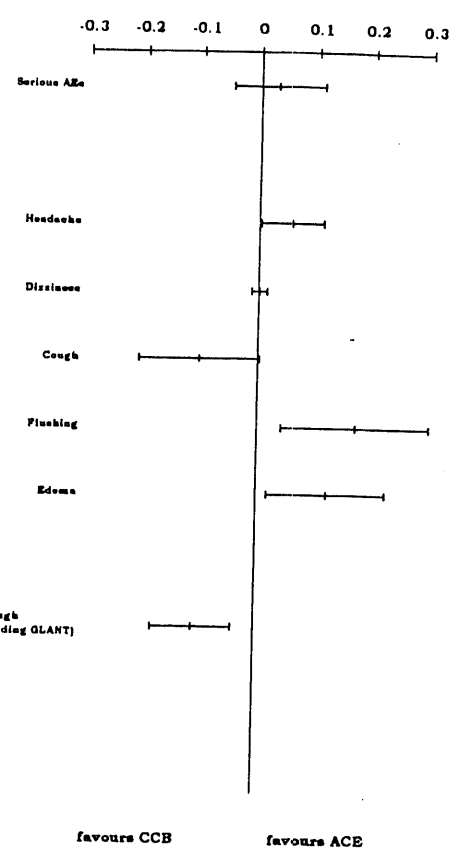


図3. カルシウム拮抗剤(CCB)とACE阻害剤(ACE)治療における各有害事象発現のリスク差 (95%CI)

この知見は、実際の診療の場において、個々の患者に適切な治療法を検討する上で判断の一助となり得るものである。

しかし、有害事象についてのメタアナリシスを実施するにあたり、幾つかの問題点がある。例えば、有害事象に関して、そのモニタリングの方法、論文中の有害事象報告の仕方に、研究間、特にわが国と欧米で違いが認められる。わが国の副作用報告に関する論文の記載は極めて画一的であり、因果関係を考慮した副作用にのみ記載が偏り、いわゆる有害事象の記述がおろそかになっていると考えられるが、これは有害事象というものに対する各研究者の理解の程度、範囲の違いに起因するものであろう。一方、欧米の有害事象報

告に関する論文中の記載は、まったく統一性がなく、あまつさえ、記載のないものも多数にのぼる。本研究では、言語の壁などの問題で従来欧米のメタアナリシス研究では対象となりにくかった日本国内の報告が多数解析対象となったことも特筆される。結果的に有効性が示されなかった試験結果は公表されにくい傾向（出版バイアス）にあるが、少なくとも安全性情報については広く公表すべきであり、それによって有害事象のメタアナリシス研究の精度を向上させることができ、薬剤治療評価の両輪の一方としての役割を果たし得る。

既に存在する多くの臨床研究データを有意義に用い、新たな仮説を提示するという意味で臨床におけるメタアナリシスの意義は大きい。メタアナリシスは有効性証明の手段としてよりは、発現件数の少ない安全性情報評価の手段としてより用いられるべきであると考えられる。今回の検討で、メタアナリシスは、薬剤疫学的研究を実施する上で、安全性情報の解析に対する有益な手法となり得る可能性が示された。