

2022年11月18日  
第27回日本薬剤疫学会学術総会  
パネルディスカッション

# 研究立ち上げから論文化に至るまでの 一連の流れに関する座談会

京都大学医学部附属病院薬剤部  
中川 俊作

# 第27回 日本薬剤疫学学術総会

演題：研究立ち上げから論文化に至る  
までの一連の流れに関する座談会

所属：京都大学医学部附属病院 薬剤部

発表者：中川俊作

本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest) 関係にある企業等はありません。

- 自己紹介
- リサーチクエスチョンの着想
- 研究の計画
- 研究の実施
- 論文投稿、査読対応、アクセプト

研究の例1：絶食とワルファリンの作用の関係

研究の例2：プロトンポンプ阻害薬と**NSAIDs**又は抗菌薬使用と急性腎障害発症リスク

# 自己紹介（研究歴）

2007年 薬学部卒業

2012年 博士（薬学）

腎臓に関する基礎研究

2012-2013年 アメリカへ研究留学

2013年 京都大学医学部附属病院薬剤部 助教

TDM室部門、放射性医薬品担当

現在に至る

臨床薬理学、薬剤疫学

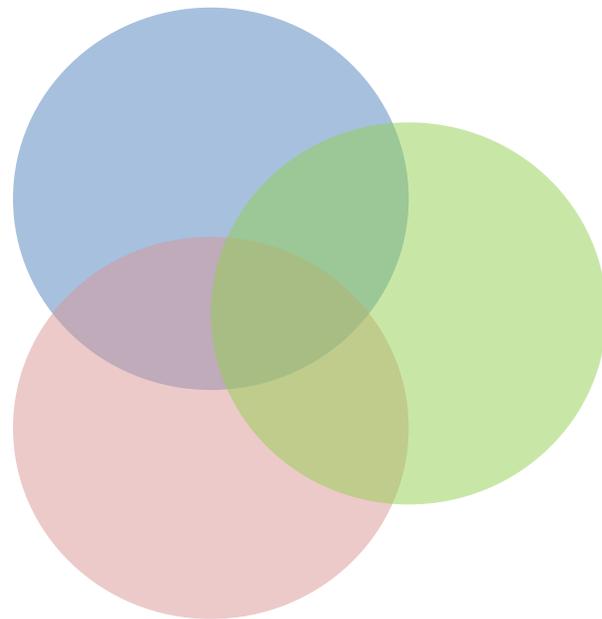


# リサーチクエスチョン (RQ) の着想

仕事の研究

興味に基づく研究

教育としての研究



- 自己紹介
- リサーチクエスチョンの着想
- 研究の計画
- 研究の実施
- 論文投稿、査読対応、アクセプト

研究の例1：絶食とワルファリンの作用の関係

研究の例2：プロトンポンプ阻害薬と**NSAIDs**又は抗菌薬使用と急性腎障害発症リスク

# RQはどこから来るのか？

仕事の研究の場合

気づきなどの言語化されていないもの



クリニカルクエスション

(研究で貢献したいこと)



リサーチクエスション

(研究としての文法で整理されたこと)



# 研究するかしないかの基準

時間をかけて調べる価値があるかどうか

継続した研究につながるか

実施できるかどうか

# 研究の例1

絶食とワルファリンの効果の関係

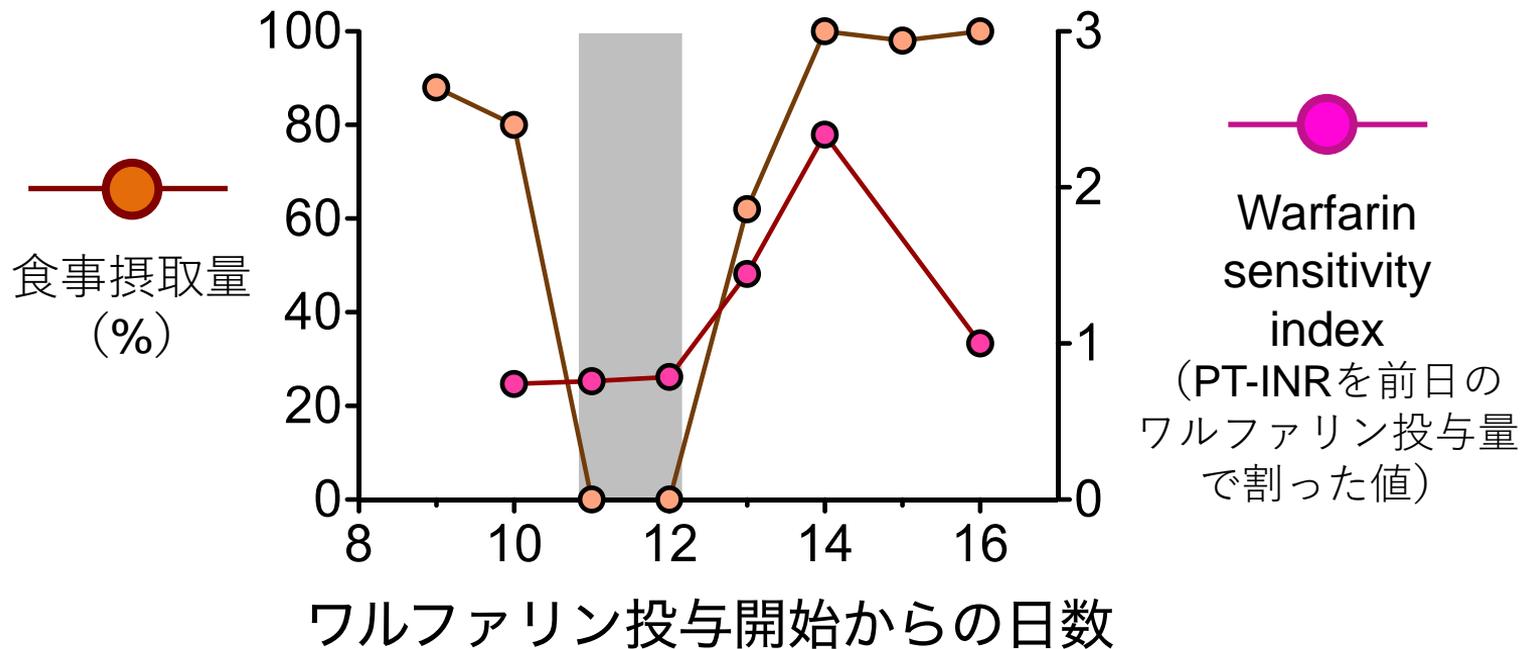


A薬剤師「ワルファリンを服用している患者さんでは、食事量が減るとワルファリンの効きが良くなるような気がする。食事量の変化とワルファリンの効き方に関して調べてみたい。」

背景：

- 担当病棟では、プロトコルに基づいて薬剤師から医師へ投与量の提案をする
- その際、薬物間相互作用、代謝能の変化を網羅している
- その上で、食事量が減る患者さんではワルファリンの投与量を減らさないといけないことが多い、と気づいた
- また、結果をもとにアルゴリズムを更新したい

# 絶食に伴うワルファリンの効果の変化



知りたいのは、絶食後に「どれくらい」  
ワルファリンの効果が変わるか

# デザインに関する提案

患者さんごとにワルファリンの効果の指標であるWSIのばらつき（最大、中央値、最小値）を調べて（何を測定して）、入院中に絶食があった、食事量は減らしたが絶食はなかった、食事は標準量を摂取できた患者さんに分けて比べれば良いのでは（どう比べるか）？

	Degree of reduced dietary intake		
	Fasting	Moderate	No reduction
Number of patients ( <i>n</i> )	5	17	36
WSI	Maximum 3.02 ± 1.62	1.75 ± 1.46	1.18 ± 0.63
	Median 1.16 ± 0.61	1.16 ± 0.62	0.89 ± 0.47
	Minimum 0.66 ± 0.29	0.91 ± 0.46	0.68 ± 0.29

絶食があった患者さんでは、それ以外の患者さんと比較して、WSIの最大値が有意に高かった。



絶食を行う場合は、ワルファリンの投与量を半分程度に減量することが良いと考えられる。

- 自己紹介
- リサーチクエスションの着想
- 研究の計画
- 研究の実施
- 論文投稿、査読対応、アクセプト

研究の例1：絶食とワルファリンの作用の関係

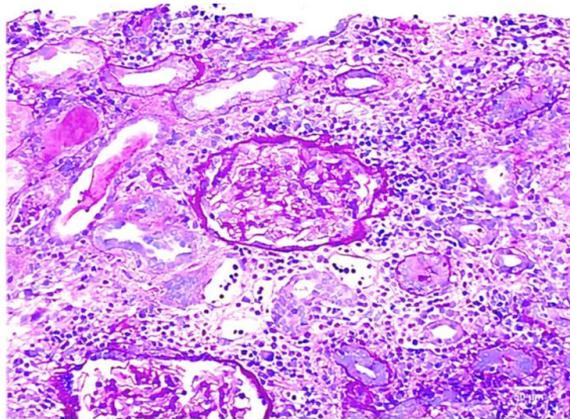
研究の例2：プロトンポンプ阻害薬と**NSAIDs**又は抗菌薬使用と急性腎障害発症リスク

# 研究の例2

プロトンポンプ阻害薬 (PPI)とNSAIDs又は抗菌薬使用と急性腎障害発症リスク

研究のきっかけ1：PPIによる急性腎障害に対する単純な興味

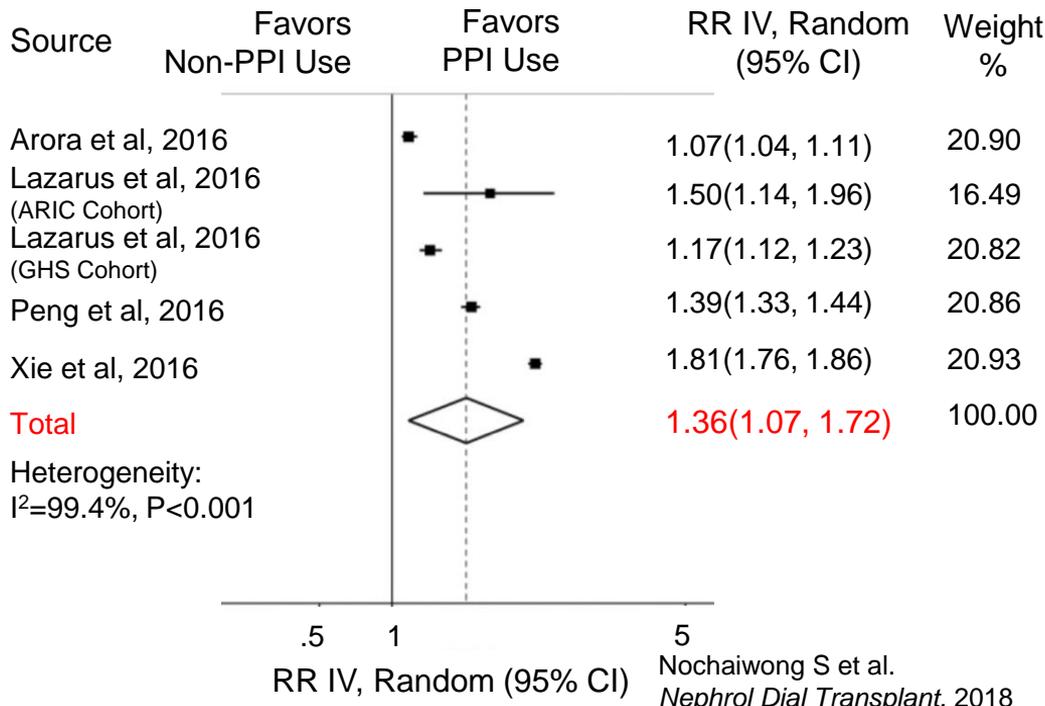
PPI服用後にAKIを発症例では、急性尿細管間質性腎炎を発症している例が多い。



尿細管の間質において、リンパ球、好酸球などの蓄積が認められる。

Samai S et al. *Clin Case Rep.*, 2020

PPI使用とAKI発生リスクに関するメタアナリシス



# RQの着想

研究のきっかけ2：先行研究のデザインに対する興味

**A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use**

Mei-Ling Blank<sup>1</sup>, Lianne Parkin<sup>1</sup>, Charlotte Paul<sup>1</sup> and Peter Herbison<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Preventive and Social Medicine, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand*

*Kidney International* (2014) **86**, 837-844

研究のきっかけ3：研究が実施できる環境  
健康保険組合由来のレセプトデータベース

RQ：

PPIを使用している患者さんで、NSAIDsや抗菌薬を併用した場合、AKIの発症リスクは変化するかどうか

# 研究の計画

【資料】 株式会社JMDCが保有する健康保険組合由来のデータベース

【研究デザイン】 Nested Case-Control 研究

【対象者の同定】

2005年1月から2017年6月までの期間に、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、抗菌薬及びNSAIDsが処方されたことのある患者

【CaseおよびControlの同定】

Case:

ICD-10codeを用いて、AKIの診断コードであるN17xの診断記録がある患者とした。また、AKIの診断日をindex dateとした。

Control:

各Caseに対して、年齢（±1年）、性別および観察期間（±180日）が同じとなるように時点マッチングを用いて、最大10例をランダムに抽出した。

【解析手法】 条件付きロジスティック回帰分析

【共変量】 年齢、性別、index date前30日以内に使用した腎毒性のある医薬品（「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」に記載されている医薬品）、index date前12ヶ月以内の併存疾患

# 研究の計画

デザインや各種の定義はほとんど先行研究を参考に作成した。

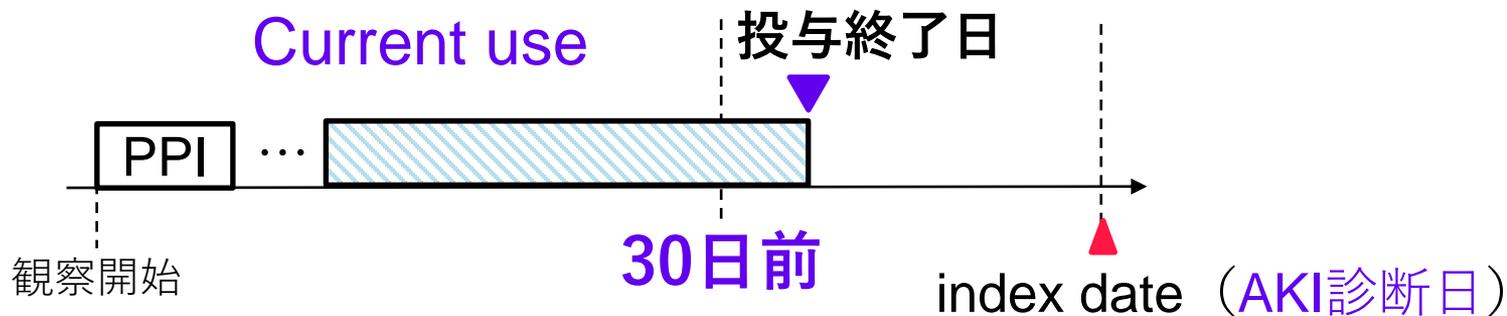
**A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use**

*Kidney International* (2014) **86**, 837-844

**Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study**

*BMJ* 2013;346:e8525

# 研究の実施



Current use	Odds ratio (95%CI)	Adjusted (95%CI)
PPIs + NSAIDs	3.92 (2.40 to 6.52)	3.12 (1.84 to 5.37)
PPIs + ペニシリン系抗菌薬	0.75 (0.39 to 1.39)	0.83 (0.42 to 1.59)
PPIs + マクロライド系抗菌薬	0.46 (0.21 to 0.89)	0.47 (0.21 to 0.96)
PPIs + セファロスポリン系抗菌薬	2.57 (1.43 to 4.62)	1.88 (1.02 to 3.47)
PPIs + フルオロキノロン系抗菌薬	3.08 (1.50 to 6.38)	2.35 (1.12 to 4.95)
PPIs のみ	Reference	Reference

# 論文投稿・査読対応・アクセプト

## 投稿先を決める

- 掲載されたい雑誌
- 現実的に採用されそうな雑誌
- 関連する研究が多く掲載されている雑誌
- 掲載費用
- 審査に要する期間

この研究での方針：

1. 腎臓領域で臨床のトップジャーナル→2. BMJ Open

2020年6月1日に1番目の雑誌に投稿→6月4日に不採択のお返事

# 論文投稿・査読対応・アクセプト

## Suggested reviewersを考える

- PPIとAKIに関するメタアナリシス
- フルオロキノロン系抗菌薬とAKIに関するネステッドケースコントロール研究
- 市中肺炎に対して処方される抗菌薬とAKIに関する自己対照ケースシリーズ

について論文を発表していた研究者

## ある reviewer からの お返事 のひとつ

This study tried to add on a research questions of association between using PPI and AKI, which already have evidences including meta-analysis of association between PPI and AKI, with antibiotics and NSAIDs. **However, due to nature of study design that is a nested case-control. The authors need to cautiously design this study because it is prone to biases.** (しかし、ネステッドケースコントロールという研究デザインの性質上、バイアスがかかりやすいため、研究デザインには注意が必要である。)(中略)

Outcome definition of AKI should be clearly explained, not merely mentioned ICD-10 code. **With moderate sensitivity and high specificity, the AKI diagnosis need more solid ascertainment such as adjudicated process to avoid misclassification bias.** (感度、特異度ともに中程度であり、誤分類を回避するためには、より確実なAKI診断が必要である。)

## それに対する お返事 (主に後半だけ対応)

“Although previous reports have shown that the definition of AKI using the ICD-10 codes is specific for moderate to severe AKI,<sup>17 37</sup> the selection using this code limits the ability to evaluate the severity of AKI. It has been pointed out that measuring AKI using the ICD-10 codes underestimates the true risk of AKI.<sup>33</sup>”

ご清聴ありがとうございました