

本当に有用な薬剤を求めて

降圧剤や糖尿病用剤、コレステロール低下剤など慢性疾患に用いる薬剤は、寿命を延長して初めて価値がある。こう考え、長期のランダム化比較試験（RCT）が、1960年代から1970年代の初期には実施された。血圧や血糖値、コレステロール値を下げても、心筋梗塞や脳卒中を防止できるかどうか不明で、仮に合併症を防ぐことができても、寿命が短縮しては無意味だからである。

最初の降圧剤の長期 RCT は拡張期血圧が 115 ~ 129 という著しく高い血圧値の人を対象に実施され、期待どおりの結果が得られた。死亡率まで減少したからだ。このことから、総死亡減少を含めた長期予後の重要性が認識され、糖尿病用剤、コレステロール低下剤でも長期 RCT が次々と実施された。

ところが、経口血糖降下剤（SU 剤）や各種コレステロール低下剤は、血糖値やコレステロール値を下げても、合併症も総死亡も減らすことができなかつただけでなく総死亡が増加する傾向すらあった。降圧剤では、重い合併症は顕著に減少しても総死亡データが明らかにされていない。そして、その後の降圧剤の臨床試験では、総死亡のデータが明瞭に報告されることは、まれとなった。

抗がん剤の分野では、現在でも寿命の延長が重視されているが、代理エンドポイントの無進行生存が多用される傾向がある。

糖尿病用薬剤で、インスリンを除いて適切な長期 RCT は実施されなくなった。極めて複雑な試験デザインの UKPDS で SU 剤やメトホルミンの試験が実施されているが、 α -グルコ

シダーゼ阻害剤、DTP-4 阻害剤などについては、長期 RCT は全く実施されないまま臨床使用が続けられている。先月号と今月号（p35~）で検討した SGLT-2 阻害剤は、動物実験で重大な害が十分に予測されたが臨床導入され、長期 RCT もないまま用いられている。「懸念が現実のものになった」との糖尿病専門医からの警告のため、処方数はそれほど伸びていないことが、かろうじて救いではある。

メサドン（p27~）は、適切に用いれば有用だが不適切な使用では害が大きくなりうるため、有用性が発揮されるためには、医療側の適切な使用が問われる。

プロトンポンプ阻害剤（PPI）を用いた *H. pylori* 健康保菌者に対する除菌療法の是非（p37~）も同様だ。中国で実施された 15 年間の RCT で胃がん罹患率は減少したが総死亡が 14% 多い傾向があった。この RCT が実施された中国よりも胃がん死亡率が低い日本では、総死亡がさらに増える可能性すらあり得る。*C. difficile* 感染の増加からメトロニダゾール連用による神経障害（p40~）も心配である。

その薬剤を用いて本当に利益があるのか？
今や、急性期に用いる薬剤（例えば血栓溶解剤など：次号予定）を含めてあらゆる薬剤について、総死亡との関連で真に役立つかどうかを検討し直さなければならない。本誌では、常にこのことを重視して薬剤の評価をする方針である。医療現場での薬剤の使用に際しても、常にこのことを念頭に、処方を心掛けることを提案したい。