

JHOSPITALIST network

「急性咽頭痛にステロイドは有効か」

JAMA | Original Investigation

Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults A Randomized Clinical Trial

Gail Nicola Hayward, DPhil, MRCGP; Alastair D. Hay, FRCGP; Michael V. Moore, MSc; Sena Jawad, MSc; Nicola Williams, MSc; Merryn Voysey, MBiostat; Johanna Cook, BA; Julie Allen, BA; Matthew Thompson, DPhil; Paul Little, MD; Rafael Perera, DPhil; Jane Wolstenholme, PhD; Kim Harman, DHealth; Carl Heneghan, DPhil

2019年7月15日
飯塚病院総合診療科 後期研修医：簡野 泰光
監修：江本 賢

症例 32歳男性

【主訴】 発熱、咽頭痛、嚥下時痛

【現病歴】

来院2日前から発熱、咽頭痛、鼻汁、咳嗽あり、咽頭痛が次第に増悪し、嚥下時痛が強くて食事摄取も十分に出来ない状態となつたため来院した。

【既往歴】 特記する既往なし

【内服薬】 なし

【身体所見】

Vital:BP:123/79mmHg HR:102bpm

RR:24/min SpO₂:99%(RA) BT:39.2°C

HEENT:眼瞼結膜充血あり、頸部リンパ節腫脹なし、扁桃発赤・腫脹軽度あり、白苔なし、stridorなし

【血液検査】

白血球:9640/ μ L CRP:0.8mg/dL

その他異常なし

- Centor criteria: 1点で溶連菌感染の可能性は低いと判断し、抗生素処方はしなかった
- 対症療法として、アセトアミノフェンを処方して帰宅の方針とした
- しかし、患者から「明日は大事な会議で絶対に明日までに治したい」と相談してきた
- 指導医の指摘で、「最近の見解として、**咽頭痛にステロイドを使用すると、早く咽頭痛が良くなるという報告があるよ。**」と指導あり、文献検索してみた。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 1：疑問の定式化

P：急性咽頭痛の患者

I：ステロイドを使用する

C：ステロイドを使用しない

O：24時間以内の咽頭痛の消失

治療の論文を検索する

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 2：論文の検索

PubMed

Key word : pharyngitis steroid

Article types : Clinical Trial

で検索

Article types[clear](#)**Format:** Summary ▾ **Sort by:** Most Recent ▾ **Per page:** 20 ▾ **Clinical Trial**[Review](#)[Customize ...](#)**Text availability**

Search results

Items: 1 to 20 of 82

82件が該当し1番目の論文を選択

- [Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults: A Randomized Clinical Trial.](#)

Hayward GN, Hay AD, Moore MV, Jawad S, Williams N, Voysey M, Cook J, Allen J, Thompson M, Little P, Perera R, Wolstenholme J, Harman K, Heneghan C.

JAMA. 2017 Apr 18;317(15):1535-1543. doi: 10.1001/jama.2017.3417.

PMID: 28418482 **Free PMC Article**

[Similar articles](#)

JAMA | Original Investigation

Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults A Randomized Clinical Trial

Gail Nicola Hayward, DPhil, MRCGP; Alastair D. Hay, FRCGP; Michael V. Moore, MSc; Sena Jawad, MSc; Nicola Williams, MSc; Merryn Voysey, MBiostat; Johanna Cook, BA; Julie Allen, BA; Matthew Thompson, DPhil; Paul Little, MD; Rafael Perera, DPhil; Jane Wolstenholme, PhD; Kim Harman, DHealth; Carl Heneghan, DPhil

JAMA. 2017 Apr 18;317(15):1535-1543.

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 3：論文の批判的吟味

JAMA evidence

「Users' Guides to the Medical Literature」

を参考に批判的吟味を行った

論文の背景

What is known

- ・アメリカ合衆国、イギリスどちらにおいても急性咽頭痛に対する不必要的抗菌薬処方が多く医療費を圧迫しており、そのため、症状緩和や抗生素使用の減少につながる別の治療戦略を模索する必要がある
- ・ステロイドは前炎症性メディエーターの変換を阻害し、気道上皮の炎症を抑制し、副鼻腔炎やクループなどの上気道炎症に有効である
- ・あるシステムティックレビューによると、咽頭痛症状のある患者へのステロイド薬の1回の内服で、24時間以内での症状の完全消失の可能性が3倍高くなると報告されている

What is unknown

- ・全ての臨床試験でステロイド薬内服群、プラセボ群ともに抗菌薬が処方されており、プライマリケア外来患者を対象とした臨床試験ひとつだけだった
- ・ゆえに、咽頭痛を主訴にプライマリケア外来を訪れた患者への鉱質ステロイドのみの処方で咽頭痛症状が改善するかについてのエビデンスはない

論文のPICO

P：急性咽頭痛を主訴に1次医療機関を受診し、
抗菌薬投与を必要としなかった成人

I：デキサメタゾン10mg/日を内服

C：プラセボを内服

O：24時間での咽頭痛の完全消失

Patient: Inclusion criteria

Full details of the trial design, inclusion and exclusion criteria are available ([Supplement 2](#)). Briefly, included participants were aged 18 years or older, presenting to a primary care clinician (general practitioner or practice nurse) with acute symptoms (onset within the last 7 days) of sore throat and odynophagia (pain on swallowing) that the clinician judged to be caused by an infection but that did not need immediate antibiotics, and who had the capacity and willingness to give consent and complete the trial paperwork. Exclusion criteria

- 18歳以上
- 発症後7日以内の急性咽頭痛と急性嚥下時痛を主訴にプライマリケア医を受診
- 感染症による咽頭痛と判断したが、早急な抗生素治療が不要と判断
- 臨床試験に同意し遂行する意思がある

Patient:Exclusion criteria

consent and complete the trial paperwork. Exclusion criteria included recent (<1 month) use of inhaled or oral corticosteroids or adenotonsillectomy, recent use (<14 days) of antibiotics, and a clear alternative diagnosis (eg, pneumonia).

- ・ 最近1ヶ月以内の吸入もしくは経口ステロイドの使用歴がある
- ・ 最近1ヶ月以内のアデノイド口蓋扁桃摘出術の既往がある
- ・ 最近（14日以内）もしくは現在の抗菌薬使用
- ・ 肺炎などの明らかな他疾患の診断がついている

Patient:Exclusion criteria

Supplement1より追加

- ・試験期間中に妊娠中、授乳中か、妊娠を予定している女性
 - ・既知の免疫不全 (HIV、抗癌剤治療、担癌状態)
 - ・予定手術が計画されている、もしくは、次の7日以内に全身麻酔を必要とする手技を受ける予定がある
 - ・末期の病態がある患者
 - ・入院が必要な症状や徴候がある
(完全に飲み込めない、全身状態不良、扁桃周囲膿瘍)
 - ・主治医によりすぐに抗生素が必要と判断された場合
 - ・ステロイド誘発性精神症状を含め、重度の感情障害の既往
 - ・British National Formulary(BNF)のリストにある経口ステロイドの禁忌
 - ・経口ステロイドの副作用と思われる症状の存在
 - ・相互作用を有する薬剤を内服している患者 (フェニトインや抗凝固薬)
 - ・デキサメタゾンに対するアレルギー
 - ・参加者を危険に晒すような、その他の重篤な疾患や障害を有する場合
 - ・過去90日の間で調査用の医薬品を用いた臨床研究に参加した、もしくは30日以内にその他の臨床研究に参加した場合
- など

Intervention & Comparison

Randomization, Concealment, and Masking

Randomization (1:1) was stratified by study center and by receipt of a delayed antibiotic prescription. A randomization list using block randomization with variable blocks of size 2, 4, or 6 was computer generated by an independent statistician for manufacturing. Each site was allocated to hold 2 sets (for those who were offered antibiotic prescription and those not) of packs of 2 to 3 blocks of blinded prerandomized medication. Participants in the intervention group received a single dose of 10 mg of oral dexamethasone as 5×2 mg of dexamethasone tablets overencapsulated by a single-size, 1-gelatin capsule. The control group received lactose overencapsulated with an identical capsule. Overencapsulation for both intervention and pla-

デキサメタゾン10mg/日を内服した群と
プラセボを内服した群とで比較した。

Primary Outcome

Outcome Measures

The primary outcome was the complete resolution of sore throat at 24 hours as reported by the patient by either text message or telephone contact regardless of whether they were offered a prescription for delayed antibiotics. Secondary outcomes were (1) complete resolution of sore throat at 48 hours; (2) duration of moderately bad symptoms recorded by validated¹⁴ 7-day symptom diary, based on a Likert scale for

24時間での咽頭痛の完全消失
(後からの抗菌薬投与の有無は関係ない)

Secondary Outcome

- 48時間での咽頭痛の完全消失
- 7日間の症状日記において、Likert scaleによる中等度症状の期間
- 咽頭痛寛解までの時間と症状完全消失までの時間
- ビジュアルアナログスケールでの咽頭痛、嚥下時痛、嚥下困難の点数の変化
- 後からの咽頭痛に対する抗菌薬使用
- 仕事、学校を休んだ時間
- 咽頭痛関連の症状・合併症で28日以内に医療機関に相談・受診
- 7日以内の医薬品の使用

1. 結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

Randomization, Concealment, and Masking

Randomization (1:1) was stratified by study center and by receipt of a delayed antibiotic prescription. A randomization list using block randomization with variable blocks of size 2, 4, or 6 was computer generated by an independent statistician for manufacturing. Each site was allocated to hold 2 sets (for those who were offered antibiotic prescription and those not) of packs of 2 to 3 blocks of blinded prerandomized medication. Partici-

患者はランダム割り付けされていて、ランダム化割り付けも隠蔽化(concealment)されていた

Table 1. Baseline Characteristics of Eligible Patients

ベースラインは
同等か

	Antibiotic Prescription					
	All Patients		Not Offered		Delayed Prescription Offered	
	Dexamethasone (n = 288)	Placebo (n = 277)	Dexamethasone (n = 173)	Placebo (n = 169)	Dexamethasone (n = 115)	Placebo (n = 108)
Age, median (IQR), y	33.7 (26.3-45.8)	34.3 (26.0-45.0)	36.7 (27.0-48.3)	37.0 (27.5-48.1)	31.8 (24.0-43.2)	31.9 (24.5-40.3)
Men, No. (%)	67 (23.3)	73 (26.4)	42 (24.3)	46 (27.2)	25 (21.7)	27 (25.0)
Working or in school, No. (%)	217 (75.3)	217 (78.3)	122 (70.5)	134 (79.3)	95 (82.6)	83 (76.9)
Smoker, No. (%)	52 (18.1)	51 (18.4)	28 (16.2)	26 (15.4)	24 (20.9)	25 (23.2)
Study center, No. (%)						
Bristol	79 (27.4)	72 (26.0)	47 (27.2)	46 (27.2)	32 (27.8)	26 (24.1)
Oxford	143 (49.7)	139 (50.2)	90 (52.0)	89 (52.7)	53 (46.1)	50 (46.3)
Southampton	66 (22.9)	66 (23.8)	36 (20.8)	34 (20.1)	30 (26.1)	32 (29.6)
Duration of sore throat, mean (SD), d	3.86 (1.67)	3.91 (1.79)	3.99 (1.68)	4.14 (1.85)	3.7 (1.60)	3.5 (1.60)
Duration of pain on swallowing, median (IQR), d	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)
Pharyngeal inflammation, No. (%)	254 (88.2)	248 (89.5)	144 (83.2)	148 (87.6)	110 (95.8)	100 (92.6)
Self-report of moderate or severe sore throat, No. (%)	277 (96.2)	268 (96.8)	165 (95.4)	164 (97.0)	112 (97.4)	104 (96.3)
Self-report of moderate or severe difficulty swallowing, No. (%)	198 (68.9)	196 (70.8)	114 (65.9)	113 (66.9)	84 (73.0)	83 (76.9)
Tonsils visible on examination, No. (%)	201 (69.8)	190 (68.6)	113 (65.3)	110 (65.1)	88 (76.5)	80 (74.1)
Purulent tonsils, No. (%)	30 (10.4)	31 (11.2)	11 (6.4)	5 (3.0)	19 (16.5)	26 (24.1)
Temperature, mean (SD), °C	36.8 (0.5)	36.8 (0.6)	36.7 (0.5)	36.8 (0.5)	36.9 (0.5)	36.8 (0.7)
Centor score, No. (%) ^a						
≥3	41 (14.2)	40 (14.4)	14 (8.1)	12 (7.1)	27 (23.5)	28 (25.9)
≥4	7 (2.4)	7 (2.5)	3 (1.7)	0	4 (3.5)	7 (6.5)
Throat swab culture positive for streptococcus, No. (%)						
Group A	30 (11.5)	33 (13.6)	17 (11.0)	16 (11.0)	13 (12.3)	17 (17.5)
Group C	7 (2.7)	10 (4.1)	4 (2.6)	3 (2.1)	3 (2.8)	7 (7.2)
Group G	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0)	2 (2.1)
Total, No. (%) ^b	38 (14.6)	46 (19.0)	22 (14.3)	20 (13.8)	16 (15.1)	26 (26.8)

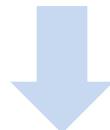
base lineに差はなかった

1. 結果は妥当か

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

Trust Pharmacy. Participants, clinicians, and researchers were unaware of the allocation of the patient and remained unaware until trial completion.

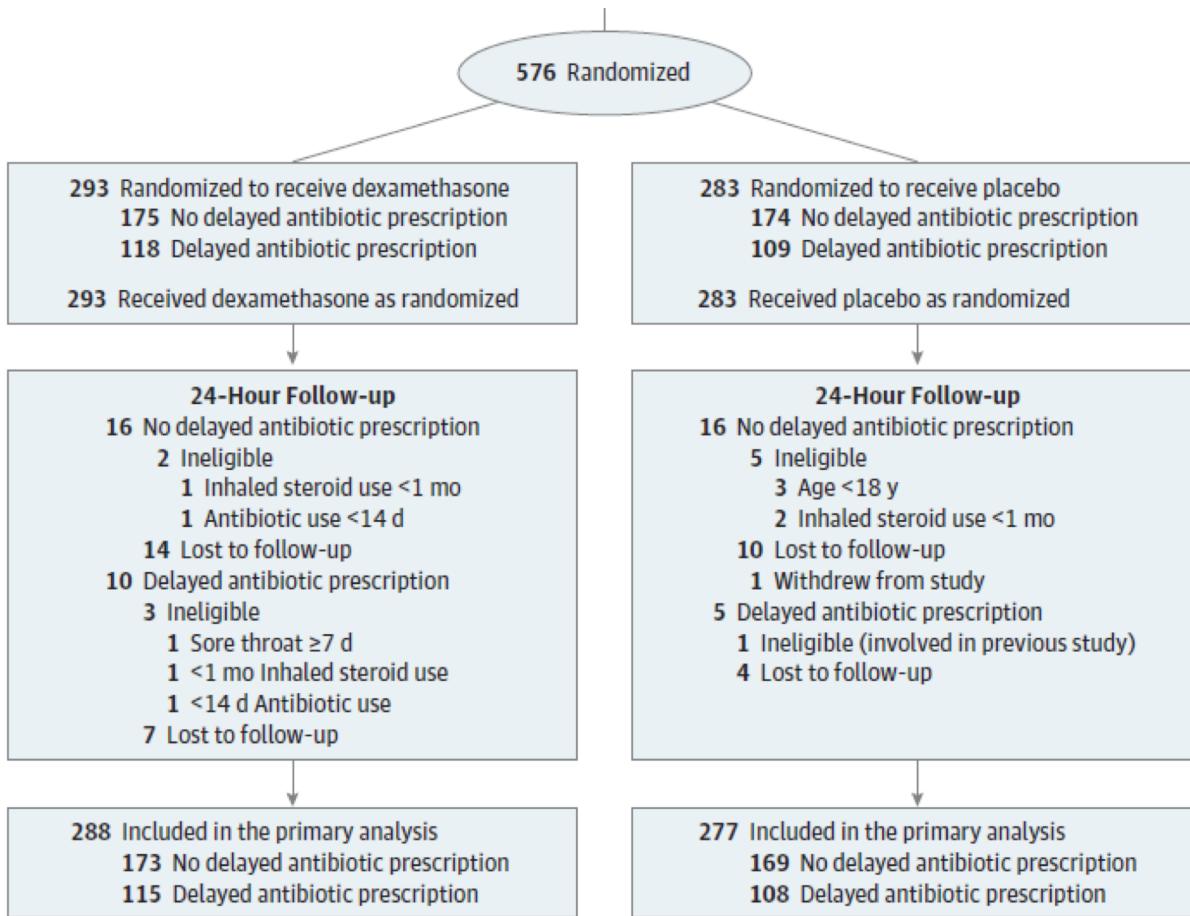
患者、医師、治験者は治験終了まで割り付けを知らない。



三重盲検

1. 結果は妥当か

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか



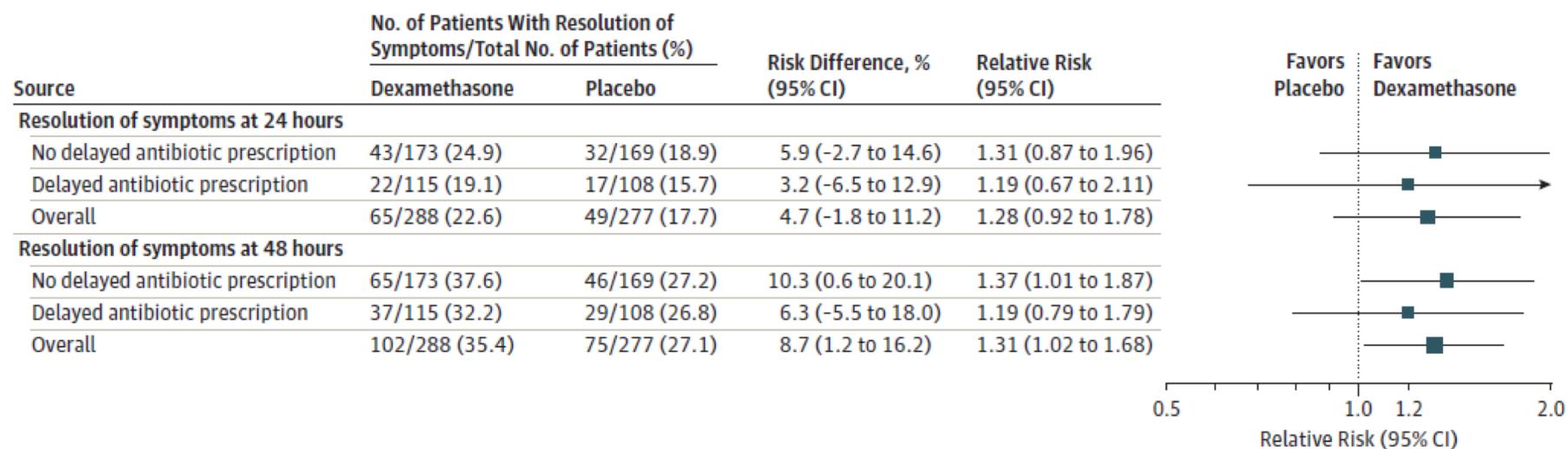
狭義のITTではない

割付後にexclusion criteriaに当てはまる患者は除外しているが、それ以外の脱落者は含めている

追跡率
ステロイド群91.1%
プラセボ群92.6%

2. 結果は何か

Figure 2. Effect of Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults



デキサメタゾン内服はプラセボと比較して、

- ・ 24時間以内の咽頭痛の消失は優位に改善しなかった
- ・ 48時間以内の症状消失は優位に改善した

Limitation

- すぐに抗生素投与が必要な患者を除外したため、患者の重症度が低めの症例が対象になった
- 小児を扱った3つの試験では、抗生素と組み合わせて使用するステロイドの有効性が報告されているが、本研究は小児は除外されている
- 症状日記やフォローアップ質問の回答率が75%しかなく、2つのアウトカムの測定率が低い
- この研究は、Primary outcomeへの控えめな効果や、有害事象の差を検証するには検出力不足であった
- 糖尿病や心不全など、ステロイドの有害事象がでやすい症例は除外されていた

結果のまとめ

- ・ 急性咽頭痛に対するデキサメタゾン内服は24時間以内の症状消失では有効性は示されなかった
- ・ 48時間以内の症状消失においてはデキサメタゾン内服の有効性が示された
- ・ アウトカムの発症率が事前に予想していたよりも低かったことが、有意差がつかなかった原因かもしれない

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 4：症例への適応

論文の患者と症例の患者に大きな違いはないか？

- 発症後7日以内の急性咽頭痛を主訴に医療機関受診され、感染症と診断も早急な抗菌薬治療は不要と判断され、Inclusion Criteriaに合致している
- Exclusion Criteriaにも該当しない
- Base line Characteristicの患者群と大差なし
→ 本論文の要件を満たしている

Step 4：症例への適応

自分の患者にとって本当に大切なOutcomeが吟味されているか

- 咽頭痛ならびに咽頭痛による食事摂取困難な状況が本人にとって最も重要な問題であった
- 実際の患者のニーズには一致しなかつたが、早急な咽頭痛の改善という点については本論文の主要アウトカムと一致すると考えられた

Step 4：症例への適応

治療利益が治療による害・コストを上回るか？

- 治療による害
 - ✓ 5人の重症副作用が報告された
 - ✓ デキサメタゾン群に2人で、そのうち1人に扁桃周囲膿瘍による入院があった
 - ✓ プラセボ群に3人で、扁桃周囲膿瘍による入院、重症咽頭炎による入院、肺炎による入院があった
 - ✓ 有害事象を比べるにはサンプル数が少ない
- 治療のコスト
 - ✓ デキサメタゾン0.5mg (5.6円) ×20錠 = 112円
 - ✓ 112円の単回投与であり、コストは高くない

Step 4：症例への適応

【実際の症例】

患者と相談し、24時間以内での症状消失は保証できないが、48時間以内での症状消失は期待できるかもしれないと説明した

患者からは、咽頭痛と嚥下時痛で日常生活に支障をきたしているため、その期間を少しでも短くしてほしいと希望があった

デキサメタゾン10mg/日の内服を開始し、治療開始して36時間後には咽頭痛の症状は完全に消失した

治療開始2日目には解熱し、3日目には嚥下時痛も改善し食事摂取量も十分とれるようになった

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 5 : Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化 (PICO)

急性咽頭痛に対してステロイドで治療することで、咽頭痛の改善が速くなるかどうかの臨床疑問を、うまくPICOの形式に落としこむことが出来た

Step2 論文の検索

Pubmedを用いて効率的に論文を検索できた

Step3 論文の批判的吟味

JAMA user's guideを用いて論文の内的妥当性を検討した

Step 5 : Step1-4の見直し

Step4 症例への適応

- 本症例では、本人の咽頭痛の症状緩和のためにデキサメタゾン内服を行った
- ただし、咽頭痛はほとんどが自然軽快する中で、デキサメタゾン 10mgはかなりの高用量と思われる
- 本研究にはDMや心不全の症例が含まれておらず、有害事象を検出するにはサンプル数が少ないため、リスクの評価が不十分である可能性がある
- また、年齢層は20歳～40歳代と比較的若年が対象であり、高齢者でも同様に有効かどうかは不明である
(高齢の場合はステロイドによるせん妄にも注意が必要)

咽頭痛に対するステロイド使用は、症例ごとに慎重に検討すべき

まとめ

- 急性咽頭痛に対するデキサメタゾン内服は24時間以内の症状消失では有効性は示されなかつたが、48時間以内の症状消失においてはデキサメタゾン内服の有効かもしれない
- デキサメタゾンの使用は高用量であり、年齢、併存症の有無や有害事象の可能性を考慮した上で、適応を判断すべきと思われる