

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 1 No.279

## ◆◆90歳以上の人々の身体機能と認知機能：

## 10歳違いの2つのデンマーク人コホートの比較◆◆

【背景】 高所得国において、90歳代まで生きる人の割合は急速に増加している。このような変化により、虚弱で身体障害のある高齢者層が超高齢時まで生存することについて広く懸念されている。この問題を調査するため、我々は出生年が10年異なる90歳代のデンマーク人コホート集団2つにおいて認知機能と身体機能について比較した。

【方法】 最初のコホート群は1905年生まれで93歳時に評価(n=2262)され、次のコホート群は1915年生まれで95歳時に評価した(n=1584)。すべてのコホート対象者は、住居のタイプに関わりなく好適評価対象とした。いずれのコホート群も、同様のデザインと測定器具を用いた調査によって評価され、ほぼ同じ反応率(63%)であった。認知機能は、ミニメンタルステート試験と、年齢に関する変化に敏感な5つの認知力テストを複合させたものによって評価した。身体機能は、日常生活動作(ADL)スコアと、体力テスト(握力、椅子立ち上がり、歩行速度)によって評価した。

【結果】 誕生から93歳まで長生きする可能性は、1915年生まれのコホート群の方が、1905年生まれのコホート群よりも28%高く(6.50% vs 5.06%)、95歳まで生きる可能性は1915年生まれの方が32%高かった(3.93% vs 2.98%)。1915年生まれのコホート群は1905年群よりもミニメンタルステート試験で有意に優れており(22.8[SD 5.6] vs 21.4[6.0] ; p<0.0001)、参加者の中で最高スコアを獲得する割合も大幅に高かった(28-30ポイント ; 277[23%] vs 235[13%] ; p<0.0001)。同様に、認知力複合スコアも1905年生まれの群と比べて1915年生まれの群は有意に優れていた(0.49[SD 3.6] vs 0.01[SD 3.6] ; p=0.0003)。体力テストは2つのコホート群間に一貫した差はみられなかったが、ADLスコアは1915年群の方が1905年群よりも有意に優れていた(2.0[SD 0.8] vs 1.8[0.7] ; p<0.0001)。

【考察】 2歳年長時の評価にもかかわらず、認知力テストとADLスコア両方において1915年生まれのコホート群の方が1905年群よりも有意に優れており、この結果はより多くの人々が高い全般的機能を保ちながら長生きすることを示唆している。

(382 ; 1507-13 : Kaare Christensen et al : NOVEMBER 2,2013)

## ◆◆骨形成不全の小児におけるリセドロン酸：

## ◆◆無作為化二重盲検プラセボ対照試験◆◆

【背景】 骨形成不全のある小児の多くはビスホスホネート(bisphosphonates)製剤の静脈内投与で治療されている。我々は、この疾患の小児において、経口投与の第三世代ビスホスホネート製剤であるリセドロン酸(risedronate)の安全性と有効性を評価することを目的とした。

【方法】 この多施設無作為化並行二重盲検プラセボ対照試験において、骨形成不全で骨折リスクの高い4-15歳の小児を電話無作為化システムにより2:1の比率で、毎日リセドロン酸(2.5または5mg)あるいはプラセボのいずれかを1年間投与される群へと無作為に振り分けた。試験治療は、患者と治験担当医師および試験施設関係者からはマスクされていた。その後、オープンラベル延長期間として全ての小児がさらに2年間リセドロン酸治療を受けた。主要な有効性エンドポイントは、1年時点における腰椎の二次元骨塩密度(bone mineral density: BMD)の変化率とした。主要な有効性解析は、治療、年齢群、および施設を固定効果として、ベースラインを共変量として共分散分析(ANCOVA)で行われた。解析は、無作為に割り当てられた試験治療を少なくとも1回は投与されたすべての患者を含むITT集団を基にして行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00106028として登録されている。

【結果】 患者147名のうち97名はリセドロン酸群に、50名はプラセボ群へと無作為に割り当てられた。リセドロン酸群3名とプラセボ群1名は試験治療を受けず、残りのそれぞれ94名と49名をITT集団とした。1年後における腰椎二次元BMDの平均増加はリセドロン酸群で16.3%、プラセボ群で7.6%だった(差異8.7%、95%CI 5.7-11.7;  $p < 0.0001$ )。1年後、臨床的な骨折はリセドロン酸群患者94名のうち29名(31%)、プラセボ群患者49名のうち24名(49%)で起こっていた( $p = 0.0446$ )。(オープンラベル相である)2-3年後において、試験開始時からリセドロン酸治療を受けていた群の患者87名のうち46名(53%)、また初めの1年はプラセボ治療を受けていた群の患者49名のうち32名(65%)で臨床的骨折が報告された。有害事象プロファイルは、上部消化管や選択された筋骨格の有害事象報告の頻度も含めて2群間で似通っていた。

【考察】 骨形成不全の小児において、経口リセドロン酸は二次元BMDを増加させ、初回および再発の臨床的骨折リスクを減少させ、またこの薬剤は広く良好な忍容性を示した。リセドロン酸は骨形成不全の小児における治療選択肢の一つと見なされるべきである。

(382; 1424-32: Nick Bishop et al: OCTOBER 26, 2013)

※リセドロン酸は代表的なものとして「アクトネル」の商品名で味の素から、「ベネット」の商品名で武田からそれぞれ発売されている。

## ◆一般的な糖尿病治療でコントロール不十分な

## 70歳以上の2型糖尿病患者に対するリナグリプチン◆

【背景】 2型糖尿病患者で大きな割合を占めるのは高齢者(65歳以上)であるが、この群は血糖降下薬の臨床試験からほとんど除外されている。我々は、高齢の2型糖尿病患者においてDPP-4阻害薬であるリナグリプチン(linagliptin)の有効性を評価することを目的として試験を行った。

【方法】 この無作為化二重盲検並行群間多国籍第3相試験では、糖化ヘモグロビンA1c(HbA<sub>1c</sub>)が7.0%以上でメトホルミン・スルホニル尿素剤・基礎インスリンまたはこれらの併用投与を受けてい

る70歳以上の2型糖尿病患者を無作為に(コンピューター処理した無作為化配列により、音声応答システムを用いて隠匿し、HbA<sub>1c</sub>レベル[8.5%未満 vs 8.5%以上]とインスリンの使用[している vs していない]により階層化、1ブロックは4例)、2対1の割合でリナグリプチン5mgを1日1回経口またはプラセボのいずれかをそれぞれ24週間投与する群へと割り付けた。治験担当医師と参加者には、試験期間中ずっと振り分けを隠しておいた。主要評価項目はベースライン時から24週までのHbA<sub>1c</sub>の変化とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01084005に登録されている。

【結果】 地域に居住している外来患者241名を無作為化した(162名はリナグリプチン群、79名はプラセボ群)。平均年齢は74.9歳だった(SD 4.3)。平均HbA<sub>1c</sub>は7.8%だった(SD 0.8)。24週時点で、プラセボで補正したリナグリプチン群のHbA<sub>1c</sub>変化の平均は-0.64%だった(95%CI -0.81 to -0.48、p<0.0001)。総体的な安全性と忍容性は、リナグリプチン群・プラセボ群でほとんど同じだった；両群とも75.9%の患者に有害事象が見られた(リナグリプチン群123名、プラセボ群60名)。死亡例はなかった。重篤な有害事象はリナグリプチン群8.6%(14名)とプラセボ群6.3%(5名)で発生したが、試験薬が関連したと思われた例はなかった。低血糖が両群で最も多かった有害事象だったが、両群間に有意差はなかった(リナグリプチン群24.1%[39名]、プラセボ群16.5%[13名]；オッズ比1.58、95%CI 0.78-3.78、p=0.2083)。

【考察】 高齢の2型糖尿病患者において、リナグリプチンは有効な血糖降下作用があり、プラセボと同等の安全性がみられた。これらの知見が、この重要な患者層における最小リスクで個別の血糖管理目標を達成するための治療決定への情報となるかもしれない。

(382 ; 1413-23 : Anthony H.Barnett et al : OCTOBER 26,2013)

※リナグリプチンは「トラゼンタ錠」の商品名で日本ベリンガーインゲルヘルムから発売されている。

## ◆多民族の出生コホートにおける先天異常のリスク因子◆

### [an analysis of the Born in Bradford study]

【背景】 先天異常は乳幼児の死亡や身体障害の主な原因であり、英国における民族間でそれらの発生率は異なる。乳幼児の死亡率はパキスタン系民族の小児で最も高く、この民族集団の12歳未満の小児において先天異常が最も多い死亡原因であった。我々は、この集団で先天異常が多い理由を確認するため、大規模な多民族出生コホートにおける先天異常の発生率を調査した。

【方法】 2007年から2011年の間に集められた13776人の赤ちゃんとその家族を対象とした前向き出生コホート研究である英国の多民族出生研究(the Born in Bradford study)から、1つ以上の先天異常を持つ小児の母親からのアンケート調査データを入手した。先天異常の詳細については研究の中であらかじめ報告されており、これらの詳細について医療記録に反していないか相互チェックを行った。我々は、先天異常についてのデータを母親からのアンケート調査やthe Born in Bradford studyの一部として収集された臨床データと関連づけた。様々な母方のリスク因子について、95%信頼区間を用いて一変数および多変数リスク比(RRs)を算出した。

【結果】 アンケート調査データが得られた11396人の赤ちゃんのうち、386人(3%)に先天異常がみられた。先天異常の発生率は、全国の10000生児出生あたり165.90人と比較して、10000生児出生あたり305.74であった。先天異常リスクは、白人系英国人の母親と比べてパキスタン系の母親で大きかった(単変数リスク比[RR] 1.96、95%CI 1.56-2.46)。全体として、2013人(18%)の赤ちゃんがいとこ同士婚の子供だった。これらの赤ちゃんは主にパキスタン系が占め、パキスタン系の赤ちゃん5127人のうち1922人(37%)の両親がいとこ同士婚であった。近親婚は先天異常のリスクが2倍

になることと関連しており(多変量 RR 2.19、95%CI 1.67–2.85)、貧困の度合いによる先天異常の増加はみられなかった。パキスタン系小児における全ての先天異常のうち 31%が近親婚に起因するものと考えられた。34 歳以上の白人系英国人の母親においても、同様に先天異常のリスクが増加していた(多変量 RR 1.83、95%CI 1.14–3.00)。親等レベルについての母親教育は、民族に関係なく先天異常を防御していた(0.53、95%CI 0.38–0.75)。

【考察】 近親婚は先天異常の主要なリスク因子である。貧困について補正後でさえもそのリスクは残ったままで、パキスタン系の赤ちゃんにおける異常のおよそ 1 / 3 を占めている。教育水準の高さは、すべての民族においてリスクの減少と関連している。これらの結果は、健康増進や公衆衛生において有用であり、また出生前や小児科および臨床遺伝子サービスを依頼する人々にとって役に立つであろう。種々のリスクについての慎重に扱うべき助言は、出産の意思決定を支援するために、リスクの大きなコミュニティや血族結婚のカップルに対して提供されるべきであろう。

(382 ; 1350-59 : Eamonn Sheridan et al : OCTOBER 19,2013)

<p>医薬ニュース No. 279 2014.1          ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。          連絡先： 平野屋薬局 Tel (0898) 32-0255          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会          情報委員： 香西真由美 松田泰幸          村上光代 梅村由貴 別宮豪          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--