

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 2 No.280

## ◆PCI後の抗血小板薬2剤併用療法の中止と心イベント

## (PARIS) : 前向き観察研究での2年間の結果◆

【背景】 抗血小板薬2剤併用療法(dual antiplatelet therapy : DAPT)の中止は、経皮的冠状動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention : PCI)後の有害事象のリスクを増大させる。経過時間によってリスクが変化するのか、DAPT 中止の根本的な理由に左右されるのか、またはその両方なのかはわかっていない。我々はPCI後のDAPT中止モードの違いと心血管リスクの間の関連性について評価した。

【方法】 The PARIS(patterns of non-adherence to anti-platelet regimens in stented patients) registry は、2009年7月1日から2010年12月2日までの間にアメリカとヨーロッパの15の臨床施設において、ステントを挿入するPCIを受けた患者たちの前向き観察研究として実施された。生来の冠動脈に1つかそれ以上のステント移植に成功した成人患者(18歳以上)で、DAPT下に退院した患者を登録に好適とした。患者たちはステント移植後1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、および24ヵ月時点で追跡調査された。事前に指定されたDAPT中止(cessation)のカテゴリー分類は、医師の勧めによる停止(discontinuation)、(手術のための)短期の中断(interruption)、もしくは(ノンコンプライアンスや出血による)途絶(disruption)とした。全ての有害事象とDAPT中止エピソードは、独立して判定された。時間的に変化する共変量によるコックスモデルを使って、我々は主要な有害事象(MACE[心臓死、definite または probable ステント血栓症、心筋梗塞、あるいは標的病変の血行再建術を複合したもの])におけるDAPT中止の影響を調査した。DAPT中止と有害事象の発生率は、初回イベントまでの時間の Kaplan-Meier 推量(Kaplan-Meier estimates)として算出された。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00998127として登録されている。

【結果】 我々はPCI施行患者5031名を登録し、5018名を最終的な研究集団とした。2年後において、DAPT中止の総体的発生率は57.3%だった。あらゆる停止率は40.8%、中断率は10.5%、そして途絶率は14.4%だった。相応する2年間の総体的MACE率は11.5%であり、そのほとんど(74%)は患者たちがDAPTを受けている間に起こっていた。DAPT継続中と比較して、中断に起因すると思われるMACEの補正ハザード比(HR)は1.41(95%CI 0.94-2.12 ; p=0.10)、途絶に起因するHRは1.50(1.14-1.97 ; p=0.004)だった。途絶から7日以内、8日から30日以内、30日以降の補正HRはそれぞれ7.04(3.31-14.95)、2.17(0.97-4.88)、および1.3(0.97-1.76)だった。一方DAPTを継続した患者たちと比較して、停止した患者群ではMACEのリスクが低かった(0.63[0.46-0.86])。ベアメタルステントを挿入された患者を除外しても、また標的病変の血行再建術を含めない代替MACE定義を用いても、結果は類似していた。

【考察】 現実的な環境においては、PCIを受けてDAPT下に退院した患者にとって、DAPT中止

後の心イベントは臨床的状況や中止理由に依存し、時間の経過とともに減衰する。PCI 後のイベントの多くが患者たちの DAPT 継続中に起こっているとはいえ、途絶に起因するイベントの早期リスクはステントの種類に関係なく相当なものである。

(382; 1714-22 : Roxana Mehran et al : NOVEMBER 23,2013)

※definite : 急性冠症候群としての臨床像(急性心筋虚血を示唆する症状、あるいは ECG 変化、または血中心筋障害マーカーの上昇)があり、かつ 造影あるいは剖検による血栓症が確認されたもの。  
probable : 標的病変の灌流領域の心筋梗塞で、他に責任病変が同定されないもの、あるいは 30 日以内の説明できない死亡。

## ◆◆女性における薬剤溶出ステントの安全性と有効性 :

### 無作為化試験の患者レベルのプール解析◆◆

【背景】 冠動脈疾患の治療に用いられる薬剤溶出ステント(drug-eluting stents : DES)の安全性と有効性は、いくつかの無作為化試験により評価されている。しかしながら、集められた試験参加者の中で女性の割合は小さく、これらの試験では女性における DES の安全性と有効性について評価が十分とはいえない。そこで我々は、長期追跡調査での女性患者における DES の安全性と有効性を調べた。

【方法】 DES に関する 26 の無作為化試験から女性の患者レベルのデータを収集し、ステントの種類(ベアメタルステント、初期世代の DES、新世代の DES)によるアウトカム分析を行った。安全性の主要エンドポイントは、死亡または心筋梗塞とした。安全性の二次エンドポイントは、definite または probable ステント血栓症とした。有効性の主要エンドポイントは、標的病変の血行再建術とした。分析は包括解析により実施した。

【結果】 26 の DES に関する試験では患者 43904 名が登録され、そのうち女性患者は 11557 名(26.3%)であった(平均年齢 67.1 歳[SD10.6])。ベアメタルステント治療を受けた女性は 1108 名(9.6%)、初期世代 DES は 4171 名(36.1%)、そして新世代 DES は 6278 名(54.3%)であった。追跡調査 3 年時点で、死亡または心筋梗塞を複合させた推定累積発生率は、ベアメタルステント群の女性で 132 名(12.8%)、初期世代 DES 群は 421 名(10.9%)、および新世代 DES 群は 496 名(9.2%)であった(p=0.001)。definite または probable ステント血栓症は、ベアメタルステント群、初期世代 DES 群、新世代 DES 群でそれぞれ 13 名(1.3%)、79 名(2.1%)、66 名(1.1%)に発現した(p=0.01)。DES を用いた治療は、3 年間の標的病変血行再建術の割合における有意な減少と関連していた(ベアメタルステント群 197 名[18.6%]、初期世代 DES 群 294 名[7.8%]、新世代 DES 群 330 名[6.3%]、p<0.0001)。これらの結果は、多変量解析におけるベースライン時特性の補正後も変わらなかった。

【考察】 長期追跡調査から、女性における DES による治療は、ベアメタルステントを用いるよりも、より有効で安全であるといえる。新世代の DES は、初期世代の DES と比較して安全性プロファイルの向上が示されており、女性における経皮的冠動脈血行再建術において標準治療となり得るであろう。

(382; 1879-88 : Giulio G.Stefanini et al : DECEMBER 7,2013)

## ◆◆◆禁煙のための電子タバコ：無作為化比較試験◆◆◆

【背景】 電子タバコ(electronic cigarettes)は、ニコチンを供給して禁煙の負担を軽減することができるため、多くの喫煙者において禁煙達成の手助けとして用いられている。我々は、喫煙者が禁煙するためにニコチンパッチより電子タバコが効果的であるかどうかを調査した。

【方法】 我々は、2011年9月6日～2013年7月5日の間に、ニュージーランドのオークランドにて実践的無作為化比較優越性試験を実施した。禁煙を希望する18歳以上の成人喫煙者を(コンピューターによりブロックサイズ9でブロック無作為化、民族性[マオリ族、太平洋民族、あるいはマオリ族以外、太平洋民族以外]、性別[男女]、およびニコチン依存度[Fagerstromのニコチン依存度テストで5以下かそれ以上]により層別化)、ニコチン16mg電子タバコ群、ニコチンパッチ群(21mg、1日1回)、またはニコチン0mgプラセボ電子タバコ群のいずれかへと4:4:1の割合で無作為に振り分け、禁煙日の1週間前から12週間まで使用し、無償電話カウンセリングによる軽度の喫煙衝動サポートを行なった。主要なアウトカムは、6ヵ月時点で生化学的に実証された禁煙持続とした(呼気一酸化炭素濃度測定値10ppm未満)。一次解析は包括解析により行なった。本試験はthe Australian New Zealand Clinical Trials Registry、ナンバーACTRN12610000866000に登録されている。

【結果】 657名の被験者は、ニコチン電子タバコ群289名、ニコチンパッチ群295名、およびプラセボ電子タバコ群73名へと無作為に振り分けられ、包括解析した。6ヵ月後の禁煙成功者はニコチン電子タバコ群で7.3%(21/289)、ニコチンパッチ群5.8%(17/295)、そしてプラセボ電子タバコ群4.1%(3/73)であった(ニコチン電子タバコ群とニコチンパッチ群のリスク差1.51[95%信頼区間 -2.49～5.51]；ニコチン電子タバコ群とプラセボ電子タバコ群のリスク差3.16[95%CI -2.29～8.61])。禁煙の成功率は我々が出力計算した予測値よりもかなり低く、ニコチン電子タバコがニコチンパッチやプラセボ電子タバコよりも優れていると結論付けるには統計的に不十分な結果であった。有害事象は電子タバコ群137件、ニコチンパッチ群119件、プラセボ電子タバコ群36件で、有意な差は認められなかった。有害事象と試験結果の間に関連するエビデンスは認められなかった。

【考察】 電子タバコは、ニコチンの有無にかかわらず、喫煙者の禁煙補助に多少の効果が認められ、ニコチンパッチを用いて禁煙するのと同程度の達成効果で、有害事象はほとんどなかった。タバコ規制における電子タバコの位置付けには不確定要素が存在し、個人レベルと人口レベルでの総体的な有益性と有害性を明確にするために、さらなる研究が緊急に必要である。

(382; 1629-37: Christopher Bullen et al: NOVEMBER 16, 2013)

## ◆◆てんかんにおける若年期の死亡と

### 併存精神疾患の役割：総人口研究◆◆

【背景】 てんかんは若年死亡率の高さと関連があるが、併存精神疾患の寄与は明らかとなっていない。我々は、自殺・事故・暴力のような外因による若年期死亡の頻度とリスクを、てんかん患者において併存精神疾患の有無により評価した。

【方法】 我々は、1954年から2009年の間にスウェーデンで誕生し、てんかんと診断された入院および外来患者全員(n=69995)を、若年期死亡のリスクと原因について研究を行った。患者らを、年齢や性別のマッチした一般集団対照群(n=660869)や疾患既往のない兄弟姉妹(n=81396)と比較した。

これらの比率が、性別・年齢・発作のタイプ・併発している精神疾患、およびてんかんと診断されてからの期間の違いにより異なるかどうかを調査するため、感度分析が行われた。

【結果】 6155名(8.8%)のてんかん患者が追跡調査期間中に死亡し、死亡時年齢の中央値は34.5歳(IQR 21.0-44.0)で、若年期死亡の比率は大幅に上昇していた(補正したオッズ比[adjusted OR]は、一般集団との比較で11.1[95%CI 10.6-11.6]、また疾患既往のない兄弟姉妹との比較で11.4[10.4-12.5])。これらの死亡のうち、15.8%(n=972)は外因によるもので、自動車以外の事故(aOR 5.5、95%CI 4.7-6.5)や自殺(3.7、3.3-4.2)の比率が高かった。外因により死亡した患者のうち、75.2%は併存精神疾患があり、てんかんや併存精神疾患のない者と比較して、うつ病を併発した者(13.0、10.3-16.6)や薬物乱用者(22.4、18.3-27.3)で強い相関がみられた。

【考察】 外因による若年期死亡を減少させることが、てんかんの管理において優先されるべきである。精神疾患の併発は、てんかん患者での若年期死亡において重要な役割を果たしている。このような死亡を防ぐために、医療サービスの能力や公衆衛生の方策を再検討することが必要である。

(382; 1646-54 : Seena Fazel et al : NOVEMBER 16,2013)

<p>医薬ニュース No. 280 2014.2          ※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>
--	--