

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 7 No.285

◆麻疹-おたふく風邪-風疹-水痘混合ワクチンの2回投与 vs 一価水痘ワクチンの単回投与による水痘予防効果◆

[a multicentre, observer-blind, randomized, controlled trial]

【背景】 水痘の罹患率は、水痘の定期予防接種を行っている国々で実質的に減少してきている。予防接種は、一価水痘ワクチンまたは麻疹-おたふく風邪-風疹-水痘混合ワクチン(measles-mumps-rubella-varicella : MMRV)により可能である。我々は、水痘ワクチンの単回投与または MMRV を2回投与された未感染小児において、水痘に対する予防効果を評価した。

【方法】 この研究は、水痘の流行がみられるヨーロッパの10カ国において実施された。生後12～22カ月の健康な小児が、42日の間隔を空けて(1)MMRVを2回投与(MMRV群)、または(2)1回目の接種はMMRで、2回目は一価水痘ワクチンを投与(MMR+V群)、あるいは(3)MMRを2回投与(MMR群；コントロール)のいずれかへとランダム化された(比率3:3:1、コンピュータが作成したランダム化リストにより、ブロックサイズは7)。参加者と彼らの両親または保護者、すべてのアウトカム評価に関与する者、およびデータの再評価または解析に関わるスポンサースタッフは、治療割当てをマスクされた。主要有効性エンドポイントは、2回目のワクチン投与42日後から第1相試験終了までの間に(水痘帯状疱疹ウイルスDNAの検出または疫学的関連により)確定された水痘の発症とした。症例は重症度によりグレード分類された。有効性解析はプロトコル準拠(per protocol)解析とした。安全性解析は、少なくとも1回はワクチン投与を受けたすべての参加者を含めた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00226499に登録されている。

【結果】 2005年9月1日～2006年5月10日の間に、5803名の小児(平均年齢14.2カ月、SD 2.5)がワクチン接種を受けた。有効性解析の対象となる小児コホート5285名で、MMRV群の追跡調査の平均期間は、36カ月(SD 8.8)、MMR+V群で36カ月(8.5)、そしてMMR群では35カ月(8.9)だった。水痘の発症は、MMRV群の小児37名(うち中等度～重度2名)、MMR+V群の243名とMMR群の201名で確認された。期間中に2回目を発症した例は3名(すべてMMR+V群)だった。水痘症例の中でMMRV群2名、MMR+V群37名(1例は初回の軽度発症に続いて起こった2回目の症例)、そしてMMR群117名が中等度～重度であった。すべての水痘に対するMMRV 2回投与の有効性は94.9%(97.5%CI 92.4–96.6)、そして中等度～重度の水痘に対しては99.5%(97.5–99.9)だった。すべての水痘に対する水痘ワクチン単回投与(MMR+V)の有効性は65.4%(57.2–72.1)、そして中等度～重度の水痘(事後)に対しては90.7%(85.9–93.9)だった。すべての群で最も一般的な有害事象は、

注射部位の発赤(最大で 25%)だった。1 回目投与後 15 日以内に、MMRV 群参加者の 57.4%(95%CI 53.9–60.9)で 38°C またはそれ以上の発熱が報告されたのに対して、MMR+V 群では 44.5%(41.0–48.1)、また MMR 群では 39.8%(33.8–46.1)だった。8 例の重篤な有害事象が、ワクチン接種(MMRV 3 例、MMR+V 4 例、MMR 1 例)に関連があるとみなされた。すべてが試験期間内に消失した。

【考察】 水痘疾患すべてのタイプに対して最適な予防を保証するために、これらの結果は短期間で水痘予防接種 2 回投与の実行を支持している。

(383 ; 1313-24 : Roman Prymula et al : APRIL 12,2014)

◆小児の落花生アレルギー脱感作における経口免疫療法の

有効性の評価(STOP II) : 第 2 相無作為化比較試験◆

【背景】 小規模研究において、落花生の経口免疫療法(oral immunotherapy : OIT)が落花生アレルギーの治療に効果的である可能性を示している。我々は、落花生アレルギー小児の脱感作のための OIT の有効性を証明することを目的とした。

【方法】 我々は、NIHR/Wellcome Trust Cambridge Clinical Research Facility(ケンブリッジ、英国)において、能動的 OIT(特徴的な落花生の粉末を使用 ; タンパク質の用量 2–800mg/日)の有効性をコントロール群(ピーナツ除去、現在の標準的ケア)と比較する無作為化比較クロスオーバー試験を行った。無作為化(1:1)は監査済みのオンラインシステムを用いて行い、グループの割り当てはマスクされなかった。適格な参加者は、落花生の経口摂取で即時型過敏反応を起こし、落花生の皮膚ブリックテスト陽性で、二重盲検プラセボ対照食物負荷試験(double-blind placebo-controlled food challenge : DBPCFC)陽性の 7–16 歳とした。我々は、参加者に重大な慢性疾患がある、参加者の保育者や家族が落花生アレルギーの疑いまたはアレルギーと診断されている、あるいは研究手順を遵守することを嫌がるか出来ない場合は除外とした。我々の主要アウトカムは、6 ヶ月時点(第 1 相)の落花生負荷試験(DBPCFC でタンパク質 1400mg)陰性で定義される脱感作とした。コントロール群参加者は第 2 相の期間に OIT を行い、その後 DBPCFC が実施された。免疫学的パラメーターと疾患特異的 QOL(quality-of-life)スコアを計測した。分析は包括解析で行われた。第 1 相の終了時に、能動的 OIT 群とコントロール群における 6 ヶ月後の落花生に対して脱感作された者の比率を比較するためにフィッシャーの正確確率検定(Fisher's exact test)が用いられた。この試験は Current Controlled Trials、ナンバー-ISRCTN62416244 として登録されている。

【結果】 主要アウトカムである脱感作は、第 1 相において能動的 OIT 群で 62%(参加者 39 名のうち 24 名 ; 95%CI 45–78)、コントロール群の 0 名(46 名中 0 名 ; 95%CI 0–9 ; $p < 0.001$)で記録された。OIT 群のうち 84%(95%CI 70–93)が、800mg のタンパク質(約 5 個分の落花生に相当)摂取に忍容性を示した。OIT 後の落花生閾値における上昇の中央値は 1345mg(範囲 45–1400 ; $p < 0.001$)あるいは 25.5 倍(範囲 1.82–280 ; $p < 0.001$)であった。第 2 相後、54%(95%CI 35–72)が 1400mg 負荷(約 10 個分の落花生に相当)に忍容性を示し、また 91%(79–98)が 1 日 800mg のタンパク質摂取に忍容性を示していた。OIT 後に QOL スコアは改善(減少)した(変化の中央値 -1.61 ; $p < 0.001$)。副作用はほとんどの参加者で軽微なものだった。胃腸症状はトータルでもっとも多くみられ(吐き気 31 名、嘔吐 31 名、下痢 1 名)、次いで全投与の 6.3%(76 名)で口腔の搔痒、また全投与の 0.41%(21 名)で喘鳴がみられた。アドレナリン筋注は、全投与の 0.01%(1 名の参加者)で使用された。

【考察】 OITは落花生アレルギーの重症度に関わらず、研究集団ほとんどの小児において臨床的に意味のある落花生閾値の上昇とともに脱感作へと導くことに成功した。QOLは介入後に改善し、十分な安全プロファイルであった。免疫学的な変化は臨床的な脱感作と一致した。より広範な集団でのさらなる研究が推奨される。落花生 OIT は非専門的なセッティングで行われるべきではないが、この研究の年齢群において有効で十分な忍容性を示した。

(383; 1297-304 : Katherine Anagnostou et al : APRIL 12,2014)

◆◆周産期および小児期の健康における禁煙法の効果 :

系統的レビューとメタ解析◆◆

【背景】 禁煙法は、特に子供たちにおける受動喫煙の曝露に関連するかなりの疾病負担を減少させる可能性がある。我々は、禁煙法による周産期および小児期の健康への効果を調査した。

【方法】 我々は、1975年1月から2013年5月までの期間に発表された研究について言語制限なく14のオンラインデータベースを検索し、また未発表の研究についてWHO International Clinical Trials Registry Platformを検索した。関連のある論文引用部と引用文献一覧を確認し、追加研究について確認するため国際的エキスパート委員会と連絡を取った。我々は、職場や公共の場またはその両方における禁煙と1つ以上の所定の健康指標との間に関連性があると報告され、the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care(EPOC)により承認されたデザインで行われた研究を含めた。主要アウトカムは、早産、低出生時体重、および喘息による受診とした。効果の評価は、ランダム効果メタ解析を用いて統合された。この研究はPROSPERO、ナンバーCRD42013003522に登録されている。

【結果】 我々は、出生250万例以上と喘息増悪247168例を含む11の適格研究(2008~13年に発表)を対象として特定した。すべての研究は分割時系列デザイン(interrupted time-series designs)を用いていた。地域の禁煙法に関する北アメリカの研究5つと、国レベルの禁煙法に関する欧州の研究6つを解析した。バイアスのリスクは、1研究が高リスク、6研究は中程度、4研究は低リスクであった。禁煙の法制化と早産の減少(4研究、1366862例; -10.4% [95%CI -18.8 to -2.0]; $p=0.016$)および喘息による受診の減少(3研究、225753イベント; -10.1% [95%CI -15.2 to -5.0]; $p=0.0001$)には関連が認められた。低出生体重への効果は有意なものとは言えなかった(6研究、190万例超が対象; -1.7% [95%CI -5.1 to 1.6]; $p=0.31$)。

【考察】 禁煙法は、早産や喘息による受診のかなりの減少と関連が認められた。成人における健康効果とともに、この研究は禁煙環境を作るためのWHOの勧告を強く支持する根拠となる。

(383; 1549-60 : Jasper V.Been et al : MAY 3,2014)

◆◆青年期の一般的な精神疾患の予後 :

14年間の前向きコホート研究◆◆

【背景】 一般的な精神疾患を持つ成人の多くが、24歳より以前に最初の症状を訴えている。青年期の不安や抑うつはよくみられるにもかかわらず、それらの症状が成人期に至るまで続くのか、それ

までに消失するのかどうかは明確になっていない。この報告において我々は、成人期へと持続するパターンや予測因子を類型化することを目的とした。

【方法】 我々は、オーストラリアのビクトリア州で44の中等学校から1943名の青年期サンプルを無作為に集めて階層化した。1992年8月から2008年1月にかけて、平均15.5歳から開始して平均29.1歳の終了まで、青年期の5つの時点および若年成人期の3つの時点で一般的な精神疾患を評価した。青年期の疾患は5つの青年期測定ポイントにおける the Revised Clinical Interview Schedule(CIS-R)に基づいて定義され、家庭医が懸念するレベルである12かそれ以上を一次カットオフのスコアとした。二次解析では、18かそれ以上のカットオフ値でより重度の障害とした。

【結果】 男性参加者821名中236名(29% ; 95%CI 25-32)と女性参加者929名中498名(54% ; 51-57)が、青年期に少なくとも1回はCIS-R(≥ 12)の高い症状を報告した。ほぼ60%(434/734)は、引き続き若年成人期の時にもエピソードを報告していた。しかしながら、青年期に6ヵ月未満のエピソード1回の者では、ちょうど半分以上が若年成人期となるにつれて一般的な精神保健障害はみられなかった。青年期の精神保健障害の期間が長いことは、明確な若年成人期障害のもっとも強い予測因子だった(持続性若年成人期障害 vs 非障害者のオッズ比[OR]3.16、95%CI 1.86-5.37)。少女(2.12、1.29-3.48)および親の別居や離婚という背景のある若者(1.62、1.03-2.53)はまた、そのような背景の無い者よりも若年成人期にかけて持続する障害を持つ可能性がより大きかった。青年期に発症する障害の率は20代後半までに急激に減少(0.57、0.45-0.73)しており、20代前半にかけて症状が持続した患者の多くがその後に症状消失したことを示唆していた。

【考察】 青年期の精神疾患エピソードは、しばしば若年成人期における精神疾患に先行している。しかしながら、このような疾患の多くは、とくに期間が短い場合、十代の間に限定されており、その後は一般的に20代後半までに症状は寛解している。多くの青年期障害の症状消失は、エピソード期間を短縮させる治療介入がその後の人生における多くの疾患を防ぐことができるとする楽観論の理由を説明している。

(383 ; 1404-11 : George C.Patton et al : APRIL 19,2014)

<p>医薬ニュース No. 285 2014.7 ※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 <URL> http://www.hirano-pharmacy.co.jp</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 (薬学実習生) 佐々木莉佳 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--