

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 2 No.292

## ◆29 カ国における早産に対する

## 出生前コルチコステロイドと子宮収縮抑制薬の使用◆

[an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health]

【背景】 早産に関連した罹患率や死亡率の世界的負担にも関わらず、低・中所得国における早産に対する出生前のコルチコステロイドや子宮収縮抑制薬の使用に関するエビデンスはほとんどない。我々は、早産におけるこれらの治療介入の対象範囲を評価するために、WHO 母体と新生児の健康に関する多国間調査(the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health : WHOMCS)からのデータを解析した。

【方法】 WHOMCS は 29 カ国の 359 施設における出産アウトカムの施設ベース横断調査のデータベースで、データは 2010 年 5 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の期間に前向き研究で集められた。この解析には妊娠 22 週以降の出産が含まれ、施設外での出産や到着後 3 時間より早い出産は除外された。出生前コルチコステロイドが最も有益と知られている妊娠 26 週～34 週の間に出産した女性において、出生前コルチコステロイドの使用率を算出した。同様に妊娠 22～25 週および 34～36 週でも算出した。我々は、妊娠 26～34 週での自然分娩で合併症のない早産における子宮収縮抑制薬の使用について、出生前のコルチコステロイド併用の有無とともに評価した。

【結果】 妊娠 22 週以降の出産記録 303842 例のうち、17705 例(6%)が早産であった。出生前にコルチコステロイドを投与されたのは、妊娠 26～34 週で出産した女性 7547 名中 3900 名(52%)、妊娠 22～25 週が 497 名中 94 名(19%)、妊娠 35～36 週は 9661 名中 2276 名(24%)だった。出生前コルチコステロイドの使用率は、国により多様であった(中央値 54%、範囲 16–91% ; IQR 30–68%)。子宮収縮抑制薬による治療が望ましいと考えられた女性 4677 名のうち、1276 名(27%)はベッドでの安静または水分補給、そして 2248 名(48%)は治療を受けていなかった。βアゴニスト単独(n=346、7%)が最も高頻度で使用された子宮収縮抑制薬であった。子宮収縮抑制薬および出生前コルチコステロイドの併用が望ましいと考えられた女性のうち、わずか 848 名(18%)が両剤を投与されていた。

【考察】 新生児に対して有益であるとエビデンスがあるにもかかわらず、治療介入は一般的に不十分であった。出生前コルチコステロイド使用の相当な割合がその有益性に議論のある妊娠月齢で投与されており、効果が低いまたは有害となる可能性のある子宮収縮抑制薬の使用がかなりみられる。治療薬の有用性の向上および最善の産科診療の順守を増加させるため、調査の実施と適切な健康政策が必要である。

(384 ; 1869-77 : Joshua P.Vogel et al : NOVEMBER 22,2014)

## ◆急性虚血性脳卒中でのアルテプラーゼ静注の血栓溶解

## ◆効果における治療遅延、年齢、及び脳卒中重症度の影響◆

[a meta-analysis of individual patient data from randomized trials]

【背景】 アルテプラーゼ(alteplase)は急性虚血性脳卒中の治療において効果的であるが、脳卒中発症から長時間が経過、高齢の患者、および重症度が最小または最大の脳卒中患者での使用について議論が続いている。我々は、アルテプラーゼが投与される患者の脳卒中アウトカムに及ぼす影響を与えるかどうか、これらの因子の役割について評価した。

【方法】 我々は、アルテプラーゼをプラセボまたはオープンコントロールと比較した9つのランダム化試験の6756名の個々の患者データを用いて、事前に指定されたメタアナリシスを行った。急性虚血性脳卒中治療のためにアルテプラーゼを静脈内投与したランダム化第3相試験で、完了してデータが入手可能なものをすべて含めた。後向き調査で適格でないと確認された試験は除外した。我々は、3-6ヵ月時点でa modified Rankin Scoreが0または1であれば重大な障害がなく脳卒中アウトカムがよいと定義した。追加アウトカムには、症候性頭蓋内出血(7日以内の2型実質性出血および、それとは別に、36時間以内の2型実質性出血のthe SITS-MOST基準により定義)、7日以内の致死性頭蓋内出血、および90日の死亡率が含まれた。

【結果】 アルテプラーゼは良好な脳卒中アウトカムの確率を上昇させ、より早期の治療ほどそれに比例して大きな利益と関連していた。3時間以内の治療は、アルテプラーゼ投与患者787名のうち259名(32.9%)に対してコントロール投与群762名のうち176名(23.1%)で良好なアウトカムが得られ(オッズ比[OR] 1.75、95%CI 1.35-2.27)、3時間以降4.5時間まで遅れた場合は1375名のうち485名(35.3%) vs 1437名のうち432名(30.1%)が良好なアウトカム(OR1.26、95%CI 1.05-1.51)、そして4.5時間以上の遅れでは1229名のうち401名(32.6%) vs 1166名のうち357名(30.6%)で良好なアウトカム(OR1.15、95%CI 0.95-1.40)となった。比例する治療利益は、年齢や脳卒中の重症度に関わらず類似していた。アルテプラーゼは症候性頭蓋内出血(2型実質性出血 3391名中231名[6.8%] vs 3365名中44名[1.3%]、OR 5.55、95%CI 4.01-7.70、 $p<0.0001$  ; SITS-MOST基準124名[3.7%] vs 19名[0.6%]、OR 6.67、95%CI 4.11-10.84、 $p<0.0001$ )と7日以内の致死性頭蓋内出血(91名[2.7%] vs 13名[0.4%] ; OR 7.14、95%CI 3.98-12.79、 $p<0.0001$ )の確率を有意に上昇させた。アルテプラーゼによる致死性頭蓋内出血の相対的な増加は、治療の遅れ、年齢、または脳卒中の重症度に関わらず類似していたが、アルテプラーゼに起因する絶対的な過剰リスクは重症度の高い脳卒中患者でより大きかった。他の早期の死因における過剰な影響や、後期の死因における有意な影響はみられなかった。その結果、90日死亡率はアルテプラーゼ群608名(17.9%) vs コントロール群556名(16.5%)であった(ハザード比 1.11、95%CI 0.99-1.25、 $p=0.07$ )であった。従って、これらをまとめると、平均して約2%の頭蓋内出血による早期死亡リスクの絶対的増加にも関わらず、3-6ヵ月までには3時間以内に治療を受けた患者の約10%、3時間以降4.5時間以内に治療を受けた患者の約5%が障害のない生存者であることを平均した絶対的増加によりこのリスクは相殺された。

【考察】 年齢や脳卒中の重症度に関わらず、また治療後の当初数日間の致死性頭蓋内出血リスクの増大に関わらず、アルテプラーゼは脳卒中発症から4.5時間以内に投与されれば良好な脳卒中アウトカムの総体的確率を有意に向上させ、早期の治療であるほどそれに比例して大きな利益と関連している。

(384 ; 1929-35 : Jonathan Emberson et al : NOVEMBER 29,2014)

※アルテプラーゼは「アクチバシン」の商品名で協和発酵キリンから、「グルトパ」の商品名で田辺

三菱からそれぞれ発売されている。

## ◆虚血性心疾患における集中的な血糖コントロールの

### 効果：ランダム化比較 ACCORD 試験データの解析◆

【背景】 2型糖尿病患者において、高血糖は虚血性心疾患のリスクを大幅に上昇させる可能性がある。我々は、集中的にブドウ糖濃度を低下させることがリスクに影響するかどうかを調査した。

【方法】 我々は、ACCORD 試験に登録された40-79歳の成人患者で、2型糖尿病と確認され、平均糖化ヘモグロビン A<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)濃度が67mmol/mol(8.3%)で、虚血性心疾患の危険因子のある10251名を評価した。参加者たちは集中的治療あるいは標準治療に割り当てられた(それぞれ目標HbA<sub>1c</sub>は42未満または53-63mmol/mol[6.0%未満または7.0-7.9%])。我々は、致死性的もしくは非致死性的な心筋梗塞、冠血行再建術、不安定狭心症、そして新たな狭心症について、試験治療期間中(平均3.7年)に加えてさらに平均1.2年間評価した。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00000620に登録されている。

【結果】 試験治療期間中の心筋梗塞は標準治療群よりも集中治療群の方が少なく(ハザード比[HR]0.80、95%CI 0.67-0.96; p=0.015)、全追跡期間でも少なかった(HR 0.84、0.72-0.97; p=0.02)。全追跡期間中で、心筋梗塞や冠血行再建術および不安定狭心症を複合させた結果(試験治療中 HR 0.89、95%CI 0.79-0.99、全追跡期間中 0.87、0.79-0.96)、冠血行再建術のみ(HR 0.84、0.75-0.94)、および不安定狭心症のみ(0.81、0.67-0.97)は類似していた。時間依存性共変量(time-dependent covariate)の1つとした達成HbA<sub>1c</sub>濃度の最低値も含めて、全てのハザードは有意なものではなかった。

【考察】 ブドウ糖濃度の上昇は、2型糖尿病で他の心血管危険因子のある中年の患者において、修正可能な虚血性心疾患の危険因子である。

(384; 1936-41; Hertz C. Gerstein et al for the ACCORD Study Group: NOVEMBER 29, 2014)

## ◆西アフリカで2014年エボラウイルスアウトブレイク中の

### 民間航空機での渡航を介した国際的伝播の可能性評価◆

【背景】 WHOは、2014年の西アフリカ地域におけるエボラウイルスの蔓延が、さらなる世界的な広がりの可能性を考えると、公衆衛生上の国際的懸念の緊急事態であると宣言した。世界中の政策立案者らは、緊急対応手段の情報提供と実行に移すための経験上のデータを必要としている。我々は、民間航空機での渡航を介したエボラウイルスの国境を越えた伝播の可能性および民間空港での旅行者の出国時 vs 入国時スクリーニングの相対的有効性を評価することを目的として研究を行った。

【方法】 我々は、ギニア・リベリア・シエラレオネから民間航空機を介した世界規模の人の移動予想を評するため、2014年9月1日から2014年12月31日までの世界中のフライトスケジュールに関する国際航空運送協会のデータと2013年の渡航者の飛行日程記録のデータを分析した。エボラウイルス監視データに加えて、我々はエボラウイルスに感染して出国した者の予想される数、航空機による渡航制限の潜在的な効果、そして国際空港での出入国時の渡航者スクリーニングの有効性をモデル化した。我々は、これら3ヵ国内のあらゆる国内線・国際線空港から出発した者はエボラウイルスに曝露されている可能性があり、他の渡航者はすべてエボラウイルス曝露の有意な危険性はないとみ

なした。

【結果】 流行の状況や2014年9月1日時点でのギニア・リベリア・シエラレオネ発着の国際線の制限(リベリア路線で51%、ギニア路線で66%、シエラレオネ路線で85%まで座席数は減少)を基にして、我々のモデルでは平均して毎月2.8名のエボラウイルスに感染した渡航者がこれら3カ国から民間航空機で出国していると予想された。ギニア・リベリア・シエラレオネを出国したすべての渡航者のうち91547名(64%)は低所得国・低中所得国の目的地へ向けて出国が予想された。3つの空港から出国する際の国際的な渡航者スクリーニングは、エボラウイルス感染曝露の危険性が高い渡航者すべての健康評価を可能にするかもしれない。

【考察】 政策立案者は、エボラウイルス持ち込みの危険性のあらゆる減少のためにエボラウイルスに対する活動を行っている国々に課された渡航制限による潜在的有害性とのバランスを注意深く保つべきである。ギニア・リベリア・シエラレオネの空港での渡航者出国時スクリーニングは、エボラウイルス曝露の危険性がある渡航者の健康状態の評価に最も有効な境界であるようだが、この介入を有効に実行するには国際的な支援を必要とする。

(385 ; 29-35 : Isaac I.Bogoch et al : JANUARY 3,2015)

|   |  |
|---|--|
| <p>医薬ニュース No. 292 2015.2<br/>         ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。<br/>         連絡先： 平野屋薬局 TEL(0898) 32-0255<br/>         &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<br/>         情報委員： 香西真由美 松田泰幸<br/>         村上光代 梅村由貴 別宮豪<br/>         編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p> |
|---|--|