

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 5 No.295

## ◆急性脳卒中での高血圧管理における

## 降圧薬治療継続の有無と一酸化窒素の有効性 (ENOS) ◆

【背景】 高血圧は、脳卒中後の不良アウトカムと関連がある。血圧を脳卒中後の早期に下げるべきかどうか、またその時点の降圧薬治療を継続するのか一時的に中止するのかわかっている。我々は、血圧を下げるために薬剤を投与されている患者における脳卒中後のアウトカムについて評価を行った。

【方法】 我々の多施設一部要因試験(multicenter, partial-factorial trial)では、急性虚血性または出血性脳卒中で入院し、収縮期血圧が上昇(収縮期 140–220mmHg)していた患者を、ニトログリセリン貼付剤(5mg/日)を発症から 48 時間以内に開始して 7 日間投与する群と、ニトログリセリンを投与しない群(対照群)のいずれかへと無作為に割り付けた。脳卒中を発症する前から降圧薬を投与されていた患者小集団もまた、これらの薬剤を継続する群または中止する群のいずれかへと無作為に割り付けた。主要評価項目は、治療の割り付けを知らされていない観察者による 90 日時点の修正 Rankin Scale (the modified Rankin Scale : mRS)で評価した機能とした。この研究は、ナンバー ISRCTN99414122 に登録されている。

【結果】 2001 年 7 月 20 日から 2013 年 10 月 14 日の間に、我々は 4011 名の患者を登録した。ベースライン時の平均血圧は 167(SD 19)mmHg/90(13)mmHg(脳卒中発症からの時間の中央値 26 時間[16–37])で、2011 名の対照群と比較してニトログリセリン投与群 2000 名は 1 日目でも有意に低下し(差異  $-7.0[95\%CI -8.5 \text{ to } -5.6]mmHg / -3.5[-4.4 \text{ to } -2.6]mmHg$ ; 両方とも  $p<0.0001$ )、7 日目では降圧薬中止群 1044 名と比べて継続群 1053 名でも有意に低下した(差異  $-9.5[95\%CI -11.8 \text{ to } -7.2]mmHg / -5.0[-6.4 \text{ to } -3.7]mmHg$ ; 両方とも  $p<0.0001$ )。90 日目での機能アウトカムは、それぞれの治療比較において差がみられなかった—ニトログリセリン投与群 vs 未使用群の不良アウトカムの補正オッズ比(the adjusted common odds ratio : OR)は 1.01(95%CI 0.91–1.13;  $p=0.83$ )で、降圧薬治療継続群 vs 中止群での OR は 1.05(0.90–1.22;  $p=0.55$ )だった。

【考察】 急性脳卒中を起こして血圧が高い患者において、ニトログリセリン貼付剤は血圧を低下させて安全性も満たしているが、機能アウトカムは改善しなかった。我々は、急性脳卒中後最初の数日である患者において、脳卒中前からの降圧薬治療の継続を支持するエビデンスはないことを示している。

(385; 617-28 : The Efficacy of Nitric Oxide in Stroke [ENOS] Trial Investigator : FEBRUARY 14,20

15)

## ◆◆◆◆◆子宮移植手術後の生児出産◆◆◆◆◆

【背景】 子宮移植は、子宮欠損や子宮があっても機能していないなど絶対的子宫不妊に対して実施できる最初の治療法である。世界中で11例に子宮移植が行われたが、これまで生児出産に至ったという報告はされていない。

【方法】 2013年に先天性な子宮欠損(ロキタンスキー症候群)のある35歳の女性が、スウェーデンのヨーテボリ(Gothenburg)にあるSahlgrenska大学病院で子宮移植を受けた。その子宮は、2回出産経験のある61歳の生存女性から提供された。移植前にレシピエントと彼女のパートナーとの体外受精治療を行い、11個の胚を凍結保存した。

【結果】 レシピエントとドナーともに、基本的に手術後は何事もなく回復した。レシピエントは移植後43日に最初の月経が起こり、その後も26日~36日(中央値32日)の周期で定期的に月経があった。移植から1年後、初めて胚1個を移植したところ妊娠に至った。当時彼女は3剤(タクロリムス、アザチオプリン、およびコルチコステロイド)の免疫抑制治療を受けており、それらは妊娠期間中もずっと継続された。彼女には3回の軽い拒絶反応エピソードがみられ、そのうち1回は妊娠期間中であった。これらのエピソードはいずれも、コルチコステロイド治療により改善した。胎児の成長パラメーターや子宮動脈と臍帯の血流量は、妊娠期間中を通して正常だった。患者は妊娠31週と5日の時点で子癰前症のため入院となり、胎児心拍陣痛図(cardiotocography)の異常がみられたため、その16時間後に帝王切開が行われた。在胎期間に対し正常な体重(1775g)とアプガースコアが9、9、10点の男児が誕生した。

【考察】 我々は、子宮移植後の初めての生児出産を報告する。この報告は、子宮に関する不妊因子に対する治療として子宮移植治療の概念を実証したと言える。さらにまた、この結果は閉経後ドナーからの生体子宮移植の可能性を示している。

(385; 607-16 : Mats Brannstrom et al : FEBRUARY 14,2015)

## ◆◆リウマチの手の機能を改善するための運動(SARAH)◆◆

【背景】 疾患修飾性生物学的製剤や他の薬物療法は、実質的に手の関節リウマチのある人々の疾患活動性コントロールや関節ダメージを改善している。しかしながら、機能及び生活の質における同等の変化は必ずしも意味していない。患者一人一人に合わせた手の運動は更なる改善をもたらすかもしれないが、エビデンスはほとんどない。我々は、12ヵ月間いつもの治療に加えて患者に合わせた手の運動を行うことの有効性と費用対効果を評価した。

【方法】 イギリスの17の国立保健サービス施設で実施されたこの実際的な多施設平行群間試験(the Strengthening and Stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand Trial [SARAH])において、我々は、手の痛みや機能不全があり、少なくとも3ヵ月間一定の薬物治療を受けてきた関節リウマチ患者490名を、いつもの治療、あるいはいつもの治療に加えて患者に合わせた強化とストレッチの手の運動プログラムをするいずれかの群へと無作為に割り当てた。参加者たちは施設により階層化されて無作為に振り分けられた。割り当てはコンピューターにより実施され、無作為化後は参加者および治療を施す専門家にはマスクされなかった。アウトカム評価者と全ての治験責任医師は割り当てをマスクされた。理学療法士または作業療法士が治療を施した。主要アウトカムは、12ヵ月時点におけるミシガン手の質問表の総体的手指機能スコア(the Michigan Hand Outcomes Questionnaire overall hand function score)とした。分析は包括解析で行われた。我々は質調整生存年

(quality-adjusted life-year)あたりのコストを計算した。この試験は ISRCTN89936343 として登録されている。

【結果】 2009年10月5日から2011年5月10日までの間に我々は1606名をスクリーニングし、そのうち490名が無作為に通常治療群(244名)あるいは患者ごとに合わせた運動群(246名)のいずれかへと割り当てられた。490名のうち438名(89%)から12ヵ月の追跡データが得られた。総体的な手指機能の改善は通常治療群で3.6ポイント(95%CI 1.5-5.7)、そして運動群では7.9ポイント(6.0-9.9)だった(群間の平均差異4.3、95%CI 1.5-7.1 ; p=0.0028)。疼痛、薬物治療、および医療資源の供給元は12ヵ月間変わっておらず、群間差はみられなかった。治療に関連した重篤な有害事象は記録されなかった。患者に合わせた手の運動のコストは一人当たり156ポンドで、EQ-5Dを用いた質調整生存年あたりのコストは9549ポンドだった(欠測データを補完すると17941ポンド)。

【考察】 我々は、患者ごとに合わせた手の運動プログラムは様々な薬物治療の補助として提供される価値のある低コストの治療介入であることを示した。機能、身体障害、健康関連QOLの観点から生物学的及びDMARD薬物治療の利点の最大化は、重要な治療目的とされるべきである。

(385 ; 421-29 : Sarah E.Lamb et al : JANUARY 31,2015)

## ◆◆◆◆◆デノスマブで誘発される骨硬化◆◆◆◆◆

身長144cmの10歳の少年が我々の病院に紹介されてきたのは2012年10月であり、病歴は臀部の頑固な痛みが2ヵ月続いていた。彼は痛みが原因で歩き方を変えていたが、膀胱や腸には障害がなかった。レントゲンやCT、およびMRIでは広く溶骨性病変が仙骨にみられ、骨生検で骨巨細胞腫が確認され、我々は神経学的欠損や大量出血の潜在リスクから切除不能と考えた。患者と両親および審査委員会から、腫瘍塊を縮小させるために破骨細胞の骨吸収を強力に阻害するデノスマブの適応外使用についてインフォームドコンセントを得た。我々はデノスマブ(denosumab)120mgを初回クールは第8日と第15日にも負荷投与して、4週毎に皮下投与した。優れた臨床的反応と成長板に沿って明白な硬化性変化がみられたので、我々は5クール(7回注射)で治療を終了した。硬化帯域は骨幹端のレントゲンほぼすべてに見られ、もっとも顕著に見られたのは橈骨と尺骨の遠位端で、上腕骨近位や大腿近位部、および手指の指骨にも見られた。治療終了後5ヵ月の間に腫瘍が再び大きくなったため、我々は腫瘍が外科的処置を安全に行うのに十分な大きさへと縮小するまでデノスマブの治療を再開し、4ヵ月間投与した。外科処置の前に繰り返したレントゲン検査では骨幹端に2層の硬化帯域が見られ、デノスマブ投与中および中止期間中の長期的な骨成長を反映していた。2014年3月の最後の追跡調査で、患者に成長遅延の兆候は見られず(身長151cm)、痛みを伴わずにスポーツに参加することが出来ており、腫瘍再発の証拠も見られなかった。

(385 ; Clinical Picture : 539 : Eisuke Kobayashi et al : FEBRUARY 7,2015)

※デノスマブは「ランマーク」の商品名で第一三共から発売されており、2014年5月に骨巨細胞腫にも効能追加が承認されている。

<p>医薬ニュース No. 295 2015.5          ※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>
--	--