

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 10 No.300

◆◆腎臓、甲状腺、副甲状腺機能における

リチウムの長期的影響：検査値の後向き解析◆◆

【背景】 リチウム(lithium)は幅広く使用され、気分障害において非常に有効な治療法であるが、腎臓や内分泌系において病型が明らかでない副作用を引き起こす。我々は、リチウム使用と関連している腎臓、甲状腺、および副甲状腺の機能障害の発現率を確定するために、検査情報システムデータ(laboratory information system data)の解析を目的とした。

【方法】 オックスフォード大学病院国立健康サービストラスト(Oxford University Hospitals National Health Service Trust)(オックスフォード州、イギリス)の検査値の後向き解析(retrospective analysis)において、我々は1982年10月1日から2014年3月31日までの間に少なくとも2回のクレアチニン、甲状腺刺激ホルモン(thyrotropin)、カルシウム、糖化ヘモグロビン、またはリチウムの測定を受けた患者(18歳以上)における腎臓、甲状腺、および副甲状腺の機能障害の発現率を調査して、リチウム測定を受けなかったコントロール群と比較した。我々は、リチウムの使用、年齢、性別、および糖尿病を共変量として各事象のハザード比(HR)を評価するために生存時間解析(survival analysis)とコックス回帰(Cox regression)を用いた。

【結果】 年齢、性別、および糖尿病について調整すると、血清中リチウムの有無はステージ3の慢性腎疾患(HR 1.93、95%CI 1.76-2.12 ; $p<0.0001$)、甲状腺機能低下症(2.31、2.05-2.60 ; $p<0.0001$)、および総血清カルシウム濃度上昇(1.43、1.21-1.69 ; $p<0.0001$)のリスク上昇に関連していたが、甲状腺機能亢進症(1.22、0.96-1.55 ; $p=0.1010$)や補正カルシウム濃度の上昇(1.08、0.88-1.34 ; $p=0.4602$)とは関連がみられなかった。女性は腎臓や甲状腺の障害の進展において男性よりも大きなリスクがあり、若年女性は高齢女性よりも高リスクであった。副作用は治療の早い段階で起こっていた(リチウムによる治療期間の長さにおける $HR<1$)。リチウム濃度が中央値よりも高いと、すべての有害アウトカムにおいてリスク増大と関連がみられた。

【考察】 リチウム治療は、腎機能低下や甲状腺機能低下、および高カルシウム血症と関連がある。60歳以下の女性やリチウム濃度が中央値よりも高い人々は最もリスクが高い。リチウムは双極性障害の治療選択肢であり続けるので、患者にとって腎臓、甲状腺、および副甲状腺機能のベースライン値の測定と長期間の定期的なモニタリングが必要である。

(386 ; 461-68 : Brian Shine et al : AUGUST 1,2015)

◆◆新たに診断された進行卵巣がんにおける

化学療法先行 vs 手術先行(CHORUS)◆◆

【背景】 進行卵巣がんの疑いがある女性に対する国際的な標準治療は、手術で縮小させた後に白金製剤を基にした化学療法を行うものである。我々は、白金製剤を用いた化学療法を先行して行った後に縮小手術を行う方法が有効で安全な代替治療レジメンであるかどうかを確認することを目的とした。

【方法】 この第3相非劣性無作為化コントロール試験(CHORUS)は、英国とニュージーランドの87病院で行われ、ステージⅢまたはⅣの卵巣がんが疑われる女性を研究に登録した。女性らを1:1の割合で無作為に、手術を先行した後に化学療法を6クール行う群、または術前化学療法を3クール受けた後で手術を行い、その後さらに化学療法3クールで完了する群のいずれかへと割り付けた。それぞれ3週間サイクルのレジメンは、カルボプラチン(carboplatin[CBDC]) AUC5かAUC6+パクリタキセル(paclitaxel[PTX])175mg/m²、またはその他のカルボプラチン併用レジメン、あるいはカルボプラチン単独治療であった。我々は、確率要素を用いた最小化法の使用により無作為割り付けを行い、試験参加者を無作為化施設、最も大きい放射線学的腫瘍サイズ、臨床ステージ、および事前に指定されたレジメンによって階層化した。患者と治験担当医師には、グループ割り付けをマスクしなかった。主要アウトカム測定は全生存(overall survival)とした。一次分析は包括解析(intention-to-treat)集団で行われた。非劣性を証明するために、ハザード比(HR)における片側90%CIの上限を1.18未満とした。この試験はナンバーISRCTN74802813に登録され、新たな参加者の登録は終了している。

【結果】 2004年3月1日から2010年8月30日の間に、552名の女性を治療へと無作為に割り付けた。そのうち550名の女性が試験に好適とされ、276名が手術先行群に、274名が化学療法先行群へと割り付けられた。全員が包括解析の対象とされ、手術先行群251名と化学療法先行群253名はプロトコル準拠(per-protocol)分析に含まれた。2014年5月31日の時点で451名が死亡しており、手術先行群が231名だったのに対して、化学療法先行群は220名だった。全生存の中央値は、手術先行群が22.6ヵ月、化学療法先行群が24.1ヵ月だった。死亡のHRは0.87と化学療法先行群に有利な結果となり、片側90%CIの上限は0.98だった(95%CI 0.72-1.05)。グレード3または4の術後有害事象と術後28日以内の死亡は、手術先行群の方が化学療法先行群よりも多かった(252名中60名[24%] vs 209名中30名[14%]、 $p=0.0007$ 、14名[6%] vs 1名[1%未満]、 $p=0.001$)。最も多かったグレード3または4の術後有害事象は両群とも出血であった(手術先行群8名[3%] vs 化学療法先行群14名[6%])。手術先行群女性225名中110名(49%)と化学療法先行群253名中102名[40%]にグレード3または4の化学療法関連毒性作用がみられ、最も多かったのは合併症のない好中球減少症であった(それぞれ20%と16%)。致死的な毒性作用である好中球減少症からの敗血症が1名、化学療法先行群で見られた。

【考察】 ステージⅢまたはⅣの卵巣がん女性において、術前化学療法を行った場合の生存は手術を先行した場合に対して非劣性である。この研究群では、手術前に化学療法を行うことは進行卵巣がん女性の標準療法として容認できる。

(386 ; 249-57 : Sean Kehoe et al : JULY 18,2015)

◆関節リウマチ患者の生物学的治療における

重篤な感染症のリスク：系統的レビューとメタ解析◆

【背景】 重篤な感染症は、関節リウマチの治療を考えている患者にとって大きな関心事である。従来の疾患修飾性抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs : DMARDs)と比較して、生物学的製剤は重篤な感染症のリスク上昇と関連するのかどうかについて、一貫性のあるエビデンスは得られていない。我々は、生物学的製剤による治療を受けた患者を従来からある DMARDs で治療を受けた患者と比較して、重篤な感染症について系統的レビューとメタ解析を行った。

【方法】 我々は、Medline、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、および ClinicalTrials.gov を、それぞれの開始時から 2014 年 2 月 11 日の間について系統的に文献検索した。検索用語は“生物製剤(biologics)” “関節リウマチ(rheumatoid arthritis)” およびそれらの同義語とした。承認済みの生物学的製剤のいずれかが含まれ、重篤な感染症が報告されていた試験を解析への算入に好適とした。我々は the Cochrane Risk of Bias Tool によりバイアスのリスクを評価した。生物学的製剤による関節リウマチ治療を受けた患者での重篤な感染症のリスクを従来の DMARDs 治療を受けた患者と比較して評価するために、二項尤度モデル(a binomial likelihood model)を用いて公表された試験のベイズ・ネットワークメタ解析(a Bayesian network meta-analysis)を実施した。重篤な感染症のオッズ比(odds ratio : OR)を治療効果の一次評価基準として、マルコフ連鎖モンテカルロ法(Markov Chain Monte Carlo methods)を用いて 95%確信区間(credible intervals)を算出した。

【結果】 系統的レビューにより、重篤な感染症が報告されて生物学的製剤を投与された患者が含まれる 106 の試験が確認された。従来の DMARDs と比較して、標準的な投与量の生物学的製剤(OR 1.31、95%確信区間[CrI] 1.09–1.58)および高用量の生物学的製剤(1.90、1.50–2.39)は重篤な感染症のリスク上昇と関連していたが、低用量の生物学的製剤(0.93、0.65–1.33)では確認されなかった。従来の DMARDs 治療経験者あるいは抗 TNF 生物学的製剤治療経験者と比較して、メトトレキサート(methotrexate : MTX)未治療の患者ではリスクが低かった。従来の DMARDs と比較して、治療を受けた患者 1000 名の 1 年あたりの重篤な感染数の絶対的な増加は、標準的投与量の生物学的製剤における 6 から生物学的製剤の併用における 55 までの範囲にわたっていた。

【考察】 標準的な投与量および高用量の生物学的製剤(従来の DMARDs 併用の有無にかかわらず)は、従来の DMARDs と比較して関節リウマチ患者において重篤な感染症の増加と関連するが、低用量の生物学的製剤においては関連がみられない。臨床医は、関節リウマチの生物学的治療を開始する前に、個々の患者の有益性と有害性のバランスを検討すべきである。

(386 ; 258-65 : Jasvinder A.Singh et al : JULY 18,2015)

◆うつ病の再燃・再発予防での抗うつ薬維持療法と比較した

マインドフルネス認知療法(MBCT)の有効性と費用対効果◆

【背景】 再発性うつ病歴のある患者は、反復性のうつ病再燃・再発のリスクが高い。最低 2 年間の抗うつ薬による維持療法が現在推奨されている治療法であるが、多くの患者が薬物治療の代替となる医療に関心を寄せている。マインドフルネス認知療法(mindfulness-based cognitive therapy : MBCT)は通常のケアに比べて再燃や再発リスクを減少させることが示されているが、まだ信頼のおける試験において抗うつ薬による維持療法と比較されていない。我々は、24 ヶ月間にわたるうつ

病の再燃・再発予防において、抗うつ薬治療の漸減や中止を支援しながらの MBCT(MBCT-TS)が抗うつ薬による維持療法よりも優れているかどうか確かめることを目的とした。

【方法】 この単盲検並行群間無作為化比較試験(PREVENT)において、我々は英国の都市部や地方においてプライマリケアの一般診療を受けた中から、過去に3回以上の大うつ病エピソードのある抗うつ薬の維持療法を継続中の成人患者を募集した。参加者は施設と症状によって階層化され、コンピューター作成の乱数列により MBCT-TS または抗うつ薬の維持療法のいずれかへと(1:1の割合で)無作為に割り当てられた。参加者は治療の振り分けを知っており、研究評価者は治療振り分けをマスクされていた。主要アウトカムはうつ病の再燃や再発までの時間とされ、患者は24ヵ月の試験期間中に5回の分離間隔で追跡調査された。一次解析は包括解析の原則に基づいて実施された。試験は Current Controlled Trials、ISRCTN26666654 に登録されている。

【結果】 2010年3月23日から2011年10月21日の間に、我々は参加者2188名の適格性を評価し、95の一般診療所から患者424名を登録した。212名がMBCT-TS群へ、212名が抗うつ薬維持療法群へと無作為に割り当てられた。24ヵ月にわたるMBCT-TS群と抗うつ薬維持療法群の間うつ病の再燃・再発までの時間に差はなく(ハザード比0.89、95%CI 0.67-1.18; p=0.43)、重篤な有害事象の数にも差はみられなかった。MBCT-TS群と抗うつ薬の維持療法群それぞれで、死亡2名を含む5つの有害事象が報告された。有害事象はどれも治療介入や試験に起因したものではなかった。

【考察】 我々は、うつ病の再燃・再発リスクのある患者におけるうつ病の再燃・再発予防としてのMBCT-TSが抗うつ薬の維持療法よりも優れているというエビデンスを得ることはできなかった。どちらの治療も、再燃や再発、残存うつ症状、および生活の質の観点において、持続性のある肯定的なアウトカムと関連していた。

(386; 63-73 : Willem Kuyken et al : JULY 4,2015)

<p>医薬ニュース No. 300 2015.10 ※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) 羽鳥由佳子 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--