

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 2 No.304

◆血管内カテーテル関連感染症予防における

クロルヘキシジン-アルコール vs ポビドンヨード-アルコールによる

皮膚消毒と皮膚洗浄の有無 (CLEAN) ◆

【背景】 血管内カテーテル関連感染症は医療上しばしば命を脅かす事象であるが、ケアの質を改善することにより発生率の低減が可能である。短期的なカテーテル関連感染症の防止には、皮膚の消毒法の最適化が必須となる。我々は、クロルヘキシジン-アルコール(chlorhexidine-alcohol)による皮膚消毒がポビドンヨード-アルコール(povidone iodine-alcohol)による消毒よりも血管内カテーテル関連感染症の防止に有効であると仮定して試験を行った。

【方法】 このオープンラベル無作為化対照試験は2×2 要因デザイン(factorial design)を用いて、フランス国内 11 ヶ所の集中治療室のいずれかに入院となり、中心静脈、血液透析、または動脈カテーテルの少なくとも1つが必要となった成人(18 歳以上)を対象とした。すべての血管内カテーテルを2%クロルヘキシジン-70%イソプロピルアルコール(クロルヘキシジン-アルコール)または5%ポビドンヨード-69%エタノール(ポビドンヨード-アルコール)のいずれかで消毒・準備し、消毒薬を塗布前の洗浄剤による皮膚洗浄の有無により、安全なウェブベースの乱数発生器を用いて(8つの置換ブロック、施設により階層化)患者をカテーテル挿入前に無作為に割り付けた(1:1:1:1)。医師と看護師は治療群の割り付けをマスクされず、微生物学者とアウトカム評価者はマスクされていた。主要アウトカムは、包括解析集団におけるクロルヘキシジン-アルコール vs ポビドンヨード-アルコールのカテーテル関連感染症の発生率とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01629550 に登録され、新規参加者登録は締め切られている。

【結果】 2012年10月26日から2014年2月12日の間に、患者2546名が試験参加の条件を満たしていた。患者1181名(2547カテーテル)がクロルヘキシジン-アルコール群(皮膚洗浄あり594名、なし587名)、そして1168名(2612カテーテル)がポビドンヨード-アルコール群(皮膚洗浄あり580名、なし588名)へと無作為に割り付けられた。クロルヘキシジン-アルコール群はポビドンヨード-アルコール群と比較してカテーテル関連感染症の発生が少なかった(延べカテーテル留置期間1000日当たり0.28 vs 1.77、ハザード比0.15、95%CI 0.05-0.41; p=0.0002)。皮膚洗浄の有無によるカテーテルのコロニー形成に有意差はなかった(p=0.3877)。全身性の有害事象は報告されなかったが、重篤な皮膚反応はクロルヘキシジン-アルコール群でより多くみられ(27例[3%] vs 7例[1%]ポビドンヨード-アルコール群; p=0.0017)、患者2名がクロルヘキシジン使用中止となった。

【考察】 皮膚消毒において、クロルヘキシジン-アルコールはポビドンヨード-アルコールよりも短期的カテーテル関連感染症に対する防御効果が高く、血管内カテーテル関連感染症予防のため全例に

用いるべきである。

(386; 2069-77 : Olivier Mimoz et al for the CLEAN trial investigators : NOVEMBER 21,2015)

◆◆妊娠中のてんかんと生殖のアウトカム :

系統的レビューとメタ解析◆◆

【背景】 てんかんを持つ女性の出産前ケアは多様である。てんかんおよび抗てんかん薬の使用と妊娠アウトカムとの関係について、疾患管理を指導するために定量化する必要がある。我々は、抗てんかん薬の使用の有無に関わらず、てんかんと生殖のアウトカムとの関係を調査するため、系統的レビューとメタ解析を行なった。

【方法】 1990年1月1日～2015年1月21日の期間におけるMEDLINE、Embase、Cochrane、AMEDおよびCINAHLについて、言語や地域を制限することなく、てんかんのある妊娠女性について出産前、分娩時、出産後の産科的合併症と新生児合併症のリスクを評価した観察試験を検索した。ニューキャッスル・オタワ・スケール(the Newcastle-Ottawa Scale)を用いて、これらの試験の方法論的な質、コホートの選択および比較におけるバイアスのリスク、およびアウトカムを評価した。てんかんのある女性と持たない女性について、母親と胎児の合併症(先天性奇形を除く)の確率を評価し、てんかんのある女性については、抗てんかん薬の使用に関するサブグループ解析を行なった。ランダム効果メタ解析を用いて関連性をオッズ比(OR ; 95%CI)としてまとめた。この系統的レビューに関するプロトコールの the PROSPERO ID は CRD42014007547 である。

【結果】 引用した7050件のうち、低所得国と高所得国の38試験(2837325の妊娠例を含む39論文)が我々の基準を満たしていた。てんかんのある女性は持たない女性(2809984の妊娠例)と比較して、自然流産(OR 1.54、95%CI 1.02-2.32 ; $P=67\%$)、分娩前出血(1.49、1.01-2.20 ; $P=37\%$)、分娩後出血(1.29、1.13-1.49 ; $P=41\%$)、高血圧疾患(1.37、1.21-1.55 ; $P=23\%$)、陣痛誘発(1.67、1.31-2.11 ; $P=64\%$)、帝王切開(1.40、1.23-1.58 ; $P=66\%$)、早産(37週未満 ; 1.16、1.01-1.34 ; $P=64\%$)、および胎児の発育不全(1.26、1.20-1.33 ; $P=1\%$)のオッズ比が高かった。早期の早産、妊婦糖尿病、胎児死亡または死産、周産期死亡、そして新生児集中治療室(NICU)への入院の確率において、てんかんを持つ女性と持たない女性の間には差はみられなかった。

【結果】 妊娠において、てんかんや抗てんかん薬の使用および有害なアウトカムには小さいながらも有意な関連がある。てんかんのある女性をカウンセリングするときは、このリスクの増加を考慮するべきである。

(386 ; 1845-52 : Luz Viale et al for EBM CONNECT Collaboration : NOVEMBER 7,2015)

◆薬剤抵抗性高血圧に最適な治療決定 (PATHWAY-2) :

スピロラクトン vs フラセド、ヒソプロロール、ドキサジン◆◆

【背景】 治療抵抗性高血圧患者の最適な薬物治療は定義されていない。我々は、治療抵抗性高血圧はほとんどの例が過度のナトリウム貯留が原因によって引き起こされる、それゆえにスピロラクトンが降圧薬として非利尿作用の追加薬よりも優れているとする仮説を検証することを目的とした。

【方法】 この二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験で我々は、英国内 12 ヶ所の 2 次医療機関および 2 ヶ所の 1 次医療機関において最大忍容用量の 3 剤併用療法を少なくとも 3 ヶ月継続したにもかかわらず座位診療室収縮期血圧が 140mmHg 以上(糖尿病患者は 135mmHg 以上)かつ家庭収縮期血圧(4 日間で 18 回以上測定)が 130mmHg 以上である 18-79 歳の患者を登録した。患者はベースライン時の降圧剤に加えて、スピロノラクトン(spironolactone : 25-50mg)、ビソプロロール(bisoprolol : 5-10mg)、放出調整ドキサゾシン製剤(doxazosin : 4-8mg)、およびプラセボのいずれかを 1 日 1 回 12 週間ずつ、予め定められた無作為化序列により順番に投与された。無作為化割り当ては中央のコンピューターシステムを介して行われた。研究者と患者は、薬剤や割り当て順序についてマスクされていた。用量は各サイクルの 6 週経過後に倍増とした。階層的主要エンドポイントはスピロノラクトンとプラセボの平均家庭収縮期血圧の差として、それに引き続いて(もし有意差があれば)スピロノラクトンと他の 2 つの実薬の家庭収縮期血圧の平均値との差、また続いてスピロノラクトンと他の 2 薬剤それぞれの家庭収縮期血圧との差とした。分析は包括解析で行われた。この試験は EudraCT ナンバー 2008-007149-30、および ClinicalTrials.gov ナンバー NCT02369081 に登録されている。

【結果】 2009 年 5 月 15 日から 2014 年 7 月 8 日まで、我々は患者 436 名のスクリーニングを行い、その中で 335 名を無作為に割り当てた。21 名を除外した後、285 名の患者がスピロノラクトン、282 名がドキサゾシン、285 名がビソプロロール、そして 274 名がプラセボを投与され、230 名がすべての治療サイクルを完了した。スピロノラクトンの家庭収縮期血圧の平均低下量はプラセボよりも大きく(-8.70mmHg[95%CI -9.72 to -7.69] ; p<0.0001)、他の 2 つの実薬による治療の平均値よりも大きく(ドキサゾシンとビソプロロール ; -4.26[-5.13 to -3.38] ; p<0.0001)、また他の 2 つの薬剤それぞれと比較しても大きかった ; vs ドキサゾシン(-4.03[-5.04 to -3.02] ; p<0.0001)、および vs ビソプロロール(-4.48[-5.50 to -3.46] ; p<0.0001)。ベースライン時の血漿レニン値の分布全体にわたってスピロノラクトンがもっとも効果的な降圧治療であったが、個々の患者における優位性の幅と最良の薬である可能性は、血漿レニン分布でいうと下端の方が上端より何倍も大きかった。全ての治療で十分な忍容性があった。スピロノラクトンを投与された患者 285 名のうち 6 名で、一時的に血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた。

【考察】 スピロノラクトンは治療抵抗性の高血圧における最も効果的な追加薬剤であった。スピロノラクトンの優位性は、治療抵抗性の高血圧状態においてナトリウム貯留が中心的な役割をしていることを裏付けている。

(386 ; 2059-68 : The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group : NOVEMBER 21,2015)
 ※上記本文中の薬剤は代表的なものとして、スピロノラクトンは「アルダクトン A」の商品名でファイザーから、ビソプロロールは「メインテート」が田辺三菱から、ドキサゾシンは「カルデナリン」がファイザーからそれぞれ発売されている。

◆長時間労働と冠動脈心疾患・脳卒中のリスク : 603838 人の 既報および未公表データの系統的レビューとメタ解析◆

【背景】 長時間労働は心血管疾患のリスクを増加させる可能性があるが、前向きのエビデンスは乏しく不明確で、ほとんどが冠動脈心疾患に限定される。我々は、長時間労働を冠動脈心疾患および脳卒中インシデントに対する危険因子として評価することを目的として研究を行った。

【方法】 我々は、それぞれの開始時から 2014 年 8 月 20 日までの PubMed および Embase の系統

的レビューにより既報の研究を特定した。また、the Individual-Participant-Data Meta-analysis in Working Populations(IPD-Work) Consortium と自由にアクセスできるデータアーカイブスから 20 のコホート研究の未公表データが得られた。既報および未公表データの影響予測を統合するため、累積変量効果(cumulative random-effects)メタ解析を用いた。

【結果】 欧州・米国・オーストラリアの 24 コホートから 25 の研究を評価対象に含めた。冠動脈心疾患のメタ解析はベースライン時点で冠動脈心疾患に罹患していない男女 603838 人のデータを、脳卒中のメタ解析はベースライン時点で脳卒中を起こしたことの無い男女 525908 人のデータをそれぞれ用いた。冠動脈心疾患の追跡調査 510 万人・年(平均 8.5 年)の中で 4768 例のイベントが記録され、脳卒中の追跡調査 380 万人・年(平均 7.2 年)の中で 1722 例のイベントが記録された。年齢・性別・社会経済的地位で補正した累積メタ解析において、標準労働時間(35-40 時間/週)と比較して長時間労働(55 時間以上/週)は冠動脈心疾患インシデント(相対リスク[RR]1.13、95%CI 1.02-1.26 ; p=0.02)および脳卒中インシデント(1.33、1.11-1.61 ; p=0.002)のリスク増加と関連していた。逆の因果関係(reverse causation)、他の危険因子に対する多変数調整、また他の脳卒中確認方法について行った解析においても、脳卒中のリスク増加は変わらなかった(相対リスク予測の幅 1.30-1.42)。我々は脳卒中における用量反応性の関連を記録し、標準労働時間の場合と比較した労働時間 41-48 時間/週の推定 RR 1.10(95%CI 0.94-1.28 ; p=0.24)、49-54 時間/週の RR 1.27(1.03-1.56 ; p=0.03)、そして 55 時間以上/週の RR 1.33(1.11-1.61 ; p=0.002)であった($p_{\text{trend}} < 0.0001$)。

【考察】 長時間働いている労働者は、標準時間労働者よりも脳卒中リスクが高く、冠動脈心疾患との関連は小さいと思われる。これらの知見は、長時間労働者における血管危険因子の管理に対して、より注意を払うべきであることを示唆している。

(386 ; 1739-46 : Mika Kivimaki et al for the IPD-Work Consortium : OCTOBER 31,2015)

<p>医薬ニュース No. 304 2016.2 ※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 <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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--