

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 4 No.330

◆クローン病におけるタイトコントロール管理の効果

(CALM) : 多施設無作為化対照第3相試験◆

【背景】 便中カルプロテクチン(calprotectin)やC反応性タンパク(C-reactive protein)のような腸炎のバイオマーカーはクローン病患者のモニタリングに推奨されているが、これらを用いた治療法の決定がアウトカムを改善するかどうかは不明である。我々は、臨床管理アルゴリズムで管理されている患者に対して、臨床症状およびバイオマーカーを用いるタイトコントロールアルゴリズムで管理された中等度から重度のクローン病患者の内視鏡的および臨床アウトカムを比較することを目的とした。

【方法】 CALM は非盲検無作為化対照第3相試験であり、22カ国にある74の病院と外来センターで行われ、内視鏡的活動期クローン病(クローン病内視鏡的活動指数[Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity : CDEIS] > 6 ; 1つ以上の潰瘍区域でのCDEISサブスコア合計 > 6)で、ベースラインのプレドニゾン(prednisone)投与量に応じたクローン病活動指数(Crohn's Disease Activity Index : CDAI)が150~450、免疫調整薬や生物学的製剤の治療歴がない成人患者(18-75歳)を対象とした。患者は、8週間のプレドニゾン導入療法後または疾患活動期の場合はより早期にタイトコントロール群または臨床管理群へと1:1の割合で無作為に割り付けられ、喫煙状態(yes または no)、体重(<70kg または ≥70kg)、罹患期間(≤2年または >2年)によって層別化された。両群ともに治療は、無治療からアダリムマブ(adalimumab)導入、その後アダリムマブを隔週、アダリムマブを毎週、最後にアダリムマブ毎週+アザチオプリン(azathioprine)連日投与へと段階的に増量した。この段階的増量は治療失敗の基準に基づき、両群で異なっていた(無作為割り付け前後のタイトコントロール群 : 便中カルプロテクチン ≥ 250 μg/g、C反応性タンパク ≥ 5mg/L、CDAI ≥ 150、または前週のプレドニゾン使用 ; 無作為割り付け前の臨床管理群 : ベースライン時と比較したCDAI減少 < 70ポイントまたは CDAI > 200 ; 無作為割り付け後の臨床管理群 : ベースライン時と比較したCDAI減少 < 100ポイントまたは CDAI ≥ 200、あるいは前週のプレドニゾン使用)。治療失敗の基準を満たさない場合の段階的減量は、アダリムマブ毎週+アザチオプリン投与またはアダリムマブ単独を毎週投与患者に対して可能とした。主要エンドポイントは、無作為化後48週間の深部潰瘍を伴わない粘膜治癒(CDEIS < 4)とした。主要解析および安全性解析は包括解析(intention-to-treat)集団で行った。この研究は完了し、ClinicalTrials.govのナンバーNCT01235689に登録されている。

【結果】 2011年2月11日から2016年11月3日の間に、患者244名(平均罹患期間 : 臨床管理群は0.9年[SD 1.7] ; タイトコントロール群は1.0年[2.3])が両モニタリング群へと無作為に割り付けられた(両群とも n=122)。臨床管理群29名(24%)およびタイトコントロール群32名(26%)が、主に有害事象により試験を中断した。48週の時点で主要エンドポイントに達した患者の割合は、タイトコ

ントロール群(患者 122 名中 56 名[46%])の方が臨床管理群(患者 122 名中 37 名[30%])よりも有意に高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定法を用いた補正後のリスク差は 16.1%(95%CI 3.9–28.3 ; $p=0.010$)であった。タイトコントロール群患者 122 名のうち 105 名(86%)および臨床管理群患者 122 名のうち 100 名(82%)で治療中に発生した有害事象が報告されたが、治療関連死はなかった。最もよく見られる有害事象は、タイトコントロール群が悪心(患者 122 名中 21 例[17%])、鼻咽頭炎(18 例[15%])、および頭痛(18 例[15%])で、臨床管理群ではクローン病の悪化(患者 122 名中 35 例[29%])、関節痛(19 例[16%])、および鼻咽頭炎(18 例[15%])であった。

【考察】 CALM は、早期クローン病患者において臨床症状とバイオマーカーの組み合わせに基づいた抗腫瘍壊死因子療法を用いたタイムリーな増量が、症状のみによる決定と比べて良好な臨床的および内視鏡的アウトカムをもたらすことを示した最初の研究である。今後の研究では、腸の損傷、手術、入院、身体の障害などの長期アウトカムにおける戦略の効果を評価すべきである。

(390 ; 2779-89 : Jean-Frederic Colombel et al : DECEMBER 23/30,2017)

※上記本文中に登場するプレドニゾン(プレドニゾロン)は肝臓で代謝されてプレドニゾロン(prednisolone)となつて活性を示し、国内ではヒト用医薬品は承認されていない。アダリムマブは「ヒュミラ」の商品名でアッヴィ・エーザイから、アザチオプリンは「イムラン」がアスペンから、「アザニン」が田辺三菱からそれぞれ発売されている。

◆◆急性重症出血での抗線維素溶解薬の

有効性と安全性における治療遅延の影響◆◆

[a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients]

【背景】 抗線維素溶解薬は外傷や産後出血による出血死を減少させる。我々は、抗線維素溶解薬の有効性における治療遅延の影響を調査した。

【方法】 我々は、急性重症出血に対する抗線維素溶解薬を評価した 1000 名以上の患者で実施された無作為化試験について、個々の患者レベルデータのメタ解析を行った。MEDLINE、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Web of Science、PubMed、Popline、the WHO International Clinical Trials Registry Platform より 1946 年 1 月 1 日から 2017 年 4 月 7 日の間に実施された試験を確認した。治療効果の主要評価は出血死が無いこととした。我々は、ロジスティック回帰モデル(logistic regression models)を用いて治療有効性における治療遅延の影響を調査した。感度解析では測定誤差(誤判別)の影響を調査した。この試験は PROSPERO、ナンバー 42016052155 として登録されている。

【結果】 我々は、急性重症出血(外傷や産後出血)におけるトラネキサム酸(tranexamic acid)の 2 つの無作為化試験から 40138 名の患者データを取得した。全体で 3558 名が死亡しており、そのうちの 1408 名(40%)は出血によるものだった。多くの出血死(1408 名中 884 名[63%])は発症から 12 時間以内に死亡していた。産後出血による死亡は出産後 2–3 時間がピークだった。トラネキサム酸は有意に出血からの総体的生存を増加(オッズ比[OR] 1.20、95%CI 1.08–1.33 ; $p=0.001$)させており、出血部位による不均一性はみられなかった(interaction $p=0.7243$)。治療遅延は治療効果を減少させた($p<0.0001$)。迅速な治療は生存を 70%以上改善した(OR 1.72、95%CI 1.42–2.10 ; $p<0.0001$)。従って、3 時間までは治療遅延 15 分毎に生存効果が 10%低下し、それ以降は効果がみられなかった。トラネキサム酸による血管閉塞性イベントの増加はなく、出血部位による不均一性もみられなかった($p=0.5956$)。治療遅延は、血管閉塞性イベントにおいてトラネキサム酸の効果に影響しなかった。

【考察】 出血による死亡は発症後すぐに起こり、短時間であっても治療遅延はトラネキサム酸の投与効果を低下させる。患者は迅速に治療されなければならない。トラネキサム酸の作用メカニズムに対する我々の理解を深めるため、さらなる研究が必要とされている。

(391 ; 125-32 : Angele Gayet-Ageron et al : JANUARY 13,2018)

※トラネキサム酸は代表的なものとして「トランサミン」の商品名で第一三共から発売されている。

◆◆ショックを伴う人工呼吸成人における

経腸 vs 経静脈早期栄養補給 (NUTRIREA-2) ◆◆

【背景】 早期の摂食ルートが深刻な重病患者のアウトカムに影響するかどうかは議論的になっている。我々は、早期初回経腸栄養補給の方が早期初回経静脈栄養補給よりもアウトカムが良いと仮説を立てた。

【方法】 この無作為化対照多施設非盲検並行群間試験(NUTRIREA-2 trial)はフランスの44集中治療室(ICUs)で行われ、ショック状態で侵襲的人工呼吸器と昇圧剤投与を受けている成人(18歳以上)を経静脈栄養補給または経腸栄養補給のどちらかへと無作為に割り当て(1:1)、両群とも挿管後24時間以内に正常カロリー目標(1日当たり20-25kcal/kg)を目指した。無作為化は可変サイズの順列ブロック(permutation blocks)を用いて中央で階層化された。振り分けられた栄養補給ルートを隠すことは出来ないため、医師と看護師からマスクすることは不可能であった。経静脈栄養補給を受けた患者は、ショック解消(24時間連続で昇圧剤を投与せず、動脈内乳酸値<2mmol/L)して少なくとも72時間経過後に経腸栄養補給へ切り替え可能とした。主要エンドポイントは、包括解析集団における無作為化後28日の死亡率とした。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01802099に登録されている。

【結果】 2回目の中間解析後、独立データ安全性モニタリング委員会(the independent Data Safety and Monitoring Board)は患者登録を完了することが試験結果を有意に変更する可能性は低いと判断し、患者募集の中止を勧告した。2013年3月22日から2015年6月30日の間に2410名の患者が登録および無作為に割り当てられ、1202名が経腸栄養群で1208名が経静脈栄養群であった。28日目までに、経腸栄養群1202名中443名(37%)と経静脈栄養群1208名中422名(35%)が死亡した(絶対値差推定値2.0% ; [95%CI -1.9 to 5.8] ; p=0.33)。ICU内感染症患者の累積発症率は、経腸群(173名[14%])と経静脈群(194名[16%]) ; ハザード比[HR] 0.89[95%CI 0.72-1.09] ; p=0.25)で違いはなかった。経静脈群と比較して、経腸群では嘔吐(406名[34%] vs 246名[20%] ; HR 1.89[1.62-2.20] ; p<0.0001)、下痢(432名[36%] vs 393名[33%] ; 1.20[1.05-1.37] ; p=0.009)、腸管虚血(19名[2%] vs 5名[<1%] ; 3.84[1.43-10.3] ; p=0.007)、急性結腸偽性閉塞(11名[1%] vs 3名[<1%] ; 3.7[1.03-13.2] ; p=0.04)の患者累積発症率が高かった。

【考察】 ショックを伴う重篤な成人では、早期等カロリー経腸栄養は早期等カロリー経静脈栄養に比べて死亡率や二次感染症のリスクを減少させなかったが、消化器合併症のリスク増加に関連していた。

(391 ; 133-43 : Jean Reignier et al : JANUARY 13,2018)

◆高所得・中所得・低所得の17カ国13万人における死亡率と 心血管疾患に対する身体活動の効果：the PURE study◆

【背景】 身体活動は、それが主にレクリエーションとして行われている高所得国では心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) に対する予防効果があるが、主としてレクリエーション以外で行われている低所得国で同じような効果があるかどうかは知られていない。我々は、身体活動の量とタイプの違いが、異なる経済レベルの国々において死亡率やCVDの低下と関連があるかどうかについて試験を行った。

【方法】 この前向きコホート研究において、我々は17カ国(カナダ・スウェーデン・アラブ首長国連邦・アルゼンチン・ブラジル・チリ・ポーランド・トルコ・マレーシア・南アフリカ・中国・コロンビア・イラン・バングラデシュ・インド・パキスタン・ジンバブエ)から参加者を募った。それぞれの国内で、選ばれた市や町およびその周辺から地理的多様性を反映するために都市部と地方を特定した。これらの地域の中で、少なくともまだ4年間は現在の住所で住むつもりの方の35-70歳の人々を試験に含めた。総身体活動は、国際標準化身体活動質問票(the International Physical Activity Questionnaire : IPAQ)を用いて評価した。以前からCVDがある試験参加者は分析から除外した。平均6.9年の追跡調査期間中に死亡率やCVDを記録した。追跡調査期間中の一次臨床アウトカムは死亡率と主要CVD(CVD死亡率、心筋梗塞、脳卒中、または心不全)の合計または各々とした。死亡率とCVDに対する身体活動の効果は、社会人口学的因子および家族、地域、国のクラスタリングを考慮に入れた他の危険因子について補正された。

【結果】 2003年1月1日から2010年12月31日の間に、168916名が試験に参加し、そのうち141945名がIPAQの全項目に記入した。分析はCVD既往のある者を除外した130843名に限定した。低身体活動(600 metabolic equivalents[MET]×分/週未満または中程度の身体活動が150分/週未満)と比較して中等度身体活動(600-3000MET×分/週または150-750分/週)や高身体活動(3000MET×分/週超または750分/週超)は、死亡率(ハザード比0.80, 95%CI 0.74-0.87 および0.65、0.60-0.71 ; p<0.0001 for trend)や主要CVD(0.86, 0.78-0.93 ; p<0.001 for trend)の段階的な減少と関連があった。高身体活動は、高所得・中所得・低所得国すべてでCVDや死亡率のリスク低下と関連があった。身体活動の指針を満たさないことについて補正した人口寄与割合は死亡率が8.0%と主要CVDは4.6%で、高身体活動を満たしていないことの補正人口寄与割合は死亡率が13.0%と主要CVDは9.5%だった。レクリエーションによる身体活動およびレクリエーション以外の身体活動どちらも有益性と関連があった。

【考察】 低所得・中所得・高所得国の人々において、より高いレクリエーションおよびレクリエーション以外の身体活動は、死亡率やCVDイベントのリスク減少と関連があった。身体活動を増やすことは、中年層における死亡率やCVDを減少させることのできる簡単で広く応用可能な低コストのグローバル戦略である。

(390 ; 2643-54 : Scott A.Lear et al : DECEMBER 16,2017)

<p>医薬ニュース No. 330 2018.4 ※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 村上光代 別宮豪 山本加奈 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
--	---