

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 8 No.334

◆◆大うつ病性障害のある成人での急性治療における

21の抗うつ薬の有効性と忍容性の比較◆◆

【背景】 大うつ病性障害は、成人において世界的に、最も一般的で、負荷が大きく、また費用のかかる精神疾患の一つである。薬理学的および非薬理学的治療が有効であるが、支援が不十分であるために、抗うつ薬が心理学的介入よりも高い頻度で使用されている。これらの薬剤の処方については、最良で有効なエビデンスによる情報が与えられるべきである。そこで我々は、単極性大うつ病性障害を有する成人の急性治療における抗うつ薬を比較してランク付けするために、以前の研究を更新および拡張することを目的とした。

【方法】 我々は、系統的レビューとネットワークメタ解析を行った。Cochrane Central Register of Controlled Trials、CINAHL、Embase、LILACS database、MEDLINE、MEDLINE In-Process、PsycINFO、規制機関のウェブサイト、および国際登録簿において、それぞれの開始時から2016年1月8日までの間に公表または非公表の二重盲検無作為化比較試験を検索した。我々は、標準操作的基準(standard operationalised criteria)によって大うつ病性障害と診断された成人(18歳以上の男女)の急性治療に使用された21の抗うつ薬のプラセボ対照および直接比較(head-to-head)試験を組み込んだ。準ランダム化試験および未完了の試験、あるいは双極性障害、心因性うつ病または治療抵抗性うつ病の参加者、または重篤な併発内科的疾患のある患者を20%以上包含する試験は除外した。我々は、事前に規定した序列に従ってデータを抽出した。ネットワークメタ解析ではグループレベルのデータを用いた。我々は、the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventionsに従って試験のバイアスリスクを、the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation frameworkを用いてエビデンスの確実性を評価した。主要評価項目は、有効性(奏効率)と忍容性(何らかの原因による治療中止)とした。我々は、従来の一対比較(pairwise)と変量効果によるネットワークメタ解析を用いて要約オッズ比(summary odds ratios : ORs)を推定した。この試験はPROSPERO、ナンバーCRD42012002291に登録されている。

【結果】 我々は、28552の引用およびその中に含まれる116477例の参加者からなる522の試験を確認した。有効性に関しては、全ての抗うつ薬がプラセボよりも有効であり、ORsはamitriptylineの2.13(95%信用区間[CrI] : 1.89-2.41)からreboxetineの1.37(1.16-1.63)の幅があった。忍容性については、agomelatine(OR 0.84、95%CrI 0.72-0.97)とfluoxetine(0.88、0.80-0.96)のみプラセボよりも脱落者が少なく、一方でclomipramine(1.30、1.01-1.68)はプラセボよりも悪かった。全ての試験が考慮された場合に、抗うつ薬間のORsの差異は、有効性では1.15から1.55、忍容性では0.64から0.83に及び、比較分析の大部分においてCrIsは幅広くなった。直接比較(head-to-head)試験では、agomelatine、amitriptyline、escitalopram、mirtazapine、paroxetine、venlafaxine、

vortioxetine は他の抗うつ薬よりも有効(ORs 範囲 1.19–1.96)であった一方、fluoxetine、fluvoxamine、reboxetine、trazodone は最も効果の低い薬であった(0.51–0.84)。忍容性については、agomelatine、citalopram、escitalopram、fluoxetine、sertraline、vortioxetine は他の抗うつ薬よりも良好(ORs 範囲 0.43–0.77)であった一方で、amitriptyline、clomipramine、duloxetine、fluvoxamine、reboxetine、trazodone、venlafaxine は高い脱落率(1.30–2.32)を有していた。522 試験のうち 46 試験(9%)はバイアスリスクが高く、380 試験(73%)は中程度、96 試験(18%)は低く、エビデンスの確実性は、中程度から非常に低いとされた。

【考察】 全ての抗うつ薬は、大うつ病性障害の成人においてプラセボよりも有効であった。プラセボ比較試験が解析に組み込まれると実薬間の差異が小さくなる一方で、直接比較(head-to-head)試験では有効性と忍容性における大きなばらつきがあった。これらの結果は、エビデンスベースに基づく治療を提供すべきであり、また患者や医師、ガイドライン開発者、政策立案者に様々な抗うつ薬の相対的なメリットを情報提供すべきである。

(391 ; 1357-66 : Andrea Cipriani et al : APRIL 7,2018)

※上記本文中に登場する薬剤で、国内で発売されているものの主な商品名は以下の通り。

amitriptyline (トリプタノール)、clomipramine (アナフラニール)、escitalopram (レクサプロ)、mirtazapine (レメロン・リフレックス)、paroxetine (パキシル)、venlafaxine (イフェクサー)、fluvoxamine (デプロメール・ルボックス)、trazodone (デジレル・レスリン)、sertraline (ジェイゾロフト)、duloxetine (サインバルタ)

◆◆無制限 vs 保守的な酸素療法で治療中の

急性疾患の成人における死亡率と疾病率 (IOTA) ◆◆

【背景】 酸素補給は急性疾患の成人に対して無制限に投与されることが多いが、この治療のエビデンスの信頼性は不明瞭である。我々は、急性疾患の成人において、無制限 vs 保守的な酸素療法の有効性と安全性を系統的に再調査した。

【方法】 The Improving Oxygen Therapy in Acute-illness (IOTA) 系統的レビューとメタ解析において我々は、急性疾患の成人(18 歳以上)における無制限と保守的な酸素療法を比較した無作為化比較試験について the Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、Embase、HealthSTAR、LILACS、PapersFirst、および the WHO International Clinical Trials Registry を開始時から 2017 年 10 月 25 日まで検索した。試験は慢性呼吸器疾患か精神疾患の患者に限定され、体外生命維持装置を付けている患者、あるいは高圧酸素療法や待機手術による治療を受けている患者は除外された。我々は、試験のスクリーニングと要約的評価の抜粋を独立して 2 回実施した。我々はまた、生存曲線から個々の患者レベルデータを抜粋した。主要アウトカムは死亡率(入院中、30 日時点、そして最長追跡時)と疾病率(最長追跡時の身体障害、院内肺炎のリスク、あらゆる院内感染、入院期間)として、ランダム効果(random-effects)メタ解析により評価された。我々は、エビデンスの質を GRADE アプローチ(the grading of recommendations assessment, development, and evaluation approach)を用いて評価した。この試験は PROSPERO、ナンバーCRD42017065697 に登録されている。

【結果】 25 の無作為化比較試験において、敗血症、重症疾患、脳卒中、外傷、心筋梗塞、または心停止、および緊急外科手術を受けた 16037 名の患者が登録されていた。保守的な酸素療法と比較して、無制限酸素戦略(試験を通してベースライン末梢酸素飽和度の中央値[SpO₂]、96%[幅 94–99%、IQR

96–98])は入院中(相対リスク[RR] 1.21、95%CI 1.03–1.43、 $P=0\%$ 、高品質)、30日時点(RR 1.14、95%CI 1.01–1.29、 $P=0\%$ 、高品質)、および最長追跡時(RR 1.10、95%CI 1.00–1.20、 $P=0\%$ 、高品質)の死亡率を増加させた。疾病率アウトカムはグループ間で同様であった。知見は、一連の試験、サブグループ、および感度解析を通して堅固だった。

【考察】 急性疾患の成人において、無制限酸素療法は患者にとって重要な他のアウトカムを改善することなく死亡率を増加させることが高品質のエビデンスとして明らかとなった。酸素補給は、 SpO_2 が94–96%の範囲を超えるのは好ましくないかもしれない。これらの結果は、保守的な酸素療法による投与を支持している。

(391 ; 1693-705 : Derek K.Chu et al : APRIL 28,2018)

◆アルコール摂取量のリスク閾値：83 前向き研究での

現在飲酒者 599912 名の個々の参加者データの複合解析◆

【背景】 アルコール摂取量の推奨される低リスク上限は、各国のガイドラインによって大きく異なっている。全死亡率および心血管疾患の最低リスクに関連する閾値を定義するために、我々は心血管疾患既往のない現在飲酒者である 599912 名の個々の参加者データを研究した。

【方法】 我々は、19 の高所得国における 3 つの大規模データソース(the Emerging Risk Factors Collaboration、EPIC-CVD、UK Biobank)から得た個々の参加者データの複合解析を行った。83 の前向き研究にわたり少なくとも研究や施設、年齢、性別、喫煙、および糖尿病について調整し、用量-反応相関を特徴づけて、アルコールを週に 100 g (12.5 単位/週)摂取あたりのハザード比(HRs)を算出した。解析に適格とみなされるためには、参加者はアルコール摂取量と状態(すなわち、非飲酒者 vs 現在の飲酒者)に加えて、年齢、性別、糖尿病歴や喫煙状態、ベースラインから少なくとも 1 年間の追跡調査、およびベースラインの心血管疾患既往がないことの記録が情報として必要とされた。主な解析は現在の飲酒者に焦点を当て、ベースラインのアルコール摂取量により 1 週当たりの摂取 g 数に従って 8 つのあらかじめ定義された群へと分類された。我々は、全死亡率、全心血管疾患、およびいくつかの心血管疾患サブタイプに関してアルコール摂取量を評価した。37 研究の参加者 71011 名から数年違い(間隔の中央値 5.6 年[5–95 パーセンタイル 1.04–13.5])で得られた 152640 の連続的なアルコール評価を用いて、我々はアルコール摂取量において推定される長期変動性についてハザード比を修正した。

【結果】 この解析に含まれた現在の飲酒者 599912 名において、我々は 540 万人・年の追跡調査期間中に 40310 名の死亡と 39018 例の心血管疾患イベントの発生を記録した。全死亡率については、アルコール摂取レベルと正の曲線的相関がみられ、週あたり 100 g 前後あるいはそれ以下が最小の死亡リスクとなった。アルコール摂取量はおおよそ直線的に脳卒中(週あたり摂取量が 100 g 増えることの HR 1.14、95%CI,1.10–1.17)、心筋梗塞を除く冠動脈疾患(1.06、1.00–1.11)、心不全(1.09、1.03–1.15)、致命的な高血圧疾患(1.24、1.15–1.33)、および致命的な大動脈瘤(1.15、1.03–1.28)のリスク増加と関連していた。対照的に、アルコール摂取量の増加は心筋梗塞のリスクが低いこと(HR 0.94、0.91–0.97)と対数線形的な関連を示した。週あたり 0 から 100 g 以下の飲酒量を報告した者と比べて、40 歳時点での平均余命はそれぞれ週 100 g 超 200 g 以下の摂取で約 6 ヶ月、週 200 g 超 350 g 以下の摂取で 1–2 年、週 350 g を超える摂取者では 4–5 年短くなった。

【考察】 高所得国の現在の飲酒者において、全死亡率のリスクが最も低い閾値は週あたり約 100 g であった。心筋梗塞以外の心血管疾患サブタイプでは、アルコール摂取量の低下に関連した疾患リ

スクの低下が下げ止まる明確なリスク閾値は存在しなかった。これらのデータは、多くの現在のガイドラインで推奨されているアルコール摂取量よりも低い上限を支持している。

(391 ; 1513-23 : Angela M.Wood et al : APRIL 14,2018)

◆◆うつ病患者における θ バースト刺激 vs

高周波反復経頭蓋磁気刺激の有効性 (THREE-D) ◆◆

【背景】 治療抵抗性大うつ病はよく見られる疾患であり、高周波(10Hz)を用いた左背外側前頭前皮質の反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS)は、この疾患に対するエビデンスに基づいた治療である。間欠 θ バースト刺激(intermittent theta burst stimulation : iTBS)は、標準的な10Hzでの治療時間が37.5分かかるのに対して3分で治療できるrTMSの新たな形である。我々は、治療抵抗性うつ病の成人患者において標準的10Hz rTMSと比較したiTBSの臨床的有効性・安全性・忍容性を証明することを目的として研究を行った。

【方法】 この無作為化多施設非劣性臨床試験では、3つのカナダの大学病院に本拠地のある神経刺激専門施設(Centre for Addiction and Mental Health、Tronto Western Hospital[トロント、オンタリオ州]、University of British Columbia Hospital[バンクーバー、ブリティッシュ・コロンビア州])に紹介されてきた患者を募った。試験参加者は18~65歳で、治療抵抗性大うつ病エピソードと現在診断されているまたは今のエピソードにおいて少なくとも2つの抗うつ薬に不耐性で、ベースラインの前に少なくとも4週間の安定した抗うつ薬投与を受けており、HRSD-17スコアは少なくとも18であった。試験参加者をランダム置換ブロック法を用いて無作為(1:1)に治療群(10Hz rTMS または iTBS)へと割り付け、施設および抗うつ薬治療が成功しなかった適切な試験の数で階層化した。治療は非盲検で行われたが、治験担当医師とアウトカム評価者には治療群を隠していた。試験参加者は、左背外側前頭前皮質に10Hz rTMS または iTBS を週に5日、4-6週間受けた。主要評価項目判定は17項目からなるハミルトンうつ病評価尺度(17-item Hamilton Rating Scale for Depression : HRSD-17)スコアの変化で、非劣性マージンは2.25ポイントとした。主要評価項目の測定において、無作為に治療群へと割り付けられて4週間の一次完了時点で達した参加者全員のプロトコル準拠(per-protocol)解析を行った。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01887782に登録されている。

【結果】 2013年9月3日から2016年10月3日までの間に、205名を10Hz rTMS治療群へ、209名をiTBS治療群へと無作為に割り付けた。10Hz rTMS群の192名(94%)、iTBS群の193名(92%)を、4-6週間の治療後に主要評価項目について評価した。HRSD-17スコアは、10Hz rTMS群では23.5(SD 4.4)から13.4(7.8)へ、またiTBS群では23.6(4.3)から13.4(7.9)へと改善し(調整後の差異0.01、lower 95%CI -1.16 ; p=0.0011)、iTBSの非劣性が示された。治療に関連した自己評価による痛みの強度は、iTBS群の方が10Hz rTMS群よりも大きかった(口頭アナログスケールの平均スコア : 10のうち3.8[SD 2.0] vs 3.4[2.0] ; p=0.011)。脱落率は両群で差はなかった(10Hz rTMS群205名中13名[6%] ; iTBS群209名中16名[8%] ; p=0.6004)。最も多かった治療関連有害事象は、両群とも頭痛であった(10Hz rTMS群204名中131名[64%] ; iTBS群208名中136名[65%])。

【考察】 治療抵抗性うつ病患者において、iTBSはうつ病治療における10Hz rTMSに対して非劣性であった。両治療とも脱落者数は少なく、副作用・安全性・忍容性プロファイルは同等であった。iTBSの使用により、現在rTMSデバイスで治療している1日当たりの患者数を、臨床的有効性を損なうことなく数倍に増やせるかもしれない。

<p>医薬ニュース No. 334 2018.8 ※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>
--	---