

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Jun. 2005 Vol.20 No.6

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

提携誌

- Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)
- Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)
- Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)
- Drugs Bulletin(印)/Pharma-Kritik(瑞)/La Revue Prescrire(仏)
- Drug Bulletins Review(WHO)

ゲフィチニブ(イレッサ):新たな患者には原則使用禁止(米国)

—日本でも実施すべき—

浜 六郎*

はじめに

ゲフィチニブ(イレッサ)問題が,またひとつの大きな節目を迎えた.米国FDA(食品医薬品局)が,6月17日,イレッサを新たな患者には原則禁止とする内容の添付文書の改訂を,メーカーの申し出により承認した^{1,2)}.新たな添付文書³⁾の改訂にあたって,FDAは,「これまでイレッサを使用している肺がん患者で,主治医が患者の役に立っていると判断した場合に限る.大規模臨床試験で寿命を延長させることができないため,新たな患者には使用すべきではない.寿命を延長させる薬剤が他にある」としている¹⁾.

同時にFDAは,米国での処方は,医師が「イレッサで現在利益が得られている」あるいは「過去に利益が得られた」と判断した患者に限定し,新規規例への処方臨床試験への参加を前提とすることを発表した^{1,2,4)}.また,改訂内容をより確実に実行するため,9月15日より,投与対象患者を登録しリスク管理計画を行うための「イレッサ・アクセス・プログラム」をスタートさせ,登録者のみに処方となされるようにするという^{5,6)}.

一方,この問題で厚生労働省は,「国内での新たな措置は考えていない」と答えているという⁵⁾.ISEL試験の初回解析結果発表後,4回にわたり開いた厚労省の「ゲフィチニブ検討会」が今年3月,当面の対応として(1)従来の安全対策を引き続き実施する(2)日本肺癌学会のガイドラインを周知徹底することを内容とした報告書をまとめており,それに基づき添付文書も改訂.「FDAより先

に対応済み」(医薬食品局安全対策課)との判断だそうである⁶⁾.

日本における対応はこれでよいのか.FDAの今回の対応の意味を考察し,日本における対処方法を提言する.

1. 「新規患者に禁止」は3月のNPOJIPの提案に一致

FDAの措置「新規患者に禁止」は適切

アストラゼネカ社が提案し,FDAが承認したという今回のイレッサ措置は,NPOJIP(NPO法人医薬ビジランスセンター)が第4回のゲフィチニブ検討会に先立ち提出していた,厚生労働大臣あて要望書の内容(新規患者には禁止,効果ありと考えられ医師が同意し患者も希望した人にはメーカーが無償提供し継続できるように)^{7,8)}と基本的に合致する.

厚生労働大臣あて要望書の骨子は以下のとおりである.

1) ゲフィチニブはEGFR遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果がないと判断すること

2) 新規の非小細胞性肺癌患者へのゲフィチニブの一般使用を中止すること
3) EGFR遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験以外には,大規模臨床試験への使用も中止すること.

したがって,現在進行中のドセタキセルを対照とした第III相試験は中止し,EGFR遺伝子変異以外に生命予後を改善する可能性のある因子が発見された場合,改めて第II相,第III相の臨床試験計画を検討すること

4) 現在,一般臨床ならびに,臨床試験において使用中で,患者が継続を希望し,医師も適切と判断する場合には,無償でアストラゼネカ社からゲフィチニブが提供されるように配慮すること

今回のFDAの措置は,少なくとも,2)と4)については,ほぼNPOJIPの要望書に沿ったものとなった.

EGFR遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果が認められなかったという点に関するNPO法人医薬ビジランスセンターの分析結果はすでに報告した⁷⁾.

FDAの医師・薬剤師向け情報⁴⁾では,“There was no significant survival benefit in the overall study population

アゼラスチン	77	カプトプリル	69	バルサルタン	72
アテノロール	69	カルシウム拮抗剤	69	ヒドロクロロチアジド	69
アトルバスタチン	76	カンデサルタン	72	フォシノプリル	70
アナストロゾール	73	クエチアピン	77	フルコナゾール	76
アムロジピン	70	クラリスロマイシン	77	PEGインターフェロン -2a	77,78
アンギオテンシン		クロルタリドン	70	PEGインターフェロン -2b	78
受容体拮抗剤	69	ゲフィチニブ	67	遮断剤	69
イブプロフェン	78	シクロスポリン	78	ペラバミル	71
イルベサルタン	71	ジブリダモール	78	ラミブジン	76
インターフェロン	76,78	シルデナフィル	76	リシノプリル	70
インターフェロン -2b	75	制癌剤	76	利尿剤	69
HMG-CoA還元酵素阻害剤	76	タクロリムス	77	リバビリン	77,78
ACE阻害剤	69	タモキシフェン	73	リュプロレリン	75
エソメプラゾール	77	トランドラプリル	71	レトゾール	74
エナラプリル	69	ナプロキセン	75	レフルノミド	77
オランザピン	75,77	ニソルジピン	69	レボフロキサシン	75

目次

ゲフィチニブ(イレッサ):新たな患者には原則使用禁止(米国).....	67
タイプ2糖尿病における高血圧の治療 —特にアンギオテンシンに着目して—.....	69
乳癌に対する補助ホルモン療法 —タモキシフェンに対する代替両方—.....	73
CAPSULE.....	75

*NPO法人医薬ビジランスセンター

nor in patients who had high levels of a surface marker called "EGFR." すなわち、「臨床試験の全対象者の解析でも、細胞表面マーカー「EGFR」の高発現患者においても延命効果が認められなかった」としている。タルセバ(erlotinib)ではEGFR高発現患者で延命効果が認められているため、それも今回の措置を判断する重要な根拠のひとつとなっている。

3)の臨床試験については、すでに一般臨床試験(註a)の対象として組み入れられた人、あるいは、2005年6月17日以前にIRBを通過した一般臨床試験の対象者にしか処方できなくなった。

ただし、IND(investigational new drug)(註b)⁹⁾の基準に合致し、アストラゼネカ社がINDとしてイレッサの提供に応じた場合には新患者にも使用可能としている。

2. 米国FDAが原則禁止とした理由

FDAがイレッサの新規患者への使用を原則禁止とした理由は、同様の作用機序を有するタルセバで延命効果が示されていること(上述)と、延命効果を証明するための2つのIII相臨床試験でいずれも延命効果が得られなかったことである^{1,2,4)}。

延命効果が証明されなかった臨床試験のひとつは本誌でしばしば取り上げてきたISEL試験である。非東洋人ではまったく延命効果が示されなかった。

もうひとつは、本誌前号¹⁰⁾でも紹介した。アメリカ国立ガンセンターが資金を提供してSouthwest Oncology Group(SWOG)の研究者中心となって実施したイレッサの延命効果をみるための「S0023」と呼ばれる臨床試験である。Cisplatin/Etoposideに放射線治療を加えた療法の上に、地固め療法としてドセタキセルを使用した患者を対象とし、イレッサもしくは、プラセボを使用した。当初予定対象者数672人中、本年3月に276がランダム割付けされたが、SWOGの中間解析で、さらに対象者数や追跡期間を増やしても、イレッサによる寿命延命効果は得られないだろうとの結論が得られたものである¹¹⁾。

3. 「延命効果なし」臨床試験は2件ではなく4件

延命効果なしの結果に終わった臨床試験は、他の化学療法剤への上乗せ効果をみたINTACT試験が2件、それに今回の

単剤での延命効果の有無をみた2件の臨床試験があり、合計4件となった。

ISEL試験では非東洋人(大部分が欧米人)ではまったく延命効果が示されなかった。また、すでに触れてきたように東洋人でも喫煙者では延命効果はなく、非喫煙者で認められた対照群とイレッサ群間の差は背景因子の差、すなわち、もともと寿命の長い人がイレッサ群に多く入った可能性があると考えられた¹²⁾。

4. 中断した臨床試験では、よほど不都合な結果であったのでは?

本年3月までにS0023試験¹¹⁾に登録された対象者は、予定対象者数の半数にも満たない。それにもかかわらず、その後1か月程度という短期間の観察だけで試験中止の結論に至ったというのである。中止に至った理由の詳細を知るための具体的データは明らかにされていない。しかし、対象者が半数にも満たず短期間で中止されたのは、イレッサ群によほど不利な結果が起こったのではないかと想像する。短期間で多数の毒性死が出た可能性が最も大きいのではないのか、確認が必要であろう。

5. まとめ

欧州での承認申請の取り下げに引き続き、米国において、通常の処方での新たな患者への使用はできなくなった。イレッサの延命効果はすでにあらゆる面から否定されていたのであるが、今回の米国の措置は、そのことがさらに決定的になったといえる。

日本においても、

- 1) 新規患者には禁止とし、
- 2) 医師も患者も、イレッサで利益が得られていると判断し、かつ患者が希望した場合にはメーカーが無償提供し継続できるようにすべきである。また、
- 3) EGFR遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験以外には、大規模臨床試験への使用も中止すべきである。

註a: 下記(註b)のINDに該当しない、市販の承認をとるための臨床試験を意味する。

註b: IND(investigational new drug)とは、正式承認前に、承認を得る目的以外の目的で医師が患者に使用する薬剤(の候補)のことを言う。米国の医薬品食品法では、3つのタイプ(研究目的、緊急救命的、一般治療目的)に分けられ

るし、2つのカテゴリー(商業的か、研究的か)にも分けることができる。また、未承認薬剤の場合と、既承認薬剤の未承認適応症への使用も、INDの扱いとなる。

参考文献

- 1) FDA, Gefitinib (marketed as Iressa) Information 2005.6.17
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gefitinib/default.htm>
- 2) FDA Public Health Advisory: New Labeling and Distribution Program for Gefitinib (Iressa)
<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/iressa.htm>
- 3) イレッサ添付文書(米国)2005年6月17日改訂
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021399s0081bl.pdf>
- 4) Alert for Healthcare Professionals, Gefitinib (marketed as Iressa)
<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gefitinibHCP.htm>
- 5) IRESSA Access Program:
<http://www.iressa-us.com/patient.asp>
- 6) エルゼビアジャパン・ミクス医療ニュース(ミクスeX-press 05-06-21)
<http://www.elsevierjapan.com/maga/search.php>
- 7) a) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ): EGFR遺伝子変異ある患者にも「延命効果なし」, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2005;20(3):32-34
b) NPOJIP, 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No55
<http://www.npojip.org/sokuho/050322.html>
- 8) NPOJIP, 厚生労働大臣あて要望書(2005.3.23)
a) *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2005;20(3):34
b) <http://www.npojip.org/sokuho/no55-1.pdf>
- 9) CDER: Investigational New Drug (IND) Application Process
http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/ind_page_1.htm#Introduction
- 10) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)の無効と害: 新情報, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2005;20(5):62-64
- 11) NIH, Clinical Trial of Gefitinib for Advanced Lung Cancer Closes Early
NIH News: April 18, 2005
<http://www.nih.gov/news/pr/apr2005/nci-18.htm>
- 12) イレッサ ISEL 試験 - 患者背景に有意の偏り: 「東洋人に延命効果は疑問」 a) *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2005;20(3):31-32
b) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No51(2005.3.14)
<http://www.npojip.org/sokuho/050314.html>

タイプ2糖尿病における高血圧の治療 ——特にアンギオテンシンに着目して——

* Hypertension in type 2 diabetes targeting angiotensin

** Drug and Therapeutics Bulletin 43(6):41-45, 2005.

英国では、タイプ2糖尿病患者の死因の60%を占めるのは心血管系の病気であり、また糖尿病は腎機能不全や若年死の主要な原因である^{1,2)}。このような転帰をとる主因は、タイプ2糖尿病をもつ多くの人は同時に血圧も高く、そのことが血管性合併症を引き起こす可能性を高めているためである³⁻⁵⁾。これらの人々においては、1ないし複数の降圧剤を用いて高血圧を下げるのが、罹病率や死亡率を下げることになる^{6,7)}。タイプ2糖尿病の患者に対して、英国の治療ガイドラインでは、ACE阻害剤やアンギオテンシン受容体拮抗剤を用いることを勧めている^{3,8,9)}。ここでは、そのような治療が他の降圧剤に比べて勝っているかどうかを検討する。

背景

血圧のコントロールにはレニン・アンギオテンシン系が大きな役割を果たしている。酵素レニンは主として腎臓で産生され、循環血中に存在する蛋白アンギオテンシノーゲンをアンギオテンシンに変換する。アンギオテンシンは、主として肺の血管内皮に存在するアンギオテンシン変換酵素(ACE)によりアンギオテンシンIIに変えられる。アンギオテンシンIIは血管収縮を促し、アルドステロンとバゾプレッシンを放出し、これらが血圧上昇をもたらす。ACE阻害剤はアンギオテンシンIIの産生を減らすと同時に、内因性の血管拡張物質であるブラジキジンの崩壊を抑制する。アンギオテンシンII受容体拮抗剤はアンギオテンシンがその受容体にアクセスするのを阻害し、これによって循環血中のアンギオテンシンの効果を抑える。

29件のランダム化比較試験(患者総数162,341人、必ずしも全てが糖尿病患者ではない)を総合したメタアナリシス研究によると、ACE阻害剤・カルシウム拮抗剤・遮断剤・利尿剤などの各種降圧剤治療の間に死亡率の差はなかった¹⁰⁾。主な心血管事象リスクや総死亡率の低下に影響するのは、降圧剤にどの種類の薬を使うかよりは、むしろどれくらい血圧が下げられたかによってきまるように思われる。一方、糖尿病患者を対象としたいくつかのプラセボ比較対照試験による

と、ACE阻害剤やアンギオテンシンII受容体拮抗剤は、その降圧効果の如何に関係なく心筋梗塞や脳卒中、腎合併症の予防に役立つことが示唆されている¹¹⁻¹⁴⁾。

ガイドラインにはどんなことが述べられているか?

高血圧を併発したタイプ2糖尿病患者の多くは、その血圧をコントロールするために複数の降圧剤併用を必要とする^{3,6,8)}。これらの降圧剤併用治療には、通常、ACE阻害剤やアンギオテンシンII受容体拮抗剤が含まれる。マイクロアルブミン尿(尿蛋白20~200μg/分)や蛋白尿の顕著な糖尿病患者に対して、英国および他のガイドラインでは、遮断剤やサイアザイド利尿剤の代わりに、ACE阻害剤やアンギオテンシンII受容体拮抗剤を第一治療薬として推奨している^{3,6,8)}。また、マイクロアルブミン尿や蛋白尿の顕著な糖尿病患者に対して、今日のGP契約(英国政府とGPとの契約)では、腎機能の悪化速度を抑えるという理由でACE阻害剤やアンギオテンシンII受容体拮抗剤の処方条件に報奨金の支払いを取り決めている⁹⁾。これらの薬が推奨され、しかも高薬価である点を考慮すると、はたしてこのような治療が他の代替薬にくらべて明らかに優れているのだろうかという疑問が自然にわいてくる。

心血管疾患

ACE阻害剤

糖尿病患者だけを対象とした研究

3件のランダム化比較試験が、タイプ2糖尿病患者だけを限定して、心血管疾患の併発に対するACE阻害剤と他の降圧剤との効果を比べている¹⁵⁻¹⁷⁾。

タイプ2糖尿病+高血圧症(平均血圧:160/94mmHg)の患者1148人を対象に行われた二重遮断試験では、患者をランダムに2群に振り分け、一方には“厳密な”管理群(目標値を158mmHg以下に抑える;この中にはさらにカプトプリル25-50mgを1日2回投与される群とアテノロール50-100mg/日を投与される群にランダムに振り分けられた)を行った群と、他方には“緩やかな”管理群(目標値を180/105mmHg以下とし、

ACE阻害剤や遮断剤の使用を避ける)とに分けて、その治療効果を検討した^{15,18)}。“厳密”群と“緩やか”群とを比較すると、フォローアップ(中央値で8.4年間)期間後の種々の糖尿病関連事象を総合した複合一次エンドポイントは、“厳密”群のほうが減少していた(“厳密”50.9 vs “緩やか”67.4件/1000人・年;相対リスク0.76, 95%CI 0.62-0.92)¹⁸⁾。しかしながら、“厳密”群の中のサブグループ比較では、カプトプリル群とアテノロール群の平均達成血圧(各々144/83mmHg vs 143/81mmHg)に有意の差は見られず、複合一次エンドポイントや全死亡に関して有意差はなかった¹⁵⁾。

2番目の研究はABCD(Appropriate Blood pressure Control in Diabetesの頭文字をとって名付けられた)と呼ばれる試験であり、タイプ2糖尿病患者で高血圧を合併する例および合併しない例を対象に実施されたものである¹⁶⁾。最初に対象患者を“強化”管理群(管理目標を拡張期血圧75mmHgとする群)と“中庸”管理群(拡張期血圧=80-89mmHgを目指す群)にランダムに振り分けた。このようにして拡張期血圧の平均基準値90mmHgを達成したタイプ2糖尿病470人をさらにランダムに割り付けし、エナラプリル(5-40mg/day)治療群とニソルジピン(10-6-mg/day)治療群に振り分けた。これらの患者はまた、メトプロロールやヒドロクロロチアジドなどの降圧剤も必要に応じて追加してよいこと(ただし、カルシウム拮抗剤やACE阻害剤の追加は不可)にしたが、この点に関しては非遮断とした。当初高血圧とされた患者の60カ月後の達成血圧は、エナラプリル治療群とニソルジピン治療群とを比べても有意差はなかった(いずれの降圧剤を用いても、“強化”管理群では135/80mmHg前後、“中庸”管理群では135/85mmHg前後だった)。67カ月後、試験データと安全性について監視していたモニタリング委員会では、当初高血圧症と定義された患者のうちニソルジピンを投与された患者に心筋梗塞の発生率が高いことに気づいた(ニソルジピン治療群では25件であったのに対し、エナラプリル治療群では5件;調整相対リスクは7.0, 95%信頼区間:2.3-21.4)。したがって、モニタリング委員会ではニソルジピンの治療を中止するよう勧告した。しかし、観察された心筋梗塞の発生率は、この研究の主要エンドポイントではなく、少数の事象に基づいたデータだっ

た。したがって、エナラプリルの優越性を示すこの臨床試験のエビデンスは弱いものであり、特に全死亡に関しては群間の差は認められなかった(ニソルジピン群の死亡が17人であるのに対し、エナラプリルの死亡は13人であり、調整相対リスクは1.0, 95%信頼区間は0.4-2.3)。

第3番目の研究はタイプ2糖尿病と高血圧(収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上)を併発している患者380人を対象に実施された非遮蔽試験であり、ランダム割付によりフォシノプリル(20mg/day)またはアムロジピン(10mg/day)が投与された¹⁷⁾。血圧をコントロールするためには必要に応じて代替薬を追加することもあり、フォシノプリル群の37%はアムロジピンを、アムロジピン群の26.2%にはフォシノプリルが追加された。平均2.5年の追跡期間後の結果は、フォシノプリル群の血圧が157/88mmHg、アムロジピン群の血圧が153/86mmHgであった(収縮期血圧に関しては $p<0.05$ で有意差あり)。脳卒中・急性心筋梗塞・狭心症による入院を総合した複合一次エンドポイントでは、フォシノプリル群のほうが低い値を示した(14件 vs 27件, ハザード比: 0.49, 95%信頼区間: 0.26-0.95)。この試験は全死亡や脳卒中、心筋梗塞、狭心症による入院などといった個別エンドポイントの違いを検出するには症例数が少なすぎた。パワー不足だった。

この研究は、最初のランダム割付後に追加された他の治療薬や、達成された血圧がそれぞれの治療群間で異なることもあって、その解釈は難しい。

糖尿病患者を一部対象とした研究

ACE阻害剤と他の降圧剤の比較研究に関しては、以上のほかに、サブグループ解析において糖尿病と高血圧を合併した症例を取り扱ったものが3件ある¹⁹⁻²¹⁾。

これらの研究の中で最大のものは33,347人を対象にしたALLHAT(Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)研究だが、これらの患者のうち36%はタイプ2糖尿病だった。患者は二重遮蔽でランダムに割り付けられ、リシノプリル(10-40mg/day)、クロルタリドン(12.5-25mg/day)またはアムロジピン(2.5-10mg/day)が投与された¹⁹⁾。目標血圧を得るためには、これらの薬のいずれか、またはアテノロール、クロニジン、レセルピン

などの薬が追加投与されたが、追加に関しては遮蔽的条件はとらなかった。平均4.9年間の追跡期間の後に、タイプ2糖尿病患者に関して、致命的冠疾患や非致命的な心筋梗塞の複合一次アウトカム、全死亡などを評価したところ、リシノプリル群とクロルタリドン群の間に差は認められなかった。達成された血圧に関する報告はない。リシノプリルとアムロジピンとの直接比較は行われていない。しかしながら、一次アウトカムや全死亡に関しては、アムロジピン群とクロルタリドン群の間に有意の差はみられなかった。

第2番目の研究は非遮蔽のランダム化比較試験であり、カプトプリル(50mg/day; 場合によっては100mgを1日1~2回まで増量可。さらに必要なら利尿剤 and/or カルシウム拮抗剤の追加併用もできる)治療と従来型の降圧剤(遮断剤 and/or 利尿剤; 必要に応じてカルシウム拮抗剤も追加可能)による治療との比較が行われた²⁰⁾。対象患者は10,985人の高血圧患者(拡張期血圧100mmHg)であり、これらのうち5%が糖尿病をもっていた(タイプ1とタイプ2の比率については記載されていない)。6.1年間の追跡期間後の評価では、カプトプリルを使用していた糖尿病患者は、対照群に比べて、致命的 or 非致命的な心筋梗塞・脳卒中・心血管死などの一次エンドポイント(相対リスク: 0.59, 95%信頼区間 0.38-0.91)や全死亡が少なかった(相対リスク: 0.54, 95%信頼区間: 0.31-0.96)。

試験報告論文には何人の患者が被験薬以外の投薬を受けたか、最終的にどれくらいまで血圧が下がったのか、そして各群の絶対死亡率はどれくらいだったのか等については何も述べられていない。

第3番目の研究は70-84歳の老年者6,614人を対象に実施された非遮蔽試験であり、うち11%がタイプ2糖尿病患者だった。これらの患者はランダムに振り分けられ、それぞれの群にACE阻害剤、従来型の降圧剤、またはカルシウム拮抗剤が投与された²¹⁾。薬の投与量については述べられていない。24カ月達成された血圧は、ACE阻害剤群で161/80mmHg前後、従来型降圧剤で161/81mmHg前後、カルシウム拮抗剤では162/79mmHg程度だった。糖尿病患者のうち、ACE阻害剤で治療した群と従来型降圧剤やカルシウム拮抗剤で治療した群との間には、心血管死(一次アウトカム)や全死亡に差はなかった。

他の降圧剤よりも効果的か?

ACE阻害剤と他の降圧剤とをどのように比較するかのデータ解釈は困難である。例えば、これらの研究の一部は非遮蔽試験であり、狭心症や一過性虚血発作などのエンドポイント報告にはバイアスが入り込みやすい。さらにまた、多くの被験者はランダム割付をした薬剤以外に他の薬剤を追加投与される場合があり、ときには対照薬さえ投与される場合がある。結果を混乱させる。一部の試験では、最終的に達成された血圧が記載されていない例もある。全体的に見ると、厳密な血圧管理を行ったほうが良いように見えるが、糖尿病患者の心血管リスクに関連してACE阻害剤が他の高血圧剤よりも優れていると確信させるようなエビデンスはまだ得られていない。

アンジオテンシンII受容体拮抗剤

高血圧(収縮期血圧160~200mgまたは拡張期血圧95~115mmHg)と左室肥大をもつ患者9,193人を対象にロサルタンとアテノロールを比較した二重遮蔽試験がある(薬の用量は記載されていない)²²⁾。血圧を140/90mmHg以下の目標値とするためには、必要に応じて利尿剤を追加したり、遮断剤・ACE阻害剤・アンジオテンシンII受容体拮抗剤以外の薬なら用いてもよかった。対象患者のうち13%は糖尿病(タイプ2の可能性が大)だった。平均4.7年間のフォローアップでは、追加投薬を要した患者の比率、最終達成血圧などに関しては、両群間に違いは見られなかった(ロサルタン群の平均血圧146/79mmHg、アテノロール群の平均血圧148/79mmHg)。糖尿病患者の中では、ロサルタンを投与された群のほうが、アテノロールを投与された群よりも心血管死・脳卒中・心筋梗塞などの一次エンドポイントが少なく(39.2 vs 53.6件/1000人・年, 相対リスク0.76; 95%信頼区間0.58-0.98)、全死亡も少なかった(11% vs 17%, ハザード比0.61; 95%信頼区間0.45-0.84)。しかしながら、これらの患者には左室肥大があり、典型的な糖尿病+高血圧の患者ではないことに留意すべきである。

糖尿病性腎症

ミクロアルブミン尿は糖尿病性腎障害の初期段階を表す特徴であり、マクロアルブミン尿症(尿中アルブミン排出>200µg/min)に進展する可能性がある。発表された研究論文で一般に扱われるのは、終末期の腎不全や死亡などの臨床的

エンドポイントよりもむしろ、マイクロアルブミン尿からマクロアルブミン尿への進展とか、尿中アルブミン排出率の変化などといった早期の変化を腎症の代理エンドポイントとして用いてきた。その1つの理由は、糖尿病性腎障害が緩徐な進行を示す疾患であるため、臨床的な利益を確認するのに多数の患者を対象とした長期の臨床試験が求められるからである。しかしながら、マイクロアルブミン尿もマクロアルブミン尿も、ともに腎不全の終末期を示唆するよりは、むしろ心血管死に関する指標としての意味が強い。事実、マイクロアルブミン尿の患者は、腎不全に進展する前に心血管死をきたすのが一般的だから、その中で腎不全末期の状態にまで進展する例はごく稀である。タイプ2糖尿病患者の血圧をコントロールすれば、糖尿病性腎症に進展する例は著明に減少する²³⁾。

ACE 阻害剤

タイプ2糖尿病と高血圧を合併する患者に対する ACE 阻害剤とカルシウム拮抗剤の効果を比較したランダム化比較試験は5件ある²⁴⁻²⁸⁾。

第1番目の研究は、タイプ2糖尿病と高血圧を合併するがアルブミン尿のない患者1,204人を対象に、トランドラプリル2mg/day、またはベラパミル240mg/day、または両方の併用(トランドラプリル2mg + ベラパミル180mg/day)、またはプラセボのいずれかを投与したものである(遮蔽をどのように行ったかについては記載されていない)²⁴⁾。トランドラプリル + ベラパミル投与群では血圧が151/87mmHg から139/80mmHg に低下し、トランドラプリル単独投与群では血圧が151/87mmHg から139/81mmHg にまで低下した。いずれの場合も、ベラパミル単独投与群(150/88mmHg から141/82mmHg に低下)やプラセボ投与群(152/88mmHg から142/83mmHg)よりも有意な血圧低下がみられた。持続性のマイクロアルブミン尿を発現した患者は、ベラパミル単独(11.9%)やプラセボ(10.0%)を投与された群よりも、トランドラプリル + ベラパミル投与群(5.7%)やトランドラプリル単独投与群(6.0%)のほうが有意に少なかった。トランドラプリル + ベラパミル、あるいはトランドラプリル単独は、どちらも持続性マイクロアルブミン尿症の発現までの時期(一次アウトカム)を有意に延長させた(それぞれ2.6倍および2.1倍延長; いずれもプラセボに対しては $p < 0.01$, ベラパミル

単独に対しては $p < 0.05$)。しかし、この効果は薬自体の違いよりはむしろそれによってもたらされた血圧低下の結果として説明できる。いずれの群も死亡例が少なすぎたため、各群間の死亡率の差を検討することはできなかった。

別の研究では、タイプ2糖尿病・高血圧・マイクロアルブミン尿症および初期糖尿病性腎症を呈する335人の患者を対象に12カ月にわたって行われた二重遮蔽試験があり、患者はリシノプリル投与群(10-20mg/day)とニフェジピンSR投与群(20-40mg/day)とにランダムに振り分けられた²⁵⁾。目標とする血圧を達成するためフロセミドによる追加治療を行った患者は、ACE 阻害剤投与群のほうが多かった(27.4% vs 18.6%)。血圧がどこまで下げられたかという点では各群間に有意差はみられなかった(リシノプリル群では147/88mmHg であるのに対し、ニフェジピン群では150/88mmHg)。12カ月時点における尿中アルブミン排出率の中央値で比べるとリシノプリルのほうが低下していた(リシノプリルでは65.5 $\mu\text{g}/\text{min}$ から39.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ に下がったのに対し、ニフェジピンでは63.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ から58.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ に下がり、両群間の中央値の差は20 $\mu\text{g}/\text{min}$ と推定された $p = 0.0006$)。しかし、この違いが臨床的にどの程度の意味があるかは不明である。

ABCD 試験(前記)では、クリアチニン・クリアランスの低下(一次アウトカム)やマイクロアルブミン尿の進行に関しては、5年後の時点でみると、エナラプリル治療群とニソルジピン治療群との間に違いはなかった²⁶⁾。

第4番目の試験では、タイプ2糖尿病 + 高血圧 + 腎症合併の確実な患者52人を対象に、リシノプリル群、ベラパミルまたはジルチアゼム群、またはアテノロール群にランダム割付を行って、6年間の追跡が行われた(遮蔽の条件に関しては記述されていない)²⁷⁾。各群において同様な血圧コントロールが確保されるように、各薬剤の用量は厳密に調整され、他の降圧剤の追加も可能とした。拡張期血圧に関しては、試験期間中に各群間に差はみられなかったが、収縮期血圧の方はアテノロール群で他のリシノプリル群やカルシウム拮抗剤群よりも有意に高かった(しかし、この点に関する実際のデータは論文中には記載されていない)。一次アウトカムはクリアチニン・クリアランスの低下率を体表面積で補正した値であったが、この点に関してはリシノプ

リル群とカルシウム拮抗剤群との間に差はなかった(-0.98mL/min/min/yr/1.73m² vs. -1.44mL/min/yr/1.73m², $p = 0.11$)。しかし、アテノロール群では他の群に比べて、クリアチニン・クリアランスの低下が大きかった(アテノロール群:-3.48mL/min/yr/1.73m² という値は、リシノプリル群、カルシウム拮抗剤群のいずれと比べても大; それぞれの違いは $p = 0.004$ および $p = 0.0001$ で有意)。したがって、この効果は各薬剤のクラスのの違いに起因するよりは、むしろ血圧コントロールの違いを反映しているように見受けられる。

ALLHAT 研究(前記)では長期の透析治療開始・腎移植・腎疾患死などの腎不全末期への進展が試験の二次エンドポイントとして用いられた。同研究では糖尿病患者をランダムに振り分けて、被験薬を投与し、全体で6年間におよぶ観察が行われたが、末期腎不全に進展する例はリシノプリル(3.3%)、クロルタリドン(2.7%)、アムロジピン(3.6%)の3群間に有意の差はみられなかった²⁸⁾。

他の降圧剤よりも効果的か?

現在入手可能なデータでみるかぎり、ACE 阻害剤が他の降圧剤に比べて、血圧低下以外の点で腎への利益をもたらすという結果は示されていない。試験の成績に差が見られる場合は、血圧がどこまで下げられたかとか、他の降圧剤が使用されたかどうかによる違いである可能性がある。

アンジオテンシン II 受容体拮抗剤

糖尿病性腎症に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の効果については2件の二重遮蔽ランダム化比較試験がある¹²⁻²⁹⁾。

第1の研究は、タイプ2糖尿病 + 高血圧 + 腎症(900mg/24hrs を越える明らかな蛋白尿)合併の確実な患者1715人を対象に、イルベサルタン(75-300mg/day)、アムロジピン(2.5-10mg/day)、またはプラセボのどれかを投与し、平均2.6年間の追跡を行った研究である¹²⁾。いずれの群の患者も、必要に応じて ACE 阻害剤・アンジオテンシン II 受容体拮抗剤・カルシウム拮抗剤以外の降圧剤を追加使用することは可とした。他剤の使用を受けた患者の比率はどの群も同じようなものだった。最終的に達成された血圧は、プラセボ群(144/80mmHg)よりも、イルベサルタン群(140/77mmHg)やアムロジピン群(141/77mmHg)のほうが低かった。1次エンドポイントとしては、血

清クレアチニン値が開始時の倍に増えることや、末期腎不全の開始時期、あるいは死亡などを組み合わせた複合的な指標を用いた。イルベサルタン群(32.6%)では、アムロジピン群(41.1%, $p=0.006$)やプラセボ群(39.0%, $p=0.02$)よりも、これらの結果を示した例が有意に少なかった。イルベサルタン群の結果が優れていた理由の大半は血清クレアチニン値の増加例が少ないことによるものだった(イルベサルタン群では倍増例が16.9%であったのに対し、アムロジピン群では25.4%, プラセボ群では23.7%であった。相対リスクは対プラセボで0.71, 95%信頼区間0.54-0.92, 対アムロジピンでは相対リスク0.61, 95%信頼区間0.48-0.79だった。ちなみに、死亡率に関してはいずれの群も差はなかった(イルベサルタン群15.0%, アムロジピン群14.6%, プラセボ群16.3%)。

第2番目の試験はタイプ2糖尿病+ミクロアルブミン尿症の患者332人(高血圧は伴う例も、伴わない例もある)を対象にバルサルタン(80mg/day)とアムロジピン(5mg/day)とを24週間にわたって比較したものである²⁹⁾。血圧の低下は2つの治療で差はなかった(バルサルタン11.2/6.6mmHg 対アムロジピン11.6/6.5mmHg)。尿中アルブミン排出(一次アウトカム)はバルサルタン群で当初値の56%に減少(95%信頼区間49.6-63.0%, $p<0.001$)したが、アムロジピン群では変化がなかった。この効果は高血圧を伴う患者、伴わない患者のどちらにもみられた。さらに、アルブミン尿が正常化した患者も、バルサルタン群のほうがアムロジピン群よりは多かった(29.9% vs 14.5%, $p=0.001$)。死亡率については報告されていない。

他の降圧剤よりも効果的か?

タイプ2糖尿病患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗剤の効果を検討したこれらの研究では、アムロジピンと比べても死亡率の点で追加しうような利益は何もなかった。第1番目の比較的大規模な試験では、高血圧+明らかな蛋白尿を呈する患者を対象に、血清クレアチニン値の増加に対する効果が示された。血清クレアチニンはすでに腎機能が低下しているこれらの患者に対する重要な指標である。これとは対照的に、2番目のより小規模な研究では、腎機能の障害の軽い患者(ミクロアルブミン尿症のみで、顕著な蛋白尿は伴わない; この中には高血圧を伴う例も、伴わない例も含まれて

いる)を対象に比較試験が行われた。評価の指標としては臨床的エンドポイントではなく代理エンドポイント(尿中アルブミン排出)が使用された。これらの結果は、蛋白尿を伴う患者の場合、アムロジピンを使うよりもアンジオテンシンII受容体拮抗剤のほうが、得られる利益が大であることを示唆している。しかし、当初の腎機能障害があまり重篤でない患者の場合は、そのエビデンスも弱い。

両クラスの薬効比較

ACE阻害剤とアンジオテンシン受容体拮抗剤の比較研究では、尿中アルブミン排出率に関して、エナラプリルとロサルタンは等しく³⁰⁾、リシノプリルとカンデサルタンも等しい利益があること^{31,32)}(さらにまた、ヒドロクロロチアジドとも³²⁾等しい効果)が示されている。しかしながら、これらの研究は規模が小さすぎて臨床的エンドポイントに差があるかどうかを検出することはできなかった。別の研究では、糸球体濾過率に対するエナラプリルとテルミサルタンの効果を直接比較している。どちらの薬剤を投与された群も、糸球体濾過は安定化し、5年後の全死亡率はいずれも約5%であった。

害作用

ACE阻害剤の害作用としては使用者の10~20%にみられる空咳と、約1%に起こる血管性浮腫がある³⁾。製品特性概要によると、アンジオテンシンII受容体拮抗剤の場合は、咳や血管性浮腫の発現はACE阻害剤よりずっと少ない(咳は1%未満、血管性浮腫は0.1%未満)³⁾。しかし、アンジオテンシンII受容体拮抗剤では症候性低血圧やメマイ感を引き起こすことがある(使用者の1~10%)。どちらのクラスの薬剤も胎児の腎奇形を引き起こす危険性があるため、妊娠可能年齢の女性への使用は避けるべきである³⁾。そしてまた、これらの薬は腎機能の低下や腎不全を引き起こす可能性があるため、両側腎動脈疾患をもっている患者には、使用を控えるべきである³⁾。

結論

タイプ2糖尿病患者の高血圧を下げることは、心血管疾患を減らし、腎機能不全の悪化を抑制する。腎症を伴わない患者では、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤が合理的な選択だが、これまでに公表されたエビデンスをみれば、これらの薬剤が他のクラスの降

圧剤よりも臨床的に圧倒的に優れるとは一般に言えない。ミクロアルブミン尿症を伴う患者には、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤を処方することが英国のGP契約の質的目標とされており英国その他の国々のガイドラインでも一次治療として推奨されている。しかしながら、このような方針を支持する文献的根拠はこれまでのところ限られている。明らかな蛋白尿を伴う患者では、イルベサルタンのほうがアムロジピンよりも優れていることを示唆するエビデンスがある。実際には、タイプ2糖尿病と高血圧を合併する患者で目標血圧を達成するためには、多くの場合、降圧剤の併用治療が必要であり、それらの薬剤の中には通常はACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤が含まれる。

文献

- Holman R. *Acta Diabetol* 2001; 38 (suppl 1): S9-14.
- Roderick PJ et al. *QJM* 1998; 91:581-7.
- Williams B et al. *J Hum Hypertens* 2004; 18:139-85.
- The Hypertension in Diabetes Study Group. *J Hypertension* 1993; 11:309-17.
- Ruilope LM et al. *Clin Ther* 2003; 25:3044-64.
- Chobanian AV et al. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- Curb JD et al. *JAMA* 1996; 276:1886-92.
- National Institute for Clinical Excellence, 2002. Management of type 2 diabetes. Management of blood pressure and blood lipids [online]. <http://www.nice.org.uk/pdf/>
- Department of Health, 2003. Annex A: Quality indicators - Summary of points [online]. <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/08/27/10/>
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
- Lewis EJ et al. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- Lewis EJ et al. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253-9.
- Parving H-H et al. *N Engl J Med* 2001; 345:870-8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:713-20.
- Estacio RO et al. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
- Tatti P et al. *Diabetes Care* 1998; 21:597-603.
- UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703-13.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288:2981-97.
- Hansson L et al. *Lancet* 1999; 353:611-6.
- Lindholm LH et al. *J Hypertens* 2000; 18:1671-5.
- Lindholm LH et al. *Lancet* 2002; 359:1004-10.
- Anonym DTB 1999; 37:84-7.
- Ruggenenti P et al. *N Engl J Med* 1996; 351:1941-51.
- Agardh C-D et al. *J Hum Hypertens* 1996; 10:185-92.
- Estacio RO et al. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B54-64.

以下、P75 ページに続く

乳癌に対する補助ホルモン療法

—タモキシフェンに対する代替療法—

*Adjuvant Hormone Therapy for Breast Cancer Alternatives to tamoxifen

** Prescrire International 14(77):108-110, 2005

- ・ホルモン受容体陽性で転移のない閉経後の乳癌患者に対して、外科的切除後、タモキシフェン 20mg/kg を5年間使用した治療に関する55件の臨床試験をメタアナリシスした結果では、再発を8%、死亡を5% (絶対値として) 減少させた。5年以上継続する治療の利点については、確立はしていない。
- ・アナストロゾールとタモキシフェンを比較した二重遮蔽試験の結果 (ATAC 試験) では、再発のリスクを減少させることが示唆された。生存率には差はなかった。アナストロゾールを使用した女性は性機能異常が多く、骨粗鬆症による骨折のリスクが高まり、タモキシフェンを使用した女性では血栓症と子宮内膜癌のリスクが高くなった。この臨床試験で採用された方法には、問題点もある。両薬剤の最終的な害/益比は、5年間の最終解析結果を待つ必要がある。
- ・タモキシフェンを5年間補助療法として使用した後のレトロゾールの二重遮蔽プラセボ対照比較試験は、2.4年で追跡中止となった。4年目に外挿した場合の結果では、再発の危険を (タモキシフェン群 13% に対して 7% に) 減少させた。しかしながら、生存期間には影響がなかった。
- ・タモキシフェンを2~3年間使用してきた4742人の女性患者に対して、タモキシフェンと exemestane を比較した二重遮蔽比較試験の結果では、3年目の無再発生存率が exemestane 群で有意に高かった (91.5% 対 86.8%)。生存率全体では両群に差がなかった。
- ・現在進行中の臨床試験の今後の結果を別にして考えると、ホルモン受容体陽性で転移のない閉経後の乳癌患者の大部分に対する第1選択薬剤は、現在もなおタモキシフェンである

はじめに

乳癌診断時点で手術可能な患者では手術後に開始する補助ホルモン療法が局所再発を防止し、反対側の乳癌の発生を抑制し、転移や死亡を減らす¹⁾。この目的のために、ここ何年かの間にいくつかの薬剤が発売され、臨床試験が実施されている。そこで、われわれは、これらの臨床試験のうち、最も特徴的な臨床試験に注目して検討を加えた。

タモキシフェン：長年にわたり有効性が知られている

タモキシフェンは抗エストロゲン剤である。フランスでは1977年に発売された (日本では1981年)。当初は、ホルモン依存性乳癌 (つまり、エストロゲン受容体陽性 and/or プロゲステロン受容体陽性の乳癌) および転移乳癌というように、その適応はあいまいであった。しかしながら、手術後の乳癌の補助療法として急速に使用されるようになった。1985年、コンセンサス会議が米国で持たれ、手術後の乳癌の補助療法として使用した場合、タモキシフェンは生存率全体 (Overall survival) と無再発生存率 (disease freesurvival) の両方に好ましい結果が得られると結論された。コンセンサ

ス合意では、腋窩リンパ節に転移があり、ホルモン受容体陽性の閉経後の乳癌患者に対してタモキシフェンは、外科的切除後の補助療法として第1選択薬剤であるとされた²⁾。

5万2000人以上の患者を対象としたメタアナリシス

1987年までに、タモキシフェンを評価した比較試験が15件公表された³⁾。1992年までに合計40件、総人数として29892人の女性を対象とする比較試験が公表された⁴⁾。その結果は、2年間以上タモキシフェンで治療した場合は、再発が減少し、10年後に生存している人の割合が多かった (59% 対 52%)。この効果は、エストロゲン受容体が陽性であることと関連していたが、リンパ節転移の有無とは関係していなかった。至適用量は20mg/日とされたが、至適使用期間は2~5年とされただけで詳細は決められなかった⁵⁾。このメタアナリシスの改訂版が、1995年に発表された。55件の臨床試験が解析され、再発を8% (絶対リスク減少: ARR), 死亡率は5%減少した。この報告では、各群の再発患者数や死亡者数は示されなかった^{6,7)}。

このメタアナリシスは5年毎に改訂さ

れている。2000年に公表されたメタアナリシスでは、52000人以上が対象となり、閉経後のエストロゲン受容体陽性の女性でのタモキシフェンの利益が確認された⁸⁾。同時に示されたのは、リンパ節転移の有無や、化学療法の有無にかかわらず利益があるということである。しかし、15年後の追跡調査の結果、5年以上治療を行っても、利益は追加されないことが判明した⁹⁾。

上記のメタアナリシスで述べられているのは、タモキシフェンの治療を受けた女性では、静脈血栓症が増加し (死亡には影響なし)、子宮内膜癌の罹患リスクが増加した (対照群の年率0.1% に対して、タモキシフェン群は0.4%)⁸⁾。

2001年の米国のコンセンサスでは、メタアナリシス¹⁰⁾と同様の結論となり、2001年のフランス専門家会議による推奨事項と同様の結果となった¹⁾。

アロマターゼ阻害剤：予備調査は期待できそう

アロマターゼ阻害剤は乳癌患者に対する別のタイプの治療法である (註a)。このタイプの薬剤はフランスでは4種類発売されている (日本では塩酸ファドロゾール水和物：商品名アフエマ、アナストロゾール：商品名アリメデックス錠の2種類)。これらの薬剤は当初、抗エストロゲン療法が無効となった転移のある乳癌に対する使用に制限されていたが、アナストロゾールとレトロゾールはその後、第1選択薬剤としても承認された (註c)。

初回療法あるいは、タモキシフェン療法実施後の乳癌補助療法剤として、アロマターゼ阻害剤は、タモキシフェンと比較試験が実施された¹²⁾。これらの臨床試験のうち、2つが公表されている。

アナストロゾール対タモキシフェン

アナストロゾールとタモキシフェンを比較した ATAC 試験の結果については、Prescrire International の2005年4月号 p43 に詳細に述べた。治療4年後の成績は、両群の総生存率には差がなかった。ただ、癌関連事象の再発がわずかに (有意の差であるが) あった。有害作用として、性機能異常と、骨粗鬆症による骨折の危険が増加した。一方、タモキシフェンでは血栓症と子宮内膜癌が増加した。

この臨床試験の結果は重大な意見の相違を生んでいる。すなわち、ある著者は、アナストロゾールを第1選択とすべ

きとし、別の著者は(FDAの専門家なども)、この結果はあまりにも追跡期間が短く、予備的であり、「再発」の定義もあいまいだとしている¹³⁻¹⁵⁾。

アメリカ臨床癌学会(ASCO)はATAC試験の47か月における結果を検討し、2003年の新たな勧告を行った¹⁶⁾。ASCOによれば、ホルモン受容体陽性の閉経後の乳癌患者に対する補助療法としては、5年間のタモキシフェン使用が依然として第1選択である。ASCOはアナストロゾール治療についての結論を得るためには、この臨床試験の5年後の追跡結果が必要である。長期のリスク、とくに骨折のリスクに関して適切な評価が加えられていないし、適切な治療期間についても不明である。今後のデータを留保しつつ、ASCOは、適切な勧告をした。すなわち、アナストロゾールはタモキシフェンが禁忌である場合の二次選択薬と見るべきであるとした¹⁶⁾。

タモキシフェン5年使用後のレトロゾール

MA-17試験では、エストロゲン受容体陽性の閉経後乳癌があり5年間タモキシフェン療法を受けた後、転移の症状がない5187人の患者を対象にプラセボまたはレトロゾール(2.5mg/日)を使用した¹⁷⁾。当初の使用計画では5年間であったが、2.4年間の中間解析の結果が公表された。主エンドポイントは、無病生存期間であった。

4年後の生存率は、プラセボ群94%、レトロゾール群96%であり、有意の差はなかった。4年後の無病生存率は、プラセボ群87%、レトロゾール群93%であった($p=0.00008$)。

次のような有害事象がレトロゾール群で多く見られた。顔面紅潮(47.2%対40.5%)、関節痛(21.3%対16.6%)、関節炎(5.6%対3.5%)、筋肉痛(11.8%対9.5%)であった。骨密度計によって診断した骨粗鬆症の頻度はレトロゾール群に多かったが、有意の差ではなかった(5.8%対4.5%： $p=0.07$)。骨折の頻度や循環器疾患の頻度に有意の差はなかった(数値は報告されず)。無病生存期間がレトロゾール群に長かったとのことで、この臨床試験は中断され、プラセボ群にもその後レトロゾールが提供された。

残念ながら、この臨床試験では、多くの疑問が未解決のままである。5年以降の効能、長期使用時のリスク(特に骨に対する影響)、レトロゾールの至適用量

および至適使用期間についてである。

タモキシフェンを2~3年間使用後の Exemestane

タモキシフェンを少なくとも2年間(最大3年間)使用後の閉経後の乳癌女性4742人を対象にしたランダム化比較試験では、タモキシフェンを継続した群と、exemestaneを使用した群に割り付けられ比較がなされた¹⁸⁾。

主エンドポイントは、無病生存期間(すなわち、局所再発なし、転移なし、反対側の乳癌もなく生存)であった。30.6か月間の中間追跡期間で、タモキシフェン群より exemestane 群のほうが病理学的異常を伴う事象は有意に少なかった。無病生存率を計算すると、exemestane 群91.5%、タモキシフェン群86.8%であったが、生存率に有意の差はなかった。

以下の有害事象が exemestane 群に有意に高率であった。視覚異常(7.4%対5.7%)、関節痛(5.4%対3.6%)、下痢(4.3%対2.3%)である。骨折が exemestane 群に多く発生する傾向があった(3.1%対2.3%)が有意の差ではなかった。一方、以下の有害事象はタモキシフェン群に有意に高率であった。婦人科的合併症(9%対 exemestane 5.8%)、子宮出血(5.4%対4%)、筋痙攣(4.4%対2.8%)、血栓塞栓症(1.9%対1%)、2つ目の原発性癌(2.2%対1.1%、主に子宮内膜癌、肺癌、メラノーマ)の発生である。

まとめ：タモキシフェンが依然第1選択である

閉経後女性の乳癌における補助療法の選択は、長年を経て非常に複雑化してきた。タモキシフェンの危険性と有益性のバランスは、長期的な追跡調査と55件の臨床試験のメタアナリシスによって、十分に確立されている。しかしながらアロマターゼ阻害剤の登場により、多くの問題が浮上してきた。アロマターゼ阻害剤を5年間、第1選択薬として処方したほうがよいのか。または2~3年間タモキシフェンを使用し、次いでアロマターゼ阻害剤を使用したほうがよいのか。それともタモキシフェンの5年間の使用から治療を始め、その後アロマターゼ阻害剤に移行したほうがよいのか。

これらの質問に対する現時点の答えは、たった一つの短期間の比較試験結果から導かれたものである。その一つの試験によって、アロマターゼ阻害剤がタモキシフェンに比べ、癌関連事象のない生

存を増加させるが、生存全体は増加しないとされたのである。たとえ現在進行中の臨床試験がアロマターゼ阻害剤の長期的な優位性を明らかに確認したとしても、医師はまだ3つの異なる治療方法から選択しなければならない(註d)。

更なる情報を待つとしても、なお、「タモキシフェン20mg/日を5年間が閉経後女性の乳がんにおいて第1選択の補助療法」とすべき理由は、この点にある。アナストロゾールがタモキシフェンの代替療法となるのは、静脈血栓塞栓症の危険性があり、骨粗しょう症骨折の危険性が多くない患者に対してである。未解決の疑問に答えるには、アロマターゼ阻害剤をさらに長期の試験で評価する必要がある。現在進行中のいくつかの試験の結果が得られるようになれば、乳癌治療におけるアロマターゼ阻害剤の位置付けがより明らかになるであろう。

註a:アロマターゼは、閉経後女性の副腎アンドロゲン(アンドロステネジオンとテストステロン)を末梢においてエストロゲンに合成する過程に関与する酵素である。

註b:名称をあげると、アミノグルテチミド、アナストロゾール、exemestane、およびレトロゾールである。

註c:このタモキシフェンとの比較試験においてレトロゾールは、代理エンドポイントでは有望であるように見えたが、われわれが見たところでは、タモキシフェンに比較して本当に進歩といえるほど十分なデータがそろっているとは言えなかった¹¹⁾。アナストロゾールはタモキシフェンに比較して何の利点も認められなかった^{19,20)}。第2選択薬剤としてアロマターゼ阻害剤を用いるならレトロゾールが選択となる²¹⁾。

註d:我々のレビュー記事の原稿を読んだ専門家間で、意見は分かれた。今までの第1選択であるタモキシフェン治療のほうが好ましく、アロマターゼ阻害剤には注意が必要であるという意見の専門家もいたが、その一方でアロマターゼ阻害剤を第1選択として、またはタモキシフェン療法を2-3年間(または5年間)行った後に使用可能であると説く専門家もいた。このうち後者は、20年前にタモキシフェンが使用され始めたとき、生存への利点を示すエビデンスがなかったということ指摘した。このことは、患者に情報を提供し、共に意志決定を行っていく重要性を、際立たせている。

参考文献

1) Federation Nationale des Centres de lutte contre le cancer "Standards, options et recommandations-Cancers du sein infiltrants non metastatiques (2e edition mise a jour)" January 2001: 320 pages.

2) Prescrire Redaction Rev Prescrire 1987; 7(68): 374-376.

3) Prescrire Redaction Rev Prescrire 1988; 8(78): 389.

4) Prescrire Redaction Rev Prescrire 1992; 12(124): 625-626.

5) Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 1996; 5(22): 46-47.

6) Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 2000; 9(46): 56-58.

7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group "Tamoxifen for early breast cancer (Cochrane Review) In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2003 Issue 4:30 pages.

8) Namer M Rev Presse Oncol Clin 2001; 10(3): 14-20.

9) Prescrire Redaction Rev Prescrire 2002; 22(227): 300.

10) National Institutes of Health "Adjuvant therapy for breast cancer" 1-3 November 2000: 15 pages.

11) Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 2003; 12(64): 58.

12) Allred DC et al. Breast J 2003; 9(3): 213-222.

13) Apro MS and Forbes JF Breast Cancer Res Treat 2003; 80(suppl.1): 3-11.

14) Baum M Breast Cancer Res 2002; 4: 213-217.

15) Fleming GF Cancer 2003; 98(9): 1779-1781.

16) Winter EP et al. J Clin Oncol 2003; 20(15): 3317-3327.

17) Goss PE et al. N Engl J Med 2003; 349(19): 1793-1812 + 1857-1859.

18) Coombes RC et al. N Engl J Med 2004; 350(11): 1081-1092 + 351(1): 100-102.

19) Prescrire Editorial Staff Prescrire Int 2001; 10(53): 76-77.

20) Prescrire Redaction Prescrire Int 1998; 18(183): 250-252.

21) Prescrire Redaction ???

P72の続き

R27 Bakris GL et al. Kidney Int 1996; 50:1641-50.

R28 Rahman M et al. Arch Intern Med 2005; 165:936-46.

R29 Viberti G et al. Circulation 2002; 106:672-8.

R30 Lacourciere Y et al. Kidney Int 2000; 58:762-9.

R31 Mogensen CE et al. BMJ 2000; 321:1440-4.

R32 Schram MT et al. J Hum Hypertens 2005; 19:429-37.

R33 Bamett AH et al. N Engl J Med 2004; 351:1952-61.

[M=meta-analysis; R=randomised controlled trial]



インターフェロンα-2b (イントロンA) による多発性ニューロパシーおよび心嚢液貯溜

44才女性が、門脈圧亢進を伴う慢性C型

肝炎に対して、インターフェロン-2b 3MU 週3回とリバビリンによる治療を開始した。貧血進行のためリバビリンを減量し、その後、中止した。約1カ月後、知覚異常、下肢筋力の低下、下肢の浮腫、乾性咳嗽および4kgの体重増加で来院した。体温36.2℃、脈拍96拍/分、血圧100/70mmHgであった。下肢の浮腫は大腿の中ほどまで拡がり、知覚低下、膝蓋腱反射の減弱を認め、心エコーで心嚢液貯溜が認められた。筋電図は、多発性ニューロパシーの徴候を示し、CRP 1.2mg/dlであった。インターフェロン-2bを中止して、アスピリン投与を開始、15日以内に心嚢液は消失、ビタミンB1投与を受けて神経学的な改善が見られた。

Gressens B et al. Acta Gastroenterol. Belgica 67:301,2004

インターフェロンα-2bによるサルコイドーシス

52才女性が、慢性C型肝炎に対して、インターフェロン-2b 3MU 週3回とリバビリンによる治療を受けていた。最初の2カ月間に、軽いインフルエンザ様の症状を訴えたが、症状は徐々に消失した。インターフェロン-2bを開始して3週間後、乾性咳嗽、軽い関節痛および倦怠感を訴えた。労作時呼吸困難、食思不振、痛みを伴わない頸部リンパ腺の腫大、関節の腫脹と圧痛を来し、胸部X-pおよび胸部CTで、両側肺門リンパ腺腫大と間質陰影の増強を認めた。リンパ節の組織学的検査では、多数の非乾酪化肉芽腫が認められた。肺サルコイドーシス Stage と診断され、インターフェロン-2bとリバビリンを中止、ロフェコキシブ内服により、関節の症状は消失した。胸部X-pでも、肺門リンパ腺の腫大も著明に縮小し、サルコイドーシスと診断されて8カ月後の胸部X-pの所見は殆ど正常であった。

Papaioannides D et al. Medical Science Monitor 10:5,2004

リュープロレリン (リュープリン) による疱疹状皮膚炎

68才男性が、前立腺癌で根治手術を受け、3カ月毎のリュープロレリン筋注とbicalutamide内服による治療を開始した。1回目のリュープロレリン筋注の2~3週間後に、肘、膝、左拇指に、痒みを伴う紅斑状の丘疹と水疱が出現した。まもなく皮膚疹は軽減したが、次のリュープロレリン筋注の1~3日後に、再び皮膚疹が増強し、3回目のリュープロレリン筋注の2カ月後に来院し、疱疹状皮膚炎と診断された。リュープロレリンの再チャレンジにより、3日以内に丘疹状水疱状皮膚疹が再び出現した。局所の皮膚軟化剤塗布を行い、9カ月後には皮膚疹が改善したが、水疱は時々再燃

した。

Grimwood RE et al. Cutis 75:49,2005

レボフロキサシン (クラビット) によるアキレス腱と腱断裂

76才男性が、急性虫垂炎で入院し、2週間、抗生物質のIV投与を受けた後、レボフロキサシン 300mg/dayの処方を受けて退院した。レボフロキサシンを開始して7日後、両側アキレス腱の痛みを経験し、14日後にアキレス腱の腫脹を来し、4日経って、ズボンをはき替える時に右アキレス腱に激しい鞭を打たれたような痛みを来した。左足が床に着いた時に、左アキレス腱にも鞭を打たれたような激しい痛みが起り、歩けなくなって病院を受診し、両側アキレス腱断裂が確認された。外科的に修復したが、術中、アキレス腱は、腱の中ほどで断裂していた。断裂した部分は水分が乏しいようで、腱傍結合組織は黄色調で癒痕状を呈していた。

Kowatari K et al. J. Orthopaedic Science 9:186,2004

ナプロキセン (ナイキサン) によるアナフィラキシー反応

55才男性が、ナプロキセン 500mg を内服して1時間後に、血管性浮腫、血圧低下および呼吸困難を来した。ほかに、アスピリンを服用していた。直ちに、エピネフリンSC投与を行い、入院した後、メチルプレドニゾロン、エピネフリン、ジフェンヒドรามミン投与を受けた。1カ月後、ナプロキセン(総量550mg)の再チャレンジを行ったところ、最後の内服の65分後、吸気時に胸の締めつけられる感じと舌の根元が腫脹した感じを訴えた。血圧は上昇し、O₂飽和度の低下を認め、エピネフリンSC投与を行った。

Klote MM et al. Allergy 60:260,2005

オランザピン (ジプレキサ) による悪性症候群

17才の男児が、精神病の治療で、オランザピン 2.5mg 1日2回および5mg就寝前の内服を開始した。翌日、躁状態が疑われ、バルプロ酸 250mg 1日3回を追加した。翌朝までに、精神運動緩徐、発汗、心拍数140拍/分、血圧150/90mmHg、体温37.4℃、著明な寡黙が見られた。その後、体温は38.4℃に上昇し、心拍数は148拍/分に増加、呼び掛けに殆ど反応しなくなり、CPKが2288U/Lに上昇した。著明な精神運動遅滞、固縮および感情鈍麻が見られ、メディカルセンターに移送されて、すべての向精神薬を中止したが、翌日、CPKは、さらに4650U/Lにまで上昇、筋電図異常を呈して、気管内挿管を行い、機械的な呼吸管理を開始した。固縮と悪性症候群に対して、ダントロレン投与を行い、精力的に補

液を行った。6日目に抜管し、数日を経て、悪性症候群は軽快した。精神症状に対しては、クロザピン投与を行い、経過は良好である。

Hanft A et al. *J.Child & Adolescent Psychopharmacol.* 14:481,2004

シルデナフィル (バイアグラ) による虚血性視神経ニューロパシー

勃起障害に対して、シルデナフィル服用後に7人の男性が、非動脈性の虚血性視神経ニューロパシーを来した。第1例は59才男性で、18カ月前から、時々シルデナフィル25~50mgを服用していたが、シルデナフィル25mg服用の数時間後に、右眼の視力障害を来した。視野欠損と乳頭浮腫を認め、両眼の視力は、20/20であった。1週間後、視野欠損は増強し、副腎皮質ホルモン投与を受けたが、右眼の視力は低下し、数日を経て、光認知のみとなった。左眼の視力も低下し、視野欠損と乳頭浮腫を認めた。その後も、シルデナフィル25mgを服用した数時間後に、視力障害が増強した。副腎皮質ホルモン投与を行ったが、1年後、右眼は光認知のみ、左眼は手動弁となった。第2例は、もともと左眼の弱視を有する58才男性で、シルデナフィル50mgを内服してまもなく、右眼の視力障害を来した。9日後、右眼の視力は手動弁で、乳頭の腫脹と出血を認めた。2カ月後も視力は変わらない。第3例は67才男性で、5週間前から、時々シルデナフィルを服用していたが、シルデナフィル50mgを服用して、翌日、右眼の視力低下を来した。1週間後、乳頭浮腫を認め、右眼の視力は20/200で、視野欠損を認め、2年半後も改善は見られない。第4例は50才男性で、シルデナフィル50mg/dayを2日間服用し、その後、100mg服用したところ、翌日、左視力低下を来した。来院時の左視力は20/70で、3日後には20/160となり、乳頭浮腫と視野欠損も見られた。抗凝固薬とプレドニゾン投与を行ったが、視力低下は続き、数年間のfollow-upでも改善は見られない。第5例は69才男性で、3カ月前から、週1回、シルデナフィルを使用していたが、シルデナフィル50mgを服用して翌日、左視力の低下を来した。左視力は、3カ月前の20/100から20/200に低下して、乳頭浮腫が認められた。6カ月後の左視力は、20/125であった。第6例は66才男性で、シルデナフィルを服用して36時間後、運動中に右眼の視力障害を来した。4日後、右眼の視力は20/25で、乳頭浮腫が見られた。30カ月後の視力は、20/30であった。第7例は60才男性で、1年前から時々シルデナフィルを服用していたが、シルデナフィルを服用して翌日、視力障害を来した。両眼の視力は20/20で、右乳頭の腫脹と視野欠損が認められたが、3カ月後も、

視力は20/20であった。

Pomeranz HD et al. *J.Neuro-Ophthalmol.* 25:9,2005

制癌剤治療による深部静脈血栓症

29才男性が、膝の骨原性肉腫に対して、プレオマイシン、シスプラチン、ドキシソルピシン、イフォスファミドおよびメトトレキサートによる16週間の治療コースを1回受けた後、全身のCTスキャンで、左総腸骨静脈に無症候性の深部静脈血栓症が認められた。4日間、ウロキナーゼ投与を行い、下大静脈にフィルターを埋め込みを行い、その後、肉腫の外科的切除術を行った。6カ月後のfollow-upでは、CTスキャン上、深部静脈血栓は自然消失していた。
J. Orthopaedic Science 9:182,2004

アトルバスタチン (リピトール) /フルコナゾール (ジフルカン) 併用時に見られた横紋筋融解

2年前に大動脈瘤破裂で外科的手術を受け、一過性の横紋筋融解、肺炎、ヘパリン起因性血小板減少症、腎不全を来したことのある76才男性が、グラフト感染を起こしてフルコナゾール100mg/day、esomeprazole、ドキシサイクリンなどによる治療を開始した。ほかに、プラバスタチン、プレドニゾン、ワルファリン、ジゴキシンおよびbisoprololの投与を受けていた。1年半後に、プラバスタチンからアトルバスタチンに変更したところ、1週間後に倦怠感を来し、3週間経って呼吸困難で入院した。心拡大、肺うっ血を示し、血圧100/71mmHg、 pO_2 7.1pKa、 pCO_2 5.6pKa、pH 7.41で、CPK 910U/L、トロポニンTレベル0.08 μ g/L、ALT 31U/L、INR 6.8であった。その後、乏尿を来し、IVフロセミド、ドパミン投与を受けた。入院2日目にフルコナゾール、アトルバスタチン、ドキシサイクリンを中止したが、この時点で血清ミオグロビンが、16,120 μ g/L (Normal < 70)であった。無尿が持続し、連日の血液透析濾過にも関わらず、ミオグロビンは上昇し続け、ピーク時、261,070 μ g/Lに達し、入院8日目に多臓器不全で死亡した。Naranjo副作用probability scaleに照らして、アトルバスタチン/フルコナゾールの相互作用による横紋筋融解の可能性が示唆される。
Kahri J et al. *Europ.J. Clin. Pharmacol.* 60: 905,2005

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と鼻ポリリーブ

副鼻腔炎と喘息を有し、副腎皮質ホルモンの噴霧と吸入による治療を受けている57才女性が、著明な鼻閉と鼻ポリリーブによる気道狭窄で受診した。好酸球増多があり、CTスキャンで副鼻腔はポリリーブ様組織で充満して混濁を示し、鼻ポリリーブの切

除を行った。組織学的には、好酸球の炎症性浸潤と浮腫を示した。1カ月以内にポリリーブの再発を認め、好酸球増多が持続した。患者は、来院する1カ月前から、アトルバスタチン内服を始めていることがわかり、アトルバスタチンを中止したところ、3週間以内にポリリーブは消退した。アトルバスタチンの再チャレンジ投与を行ったところ、鼻ポリリーブと好酸球増多が再び起こった。6カ月後、シンバスタチンによる治療を開始した後も、鼻ポリリーブが出現した。これとは別に、68才と74才の患者が、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療の途中で、鼻ポリリーブが出現した。この2例の場合も、ポリリーブの生検で、好酸球増多性ポリポーシスを示し、症状は、HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止することにより消退した。

Bucca C et al. *Ann. Internal Med.* 142: 310, 2005

インターフェロン α による躁状態

41才男性が、C型肝炎に対して、インターフェロンおよびリバビリンによる治療を開始してもまもなく、不眠、情緒不安定、誇大妄想、関係妄想を来して入院した。入院して、インターフェロンとリバビリンを中止、ハロペリドール投与を行った。症状は、数日で消失し、やがて退院した。
Malik AR et al. *Canad.J.Psychiat.* 49: 867,2004

ラミブジンによる横紋筋融解

59才男性が肝臓移植を受け、HBV感染予防のために、抗HBV免疫グロブリンIVと一緒に、ラミブジン100mg/dayの内服を開始した。最初のラミブジン内服の16時間後に、血尿を来し、低K血症を認め、CPKと血中および尿中ミオグロビンの異常高値を認めた。移植後5日目、クレアチニンが4.09mg/dl、BUNが196mg/dlに上昇し、透析を必要とした。ラミブジンを中止して尿のアルカリ化を図り、3日間の透析で、腎機能は徐々に改善した。移植後7日目には、クレアチニン、血中および尿中ミオグロビンは正常化した。その後、ラミブジン100mgの再チャレンジを行ったところ、横紋筋融解の指標が上昇し、再度ラミブジン中止によって正常化した。患者は、移植後37日目に退院し、血中および尿中ミオグロビン、CPK、クレアチニンレベルは正常であった。3カ月後、移植肝の機能は正常である。

Adani GL et al. *Amer.J.Transplantation* 5:634,2005

オランザピン (ジプレキサ) による横紋筋融解

29才男性が、急性妄想性統合失調症で入院し、オランザピン10mg/day内服治療を

開始した。2日経って、両下肢筋肉の攣縮が見られた。入院時、86U/LであったCPKが949U/Lに上昇したため、オランザピンを5mg/dayに減量した。しかし、CPKは、その後も9,250U/Lに上昇し、数時間後には34,503U/Lにまで上昇、LDH、ASTも同じように上昇を認め、横紋筋融解と診断してICUに移送した。強制利尿による治療で、2週間後、CPK、LDHは下がった。2週間経ってリスベリドン投与を行い、一時的に、CPKの軽度上昇を示したが、リスベリドンを中止することなく、3日以内に正常化した。

Baumgart U et al. *Pharmacopsychiat.* 38:36,2005

PEGインターフェロン α -2a/リバビリン (レベトール) による潰瘍性大腸炎

54才男性が、慢性C型肝炎に対して、PEGインターフェロン-2a 180 μ g/weekとリバビリン1000mg/dayによる治療を開始して、良好な反応が得られた。14週間後、突然、水様性血性下痢が出現し、大腸ファイバーで全腸炎を呈し、組織学的には潰瘍性大腸炎に合致した。PEGインターフェロン-2aとリバビリンを中止して、プレドニゾンとメサラジンによる治療を行い、3カ月後に潰瘍性大腸炎は軽快した。その後まもなく、C型肝炎が再発した。

Sprenger R et al. *Gut* 54:438,2005

タクロリムス (プロGRAF) /クラリスロマイシン (クラリス) 併用時に見られたタクロリムス濃度の上昇

心臓移植を受けた47才男性が、免疫抑制のために、タクロリムス6mg/dayとアザチオプリンを内服し、タクロリムスのトラフ濃度は、7.6~10ng/ml(目標治療域5~15ng/ml)であった。移植40カ月後にピロリ菌感染で来院、7日間のクラリスロマイシン1g/dayとアモキシシリン、オメプラゾールの内服治療を受けた。クラリスロマイシンを開始する前に、タクロリムスを4mg/dayに減量していたが、7日間のクラリスロマイシン治療の後、タクロリムスのトラフ濃度が34.2ng/mlに上昇し、ピーク時、69.5ng/mlにまで達した。3日間、タクロリムスを休薬した後、4日かけて3mg/dayにまで徐々に増量した。7日目に、タクロリムスのトラフ濃度は6ng/mlであった。2カ月後、タクロリムス4mg/day内服で、タクロリムスのトラフ濃度は正常治療域内にあった。

Kunicki PK et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 27:107,2005

アゼラスチン (アゼパチン) 点鼻による血圧上昇

高血圧症でコントロールできている48才女性が、アレルギー性鼻炎に対して、ア

ゼラスチン点鼻による治療の途中で、血圧上昇を来した。再チャレンジで、左右の鼻孔にアゼラスチン点鼻を行ったところ、10分後に、血圧が134/86mmHgから138/98mmHgに上昇した。アゼラスチン使用前の通常の収縮期血圧は112~126mmHg、拡張期血圧は80~84mmHgであった。

Yao I et al. *J. Invest. Med.* 53:260,2005

エソメプラゾール[®]による急性間質性腎炎

第1例。63才女性が、上腹部症状と悪心に対してエソメプラゾール内服治療を開始して2週間後、悪心、嘔吐、倦怠感が悪化したため内服を中止したが、1週間経って救急外来を受診した。顔面蒼白で、血圧160/60mmHgであった。患者は、ほかにイルベサルタンとアトルバスタチンを服用していた。試験紙による尿検査で、潜血、蛋白、白血球が陽性で、沈渣に、赤血球、白血球を認めた。クレアチニン21.2mg/dl、BUN117.6mg/dlで、正色素性正球性貧血を示した。入院して、イルベサルタンとアトルバスタチンを中止した。急性間質性腎炎が疑われ、メチルプレドニゾンに続いてプレドニゾン内服治療を行い、補助的に血液透析を開始した。入院4日目の腎生検の所見は、急性間質性腎炎に合致した。4日間の透析で、腎機能は改善し、プレドニゾンを4週間かけて漸減中止した。8カ月後、クレアチニンは2.1mg/dlであった。第2例。63才男性が、当初、ラベプラゾールを服用していたが、悪心、上腹部症状が改善しないため、エソメプラゾールに変更した。2週間経っても症状が続くため服用を中止したが、12日経って、体重減少、乏尿、悪心、嘔吐で救急外来を受診した。ほかに、イルベサルタン/ヒドロクロロチアジド、アムロジピンおよび、時々ロフェコキシブを内服していた。来院時、顔面蒼白で、試験紙による尿検査では、潜血、蛋白が陽性であった。クレアチニン12.6mg/dl、BUN88.6mg/dl

で、正色素性正球性貧血を認めた。尿沈渣には、赤血球、顆粒円柱、硝子様円柱、白血球円柱を認めた。プロトンポンプ阻害剤起因性の急性間質性腎炎と診断され、入院した。入院2日目の腎生検の所見は、急性間質性腎炎に合致した。プレドニゾン内服治療により、腎機能は改善し、来院して5日目に退院した。クレアチニンは6.8mg/dlであった。しかし、腎機能は徐々に低下して、9カ月後には、腹膜透析を開始した。

Geevasinga N et al. *Med.J.Australia* 182:235,2005

レフルノミド (アラバ) による大腸炎

第1例。39才女性が、難治性関節リウマチで、メトトレキサートからレフルノミド

に変更した。症状は改善したが、18カ月後、激しい慢性の下痢、腹痛、悪心、胸やけ、食思不振および体重減少を来した。大腸ファイバーで、多数の粘膜出血が大腸全体に認められ、生検で、潰瘍性、出血性大腸炎を示した。レフルノミドを中止して、ブデソニド投与を行い、症状は改善して体重も増加したが、3カ月後に、リウマチの増悪を来した。大腸ファイバーで、慢性の充血が持続していたが、潰瘍や出血は見られず、adalimumabを開始して関節炎は改善した。その後も、軽い下痢のエピソードが続いている。第2例。63才女性が、難治性関節リウマチに対して、レフルノミドとプレドニゾンによる治療を開始してまもなく、症状は改善した。ほかに、NSAIDsを服用していた。2年経って、慢性の水様性下痢と体重減少が起こった。S状結腸の生検で、リンパ球性大腸炎を示した。ブデソニドによる治療を行ったが、症状は持続し、3カ月後にレフルノミドを中止した後、下痢は消失した。

Verschuere P et al. *Clin. Rheumatol.* 24:87,2005

PEGインターフェロン α -2bによる全身性剥脱性皮膚炎

41才男性が、慢性C型肝炎に対して、PEGインターフェロン-2b 1.5 μ g/kg/week SC投与とリバビリンによる治療を開始した。3カ月後、肝機能は改善したが、蕁麻疹と顔面を除く全身の皮膚の落屑を来した。リバビリンを中止して、副腎皮質ホルモンの塗布を行ったが、著明な効果がなく、2週間後にも皮膚病変は持続した。HCV-RNA力価が陰性化したため、PEGインターフェロン-2bを中止したところ、1週間後に皮膚病変は著明に減少した。

Gallelli L et al. *Ann. Pharmacotherapy* 38:2173,2004

クエチアピン (セロクエル) による末梢の浮腫

パーキンソン病とLewy小体痴呆を有する72才男性が、過敏性、幻視に対して、クエチアピン25mg朝夕2回の治療を開始した。ほかに、Ca拮抗剤を服用していた。しばらくして、行動障害が悪化したため、痴呆病棟に入院した。攻撃的であったため、クエチアピンを、朝50mg、夕方100mgに増量したところ、翌日、両下肢の浮腫を来した。外傷、心不全、静脈還流の異常などによるものではなかった。時間的な経緯から、浮腫は、クエチアピンによるものと考えられた。クエチアピンを中止して、下肢の浮腫は著明に改善した。

Rozzini L et al. *Drugs & Aging* 22:183~184,2005

シクロスポリン (サンディミュン) による洞性徐脈

43才男性が、幹細胞移植を受けた後、メトトレキサートとシクロスポリン 3mg/kg の持続点滴を行い、血中シクロスポリン濃度 250 ~ 400ng/dl を維持していたが、急性 GVHD 治療のために、移植 19 日目にメチルプレドニゾロンを開始した。移植 23 日目に血中シクロスポリン濃度が 450ng/dl に上昇、心拍数 30 ~ 40 拍 / 分の洞性徐脈を来し、翌日、失神と激しい発汗が見られた。イソプレナリン投与を行い、メチルプレドニゾロン以外のすべてのクスリを中止し、心拍数は、徐々に 80 ~ 100 拍 / 分にまで増加した。26 日目にイソプレナリンを中止した後、再発は見られなかった。移植 37 日目に、シクロスポリンのチャレンジ投与を行ったところ、徐脈と失神前状態を来し、シクロスポリンを中止して心拍数は正常化した。引き続きタクロリムスを開始したが、徐脈の再発は起こらなかった。

Fujisaki G et al. *Bone Marrow Transplantation* 35:211,2005

ジピリダモール (ペルサンチン) による気管支痙攣

非定型な胸部不快感を有する 69 才女性に、タリウム負荷試験を行うことになった。患者には軽い喘息の既往があり、サルメテロール / フルチカゾンの吸入で良好にコントロールされていた。負荷試験に先立って、ジピリダモール IV 投与を行ったところ、数分以内に喘鳴が聴取され、咳嗽、呼吸困難を来し、ルーム・エア下で、酸素飽和度が 89% に低下した。アミノフィリンの IV 投与を行い、症状は 5 分以内に消失して、この後、タリウム負荷試験を施行した。

Cogen F et al. *J. Allergy & Clin. Immunol.* 115:203,2005

イブプロフェン (ブルフェン) による喘息重積状態

喘息を有する 17 才男児が、鼠径ヘルニアの手術の直後、痛みのコントロールのために、イブプロフェン 400mg 内服したところ、15 分後に、喘息が起こり、スパーサーを用いてサルブタモールの吸入を 8 回行った。その後も症状は増強し続け、努力呼吸を来し、話すことが困難になり、O₂ 飽和度は 90% であった。さらに、サルブタモール吸入を 12 回繰り返したが効果なく、サルブタモール投与、ネブライザー治療と IV デキサメサゾン投与を行った。呼吸困難は増強し、喘息重積状態を示し、その後も、持続的なネブライザーを要した。イブプロフェンを投与して約 5 時間後に、最後のネブライザー治療を行った。夜間の観察のため入院したが、新たなネブライザー治療は

必要としなかった。痛みのコントロールには、アセトアミノフェン / コデイン投与を行い、翌朝、退院した。その後は、予防的な吸入を行い、喘息の症状はない。

Palmer GM et al. *Anaesthesia & Intensive Care* 33:261,2005

インターフェロン α による遅発性サルコイドーシス

52 才男性が、慢性 C 型肝炎に対して、12 カ月間、インターフェロン 6MU 週 3 回の治療を受け、ウイルス学的に良好な反応が得られた。インターフェロン を中止して 6 カ月以内にウイルス学的に再発を来したが、患者は再治療を拒否した。5 年後に、肝機能の異常を認め、肝生検で、非乾酪化類上皮細胞肉芽腫、多核巨細胞が認められ、遅発性のサルコイドーシスと考えられた。胸部 CT では、前縦隔リンパ節を認め、中葉にスリガラス様陰影を伴った。気管支肺胞洗浄液の分析では、50% がリンパ球で、そのうち 75% が CD3+ で、その殆どが CD4+ であった。サルコイドーシスに対する治療は特に行わず、follow-up 中である。

Tortorella C et al. *J. Interferon & Cytokine Research* 24:655,2004

PEG インターフェロン α-2a/ リバビリン (レベトール) による多形紅斑

56 才女性が、慢性 C 型肝炎に対して、PEG インターフェロン -2a 180 μg/week とリバビリン 1200mg/day による治療を開始した。インターフェロン -2a の最初の投与の後、インフルエンザ様症状を来し、2 回目の投与の後、発熱と大腿部に痒みを伴う皮疹を来して来院した。両下肢に多数の斑状丘疹状病変を認め、皮膚生検では、多形紅斑に合致した。フェキソフェナジン内服と副腎皮質ホルモン塗布を行い、皮疹は、10 日後には消褪した。

Erben N et al. *Clin. Microbiol. & Infection* 11 (suppl.2) :205,2005

PEG インターフェロン α によるサルコイドーシス

慢性 C 型肝炎に対して、約 10 年前に 9 カ月間、インターフェロン -2b 治療を受けたことのある 65 才男性が、PEG インターフェロン による治療を開始した。7 カ月経って、背部と四肢に痒みを伴う皮疹が出現し、1 カ月後に眼瞼に痒みと紅斑を来した。インフルエンザ様症状のため、PEG インターフェロン を中止、皮膚生検で、非乾酪化肉芽腫を認めた。高 Ca 血症、好酸球増多、リンパ球減少を認め、ACE レベルが 133U/ml であった。胸部 X-p では、両肺に微細結節状の浸潤影を認め、CT で、間質病変と縦隔のリンパ節腫大を認めた。

肺機能は、拡散能の低下 (43%) を示し、PEG インターフェロン 起因性サルコイドーシスが疑われた。退院して約 2 カ月で皮膚病変は消褪し、3 カ月後には、検査成績も正常化して、肺機能も改善した。

Guilabert A et al. *Brit. J. Dermatol.* 152 : 377, 2005

TIP データベース「クスリのガイド」パスワード

最終有効年月日 201012 oEZ

The Informed Prescriber

(邦文誌名: 「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新横浜ソーワクリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)
編集委員

相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
榎本 武(東京・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本バプテスト病院小児科)
福島 雅典(京都・京大薬理学)
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(大阪・東大阪短大)

編集協力者・アドバイザー

青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎
大島 明 大津 史子 大西 昇
岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一
木村 健 久保田英幹 倉田 義之
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄
坂上 章子 阪田久美子 清水 純孝
清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也
関 顕 高木 徹 高木 宏子
高須 俊明 田口 博國 丁 元鎮
塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎
西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三
福井 直仁 福本真理子 藤野 武彦
藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎
松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子
宮城征四郎 村田 三郎 矢尾板英夫
山本 敬 横山 正夫 他 9 名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル5階

担当 宮下郁子
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円
(送料込) 製薬企業 12,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 とみん銀行西国分寺支店
(普)No. 0014863

郵便振替 00140 - 8 - 74435

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1-502
医薬品・治療研究会大阪事務局
担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2005年6月28日発行 第20巻6号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。