

最新論文30選

血液腫瘍・膠原病

東京ベイ浦安市川医療センター
江原 淳

jyune@jadecom.jp

Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial

Anthony B Miller *professor emeritus*¹, Claus Wall *data manager*¹, Cornelia J Baines *professor emerita*¹, Ping Sun *statistician*², Teresa To *senior scientist*³, Steven A Narod *professor*^{1,2}

BMJ

カナダ乳癌スクリーニング研究
25年間フォローにおける乳癌の発生率と死亡率

BMJ 2014; 348:g366

わかっていること

- ・ マンモグラフィー 小さな乳癌を発見
- ・ 小さいと予後が良い
- ・ マンモグラフィー＋乳房診察
- ・ 50-64歳 メリットあり 40-49歳 確立していない

明らかにしたいこと

- ・ マンモグラフィーは乳癌による死亡を減らす？

PICO

多施設、RCT、5年間9万人を25年追跡、生存解析

P

40–59歳の女性

I

マンモグラフィーあり

C

マンモグラフィーなし

O

乳がんによる死亡

40-49歳

診察+マンモ

なし

50-59歳

診察+マンモ

診察のみ

全員に初回診察+以降の自己触診を指導

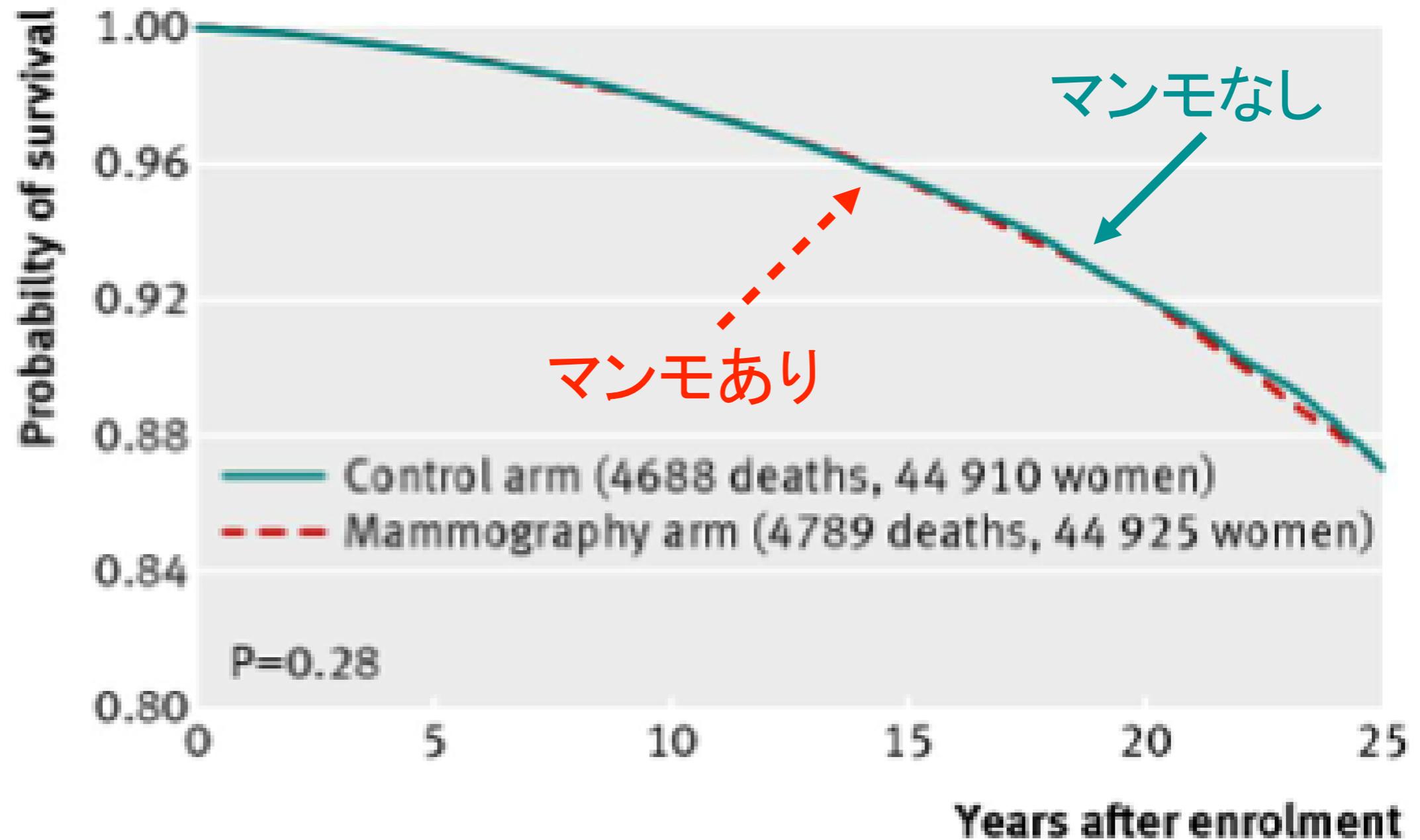
カナダの15の健診センター 1980-1985

結果

	マンモ群 n=44925	コントロール群 n=44910
乳癌	666 (1.6%)	524 (1.2%)
サイズ	1.9	
転移陽性		
乳がん死亡①		
乳がん死亡②	500	

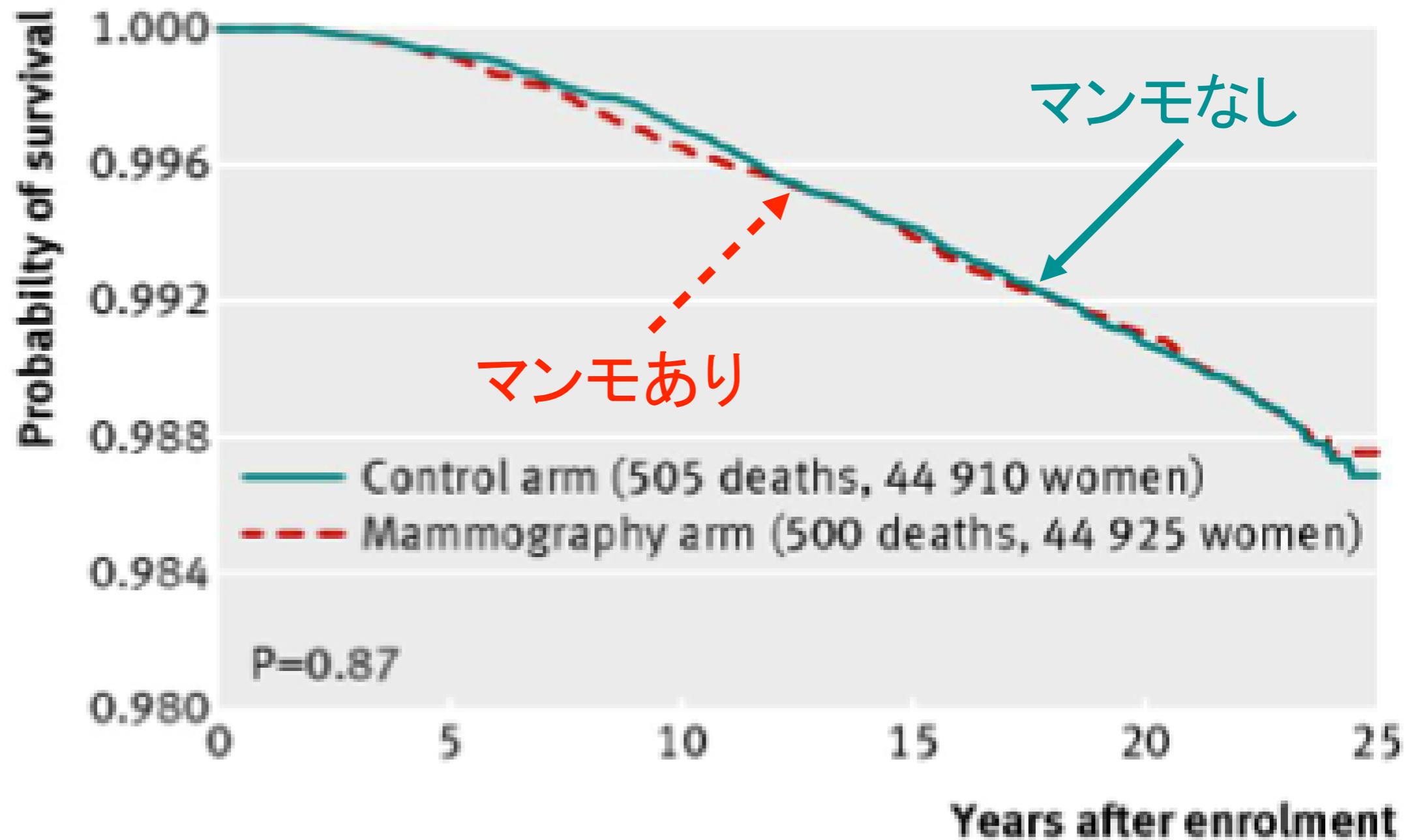
106個の乳癌(マンモ424人に1人)は一生顕在化せず、Over-diagnosisと考えられた

全死亡



有意差なし

乳癌による死亡



有意差なし

結論

1. マンモグラフィは乳癌による死亡率を減らさない
2. マンモグラフィは小さな癌を見つける424人に1人はOver-diagnosis

Parenteral Hydration in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial

Eduardo Bruera, David Hui, Shalini Dalal, Isabel Torres-Vigil, Joseph Trumble, Joseph Roosth, Susan Krauter, Carol Strickland, Kenneth Unger, J. Lynn Palmer, Julio Allo, Susan Frisbee-Hume, and Kenneth Tarleton

進行癌患者への輸液療法

J Clin Oncol 31: 111-118

がん終末期

わかっていること

- ・ ホスピスでは点滴なし 病院では点滴されてる
- ・ 食事摂取低下→脱水→倦怠感→せん妄
- ・ 輸液で症状がよくなるか？ 不明

明らかにしたいこと

- ・ 輸液で症状がよくなるかどうか

PICO

6のホスピス、RCT、ITT、二重盲検、Concealed

P

進行癌、経口摂取不良、倦怠感あり、
軽度～中等度脱水、余命1週間以上、精神症状
(幻覚、傾眠、ミオクローヌス)2つ以上

I

自宅皮下輸液 Ns **1000**ml/日

C

自宅皮下輸液 Ns **100**ml/日

O

① **4つの脱水症状**(倦怠感、ミオクローヌス、傾眠、
幻覚)の改善(0-40点評価)

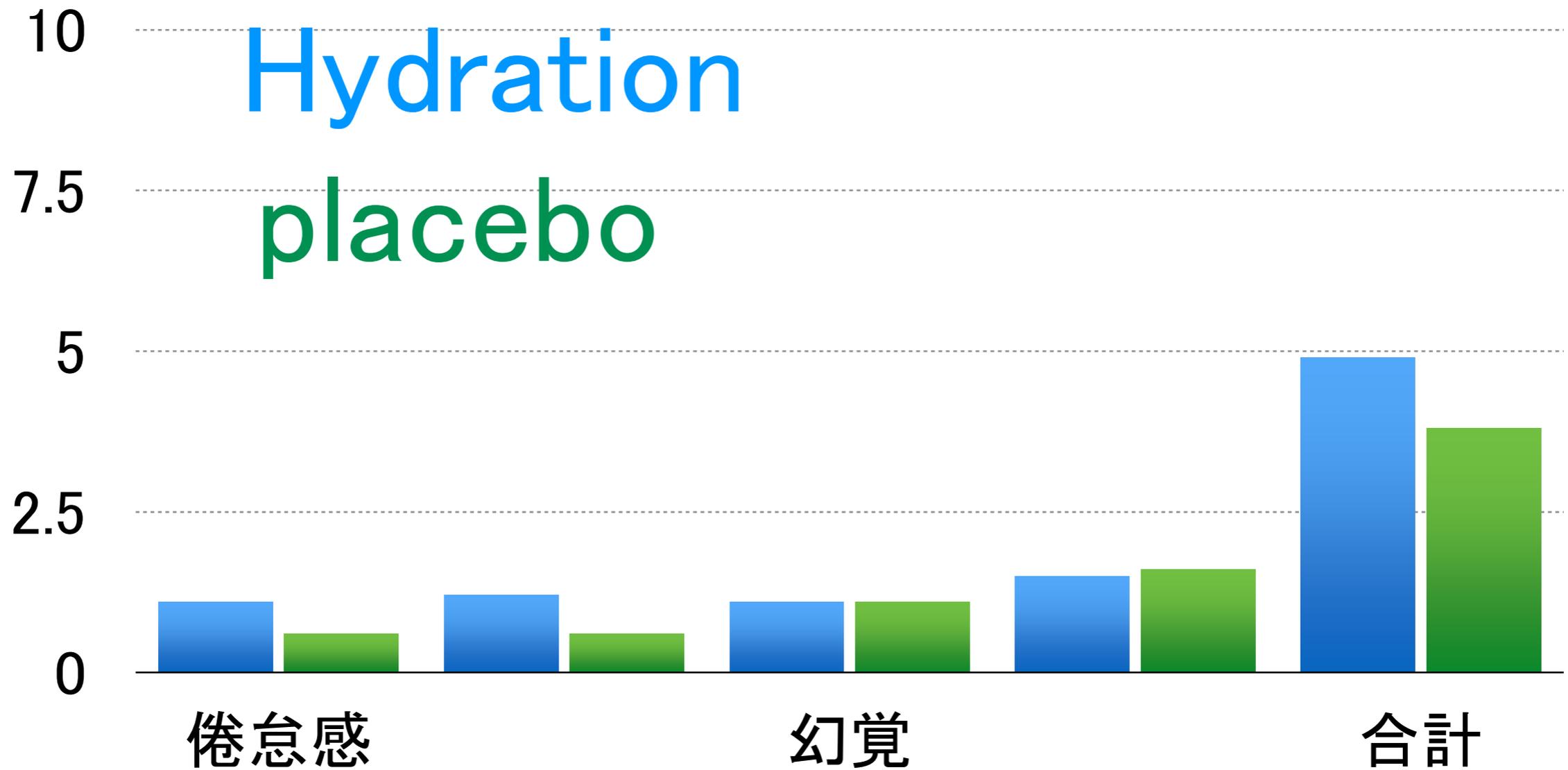
② せん妄、QOL、生存期間の改善

患者の特徴

	Hydration n=63	Placebo n=66
年齢	67	67
女性	25	36
PS 3	32	34
PS 4	21	26
倦怠感(ESAS*)	7	7
傾眠(〃)	5	6
幻覚(〃)	3	2.5
ミオクローヌス(〃)	3	3
合計(〃)	18	18

*ESAS=Edmonton Symptom Assessment Scale

脱水症状の改善 (ESAS)



ESAS = Edmonton Symptom Assessment Scale

せん妄 (RASS, MDAS, NuDESC)

- ・ 輸液とPlaceboで有意差なし

QOL (FACIT-F)

- ・ 輸液とPlaceboで有意差はなし

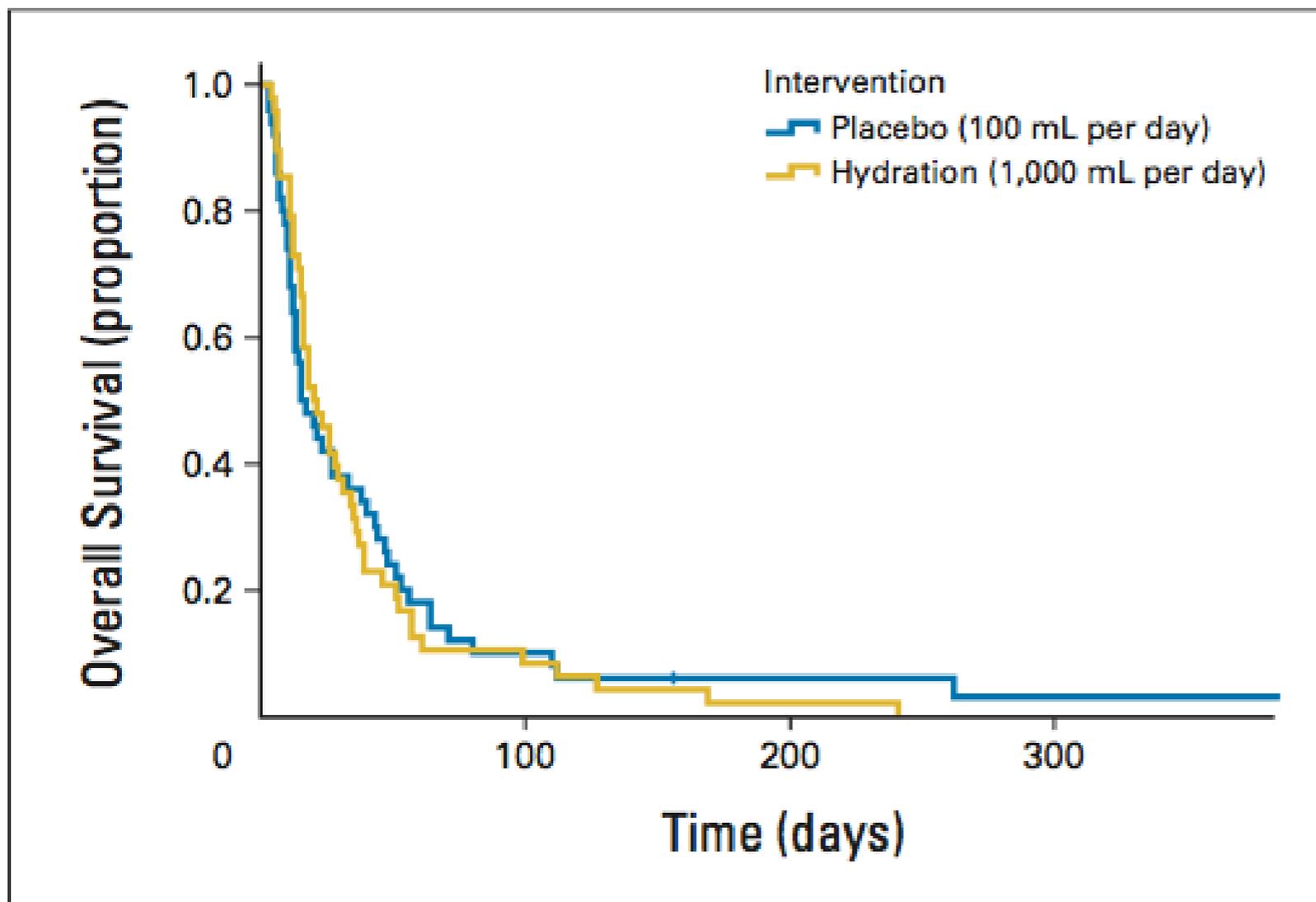
RASS=Richmond Agitation Sedation Scale

MDAS=The Memorial Delirium assessment Scale

NuDESC=the Nursing Delirium Screening Scale

FACIT-F=Functional assessment chronic illness therapy-fatigue

生存期間



生存期間中央値 17日

Hydration群 21日

Placebo群 15日

有意差なし

結論

末期がん患者へのNs1L輸液は脱水症状、QOL、生存期間いずれも改善しない

Phase II Randomized Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer

Sara A. Hurvitz, Luc Dirix, Judit Kocsis, Giulia V. Bianchi, Janice Lu, Jeferson Vinholes, Ellie Guardino, Chunyan Song, Barbara Tong, Vivian Ng, Yu-Waye Chu, and Edith A. Perez

HER2陽性転移性乳がん患者へのトラスツズマブ エムタンシンvs トラツズマブ+ドセタキセルPhase II 比較試験

J Clin Oncol 2013;31: 1157-63

わかっていること

- ・ HER2陽性乳がん： 予後不良
- ・ 標準治療 トラスツズマブ＋ドセタキセル

副作用↑

- ・ エムタンシン HER2選択的殺細胞薬

明らかにしたいこと

トラスツズマブ・エムタンシン(T-DM1)

トラスツズマブ＋ドセタキセル(HT)

PICO

多施設、RCT、Phase II、オープンラベル

P

HER2陽性切除不能進行乳がん
PSO-1、初回治療

I

トラスツズマブ・エムタンシン

C

トラスツズマブ +ドセタキセル

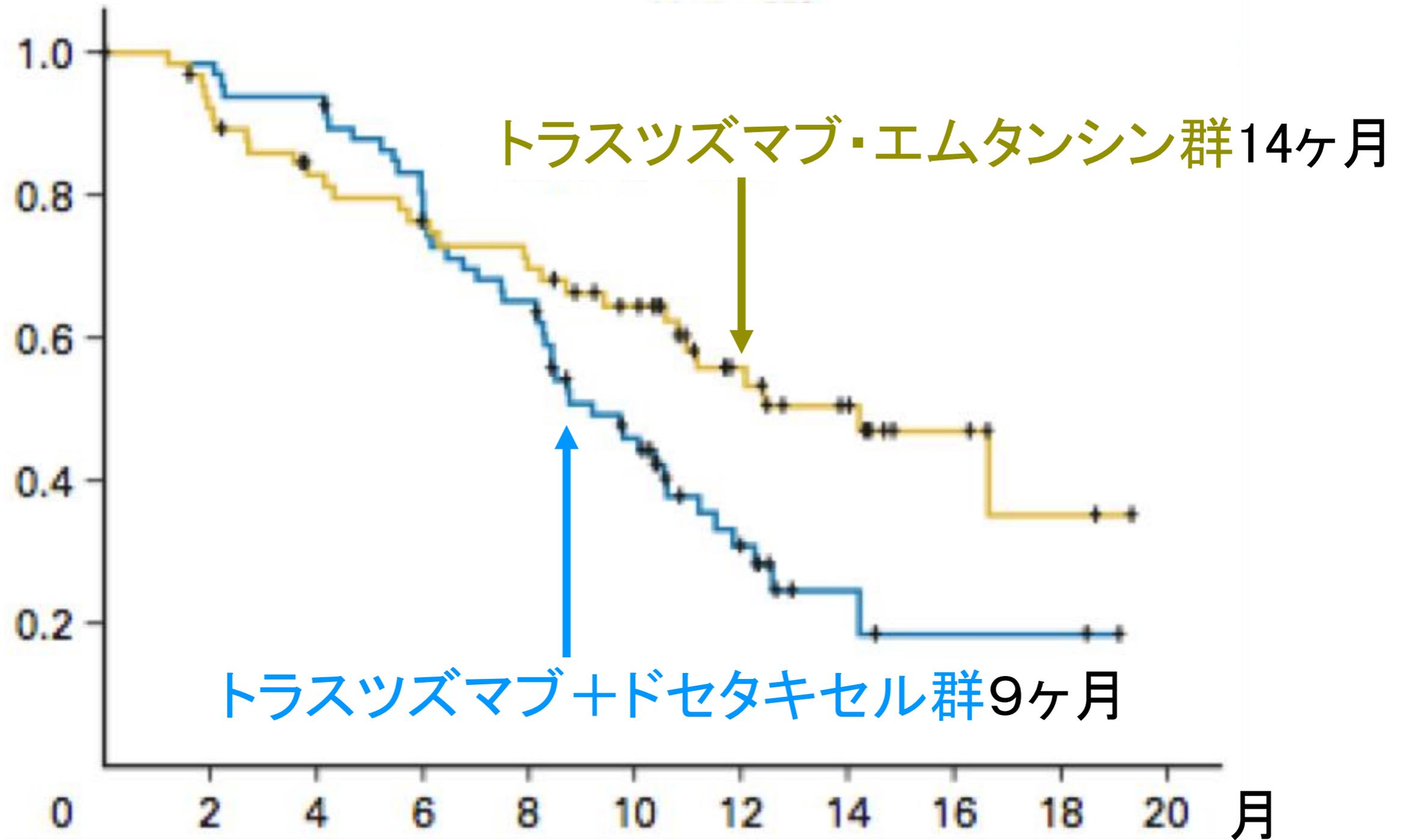
O

- ① 無増悪生存期間と副作用
- ② 全生存期間、奏効率、奏功期間など

患者の特徴

	T-DM1 n=70	HT n=67
年齢	52	55
白人	83%	78%
PS 0	64%	66%
PS 1	36%	34%
Stage I - III	68%	58%
Stage IV	29%	34%
以前に投与された 化学療法の種類	3	3

無増悪生存期間



全生存期間には差はつかず

有害事象

トラスツズマブ・エムタンシン群

トラスツズマブ+ドセタキセル群

87.5

70

%

52.5

35

17.5

0

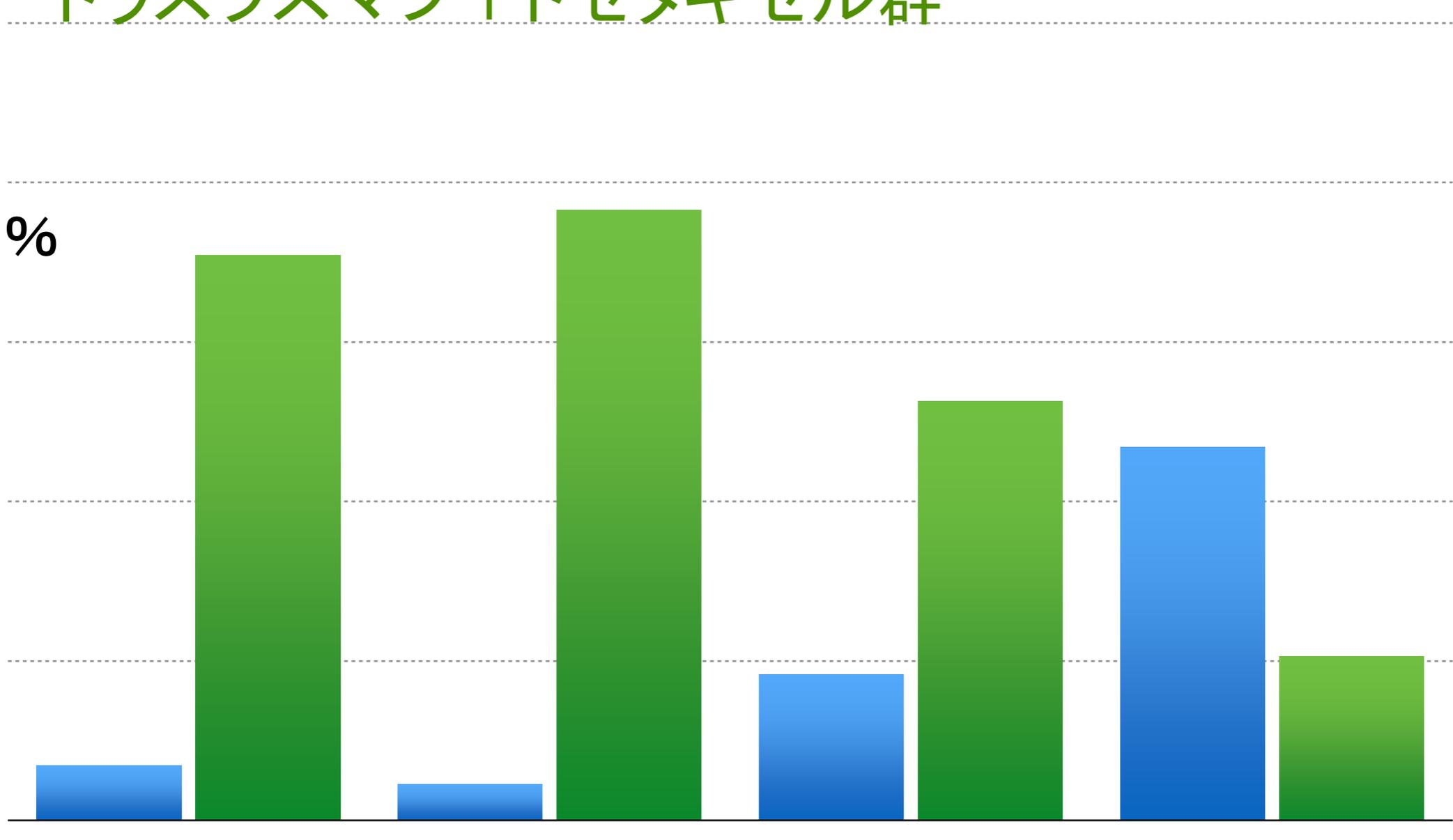
好中球減少

> Grade3

脱毛

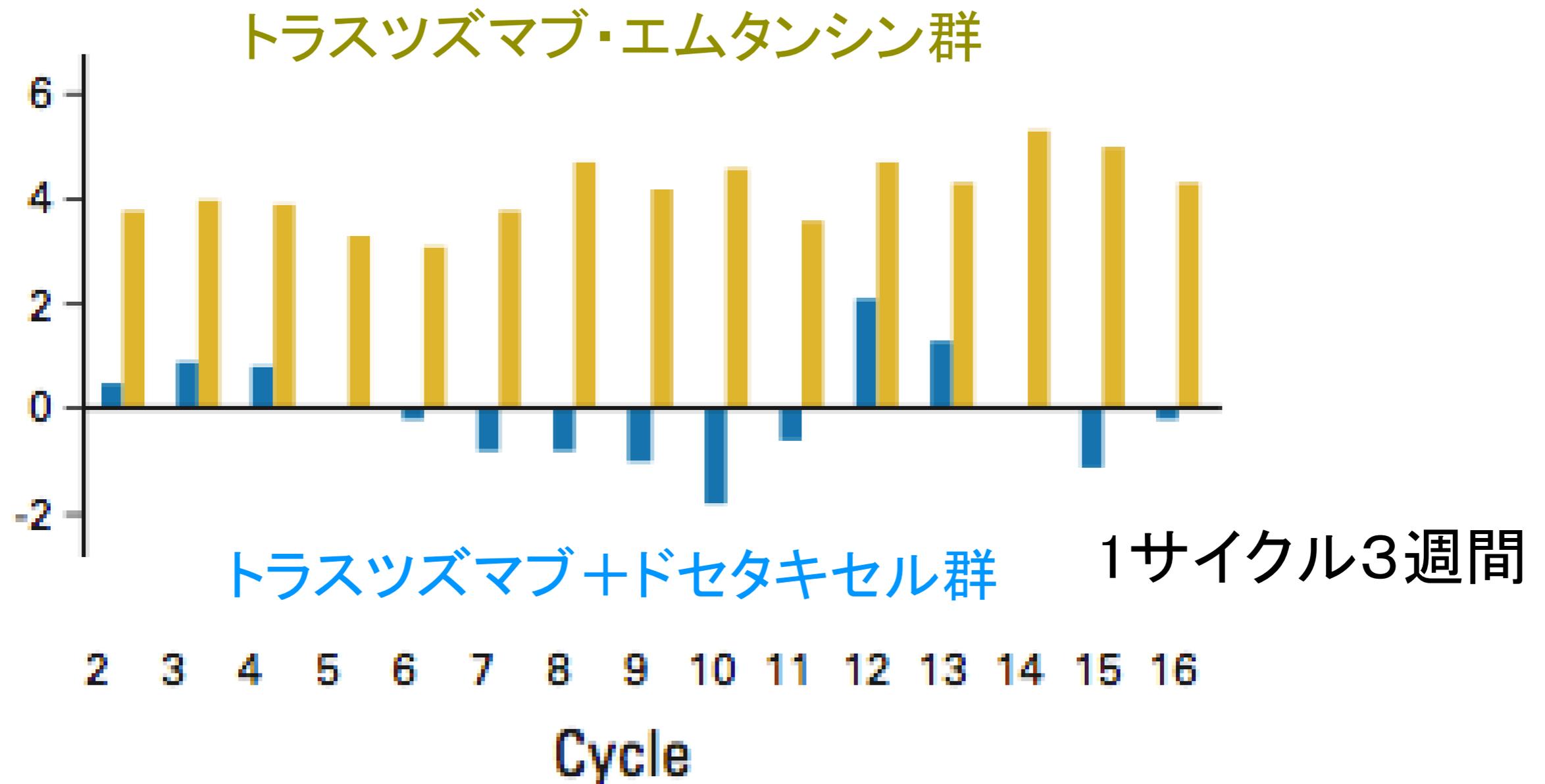
下痢

頭痛



QOL

FACT-B TOI= Functional Assessment of Cancer Therapy-
Breast Trial Outcome Index



結論

トラスツズマブ・エムタンシン

VS

トラスツズマブ＋ドセタキセル

無増悪生存期間 ↑ 安全性 ↑

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

**Therapies for Active Rheumatoid Arthritis
after Methotrexate Failure**

James R. O'Dell, M.D., Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Thomas H. Taylor, M.D., Vandana Ahluwalia, M.D.,
Mary Brophy, M.D., M.P.H., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Robert A. Lew, Ph.D., Amy C. Cannella, M.D.,
Gary Kunkel, M.D., Ciaran S. Phibbs, Ph.D., Aslam H. Anis, Ph.D., Sarah Leatherman, M.A.,
and Edward Keystone, M.D., for the CSP 551 RACAT Investigators*

**メソトレキセート治療不応の活
動性関節リウマチの治療**

N Engl J Med 2013;369: 307-18

わかっていること

- ・ MTX不応のRA 生物製剤 or DMARDs追加
- ・ 生物製剤はコストが高い

明らかにしたいこと

- ・ MTX不応例 生物製剤追加 vs DMARDs追加

PICO

多施設、RCT、二重盲検、非劣性

P

MTXでコントロールの得られないRA患者

I

スルファサラジン+ヒドロキシクロロキンの追加

C

エタネルセプトの追加

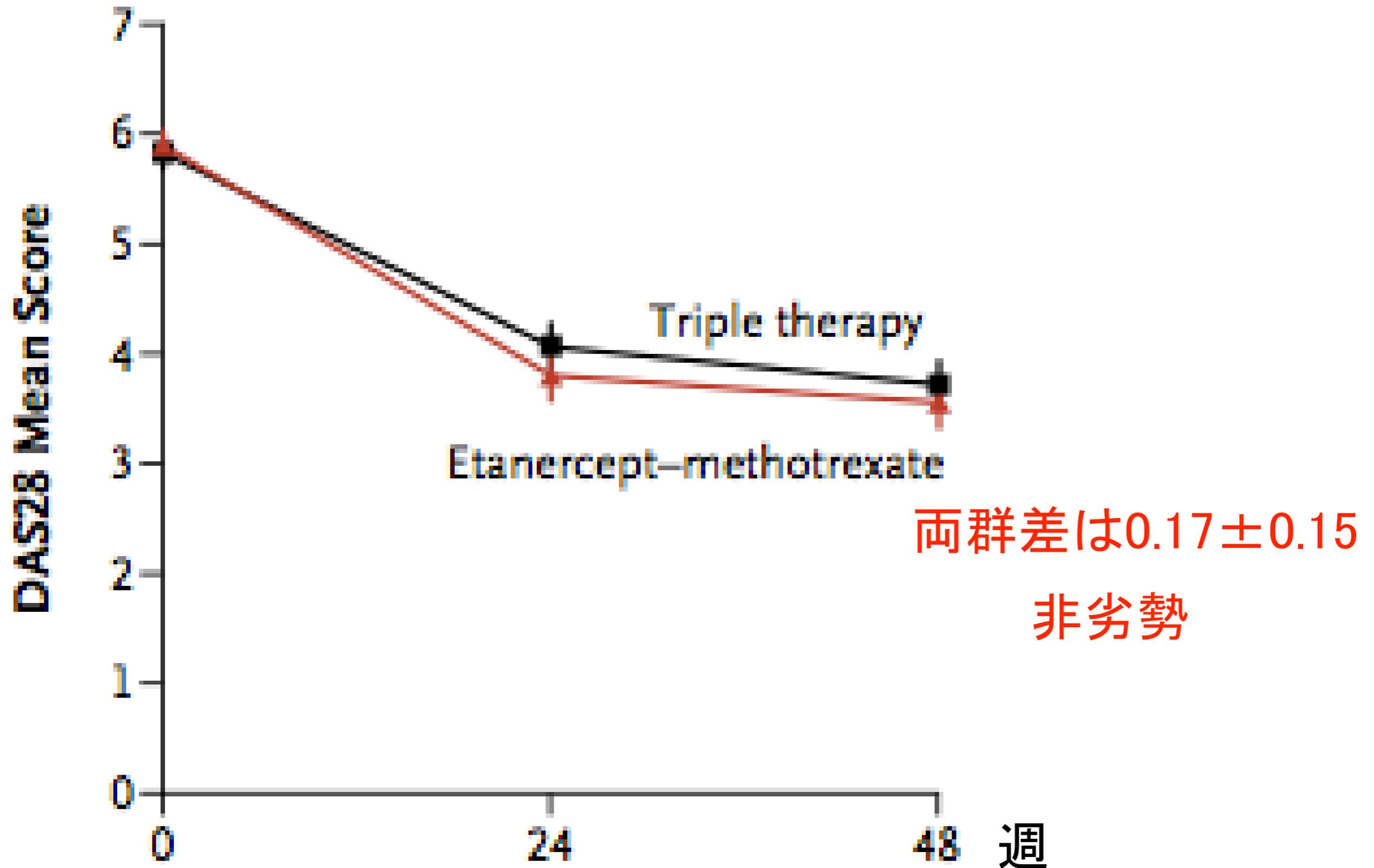
O

- ① 48週後のDAS28の変化
- ② X線(mSHARP)、DAS28低活動の比率
ACR20~70、CDAI、HAQ

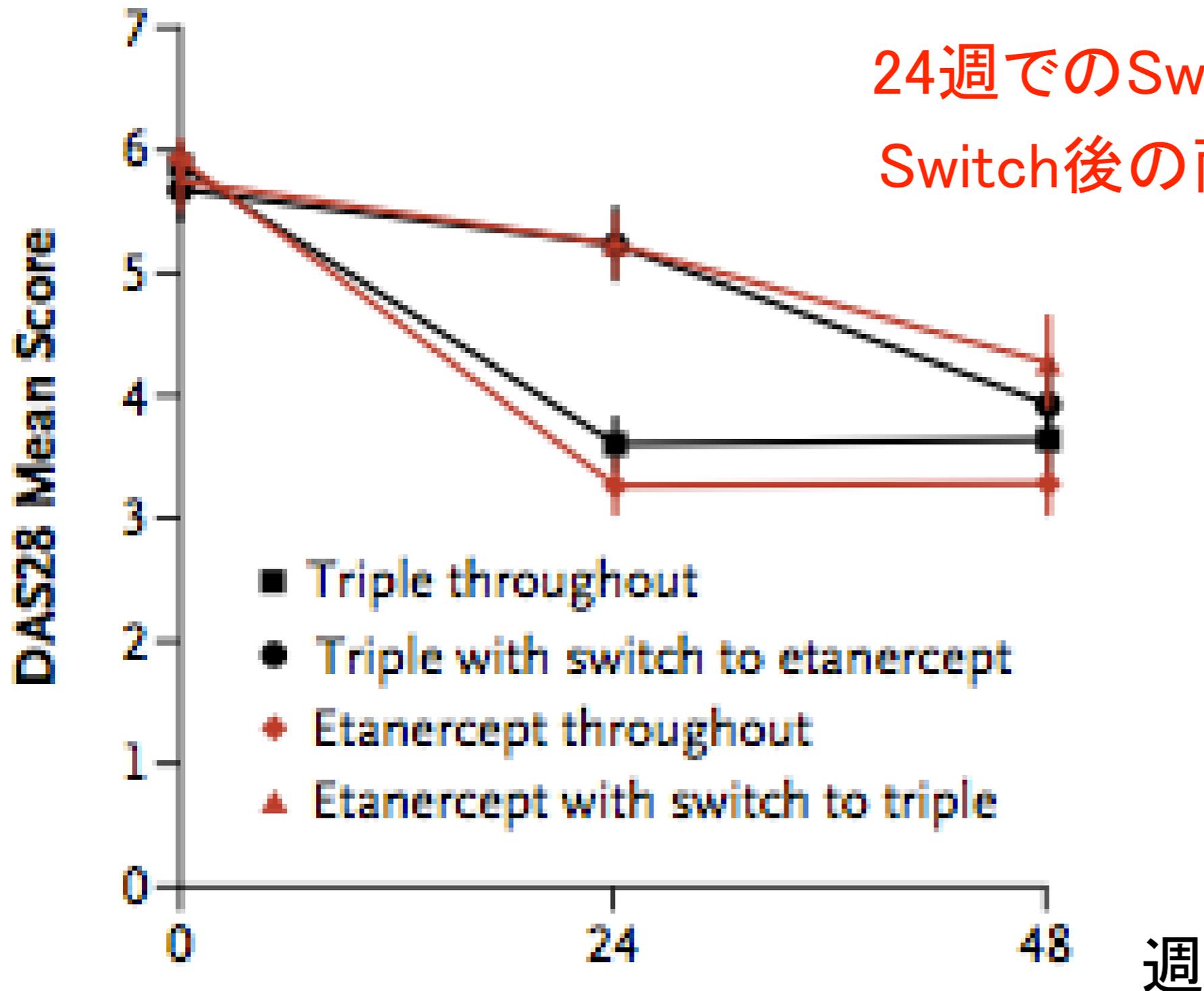
患者の特徴

	Triple Tx n=178	Etanercept-MTX n=175
年齢	58	56
女性	77	85
RF陽性	117	117
DAS28	5.8	5.9
CDAI	36	36.4
MTX dose	19.5	19.7
経口ステロイド	84	87

DAS28の推移



DAS28の推移



24週でのSwitchは27%vs 26.7%

Switch後の両群差は 0.01 ± 0.16

非劣勢

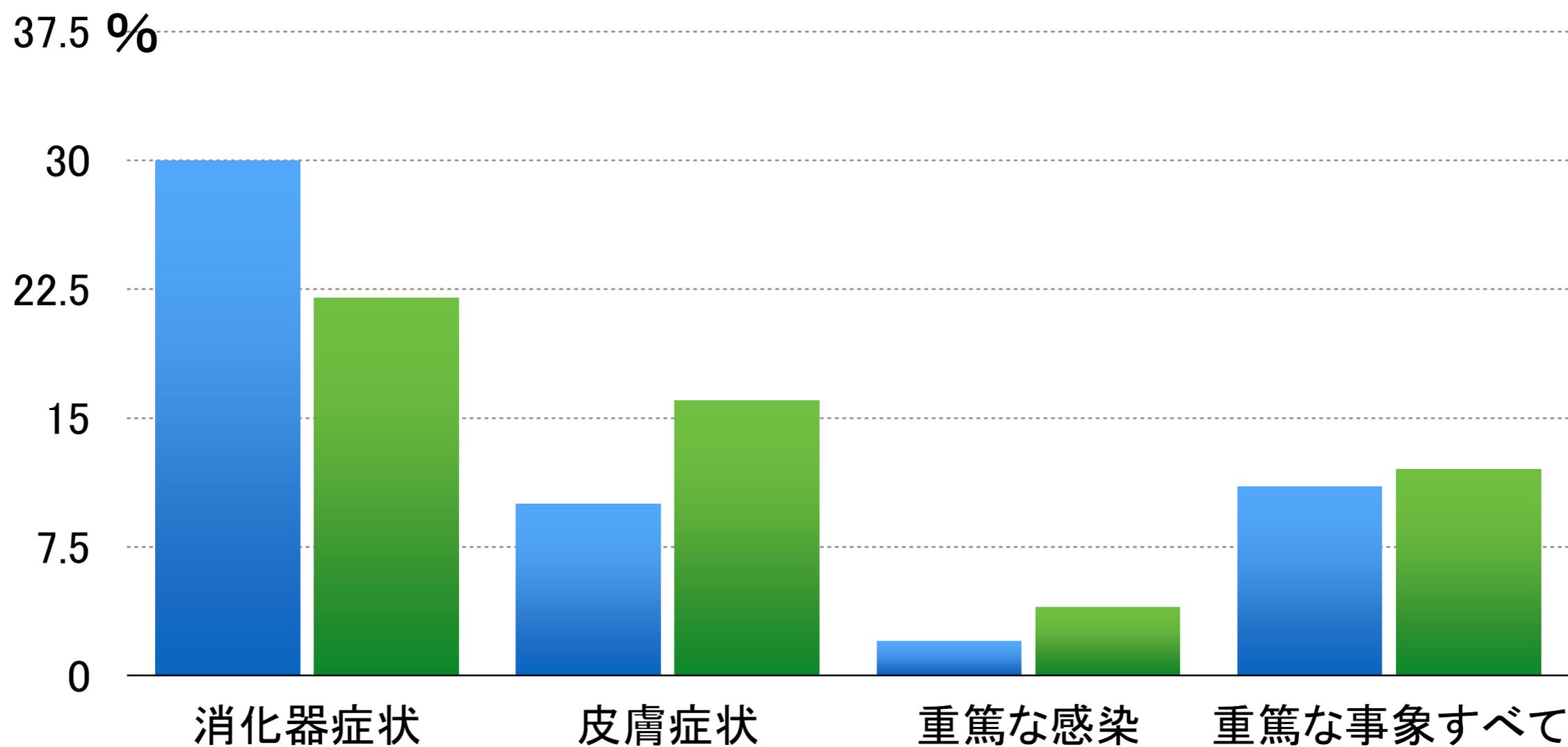
その他結果

- ・ 48週後DAS28、ACR20-70の変化は両群で同等
- ・ X線評価：有意差なし
- ・ 機能評価 HAQ：両群で有意差なし

有害事象

Triple Therapy群

Etanercept+MTX群



結論

関節リウマチ MTXでコントロール不良

Triple Tx(MTX+スルファサラジン+ヒドロキシクロロキン)

VS

エタネルセプト+MTX

非劣勢

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

Efficacy of Remission-Induction Regimens
for ANCA-Associated Vasculitis

ANCA関連血管炎
新たな寛解導入レジメンの有効性

N Engl J Med 2013;369: 417-27

わかっていること

- ・ この40年、プレドニゾロン＋シクロホスファミドがANCA関連血管炎の標準治療であった
- ・ 近年リツキサンの血管炎の寛解導入に有用との報告が相次いでいる

明らかにしたいこと

- ・ リツキサンの従来治療と比べた有効性と安全性

PICO

多施設、RCT、二重盲検、非劣性

P

重症のANCA関連血管炎
全例にステロイド治療

I

リツキサン

375mg/m² once a week × 4week

C

シクロホスファミド→アザチオプリン
2mg/kg→2mg/kg

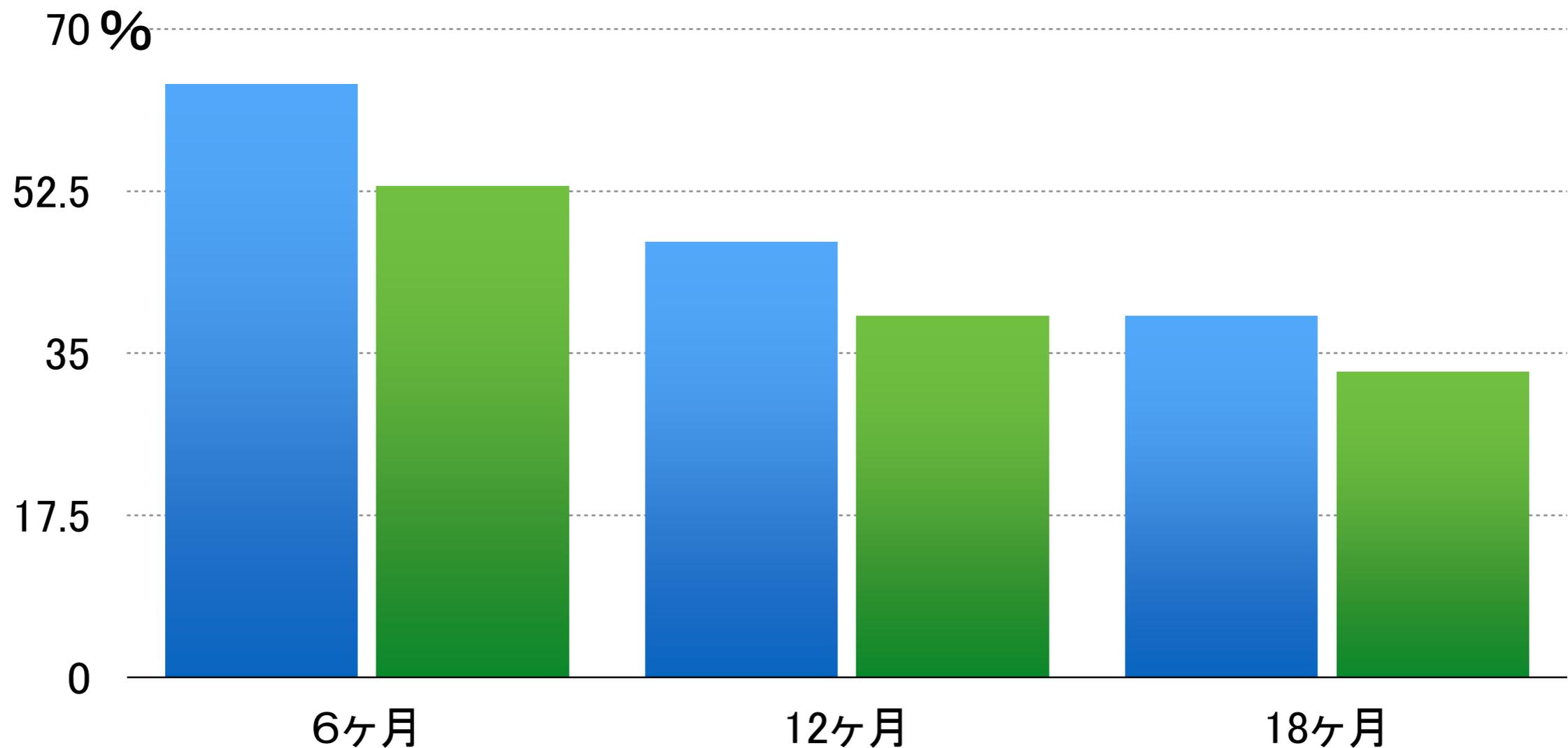
O

6ヶ月での寛解率
12,18ヶ月での寛解維持率
有害事象

完全寛解(%)

リツキサン群
免疫抑制剤群

非劣勢の定義をみたすが有意差はなし

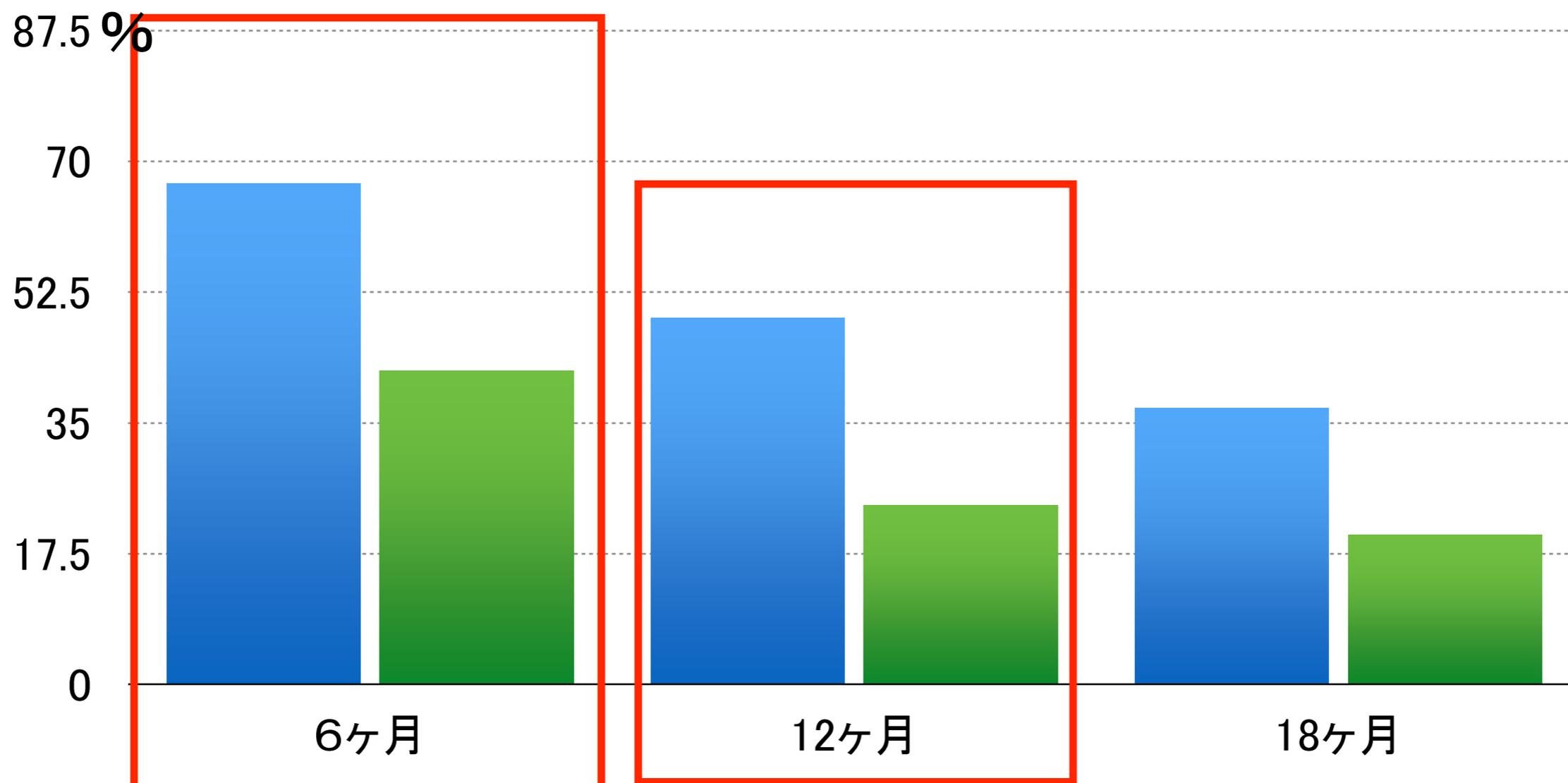


完全寛解:再発例のみ(%)

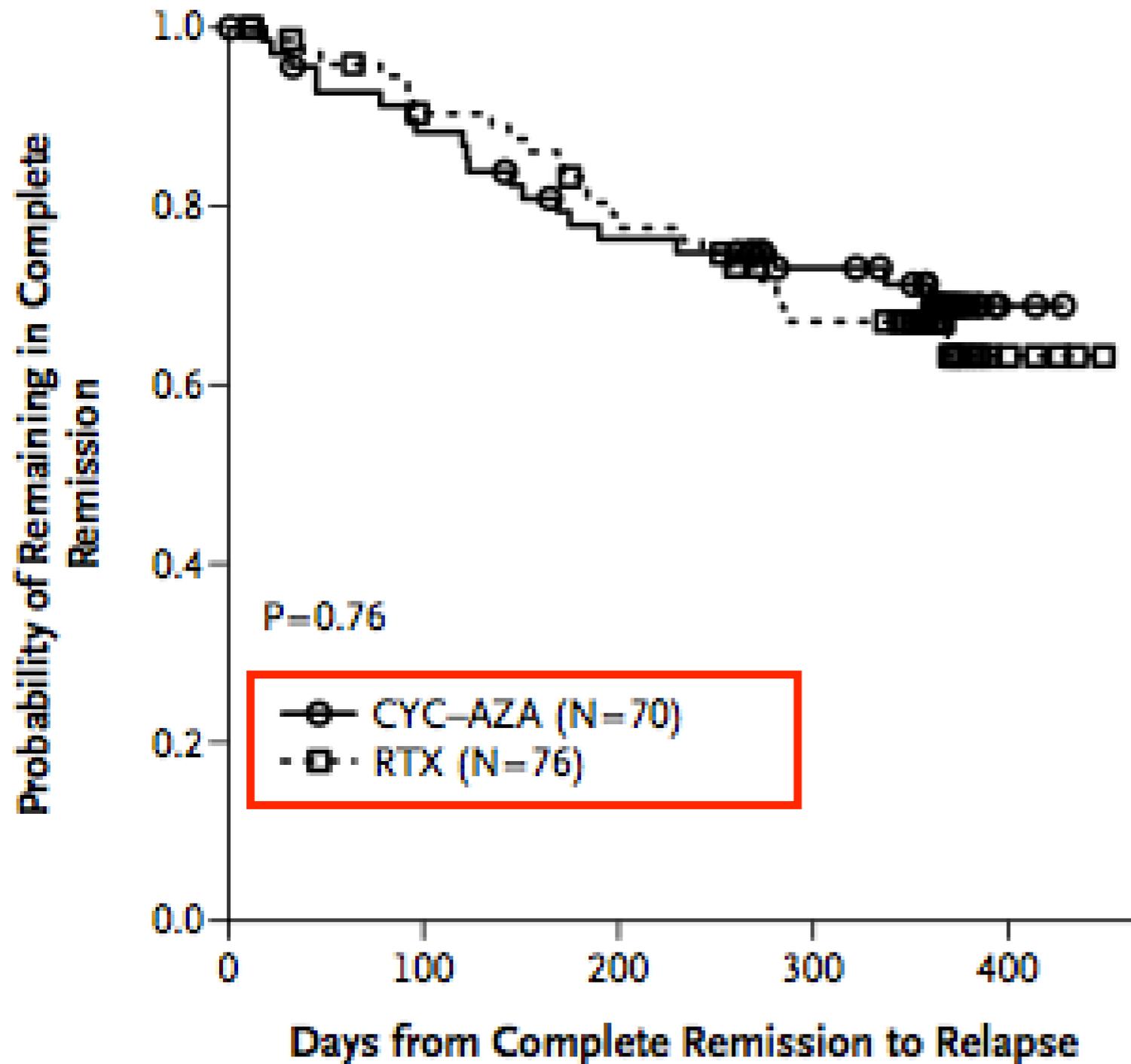
リツキサン群

免疫抑制剤群

有意差あり



寛解から再発までの期間



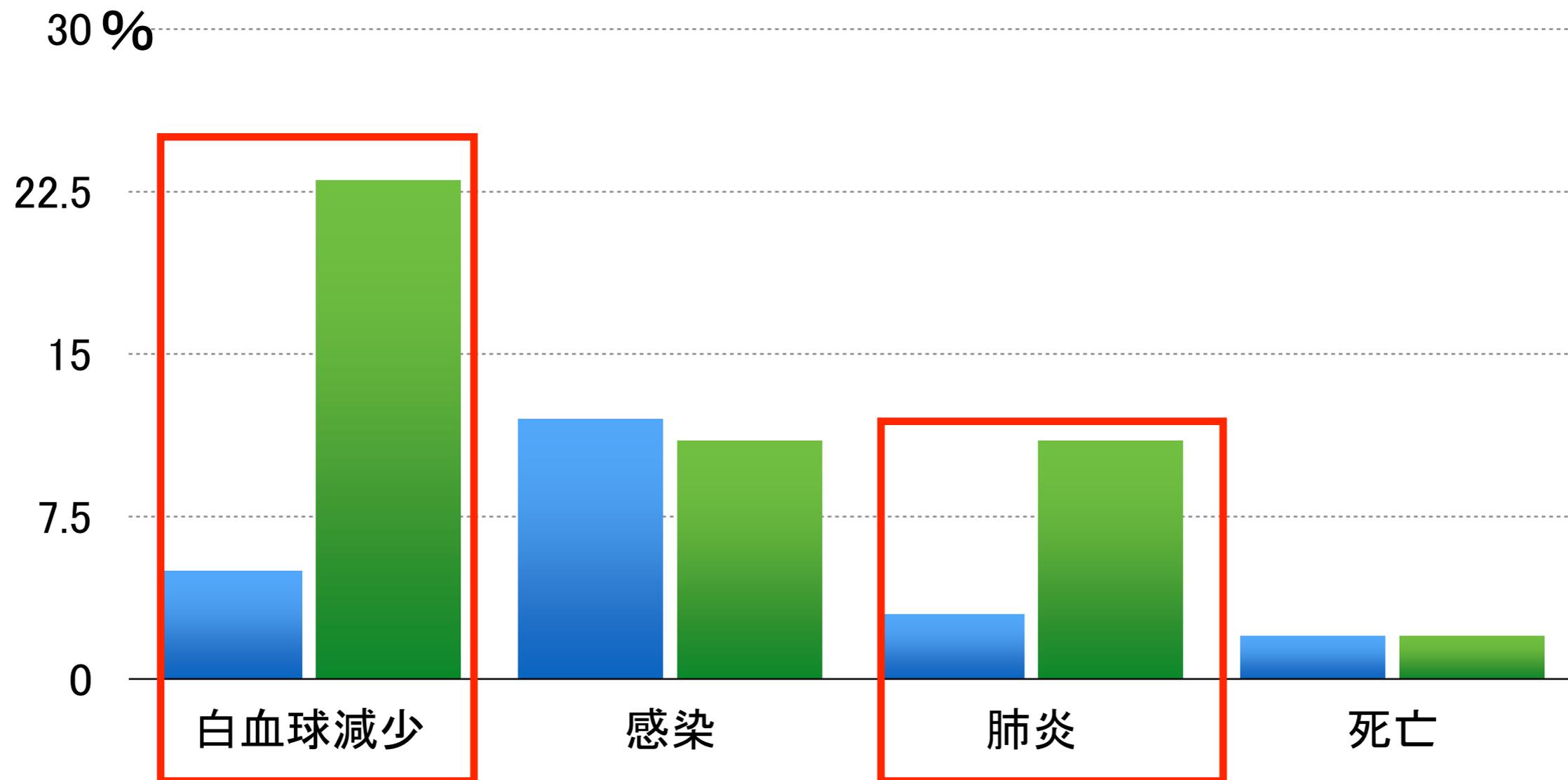
有意差なし

18ヶ月の有害事象(%)

リツキサン群

免疫抑制剤群

有意差あり



結論

重症ANCA関連血管炎に対してリツキサンは寛解導入、寛解維持両者とも従来の免疫抑制剤に対し非劣勢であった

ACP
最新論文30選

腫瘍内科、膠原病内科編コメント

コメンテーター： 平岡栄治
東京ベイ浦安市川医療センター
eijih@jadecom.jp

腫瘍内科

進行乳がんの全身治療
トラスツマブ・エムタンシン

進行乳がんの全身治療総論

PR, ER status	HER2		治療
+	-	Rapidly progressive, 内臓への転移	化学療法 その後、ホルモン療法
		上記なし	ホルモン療法
+	+		HER2-targeted治療 + 化学療法 +/- ホルモン療法
-	-	一般的に Aggressive type	Combination vs. sequential
-	+		HER2+化学療法

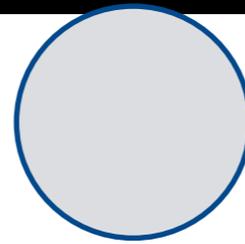
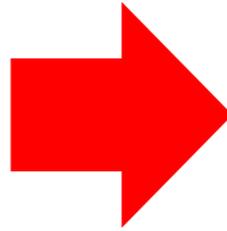
トラスツマブ

ペルスツマブ
ラパチニブ

HER2

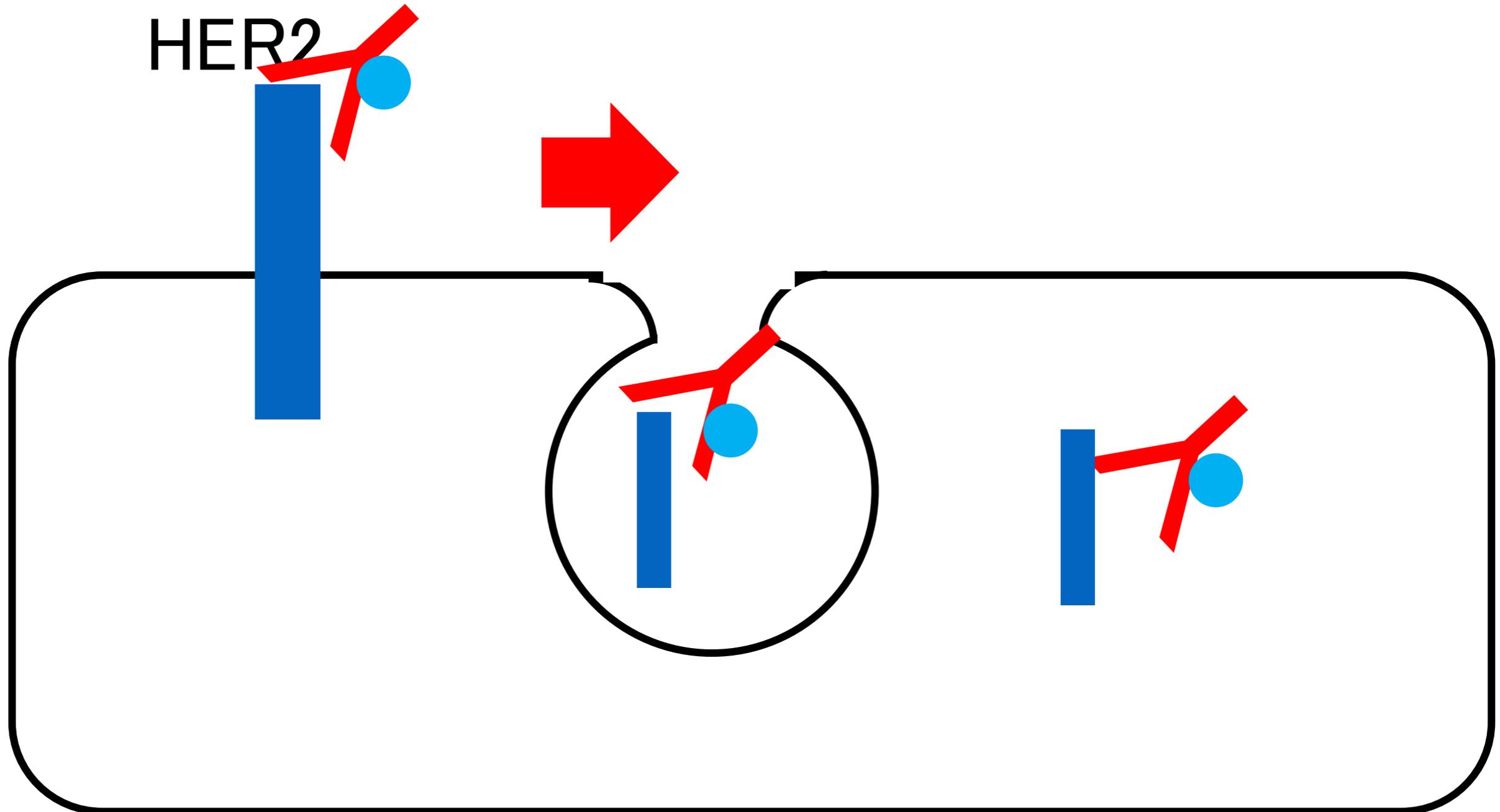
HER3

ダイマー化



チロシンキナーゼが活性化

トラスツマブ
エムタンシン



HER2陽性進行乳がんの全身治療ガイドライン

米国臨床腫瘍学会 2014年

J Clin Oncol 2014: May 5

1 st line	トラスツマブ＋ペルツズマブ ＋タキサン
2 nd line	トラスツマブ・エムタンシン (T-DM1)
3d line	ラパチニブ＋カペシタビン

腫瘍

癌末期：点滴は利益があるか？

患者、家族、医師、看護師の苦悩

■ 最低限の水分を入れないといけなのではないか？

■ 点滴をすれば苦痛が取れるのではないか？

口渇が取れるのではないか？

倦怠感が取れるのではないか？

寿命が延びるのではないか？

■ 現代では、病院で死ぬときには点滴、採血、CT、心電図モニター、酸素モニター、尿道バルーンは常に必要か？

Parenteral Hydration in patients with Advanced Cancer

倦怠感、嘔気、食欲、元気度
せん妄、QOL、寿命

点滴 vs フラセボ 差がない！。

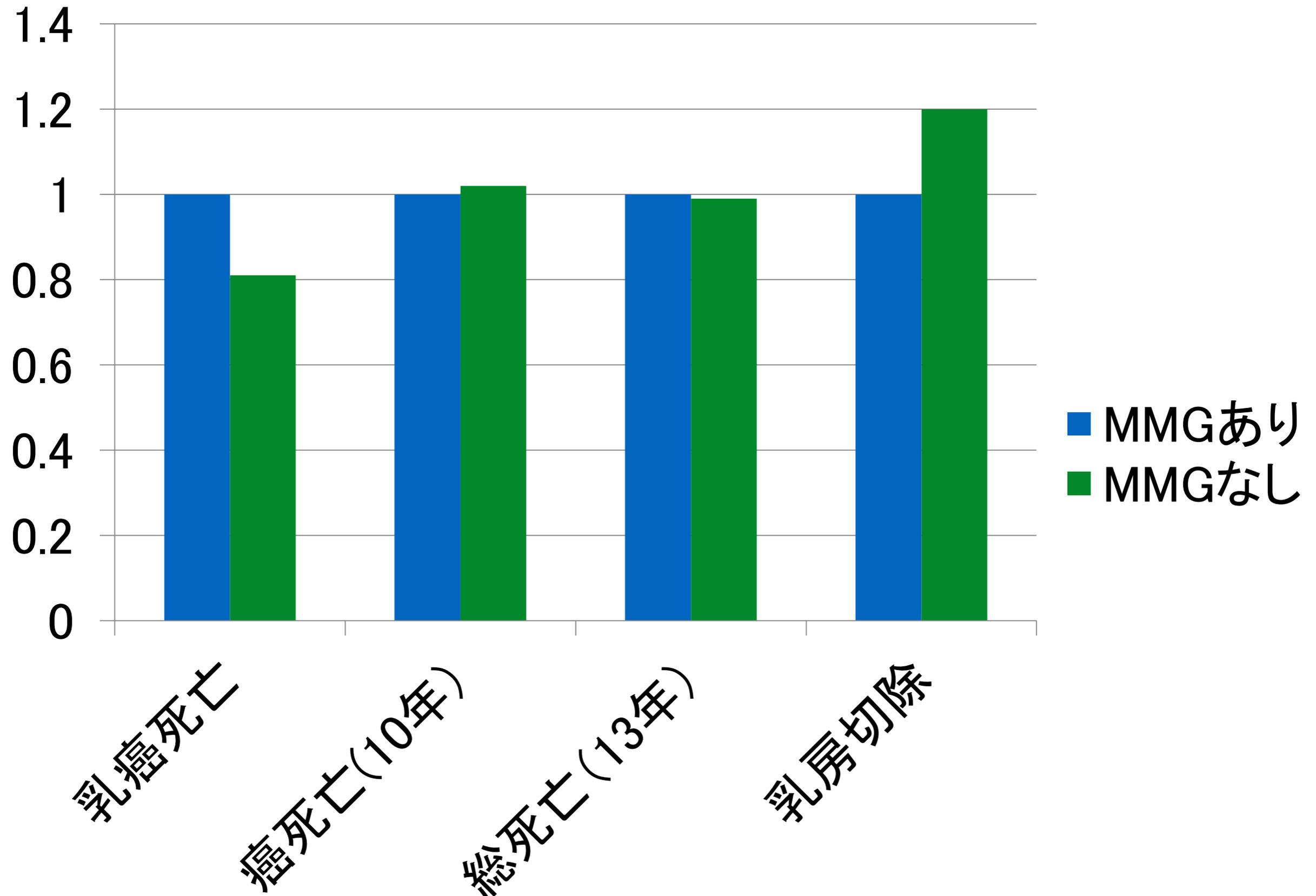
Journal of Clinical Oncology 2013; 31: 1: 111–118

腫瘍内科

マンモグラムのによる乳癌スクリーニング

Screening for breast cancer with mammography

Cochrane Database Syst Rev. 2013; Jun 4



Special Communication

Quantifying the Benefits and Harms of Screening Mammography

利益

乳癌で死亡する人が少なくなる可能性

害

偽陽性→不安神経症

偽陽性→不要な生検、手術など

JAMA Intern Med 2014; 174(3): 448–453

40歳1000人、10年間マンモグラム

乳癌死亡	0.1－1.6人減少
偽警告	510－690人
必要のない生検	60－90人
必要のない手術、 化学療法、放射線	11人

50歳1000人、10年間マンモグラム

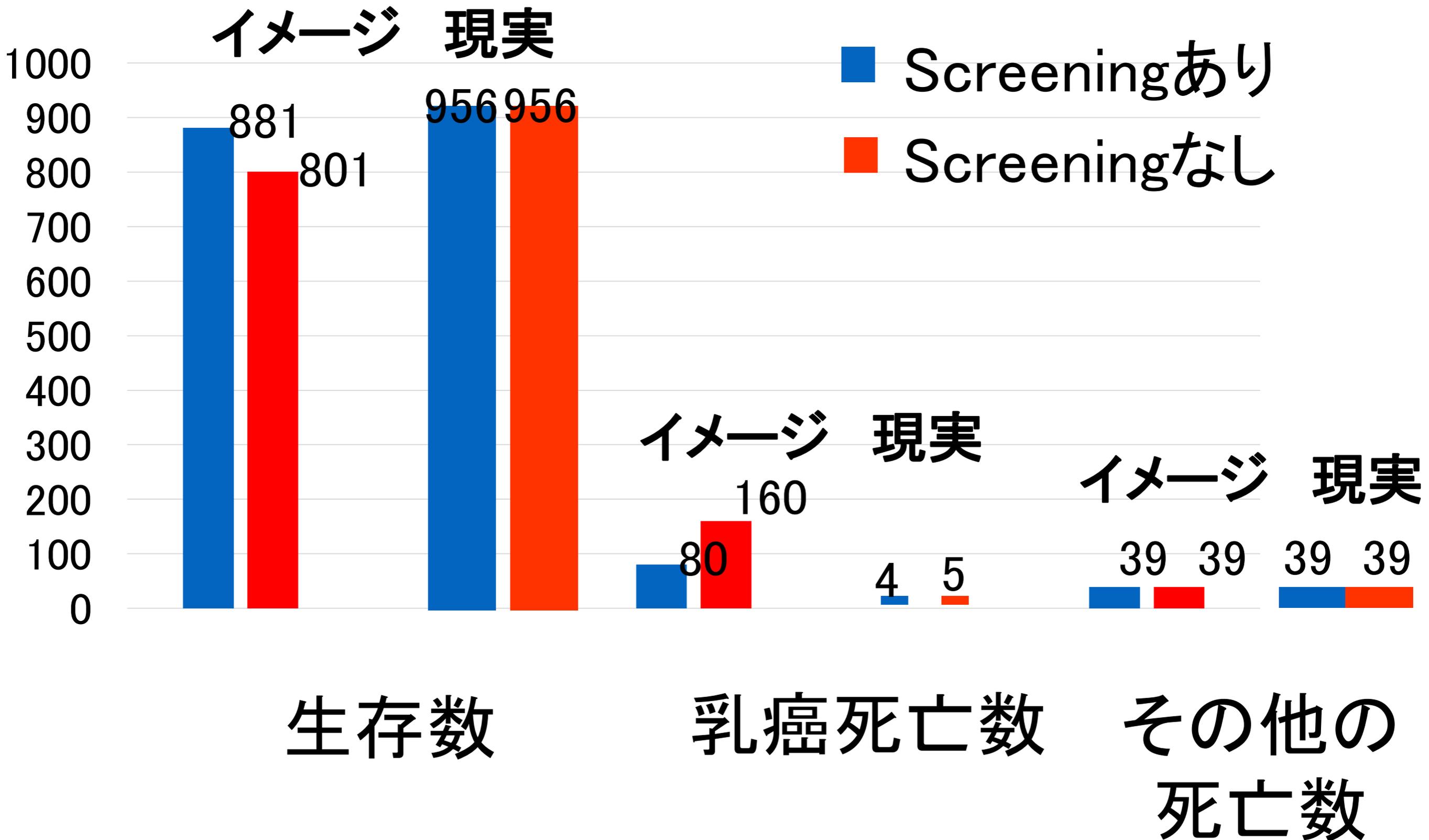
乳癌死亡	0.3-3.2人減少
偽警告	490-670人
必要のない生検	70-100人
必要のない手術、 化学療法、放射線	3-14人

Abolishing Mammography Screening Programs?

A View from the Swiss Medical Board

Nikola Biller-Andorno, M.D., Ph.D., and Peter Jüni, M.D.

スイス医学会の提言



スイス医学会の提言

マンモグラムによるスクリーニング

- 新たに導入しないように勧告。
- 今行っているプログラムも期限を設ける。
- マンモグラムのいい点、悪い点を正直に説明する必要がある！

マンモグラムに関する勧告

	頻度	40-49	50-69	70歳以上
日本乳癌学会		Yes	Yes	50歳以上と なっている。
US preventive services Task Force2009	2年	個別化	Yes	Yes, to age 75
カナダ 予防 2011	2-3 年	しないこ とを勧め る。個別 化。	Yes	Yes, to age 74
米国内科学会 2007	1-2 年	個別化	Yes	yes
米国医学会2000	1年	Y	Y	Y

膠原病

RAの治療

慢性関節リウマチの治療ガイドライン

Update

European League against Rheumatism

(EULAR) 勧告

Ann Rheum Dis 2014; 73: 492–509

DMARDをなるべく早く開始！

Disease modifying antirheumatic drugs

Synthetic chemical compound	メトトレキセート、スルファサラジン、レフルノミド
Targeted synthetic DMARD	トファシチニブ(JAK阻害剤)
Biological	TNFalpha阻害剤 Etanercept, infliximab

治療

MTX禁忌なし

MTX単剤

MTX＋スルファサラ
ジン＋ヒドロキシク
ロロキン

ロロキン

MTX禁忌あり

レフルノミドまたは

スルファサラジン

または

2つとも

短期間

ステロ

イド

+/-

+/-

6か月で目標に

Phase2

予後不良因子+

- RF, CCP抗体が高値
- 非常に活動性が高い
 - 早期関節障害



生物学的製剤を
加える！
TNF α 阻害剤など

予後不良因子-



- レフルノミド
- スルファサラジン
 - MTX
- 組み合わせ

6か月で目標に

Remission: ACR/EULAR

Boolean-based definition

以下のすべて

- 圧痛のある関節 ≤ 1
- 腫脹のある関節 ≤ 1
 - CRP ≤ 1 mg/dL
- Patient Global Assessment ≤ 1 (scale 0–10)

Index-based definition

Simplified Disease Activity Index Score ≤ 3.3

6か月以内に

寛解またはLow disease activity

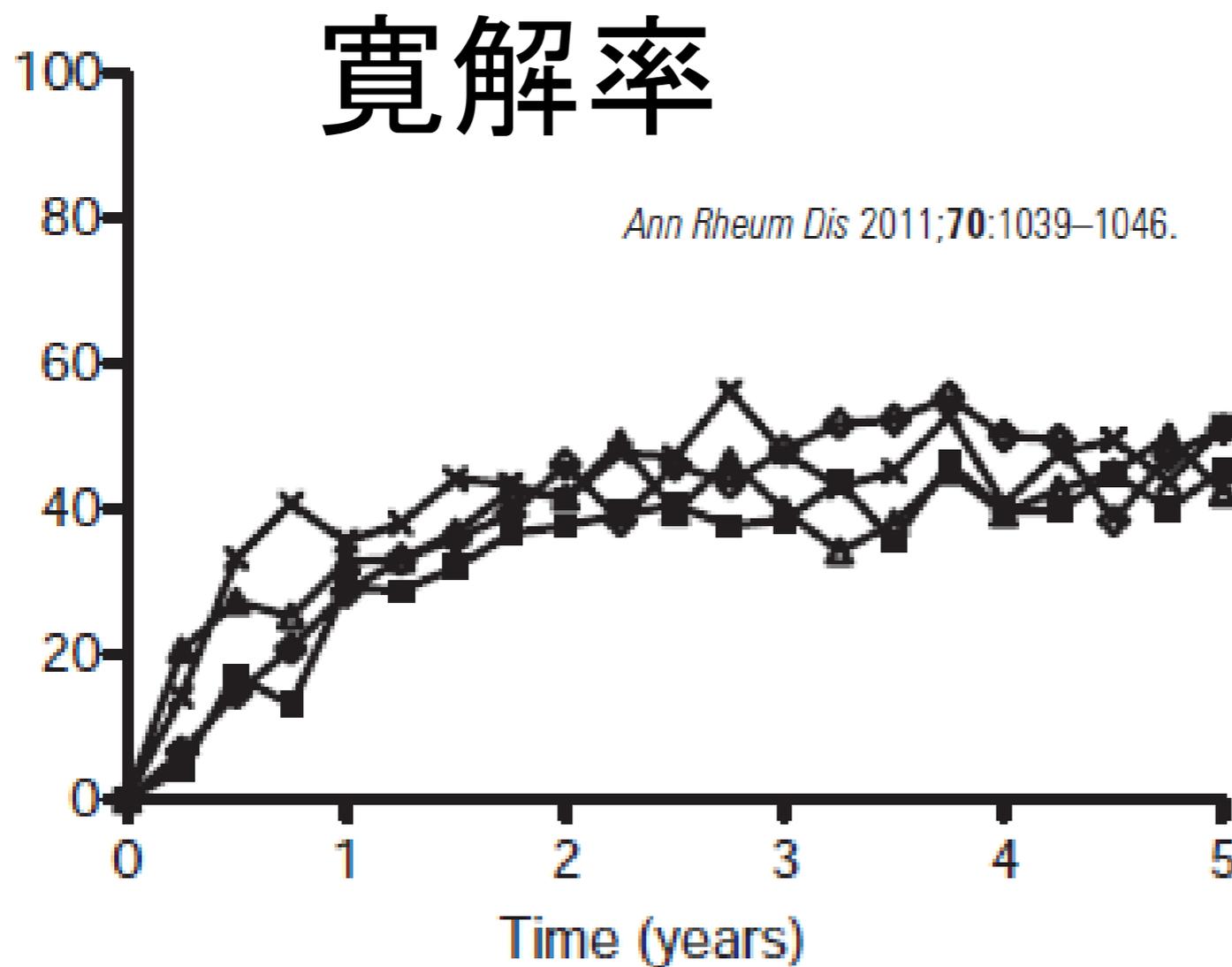
Clinical Disease Activity Index \leq 10

DAS28 $<$ 3.2

Simplified Disease Activity Index \leq 11

The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study

最初から単剤vs2-3剤 vs生物学的製剤?



差がない。

効果を確認めながらステップアップでもよい。

腫瘍

1. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of Canadian national Breast Screening Study

BMJ 2014; 348:366

乳癌検診は乳癌での死亡を減らさない。

2. Parenteral hydration in patients with advanced cancer

J Clin Oncol 31: 111-118

末期がん患者へのNs1L輸液は脱水症状、QOL、生存期間いずれも改善しない

3. Phase II Randomised study of Trastuzumab emtansine vs. Trastuzumab plus docetaxel in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2013;31: 1157-63

トラスツズマブ-エムタンシンは無増悪生存期間を延長し、副作用は従来の治療より少なかった。

膠原病

4. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. NEJM 2013; 369: 307-318

Triple Tx(MTX+スルファサラジン+ヒドロキシクロロキン)

はエタネルセプト+MTXに非劣性

5. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2013;369: 417-27

重症ANCA関連血管炎に対してリツキサンは寛解導入、寛解維持両者とも従来免疫抑制剤に対し非劣勢