

# 4. 薬物性潰瘍

# 1 NSAIDs 潰瘍

## 【病 態】

### クリニカルクエスチョン

**CQ4-01** NSAIDs による上部消化管傷害の病態は？

### ステートメント

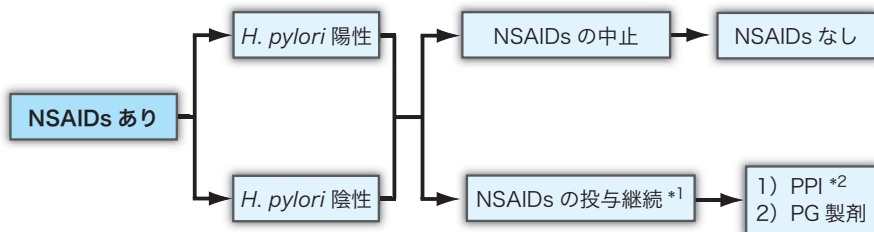
NSAIDs による上部消化管傷害の病態は、粘膜に対する直接作用と吸収され血中を介しての COX (シクロオキシゲナーゼ) 阻害による胃粘膜の内因性 PG (プロスタグランジン) 減少からの粘膜防御能の減弱をきたすことに起因する。直接作用としては、繁用されている多くは酸性 NSAIDs であり、胃内の強酸性環境下では非イオン化状態 (脂溶性) となり、細胞膜を透過し上皮細胞内に蓄積し障害をきたす機序である。臨床的により重要な傷害機序は、細胞膜の構成成分であるアラキドン酸代謝を司る COX 阻害である。その結果、代謝産物である PG の産生が抑制される。生理的に存在する PG は粘液産生・分泌促進、重炭酸分泌促進、粘膜血流増加などの粘膜防御に大きく関与しており、産生抑制により粘膜傷害が惹起される。COX には COX-1 と COX-2 の 2 つのサブタイプがあり、前者は胃粘膜、腎、血小板などで構成的に作用しており、後者はマクロファージなどでサイトカインなどにより誘導され炎症や細胞増殖に関与する<sup>1)</sup>。

## 【治療】

### ガイドラインによる診療指針

NSAIDs は中止し、抗潰瘍薬を投与する。NSAIDs の中止が不可能ならば PPI あるいは PG 製剤を投与する。

### フローチャート



\*1 : 禁忌である、中止不能のため、止むを得ず投与する場合。

\*2 : 胃潰瘍は 8 週、十二指腸潰瘍は 6 週まで。

### クリニカルクエスチョン

**CQ4-02** NSAIDs を服用する患者は服用しない患者と比べて、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは高いか？

**CQ4-03** NSAIDs 潰瘍の治療はどうするか？

**CQ4-04** *H. pylori* 除菌治療は他の治療法と比べて、NSAIDs 潰瘍の治療率を高めるか？

## ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-02 NSAIDs を服用する患者は服用しない患者と比べて、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは高いか？				
NSAIDs 服用により、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは明らかに高まる。	/	I	I	/
CQ4-03 NSAIDs 潰瘍の治療はどうか？				
NSAIDs は中止し、抗潰瘍薬を投与する。	B	II	なし	可
NSAIDs 中止が不可能ならば **、PPI あるいは PG 製剤を投与する。	B	II	なし	PPI：可* PG：可
CQ4-04 <i>H. pylori</i> 除菌治療は他の治療法と比べて、NSAIDs 潰瘍の治療率を高めるか？				
NSAIDs 服用に伴い発症した潰瘍に対して <i>H. pylori</i> 除菌は治療率を改善させる。	C2	II	なし	可

\*：十二指腸潰瘍 6 週まで、胃潰瘍 8 週まで。

\*\*：潰瘍のある場合、NSAIDs は禁忌である。

## ステートメントの根拠

### 1. NSAIDs を服用する患者は服用しない患者と比べて、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは高いか？ [CQ4-02]

海外のメタアナリシスでは NSAIDs (-) / *H. pylori* (-) の潰瘍発生リスクを 1 とすると、オッズ比は *H. pylori* (+) では 18.1, NSAIDs (+) では 19.4, NSAIDs (+) / *H. pylori* (+) では 61.1 と著明に増大する。上部消化管出血のリスクは同様に両者 (-) を 1 とすると、*H. pylori* (+) では 1.79, NSAIDs (+) では 4.85, NSAIDs (+) / *H. pylori* (+) では 6.13 であった<sup>2)</sup>。日本のケースコントロール研究でも、上部消化管出血のリスクは、*H. pylori* (+) では 5.4, NSAIDs (+) では 4.1, NSAIDs (+) / *H. pylori* (+) では 10.4 であった<sup>3)</sup>。以上のように海外、日本の報告ともに NSAIDs と *H. pylori* は相加的に上部消化管出血のリスクを高める。

## 2. NSAIDs 潰瘍の治療はどうか？ [CQ4-03, 4-04]

### a. NSAIDs の中止による治癒率

NSAIDs 内服中にみられる胃潰瘍，十二指腸潰瘍は NSAIDs 中止のみで高率に治癒する（胃潰瘍の治癒率；4週：47～61%，8週：90%，十二指腸潰瘍の治癒率；4週：42%）<sup>4,5)</sup>。NSAIDs の中止または継続による塩酸ラニチジン 300mg/日投与での4週治癒率は，胃潰瘍では有意差がなかったが，十二指腸潰瘍では中止により有意に治癒率が上昇した<sup>5)</sup>。塩酸ラニチジン 300mg/日投与での他の報告では，胃潰瘍，十二指腸潰瘍ともに4週治癒率では差がなかったが8週治癒率は NSAIDs 中止により上昇した<sup>6)</sup>。

### b. NSAIDs 継続投与下での治癒率

#### 1) PG 製剤

PG 製剤であるエンプロステル 75 $\mu$ g，105 $\mu$ g/日投与，ミソプロストール 800 $\mu$ g/日投与での胃潰瘍，十二指腸潰瘍の治癒率はプラセボに比して有意に高率であった<sup>7,8)</sup>。

#### 2) H<sub>2</sub>RA

高用量の H<sub>2</sub>RA（ファモチジン 80mg/日，ニザチジン 600mg/日）投与での有用性が示されているが，プラセボとの比較がなされていない<sup>9,10)</sup>。

#### 3) PPI

PPI と H<sub>2</sub>RA（オメプラゾール 20mg，40mg/日 vs ラニチジン 300mg/日<sup>8)</sup> およびランソプラゾール 15mg，30mg/日 vs ラニチジン 300mg/日<sup>12,13)</sup>），PPI と PG 製剤（オメプラゾール 20mg，40mg/日 vs ミソプロストール 800 $\mu$ g/日<sup>14)</sup>）および PPI と粘膜防御因子増強薬（オメプラゾール 20mg/日 vs スクラルファート 4g/日<sup>15)</sup>）の比較試験ではいずれも胃潰瘍，十二指腸潰瘍で PPI の治癒率が勝っていた。

PPI と H<sub>2</sub>RA（エソメプラゾール 20mg，40mg/日 vs ラニチジン 300mg/日）の比較試験で，4週治癒率では PPI が勝っていたが，8週治癒率では差がなかったとの報告もある<sup>16)</sup>。

#### 4) 粘膜防御因子増強薬

スクラルファート 4g/日投与での検討がなされているが，H<sub>2</sub>RA（ラニチジン 300mg/日）との比較<sup>17)</sup>では9週での治癒率は同等であるが，症例数が少なく信憑性に乏しい。PPI との比較では前述したように PPI の治癒率が勝っていた<sup>15)</sup>。

### c. *H. pylori* 除菌と NSAIDs 潰瘍治療

NSAIDs 継続投与下での潰瘍治癒率は，*H. pylori* 感染の有無に影響されないとされている<sup>11)</sup>。さらに *H. pylori* 除菌は NSAIDs 潰瘍治療に影響を与えないとする報告が多い<sup>18,19)</sup>。治癒が遅延するとの報告<sup>20)</sup>もあるが，少なくとも治癒を促進するとの報告はなく推奨できない。

## 【予 防】

## ガイドラインによる診療指針

NSAIDs 潰瘍の予防には、高用量の NSAIDs の投与を避け、PG 製剤、PPI、H<sub>2</sub>RA を併用する。

## クリニカルクエスチョン

- CQ4-05** NSAIDs の種類によって潰瘍発生率に差があるか？  
**CQ4-06** NSAIDs の投与量によって潰瘍発生率に差があるか？  
**CQ4-07** NSAIDs の経口投与と坐薬で潰瘍発生率に差があるか？  
**CQ4-08** NSAIDs の単剤投与と多剤投与で潰瘍発生率に差があるか？  
**CQ4-09** *H. pylori* 陽性の場合、除菌治療すべきか？  
**CQ4-10** 短期投与（3 ヶ月未満）での一次予防はどうか？  
**CQ4-11** 長期投与（3 ヶ月以上）での一次予防はどうか？  
**CQ4-12** 高リスク群の一次予防はどうか？  
**CQ4-13** 高リスク群の二次予防はどうか？

## ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-05 NSAIDs の種類によって潰瘍発生率に差があるか？				
NSAIDs 潰瘍* の発生率は薬物の種類により差があるので留意する。	B	I	なし	
COX-2 選択的阻害薬では従来の NSAIDs に比して潰瘍発生が軽減される。	A	I	なし	可
CQ4-06 NSAIDs の投与量によって潰瘍発生率に差があるか？				
NSAIDs 潰瘍の発生率は NSAIDs の投与量に依存するので高用量は避ける。	B	I	なし	

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-07 NSAIDs の経口投与と坐薬で潰瘍発生率に差があるか？				
NSAIDs 坐薬が経口薬に比して潰瘍発生率が低い。	C2	Ⅲ	なし	可
CQ4-08 NSAIDs の単剤投与と多剤投与で潰瘍発生率に差があるか？				
NSAIDs 潰瘍の発生は多剤投与により増加するので避ける。	B	I	なし	可
CQ4-09 <i>H. pylori</i> 陽性の場合，除菌治療すべきか？				
NSAIDs 投与開始予定例（NSAID-naive）での潰瘍発生防止のため， <i>H. pylori</i> 除菌を勧める。	B	I	なし	可 **
NSAIDs 投与中での潰瘍発生防止のため <i>H. pylori</i> 除菌を勧める	C2	I	なし	可 **
CQ4-10 短期投与（3 ヶ月未満）での一次予防はどうするか？				
NSAIDs の短期投与での胃潰瘍発生の予防には PG 製剤，PPI が有効である。	B	Ⅱ	なし	一部可 ****
NSAIDs の短期投与での十二指腸潰瘍発生の予防には PG 製剤，PPI，H <sub>2</sub> RA が有効である。	B	Ⅱ	なし	一部可 ****
防御因子増強薬の一部は PG 製剤と同等の予防効果が期待できる。	C1	Ⅱ	なし	不可
CQ4-11 長期投与（3 ヶ月以上）での一次予防はどうするか？				
NSAIDs 長期投与（3 ヶ月以上）での潰瘍発生の予防には PG 製剤，PPI あるいは高用量の H <sub>2</sub> RA が有効である。	A	I	なし	一部可 ****
CQ4-12 高リスク群の一次予防はどうするか？				
高リスク群 *** での NSAIDs 潰瘍の予防には PG 製剤，PPI が有効である。	A	I	なし	一部可 ****
CQ4-13 高リスク群の二次予防はどうするか？				
高リスク群での NSAIDs 潰瘍の再発予防には PG 製剤，PPI が有効である。	A	I	なし	一部可 ****

\*：NSAIDs 潰瘍＝NSAIDs 起因性胃潰瘍および十二指腸潰瘍

\*\*：潰瘍の既往があれば可

\*\*\*：高リスク群＝高齢・消化性潰瘍の既往

\*\*\*\*：PPI（ランソプラゾール）において効能追加承認（2010年8月。投与開始に際しては胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往を確認すること）

## ステートメントの根拠

### 1. NSAIDsの種類によって潰瘍発生率に差があるか？ [CQ4-05]

12件の研究で14種類のNSAIDsにおける出血性、穿孔性潰瘍の各薬物間でのリスクがメタアナリシスから示されている。この結果、イブプロフェンを1とすると3倍から5倍、最高では11倍に及んでいた<sup>21)</sup>。COX-2選択的阻害薬と非選択的薬剤と比較したシステムティックレビューによると、COX-2阻害薬は明らかに非選択的NSAIDsに比べ、潰瘍発生率および出血を含む潰瘍合併症が減少していた<sup>22)</sup>。

### 2. NSAIDsの投与量によって潰瘍発生率に差があるか？ [CQ4-06]

5件の研究で3種類のNSAIDsにおける出血性、穿孔性潰瘍の用量によるリスクがメタアナリシスから示されている。この結果、用量依存性に傷害のリスクが増加していた<sup>21)</sup>。

### 3. NSAIDsの経口投与と坐薬で潰瘍発生率に差があるか？ [CQ4-07]

健常ボランティアにナプロキサンを経口投与した群と坐薬で投与した群で粘膜傷害度を検討した成績では、28日以内では経口投与のほうが傷害が多かったが、長期的な結果については不明である。潰瘍発生率も示されていない<sup>23)</sup>。

### 4. NSAIDsの単剤投与と多剤投与で潰瘍発生率に差があるか？ [CQ4-08]

前述したように、5件の研究で3種類のNSAIDsにおける出血性、穿孔性潰瘍の用量によるリスクがメタアナリシスから示されている。この結果、用量依存性に傷害のリスクが増加していた<sup>21)</sup>。

### 5. *H. pylori*陽性の場合、除菌治療すべきか？ [CQ4-09]

NSAIDs開始予定者(NSAID-naïve)での除菌の有用性は、除菌後8週での成績<sup>24)</sup>と6ヵ月での成績<sup>25)</sup>がChanらにより報告されている。前者はナプロキサン単独と除菌後にナプロキサンを投与し比較しているが、潰瘍発生率は各々26%、7%でありNSAIDs投与前の除菌治療が有効であった。後者はプラセボと除菌治療での比較であるが、潰瘍発生率は各々34.4%、12.1%であり除菌治療が有効であった。一方、NSAIDs継続投与中では有意な予防効果はなく<sup>26)</sup>、PPI投与のほうが有用とされている<sup>27-29)</sup>。さらには潰瘍治癒が遅延するとの報告もある<sup>20)</sup>。これらの結果をまとめたメタアナリシス<sup>30)</sup>の結果からは、NSAIDs投与



例の全体では、除菌治療により潰瘍発生は減少するが、NSAIDs 開始予定者 (NSAID-naïve) での効果は明白であるものの、NSAIDs 継続投与中での効果は期待できず、PPI の投与が有効であると結論づけている。

## 6. 短期投与 (3 ヶ月未満) での一次予防はどうか? [CQ4-10]

PG 製剤 (ミソプロストール 800  $\mu\text{g}/\text{日}$ )<sup>31)</sup>, PPI (オメプラゾール 20mg/日)<sup>32)</sup> では NSAIDs 短期投与での胃潰瘍, 十二指腸潰瘍への予防効果を認めるが, H<sub>2</sub>RA (ラニチジン 300mg/日) では十二指腸潰瘍に対する予防効果が強い<sup>33)</sup>. レバミピド 300mg/日での NSAIDs 潰瘍予防試験において, 12 週間の観察で胃潰瘍, 十二指腸潰瘍の予防効果はミソプロストール 600  $\mu\text{g}/\text{日}$  と同等であることが示されており, 効果が期待できる<sup>34)</sup>. NSAIDs が 3 週間以上投与されている例での予防に関するシステマティックレビューにおいて, 出血などの潰瘍合併症の予防は PG 製剤, 症状を有する胃潰瘍, 十二指腸潰瘍の予防には PPI, PG 製剤, 内視鏡的な胃潰瘍, 十二指腸潰瘍の予防には PPI, PG 製剤および高用量 H<sub>2</sub>RA が有効と示されている<sup>22)</sup>.

## 7. 長期投与 (3 ヶ月以上) での一次予防, 高リスク群での一次・二次予防はどうか? [CQ4-11, CQ4-12, CQ4-13]

NSAIDs 潰瘍の予防効果は, PG 製剤 (ミソプロストール 400~800  $\mu\text{g}/\text{日}$ )<sup>35-42)</sup>, PPI (オメプラゾール 20mg, 40mg/日, ランソプラゾール 15mg, 30mg/日)<sup>11,32,43)</sup> および高用量 H<sub>2</sub>RA (ファモチジン 80mg/日)<sup>44)</sup> で多くの RCT やメタアナリシスにより明白である. PG 製剤<sup>45)</sup>, PPI<sup>46)</sup> は高リスク群 (高齢または消化性潰瘍の既往) 症例での一次予防効果を認めるが, H<sub>2</sub>RA では高リスク群への効果はプラセボと差がなかった<sup>47)</sup>.

## 【低用量アスピリン (LDA)】

### ガイドラインによる診療指針

LDA を服用する患者は消化性潰瘍の発症率、有病率が高いが、潰瘍発生への有効な一次予防法に関するエビデンスは得られていない\*。一方で、LDA を服用する患者では上部消化管出血リスクおよび頻度が高く、上部消化管出血の発症率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効である。さらに、LDA による上部消化管出血の再発抑制には、除菌に加えてPPIの投与が有効である。

LDA と NSAIDs の併用は出血リスクを高め、また、LDA 常用者に COX-2 選択的阻害薬を用いた場合、通常の NSAIDs を併用する場合に比べ消化管に対する潰瘍および出血リスクは下げるが注意を要する。LDA、NSAIDs 併用による出血リスクの増加に対する予防が必要と思われるが、どのように予防するかについて明らかなエビデンスは得られていない。

\*：ガイドラインの文献収集終了後の2008年と2009年に、Am J Gastroenterol および Lancet にそれぞれエソメプラゾールおよびファモチジンはLDA起因性消化性潰瘍発症の一次予防に有用であると報告されている。

### クリニカルクエスチョン

- CQ4-14** LDA を服用する患者では服用しない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が高いか？
- CQ4-15** LDA を服用する患者ではどのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が低くなるか？
- CQ4-16** LDA を服用する患者では服用しない患者に比べ、上部消化管出血リスク、頻度は高いか？
- CQ4-17** LDA を服用する患者はどのような併用薬を用いれば、併用薬のない場合と比べ、上部消化管出血発症率、有病率が低くなるか？
- CQ4-18** 上部消化管出血既往歴がある患者がLDAを服用する場合、どのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ上部消化管再出血率が低くなるか？
- CQ4-19** LDA 常用者における NSAIDs 投与は潰瘍発症のリスクを上げるのか？

**CQ4-20** LDA 常用者における COX-2 選択的阻害薬は通常の NSAIDs より潰瘍リスクを下げるのか？

**CQ4-21** LDA 常用者における NSAIDs 併用時の潰瘍予防法はあるか？

## ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-14 LDA を服用する患者では服用しない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が高いか？				
LDA を服用する患者は消化性潰瘍発症率、有病率が高い。	/	IV	なし	/
CQ4-15 LDA を服用する患者ではどのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が低くなるか？				
LDA 服用者の潰瘍発生への有効な一次予防法に関するエビデンスは得られていない。 <sup>*1</sup>	/	なし	なし	/
CQ4-16 LDA を服用する患者では服用しない患者に比べ、上部消化管出血リスク、頻度は高いか？				
LDA を服用する患者では上部消化管出血リスク、頻度が高い。	/	I	IV	/
CQ4-17 LDA を服用する患者はどのような併用薬を用いれば、併用薬のない場合と比べ、上部消化管出血発症率、有病率が低くなるか？				
LDA による上部消化管出血の発症率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効である。	C1	IV	なし	一部可 <sup>*2</sup> (予防投与の適用なし)
CQ4-18 上部消化管出血既往歴がある患者が LDA を服用する場合、どのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ上部消化管再出血率が低くなるか？				
LDA による上部消化管出血の再発抑制には、除菌単独療法に比べ、除菌に加えて PPI を投与するほうが有効である。	B	II	なし	一部可 <sup>*3</sup>

\*1：今回の文献検索期間以降に PPI および H<sub>2</sub>RA で有効性を示す論文が報告されている。

\*2：本文解説参照。

\*3：PPI（ランソプラゾール）において効能追加承認（2010年7月。投与開始に際しては胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往を確認すること）

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-19 LDA 常用者における NSAIDs 投与は潰瘍発症のリスクを上げるのか？				
LDA と NSAIDs の併用は出血リスクを高める。		IV	なし	
CQ4-20 LDA 常用者における COX-2 選択的阻害薬は通常の NSAIDs より潰瘍リスクを下げるのか？				
LDA 常用者に COX-2 選択的阻害薬を用いても LDA 常用者に通常の NSAIDs を併用する場合に比べて消化管に対する潰瘍および出血のリスクを下げるが注意を要する。		I	なし	
CQ4-21 LDA 常用者における NSAIDs 併用時の潰瘍予防法はあるか？				
LDA, NSAIDs 併用による出血リスクの増加に対する予防が必要と思われるが、どのように予防するかについて明らかなエビデンスは得られていない。	C1	なし	なし	不可

## ステートメントの根拠

### 1. LDA を服用する患者では服用しない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が高いか？ [CQ4-14]

LDA を服用している症例における上部消化管傷害の頻度について内視鏡的な検討を行った成績では、潰瘍の頻度は約 11% との調査がある<sup>48)</sup> が、出血リスクや出血頻度とは異なり潰瘍発症率だけをみた報告は少ない。LDA を服用している症例における上部消化管傷害の頻度について内視鏡的な検討を行った成績では、消化管粘膜傷害全体としてみると非常に高率に発症しているとの報告<sup>48,49)</sup> もあり今後の検討課題である。

### 2. LDA を服用する患者ではどのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が低くなるか？ [CQ4-15]

現在のところ LDA 服用者の潰瘍発症一次予防に関するエビデンスは 2007 年までの文献では得られていないが、ガイドラインの文献収集終了後の 2008 年と 2009 年に、Am J Gastroenterol および Lancet にそれぞれエソメプラゾールおよびファモチジンは LDA 起因性消化性潰瘍発症の一次予防に有用であると報告されている。

### 3. LDA を服用する患者では服用しない患者に比べ、上部消化管出血リスク、頻度は高いか？ [CQ4-16]

消化性潰瘍および出血を含む消化管合併症の発症率は LDA の投与により高まることが示されている<sup>50)</sup>。日本における検討では LDA による消化管出血は NSAIDs 全般および日本での処方頻度の高いロキソプロフェンと同等であり、日本人では出血のリスクは欧米人に比して高いことが示唆される<sup>3)</sup>。LDA を長期に服用している場合、年 1% の割合で消化管出血が生じる可能性を報告している<sup>51)</sup>。メタアナリシスでの検討では LDA による消化管出血のリスクは 1.68 から 2.5 倍となっている<sup>52-54)</sup>。以上より、LDA を服用する患者は、上部消化管出血リスク、頻度は高いといえる。

### 4. LDA を服用する患者はどのような併用薬を用いれば、併用薬のない場合と比べ、上部消化管出血発症率、有病率が低くなるか？ [CQ4-17]

LDA を服用する 903 名の平均 45 ヶ月の追跡調査に関するコホート研究では、1.2% の患者に出血を認め、酸分泌抑制薬投与患者では出血病変が抑制されることが示され、上部消化管出血をきたした症例と対照の症例対照研究においても、出血患者の服薬状況から H<sub>2</sub>RA 拮抗薬、PPI の有効性が報告されている<sup>51,55,56)</sup>。LAD を服用する患者において、逆流性食道炎が診断されている場合は、酸分泌抑制薬の併用は可能である。

### 5. 上部消化管出血既往歴がある患者が LDA を服用する場合、どのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ上部消化管再出血率が低くなるか？ [CQ4-18]

上部消化管出血既往歴がある患者が LDA を服用すると、消化性潰瘍および出血を含む消化管合併症の発症率が高まることが示されている<sup>50)</sup>。さらに、LDA により上部消化管出血をきたした例において、Chan らは治癒後 6 ヶ月以内の消化性潰瘍からの再出血は *H. pylori* 除菌群では 3.5% であり、オメプラゾール投与群の 1.7% と同等であり、RCT により *H. pylori* 除菌による出血の再発予防効果が示されている<sup>28)</sup>。さらに、その後 Lai らは、出血を伴う消化性潰瘍の治癒後 8 週以内の再発は *H. pylori* 除菌 + プラセボ群で 46.7% と高いが、*H. pylori* 除菌 + ランソプラゾール群で 5.6% と有意に抑制されていると報告しており、*H. pylori* 除菌後に発生する LDA による出血性潰瘍再発は PPI により有意に抑制されることを示している<sup>57)</sup>。さらに、LDA と NSAIDs の併用例においても PPI の併用は PG 製剤と同様の再発予防効果が確認されている<sup>58)</sup>。したがって、LDA 潰瘍出血という合併症の重篤さを考慮すると、LDA による上部消化管出血の再発予防には *H. pylori* 除菌、あるいは PPI 投与が有効であるが、除菌単独療法に比べ、除菌に加えて PPI を投与するほうが有効である。

## 6. LDA 常用者における NSAIDs 投与は潰瘍発症のリスクを上げるのか？ [CQ4-19]

LDA と NSAIDs の併用では、上部消化管出血をきたした症例 1,122 例のうち NSAIDs 服用者 317 例と NSAIDs 服用対照例 187 例の LDA 服薬状況の解析から、LDA は NSAIDs の出血リスクを 3.1 倍増加させることが報告されている<sup>56)</sup>。また、LDA 服用患者 27,694 例における検討で LDA と NSAIDs の併用は上部消化管出血の発症のリスクを高めると報告している<sup>59)</sup>。さらに、LDA と抗血小板薬の併用における検討では、重篤な消化管出血をきたした群は、対照と比較して LDA 単独投与および複数の抗血小板薬を服用していることが示されている<sup>60)</sup>。以上より、LDA 常用者における NSAIDs 投与は潰瘍発症のリスクの増大を認める。

## 7. LDA 常用者における COX-2 選択的阻害薬は通常の NSAIDs より潰瘍リスクを下げるのか？ [CQ4-20]

CLASS 試験の結果によると、COX-2 選択的阻害薬は LDA との併用により消化管に対する潰瘍のリスクを下げないことが報告されている<sup>61)</sup>。また、COX-2 選択的阻害薬と LDA を用いた場合の潰瘍発生は、従来の NSAIDs と変わらないことも報告されている<sup>62)</sup>。COX-2 選択的阻害薬の利点のアスピリンの併用により消失することは、ケースコントロール研究でも示唆されている。上部消化管出血に対するコキシブ系薬剤の相対危険度は 1.0 で非服用者と差がなかったが非選択的 NSAIDs は 5.3 と明らかに傷害性が高い。しかし、こうしたコキシブ系薬剤と LDA の併用により相対危険度は非選択的 NSAIDs と同程度になってしまう<sup>63)</sup>。また、LDA 服用者に COX-2 選択的阻害薬を用いた場合、COX-2 選択的阻害薬単独投与に比べ、消化性潰瘍発症率は増加するが、この潰瘍発症率は LDA に通常の NSAIDs を併用する場合より低い<sup>64)</sup>。しかし、LDA 服用者の心血管系リスクおよび消化管傷害リスクを考慮した NSAIDs と LDA の併用に関する十分なエビデンスはいまだ得られていないが単独投与よりリスクは上がるため注意すべきである。

## 8. LDA 常用者における NSAIDs 併用時の潰瘍予防法はあるか？ [CQ4-21]

LDA と NSAIDs を併用すると出血潰瘍リスクが上がるとする疫学研究がある<sup>56,59)</sup>。また、LDA と NSAIDs の併用により LDA 単独に比べ胃潰瘍発症率が上がるとする RCT がある<sup>62)</sup>。一方、NSAIDs 潰瘍の予防には PPI や PG 製剤が有効であるとする報告があるものの、LDA と NSAIDs 併用による潰瘍発症に対する予防に関する報告はない。一般的に心筋梗塞、脳梗塞の予防のため LDA を必要とする患者は高齢者が多く、さらに NSAIDs を併用する患者はこれら疫学研究から胃十二指腸潰瘍、出血性潰瘍高リスク群と考えられ、NSAIDs 潰瘍の予防が必要と思われる。

## 【COX-2 選択的阻害薬】

### ガイドラインによる診療指針

NSAIDs 潰瘍予防に COX-2 選択的阻害薬は有用である。NSAIDs 使用は COX-2 選択的阻害薬であれ、非選択的 NSAIDs であれ心筋梗塞などの心血管イベントリスクを増加させるので、心血管イベントリスクのある患者の使用には注意を要する。

### クリニカルクエスチョン

**CQ4-22** COX-2 選択的阻害薬は潰瘍発生を減少させるか？

**CQ4-23** COX-2 選択的阻害薬は心・血管系へのリスクを増加させるか？

**CQ4-24** 通常の NSAIDs を服用する患者は服用しない場合と比べて、心血管イベントのリスク、頻度が高いか？

### ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-22 COX-2 選択的阻害薬は潰瘍発生を減少させるか？				
NSAIDs 潰瘍予防に COX-2 選択的阻害薬は有用である。	A	I	なし	可
CQ4-23 COX-2 選択的阻害薬は心・血管系へのリスクを増加させるか？				
COX-2 選択的阻害薬の長期的な使用で心筋梗塞などの心血管イベントが増加するので、心血管イベントのリスクのある患者の使用には注意を要する。	B	II	なし	可



ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-24 通常のNSAIDsを服用する患者は服用しない場合と比べて、心血管イベントのリスク、頻度が高いか？				
通常のNSAIDsを服用する患者は服用しない場合と比べて、心血管イベントのリスク、頻度が高いので、心血管イベントのリスクのある患者の使用には注意を要する。	A	I	なし	可

## ステートメントの根拠

### 1. COX-2 選択的阻害薬は潰瘍発生を減少させるか？ [CQ4-22]

COX-2 選択的阻害薬であるセレコキシブとロフェコキシブは、炎症の抑制に関しては従来のNSAIDsと同等である一方で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の発生率は低率であった<sup>65-67</sup>。その後の検討でも、ロフェコキシブ<sup>68</sup>のみならずバルデコキシブ<sup>69,70</sup>、ルミラコキシブ<sup>71,72</sup>、エトリコキシブ<sup>73,74</sup>でも報告されている。また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の再出血に関しては、従来のNSAIDs + PPIの併用とCOX-2選択的阻害薬を比較した場合、同等に潰瘍の再出血<sup>75,76</sup>を完全ではないが予防すると報告されている。また、消化管に対する安全性についてロフェコキシブの大規模臨床試験(VIGOR試験)があり、低用量アスピリン(LDA)の非服用者における潰瘍発生率および出血を含む潰瘍合併症は対照薬のナプロキセンより有意に少ないことが確認された<sup>77</sup>。さらに、消化管の副作用についてのシステマティックレビューによると、COX-2選択的阻害薬と非選択的薬剤と比較検討すると、COX-2選択的阻害薬は明らかに非選択的NSAIDsに比べ、潰瘍発生率および出血を含む潰瘍合併症が減少している<sup>22</sup>。これらの報告から、COX-2選択的阻害薬はNSAIDs潰瘍予防の選択肢として有用と考えられる。

### 2. COX-2 選択的阻害薬は心・血管系へのリスクを増加させるか？ [CQ4-23]

VIGOR試験で急性心筋梗塞の発症はナプロキセン4例(0.1%)に対してロフェコキシブ20例(0.5%)であった<sup>77</sup>。また、腫瘍予防を目的とした大規模臨床試験(APPROVe試験)



において、ロフェコキシブ投与群では、プラセボ群に比し18ヵ月後より心血管イベントの発生率(血栓症)が有意に高く(約2倍)なることが示された<sup>78)</sup>。CLASS試験ではセレコキシブの心血管イベントのリスクは非選択的NSAIDsと差はなかったが<sup>61)</sup>、セレコキシブによる大腸腫瘍予防試験(APC試験)では、平均治療期間33ヵ月目に、セレコキシブはプラセボ群に比し有意に心血管イベントの発生率を高めることが示され、心血管イベントのリスクの増大が用量依存的に生じた<sup>79)</sup>。また、COX-2選択的阻害薬ルミラコキシブの心血管イベントのリスクは非選択的NSAIDsと同等であり<sup>72)</sup>、非選択的NSAIDsとCOX-2選択的阻害薬の心血管イベントのリスクを直接比較することを目的とした試験(MEDAL研究)によるとアテローム血栓性冠動脈疾患の既往により、エトリコキシブとジクロフェナクの心血管イベントのリスクはともに3倍に増大した<sup>80)</sup>。さらに、他のCOX-2選択的阻害薬の中長期的な使用で心筋梗塞などの心血管イベントの増加が報告されている<sup>81,82)</sup>。日本で利用可能なCOX-2選択的阻害薬(セレコキシブ)も心血管イベントのリスクの頻度はロキソプロフェンナトリウムと同等とされている<sup>61,83)</sup>。したがって、心血管イベントのリスクのある患者の長期的な使用には注意を要する。

### 3. 通常のNSAIDsを服用する患者は服用しない場合と比べて、心血管イベントのリスク、頻度が高いか？ [CQ4-24]

非選択的NSAIDsについて心血管イベントのリスクの可能性を示唆した報告としてUK QRESEARCH(コホート研究)があり、COX-2選択的阻害薬だけでなく非選択的NSAIDsを含むNSAIDs全体に潜在的な心血管イベントのリスクがあることを示唆している<sup>84)</sup>。そして、従来から指摘されていたロフェコキシブに加え、代表的な非選択的NSAIDsであるジクロフェナクの心血管イベントのリスクの増加が指摘されている<sup>85)</sup>。一方で、ナプロキセンは心血管イベントのリスクの増加と関連はないとされている<sup>86)</sup>。

## 文 献

- 1) Wolfe MM, Lichtenstein, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999 ; **340** : 1888-1899 (レベルⅠ)
- 2) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet* 2002 ; **359** : 14-22 (レベルⅠ)
- 3) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 ; **62** : 765-772 (レベルⅣ b)
- 4) Jaszewski R, Graham DY, Stromatt SC. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol : a double-blind multicenter study. *Dig Dis Sci* 1992 ; **37** : 1820-1824 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 5) Tildesley G, Ehsanullah RS, Wood JR. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1993 ; **32** : 474-478 (レベルⅡ)
- 6) Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* 1991 ; **32** : 252-255 (レベルⅡ)
- 7) Sontag SJ, Schnell TG, Budiman-Mak E, et al. Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (enprostil). *Am J Gastroenterol* 1994 ; **89** : 1014-1020 (レベルⅡ)
- 8) Roth S, Agrawal N, Mahowald M, et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med* 1989 ; **149** : 775-779 (レベルⅡ)
- 9) Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997 ; **112** : 1817-1822 (レベルⅡ)
- 10) Simon B, Muller P. Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; **29** : S25-S28 (レベルⅢ)
- 11) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs : Acid Suppression Trial : Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 719-726 (レベルⅡ)
- 12) Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers : results of a double-blind, randomized, multicenter study : NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 2000 ; **160** : 1455-1461 (レベルⅡ)
- 13) Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** : 2208-2214 (レベルⅡ)
- 14) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs : Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 727-734 (レベルⅡ)

- 15) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Manzionna G, et al. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; **12** : 355-360 (レベルⅡ)
- 16) Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, et al. Clinical trial : healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy : a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; **15** : 1101-1111 (レベルⅡ)
- 17) Malchow-Moller A. Treatment of peptic ulcer induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1987 ; **22** : S87-S91 (レベルⅡ)
- 18) Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, et al. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users : response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996 ; **39** : 22-26 (レベルⅡ)
- 19) Chan FK, Sung JJ, Suen R, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? a prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; **12** : 1201-1205 (レベルⅡ)
- 20) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs : HELP NSAIDs study : Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998 ; **352** : 1016-1021 (レベルⅡ)
- 21) García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcers and risk : a collaborative meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1997 ; **26** (6 Suppl 1) : 16-20 (レベルⅠ)
- 22) Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs : systematic review. *BMJ* 2004 ; **329** : 948-958 (レベルⅠ)
- 23) Lipscomb GR, Rees WD. Gastric mucosal injury and adaptation to oral and rectal administration of naproxen. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; **10** : 133-138 (レベルⅢ)
- 24) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997 ; **350** : 975-979 (レベルⅡ)
- 25) Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs : a randomised trial. *Lancet* 2002 ; **359** : 9-13 (レベルⅡ)
- 26) de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment : double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007 ; **12** : 477-485 (レベルⅡ)
- 27) Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs : a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17** : 799-805 (レベルⅡ)
- 28) Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 967-973 (レベルⅡ)
- 29) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients : a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002 ; **51** : 329-335 (レベルⅡ)
- 30) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis : role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **21** : 1411-1418 (レベルⅠ)
- 31) Saggiaro A, Alvisi V, Blasi A, et al. Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal

- lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol* 1991 ; **23** : 119-123 (レベルⅡ)
- 32) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment : double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; **30** : 43-47 (レベルⅡ)
- 33) Robinson M, Mills RJ, Euler AR. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1991 ; **5** : 143-150 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 34) Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol : a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007 ; **40** : 148-155 (レベルⅡ)
- 35) Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RR, et al. Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers : a placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994 ; **23** : 171-176 (レベルⅡ)
- 36) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988 ; **2 (8623)** : 1277-1280 (レベルⅡ)
- 37) Raskin J, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers : a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995 ; **123** : 344-350 (レベルⅡ)
- 38) Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs : Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993 ; **119** : 257-262 (レベルⅡ)
- 39) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/ misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip : a randomized, placebo controlled trial : Arthrotec Osteoarthritis Study Group. *J Rheumatol* 1998 ; **25** : 1602-1611 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 40) Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy : clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; **31** (Suppl 1) : S54-S62 (レベルⅠ)
- 41) Agrawal NM, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer : randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991 ; **115** : 195-200 (レベルⅡ)
- 42) Graham DY, Agrawal NM, Lukasik NL, et al, NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002 ; **162** : 169-175 (レベルⅡ)
- 43) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs : Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 727-734 (レベルⅡ)
- 44) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 435-439 (レベルⅡ)
- 45) Koch M, Deiz A, Tarquini M, et al. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury : risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis* 2000 ; **32**, 138-151 (レベルⅡ)
- 46) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at high

- risk patients using non-selective NSAID and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006 ; **101** : 701-710 (レベルII)
- 47) Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1993 ; **153** : 2449-2454 (レベルII)
- 48) Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **22** : 795-801 (レベルIV b)
- 49) Niv Y, Battler A, Abuksis G, et al. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci* 2005 ; **50** : 78-80 (レベルIV b)
- 50) García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications : systemic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; **52** : 563-571 (レベルI)
- 51) Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; **16** : 1945-1953 (レベルIV a)
- 52) Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002 ; **162** : 2197-2202 (レベルI)
- 53) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin : meta-analysis. *BMJ* 2000 ; **321** : 1183-1187 (レベルI)
- 54) McQuaid KR, Laine L. Systemic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006 ; **119** : 624-638 (レベルI)
- 55) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007 ; **102** : 507-515 (レベルIV b)
- 56) Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2000 ; **343** : 834-839 (レベルIV b)
- 57) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 2033-2038 (レベルII)
- 58) Goldstein JL, Huang B, Amer F, et al. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin : results of a post Hoc subanalysis. *Clin Ther* 2004 ; **26** : 1637-1643 (レベルII)
- 59) Sørensen HT, Mellekjær L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 2218-2224 (レベルIV b)
- 60) Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding : population based case-control study. *BMJ* 2006 ; **333** : 726-728 (レベルIV b)
- 61) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000 ; **284** : 1247-1255 (レベルII)
- 62) Laine L, Maller ES, Yu C, et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition : a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004 ; **127** : 395-402 (レベルII)

- 63) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006 ; **55** : 1731-1738 (レベルⅣb)
- 64) Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin. *Lancet* 2007 ; **370** : 2138-2151 (レベルⅠ)
- 65) Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis : Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999 ; **117** : 776-783 (レベルⅡ)
- 66) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis : randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999 ; **354** : 2106-2111 (レベルⅡ)
- 67) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; **96** : 1019-1027 (レベルⅡ)
- 68) Hawkey CJ, Laine L, Simon T, et al, Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo : a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003 ; **52** : 820-826 (レベルⅡ)
- 69) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers : results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)* 2003 ; **42** : 1207-1215 (レベルⅡ)
- 70) Goldstein JL, Erisen GM, Agrawal N, et al. Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; **20** : 527-538 (レベルⅡ)
- 71) Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-fabrycy IF, et al. Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with Ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004 ; **31** : 1804-1810 (レベルⅡ)
- 72) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al, TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; **364** : 675-684 (レベルⅡ)
- 73) Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004 ; **20** : 1899-1908 (レベルⅡ)
- 74) Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003 ; **98** : 1725-1733 (レベルⅡ)
- 75) Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005 ; **118** : 1271-1278 (レベルⅡ)
- 76) Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 2104-2110 (レベルⅡ)
- 77) Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1520-

- 1528 (レベルⅡ)
- 78) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1092-1102 (レベルⅣ a) (検索式外文献)
- 79) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1071-1080 (レベルⅡ)
- 80) Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme : a randomised comparison. *Lancet* 2006 ; 368 : 1771-1781 (レベルⅡ)
- 81) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001 ; 286 : 954-959 (レベルⅡ)
- 82) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1081-1091 (レベルⅡ)
- 83) 菅原幸子. 変形性関節症におけるセレコキシブ (YM177) のロキソプロフェンナトリウムおよびプラセボを対照とする第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験. *Prog Med* 2006 ; 26 : 2911-2931 (レベルⅡ)
- 84) Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005 ; 330 : 1310-1316 (レベルⅣ b) (検索式外文献)
- 85) Mcgettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase : a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006 ; 296 : 1633-1644 (レベルⅠ)
- 86) Singh G, Wu O, Langhorne P, et al. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : R153-R161 (レベルⅠ)



## 2 その他の薬物

### クリニカルクエスチョン

**CQ4-25** NSAIDs 以外にどのような薬物が潰瘍発症のリスクを高めるか？

**CQ4-26** 糖質ステロイド投与は、消化性潰瘍発症（再発）の有意なリスクファクターか？

### ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ4-25 NSAIDs 以外にどのような薬物が潰瘍発症のリスクを高めるか？				
病態①アレンドロン酸が、リスクを高める。		II	なし	
病態②抗癌薬（シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル、ないしフルオロウラシル単独）が、リスクを高める。		II	なし	
CQ4-26 糖質ステロイド投与は、消化性潰瘍発症（再発）の有意なリスクファクターか？				
病態①コルチコステロイドは、消化性潰瘍発症のリスクを高めない。		I	なし	
病態②コルチコステロイドと NSAIDs 併用時には、NSAIDs は消化性潰瘍発症のリスクを高める。		IVb	なし	



## ステートメントの根拠

### 1. NSAIDs 以外にどのような薬物が潰瘍発症のリスクを高めるか？ [CQ4-25]

#### a. 病態①アレンドロン酸がリスクを高める

ビスホスホネート系薬剤に関して、高用量のアレンドロン酸投与時には、胃潰瘍の発生率は、保護されたアレンドロン酸群のほうが標準のアレンドロン酸群よりも有意に低かった (3.3% vs 21.4%,  $p = 0.015$ )<sup>1)</sup>。骨粗鬆症の治療に用いる用量では、胃潰瘍発症率は、リセドロン酸のほうが、アレンドロン酸よりも有意に低かった<sup>2,3)</sup>。

#### b. 病態②抗癌薬（シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル、ないしフルオロウラシル単独）が、リスクを高める

シクロホスファミド (cyclophosphamide)、メトトレキサート (methotrexate)、およびフルオロウラシル (fluorouracil) の化学療法、ないしフルオロウラシル単独の化学療法時にオメプラゾール、ラニチジンを併用すると、プラセボ群よりも潰瘍発症率が有意に低下した。この結果より、抗癌薬は消化性潰瘍の発症リスクを高めることが示されている<sup>4)</sup>。

### 2. 糖質ステロイド投与は、消化性潰瘍発症（再発）の有意なリスクファクターか？ [CQ4-26]

1983年のMesserら<sup>5)</sup>のメタアナリシスでは、無作為割付71試験（ステロイド治療群3,135例、対照群2,976例）の解析を行い、ステロイド治療例3,064例中55例（1.8%）が潰瘍を有していたのに対し、対照群2,897例中23例（0.8%）が潰瘍を有していた (relative risk 2.3, 95% CI 1.4~3.7,  $p < 0.001$ )。コルチコステロイドは消化性潰瘍と消化管出血のリスクを増加させることを強く示唆すると結論した。1994年のConnら<sup>6)</sup>のメタアナリシスでは、93の無作為割付二重盲検試験（ステロイド群3,335例、プラセボ群3,267例）の解析を行い、プラセボ群の3,267例中9例（0.3%）とステロイド群の3,335例中13例（0.4%）で消化性潰瘍の発症が認められた（オッズ比1.2, 95% CI 0.8~2.1,  $p > 0.25$ )。消化性潰瘍はコルチコステロイド治療のまれな合併症で、ステロイド治療が適応の場合には禁忌と考えるべきではないと結論している。

Messerら<sup>5)</sup>のメタアナリシスについて、Connらは1985年に、批判的な分析を行っている<sup>7)</sup>。概念的な欠陥として、非盲検試験を検討に含めている、潰瘍に影響する薬剤が一方の群に選択的に投与された非コントロール試験を含んでいる、無作為割付が維持されていない試験を含んでいる、などをあげている。実施上の欠陥として、検討すべき試験数が不十分なこと、リスク比の計算に問題があること、最大の二重盲検試験を特に言及なく除外していること、などをあげている。間違っているのに含まれた試験を除外して計算する

#### 4 薬物性潰瘍

と、差は有意ではなくなったことを示した。

以上より、結果が乖離するメタアナリシスが2件あるが、後に報告された Conn らの結果を採用し、有意差はないと考えられる。

他に、Piper ら<sup>8)</sup> のケースコントロールスタディでは、経口コルチコステロイド服用例の消化性潰瘍発症の relative risk は、2.0 (95% CI 1.3~3.0) であった。しかし、そのリスクは、同時に NSAIDs を服用している症例でのみ増加した。それらの症例のコルチコステロイド使用に関連した relative risk は、4.4 (CI 2.0~9.7) であった。反対に、NSAIDs 非服用例の relative risk は、1.1 (CI 0.5~2.1) であった。ステロイドではなく NSAIDs が潰瘍発症に関連していることを示している。

### 3. 糖質ステロイド潰瘍の治療には、PPI のほうが H<sub>2</sub>RA よりも有効か？

採用なし

PubMed で 14 件、医中誌で 70 件が検索され、採用文献はなかった。

### 4. 糖質ステロイド潰瘍の再発予防に、抗潰瘍薬による治療が必要か？

採用なし

PubMed で 17 件、医中誌で 52 件が検索され、採用文献はなかった。

### 5. 糖質ステロイド潰瘍の発症予防に、抗潰瘍薬による治療（予防投与）が必要か？

採用なし

PubMed で 303 件、医中誌で 19 件が検索され、採用文献はなかった。

## 文 献

CQ4-25 については、PubMed で 198 件、医中誌で 8 件が検索され、英文の 4 件を採用した。

CQ4-26 については、PubMed で 30 件、医中誌で 17 件が検索され、英文の 3 件を採用した。

- 1) Marshall JK, Thabane M, James C. Randomized active and placebo-controlled endoscopy study of a novel protected formulation of oral alendronate. Dig Dis Sci 2006 ; 51 : 864-868 (レベルⅡ)
- 2) Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastro-

- duodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000 ; **119** : 631-638 (レベルⅡ)
- 3) Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH, et al, Risedronate Endoscopy Study Group. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002 ; **29** : 1965-1974 (レベルⅡ)
  - 4) Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** : 463-467 (レベルⅡ)
  - 5) Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983 ; **309** : 21-24 (レベルⅠ)
  - 6) Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer : meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994 ; **236** : 619-632 (レベルⅠ)
  - 7) Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer : a critical analysis. *J Chronic Dis* 1985 ; **38** : 457-468
  - 8) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease : role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991 ; **114** : 735-740 (レベルⅣ b)