

J Hospitalist Network Journal Club

アスピリン内服中患者に対し セレコキシブは安全に投与できるか？

Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic disease and arthritis after upper gastrointestinal bleeding(CONCERN):
an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial

市立福知山市民病院 総合内科 渡邊力也

2017年5月30日

症 例

82歳男性、脳梗塞で入院中
抗血小板薬治療を行い急性期も無事に経過
退院調整もそろそろ・・・と思っていた矢先
「38℃台の発熱です」

症 例

「！！」

発熱の原因を評価。

最終的に右膝の著明な熱感・発赤・腫脹あり

結晶誘発性関節炎（偽痛風）と診断

NSAIDsを使って抑えていきたい

症 例

ただでさえアスピリン内服中で消化性潰瘍の心配

「NSAIDs…消化管出血は大丈夫だろうか…？」

「COX2が副作用少ないって聞いた事があるけど」

消化管に対しても大丈夫だろうか？」

ということで文献検索を

EBMの実践：5steps

Step1：疑問の定式化

Step2：論文の検索

Step3：論文の批判的吟味

Step4：症例への適用

Step5：Step1-4の見直し

Step1：疑問の定式化

P：アスピリン治療中で関節炎を起こした患者

I：COX2阻害薬による治療

C：他のNSAIDsによる治療

O：上部消化管出血の合併症

Step2 : 論文検索

PubmedのClinical Queriesで検索 : arthritis aspirin NSAIDs

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use [PubMed](#) directly.

Clinical Study Categories

Category:

Scope:

Systematic Reviews

Medical Genetics

Topic:

検索した結果、1969件挙がりました

2番目の文献を確認(2017年5月下旬現在)

※1番目はSystematic review集で無関係でした

Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial

Francis KL Chan, Jessica YL Ching, Yee Kit Tse, Kelvin Lam, Grace L HWong, Siew C Ng, Vivian Lee, Kim W L Au, Pui Kuan Cheong, Bing Y Suen, Heyson Chan, Ka Man Kee, Angeline Lo, Vincent W S Wong, Justin CY Wu, Moe H Kyaw

Lancet. 2017 April 11. S0140-6736(17) 30981-9

PMID : 28410791

論文の背景

加齢とともに心血管疾患に罹患しアスピリン内服を継続する必要性が増えてくる。

アスピリンとNSAIDsの併用にて上部消化管出血のリスクが増大し、医療経済的にも費用が増えることも懸念される。

Gastroenterology 2014; 147: 784-92.

Gastroenterology 2015; 149: 655-60.

ナプロキセンもセレコキシブも消化管に対して比較的安全だがハイリスク患者に対しての比較試験はまだ行われていない。

N Engl J Med 2016; 375: 2519-29.

論文のPICO

P : 関節炎、心臓血栓性疾患を有している患者で
アスピリンに加え鎮痛剤治療が必要であり、
上部消化管出血の既往あり内視鏡フォローで治癒が
確認できている患者

I : セレコキシブ100mg×2回 + エソメプラゾール20mg×1回

C : ナプロキセン500mg×2回 + エソメプラゾール20mg×1回

O : 18ヶ月以内に上部消化管出血を発症した

論文の患者背景

2005年5月～2012年11月で集計
香港の大学附属病院で実施

(Inclusion Criteria)

心臓血栓性疾患でアスピリン投与が必要

関節炎に対しNSAIDs投与が必要

内視鏡で上部消化管出血の診断歴

⇒フォローアップ内視鏡で潰瘍の治癒確認済
*H.pylori*陰性例 or *H.pylori*除菌成功例

論文の患者背景

(Exclusion Criteria)

胃・十二指腸手術歴

びらん性食道炎

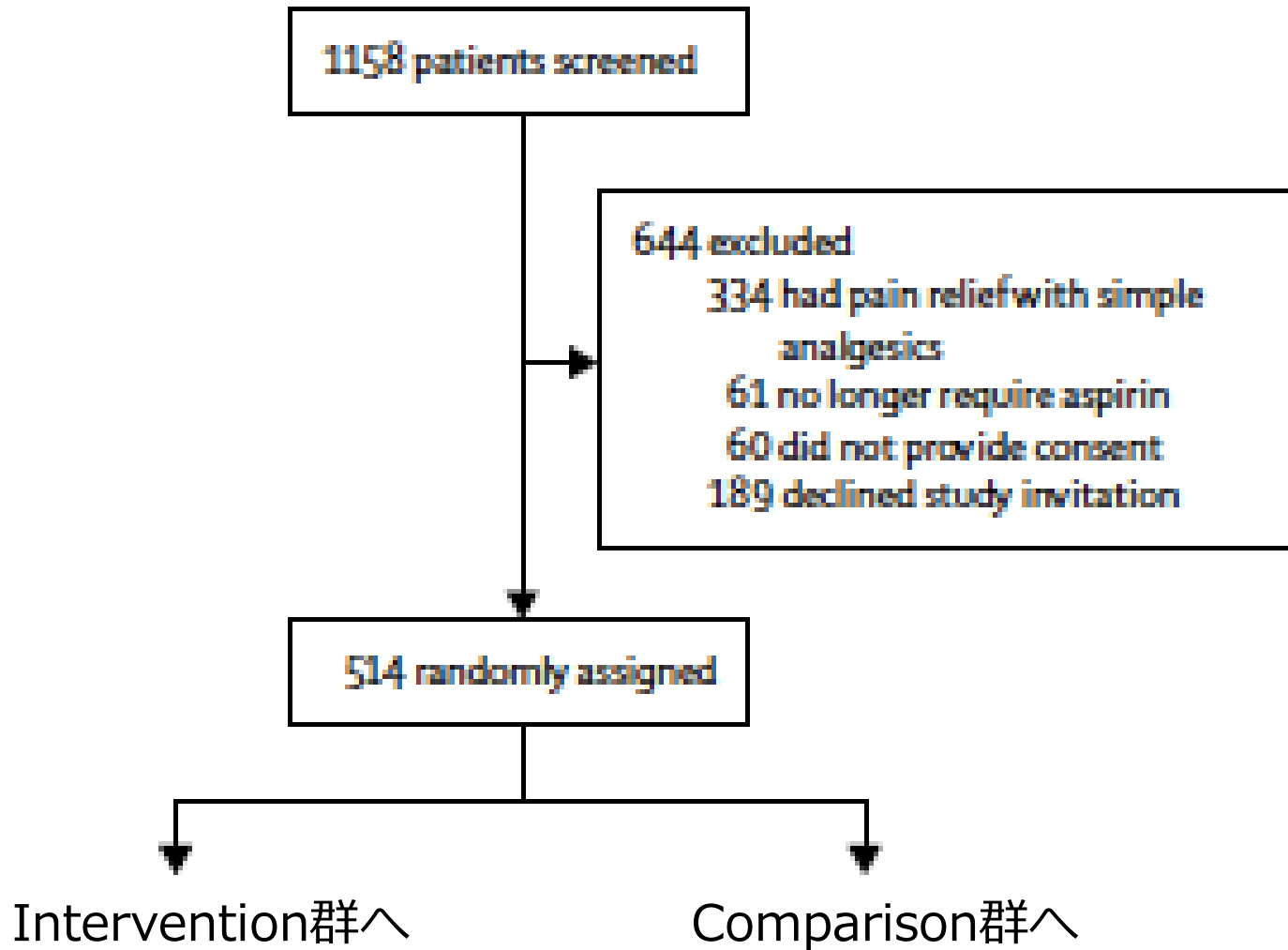
上部消化管閉塞

腎不全 (Cre $200\mu\text{mol/L} \div 2.26\text{mg/dL}$ 以上)

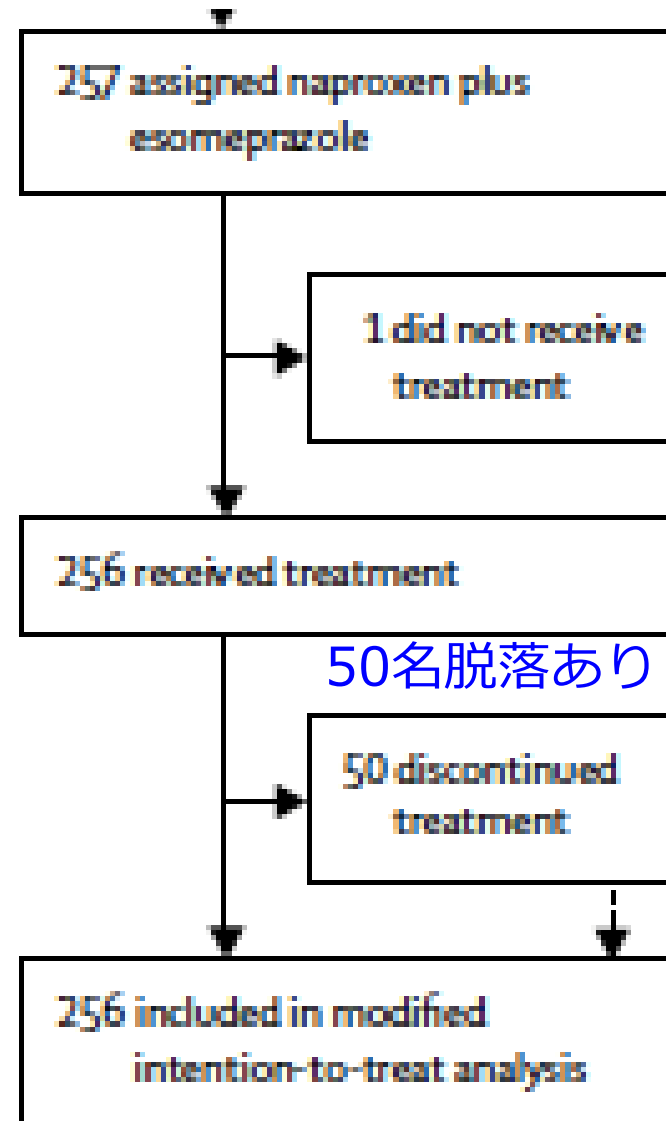
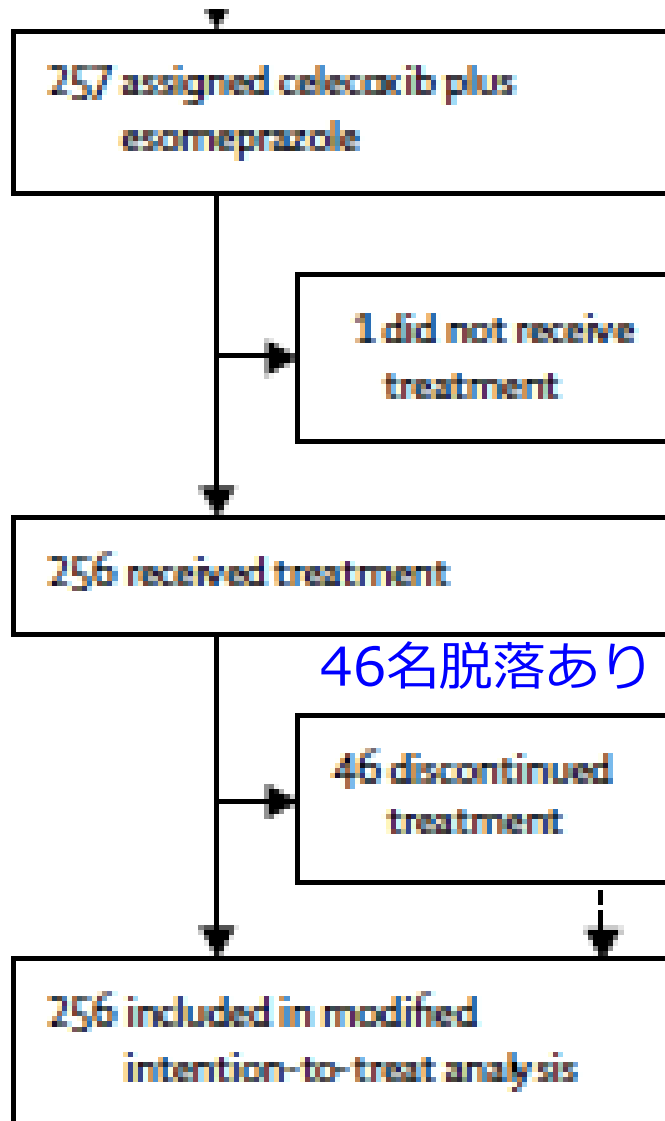
妊婦

終末期状態 or 活動性の悪性腫瘍

Intervention & Comparison



Intervention & Comparison



Outcome

Primary Endpoint

18ヶ月以内の上部消化管出血の再発

吐血 or 下血あり内視鏡検査で潰瘍 or 出血性びらんを確認

Hb 2g/dL以上低下あり内視鏡検査で潰瘍 or 出血性びらん

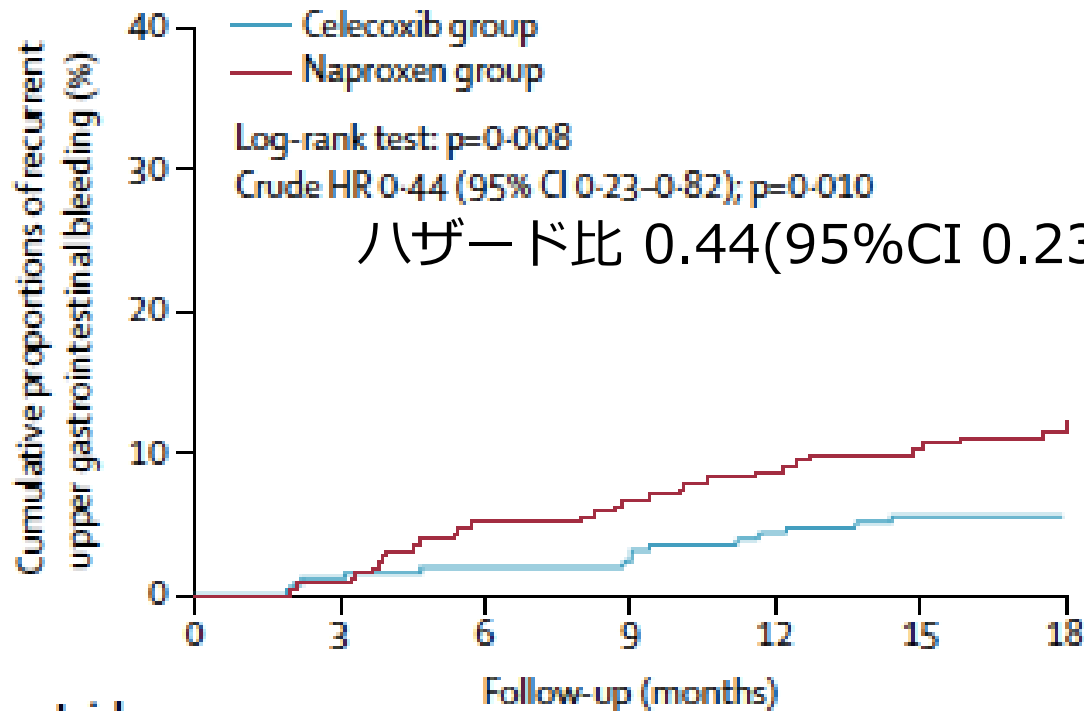
Secondary Endpoint

重篤な心血管イベント

疾患の全般的評価

Result

Primary Endpoint



ナプロキセン群 : 12.3%

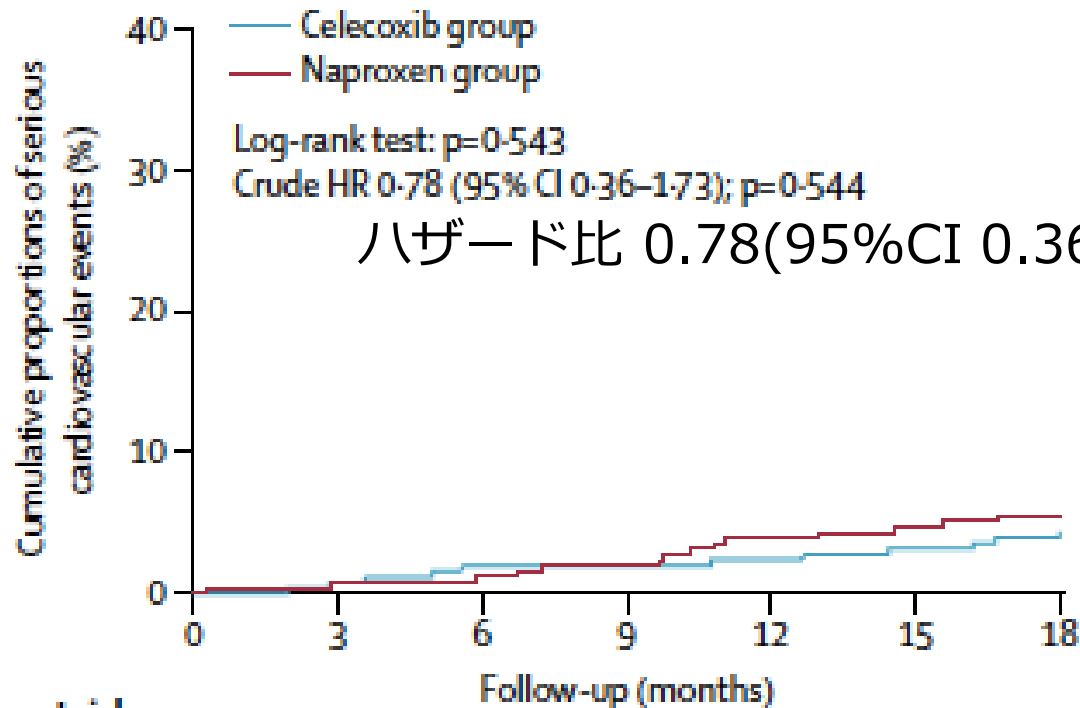
セレコキシブ群 : 5.6%

Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18
Celecoxib group	256	250	247	245	240	236	234
Naproxen group	256	252	241	234	228	224	219

Result

Secondary Endpoint



Number at risk							
Celecoxib group	256	251	248	247	246	244	240
Naproxen group	256	253	252	248	242	240	238

有意差はなさそうか…？

Step3 : 批判的吟味

ランダム割り付けされていたか？

Methods

Study design and population

This industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial was done at Prince of Wales Hospital of The Chinese University of Hong Kong between May 24, 2005, and Nov 9, 2015. The study was

ランダム割り付けされていると言える

二重盲検されている

両群のBaseline

	Celecoxib plus esomeprazole (n=256)	Naproxen plus esomeprazole (n=256)
Sex		
Male	138 (54%)	139 (54%)
Female	118 (46%)	117 (46%)
Age (years)		
	72.4 (10.6)	72.7 (9.9)
Age stratified (years)		
≤60	36 (14%)	35 (14%)
61–80	158 (62%)	170 (66%)
>80	62 (24%)	51 (20%)
ASA grade*		
1	0	0
2	215 (84%)	208 (81%)
3	41 (16%)	48 (19%)
4	0	0
Current smoker		
	43 (17%)	30 (12%)
Current drinker†		
	30 (12%)	26 (10%)
Indications for NSAIDs		
Osteoarthritis	178 (70%)	188 (73%)
Rheumatoid arthritis	8 (3%)	5 (2%)
Other	70 (27%)	63 (25%)
Source of bleeding		
Gastric ulcer	142 (55%)	143 (56%)
Duodenal ulcer	85 (33%)	82 (32%)
Both	29 (11%)	31 (12%)

Previous <i>Helicobacter pylori</i> infection	109 (43%)	110 (43%)
Patients requiring of blood transfusion at baseline	141 (55%)	133 (52%)
Patients requiring of endoscopic therapy at baseline	85 (33%)	71 (28%)
Creatinine (μmol/L)	98.4 (26.0)	101.1 (31.6)

Data are n (%) or mean (SD). ASA—American Society of Anesthesiology. NSAID—non-steroidal anti-inflammatory drug. *Severity of comorbidity was classified according to the American Society of Anesthesiology: grade 1 is normal healthy patients; grade 2 is mild systemic illness; grade 3 is severe systemic disease that is not incapacitating; and grade 4 is life-threatening illness. †Current drinkers were defined as intaking alcohol at least three times per week.

Table 1: Baseline characteristics

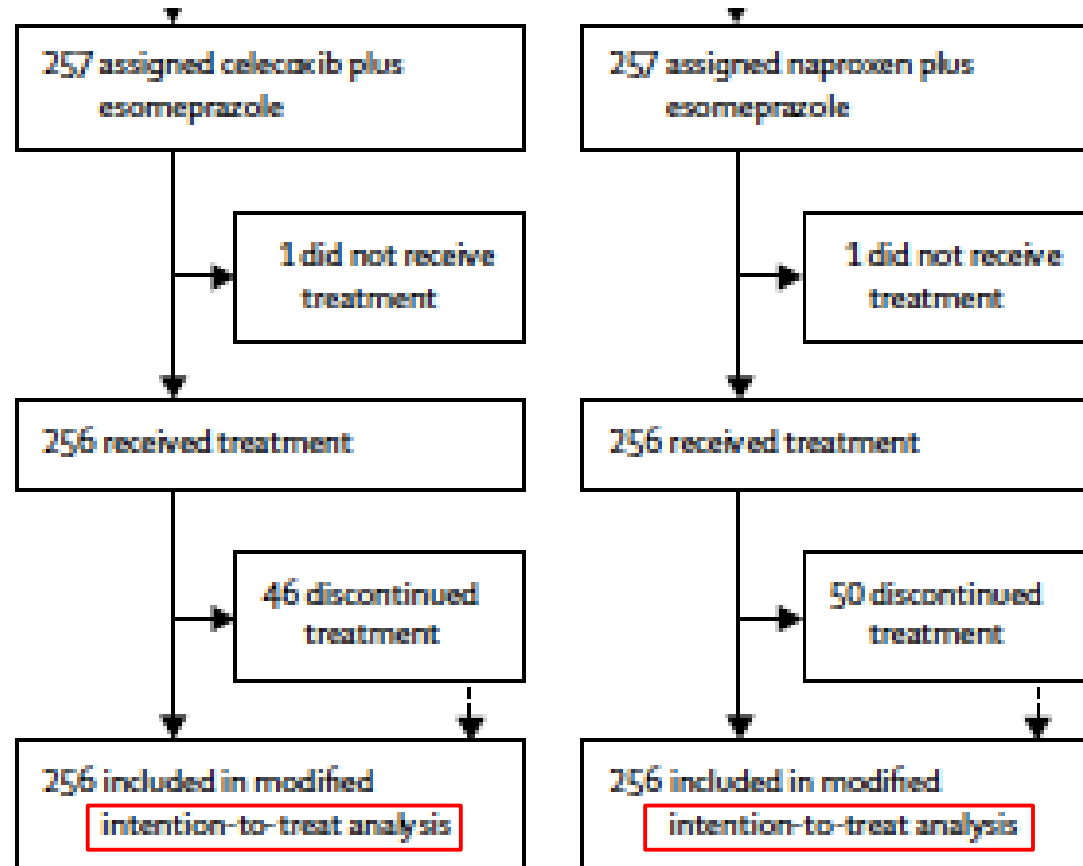
両群に大きな差はない

Step3 : 批判的吟味

追跡率は？ : 81.25%

Intention-to-treat
⇒右図の通りである

試験は早期中止
されていないか？
⇒なし



Step3 : 批判的吟味

サンプルサイズは十分か？ ⇒ 十分である

Statistical analysis

We have previously shown that about 5% of patients on a non-selective NSAID plus a proton-pump inhibitor had recurrent ulcer bleeding in 6 months,²⁵ whereas no patient on celecoxib plus a proton-pump inhibitor had recurrent ulcer bleeding in 12 months.²⁶ Assuming that 13% of patients in the naproxen group and 5% in the celecoxib group will develop recurrent ulcer bleeding in 18 months, a 2-sided log-rank test with 5% significance level required 410 patients to achieve 80% power.

Accordingly, we finalised the target sample size at 512 patients in total and included overages of 20% to account for patients who would be lost to follow-up.

Step4 : 症例への適用

- ◆年齢はやや高齢だが…適応可能
- ◆アスピリン使用中のNSAIDsを使いたい症例
という点では合致する
- ◆この文献では両群にPPIが投与されている
⇒適用するのであればPPIの投与が必要か
- ◆過去の上部消化管出血の既往、H.pylori感染の既往
⇒本症例では未確認であり、改めて確認が必要

Step5 : 見直し

Step1 : 現場の疑問から定式化はできている。

Step2 : 少なめの検索ワードで最新の文献にあたった

Step3 : 期待した情報を得る事はできている。

二次的endpointは有意差が出ておらず、
長期的なoutcomeを意識する必要がある。

Step5 : 見直し

Step4 : 副作用なく疼痛を取る、という目的に
主眼を置くと十分適用できる。

Outcomeを長期的予後にすると不明な点は
多く、他の研究結果も確認したい。

まとめ

- 心血管系イベントでアスピリン治療を受けている患者において、関節炎も併発していることは珍しくない。
- NSAIDsと比較してCOX2阻害薬は上部消化管出血の危険が少ない結果が出ており適用可能と言えよう。
- しかし、その他心血管イベント発症率に差はなく今後の注意は必要である。