

プライマリ・ケアレクチャーシリーズ
2024/5/9

Naproxen test (ナイキサンテスト)について学ぶ

砂川市立病院 総合診療科
木村 真司
matsumaekimura@gmail.com

次のスライドはこちら→

Version 1.1

参考文献

- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (14/e, 2023)
- ~~Goldman-Cecil Medicine (27/e, 2024)~~ 言及なし
- ~~Harrison's Principles of Internal Medicine (21/e, 2022)~~ 言及なし
- Oxford Textbook of Palliative Medicine (6/e, 2021)

疑問

- ナイキサンテストとは？
- ナイキサンテストの感度・特異度
- 他のNSAIDsではどうなの？ Naproxenのどこが特別な？ ロキソプロフェンで試してはダメなの？
- 同様に、腫瘍熱にはどのNSAIDが効くの？
- 腫瘍熱かどうかの診断に使えるの？

Naproxen sodium, naproxen

- プロピオン酸誘導体のNSAID
 - 仲間は、なんとかprofen/prophen
 - ロキソプロフェン、イブプロフェン
- 半減期9-25時間
 - 参考
 - ロキソプロフェン 1時間15分
 - イブプロフェン 2-4時間

腫瘍熱はどんな熱？ よくあるパターンは？

- “There are no reliable clinical features that allow accurate discrimination between infective and non-infective causes of pyrexia.” (Johnson, 1996)
- “Neither C-reactive protein nor ESR differentiates paraneoplastic pyrexia from infection.” (Kallio, et al., 2001)

1984年にChangとGrossによって提唱

- n=22 癌患者で不明熱のある人
- ほぼ全員が、抗生物質投与で解熱しなかった患者
- 感染による熱だった5人はナプロキセンで解熱しなかった
- 腫瘍による熱だった15人のうち、14人はナプロキセンを開始して24時間以内に解熱が見られ、それは迅速かつ完全かつ維持された。

Am J Med 1984; 64(4):597-603. “Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer.”

- Changらの結論:
 - “These data suggest that **naproxen specifically produces the lysis of neoplastic fever** and, therefore, is a useful agent in **assisting in the differential diagnosis of infectious fever and neoplastic fever in patients with cancer and fever of unknown origin.**”

- 特異度は
 - 分母: 病気がない人
 - 分子: 検査が陰性の人

- 特異度は
 - 分母: 病気がない人
 - 分子: 検査が陰性の人
 - 分母は、癌のない人?

ChangとGross (1984)

- 22人のうち
 - 5人: 感染による熱だったが、ナプロキセンで**解熱しなかった**
 - 15人: 腫瘍による熱だったが、14人において、ナプロキセンを開始して24時間以内に解熱が見られ、それは迅速でかつ完全でかつ維持された。
1人は**解熱が見られず**、腫瘍による壊死組織を取り除いた後、解熱。
 - 2人: 膠原病による熱だったが、ナプロキセンではpartial lysis of feverが得られた(=解熱はある程度したが、**完全には下がらず**)

Am J Med 1984; 64(4):597-603. "Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer."

- 特異度は
 - 分母: 病気がない人
 - 分子: 検査が陰性の人
 - 分母は、**癌がない人、ではなく、「癌はあるが、熱の原因が癌ではない人」**(ってわかっちゃってるの?)となろう。5+2+1

- 特異度は
 - 分母: 病気がない人
 - 分子: 検査が陰性の人
 - 分母は、**癌がない人、ではなく、「癌はあるが、熱の原因が癌ではない人」**(ってわかっちゃってるの?)となろう。5+2+1
 - 分子は、

- 特異度は

- 分母: 病気がない人
- 分子: 検査が陰性の人
- 分母は、癌がない人、ではなく、「癌があるが、熱の原因が癌ではない人」(ってわかっちゃってるの?)となろう。5+2+1
- 分子は、ナプロキセンが効かない人?

ChangとGross(1984)

- 22人のうち

- 5人: 感染による熱だったが、ナプロキセンで解熱しなかった
- 15人: 腫瘍による熱だったが、14人において、ナプロキセンを開始して24時間以内に解熱が見られ、それは迅速でかつ完全でかつ維持された。
1人は解熱が見られず、腫瘍による壊死組織を取り除いた後、解熱。
- 2人: 膠原病による熱だったが、ナプロキセンではpartial lysis of feverが得られた(=解熱はある程度したが、完全には下がらず)

Am J Med 1984; 64(4):597-603. "Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer."

- 特異度は

- 分母: 病気がない人
- 分子: 検査が陰性の人
- 分母は、癌がない人、ではなく、「癌があるが、熱の原因が癌ではない人」(ってわかっちゃってるの?)となろう。5+2+1=8
- 分子:
 - 分母のうち、ナプロキセンが全く効かなかったか、ちょっとだけ効いた人(つまり、全く下がらなかったか、ちょっとだけ下がった人)とすれば5+1+2=8 →特異度100%

ChangとGross(1984)

- 22人のうち

- 5人: 感染による熱だったが、ナプロキセンで解熱しなかった
- 15人: 腫瘍による熱だったが、14人において、ナプロキセンを開始して24時間以内に解熱が見られ、それは迅速でかつ完全でかつ維持された。
1人は解熱が見られず、腫瘍による壊死組織を取り除いた後、解熱。
- 2人: 膠原病による熱だったが、ナプロキセンではpartial lysis of feverが得られた(=解熱はある程度したが、完全には下がらず)

Am J Med 1984; 64(4):597-603. "Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer."

- 特異度は

- 分母: 病気がない人
- 分子: 検査が陰性の人
- 分母は、癌がない人、ではなく、「癌があるが、熱の原因が癌ではない人」(ってわかっちゃってるの?)となろう。5+2+1=8
- 分子:
 - 分母のうち、ナプロキセンが全く効かなかったか、ちょっとだけ効いた人(つまり、全く下がらなかったか、ちょっとだけ下がった人)とすれば5+1+2=8 →特異度100%
 - 分母のうち、ナプロキセンが全く効かなかった人のみ(つまり、熱が全く下がらなかった人のみ)とすれば5+1=6→特異度75%

ChangとGross(1984)

- 22人のうち

- 5人: 感染による熱だったが、ナプロキセンで解熱しなかった
- 15人: 腫瘍による熱だったが、14人において、ナプロキセンを開始して24時間以内に解熱が見られ、それは迅速でかつ完全でかつ維持された。
1人は解熱が見られず、腫瘍による壊死組織を取り除いた後、解熱。
- 2人: 膠原病による熱だったが、ナプロキセンではpartial lysis of feverが得られた(=解熱はある程度したが、完全には下がらず)

Am J Med 1984; 64(4):597-603. "Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer."

くだいですが、

- 特異度100%となるのは、担癌患者で熱があって、ナプロキセンを投与して**平熱に戻らなかった場合**(ちょっとだけ効いた場合と、全然効かなかった場合)
- 特異度75%になるのは、担癌患者で熱があって、**ナイキサンでピクともしなかった場合**

Vanderscherenら

- “Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses”
 - 対象は、FUOの患者。(担癌患者ではない)
 - 前向きコホート研究 n=290名！
 - 単一の大学病院
 - ナプロキセンの投与を受けた77名の患者をレビュー。

Am J Med 2003; 115(7): 572-5.

Vanderscherenら

- 完全に解熱: 37.2°C以下への解熱と定義
- 腫瘍による熱であった患者11人のうち6人(54.5%)で完全に解熱
- 腫瘍によらない熱であった患者の66人のうち25人(37.9%)で完全に解熱
- 特異度は55%、感度は62%、正確度(accuracy、精度)は61%
- 結論: 遷延する説明のつかない熱の精査の鑑別診断においては役割がない(=役に立たない)

Am J Med 2003; 115(7): 572-5.

Zhang Hら

- 広西チワン族自治区からのシステマティックレビュー ベトナムの隣
- “Naproxen for the treatment of neoplastic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis”
- 以下、抜粋します。

Medicine (Baltimore) 2019 May;98(22):e15840. doi: 10.1097/MD.00000000000015840.

- 腫瘍熱の定義
 - 37.8°C以上が一日一回以上
 - 2週間以上続く
 - 感染徴候なし(病歴、身体所見、検査、画像)
 - アレルギー反応がない
 - 一週間以上のEmpiricな抗生剤治療に反応しない
 - ナプロキセンテストで完全に解熱が見られ、持続する・・・これはどうかな～

- 腫瘍熱にはナプロキセン、イブプロフェン、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、インドメタシン、その他のNSAIDsが用いられる。
 - 効き方には差はない
 - ナプロキセンのほうが効きが速い」ここまでが序論

システマティックレビュー/メタ分析

- 195文献を抽出
 - 133を除外
 - 残りの29の論文(アブストラクトだけではないもの)を吟味
 - ケースレポートを除外、データのないものを除外、重複を除外
 - » 15の研究を組み入れた

- うち、ランダム化比較対照試験(RCT)は一つ!
- 非ランダム化試験が1つ
- 横断研究が3つ
- ほかは症例シリーズであった
- RCTでは、ランダム化が不適切だった。また、盲検化や割り付けのプロセスがきざされていなかった。
- non-RCTでは、クオリティーは低かった。

- 15研究の388例で
 - ナプロキセンによる腫瘍熱の成功率は54.5から100%
 - Pooled success rate:94%
 - 腫瘍熱疑いの450例: Pooled estimated success rate:80%
 - FUUの227例(6研究) Pooled estimated success rate: 67.7%
 - 固形腫瘍の311例(12研究):80%
 - 血液腫瘍の94例(9研究):82%

- 用法: 250mg/回、一日2回が最多

- “most of the included studies in this systematic review are small sample size and observational studies. Thus far, there are no well-designed studies to support its use.”

木村の結論

- やはり、腫瘍がすでにあるとわかっている人の熱について、感染症など他の原因がないことを調べたうえで使ってみると有用かもしれない。
- 原因がなにかわからない(がんがあるかどうかはまだわからない)人においてはこれを以て**癌による熱**だと早合点してよいという類のものではないであろう。

お粗末でした