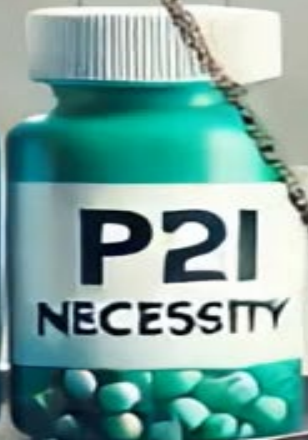


ASPIRIN/NSAIDS? NECESSITY?



-H2
-P2 BLOCKER



H2RA、PPI、P-CAB

札幌医科大学医療人育成センター/医学部総合診療医学講座

三原 弘

COI

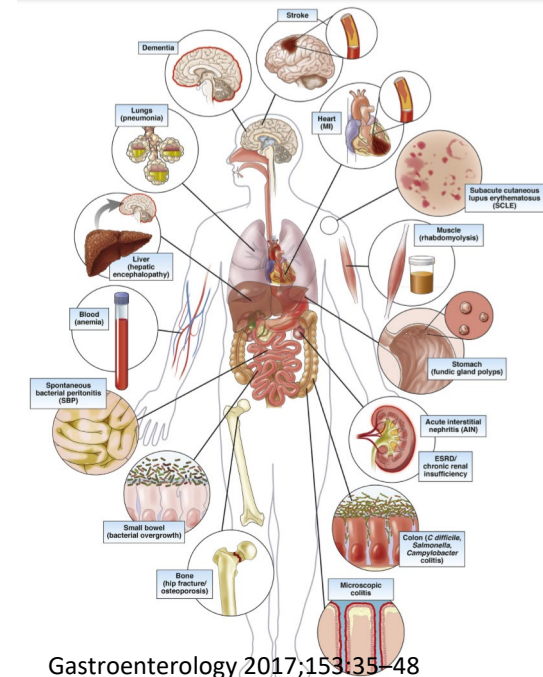
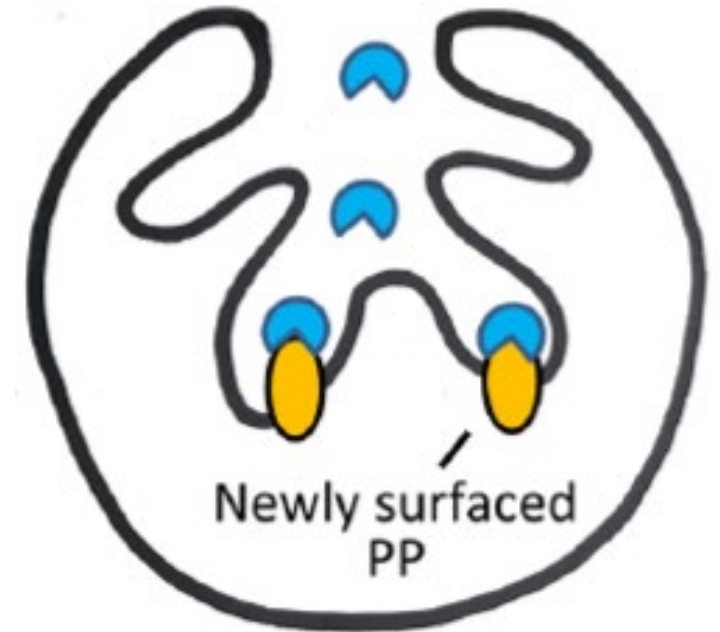
アストラゼネカ、武田薬品から
講演料を頂いたことがあります。

FD診療ガイドライン改訂委員
HP診療ガイドラインSR委員
薬剤性消化管障害診療ガイドライン作成委員

本日のゴール

- H2RA, PPI, P-CABの使い分け
- 有害事象
- そのLDA, NSAIDs必要

誤記等あれば優しく教えてください (m164アットgmail.com)。
Ther Adv Gastroenterol 2016

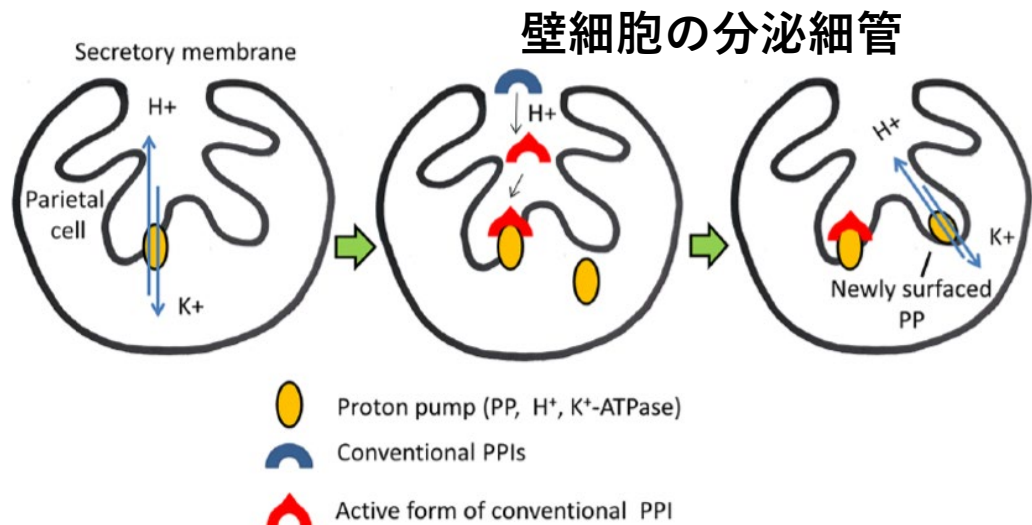


Gastroenterology 2017;153:35-48

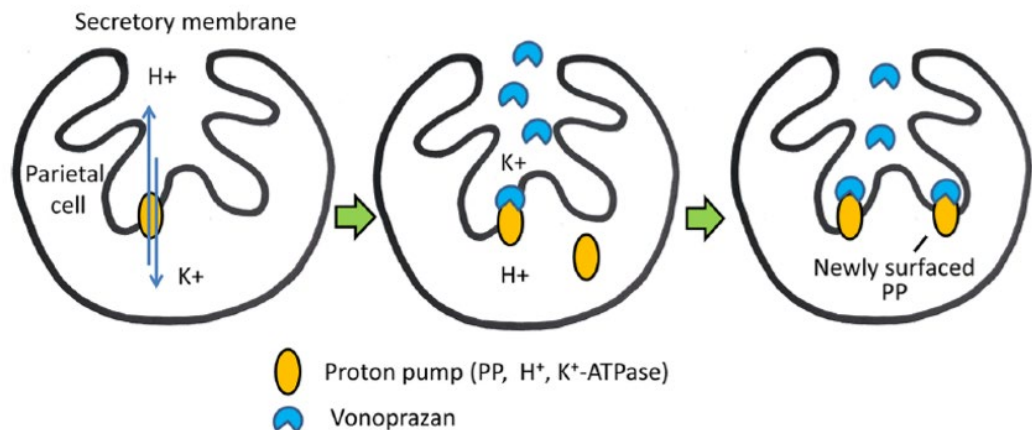
Figure 1. Schematic diagram of some of the reported adverse consequences of long-term PPI therapy.

本日のゴール
H2RA, PPI, P-CABの使い分け
有害事象
そのLDA, NSAIDs必要？

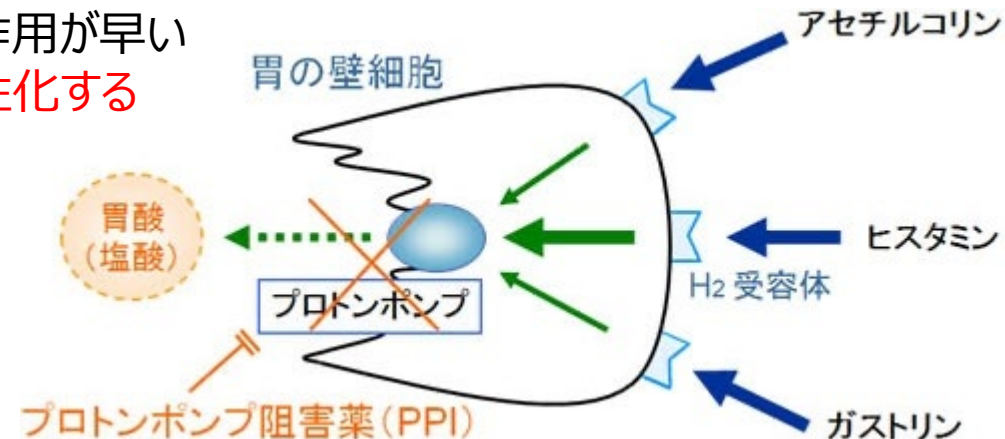
(a) Conventional PPI



(b) Vonoprazan



H2ブロッカーは作用が早い
定期内服で耐性化する



パリエット (ラベプラゾール) の作用機序：消化性潰瘍治療薬

1. 通常のPPIは、酸に暴露されて活性化する
2. 活性化PPIは不安定
3. 血中濃度低下で、新しいプロトンポンプが機能する
(特に、CYP2C19のextensive metaboliser)
4. 内服後7週程度でpH安定

1. Vonoprazanは、そのままプロトンポンプのカリウムイオンチャネルを阻害する。
2. 酸に対して安定
3. 新しいプロトンポンプも阻害する
(CYP3A4の遺伝子多型の影響があり得る)
4. 内服数時間でpH安定

P-CABの保険適用

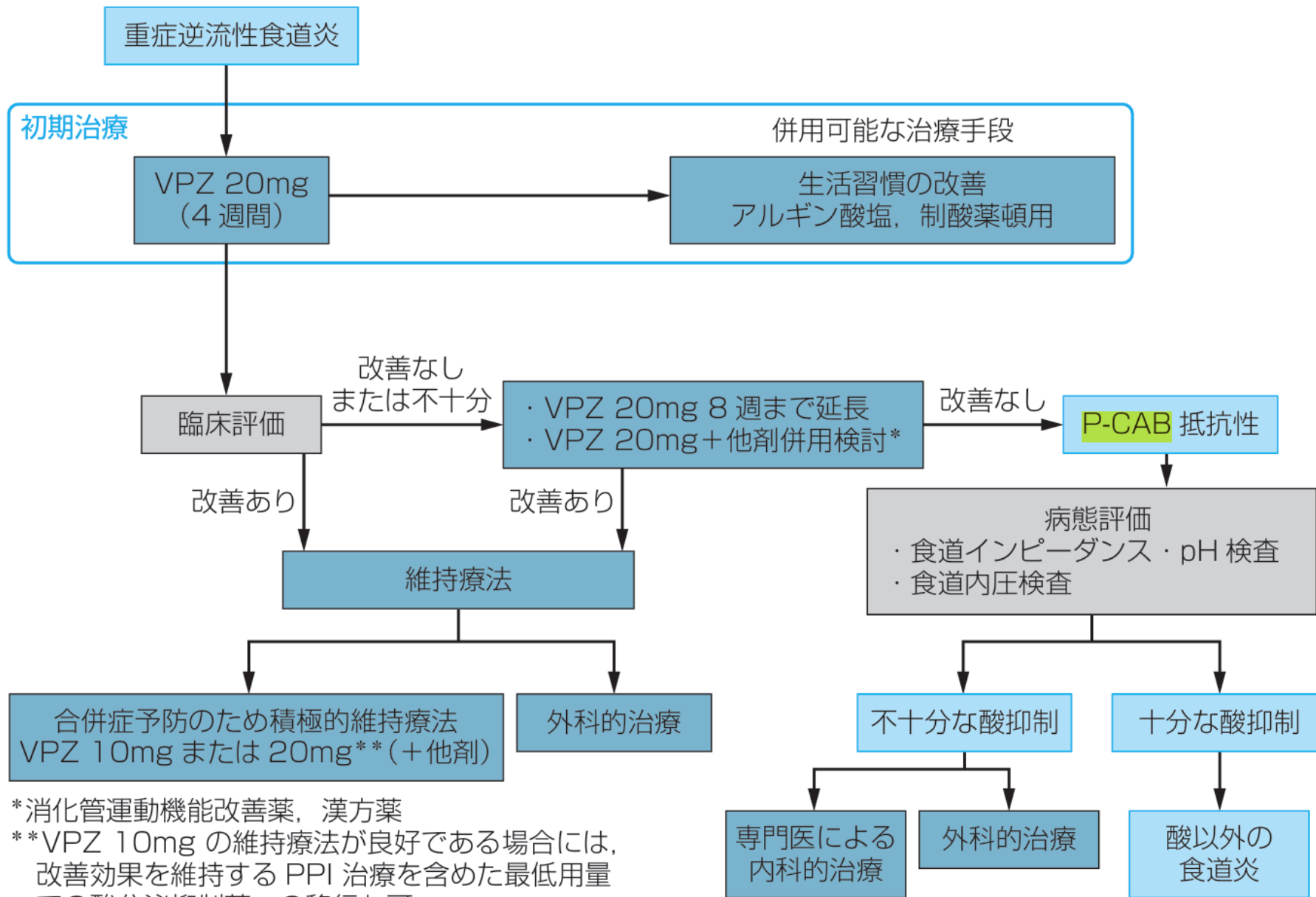
逆流性食道炎

胃潰瘍、十二指腸潰瘍

ヘリコバクター・ピロリ除菌

機能性ディスペプシア（保険適用外）

低用量アスピリン・非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃・十二指腸潰瘍再発抑制

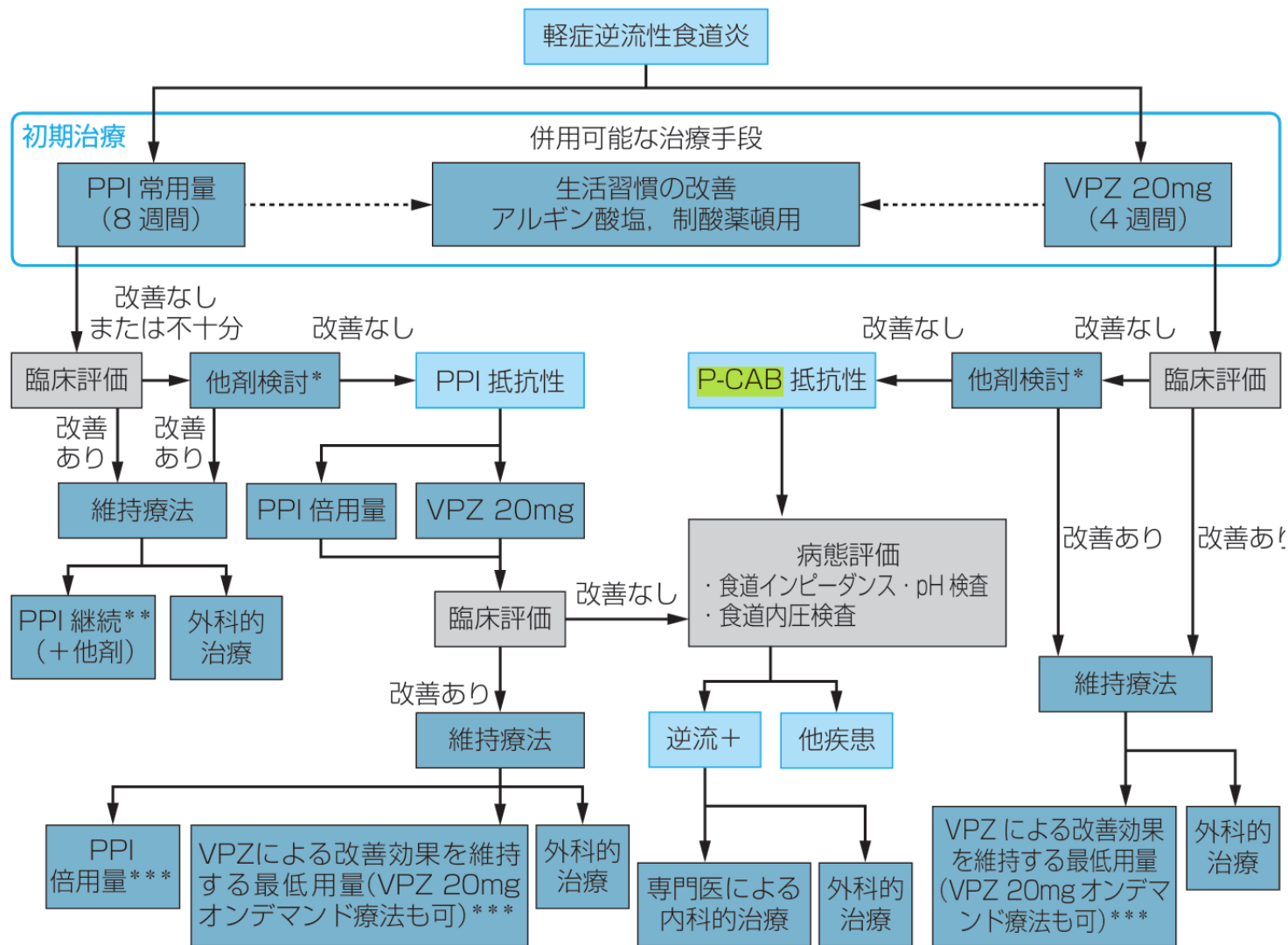


重症（粘膜
傷害が連続し
ている）は
PPIよりもVPZ
が勧められる。

*消化管運動機能改善薬、漢方薬

**VPZ 10mg の維持療法が良好である場合には、
改善効果を維持する PPI 治療を含めた最低用量
での酸分泌抑制薬への移行も可

VPZ：ボノプラザン



軽症はPPI、VPZどちらでもよい。

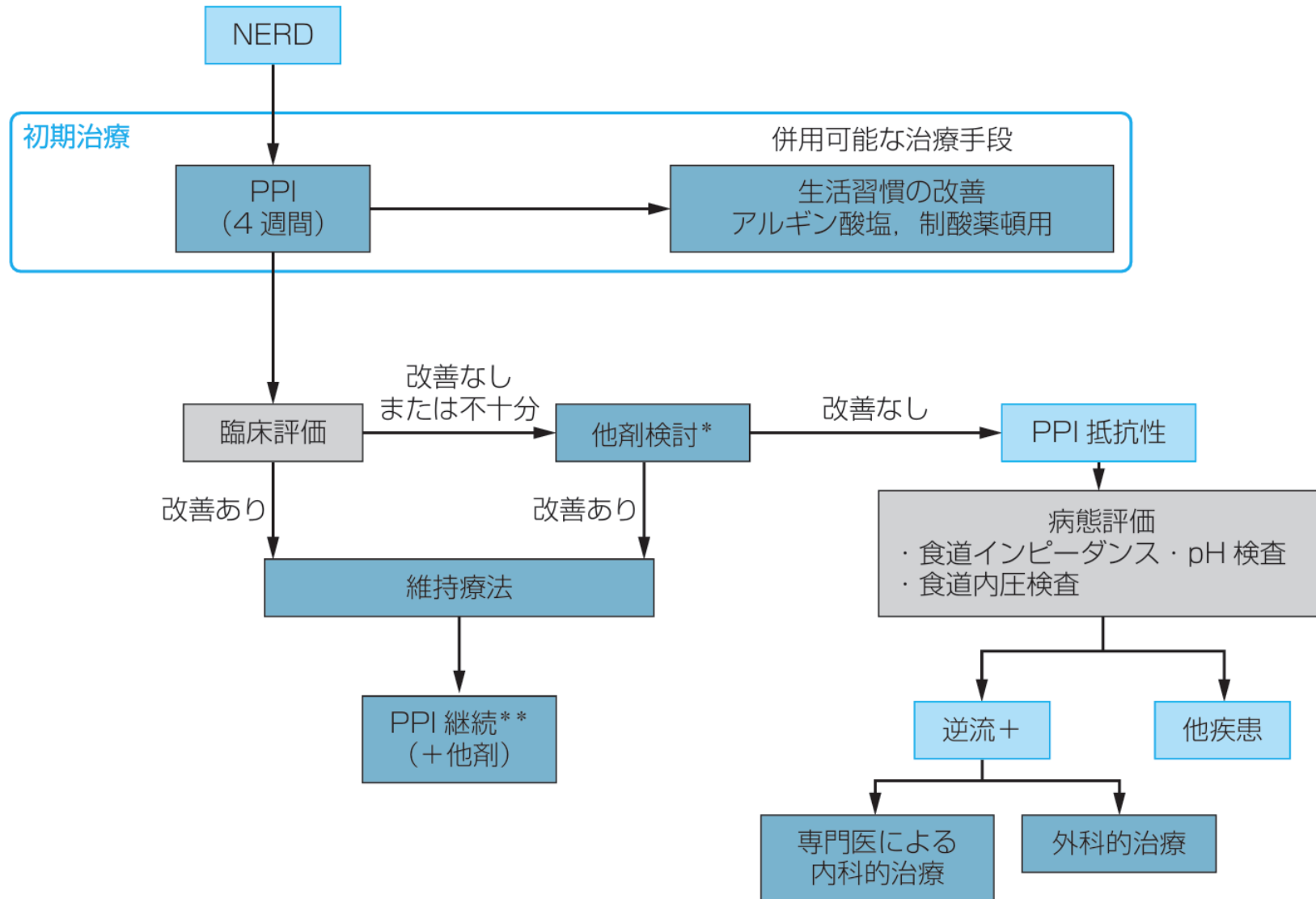
私見：
H2RAを使用する場合は、連用による耐性に注意する。

*消化管運動機能改善薬, 漢方薬

**PPI による改善効果を維持する最低用量を用いる (PPI オンデマンド療法も可)

***維持療法が良好である場合には, 改善効果を維持する PPI 治療を含めた最低用量での酸分泌抑制薬への移行も可

VPZ: ボノブラザン



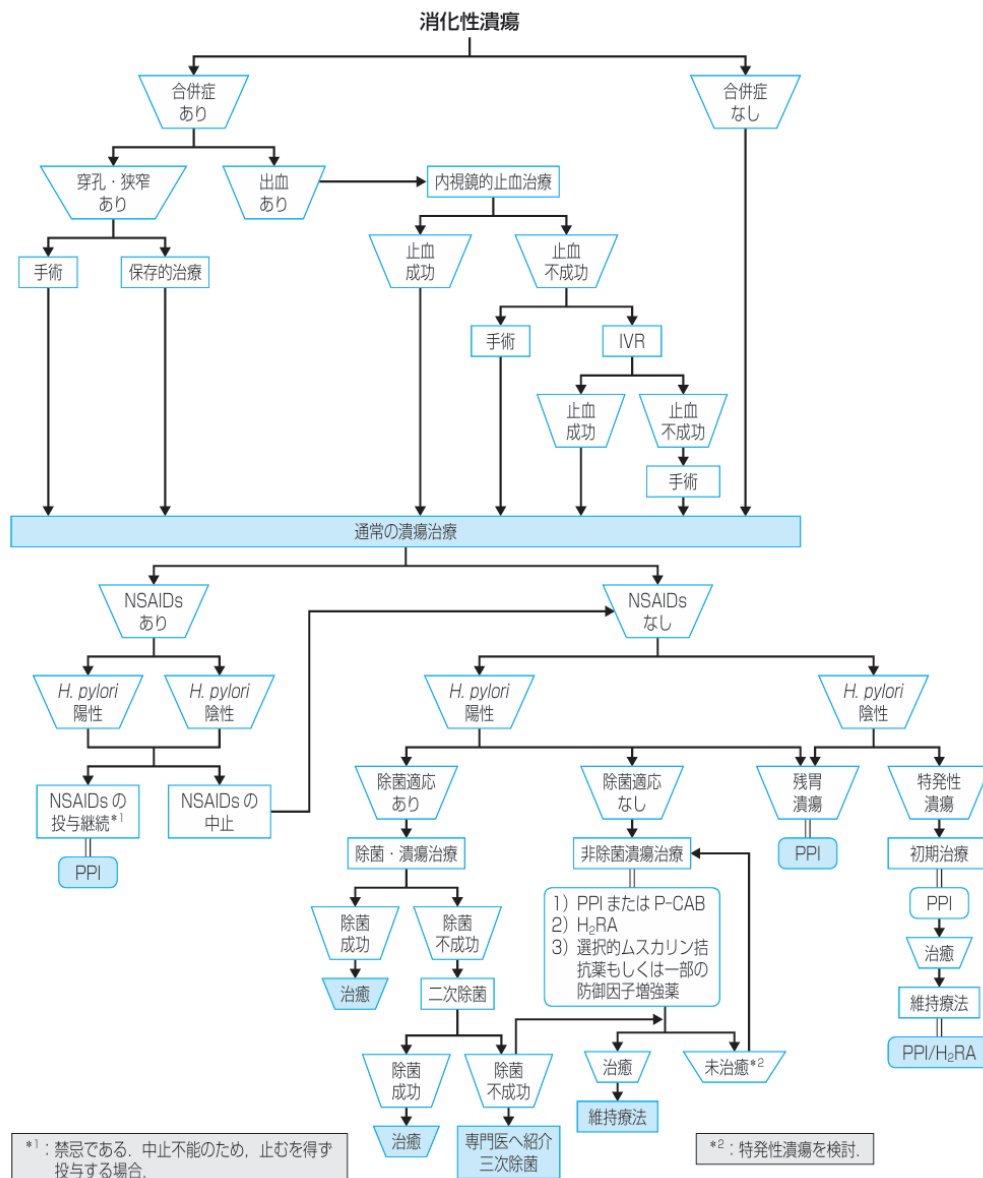
NERD（非びらん性胃食道逆流症）はPPIしか保険適用はなく、かつ、症状消失率は低い（50～70%程度）

私見：
認知行動療法を併用する

*消化管運動機能改善薬，漢方薬

**PPI による改善効果を維持する最低用量を用いる（PPI オンデマンド療法も可）

消化性潰瘍の治療フローチャート



CQ 4-1

(1) 初期治療【胃潰瘍】

胃潰瘍に対する非除菌治療（初期治療）にどのような薬剤を推奨するか？

推獎

1) 第一選択薬

- PPI (オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム, エソメプラゾールマグネシウム水和物) およびボノプラザン (VPZ) のいずれかを第一選択薬とすることを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：A】

2) 第一選択薬として PPI およびボノプラザン (VPZ) を選択できない場合

- H₂RA (シメチジン, ラニチジン塩酸塩, ファモチジン, ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩, ニザチジン, ラフチジン) のいずれかを投与することを推奨する.

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

- 選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (ピレンゼピン塩酸塩水和物) もしくは一部の防御因子増強薬 (スクラルファート, ミソプロストール) のいずれかを投与することを提案する.

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

- 上記いずれの薬剤も投与できない場合、一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール）を除くその他の防御因子増強薬のいずれかを投与することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

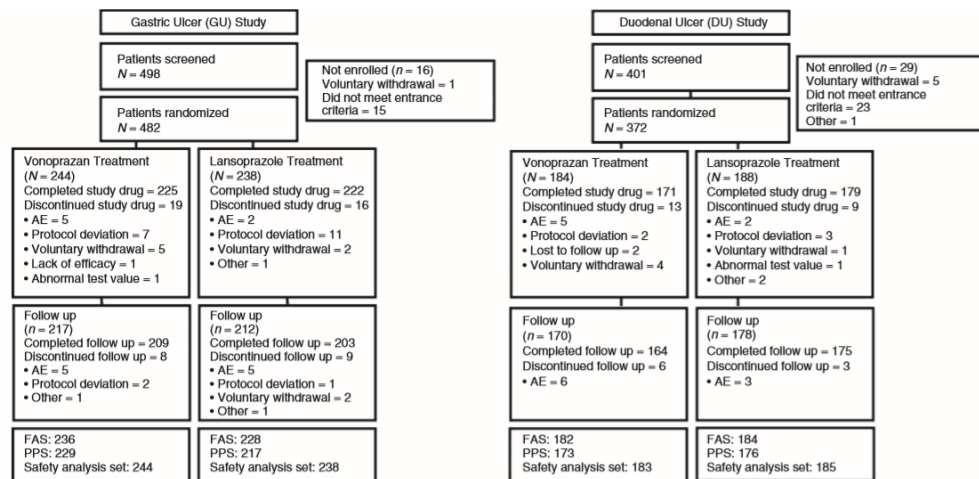


Figure 1 | Disposition of patients in the gastric ulcer and duodenal ulcer studies. AE, adverse event; DU, duodenal ulcer; FAS, full analysis set; GU, gastric ulcer; PPS, per protocol set. Note, only patients with endoscopically confirmed healed GU or DU were eligible to enter the follow-up phase.

胃潰瘍では非劣性が示された。
十二指腸潰瘍では、非劣性は示されなかった。

私見：

胃潰瘍は、P-CAB、十二指腸潰瘍は、PPIでよい。

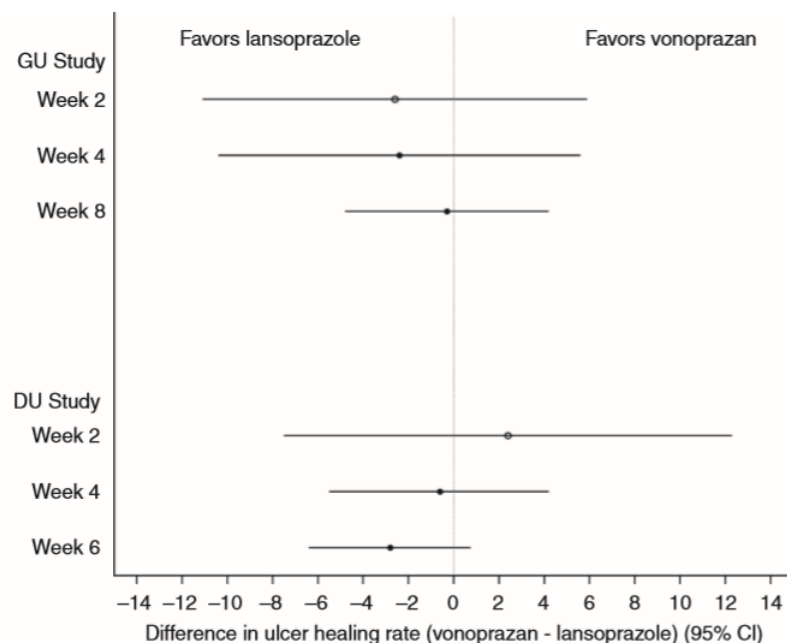
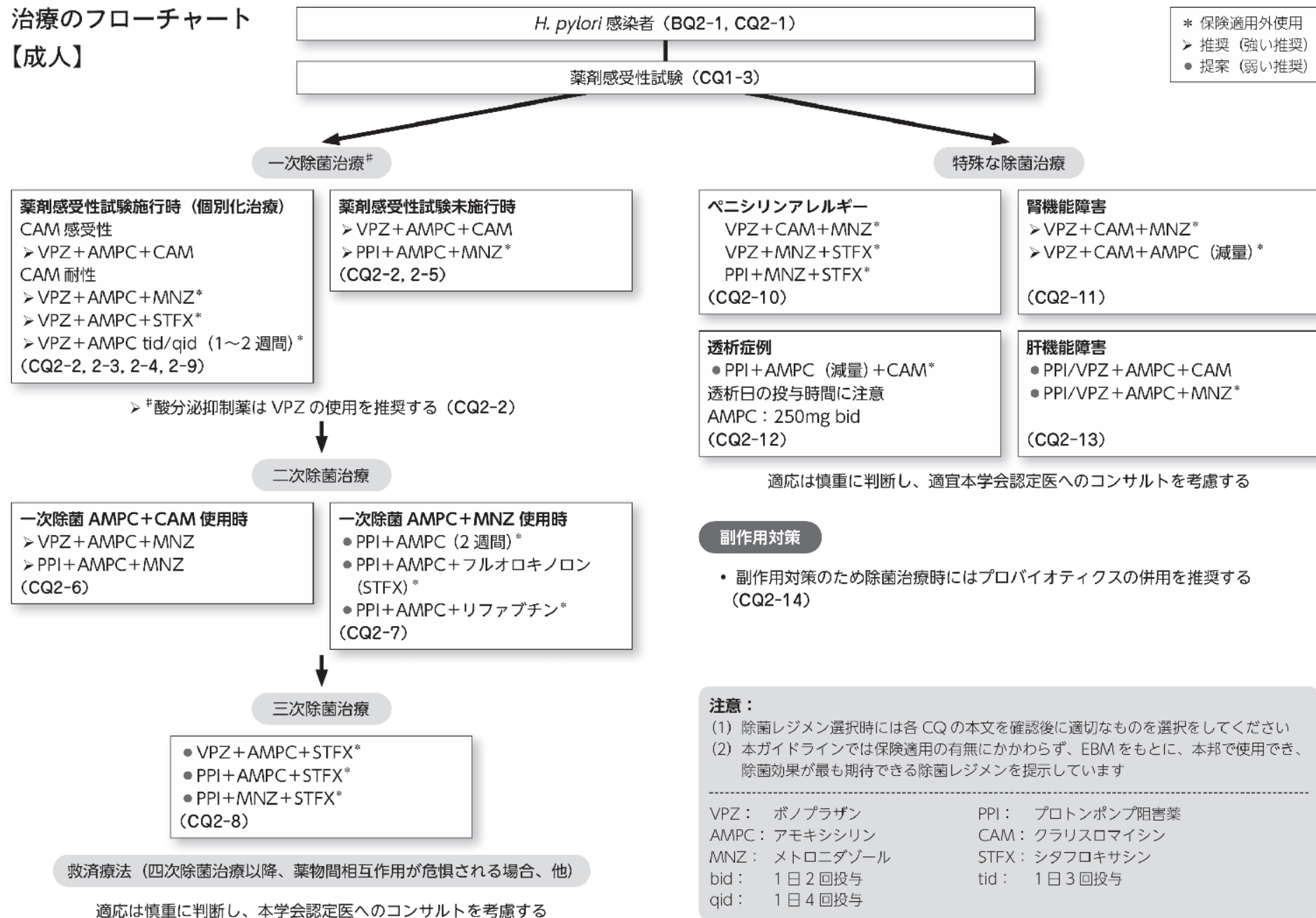


Figure 2 | Difference in the proportions of patients with healed GU or DU between treatment groups [vonoprazan–lansoprazole (95% CI)]. Data are calculated using the full analysis set. CI, confidence interval; DU, duodenal ulcer; GU, gastric ulcer.

治療のフローチャート

【成人】



BQ1-6

プロトンポンプ阻害薬やカリウムイオン競合型アシッドブロッカーを使用している場合に感染診断・除菌判定は可能か？

● 回答

尿素呼気試験（UBT）、迅速ウレアーゼ試験（RUT）、血清ペプシノゲン（PG）濃度はプロトンポンプ阻害薬（PPI）、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（**P-CAB**）の影響を受けるので休薬して実施する。

その他の診断法は PPI 内服のまま実施できる。

CQ2-2

除菌治療時に酸分泌抑制薬はボノプラザンとプロトンポンプ阻害薬のどちらを使用した方が良いか？

● ステートメント

本邦の保険診療上の一次除菌〔アモキシシリン（AMPC）＋クラリスロマイシン（CAM）〕治療時の酸分泌抑制薬は、CAM の感受性にかかわらずプロトンポンプ阻害薬（**PPI**）よりボノプラザン（VPZ）を推奨する。

本邦の保険診療上の二次除菌〔AMPC＋メトロニダゾール（MNZ）〕治療時の酸分泌抑制薬は **PPI**、VPZ のいずれも推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 90.0%）

エビデンスの確実性；A

CQ2-4

一次除菌治療で感受性検査をした時に選択すべき除菌治療法は何か？

● ステートメント

- クラリスロマイシン（CAM）感受性ならボノプラザン（VPZ）＋CAM＋アモキシシリン（AMPC）を推奨する。
- CAM 耐性ではメトロニダゾール（MNZ）とキノロンの感受性試験の結果に応じて VPZ＋MNZ＋AMPC、VPZ＋AMPC＋シタフロキサシン（STFX）、VPZ＋AMPC（2 週間）から選択することを推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 100%）

エビデンスの確実性；B

CQ2-5

一次除菌治療で感受性検査をしない時に選択すべき除菌治療法は何か？

● ステートメント

本邦において一次除菌治療で感受性検査をしない時に選択する除菌治療法は、ボノプラザン（VPZ）＋アモキシシリン（AMPC）＋クラリスロマイシン（CAM）、またはプロトンポンプ阻害薬（**PPI**）＋AMPC＋メトロニダゾール（MNZ）のいずれかの組み合わせを推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 90.5%）

エビデンスの確実性；A

BQ 1-3 ピロリ菌感染とFD の関連はどうなるのか？

ステートメント

H. pylori 感染を伴うディスペプシア患者は、FD ではなくH. pylori 関連ディスペプシア(Helicobacter pylori-associated dyspepsia:HpD)として取り扱う。

機能性消化管疾患診療ガイドライン2021改訂第2版—機能性ディスペプシア(FD)

FD 人口の5 %
H.pylori 人口の50%
内視鏡で8割異常なし

NNTは、除菌 13人、
H2RA 7人、PPI 11人

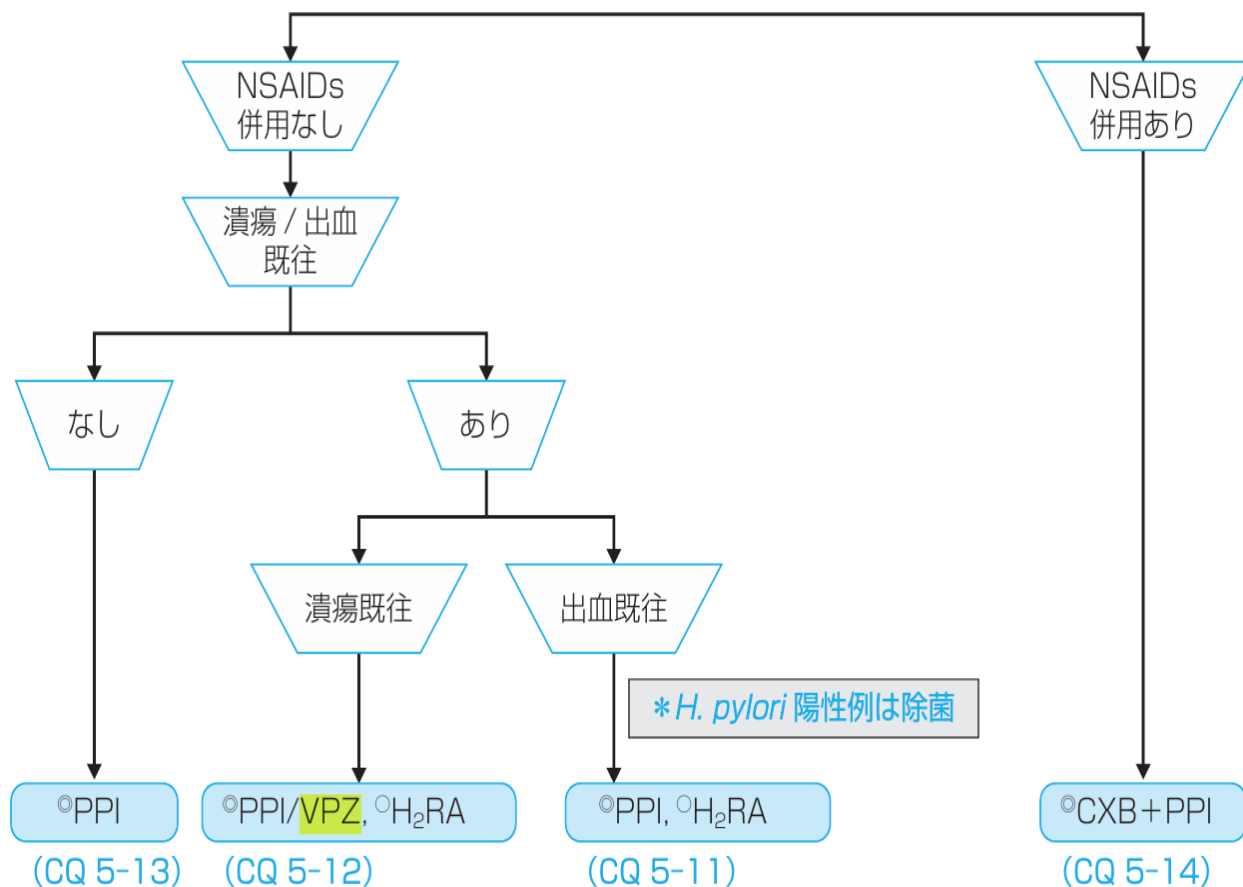
Question	ステートメント	推奨の強さ	エビデンス
FD の治療として、生活習慣指導や食事療法は有用か？	生活習慣指導や食事療法は有用であり、行うことを推奨する。	1	B
FD の治療薬として、酸分泌抑制薬は有用か？	PPIは有用であり、使用することを推奨する。 H2RAは有用であり、使用することを推奨する。 P-CABは有用である可能性があり、使用することを提案する。	1 1 2	A A C
FD の治療薬として、消化管運動機能改善薬は有用か？	AChE阻害薬は有用であり、使用することを推奨する。 ドパミン受容体拮抗薬は有用であり、使用することを提案する。 セロトニン5-HT ₄ 受容体作動薬は有用であり、使用することを提案する。	1 2 2	A B B
FDの治療薬として、漢方薬は有効か？	六君子湯は有用であり、使用することを推奨する。 六君子湯以外の漢方薬は、有用である可能性があり、使用することを提案する。	1 2	A B
FD の治療薬として、抗うつ薬・抗不安薬は有用か？	三環系抗うつ薬と一部の抗不安薬は有用であり、使用することを提案する。	2	一部の抗うつ薬:A, 一部の抗不安薬:B
FD の治療として、心療内科的治療は有用か？	心療内科的治療は有用であり、行うことを提案する。	2	B

PPIでの治療後3か月に65%で終診しているが、1年後には67%でPPIを再開している。

アコチアミドに反応した患者の中断後の2年再発率は64%、継続での2年再発率は14%

Moayyedi P, et al. CD001960
V. Meineche-Schmidt, et al:Scandinavian Journal of Gastroenterology, 34:566-574,1999
E. BJO RNSSON et al: Aliment Pharmacol Ther 24, 945–954,2006
Satoshi Shinozaki et al:J Gastrointestin Liver Dis 26:345-350,2017

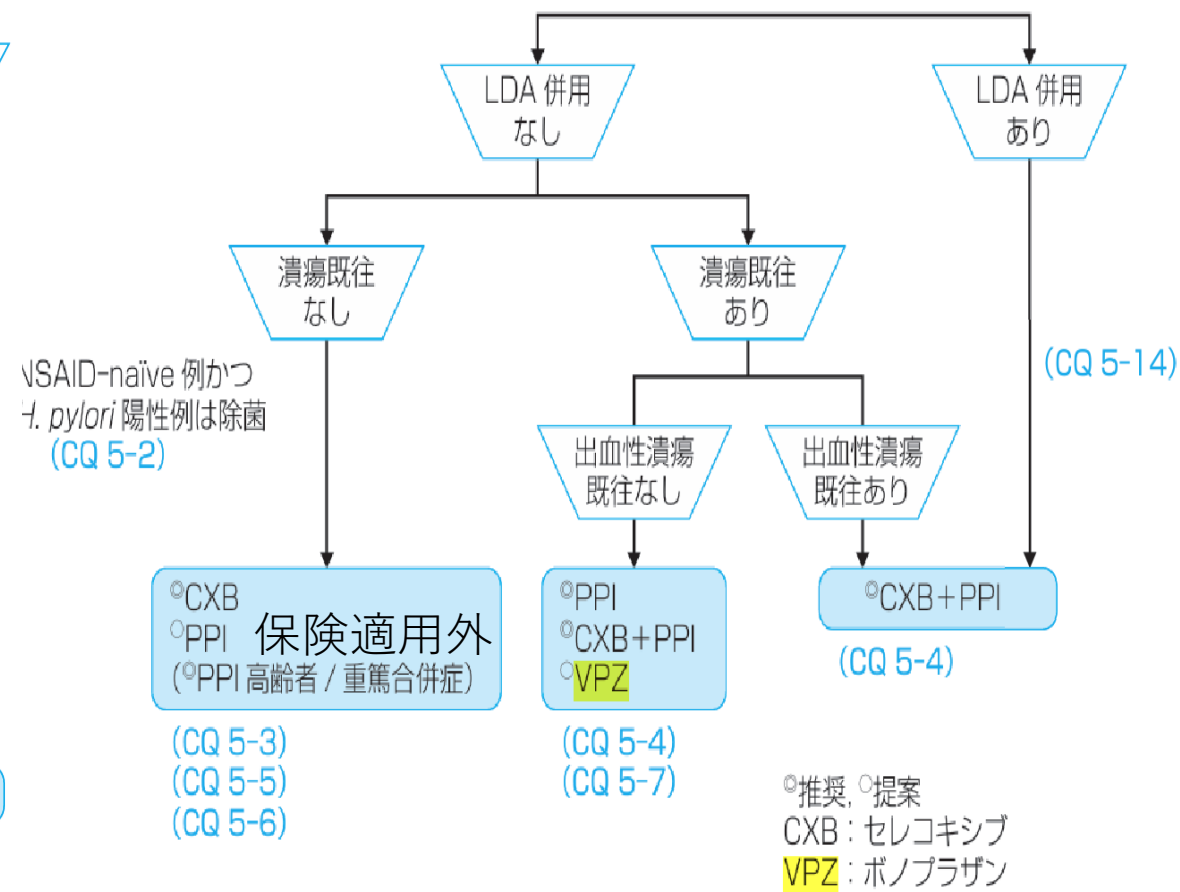
LDA 潰瘍予防フローチャート



保険適用外

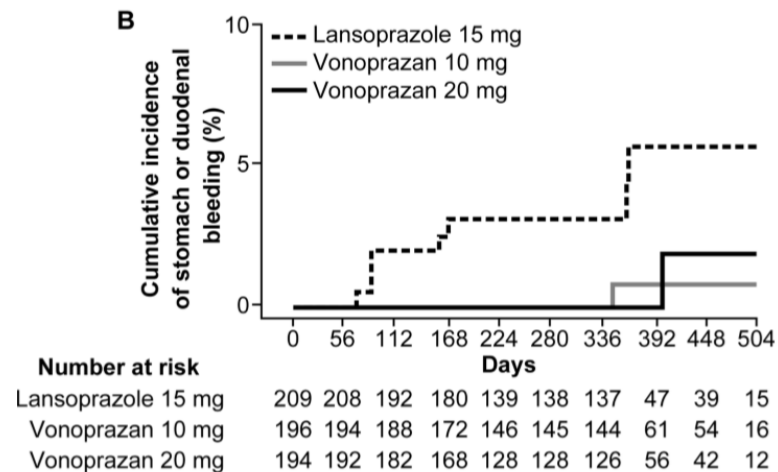
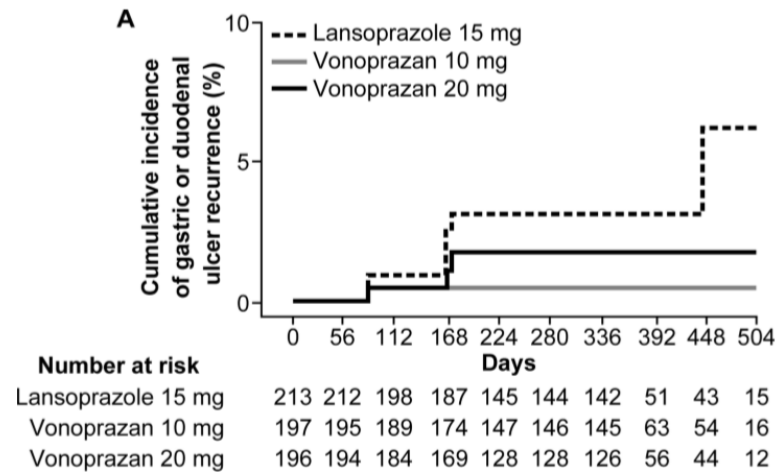
◎: 推奨, ○: 提案
CXB: セレコキシブ
VPZ: ポノプラザン

NSAIDs 潰瘍予防フローチャート



◎推奨, ○提案
CXB: セレコキシブ
VPZ: ポノプラザン

低用量アスピリン投与時における胃・十二指腸潰瘍再発抑制



Rebeprazole 5mg 24週 2.8%

10mg 1.4%

Esomeprazole 20mg 48週 1.7%

Lansoprazole 15mg 24週 2.8%

Vonoprazan 10mg 24週 0.5%

低用量アスピリンによる胃十二指腸潰瘍をタケキャブが最も抑制する。

(Kawai et al Gut 2018)

Figure 2 Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of (A) peptic ulcer recurrence and (B) bleeding in the stomach or duodenum in patients treated with lansoprazole 15 mg (dotted line), vonoprazan 10 mg (solid line) or vonoprazan 20 mg (thick solid line). The numbers of patients at risk for each treatment group are shown in [table 1](#).

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃・十二指腸潰瘍再発抑制

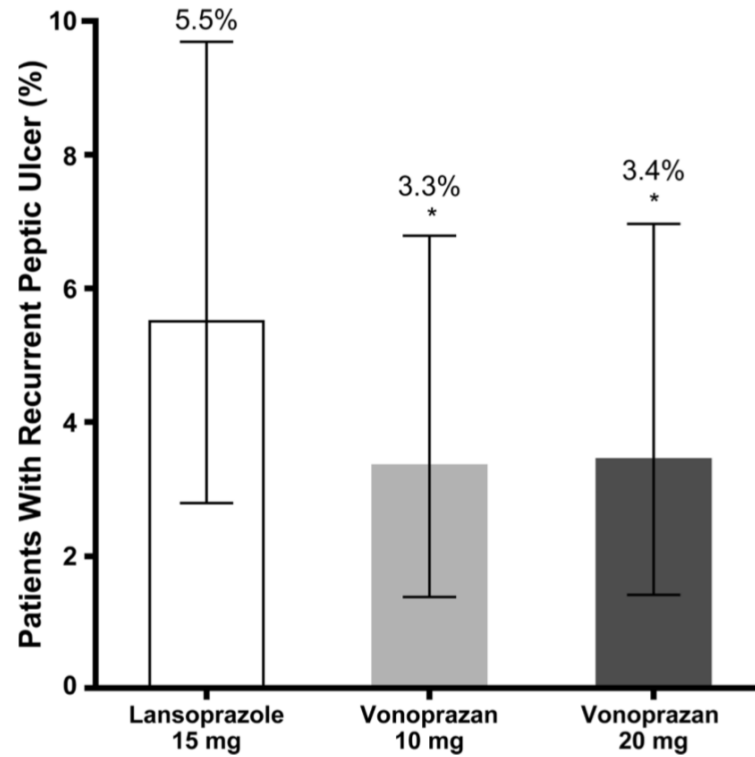


Figure 2 Peptic ulcer recurrence at week 24. The proportion of patients in the full analysis set population with endoscopically confirmed recurrent peptic ulcers within 24 weeks was lower for the vonoprazan 10 mg and 20 mg groups compared with the lansoprazole 15 mg group. *Non-inferiority $p < 0.001$ versus lansoprazole 15 mg. Error bars indicate 95% CIs.

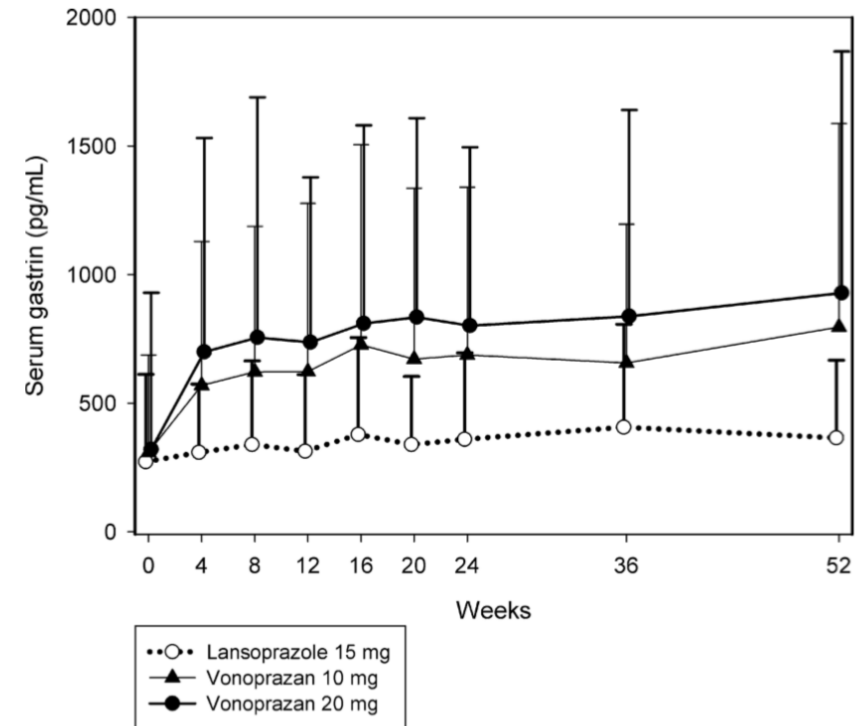


Figure 4 Mean serum gastrin concentrations. Error bars indicate SD. Additional data are provided in table 1A in the online supplementary file 2.

NSAIDsによる胃十二指腸潰瘍の再発をタケプロンと同程度に抑制する。

(Mizokami et al Gut 2018)

Table 4. Adverse events associated with chronic proton-pump inhibitor use.

Causes		Diseases
Hypochlorhydria	低酸状態	Small intestinal bacterial overgrowth
		<i>Clostridium difficile</i> infection
		Pneumonia
Malabsorption	吸収障害	Spontaneous bacterial peritonitis
		Iron deficiency anemia
		Hypocalcemia, osteoporosis, fracture
		Hypomagnesemia 低マグネシウム血症
Hypergastrinemia	高ガストリン血症	Vitamin B ₁₂ deficiency
		Gastric endocrine hyperplasia
		Carcinoid tumor (gastric neuroendocrine tumor)
Others		Interstitial nephritis
		Collagenous colitis
		Myocardial infarction
		Dementia

Sugano: Vonoprazan fumarate, a novel potassiumcompetitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Ther Adv Gastroenterol 2018, Vol. 11: 1 –14

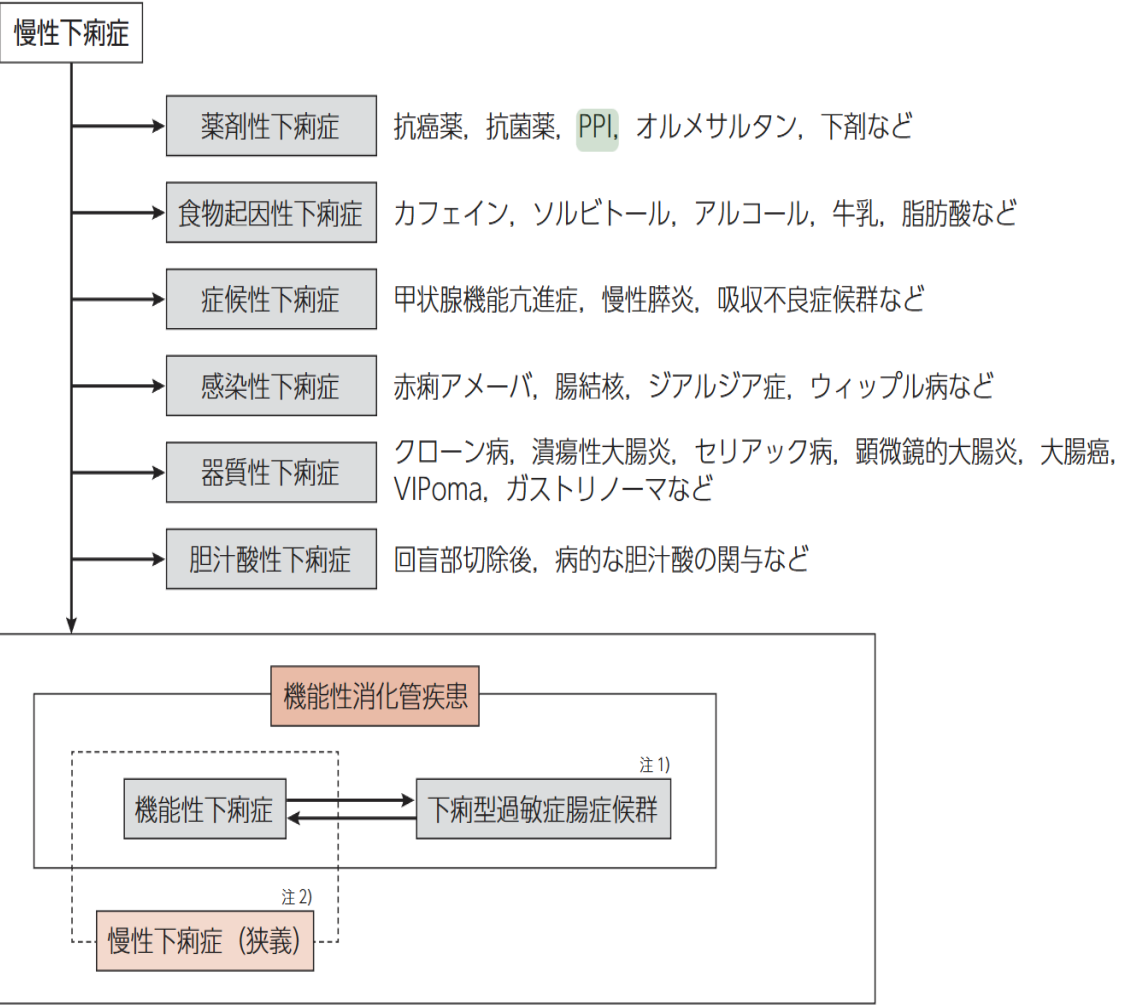


図1 慢性下痢症の分類

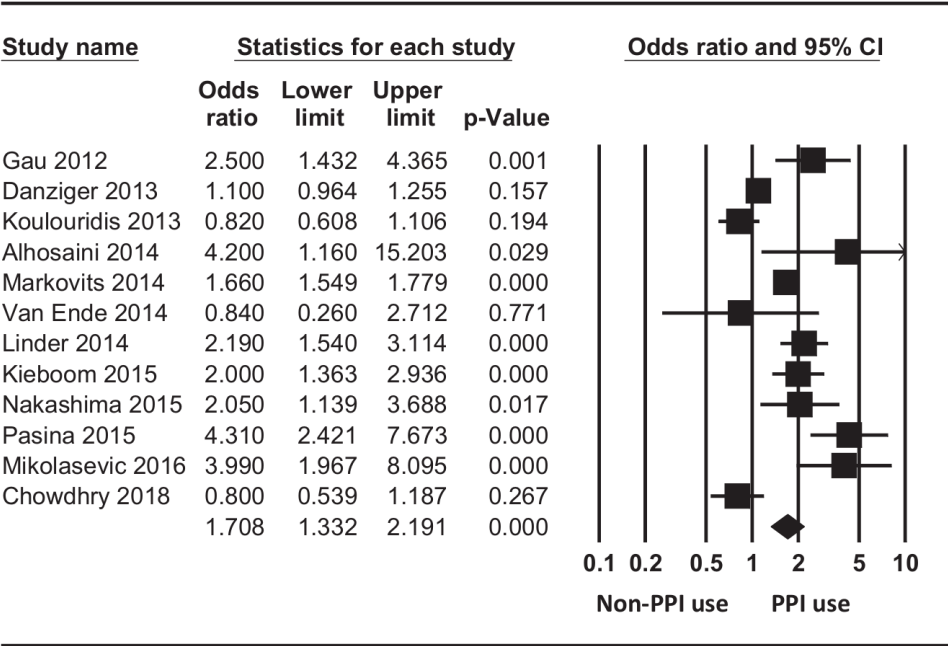
注1) 2つの疾患は連続したスペクトラムと考えられる疾患である。
注2) 本ガイドラインで定義する慢性下痢症 (狭義) は、機能的下痢症を日常臨床に即して拡大解釈したものである。すなわち、慢性下痢症のなかで器質的疾患など他の原因によるものが除外され、慢性下痢を主症状とする場合、腹痛の有無は問わず慢性下痢症 (狭義) と診断する。そのため、慢性下痢症 (狭義) は、積極的に下痢型過敏性腸症候群 (下痢型IBS) を含むものではないが、下痢型IBSと確定診断される前の患者や経過中に下痢主体へ移行した下痢型IBS患者も含まれる。

表2 下痢と関連のある薬剤一覧

カテゴリー	薬剤	機序
抗がん薬	イリノテカン, シタラビン, メトトレキサート, フルオロウラシルなど	分泌亢進, 腸内細菌増殖 / 偽膜性腸炎, 小腸大腸炎, 蛋白漏出
免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ, イピリムマブなど	小腸大腸炎
抗菌薬	全般	分泌亢進 (短鎖脂肪酸の減少), 腸内細菌増殖 / 偽膜性腸炎, 出血性腸炎, 蛋白漏出
	ペニシリン系	浸透圧性 (糖質吸収阻害)
	マクロライド系	蠕動亢進
	テトラサイクリン系, アミノグリコシド系, ポリペプチド系	吸収不良
抗炎症薬	NSAIDs	分泌亢進, 腸内細菌増殖 / 偽膜性腸炎, 膠原線維性大腸炎, 小腸大腸炎, 蛋白漏出
	5- アミノサリチル酸	分泌亢進 (アレルギー)
免疫抑制薬	シクロスポリンなど	腸内細菌増殖 / 偽膜性腸炎, 小腸大腸炎
	コルヒチン	分泌亢進, 蠕動亢進, 吸収不良
酸分泌抑制薬	PPI, P-CAB	浸透圧性 (腸内細菌叢破壊), 膠原線維性大腸炎
	H ₂ ブロッカー	リンパ球性大腸炎
抗潰瘍薬	ミソプロストール	蠕動亢進, 吸収不良, 分泌亢進
下剤	ポリエチレングリコール, マグネシウム塩, ラクツロース	浸透圧性
	ヒマシ油	蠕動亢進, 分泌亢進
	アントラキノン系下剤, 大黄を含む漢方薬, センノシド	蠕動亢進, 分泌亢進
	ジフェニール系下剤	蠕動亢進
	上皮機能変容薬 (ルビプロストン, リナクロチドなど)	分泌亢進
	モサプリド, ドンペリドン, メトクロプラミド, パントテン酸, イトプリド, ワゴスチグミン	蠕動亢進
	セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)	蠕動亢進
降圧薬	オルメサルタン	吸収不良 (小腸絨毛萎縮)
高脂血症治療薬	シンバスタチン	リンパ球性大腸炎, 蛋白漏出
血糖降下薬	α -GI 阻害薬	浸透圧性 (糖吸収阻害)
	ビッグアニド系 (メトホルミン)	分泌亢進, 吸収不良

(Burgers K, et al. Am Fam Physician 2020; 101: 472-480 ⁴⁾, 宮谷 博, 消化管症候群 (第3版) —その他の消化管疾患を含めて一空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸 (下). 日本臨床 (別冊), p.406-410, 2020 ⁷⁾ より作成)

研究	サンプルサイズ	PPI使用率(%)	低マグネシウム血症(%)	オッズ比
16の観察研究	131,507	43.6	19.4 (PPI ユーザー) 13.5 (非ユーザー)	1.83 (未調整) 1.71 (調整済み)
9件の研究	115,455	報告されていません	27.1 (PPI ユーザー) 18.4 (非ユーザー)	1.775



Meta Analysis

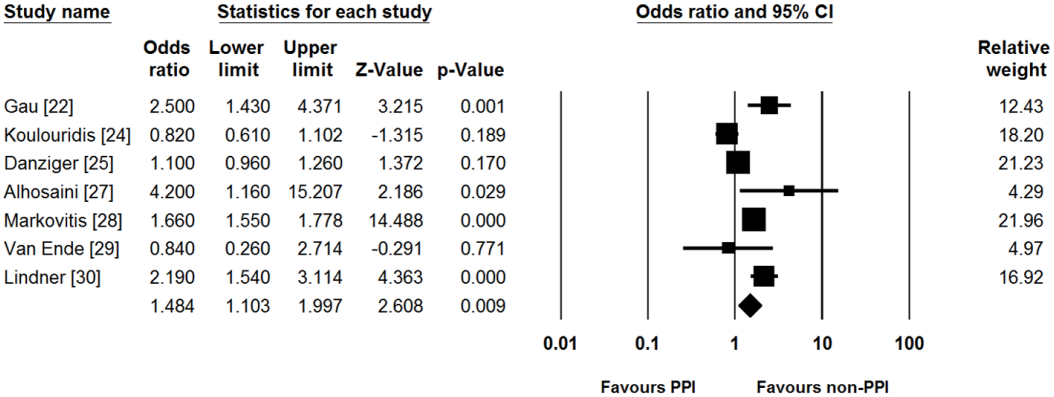


Figure 2. Forest plots for risk of hypomagnesemia. PPI, proton pump inhibitor; CI, confidence interval. doi:10.1371/journal.pone.0112558.g002

Figure 2. Forest plot displaying the pooled adjusted odds ratio for hypomagnesemia among proton pump inhibitor users relative to nonusers.

ParkCH,KimEH,RohYH,KimHY,
LeeSK(2014)TheAssociationbetweentheUseofProtonPumpInhibitorsan
dtheRiskofHypomagnesemia:A SystematicReviewandMeta-
Analysis.PLoS ONE9(11):e112558.doi:10.1371/journal.pone.0112558

✓ピロリ除菌を行った香港の患者6万人に、PPIを長期に使用した群の胃癌発症を後ろ向きに調べたら、ハザード比が2.44に上昇した（95%信頼区間 [CI] 1.42－4.20）という香港の研究。

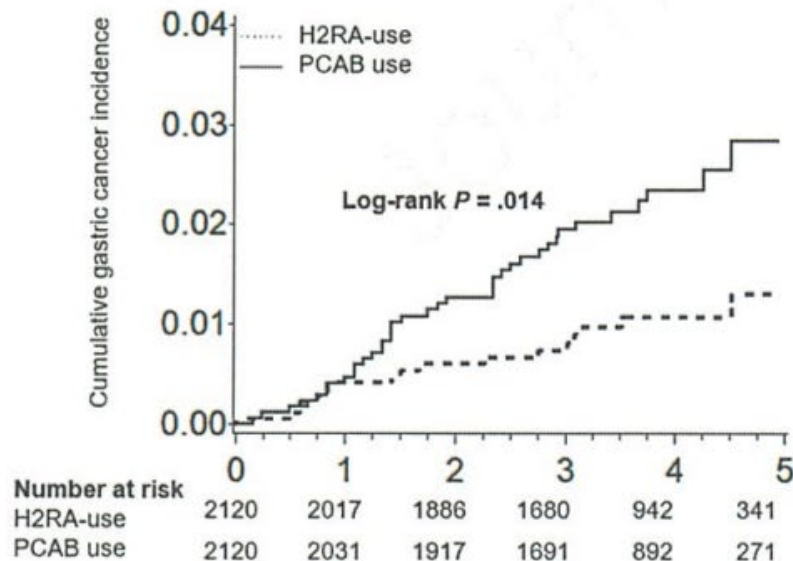
✓H2ブロッカー使用群は関連なし。

✓3年以上でハザード比8.34（同2.02-34.41）

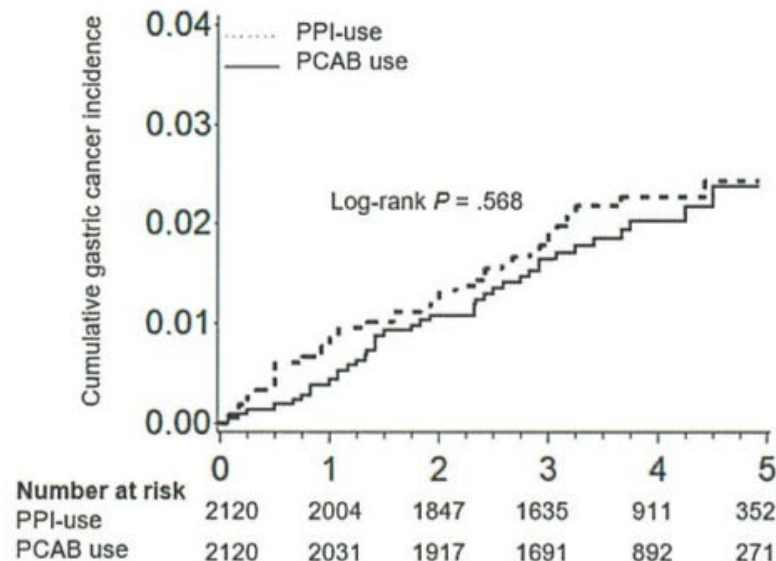
Cheung et al. Gut 2018

- 日本でのコホート研究で、PCAB使用者において、H2RA使用者に比べて、胃がんの発生率の増加と有意に関連していた（ $P = .014$ 、ログランク検定）。

B

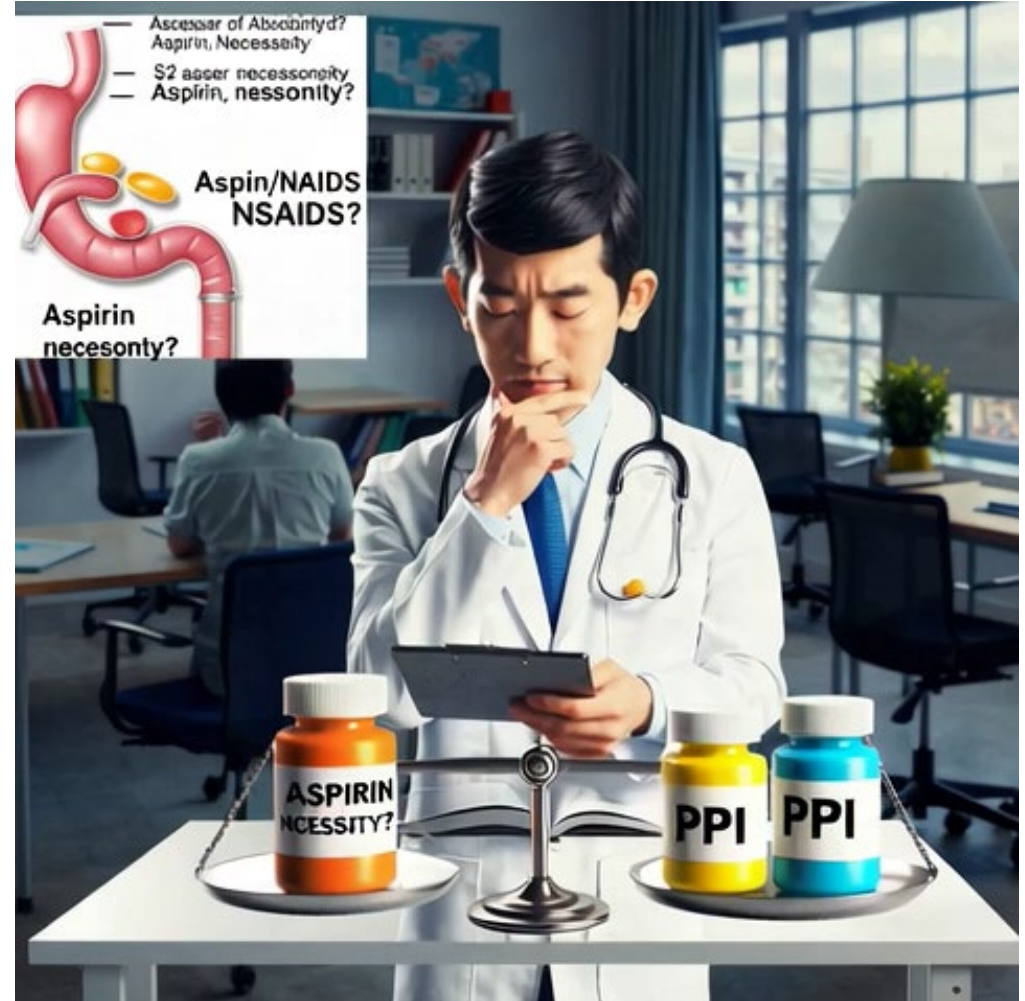
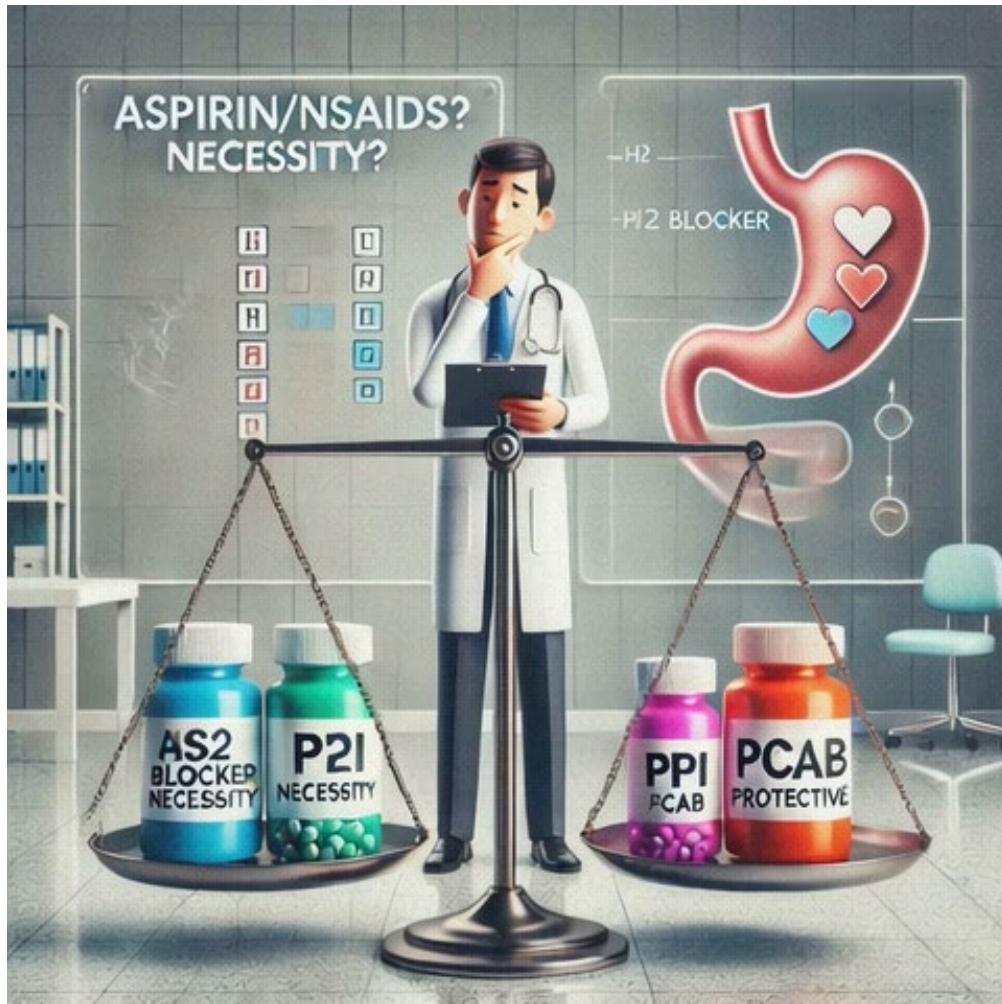


C



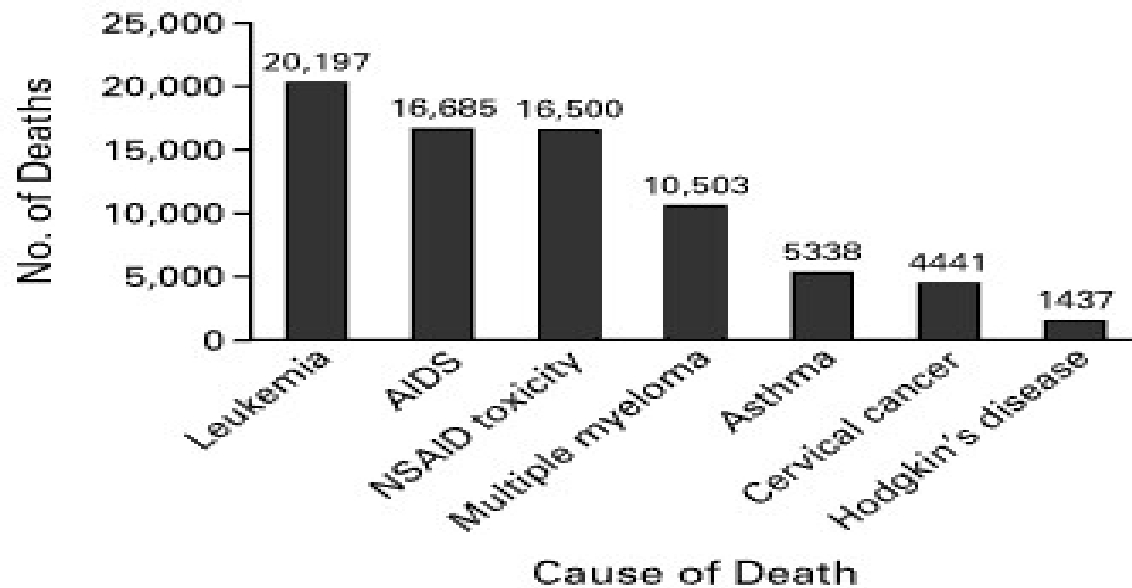
Arai J, et al. Cli Gast Hep (2024)

そもそもLDA、NSAIDsは有用？必要？



NSAIDsによる胃潰瘍での死亡

- 1999年の推定では、**16,000人**以上のアメリカ人がNSAIDsによる胃潰瘍で死亡した。
- メルク社はロフェコキシブにより**12万人**の患者を死亡させたと推定（薬剤が2004年に撤回される前の推計）
- ファイザー社はセレコキシブにより**75,000人**を死亡させたと推定（2004年までの推計）。
- ロフェコキシブの心筋梗塞リスクを5倍に増加。
- Gotzsche PC. Our prescription drugs kill us in large numbers. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124:628-34.



Wolfe M, et al. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899

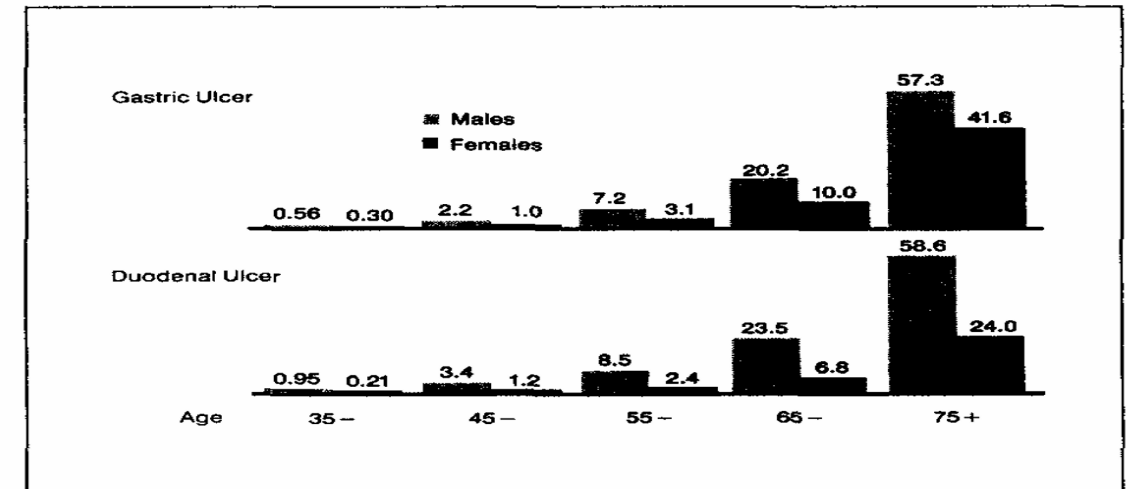


Figure 1. Age-specific death rates (per 100,000 per annum) from peptic ulcer in England and Wales, 1973 to 1977.

Rosen Z. 'Generally Safe' NSAIDs? *Am Fam Physician*. 2001;63(4):637-638

NSAIDsの使用開始時期

注記 Gemini Deep Researchによる解析結果であり、表中の情報は完全ではない可能性があります。

- **アスピリンの発明（1897年）**：ドイツの化学者フェリックス・ホフマンが、バイエル社でアスピリン（アセチルサリチル酸）を合成し、鎮痛・解熱剤として広く使用されるようになりました。
- **他のNSAIDsの開発（20世紀中期以降）**：イブプロフェンやインドメタシンなど、さまざまなNSAIDsが開発され、医療現場で広く使用されるようになりました。

NSAIDs潰瘍の認識時期

- **20世紀後半**: NSAIDsの使用拡大に伴い、消化性潰瘍や消化管出血などの副作用が報告され始めました。特に、高齢者や潰瘍の既往歴がある患者でのリスクが高いことが明らかになりました。
- **ガイドラインの整備**: 日本消化器病学会などの専門機関が、NSAIDs潰瘍の予防や治療に関するガイドラインを作成し、医療従事者への啓発が進められました。 [Weblio](#)

消化性潰瘍リスクの受容

- **リスクとベネフィットの評価**: NSAIDsは、鎮痛・抗炎症効果が高く、多くの疾患で有用性が認められています。そのため、消化性潰瘍のリスクがある程度「受け入れられるリスク」として認識され、適切な予防策（例えば、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の併用など）を講じながら使用が継続されています。
- **患者教育とモニタリング**: 医療現場では、NSAIDs使用者に対して定期的な内視鏡検査や貧血のモニタリングなどが推奨され、副作用の早期発見と対処が行われています。 [薬剤師メモ2](#)

死亡例のために市場から撤退した薬剤のリストと、それぞれの死亡率や死亡例に関する情報

注記 Gemini Deep Researchによる解析結果であり、表中の情報は完全ではない可能性があります。

薬剤名	治療薬分類	死亡率	死亡例	処方中止の理由
アキュテイン（イソトレチノイン）	にきび治療薬	死亡例は報告されていますが、正確な死亡率は不明です。	FDAの有害事象報告システムには、 2024年3月31日 時点で、アキュテインに関連する死亡が 622件 報告されています。	多くのジェネリック版が登場したこと、訴訟関連費用がかさんだこと、副作用のリスク（出生異常、精神障害、消化器系の合併症など）
ベイコール（セリバスタチン）	コレステロール低下薬	セリバスタチンによる死亡は、他のスタチン系薬剤よりも約 10倍 多く報告されています。	米国では31人、世界ではさらに21人が死亡 しています。	横紋筋融解症（筋肉の崩壊）
ベクストラ（バルデコキシブ）	関節炎治療薬	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	心臓発作、脳卒中、重度の皮膚反応のリスク増加
サイラート（ペモリン）	ADHD治療薬	1975年 の発売以来、FDAに報告された急性肝不全の症例は 13件 です。報告率は、一般集団で予想されるよりも 4〜17倍 高くなっています。	1996年5月 までに報告された 13件 のうち、 11件が死亡または肝移植 に至りました。	肝障害
ダルボン/ダルボセット（プロポキシフェン）	鎮痛剤	10万人 あたり 16人 が死亡	1981年 から 1999年 までに、プロポキシフェン関連の偶発的な死亡が約 2110件 報告されています。	心臓リズム異常
デュラクト（ブロムフェナク）	鎮痛剤	情報は見つかりませんでした。	デュラクトを服用した 4人が死亡し、8人が肝移植 を必要としました。	肝不全
ヒスマナル（アステミゾール）	抗ヒスタミン薬	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	Torsades de Pointes（致死的不整脈）
ロトロネックス（アロセトロン）	過敏性腸症候群治療薬	情報は見つかりませんでした。	2000年 末までに、ロトロネックス使用による消化器系有害反応に関連した 死亡が5件 発生しました。	虚血性大腸炎（腸の炎症）
ポジコール（ミベフラジル）	心血管系	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	高齢女性の心拍数を低下させ、他の 26種類 の薬物と有害な相互作用を引き起こす
プロパルシド（シサプリド）	消化器系	情報は見つかりませんでした。	市場から撤退した時点で、FDAはプロパルシドの使用に関連する心律異常を経験した人が少なくとも 341人 、 死亡が80人 報告されていました。	Torsades de Pointes（致死的不整脈）
ラキサル（グレパフロキサシン）	抗生物質	情報は見つかりませんでした。	心臓不整脈による 死亡が13件 報告されています。	Torsades de Pointes（致死的不整脈）
リダックス（デクスフェンフルラミン）	食欲抑制剤	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	心臓弁膜症
レズリン（トログリタゾン）	糖尿病治療薬	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	肝不全
セルダン（テルフェナジン）	抗ヒスタミン薬	情報は見つかりませんでした。	情報は見つかりませんでした。	Torsades de Pointes（致死的不整脈）

痛み止めの薬「ダルボン」と「ダルボセット」は、主成分プロポキシフェンが心臓の異常なリズムや発作を引き起こし、命に関わる危険があることが判明し、**2010年**にアメリカで販売中止となりました。この薬による死亡例は過去数十年で**2,000件**以上報告されています。**被害者や遺族は現在、損害賠償を求めて訴訟を起こしています。**

Charles O, et al. Withdrawn medicines included in the essential medicines lists of 136 countries. PLoS One. 2019;14:e0225429.
Onakpoya IJ, et al.BMC Med. 2015;13:26

アスピリンによる一次予防、二次予防効果と、消化管出血

	一次	2次
	NNT/NNH	NNT/NNH
非致死的な脳卒中	625	50（心血管イベントの予防） 77（非致死的心筋梗塞の予防） 333（死亡の予防）
非致死的心筋梗塞	250－350	200（脳卒中の再発予防）
消化管大出血	200－250 （高齢者100）	400

参考文献

[1] Cleland JGF. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Time to Stop? Thromb Haemost. 2022;122:311–314.

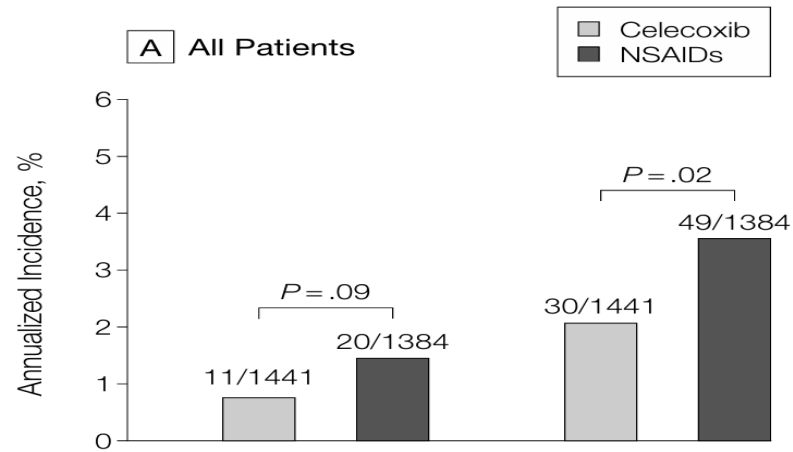
[2] Parekh AK, Galloway JM, Hong Y, Wright JS. Aspirin for Secondary Prevention. N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):204-5.

[3] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018 Oct 25;379(17):1591-1601.

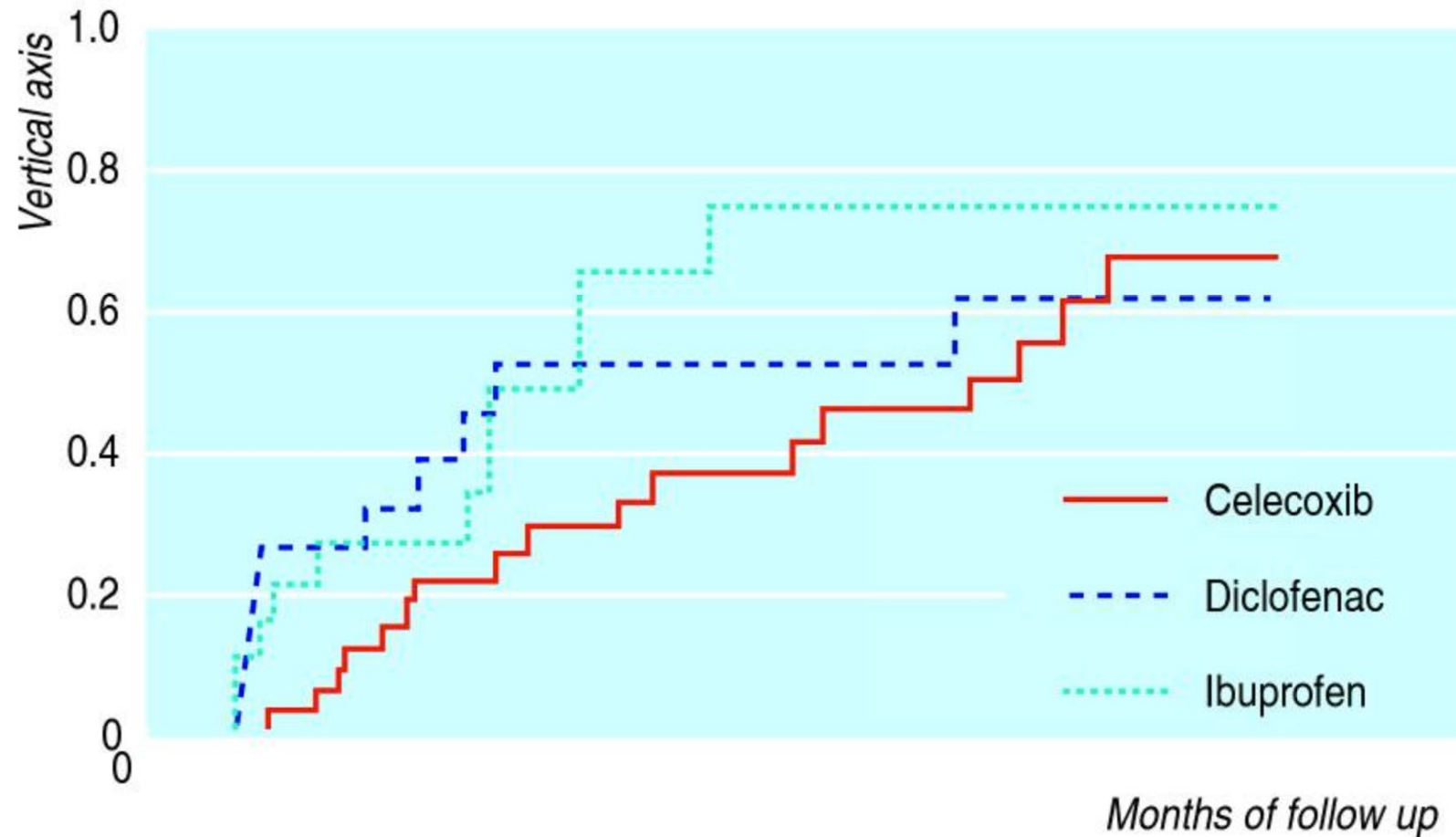
[4] Calderone D, Greco A, Ingala S, et al. Efficacy and safety of aspirin for cardiovascular risk prevention in younger and older age: an updated systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2021. Doi: 10.1055/a-1667-7427

[5] Judge C, Rutledge S, Murphy R, et al. Aspirin for primary prevention of stroke in individuals without cardiovascular disease—A meta-analysis . 2019 Jun 25;15(1):9–17. Int J Stroke. 2019 Jun 25;15(1), 9–17. doi: 10.1177/1747493019858780

Figure 2. Annualized Incidence of Upper Gastrointestinal Tract Ulcer Complications Alone and With Symptomatic Gastroduodenal Ulcers



Celecoxibによる消化管合併症は他剤よりも少なかったが、その後差がなくなる。



Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA. 2000;284(10):1247-1255.

Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?

Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. BMJ. 2002 Jun 1;324(7349):1287-1288.

doi:10.1136/bmj.324.7349.1287.

Jüni P, Sterchi R, Dieppe P. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Problems compromise review's validity. BMJ. 2003 Feb 8;326(7384):334.

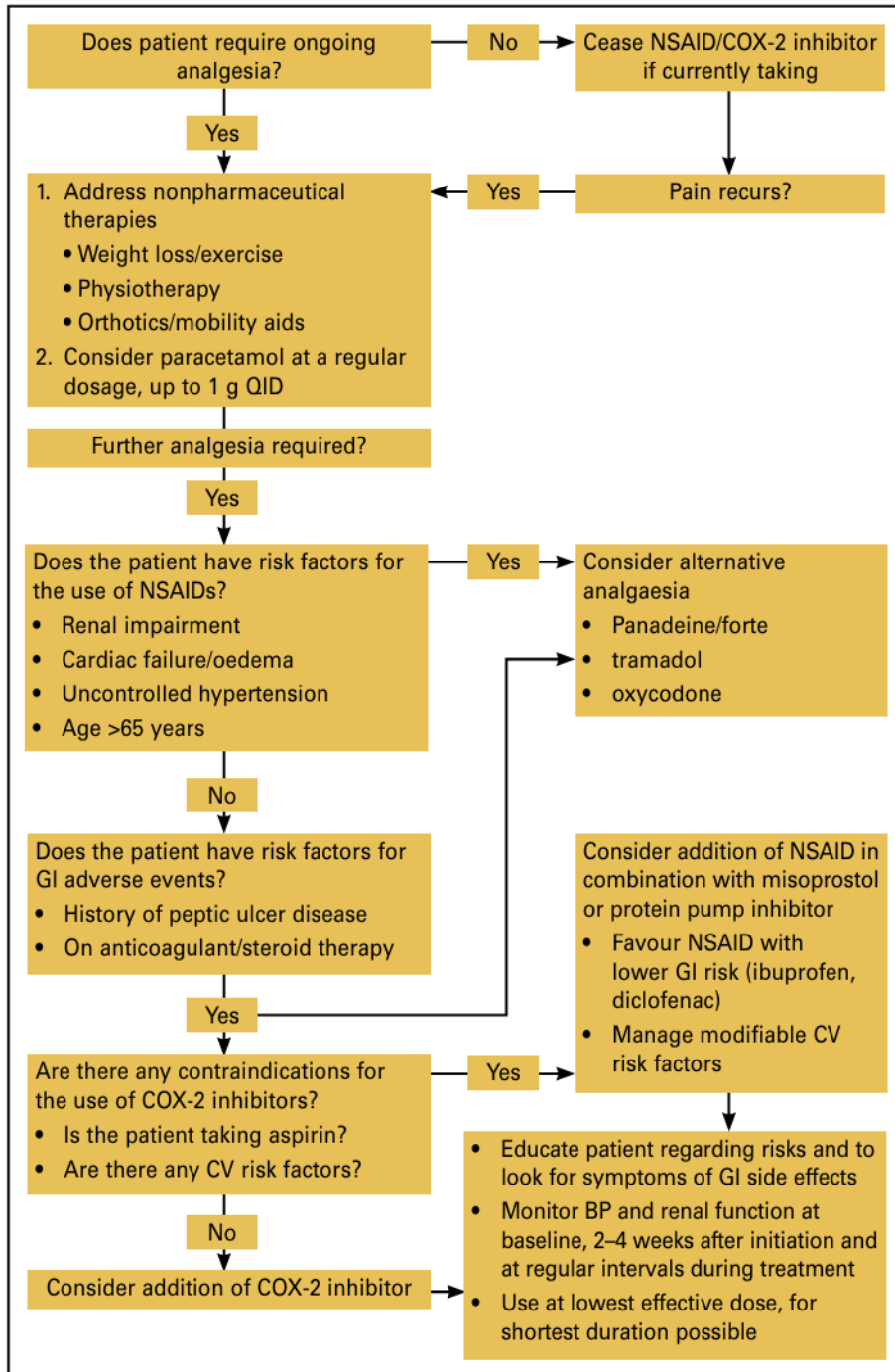


Figure 1. Decision making flowchart for the continuation or commencement of COX-2 inhibitors and NSAIDs

患者が持続的な鎮痛を必要とするか確認

必要ない場合: 現在NSAID/COX-2阻害剤を使用している場合は中止。

必要な場合: 以下の手順を進める。

1.非薬物療法の導入

体重減少/運動療法 理学療法 補助器具/可動性補助具の使用

2.パラセタモールの使用

規則的な用量で使用（最大1 g、1日4回まで）。

さらに鎮痛が必要か確認。

NSAIDの使用に対するリスク因子の有無を確認

腎機能障害 心不全/浮腫 コントロールされていない高血圧 65歳以上

リスク因子がある場合: 代替鎮痛薬を検討（パナデイン/フォルテ、トラマドール、オキシコドン）

リスク因子がない場合: 次のステップへ進む。

消化管(GI)有害事象のリスク因子を確認 潰瘍歴 抗凝固薬またはステロイド治療中

リスク因子がある場合: 上記代替鎮痛薬を検討

リスク因子がない場合: 次のステップへ進む。

COX-2阻害剤の禁忌がないか確認 アスピリン内服中 CV危険因子

禁忌がある場合:以下の代替鎮痛薬を検討

ミソプロストールまたはプロトンポンプ阻害薬(PPI)とNSAIDの併用

低GIリスクのNSAIDを優先（イブプロフェン、ジクロフェナク）

修正可能な心血管リスク因子の管理

追加の教育とモニタリング

患者にリスクを説明し、副作用の症状を確認するよう指導。

血圧と腎機能をモニタリング（治療開始後2～4週間後および定期的）。

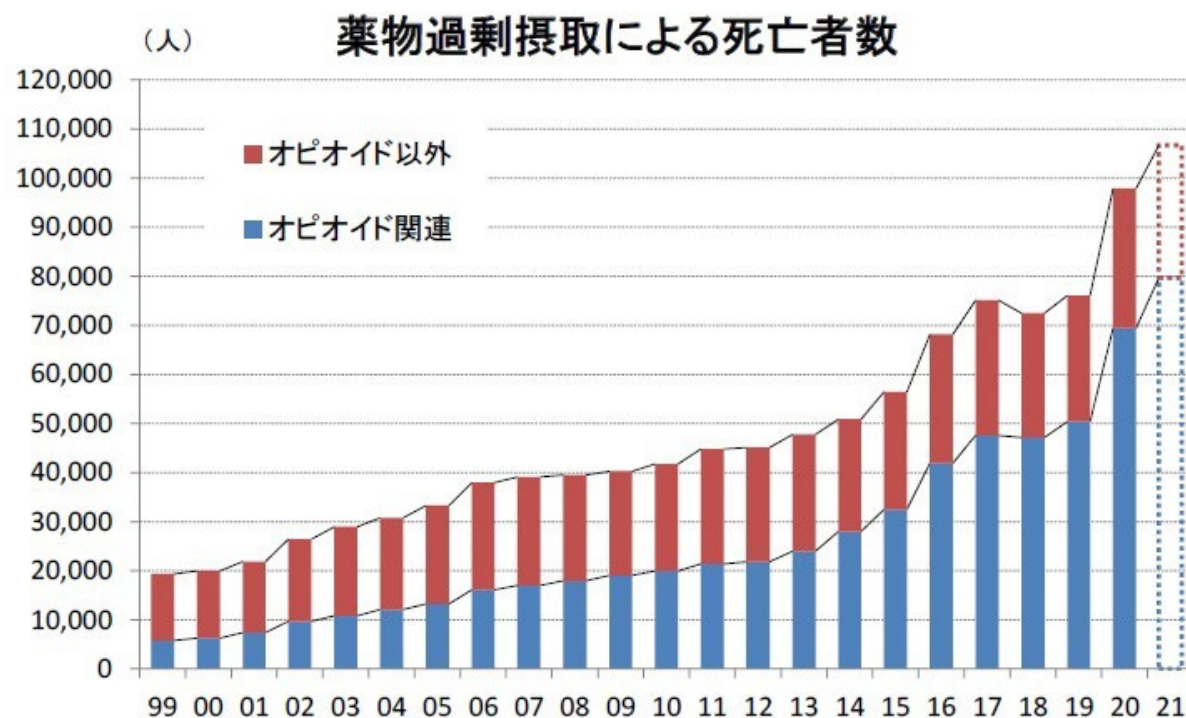
最小有効用量で使用し、可能な限り短期間で治療。

禁忌がない場合: COX-2阻害剤の使用を検討。

米国では2020年6万9千人、2021年8万人に増加見込み

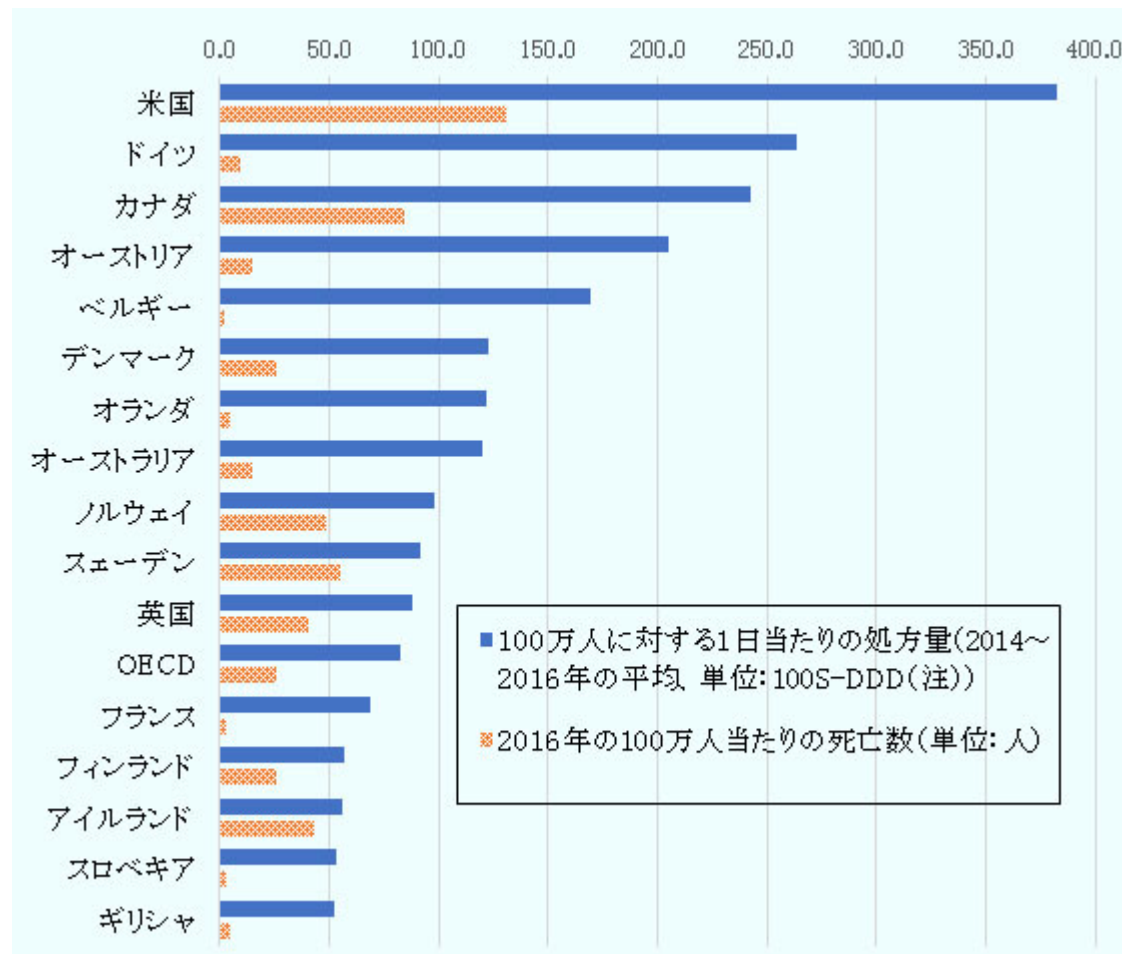
図1：国別医療用オピオイド処方量と死亡者数

(図表)



(注) 22年12月19日時点。21年は暫定値

(資料) CDC WONDERよりニッセイ基礎研究所作成



[超党派による包括的なオピオイド対策法が成立－超党派の取り組みは、オピオイド問題の解決に向けた大きな前進 | ニッセイ基礎研究所](#)

[鎮痛剤オピオイド問題、経済や産業へも大きな影響（米国） | 地域・分析レポート - 海外ビジネス情報 - ジェトロ](#)

まとめ

- ✓ 必要な胃酸抑制の程度で、H2RA、PPI、P-CABの使い分けが必要
- ✓ LDA潰瘍予防には、P-CAB、NSAIDs潰瘍予防には、PPIまたはP-CAB
- ✓ 下痢、低Mg、胃がん、消化管出血、脳・心血管イベント増加を勘案するに、その、LDA、NSAIDs（COX2阻害薬も含め）が、本当に必要なのか、その、LDA、NSAIDsが死因になる可能性も十分に伝えて上で、SDMを行う必要がある。

非がん性慢性疼痛に対する
オピオイド鎮痛薬処方
ガイドライン 改訂第3版

Guidelines for Prescribing Opioid Analgesics for Noncancer Chronic Pain Third Edition

日本ペインクリニック学会
非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ
Edited by the Working Group for Guidelines for Prescribing Opioid Analgesics for Noncancer Chronic Pain of the JPCP

文光堂