


BMJ. 2020 Jan 6;368:l6744

Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients:
systematic review and network meta-analysis.

Wang Y, Ye Z, Siemieniuk RAC, et al.

PMID: 31907166

重症患者における消化管出血予防の有効性と安全性： システマティックレビューとネットワークメタアナリシス



聖隷三方原病院 救急科

ヒトコトで言えば

- ✓低リスク群に消化管出血予防は不要である。
- ✓高・最高リスク群ではPPIやH2RAで消化管出血が減る。PPIとH2RAの比較ではPPIの方が予防効果が高い。
- ✓消化管出血予防は死亡率に影響しない。

略語

- PPIs : proton pump inhibitors プロトンポンプ阻害薬
- H2RAs : histamine-2 receptor antagonists ヒスタミン2受容体拮抗薬
- CIB : clinically important gastrointestinal bleeding 臨床的に重要な消化管出血
- CD : Clostridium difficile クロストリジウム・ディフィシル

Introduction / Background

- ✓ICUにいる重症患者はストレス性消化管出血のリスクが高い。
- ✓過去の研究はストレス性消化管出血の薬剂的予防を支持するが、院内肺炎などのリスクが増加すると示唆している。ただしエビデンスの多くは質が低かった。
- ✓SUPICU試験：パントプラゾールvsプラセボ → パントプラゾールは死亡率または有害イベントの複合的アウトカムを改善しない。
- ✓観察研究：酸抑制薬使用による院内肺炎およびCD感染の増加が報告され、害が利益を上回る可能性がある。
- ✓本研究の目的：新しいエビデンスをまとめ、信頼できる実践ガイドラインを提供すること。

Methods

- ✓2019年3月までの各データベースの研究を抽出。
- ✓研究の選択基準
成人の重症患者の消化管出血予防：PPI, H2RA, スクラルファート, プラセボまたは予防なし

Results

Fig 1 : 研究の選択方法

✓文献検索から479件 + 関連レビューから13件

→タイトル, abstract, 全文記事を評価

→18件

+以前のネットワークメタアナリシスから54件

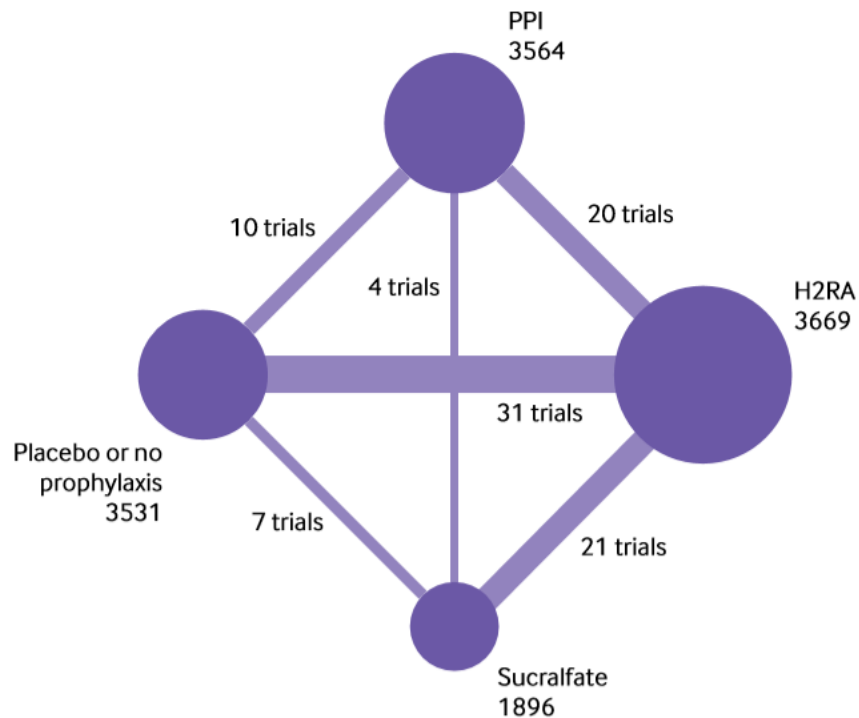
→最終的に72試験

✓サンプルサイズ : 22~3298. 合計12,660人。

Results

Fig 2 : 全研究のネットワークプロット

✓H2RA vs プラセボまたは予防なしが最多



消化管出血の危険因子

機械換気	急性腎不全	ADH不適合分泌	急性膵炎
脳神経外科手術	多発外傷	腎代替療法	胸部または腹部の大手術
頭部外傷	酸塩基障害	60歳以上	再手術を要する術後合併症
呼吸不全	凝固異常	中枢神経感染症	凝固障害または既往
敗血症	複数の外科処置	黄疸	慢性肝疾患
熱傷	循環障害	ショック	主要な神経障害
低血圧	昏睡	抗凝固療法	
術後合併症	術前GCS < 9	肝不全	

Fig 2 | Network plot of comparisons among proton pump inhibitors (PPIs), histamine-2 receptor antagonists (H2RAs), sucralfate, or no gastrointestinal bleeding prophylaxis

Results

- ✓ 死亡率 → 10,277人の死亡患者を含む51件の試験から解析。
- ✓ PPI vs プラセボまたは予防なし → 死亡率に影響なし(OR 1.06, 95%CI 0.90-1.28)
- ✓ H2RA vs プラセボまたは予防なし → 死亡率に影響なし(OR 0.96, 95%CI 0.79-1.19)

Results

Appendix 11: 消化管出血のリスク

低リスク	<2%	重症患者のうち 急性肝不全、ステロイド使用/免疫抑制、抗凝固剤使用、癌、男性、に該当しない
中リスク	2-4%	人工呼吸器を使用し経腸栄養を行っている、ショック、敗血症、急性腎障害
高リスク	> 4-8%	凝固異常
最高リスク	8-10%	人工呼吸器を使用し経腸栄養を行っていない、慢性肝疾患

※パーセントは各リスク層のベースラインにおける、臨床的に重要な消化管出血の発生率。

Table 2: 各消化管出血予防法ごとのCIB発生率の比較

- ✓ 高・最高リスク →PPI・H2RAともにCIB発生率が低下。出血率が2~4% 低下。
- ✓ 低リスク →CIB予防効果はかなり小さかった。
- ✓ PPI vs H2RA →PPIの方がCIBを減少させた

Results

Table 3: 各CIB予防法ごとの肺炎の発生率を比較

- ✓PPI vs プラセボまたは予防なし (OR 1.39, 95%CI 0.98-2.10)
- ✓H2RA vs プラセボまたは予防なし (OR 1.26, 95%CI 0.89-1.85)
- ✓いずれも肺炎のリスクを高めるかもしれない。

CD感染→5試験, 3,849人の患者。

- ✓ベースラインの発生率が 1.5%と少なく、絶対的な効果も小さかった。
信頼区間の幅が大きくなり、情報的価値が少ない。

Results

- ✓ 17試験 3,533人でICU滞在期間、7試験 831人で入院期間を比較
どの介入間にも有意な違いはなかった。
- ✓ 23試験 3,625人の患者で人工呼吸器使用期間を比較
機械的換気または挿管の期間に、介入間で有意差はなかった。

Discussion

- ✓ PPI, H2RAともに死亡率に影響しない。
- ✓ 高リスク患者では、CIB予防効果がありそうだが、低リスク患者には有効でない可能性がある。
- ✓ PPIおよびH2RAは肺炎リスクを高める可能性がある（それぞれ絶対増加率5.0%, 3.4%）。
- ✓ CD感染はまれで、オッズ比の信頼区間が非常に広く、CIB予防による影響は不明。
- ✓ 消化管出血予防は、ICU滞在期間、入院期間、または人工呼吸使用期間に影響しなさそう。

Discussion

Strength

- 包括的検索を行った。
- 独立した評価者による研究選択、データ抽出、バイアスのリスク評価を行った。
- すべての予防方法の効果を、患者のリスクを層別化して比較した。

Limitation

- 個々の患者の出血リスク因子を明確に特定できなかった。
- CIBと顕性出血の定義が研究毎に異なっていた可能性がある。
- 一部、論理的に矛盾しているような結果になっている。
- 消化管出血に対する、経腸栄養の保護的な働きを考慮していない可能性がある。

Conclusion

- ✓ 今回の研究は、成人重症患者の消化管出血予防を行うことの潜在的な利点と有害性を評価するための重要な情報を提供している。
- ✓ 介入が死亡率に影響を与えない可能性がある。
- ✓ 高リスク患者においてPPIまたはH2RAがCIBを減らす可能性がある。
- ✓ 消化管出血予防薬が肺炎のリスクを高める可能性を含む。

抄読会での感想

- ✓ICU患者にはPPI、と何となく考えていたが、その適応が整理できた。
- ✓有効性と有害性のバランスをみて、選択する重要性を感じた。
- ✓以前から議論されていたテーマに対し、新しいデータでのネットワークメタアナリシスで解析されたのがいいところだろう。
- ✓これまでの実践が大きく変わる感じではない。このテーマは毎年 小規模アップデートが繰り返されているように思える。
- ✓急性期に開始したPPIを漫然と投与せず、終了することも覚えてほしい。PPIの適応を知っておくことで、PPI中止のタイミングも分るだろう。