

入院患者の上部消化管出血予防（総説） New Engl J Med, June 28, 2018

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 H30.7.11

Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients.

(Review Article)

著者

Deborah Cook, M.D. 、 Gordon Guyatt, M.D.

McMaster 大学医学部臨床疫学・生物統計学

New Engl J Med、June 28、2018 に「入院患者の上部消化管出血予防」がありました。読んでひどくギクリとしましたのでまとめてみました。
この著者の Deborah って一体どういう語源なのだろうと調べてみたところヘブライ語で bee (蜂)のことでした。ユダヤ系の名前なのですね。

本日の総説、最大のポイントは

「明らかな適応のない患者の PPI、H2 拮抗剤を中止せよ！」です。

NEJM 総説「入院患者の上部消化管出血予防」重要点は下記 8 点です。

- ・ ICU・呼吸器患者・DAPT では制酸剤投与推奨！
- ・ 一般患者は制酸剤で腸内細菌叢乱れ、肺炎、C. difficile 増加！
- ・ 制酸剤による感染の罹患率、死亡率、コストは胃腸出血より高い。
- ・ 胃虚血で粘膜層破綻、H⁺の酸素・CO₂による胃腔→粘膜層への diffusion 低下。
- ・ ストレス潰瘍は 2 日以上挿管・呼吸器使用、ICU 入院、凝固障害で発生。

- ・ 一般病棟患者のストレス潰瘍発生は 0.4%以下。
- ・ ストレス潰瘍予防には H₂ 拮抗剤より PPI が有効！
- ・ C. difficile 感染で PPI は抗菌薬に次ぐリスク因子！！

1. ICU・呼吸器患者、DAPT に制酸剤推奨！ 一般患者投与で肺炎、C. difficile 増加！

この総説の最重要点は、

「ICU 患者、人工呼吸器患者、DAPT で制酸剤使用を推奨する！
しかしリスクのない一般病棟患者、退院患者では投与するな！
院内肺炎、C. difficile 感染が増加する！」です。
退院後も、制酸剤が続行されていることが多すぎると言うのです。

確かに私達の外来でも、あまり適応もないのに PPI (proton pump inhibitor : オメプラール、タケプロン、パリエット、ネキシウム、タケキャブ) や H2 拮抗剤 (ガスター、ザンタック、タガメット、アルスタット、アシノン、プロテカジン) が気軽に処方されていることが多すぎるように思います。タケキャブなどは 10 mg錠 160.10 円、20 mg錠は 240.20 円 (2018 年) もする高価な薬です。

ヘルシンキ宣言 (The Declaration of Helsinki) は次の様に宣言しています。

「たとえ介入効果が十分証明されていても、その介入は安全性、効果、効率、利用しやすさ、質について常に評価を継続しなければならない。

Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.」

ヘルシンキ宣言とはナチスの人体実験の反省より生じたニュルンベルク綱領(code)を受け 1964 年世界医師会総会で採択された「人体実験に対する倫理規範」です。

小生、目下チャーチルの回顧録「第二次世界大戦 佐藤亮一訳、河出文庫」を読んでいます。チャーチルはナチスの絶えざる軍備増強に強い危機感を覚え、イギリスも直ちに軍備増強に取り組むべきだと議会で主張し続けました。一方、米国はヨーロッパ情勢には無関心でした。

英国与野党はチャーチルを「戦争屋」「人騒がせ」と呼び一顧だにしませんでした。オックスフォードの学生達は「議会はいかなる事情があろうとも国王と国家の為に戦うことを拒絶する」という決議を議会通過させました。しかし皮肉にもやがて彼らはナチスとの Battle of Britain で最も勇敢に戦う世代となったのです。

チャーチルによると与野党ともに「不愉快な事実には顔を背け、国家の重大な利害も顧みずに、ただ人気取りと選挙の上首尾だけを願い、平和をこの上もなく愛し、そして愛こそ唯一の平和の基礎であるという感傷的な信念、連立内閣の知的能力の明らかな欠如・・・」により軍縮会議で定めた以上の軍縮を推し進めた結果、ナチスの増長を許し第二次大戦勃発に決定的な役割を演じたというのです。

1935 年イギリス外相サイモンはドイツを訪れました。会談でヒトラーに「ドイツ空軍は既にイギリスと均等に達している」と告げられ驚愕します。それまでイギリス空軍はまだ複葉機だったのです。ようやく 1935 年にハリケーン機、1936 年にスピットファイア—戦闘機が完成したのですが既に手遅れでした。

チャーチルは客観的な統計を重視し統計学者を数人ブレインに入れていました。1935年ドイツは国民の義務兵役制を決定しました。イギリス、ドイツ、フランスの人口、毎年の出生数は分かっていますから数年後にどのような圧倒的兵力差になるかは明らかでした。兵士が戦えるようになるには最低2年かかります。

1936年ナチスは突然、非武装地帯のライン沿岸のラインラントに進駐します。ヒトラーの後の述懐によると、もしこの時点で、英仏が武力で応じればヒトラーは尻尾を巻いて引き揚げるつもりでした。ドイツ軍参謀本部はまだ武力が十分でなかったことからラインラント進駐には反対でした。ヒトラーにとってもこれは賭けだったのです。しかし英仏は戦争を恐れるあまり手出しをせず、ドイツ国民のヒトラー人気は一気に上昇します。

1936年のラインラント進駐に続いて1938年オーストリア併合、チェコ・ズデーテン地方併合、更に1939年ポーランド侵攻、そして1941年独ソ戦開戦と、チャーチルの予言はことごとく成就します。

ソビエトはポーランドをナチスと半分ずつ山分けし、またドイツに大量の補給品援助もしていましたから、よもやナチスがソビエトに侵攻するなど考えもしませんでした。

独ソ戦直前チャーチルは、ナチスがバルカン半島からポーランドのクラクフに大軍を移動させている情報を諜報員から得てスターリンに通報します。

しかしスターリンは信じませんでした。「それは反独ソ勢力の拙劣な宣伝工作だ」と答えたのです。ソビエト市民もよもや戦争が始まるなど考えもしませんでした。独ソ戦開戦は丁度日曜日だったので、キャンプに出掛けていてそのまま家に帰れなくなった家族もいました。英仏国民の平和主義が却ってナチスを増長させ、結果的に戦争を後押ししたのです。

1982年4月2日アルゼンチン陸軍がイギリス領フォークランド諸島に上陸するフォークランド紛争がありました。何とその日のうちに英下院は機動部隊派遣を承諾、4月5日早くも航空母艦2隻（ハーミーズ、インヴィンシブル）を中核とする英海軍が出撃しました。当時、サッチャー首相の決断の速さには驚きましたが、第二次大戦の深い反省によるのだろうかと思いました。

アルゼンチンのマラドーナが1986年メキシコ・ワールドカップの対イングランド戦で5人抜きをしてゴールしたのは、このフォークランド紛争の4年後のことです。アルゼンチン国民にとっては胸のすくような試合だったのでしょうか。

私達は主観に流されることなく常に客観的に判断しなければなりません。

「人は信じたいと思っていることを信じる。

Homines id quod volunt credunt. (カエサル) 」ものなのです。

医学情報で RCT (randomized control trial) がエビデンスレベル A であり

専門家の意見 (expert opinion) は何とエビデンスレベル E です。

通販の健康食品 CM なんて素人のヨイショの持ち上げ感想ですから

エビデンスレベル Z 位でしょうか。

いつも小生、健康食品の取り締まりはなぜできないんだろうと不思議に思います。

麻原彰晃はオウム真理教創立以前、ニセ薬の販売で検挙されました。

効果が不確かな健康食品で企業は莫大な利益を上げています。

小生が厚生大臣だったら健康食品会社に厳格な RCT の施行と、

使用による相対リスク比提出を義務付け、効果がなければ発売を禁止します。

2. 胃虚血で粘膜層破綻、H⁺の酸素・CO₂による粘膜層への diffusion 低下。

小生、今までストレス潰瘍の機序って考えたことがありませんでした。

人体は食物消化と殺菌の為、胃では塩酸が分泌され Ph2 にもなります。

しかしこれでは胃の上皮細胞自体が酸により破壊されてしまいますので、

胃の上皮細胞の上に粘液層が分泌され粘液層内は Ph7 に保たれます。

この粘膜層の下には、表皮細胞 (surface epithelial cell) 、壁細胞 (parietal cell) 、
mucosal progenitor cell などがあります。

表皮細胞からは prostaglandin, phospholipid, bicarbonate,

trefoil-factor family peptides などが分泌されます。

一方、壁細胞 (parietal cell) は H⁺を分泌しますが、この分泌刺激は 3 つあります。

ヒスタミン (H₂ 受容体) 、アセチルコリン (M₃ 受容体) 、ガストリン (CCK₂ 受容体)

の 3 つで、これらがそれぞれ壁細胞に作用して胃酸を分泌するのです。

これら 3 種の刺激のどれでも、壁細胞はプロトンポンプ (H⁺,K⁺ ATPase) で H⁺を胃腔内に分泌し、別経路から排出された Cl⁻とで HCl (塩酸) が合成されます。

ということは、H₂ 拮抗薬は 3 つの受容体の内、H₂ 受容体のみの拮抗に過ぎません。

しかし PPI (proton pump inhibitor) はもっと下流の本流の H⁺分泌を

止める訳ですから、それで PPI は強力な制酸作用があるんだなあと納得しました。

そう言えば宇宙戦艦ヤマトにプロトンミサイルってのが、ありましたなあ。

先日、カナダ・ケベックから ALT (assistant language teacher) として西伊豆に勤務したカナダ人女性が 10 歳のお子さんを連れて 18 年ぶりに来日し我が家に数泊しました。

18 年前、彼女が帰国する時、我が家に残していったダチュラ (チョウセンアサガオ) や蔦がまだ育っているのを見てとても感動していました。

その頃、小生の長女が小学校を卒業し、この ALT が言うにはランドセルがクールだから欲しいというのであげました。

日本で、本人がランドセルを背負って街を歩くとクレージーと思われるからやめておけと忠告しました。

今回、息子さんがこの赤いランドセルを背負ってカナダの小学校に通学する動画を見せてくれました。

息子さんが「進撃の巨人」とか小生も知らない日本のアニメをよく知っているのには驚きました。宮崎駿のアニメは英語の題になっているので特定できませんでしたが全部知っているようでした。

下記は彼が教えてくれた you tube、パリで開かれた久石譲のコンサート、天空の城/ラピュタの中の「君をのせて」です。

会場が満員でフランス人により全て日本語で歌われているのには仰天します。アニメソングから彼らが日本語学習に興味を持つのは当然の成り行きでしょう。

https://www.youtube.com/watch?v=wr9VhoYek_8

(天空の城/ラピュタ、君をのせて 久石譲 in パリ)

長女がスイスにいた時、喫茶店でスイス人学生と、独語と日本語の交換授業をしていたのですが、その学生はアニメから日本語に興味を持ったとのことでした。しかしその学生が流暢に「マジすか？」など言うとのことで、語学教師の選択はよっぽど慎重にしなければならないと思いました。

胃粘膜層の下の細胞層 (表皮細胞、壁細胞等) の下に微小循環があり酸素、prostaglandins、nitric oxide が産生されます。

重症患者で循環血液量が減少し微小循環が低下すると虚血、再灌流障害、粘膜層の Ph の低下を起こします。

これらにより粘膜層が乱れ、また酸度のモニターができなくなります。

また血流正常なら酸素と二酸化炭素が供給され H イオンを胃腔内から胃粘膜内へ diffusion させて取り除きます。

胃腸出血は胃酸だけでなく粘膜層の破綻が大きな原因なのです。

また噴門と幽門括約筋の協調運動により、強酸の胃に対し食道と十二指腸の pH が調節されるのだそうです。

以上のネットワークで胃上皮が防護されるのです。

要するに循環血液量が低下すると胃の虚血が起これ胃上皮表面の粘膜層が破綻し、また血流からの酸素、二酸化炭素による胃腔内の H⁺の粘膜層への diffusion ができなくなり胃腔内の酸性度がさらに増し、潰瘍形成を起こすというわけです。

上部消化管出血の非薬物学的予防には腸管栄養 (enteral administration) があります。これにより胃内の胃酸を薄めプロスタグランジン産生を増加させ局所粘膜血流を改善して粘膜のエネルギーと粘膜内 Ph を改善します。腸管栄養は制酸剤使用よりも胃腸出血に有効だそうです。

3. ストレス潰瘍は 2 日以上の挿管・呼吸器使用、ICU 入院、凝固障害で発生。

40 年以上前から重症入院患者でストレス潰瘍の出血予防、制酸剤投与は出血リスクを低下させることがわかっていました。

ストレス潰瘍 (stress ulcer) とは上部消化管疾患による出血でなく、その他の重症疾患に伴う二次性胃腸出血のことです。

50 年以上前、重症外傷患者、熱傷患者で胃カメラにより 75-100% でストレス潰瘍が起こることが確認されました。

出血予防をしないと、重症患者の 15-50% で潜在出血が、5-25% で顕在性出血が起こったのです。

そして今や ICU 入院患者の 80-90% に制酸剤が投与されるようになりました。

以前、小生が研修医時代、胃カメラをやっていた頃のことを医局で話したら、医局員に「その頃は硬性鏡 (手品で刀を飲み込むような) だったんですか？」と真剣に聞かれたのにはガックリしました (なわけねえだろ)。

2015 年、Krag らに依ると ICU 入院患者 1,034 人中 49 人 (4.7%) で顕在性胃腸出血が起こっており 50 年以上前に比べその頻度は大きく減少しました。制酸剤による効果でしょう。

上部消化管出血のリスク因子は特に下記の 2 つです。

なお Odds ratio (オッズ比) は 1 以上で有害、1 で効果なし、1 以下で有効です。

【上部消化管出血のリスク因子】

- ① 48時間以上の挿管による人工呼吸器使用
(出血の OR: Odds ratio, 15.6; 95%CI, 3.0-80.1)
- ② 凝固障害の存在 OR4.5; 95%CI, 1.8-10.3

他のスタディでは上部消化管出血には、下記のリスク因子が挙げられています。

- ① 3-4つの合併症の存在 OR8.9; 95%CI, 2.7-28.8
- ② 肝疾患 OR7.6; 95%CI, 3.3-17.6
- ③ 腎移植 OR6.9; 95%CI, 2.7-17.5
- ④ 急性凝固障害 OR4.2; 95%CI, 1.7-10.2
- ⑤ 臓器障害の高スコア OR1.4; 95%CI, 1.2-1.5
- ⑥ 制酸剤使用 OR3.6; 95%CI, 1.3-10.2

要するにストレス潰瘍を起こすのは、2日以上の挿管・呼吸器使用とICU入院するような重症疾患（肝・腎疾患等）、凝固障害の存在です。

ところで米国でICUに入院すると、一体どの位の費用がかかるんだろうと思い調べてみました。

米国で2005年のICUのコスト（1ドル112円として）ですが人工呼吸器を使用した場合、平均31,574-43,570ドル（約354万円-488万円）、ICU入室日数平均14.4-15.8日、ICU入院初日に10,794ドル（121万円）、2日目4,796ドル（54万円）、3日目3,968ドル（44万円）でした。

まあICUに大体2週間入院して計350万円から500万円というところでしょう。医師に「ICU入室しましょう」と言われたら「えっ！！」と家族は青ざめるところです。ましてや入室中にストレス潰瘍でも起こしたら更に入室期間が延びますから、そりゃ制酸剤で潰瘍を是非予防してもらいたいものです。

https://www.researchgate.net/publication/7800750_Daily_cost_of_an_intensive_care_unit_day_The_contribution_of_mechanical_ventilation
(Daily cost of an intensive care unit)

4. 一般病棟入院患者のストレス潰瘍発生は0.4%以下。

一方、ICUでなく一般の内科・外科病棟に入院した場合のストレス潰瘍の発生は一体どうなのかです。

結論から言うとICU入室に比べかなり発生は低く0.4%以下なのです。ルーチンに制酸剤を使う必要はないのです。

内科、外科病棟入院患者の胃腸出血は ICU 入院患者より少なく、4 年間 17,707 人の内科入院患者で、胃カメラで確認された出血は 0.4%、その原因は抗凝固療法と clopidogrel 使用でした。

また産科、精神科を除く 13,330 人の各科入院患者で問題となった胃腸出血は 0.005%、入院後平均 14 日で発生し、その出血リスク因子は、ICU 入院と人工呼吸器使用の二つでした。

4 年間 75,723 人の入院患者ではっきりした (overt) 胃腸出血は 0.29% (224 人)、臨床的に問題となった出血は 0.23% (176 人) でした。

そのリスク因子は、60 歳以上、男性、肝疾患、急性腎不全、敗血症、凝固障害 (抗血小板剤投与の有無に関わらず) でした。

では米国で一般病棟に入院すると 1 日いくらかかるのでしょうか？

米国での 2015 年一般病棟の 1 日入院費用は (H30.7.16 1 ドル 112 円として)

- State/local government hospitals 1,878 ドル (21 万円)
- Nonprofit hospitals 2,289 ドル (26 万円)
- For-profit hospitals 1,791 ドル (20 万円)

という訳で、米国で一般病棟に入院すると 1 日費用は 20 万円～30 万円というところでしょうか。

5. ストレス潰瘍予防には H2 拮抗剤より PPI が有効！

ストレス潰瘍予防には PPI と H2 ブロッカーが使用されますが現在は前者が多くなっています。というのも

PPI 対 H2 ブロッカーで出血 Odds ratio 0.4 ; 95%CI,0.2-0.7 だからです。

なお Odds ratio (OR:オッズ比) とは 1 より小さければ有効、1 のとき効果なし、1 より大きければ有害です。

上記の例では OR 0.4 ですから PPI は H2 よりもずっと有効であり、95%CI, 0.2-0.7 とはこのトライアルを何回繰り返しても 95%の確率で OR は 0.2-0.7 の間に納まるという意味です。

一方、PPI 対予防無しでは、出血 Odds ratio 0.2 ; 95%CI, 0.1-0.6 でした。

また PPI 対 sucralfate(アルサルミン)では出血 Odds ratio 0.3 ; 95%CI, 0.1-0.7 なので、アルサルミンは治療なしとあまり変わらないということになります。

6. DAPT 患者では PPI 投与を推奨。

抗血小板剤を 2 種類使う DAPT (dual antiplatelet therapy) の入院患者では PPI 等による制酸剤投与が推奨されています。

37,966 人の入院 DAPT 患者で、傾向スコア調整 (propensity matched) スタディで PPI による出血リスクの Odds ratio, 0.58; 95%CI, 0.37-0.91 でした。

なお傾向スコア (propensity-adjusted score) とは「ある治療を割り当てられる確率」です。普通、無作為化割り付け試験では治療群とコントロール群に割り当てられる患者の確率は等しくて 50%です。

しかし実臨床では様々な患者背景を考慮して治療が割り当てられるので、割り当てに影響する因子を用いて、治療割り当ての確率である傾向スコア (propensity score : PS) を算出し、同じ傾向スコアの患者同士を比較して疑似的に無作為化割り付けのように解析するのです。

7. 制酸剤は微生物叢変化おこし院内肺炎と C.difficile 感染起こす。

ICU 入室患者、挿管・呼吸器患者、DAPT 患者では制酸剤投与は妥当です。ところが一般患者で予防的に制酸剤を使用すると、何と院内肺炎と C. difficile 感染が増加することがわかってきたのです。

8. 制酸剤による感染の罹患率、死亡率、コストは胃腸出血より高い。

そして院内感染のその罹患率、死亡率、コストは、何と胃腸出血よりも高いと言うのです！

制酸剤により胃腸の微生物叢 (microbiome) が変化し腸内毒素叢 (dysbiosis) となり感染を起こすのです。

PPI、H2 ブロッカーで肺炎が増加することには中等度のエビデンスがあります。35,312 人の人工呼吸器患者のコホートで PPI 投与により人工呼吸器関連肺炎 (VAP : ventilator associated pneumonia) の傾向スコア調整 odds (propensity-adjusted odds) は 1.2 ; 95%CI、1.03-1.41 でした。

21,214 人の心臓手術患者で PPI 投与と H2 拮抗剤投与での院内肺炎リスクは Propensity matching の後では Risk ratio, 1.19 ; 95%CI, 1.03-1.38 で PPI の方が肺炎リスクは高くなりました。

Risk ratio (リスク比：相対危険度) とは要因暴露により、ある疾病が暴露なしの場合に比し何倍増えるかです。

制酸剤予防投与で院内肺炎リスクは 1.19 倍になると言うのです。

63,878 人の重症でない入院患者で PPI による制酸治療は院内肺炎と関連しました。

PPI による肺炎は Odds ratio, 1.3 ; 95%CI, 1.1-1.4、

H2 拮抗剤は Odds ratio, 1.2 ; 95%CI, 0.98-1.4

だったのです。

9. C. difficile 感染で PPI は抗菌薬に次ぐリスク因子！！

また ICU での 408 例の C.difficile 感染では二つの独立した予測因子がありました。

① PPI 投与 (odds ratio, 2.0; 95%CI,1.2-3.4) 、

② 抗菌薬投与 (odds ratio, 2.5; 95%CI, 1.2-5.2)

なんと C. difficile 感染で PPI 投与は抗菌薬投与に次ぐリスク因子なのです！！！！

また ICU での 3,286 例で C.difficile 感染は PPI 投与群で 3 倍となりました。

(odds ratio, 3.1; 95%CI,1.1-8.7) 。

10,307 人で PPI による C. difficile 感染は Odds ratio 1.8 ; 95%CI, 1.5-2.1 でした。

また 4,143 人の多施設研究で PPI による C. difficile 感染の

odds ratio, 2.6 ; 95%CI, 1.7-4.0 でした。

という訳で、1,999 年ガイドラインでは内科、外科の一般入院患者の

消化管出血予防にルーチンに制酸治療を行わぬように推奨しました。

ただしこれ以後のガイドラインはありません。

入院時に電子カルテなどで、リスクに関わらず胃腸出血に対し制酸剤投与が決められていることが多いようです。

こういうのを **indication creep** と言うのだそうです。

例えば ICU で人工呼吸器が使われていないのに自動的に PPI を投与するなどです。

Creep はからみつく、忍び寄るという意味で、indication creep は医師の

「指示に絡みついた別の指示」というような意味でしょうか。

Creep は、からみつく、忍び寄る、転じて「キモいやツ」という意味があるそうで、女性がスケベな男性などに対して使います。

「Don't touch me ! You are such a creep !」

のように使うようです。Repeat after me.

そう言えば昔、西伊豆に来た ALT (Assistant Language Teacher) も日本のスラング (ださい、スケベ、エッチ等) をたくさん覚えて帰って行きました。先日来日した時もまだ覚えていました。

ICU 退室後にも制酸剤が継続されていることがよくあります。

米国 119 箇所の外傷センターで 40 から 50% の患者は ICU から転出したあとも制酸剤が投与されていました。

2 研究で ICU 退出後 60%、退院後も 35% で制酸が継続されていたのです。

無分別な制酸により慢性腎疾患、骨粗鬆症、感染の可能性もあるかもしれぬとのこと。

それでは皆様、本日この総説最大のポイントは

「明らかな適応のない患者の PPI、H2 拮抗剤を中止せよ！」でした。

NEJM 総説「入院患者の上部消化管出血予防」重要点は下記 8 点です。

- ・ ICU・呼吸器患者・DAPT では制酸剤投与推奨！
- ・ 一般患者は制酸剤で腸内細菌叢乱れ、肺炎、C. difficile 増加！
- ・ 制酸剤による感染の罹患率、死亡率、コストは胃腸出血より高い。
- ・ 胃虚血で粘膜層破綻、H⁺の酸素・CO₂ による胃腔→粘膜層への diffusion 低下。
- ・ ストレス潰瘍は 2 日以上の挿管・呼吸器使用、ICU 入院、凝固障害で発生。

- ・ 一般病棟患者のストレス潰瘍発生は 0.4% 以下。
- ・ ストレス潰瘍予防には H₂ 拮抗剤より PPI が有効！
- ・ C. difficile 感染で PPI は抗菌薬に次ぐリスク因子！！！！