

第 34 章 集中治療室の患者における消化管出血予防

ポイント

ICU 患者の消化性潰瘍や消化管出血は、ICU 管理向上によりその頻度は減少してきたようである。この章では、それら疫学と H₂ ブロッカー、粘膜保護剤、経腸栄養などの有用性について述べる。患者の状態やリスクによって、費用対効果のある予防策を使い分けるべきである。

背景

ストレス性胃潰瘍は 70 年代初期に初めて報告され、その後広く研究の対象となってきた [1]。ストレス性胃炎を引き起こす生理学的変化が解明され、重症患者の治療法が改善したために、消化管出血は減少した [2-4]。それにも拘わらず、ストレス関連消化管 (Gastrointestinal : 以下 GI) 出血予防のための薬剤使用は ICU における標準的な治療法としてますます推奨されている [5-8]。また一般的に用いられているにも拘わらず、この治療に関するエビデンスは未だ議論の対象である [5,9]。特定の薬剤を使ったストレス性潰瘍の予防法が他の合併症 (院内感染など) [10] のリスクを増加させ、コスト増大させるため [11]、最近では臨床上問題となる消化管出血を適切に定義しながら消化管出血に対する薬物的予防法により利益を受ける患者群を同定することに焦点が当てられている。

実践内容

この章では、ICU 患者のストレス性潰瘍と消化管出血予防を目的とした薬剤治療を支持したエビデンスを検討する。我々は、H₂ ブロッカー (H₂ 受容体拮抗薬) と粘膜保護剤スクラルファートを検討した。アルミニウムマグネシウム制酸剤も効果をもつが、頻繁な投与と副作用のため使用が制限される [12]。またプロトンポンプ拮抗剤や経腸栄養は小さな研究よりその便益が示されているものの、大規模ランダム化比較試験で評価されていない [6,12,13]。

対象となる安全問題の頻度と重大性

ストレス性潰瘍とそれに続く消化管出血のリスクは患者の基礎疾患の重症度、合併症により異なる。大まかな基準を用いた初期の報告によると、ICU 患者におけるストレス性潰瘍が原因の消化管出血の発生率は 5 ~ 25% である。しかし、臨床的に重要な消化管出血に対してより厳密な定義を用いた大規模な前向きコホート研究によると、消化管出血の発生率は ICU 入室中の低リスク群で 0.1%、人工呼吸器患者で 2.8% であった [2,13-16]。

予想される影響

1988年～95年に第三次医療施設の外科系/内科系ICUに入室中にした7,000人以上の患者を対象としたデータベースによると、59.9%の患者がラニチジン、スクラルファートなどの薬剤を予防投与されていた[16]。内科系ICUに入室した3,000人の患者を対象にした別の調査(1993～96年)によると、予防投与率は年々減少している(93年の71%から96年の21%へ有意に減少)。これは消化管出血の低リスク群と高リスク群に関するエビデンスが同時期に次々現れたことを反映していると考えられる[17]。ストレス性潰瘍に対する予防的投与が適切な患者群を同定し、その他の患者への使用を回避することで、ICUにおける患者安全性が改善される可能性がある。

研究デザインと結果

重症患者に対する消化管出血予防法に関するメタ分析は多数存在するが、最近の研究はより厳密な基準を用いて質の高いランダム化比較試験を厳選している。従ってここでは最近5年以内のメタアナリシス(以下メタ分析)のみの結果を述べる。1996年に発表された63研究を対象としたメタ分析は、消化管出血予防を目的とした制酸剤、H₂ブロッカー、スクラルファートなど多数の予防法の効果を検討している[5]。同一の著者がメタ分析で解明できなかった疑問を解決するために施行した1,200例の患者を対象にした大規模なランダム化比較試験は、プラセボ群を設定せずにラニチジンとスクラルファートを比較した[21]。最も新しいメタ分析は、ラニチジンとプラセボ、スクラルファートとプラセボの比較を行った[9]。この研究の方法はあまり厳密でなく、研究対象者の範囲は1996年のメタ分析よりも狭いが、臨床的に消化管出血と関連が深い研究対象者やアウトカムを扱っているという。

表 34.1. 臨床的に重要な消化管出血防止のための予防的薬剤投与の効果評価研究*

効果			
研究	研究デザイン、アウトカム	比較群	効果の大きさ (95% CI)
Cook, 1996[5]	レベル 1A, レベル 1	H ₂ -ブロッカー 対 プラセボ	OR 0.44 (0.22-0.88)
		スクラルファート 対 プラセボ	OR 1.49 (0.42-5.27)
		H ₂ -ブロッカー 対 スクラルファート	OR 1.28 (0.27-6.11)
Messori, 2000[9]	レベル 1A, レベル 1	ラニチジン 対 プラセボ	OR 0.72 (0.30-1.70)

Cook, 1998[21]	レベル 1, レベル 1	ラニチジン 対 スクラルファート	RR 0.44 (0.21-0.92) NNT 47
-------------------	-----------------	------------------	-------------------------------

*CI：信頼区間；NNT：number needed to treat (for benefit)；OR：オッズ比；RR：相対リスク

メタ分析も大規模ランダム化比較試験も临床上重要なアウトカムとして、消化管出血と院内肺炎（レベル1アウトカム）を報告している。1996年のメタ分析とランダム化試験は顕著な消化管出血と死亡率も検討している。コホート研究(レベル2)は多変量解析を行い、ICU患者における临床上重要な消化管出血のリスク因子を同定している。

表 34.2. ICU 重症患者の消化管出血予防薬剤の有害事象（院内肺炎）の研究*

有害事象			
研究	研究デザイン、アウトカム測定	比較群	効果の大きさ (95% CI)
Cook, 1996[5]	レベル 1A, レベル 1	スクラルファート 対 H ₂ -ブロッカー	OR 0.78 (0.60-1.01)
Messori, 2000[9]	レベル 1A, レベル 1	ラニチジン 対 スクラルファート	OR 1.35 (1.07-1.70) NNH 21
Cook, 1998[21]	レベル 1, レベル 1	ラニチジン 対 スクラルファート	RR 1.18 (0.92-1.51) NNH 34

*CI：信頼区間；NNH：number needed to harm；OR：オッズ比；RR：相対リスク

実践の有効性のエビデンス

表 34.1 に、2つのメタ分析と1つの大規模ランダム化比較試験の結果を要約する。メタ分析結果に乖離がある理由として、文献選択基準が異なることが考えられる。1996年のメタ分析はすべてのH₂ブロッカーが対象としたが、2000年のメタ分析はシメチジンを除外した（望ましくない副作用があるため）ため、レビューした論文の数が大きく減少した。また1996年のメタ分析は、治療薬群間の比較あるいはプラセボとの比較を行ったが、2000年のメタ分析は治療薬とプラセボとの比較しか行っていない。

2000年のメタ分析によると、H₂ブロッカーやスクラルファートをプラセボと比較して有意な临床上問題となる上部消化管出血減少効果を認めなかった。一方1996年のメタ分析によると、プラセボと比較してラニチジンに有意な临床上重要な消化管出血減少効果がみられた[5]。これらの2つの研究にみられる大きな乖離の原因として、2000年の研究はシメチ

ジンを除いていることと、厳密な臨床上重要な消化管出血の定義を用いたランダム化比較試験を1つ以上選択したことが考えられる[9]。さらに1998年の大規模ランダム化比較試験は、ラニチジンとスクラルファートを比較し、臨床上重要な消化管出血の発生率がラニチジンで有意に少ないことを示した[21]。このランダム化比較試験におけるプラセボと比較したラニチジンの臨床上重要な消化管出血予防のためのNNTは47であった。しかし死亡率やICU在院日数の有意な減少はなかった。

このランダム化比較試験の結果の解釈は以下の理由により困難である。相対リスク推定値に対する信頼区間が広い、臨床上重要な消化管出血を発生した患者が非常に少なく、(ラニチジン群で596例中10例、スクラルファート群で604例中23例)そのうち内視鏡で出血が確認されたのは42%であった、70%の患者が経腸栄養を併用しており、これにより消化管出血のリスクが減少したと間がえられる、凝固機能障害や消化管出血に先立ちどのくらいの期間予防法が施行されていたかに関する情報がない[22]。

ICU患者の臨床的に重要な消化管出血の独立危険因子として呼吸不全(オッズ比15.6、 $p < 0.001$)、腎不全(オッズ比1.16、 $p = 0.023$)、凝固機能障害(4.3、 $p < 0.001$)がある。経腸栄養は消化管出血に対する保護作用がある(相対リスク0.30、 $p = 0.004$) [2,13]。頭部外傷患者に顕著な消化管出血が多く発生するという先行研究があるが、最近のコホート研究ではこの知見は支持されていない[13, 23]。

予防策による弊害

消化管出血予防法による有害事象を表34.2に要約して示す。すべての研究において、ラニチジン群の方がスクラルファートと比較して院内肺炎の発生が多かった[5,9,21]。1例の肺炎を発生させるために必要なラニチジン投与数(NNH: number needed to harm)は、(スクラルファートと比較)21~34であったが、この効果はランダム化比較試験では統計的に有意ではなかった(17.4章参照)。プラセボと比較したラニチジンの有害作用を検討した研究は存在しなかった。

予防策のコストと実施

1985年~1995年に発展された15の臨床試験に基づく費用効果性分析がひとつある[19]。分析上の仮定は、シメチジンとスクラルファートの効果は等しい、消化管出血発生率のベースライン危険率を6%とする、予防による危険減少を50%とする、などである。結果は、1件の出血を回避するための平均コストはスクラルファートが1,144ドルであり、シメチジンはその6.5倍であった、低リスク群における出血回避のためのコストが103,725ドルであるのに対し、高リスク群では279ドルであった、院内肺炎発生の危険性をコストに

含めれば、出血回避のためのコストは有意に増加した。大規模ランダム化比較試験によると、ICU 在院日数はラニチジンとスクラルファートで同程度であったが、プラセボ群は設定されなかった[21]。

コメント

総じて ICU 入院患者において、消化管出血予防による便益がそのリスクを上回ったというエビデンスはない。また臨床的に重要な消化管出血の定義を変更することで、予防により便益をうける対象集団の範囲は有意に狭くなった。最近の研究によると、低リスクの ICU 患者におけるストレス由来の消化管出血は無視できるほど少なく (0.1%)、高リスク患者群でもわずか (3%未満) である。これは ICU 管理向上や経腸栄養の利用が原因かもしれない。

消化管出血予防薬剤の便益に関しては反論がある。いくつかの研究によると、H₂ ブロッカー治療が原因の院内肺炎発生率は小かっかん出血減少の便益を上回るため、NNH が NNT より小さい(17.4 章参照)。院内肺炎が増加するため、予防による全体的な費用便益比は低リスク群で著明に増大する[21]。このように、ICU 患者の H₂ ブロッカーによる便益は未だ示されていない。今後大規模試験によって予防的投与により恩恵を被る患者の同定をする必要がある。

臨床医は ICU に入室中の消化管出血のハイリスク患者 (呼吸不全、凝固障害、腎不全、熱傷患者など) に対して H₂ ブロッカーやスクラルファートを使用することを考慮してよい。しかし肺炎のリスクを考慮すると、H₂ ブロッカーやスクラルファートの使用は消化管出血のリスクを複数もつ患者にのみ限定し、その他の患者には経腸栄養を施行した方が良いかもしれない。プロトンポンプ阻害剤の使用に関してはさらに研究が必要である。