

# ACP Japan 2014 最新論文30選

## 消化器・老年医学

東京ベイ浦安市川医療センター  
総合内科プログラムディレクター  
消化器内科医長 山田徹

消化管出血の輸血閾値はHb7とHb9のどちらが良いか？

# Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

N Engl J Med 2013;368:11–21.

消化器・老年医学①

# 背景

- 消化管出血の輸血の閾値は明確ではない
- 集中治療領域では輸血基準Hb7群はHb9群と同等でかつ輸血の使用を抑えられるとされているが、これらの研究では活動性出血は除外されている
- 観察研究と小規模RCTでは出血による貧血では輸血は有害かもしれないことが示されている

N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):409-17.

N Engl J Med. 2007 Apr 19;356(16):1609-19.

J Trauma. 2003 May;54(5):898-905

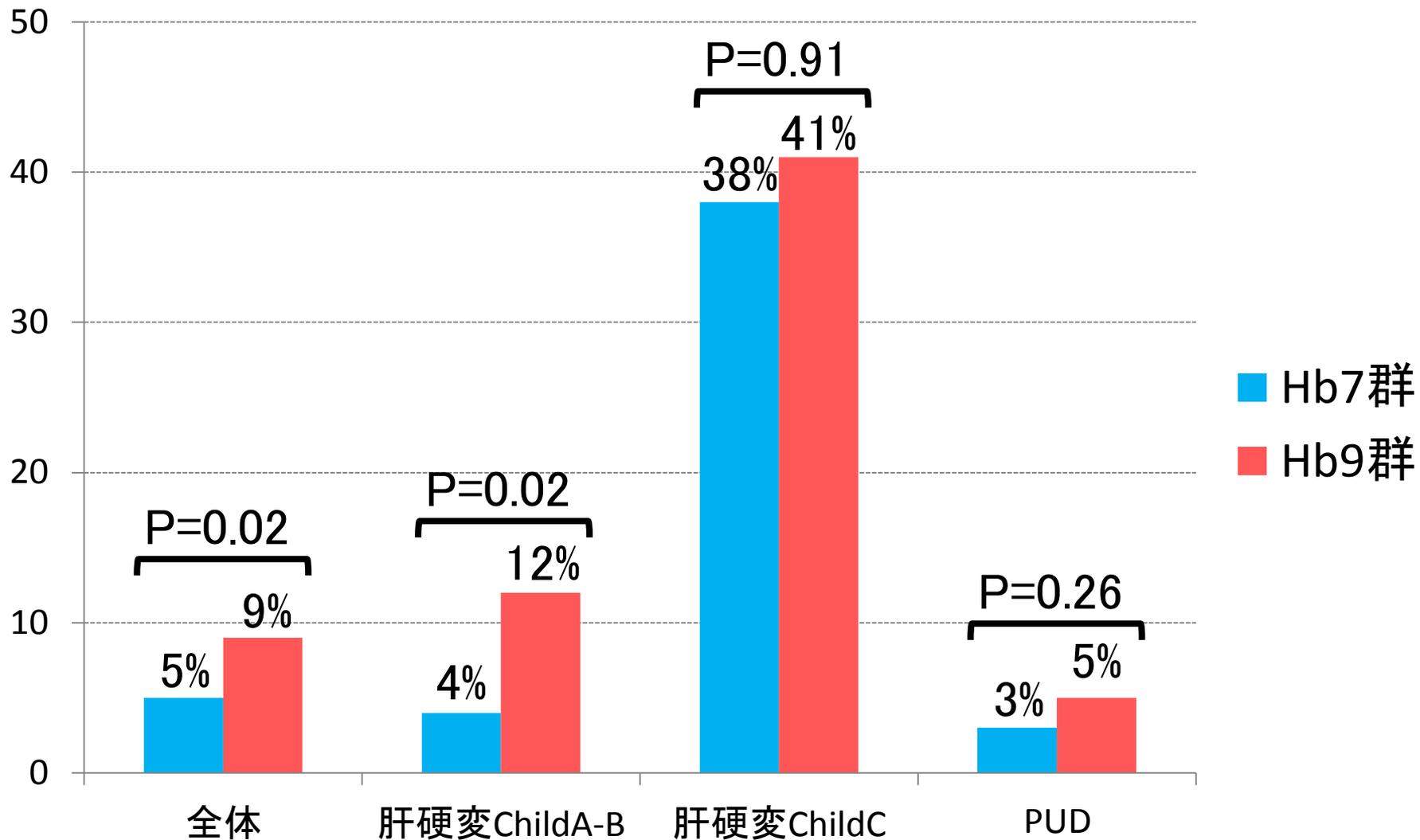
J Trauma. 2005 Mar;58(3):437-44

PICO	単施設、RCT, Concealed, Unblinded, ITT
P	急性上部消化管出血の921人
I	Hb7以下で輸血をする群 461人
C	Hb9以下で輸血をする群 460人
O	Primary 45日後の全死亡率 Secondary 再出血率と合併症

## 患者の特徴

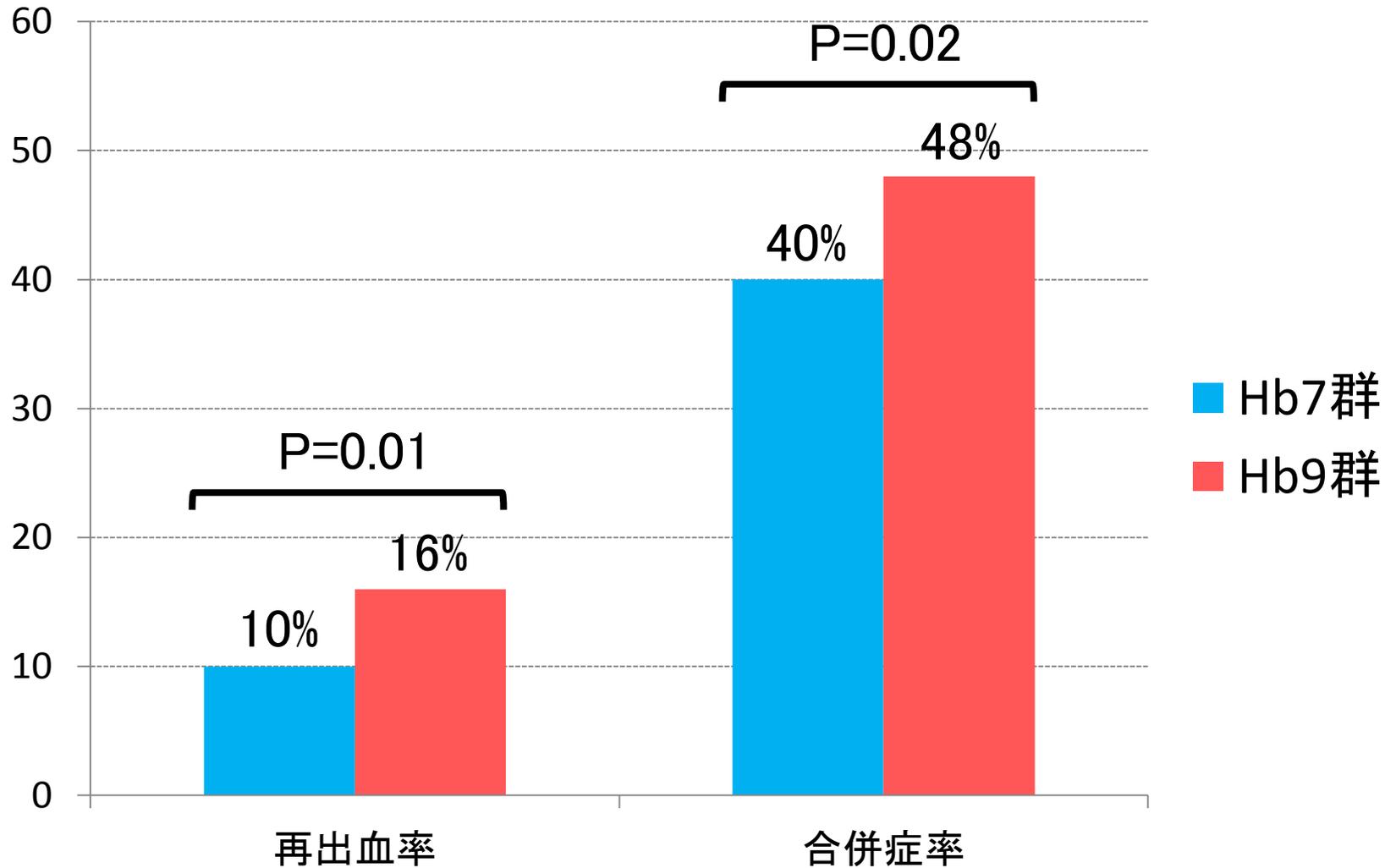
	Hb7群 461人	Hb9群 460人
Rockall score	5.3±2.0	5.4±1.7
肝硬変の割合	139人 31%	138人 31%
出血の原因		
消化性潰瘍	224人 51%	209人 47%
食道胃静脈瘤	101人 23%	109人 24%
悪性腫瘍	16人 4%	20人 4%

# 45日後の全死亡率



Follow up rate 97%(ITT)

# 再出血率と合併症



Follow up rate 97%(ITT)

# 結論

急性上部消化管出血では、輸血閾値を  
Hb7以下にした方がHb9以下にするより

45日後の全死亡率	RRR 44%	NNT 25
再出血率	RRR 30%	NNT 21
合併症率	RRR 21%	NNT 10

を改善する

COX2阻害薬とNSAIDsはCV・上部消化管出血リスク  
心不全のリスクと死亡率をどの程度上げるか？

Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAIDs:  
meta-analysis of individual participant data  
from randomised trials

Lancet 2013;382:769-779

消化器・老年医学②

# 背景

- COX2阻害薬は非選択的NSAIDs(以下NSAIDs)より消化管合併症が少ない

New Engl J Med 2000;343: 1520–28.

Lancet 2004; 364: 665–74.

- COX2阻害薬は心血管リスクを増加させる

New Engl J Med 2005; 352: 1092–102.

New Engl J Med 2005; 352: 1071–80.

- NSAIDsも心血管リスクを増加させるが、ナプロキセンなどの一部のNSAIDsは心血管リスクを増加させない。これは血小板凝集を司るCOX1阻害の程度によるかもしれない

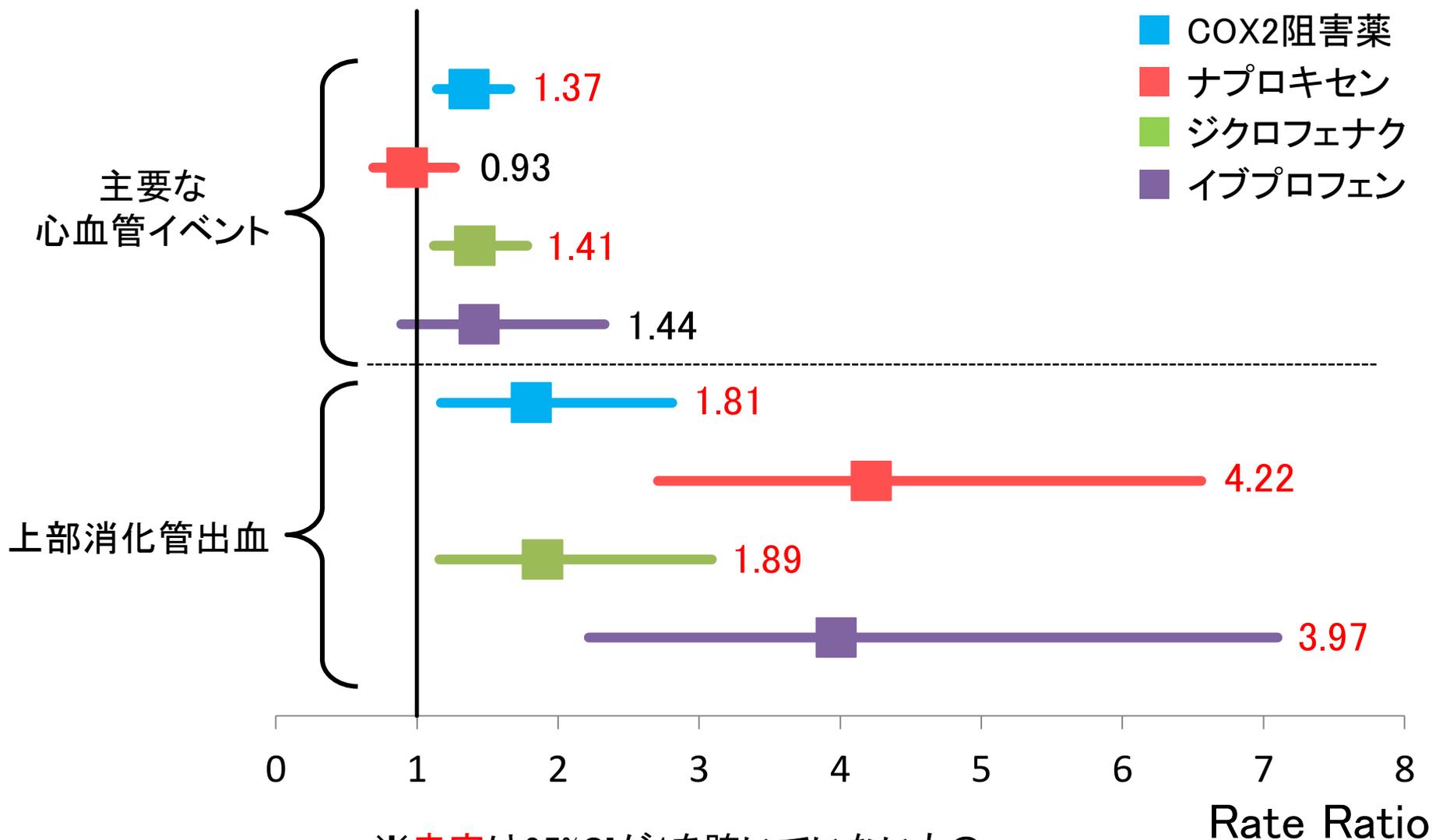
BMJ 2006;332: 1302–08.

PICO	Meta-analysis (RCT concealed)
P	NSAIDsを4週間以上投与した18歳以上の症例
I	COX2阻害薬 or NSAIDs
C	プラセボ or 他のNSAIDs
O	主要な心血管イベント 上部消化管イベント 心不全での入院率 全死亡率

## Reviewした論文の特徴

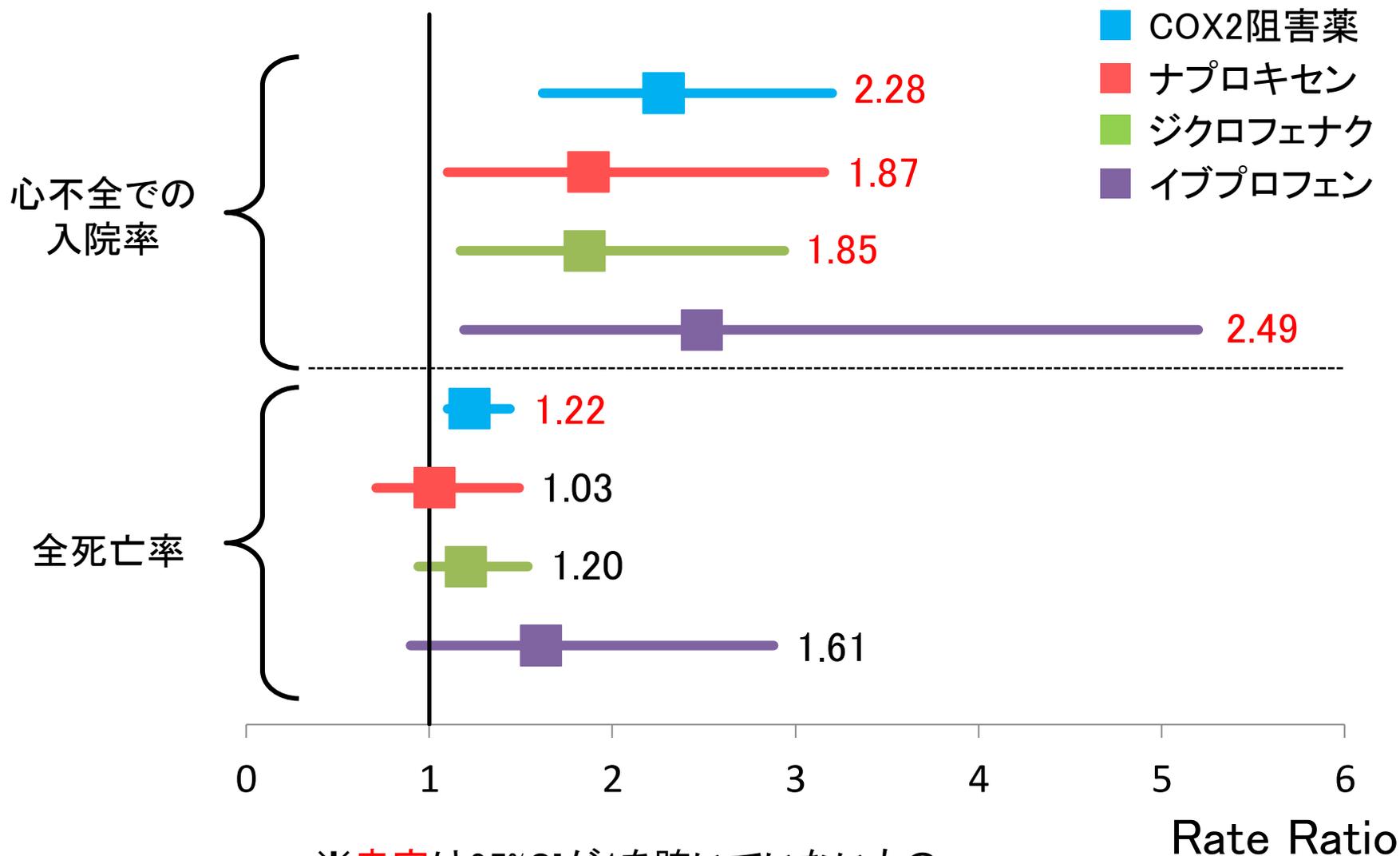
- MedlineとEMBASEを用いて2011年1月までのconcealmentありの639本のRCTが集められた
- NSAIDsとプラセボを比較したRCTは280本(n=124,513)であった
- NSAIDsと別のNSAIDsで比較したRCTは474本(n=229,296)であった
- 個々の文献の参考文献も調べられている
- 未発表の研究も検索されている
- 研究者や製薬会社への問い合わせあり

# 心血管と上部消化管イベント vs プラセボ



※赤字は95%CIが1を跨いでいないもの

# 心不全での入院率と全死亡率 vs プラセボ



※赤字は95%CIが1を跨いでいないもの

# 結論

- プラセボと比較してCOX2阻害薬は心血管イベント、上部消化管イベント、心不全での入院率、死亡率を増加させる
- NSAIDsは心血管と上部消化管イベント、心不全での入院率を増加させるが、ナプロキセンだけは心血管イベントを増加させない可能性がある
- 低用量でもこの結果が適用されるかは不明である

高齢者へのPPI投与は  
1年死亡率と再入院率を増加させるか？

Proton Pump Inhibitors and Risk of 1-Year  
Mortality And Rehospitalization in Older Patients  
Discharged From Acute Care Hospitals

JAMA Intern Med. 2013; 173: 518–523.

消化器・老年医学③

# 背景

- PPIは過去20年で急激に処方量が増加してきており、その傾向は特に高齢者に対して顕著である

Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(6):624–631.

- 近年PPIの長期投与は市中肺炎、骨折やClostridium difficile. 感染のリスクになりうるという研究が散見される

Am J Med. 2011;124(6):519–526.

Arch Intern Med. 2010;170(9):772–778.

Arch Intern Med. 2007;167(9):950–955.

- PPI使用が急性期病院からの退院後や施設入所中の高齢者の死亡率増加に関係があるかもしれないとの研究がある

Arch Intern Med. 2010;170(17):1604–1605.

J Am Med Dir Assoc. 2012;13(5):488.e9–488

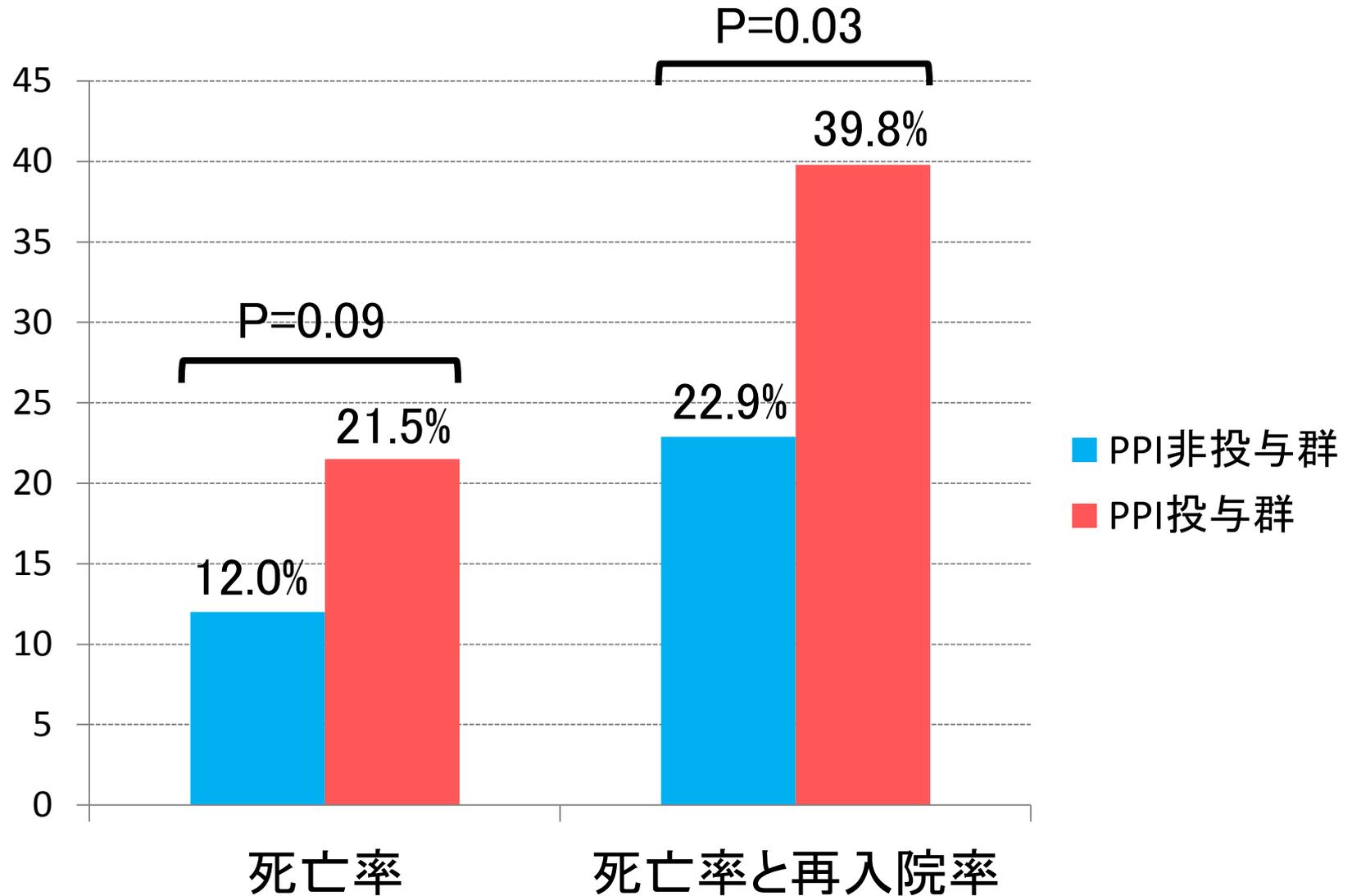
PI(E)CO	多施設 前向き観察研究
P	65歳以上の急性期病院からの退院患者491人
I(E)	PPI使用者174症例
C	PPI非使用者317症例
O	1年間の死亡率、死亡率と再入院率の複合

# 患者の特徴

	PPI非使用者	PPI使用者	P値
平均年齢	79.9歳	80.2歳	0.54
男女比	45.4%/54.6%	47.1%/52.9%	0.72
平均在院日数	11.6日	12.0日	0.53
血清Alb<3.5	45.1%	44.3%	0.86
MMSE※<24	43.5%	62.6%	0.001
心血管疾患	60.9%	70.1%	0.04
抗血小板薬	59.6%	75.3%	0.001
消化性潰瘍	1.3%	5.7%	0.004
NSAIDs	3.8%	2.9%	0.60
感染症	11.7%	12.1%	0.90
骨折	0.9%	1.1%	0.83

※MMSE: Mini Mental Status Examination

# 1年間での死亡率、再入院率



## 可能性のある交絡因子で補正した結果

	Adjusted HR	P値
死亡率	1.51(1.03-2.77)	0.03
死亡率と再入院率	1.49(0.98-2.17)	0.11

### 可能性のある交絡因子

年齢、性別、BMI、低Alb血症、認知機能低下、ADLレベル  
GERD、消化性潰瘍、下痢、感染症、骨折、内服薬の種類数  
抗血栓薬、NSAIDs

## PPIの種類と量での分類

	低用量 mg/day	高用量 mg/day
オメプラゾール	10-20	40
パントプラゾール	10-20	40
ランソプラゾール	15	30
ラベプラゾール	10	20
エソメプラゾール	20	40

## PPIの投与量と1年死亡率

	患者数	Adjusted HR	P値
PPI非使用者	317	1	—
低用量PPI	146	1.34 (0.73–2.69)	0.77
高用量PPI	28	2.59 (1.22–7.16)	0.007

# 結論

- 高齢者に対するPPIの長期投与は再入院率は増加させなかったが、死亡率の増加に関与している可能性が示された
- 高齢者にPPIを長期投与する際はそのメリット・デメリットをよく考慮し、投与中であれば中止可能か常に検討すべきである

プロバイオティクスは抗菌薬関連下痢症と  
CD下痢症を予防できるか？

Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE)

Lancet 2013; 382: 1249–57.

# 背景

- 抗菌薬関連下痢症(AAD)とClostridium difficile下痢症(CDD)は抗菌薬投与歴のある65歳以上の入院患者に多く、リスク因子は抗菌薬投与期間、入院期間、PPI投与歴、NGチューブ留置、過去の入院歴、消化管手術歴などが挙げられる

Dig Dis 1998; 16: 292–307.

N Engl J Med 2002; 346: 334–39.

- AADとCDDに対してprobioticsは一定の予防効果がある

Am J Gastroenterol 2006; 101: 812–22.

- Probioticsは安全かつCDDの予防に一定の効果があるという中等度の質のエビデンスがある

Ann Intern Med. 2012;157:878–888.

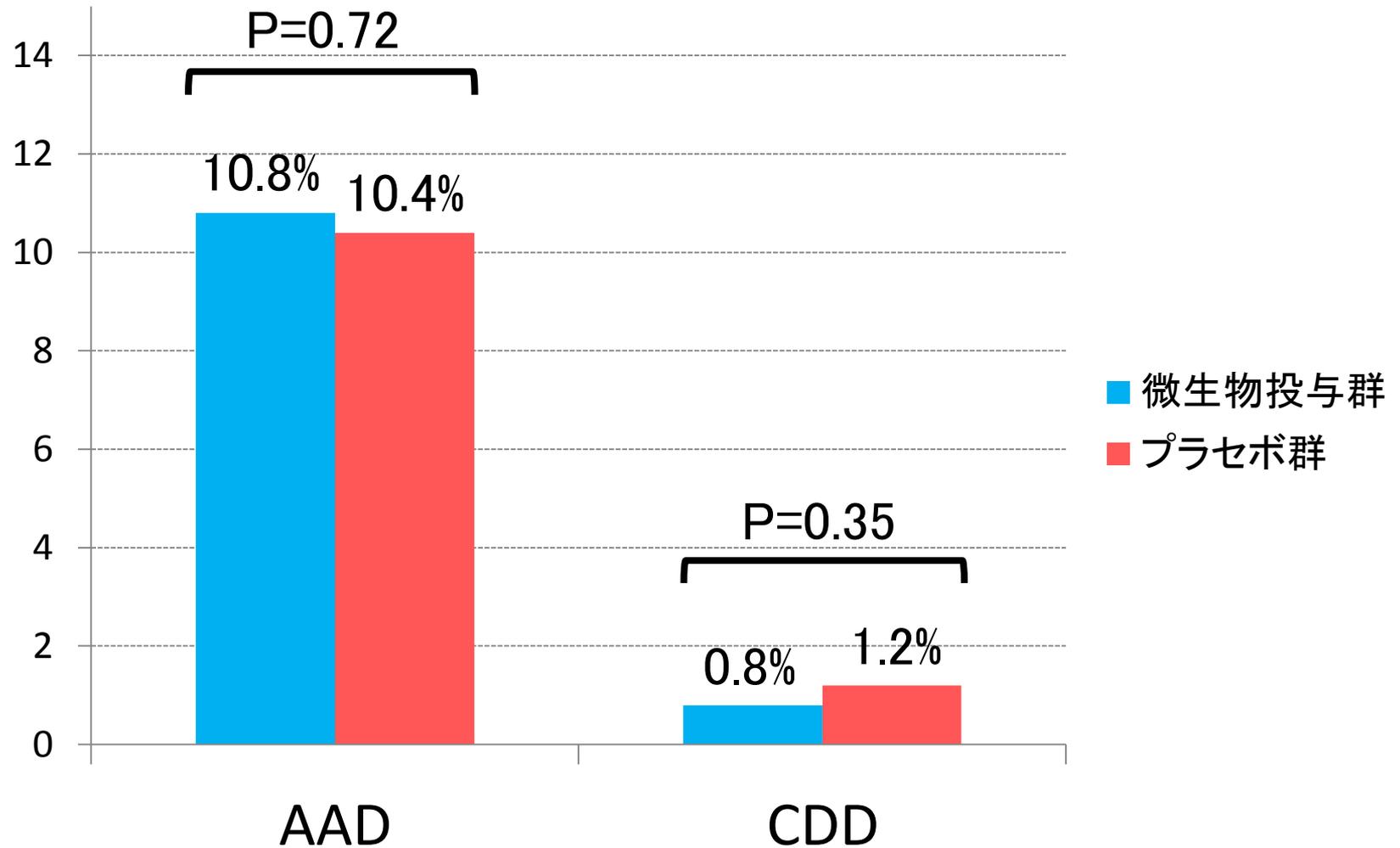
Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD006095.

PICO	多施設, RCT, Concealed, Blinded, ITT
P	7日以内の抗菌薬投与歴 or 抗菌薬投与予定のある入院中の65歳以上の2981人
I	Lactobacillusとbifidobacteriumのカプセルを21日間で内服した群 1493人
C	プラセボ投与群 1488人
O	8週間での抗菌薬関連下痢症の発症率 12週間でのClostridium difficile下痢症の発症率

# 患者の特徴

	微生物投与群	プラセボ群
平均年齢	77.2歳	77.0歳
男女比	52.9%/47.1%	46.2%/53.8%
平均入院期間	4日間	4日間
8週間以内の入院歴	33.2%	30.5%
2週間以内の微生物投与歴	4.9%	3.1%
消化管手術歴	14.0%	14.6%
NG tube留置	0.3%	0.1%

# AADとCDDの発症率



Follow up rate 99%(ITT)

# 結論

- PLACIDE studyではprobioticsのAADに対する予防効果は証明されなかった
- CDDについても有意差なしであったが、AADの約60%にしかCDDの検査がされておらず、発症率も平均より低いため、probioticsの効果なしとは評価しづらい
- PLACIDE studyは研究デザインの整った、probioticsでは過去最大の多施設RCTであり、この結果は軽視できない。現時点ではProbioticsの使用についてはそのメリットやコストなどを考慮し個別化して対応すべきである

非糖尿病患者でも平均血糖が高いと  
認知症発症率が増加するか？

## Glucose Levels and Risk of Dementia

N Engl J Med 2013;369:540–8.

消化器・老年医学⑤

# 背景

- 糖尿病は認知症の主要なリスク因子である  
Eur J Pharmacol 2008;585:97–108.
- 糖尿病ではない患者の高血糖が認知症のリスク因子になりうるかはわかっていない

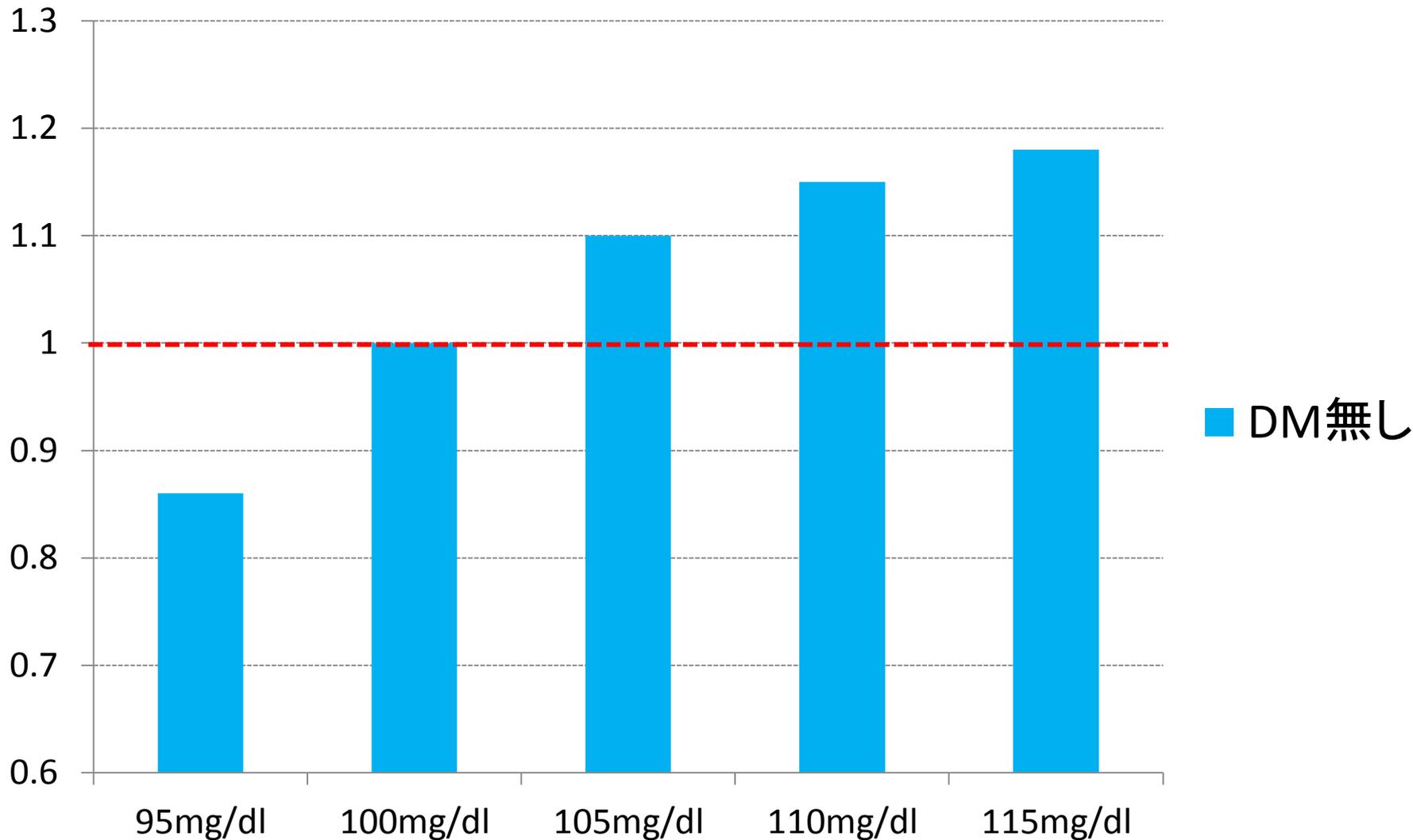
PI(E)CO	多施設、前向き観察研究
P	65歳以上の認知症の無い2067人
I(E)	平均血糖値が比較群より低いまたは高い群
C	糖尿病無し: 平均血糖値100mg/dlの群 糖尿病あり: 平均血糖値160mg/dlの群
O	認知症発症率に差が出るか (平均観察期間6.8年)

## 患者の特徴

	DMあり 232人	DM無し 1835人
平均年齢	74歳	76歳
男女比	48.3%/51.7%	39.6%/60.4%
高卒以上の学歴	52.2%	61.1%
平均血圧	143/73	139/75
心房細動	13.8%	11.0%
冠動脈疾患	32.8%	23.8%
脳血管疾患	15.7%	11.3%
非喫煙者	43.5%	48.1%
定期の運動習慣	69.8%	70.8%

# DM無し群の5年間での認知症発症率

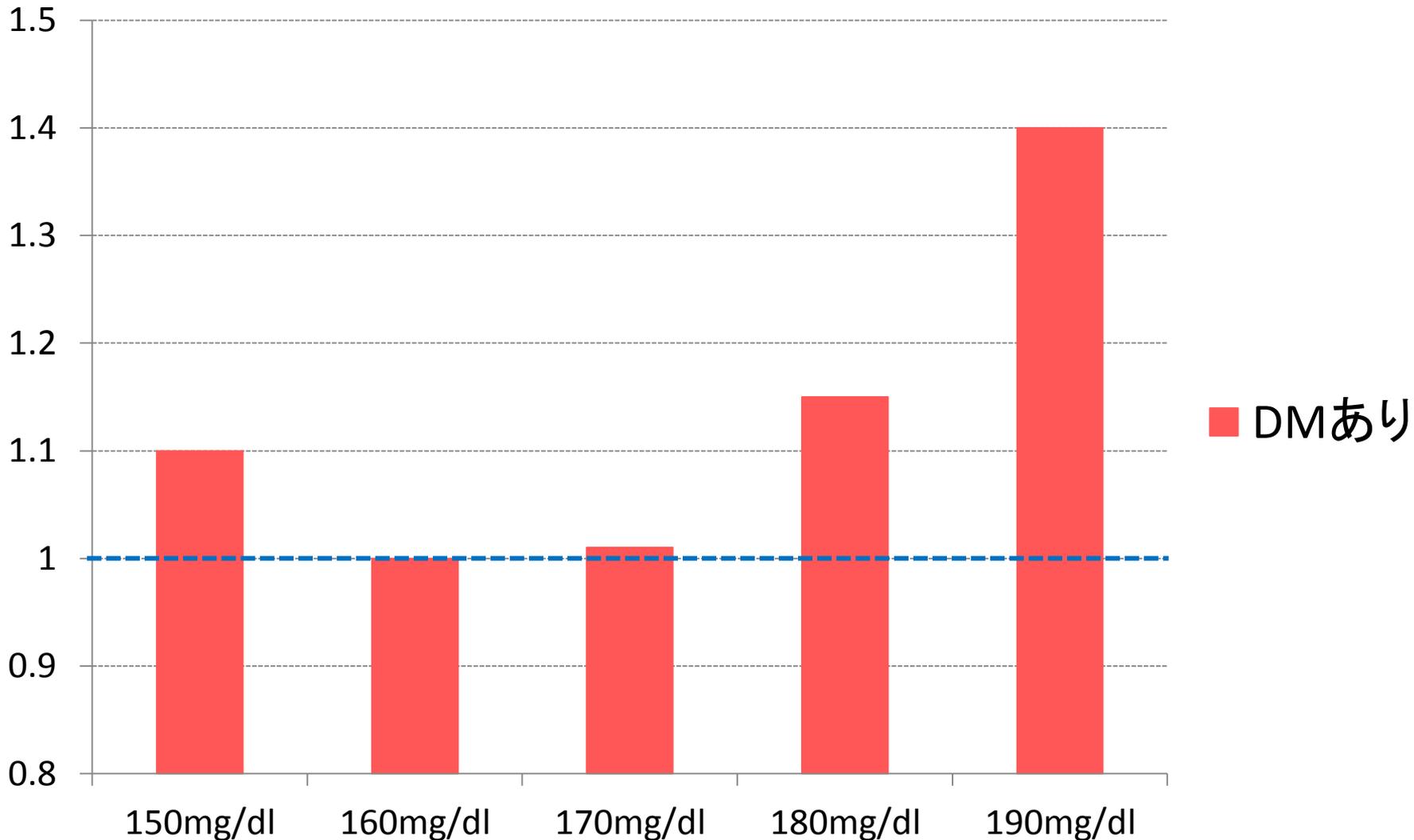
HR



認知症発症数 450人/1724人(26.1%)

# DMあり群の5年間での認知症発症率

HR



認知症発症数 74人/343人(21.6%)

# 結論

- 糖尿病のあり無しに関わらず、高血糖は認知症のリスク因子である可能性が示された
- 糖尿病患者においても平均血糖160に比し平均血糖190ではハザード比1.4で認知症発症のリスクが上昇する。これは高齢の糖尿病患者においても血糖コントロールの必要性を示唆している

ACP Japan 2014 最新論文30選

消化器・老年医学 コメント

聖マリアンナ医科大学

横浜市西部病院

救急救命センター 北野夕佳

**1本目**: 急性上部消化管出血で

Hb<7で輸血のほうが、Hb<9で輸血よりも、  
45日死亡率・再出血率ともに低い。

RCT, ITT, n=921 であり、質の高いデータ。

N Engl J Med 2013;368:11-21

今夜の救急外来で、吐血症例搬送。血圧60台。

この論文をそのまま当てはめていいですか？

そのためにはこの論文のどこを見ればいいですか？

Exclusion criteria(除外基準)

大量失血 (“massive exsanguinating hemorrhage”)

90日以内の 急性冠症候群 など

## 2本目：メタアナリシス

Coxibs (選択的COX2阻害薬)は死亡率↑

NSAIDs、Coxibsいずれも 消化管・心血管イベント↑ 心不全入院↑

Lancet 2013;382:769-779

実際には？

変形性膝関節症がどうしても痛い 70歳女性には？

NSAIDs or Coxibを投与するなら (今回の論文)

- ・ナプロキセン: 心血管イベントリスクの点からはもっとも安全
- ・消化管出血リスク高い症例: Coxib or ジクロフェナクがまだまし.

まずアセトアミノフェン

(消化管・心血管イベントいずれも増加させない)

薬剤以外の有効な選択肢が抜けていないか: 大腿四頭筋筋トレなど

**3本目** : PPI投与群は1年後の死亡率 ↑ (ハザード比1.51)。  
高用量PPI投与群ではさらに死亡率 ↑↑ (ハザード比2.59)  
65歳以上の急性期病院から退院症例. 観察研究ではあるが、交絡因子で補正してある。

JAMA Intern Med. 2013; 173: 518–523.

この情報を自分の頭のどの引き出しに片付けますか？

PPI一般論 : Benign (無害)なものではないという再認識を。

- ・肺炎のリスク ↑
- ・C.difficile腸炎のリスク ↑
- ・長期投与で骨粗しょう症のリスク ↑
- ・**1年後の死亡率すら↑ の可能性(今回の論文)**
- ・外来医 : PPIの適応は厳密に。特に高用量PPIは避ける。
- ・病棟医 : 自分が始めたPPIは自分で責任を持って止める。

**4本目**: 抗生剤関連下痢症 (AAD)、C.difficile下痢症 (CDD)の予防に probioticsはプラセボに比し有意差なし。  
RCT, blinded, ITT                      Lancet 2013; 382: 1249–57. (PLACIDE)

この情報を自分の頭のどの引き出しに片付けますか？

C.difficile下痢症 予防 一般論の引き出し

- 抗生剤継続の必要性・ De-escalateを毎日検討
- NGチューブの必要性を毎日検討
- PPIの適応を厳密に
- 水様性下痢患者 → 即接触予防策/ soap and water施行。  
アルコール性手指消毒は下痢患者のベッドサイドから片付ける(無効)
- Probiotics は効かないかも(今回のRCT) 、効くかも(今までの多くのメタアナリシス)、

**5本目**：非糖尿病患者においても、  
平均血糖が高い群は、認知症発症率も高い（観察研究）

N Engl J Med 2013;369:540-8.

明日からの外来にどう適応しますか？

**血管性認知症 (vascular dementia) の予防 一般論の引き出し**

- ・ 血圧コントロール
- ・ 糖尿病コントロール
- ・ **非糖尿病患者は？ 平均血糖低い目のほうが良さそう（今回の論文）**
- ・ 肥満コントロール
- ・ 禁煙指導
- ・ ライフスタイル