

Journal Club

2017/2/7

**ストレス潰瘍予防に対するPPIの
有効性と有害事象
POP-UP study**

聖マリアンナ医科大学

横浜市西部病院

救命救急センター

吉田 稔

Introduction

背景

1976年	ヒスタミンH2受容体拮抗薬(H2RA)の有効性
1980年後半	プロトンポンプ阻害薬(PPI)登場
1994年	人工呼吸器・凝固異常が消化管出血リスク
1998年	ASHPストレス潰瘍予防ガイドライン
2000年に入り	胃酸分泌抑制薬による有害事象の報告(HAP、CDI)が増加
2008年	SSCG 2008でH2RAを第一選択
2010年	サブ解析ではあるが早期経腸栄養により消化管出血を予防する可能性
2012年	SSCG 2012でPPIを第一選択
2016年	SSCG 2016でPPI、H2RAの優劣つけず、低リスク患者には制酸薬を使用しないよう推奨

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 330

FEBRUARY 10, 1994

Number 6

RISK FACTORS FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING IN CRITICALLY ILL PATIENTS

- 1990年6月から1991年7月に4つのmedical- surgical ICUに入室した16歳以上の患者2252人に対するprospective cohort study
- Clinically important GI bleedingに関係するリスク因子を調べた。
- 除外基準：GI bleeding(入院48h前～入院後24h以内)、胃全摘後、顔面外傷、鼻出血、脳死、蘇生希望なし、24h以内の死亡・退院

(N Engl J Med. 1994 Feb 10;330(6):377-81.)

RISK FACTORS FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING IN CRITICALLY ILL PATIENTS

CHARACTERISTIC	BLEEDING (N = 33)	NO BLEEDING (N = 2219)
Age (yr)	62±15	60±15
Male sex (%)	66.7	66.4
APACHE score	23±9	• 21±8
Mortality (%)	48.5	9.1†

Clinically important GI bleedingが生じたのは全体の1.5%であった。出血した群の死亡率は48.5%、出血しなかった群は9.1%と出血は死亡率を有意に増加させる。

RISK FACTORS FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING IN CRITICALLY ILL PATIENTS

RISK FACTOR	SIMPLE REGRESSION		MULTIPLE REGRESSION	
	ODDS RATIO	P VALUE	ODDS RATIO	P VALUE
Respiratory failure	25.5	<0.001	15.6	<0.001
Coagulopathy	9.5	<0.001	4.3	<0.001
Hypotension	5.0	0.03	3.7	0.08
Sepsis	7.3	<0.001	2.0	0.17
Hepatic failure	6.5	<0.001	1.6	0.27
Renal failure	4.6	<0.001	1.6	0.26
Enteral feeding	3.8	<0.001	1.0	0.99
Glucocorticoid administration	3.7	<0.001	1.5	0.26
Organ transplantation	3.6	0.006	1.5	0.42
Anticoagulant therapy	3.3	0.004	1.1	0.88

Clinically important GI bleedingを評価

- 単回帰分析：呼吸不全(48h以上の人工呼吸器)、凝固異常、低血圧、敗血症、肝・腎不全、経腸栄養、ステロイド、移植、抗凝固療法
- 重回帰分析：**呼吸不全 (odds ratio 15.6)と凝固異常(odds ratio 4.3)**

RISK FACTORS FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING IN CRITICALLY ILL PATIENTS

All patients

Neither	2	1403	0.1
Respiratory failure	8	384	2.0
Coagulopathy	1	191	0.5
Both	22	241	8.4
Total	33	2219	1.5

呼吸不全、凝固異常どちらもない症例はClinically important GI bleedingを起こす可能性は0.1%であった。
この内容はSSCG2012にも記載されている。

主にこの論文を参考にし、
1998年ASHP (American Society of
Health-System Pharmacists)
ストレス潰瘍予防のガイドラインが
作成された

成人ICU患者でのストレス潰瘍予防の適応

Major criteria(1項目以上該当)			LOE
凝固障害 (Plt<50000 /mm ³ , PT-INR>1.5, APTT>2倍)			A
48時間以上の人工呼吸器管理			A
頭部外傷 (GCS≤10 or 簡単な従命にも従えない)			B
熱傷 (熱傷面積 >35%)			B
肝部分切除			C
1年以内の上部消化管潰瘍または出血、肝・腎移植 肝不全、脊髄損傷、多発外傷			D

Minor criteria(2項目以上該当)		
敗血症	ICU滞在>1週間	潜血の持続≥ 6 日
ステロイド (ヒドロコルチゾン>250mgまたは相当量)		

ストレス潰瘍予防が積極的に施行 2000年以降有害事象に注目

特に感染性の有害事象が問題となる。

- Hospital-acquired pneumonia (HAP)
- *Clostridium difficile* Infection (CDI)

制酸薬 (PPI と H₂-RA) と HAP

Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia

- ボストン都市部での academic medical center での前向き cohort study
- 2004年1月～2007年12月に18歳以上で3日以上入院した患者を対象（ICUは除く）
- 制酸薬(PPIとH₂-RA)とHAPの関連を調べた

Primary outcome : すべての肺炎

Secondary outcome : 誤嚥性肺炎、非誤嚥性肺炎

制酸薬の使用とHAPの頻度

Outcome	No. (%)		OR (95% CI)		
	Acid-Suppressive Medication (n = 32 922)	No Acid-Suppressive Medication (n = 30 956)	Unadjusted (n = 63 878)	Adjusted (n = 63 878) ^a	Propensity-Matched (n = 32 792) ^b
Hospital-acquired pneumonia	1609 (4.9)	610 (2.0)	2.6 (2.3-2.8)	1.3 (1.1-1.4)	1.3 (1.1-1.4)
Aspiration pneumonia	361 (1.1)	112 (0.4)	3.1 (2.5-3.8)	1.4 (1.1-1.8)	1.4 (1.1-1.8)
Nonaspiration pneumonia	1262 (3.8)	501 (1.6)	2.4 (2.2-2.7)	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.4)

制酸薬の使用により、有意にHAPが増加した(Odds比 1.3)。

PPI・H2-RAの使用とHAPの頻度

	Acid-Suppressive Medication	No Acid-Suppressive Medication	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Proton-Pump Inhibitors^a				
Total admissions, No.	25 374	30 956	56 330	56 330
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	1340 (5.3)	610 (2.0)	2.8 (2.5-3.1)	1.3 (1.1-1.4) ^b
Histamine₂ Receptor Antagonists^c				
Total admissions, No.	5686	30 956	36 642	36 642
Hospital-acquired pneumonia, No. (%)	176 (3.1)	610 (2.0)	1.6 (1.3-1.9)	1.2 (0.98-1.4) ^b

PPIの使用により、有意にHAPが増加した(Odds比 1.3)。
H2-RAでは調整後有意差なし。

CDIのリスク

Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization

- カナダの大学病院関連の 6 病院に2006年3月から2007年6月までに入院した18歳以上の患者12304人を対象にしたprospective study
- 入院時・下痢出現時・週に 1 回便を採取し、便培、トキシン、（血清 CD Toxin抗体価、電気泳動）を測定
- CDI、Colonization、コントロールに分類し、コントロールと比較、関連因子を検討

多変量解析の結果 (CDI、 Colonizationをコントロールと比 較)

Variable リスク因子	Odds Ratio (95% CI)	
	Health Care–Associated <i>C. difficile</i> Infection	Health Care–Associated <i>C. difficile</i> Colonization
Age — per increase of 1 yr	1.02 (1.00–1.04)	1.00 (0.99–1.02)
Score on Charlson comorbidity index — per unit	1.01 (0.93–1.10)	1.02 (0.95–1.10)
Male sex vs. female sex	0.98 (0.64–1.49)	1.11 (0.75–1.64)
Hospitalization before current admission		
Never or >12 mo before	Reference	Reference
2–12 mo before	1.25 (0.76–2.07)	1.19 (0.74–1.90)
<2 mo before	1.61 (0.94–2.75)	2.18 (1.31–3.61)
Colonization with <i>C. difficile</i> ≤3 days before health care– associated infection	1.32 (0.57–3.02)	NA
Use of nasogastric tube†	1.28 (0.56–2.92)	0.81 (0.37–1.73)
Medication use†		
Antibiotic	5.25 (2.15–12.82)	1.04 (0.61–1.78)
Chemotherapy	1.33 (0.49–3.65)	2.37 (1.09–5.14)
Proton-pump inhibitor	2.64 (1.71–4.09)	1.71 (1.15–2.53)
H ₂ blocker	0.98 (0.55–1.73)	2.14 (1.24–3.70)
Glucocorticoid	0.97 (0.48–1.97)	1.33 (0.72–2.45)
NSAID	0.85 (0.55–1.30)	1.21 (0.79–1.84)
Serologic analysis		
Positive for antibody against toxin A vs. negative	0.72 (0.41–1.29)	1.02 (0.62–1.67)
Positive for antibody against toxin B vs. negative	1.27 (0.80–2.02)	1.75 (1.15–2.66)

CDI：抗菌薬とPPIの投与は独立した危険因子

Colonization：2ヶ月未満の入院, PPI, H2RA, Toxin B抗体陽性は独立した危険因子

SSCG 2008

- ストレス潰瘍の予防目的に， H2RA(1A)またはPPI(1B)を投与する.
- ストレス潰瘍予防の利益と人工呼吸器関連肺炎の進展の可能性を比較検討しなければならない.

SSCG 2012

- 消化管出血リスクの高い重症敗血症／敗血症性ショックの患者にストレス潰瘍の予防としてH2RA・PPIの投与を推奨する(1B).
- H2RAよりPPIを推奨(2C).
- 危険因子のない患者にはストレス潰瘍予防を行うべきではない(2B).
記載されているリスクファクターの例：
凝固異常、48時間以上の人工呼吸器、低血圧

SSCG 2016

- リスクファクターを持つ敗血症、敗血症性ショックの患者に対してストレス潰瘍予防を推奨（Strong recommendation）
- ストレス潰瘍予防を行う場合、PPI・H2RAの使用を勧める（Weak recommendation）。
- リスクのない患者にはストレス潰瘍予防は勧めない（Best practice statement）。

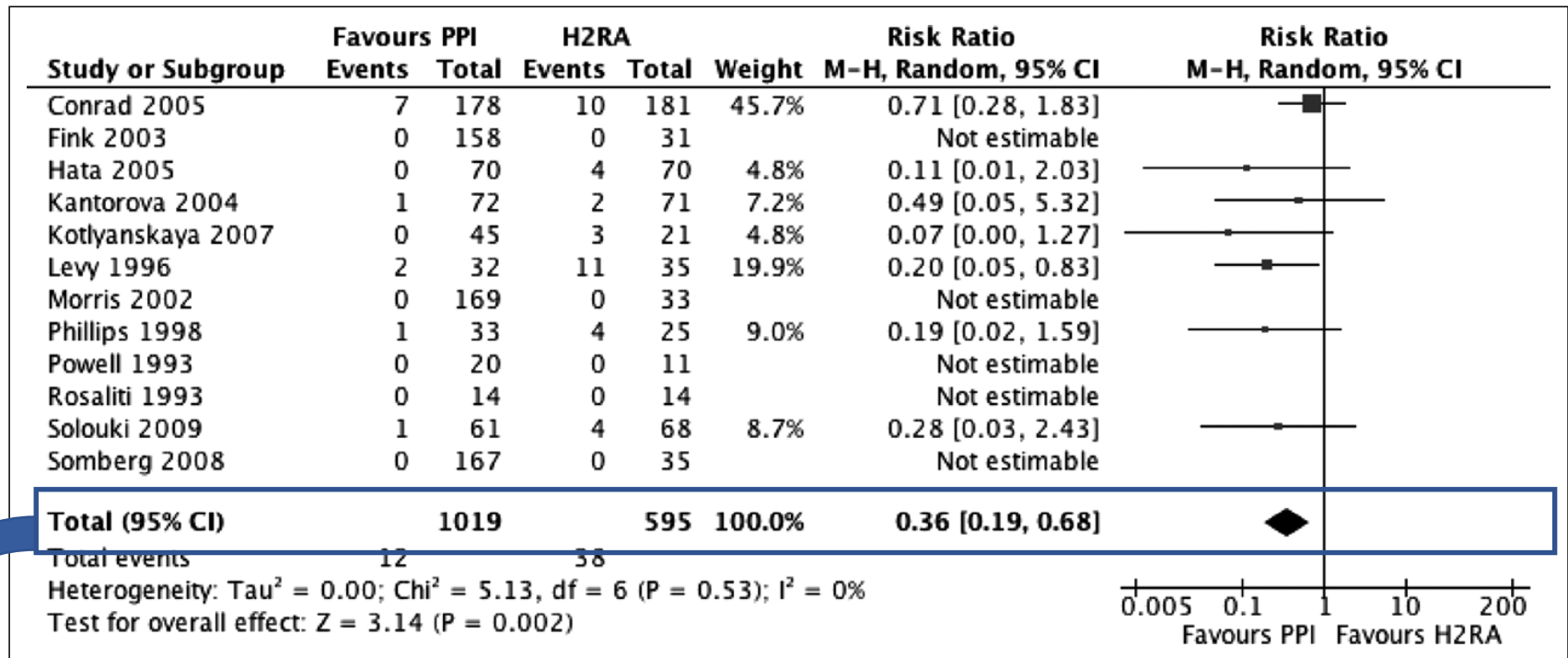
- ① PPI vs H2RAどちらを推奨するか言及なし
- ② リスクのない患者にはより推奨しない

消化管出血におけるPPI vs H2RAの比較

Proton Pump Inhibitors Versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

P	ICUに入室した成人重症患者1720人を対象 (14のRCTを対象に行ったMeta-Analysis)
I	PPI
C	H2-RA
O	Clinically important GI bleeding Overt bleeding

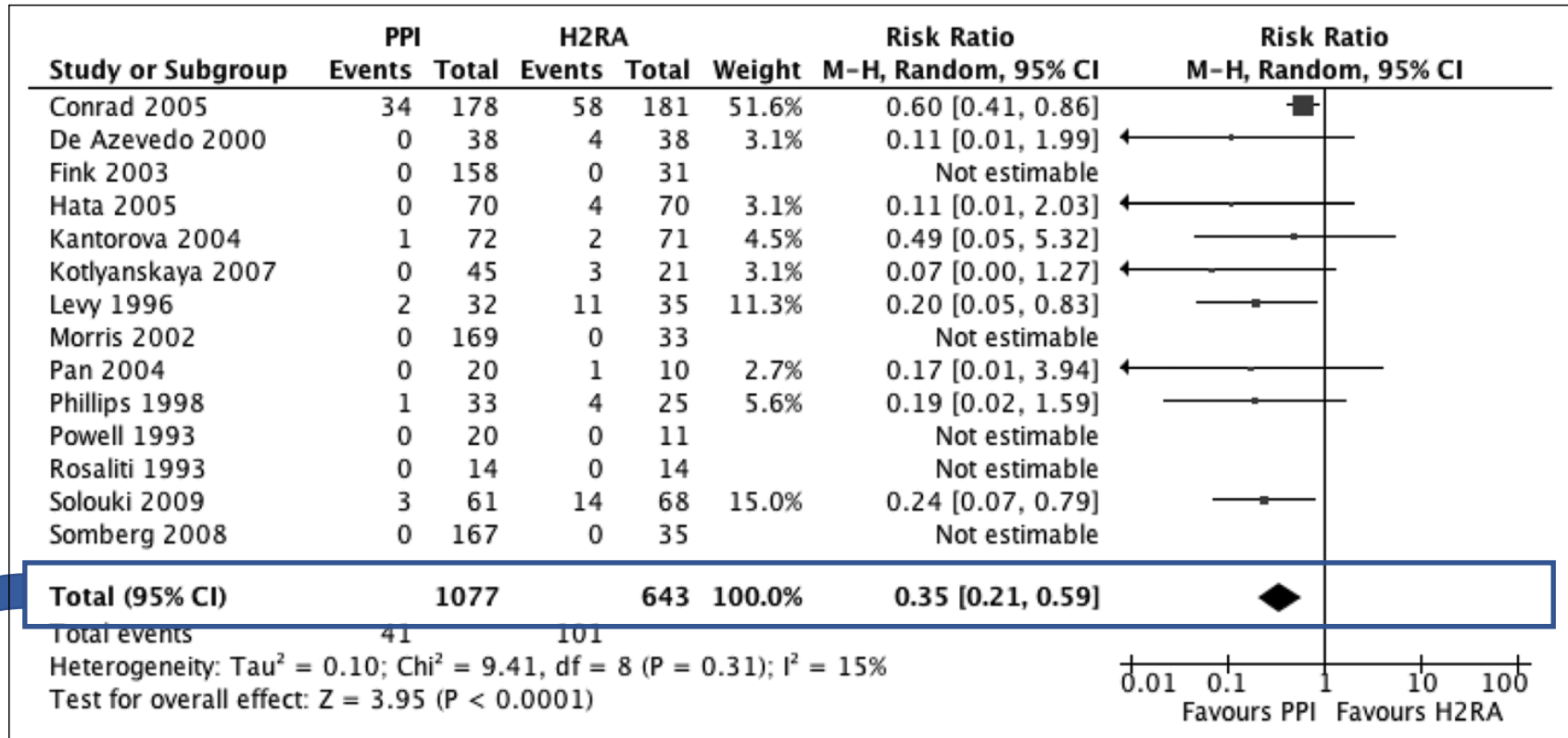
Clinically important GI bleeding



RR:0.36(95%CI:0.19-0.68) P=0.002

PPI群で有意に頻度が少なかった。

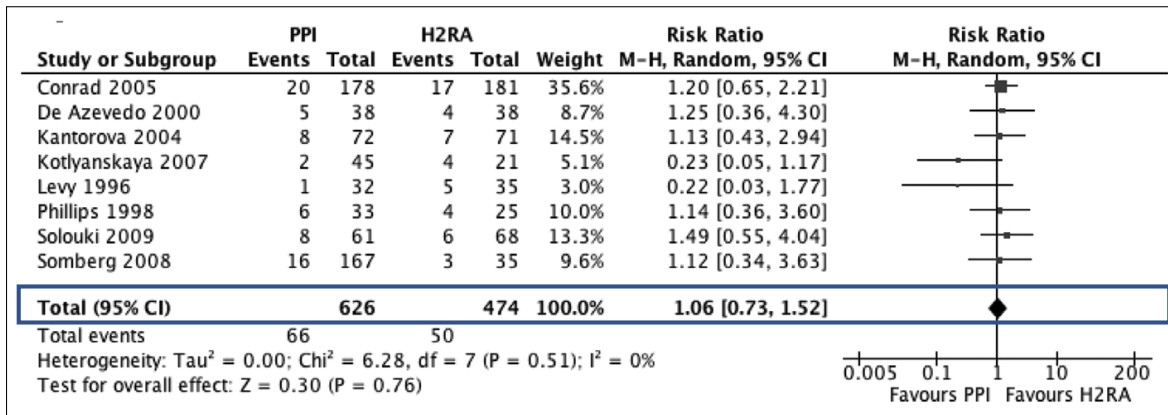
Overt bleeding



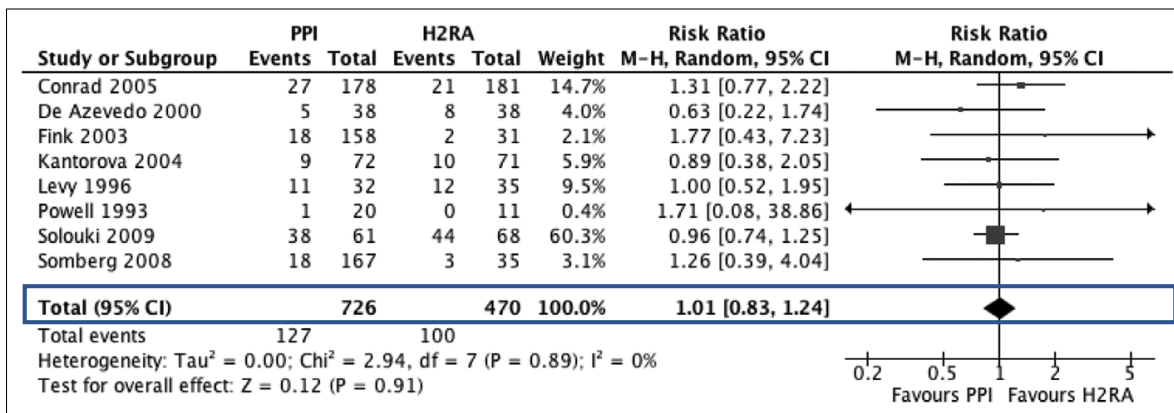
RR:0.35(95%CI 0.21–0.59), $P < 0.0001$

PPI群で有意に頻度が少なかった。

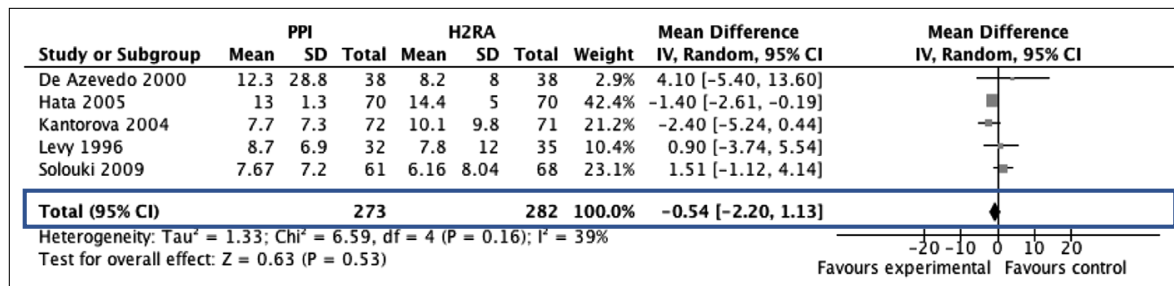
Secondary Outcome



院内肺炎有意差なし
RR 1.06
95%CI 0.73–1.52;
 $p = 0.76$



ICU死亡率有意差なし
RR 1.01
95%CI 0.83–1.24
 $p = 0.91$



ICU滞在期間
有意差なし
RR-0.54
95%CI -2.20–1.13
 $p = 0.53$

ストレス潰瘍予防目的 PPI vs. H2RA

SSCG 2008

PPI(1B)よりもH2RA(1A)を推奨

PPIの方が出血合併症が少なかった

Crit Care Med 2008; 36: 296-327

SSCG 2012

H2RAよりもPPIを推奨(2C)

PPIの方が感染性合併症が多かった

Intensive Care Med (2013) 39:165-228

SSCG 2016

どちらを推奨するか言及なし

Crit Care Med. 2017 Jan 17.

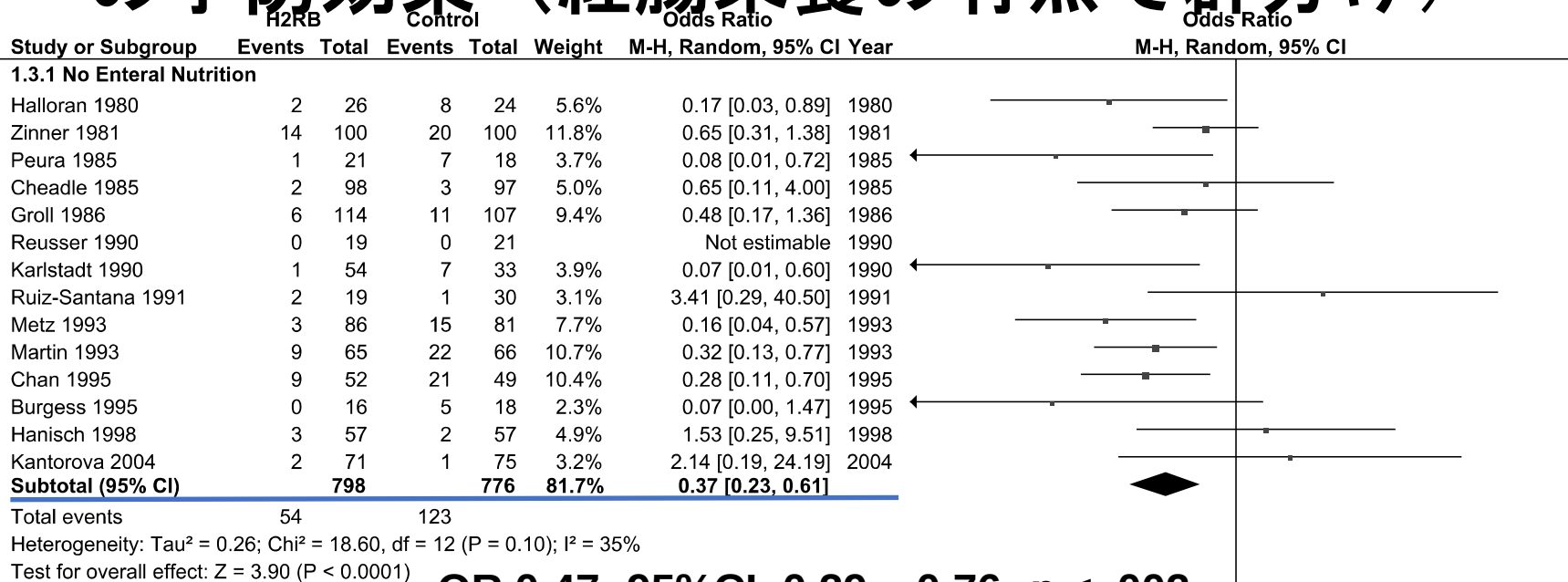
経腸栄養によりストレス潰瘍が減る可能性

Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis

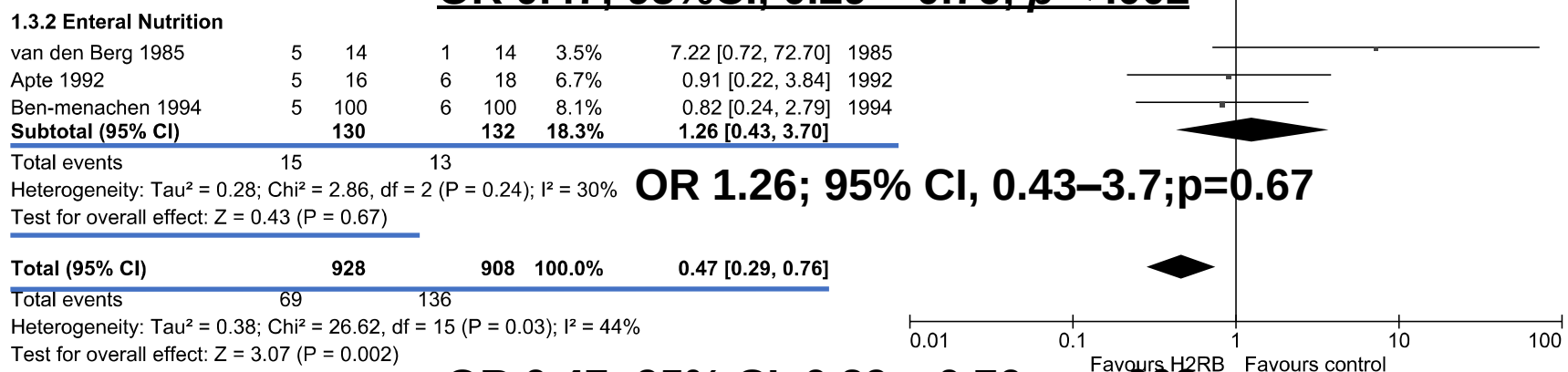
- 目的：ストレス潰瘍予防薬の利益とリスク、経腸栄養の効果
- 成人を対象にストレス潰瘍予防薬（H2RA）とプラセボを比較し消化管出血の関連を評価した1966年から2009年に出版されたRCTを17編集め（inclusion 1836人）meta解析
- Primary end point：clinically significant GI bleedingの頻度
- Secondary end point：HAP・院内死亡率

H2RA投与によるSignificant GI bleeding の予防効果（経腸栄養の有無で群分け）

経腸栄養なし



経腸栄養有



全体

OR 0.47; 95% CI, 0.29 – 0.76; p = .002;

全体・経腸栄養なし：H2RAは有意にSignificant GI bleedingを減らした。
経腸栄養投与：H2RAによる有意差なし

H2RA投与によるHAPのリスク (経腸栄養の有無で群分け)

経腸栄養なし

Study or Subgroup	H2RB		Control		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Year	M-H, Random, 95% CI	
1.2.1 No Enteral Nutrition									
Cheadle 1985	13	98	3	97	10.9%	4.79 [1.32, 17.40]	1985		
Karlstadt 1990	1	54	0	33	2.5%	1.88 [0.07, 47.47]	1990		
Martin 1993	0	56	4	61	3.0%	0.11 [0.01, 2.15]	1993		
Metz 1993	12	84	15	79	17.2%	0.71 [0.31, 1.63]	1993		
Chan 1995	18	52	11	49	16.3%	1.83 [0.76, 4.42]	1995		
Hanisch 1998	10	57	12	57	15.5%	0.80 [0.31, 2.03]	1998		
Kantorova 2004	7	71	5	75	11.9%	1.53 [0.46, 5.07]	2004		
Subtotal (95% CI)		472		451	77.2%	1.26 [0.68, 2.32]			

Total events

61

50

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.26$; $\text{Chi}^2 = 10.27$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.11$); $I^2 = 42\%$

Test for overall effect: $Z = 0.73$ ($P = 0.46$)

OR 1.26; 95%CI, 0.68 – 2.32; $p < .46$

1.2.2 Enteral Nutrition

Apte 1992	13	16	9	18	8.4%	4.33 [0.91, 20.60]	1992	
Ben-menachen 1994	13	100	6	100	14.3%	2.34 [0.85, 6.43]	1994	
Subtotal (95% CI)		116		118	22.8%	2.81 [1.20, 6.56]		

Total events

26

15

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.42$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.52$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 2.39$ ($P = 0.02$)

OR 2.81; 95% CI, 1.20 – 6.56; $p .02$

Total (95% CI)		588		569	100.0%	1.53 [0.89, 2.61]		
-----------------------	--	------------	--	------------	---------------	--------------------------	--	--

Total events

87

65

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.26$; $\text{Chi}^2 = 13.65$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.09$); $I^2 = 41\%$

Test for overall effect: $Z = 1.54$ ($P = 0.12$)

OR 1.53; 95% CI, 0.89–2.61; $p .12$



経腸栄養有

全体

経腸栄養投与：H2RAによりHAPのリスクが有意に上昇した。
全体・経腸栄養なし：H2RAによる有意差なし。

H2RA投与による死亡率 (経腸栄養の有無で群分け)

経腸栄養なし

Study or Subgroup	H2RB Events	Total	Control Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.1 No Enteral Nutrition								
Halloran 1980	8	26	10	24	7.4%	0.62 [0.19, 1.99]	1980	
Zinner 1981	9	100	17	100	15.9%	0.48 [0.20, 1.14]	1981	
Peura 1985	7	21	7	18	5.1%	0.79 [0.21, 2.92]	1985	
Cheadle 1985	7	98	5	97	4.8%	1.42 [0.43, 4.62]	1985	
Groll 1986	13	114	13	107	12.2%	0.93 [0.41, 2.11]	1986	
Reusser 1990	5	19	6	21	4.3%	0.89 [0.22, 3.59]	1990	
Karlstadt 1990	5	54	2	33	2.3%	1.58 [0.29, 8.66]	1990	
Ruiz-Santana 1991	7	19	7	30	3.5%	1.92 [0.54, 6.75]	1991	
Martin 1993	8	65	7	66	6.2%	1.18 [0.40, 3.48]	1993	
Burgess 1995	1	16	0	18	0.4%	3.58 [0.14, 94.30]	1995	
Hanisch 1998	7	57	12	57	10.8%	0.53 [0.19, 1.45]	1998	
Kantorova 2004	11	71	13	75	10.9%	0.87 [0.36, 2.10]	2004	
Subtotal (95% CI)		660		646	83.9%	0.87 [0.63, 1.19]		

Total events 88 99
Heterogeneity: $\chi^2 = 6.78$, $df = 11$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.87$ ($P = 0.38$)

OR 0.87; 95%CI, 0.63 – 1.19; $p = 0.38$

経腸栄養有

1.4.2 Enteral Nutrition								
Apte 1992	11	16	7	18	2.1%	3.46 [0.84, 14.30]	1992	
Ben-menachen 1994	28	100	19	100	14.0%	1.66 [0.85, 3.22]	1994	
Subtotal (95% CI)		116		118	16.1%	1.89 [1.04, 3.44]		

Total events 39 26
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.84$, $df = 1$ ($P = 0.36$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.09$ ($P = 0.04$)

OR 1.89; 95% CI, 1.04 – 3.44; $p = 0.04$

全体

Total (95% CI)		776		764	100.0%	1.03 [0.78, 1.37]		
-----------------------	--	------------	--	------------	---------------	--------------------------	--	--

Total events 127 125
Heterogeneity: $\chi^2 = 12.63$, $df = 13$ ($P = 0.48$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.23$ ($P = 0.82$)
Test for subgroup differences: Not applicable

OR 1.03; 95% CI, 0.78–1.37; $p = .82$



経腸栄養投与：H2RAにより死亡率が有意に上昇した。

全体・経腸栄養なし：H2RAは死亡率において有意差なし。

Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis のまとめ

- H2RAは経管栄養を投与していない患者にはストレス潰瘍の予防効果が認められた。
- 経管栄養投与中の患者にH2RAはストレス潰瘍の予防効果がないだけでなく、HAPのリスクや死亡率を増加させる可能性がある。

PPIのRCTは少ない2つのみ

- 両方ともOpen label
- Nが少ない(N=30,147)
- 両方とも消化管出血はPlaceboと比較して有意差なし。

CABG後のICUの患者41人を対象にオメプラゾール、ラミチジン、プラセボを投与し、胃液を吸入してそのサンプルを調べたopen label RCT
(*Theor Surg* 1993; 8:125-130)

外傷やmajor surgeryの患者で287人のGI bleedingのハイリスク(48時間以上の人工呼吸器、凝固異常)患者に対して、3つの制酸薬(オメプラゾール、ファモチジン、スクラルフェート)とプラセボを比較したopen label RCT

(Hepatogastroenterology. 2004 May-Jun;51(57):757-61.)

今までのまとめ

- PPIの方がH2-RAより消化管出血予防では優れている可能性がある。
- PPIにより感染性有害事象が増加。出血リスクの低い患者にはPPIの投与は避けるべき。
- ICUの人工呼吸器管理中患者は消化管出血の高リスクと報告されているが、経腸栄養中の場合制酸薬（H2-RA）の投与が必要ないだけでなく害である可能性がある。
- PPIとプラセボとのRCTは少なく、エビデンスが不足している。

本日のJournal Clubの論文

**Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer
Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind
Exploratory Study***

Critical Care Medicine 2016年10月に掲載された論文

パントプラゾールとは？

カテゴリー	Proton Pump Inhibitor
適応疾患	GERD、GERDに伴うびらん性食道炎、消化性潰瘍からの出血予防、ピロリ除菌、NSAID潰瘍予防
消化性潰瘍の予防	40mg 1 日 1 回
用量・用法	20mgと40mg（内服）、40mg（点滴）
効果持続時間	24時間
調節	腎・肝機能での用量調整必要なし
値段	点滴 40 mg で\$6.00（US）

本研究の目的

- PPIは重症患者の消化管出血予防として頻繁に使われているが、質のいいRCTはない。

第 1 目的	パントプラゾールの予防投与は有益か有害であるか評価すること
第 2 目的(1)	パントプラゾールの投与の有無による Clinically significant GI bleeding、VAP、CDI、ヘモグロビン濃度のイベント発生率を調べる
第 2 目的(2)	人工呼吸器開始後すぐにstudy drugを開始できるか確かめる

今までのPPIの研究との違い

- Nが今までのRCTより多い
- Placeboとの直接比較
- Double blind
- 集中治療の進歩と経腸栄養早期開始に伴い、1990-2000年よりも出血合併症が減少した近年のトレンドにあっている研究

P I C O

P	侵襲的人工呼吸器管理が24時間以上行われると予想される重症患者で入院48時間以内に経腸栄養の投与が可能な患者
I	パントプラゾールの点滴投与
C	プラセボ（生理食塩水）
O	Clinically significant GI Bleeding、Infective ventilator-associated complication or pneumonia(IVAC or VAP)、CDI

Methods

Patient①

- 単施設（The Royal Adelaide Hospital）のICUに2014年1月28日から2015年1月27日に入院した患者を対象
- 南オーストラリアにある外傷・神経外傷熱傷に対する主な四次病院

Inclusion Criteria

24時間以上侵襲的な人工呼吸器管理が必要であり、経腸栄養が48時間以内に行える患者

Patient② Exclusion Criteria

- 1 : 入院前からの制酸薬投与
- 2 : 消化管出血で入院
- 3 : 消化性潰瘍の既往
- 4 : プレドニゾロン100 mg/day以上相当投与
- 5 : 入院中に上部消化管・心臓手術を施行
- 6 : 妊娠中
- 7 : エホバの証人
- 8 : 人工呼吸器開始後36h以降のstudy drug投与
- 9 : 緩和ケア目的での入院
- 10 : ICU再入室

Study Design

- Prospective randomized double-blind parallel-group study
- パントプラゾール群：
パントプラゾール 40 mgを生食10 mlに溶解IV
- Placebo群：生食10mlをIV
- 両群ともに 1 日 1 回投与
- 介入以外は全て担当医が判断
- 薬剤部のコンピューターにより 1 : 1 にランダムに割り当て、判別できないようにStudy drugを準備
- 治療介入中止：人工呼吸器離脱、最大14日間、医師の裁量、同意が取り下げ

Outcome Measures①

Major outcomes

- Clinically significant GI Bleeding
- IVAC or VAP
- CDI

定義① : Clinically significant gastrointestinal bleeding

Overt bleeding : 吐血、胃からの血性排液、メレナ、血便



下記のいずれか

- 1 : 他に原因なく、24時間以内にMAP 20 mmHg以上の低下
- 2 : 24時間以内にHb 2g/dl以上の低下
- 3 : 止血のために内視鏡や外科的治療が必要

定義② Infection-related- Association Complication and pneumonia

Patient has a baseline period of stability or improvement on the ventilator, defined by ≥ 2 calendar days of stable or decreasing daily minimum* FiO_2 or PEEP values. The baseline period is defined as the 2 calendar days immediately preceding the first day of increased daily minimum PEEP or FiO_2 .

*Daily minimum defined by lowest value of FiO_2 or PEEP during a calendar day that is maintained for at least 1 hour.

After a period of stability or improvement on the ventilator, the patient has at least one of the following indicators of worsening oxygenation:

- 1) Increase in daily minimum* FiO_2 of ≥ 0.20 (20 points) over the daily minimum FiO_2 in the baseline period, sustained for ≥ 2 calendar days.
- 2) Increase in daily minimum* PEEP values of $\geq 3 \text{ cmH}_2\text{O}$ over the daily minimum PEEP in the baseline period*, sustained for ≥ 2 calendar days.

*Daily minimum defined by lowest value of FiO_2 or PEEP during a calendar day that is maintained for at least 1 hour.

*Daily minimum PEEP values of 0-5 cmH_2O are considered equivalent for the purposes of VAE surveillance.

Ventilator-Associated Condition (VAC)

On or after calendar day 3 of mechanical ventilation and within 2 calendar days before or after the onset of worsening oxygenation, the patient meets both of the following criteria:

1) Temperature $> 38^\circ\text{C}$ or $< 36^\circ\text{C}$, **OR** white blood cell count $\geq 12,000 \text{ cells/mm}^3$ or $\leq 4,000 \text{ cells/mm}^3$.

AND

2) A new antimicrobial agent(s) (see Appendix for eligible antimicrobial agents) is started, and is continued for ≥ 4 calendar days.

Infection-related Ventilator-Associated Complication (IVAC)

On or after calendar day 3 of mechanical ventilation and within 2 calendar days before or after the onset of worsening oxygenation, ONE of the following criteria is met (**taking into account organism exclusions specified in the protocol**):

- 1) Criterion 1: Positive culture of one of the following specimens, meeting quantitative or semi-quantitative thresholds as outlined in protocol, without requirement for purulent respiratory secretions:
 - Endotracheal aspirate, $\geq 10^5 \text{ CFU/ml}$ or corresponding semi-quantitative result
 - Bronchoalveolar lavage, $\geq 10^4 \text{ CFU/ml}$ or corresponding semi-quantitative result
 - Lung tissue, $\geq 10^4 \text{ CFU/g}$ or corresponding semi-quantitative result
 - Protected specimen brush, $\geq 10^3 \text{ CFU/ml}$ or corresponding semi-quantitative result
- 2) Criterion 2: Purulent respiratory secretions (defined as secretions from the lungs, bronchi, or trachea that contain ≥ 25 neutrophils and ≤ 10 squamous epithelial cells per low power field [lpf, x100])[†] **plus** organism identified from one of the following specimens (to include qualitative culture, or quantitative/semi-quantitative culture without sufficient growth to meet criterion #1):
 - Sputum
 - Endotracheal aspirate
 - Bronchoalveolar lavage
 - Lung tissue
 - Protected specimen brush

[†] If the laboratory reports semi-quantitative results, those results must correspond to the above quantitative thresholds. See additional instructions for using the purulent respiratory secretions criterion in the VAE Protocol.

- 3) Criterion 3: One of the following positive tests:
 - Organism identified from pleural fluid (where specimen was obtained during thoracentesis or initial placement of chest tube and NOT from an indwelling chest tube)
 - Lung histopathology, defined as: 1) abscess formation or foci of consolidation with intense neutrophil accumulation in bronchioles and alveoli; 2) evidence of lung parenchyma invasion by fungi (hyphae, pseudohyphae or yeast forms); 3) evidence of infection with the viral pathogens listed below based on results of immunohistochemical assays, cytology, or microscopy performed on lung tissue
 - Diagnostic test for *Legionella* species
 - Diagnostic test on respiratory secretions for influenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, human metapneumovirus, coronavirus

January 2017

Possible Ventilator-Associated Pneumonia (PVAP)

CDC:Device-associated Module VAE,10-43,January 2017参照

VAC（下記の全てを満たす）

- ・人工呼吸器管理中
- ・酸素化悪化直前の呼吸状態が2日以上連続して安定・改善していた患者
- ・酸素化悪化（① $\text{FiO}_2 \geq 0.2$ or ② $\text{PEEP} \geq 3 \text{ cmH}_2\text{O}$ ）が2日以上ある状態

IVAC（VAC＋酸素化悪化の前後2日以内に下記の2つを満たす）

- ・体温（ $< 36^\circ\text{C}$ or $> 38^\circ\text{C}$ ）or WBC（ $> 12000/\text{mm}^3$ or $< 4000/\text{mm}^3$ ）
- ・新しい適切な抗菌薬が開始され、4日以上継続投与されている

PVAP（IVAC＋酸素化悪化の前後2日以内に下記の1つを満たす）

- ①培養陽性＋定量・半定量的結果が下記を満たすもの（気管支吸引物 $\geq 10^5 \text{ CFU/ml}$, または気管支洗浄液・肺組織 10^4 , 保護擦過検体 $\geq 10^3$ ）
- ②膿性分泌物（好中球 ≥ 25 かつ扁平上皮 ≤ 10 個/低拡大視野(100倍)）＋培養陽性（喀痰＋①の検体）
- ③・胸水培養陽性・肺病理組織で病原体の証明・レジオネラ属検査陽性・呼吸分泌物検査でウィルス陽性

定義③：CDI

24時間以内に3回以上の便通があること



Clostridium difficile toxin B DNA PCR test 陽性
(ICU退出から退院までの期間に担当医の判断
で検体提出をしfollowを行なった。)

Outcome Measures②

Minor outcomes

- 人工呼吸器開始からstudy drugを最初に投与するまでの時間
- 患者ごとのstudy drugの処方量
- 顕性出血
- 毎日のヘモグロビン濃度
- 赤血球輸血の単位数
- 臨床医が判断したVAP
- 28日でのventilator free days
- ICUと院内滞在期間
- 90日での全死亡率

Outcome Measures③

- 凝固異常（PT-INR>1.5、APTT>40秒、Plt<10万/ μ L）は主な出血リスクであり登録時に別にカテゴリー
- 経腸栄養（栄養に忍容性があるか胃残量>250mL）や薬に関するデータも収集

Statistical Analysis

■ 2群間比較

➤ カテゴリーデータ：

フィッシャーの正確確率検定・カイ 2 乗検定

➤ パラメトリック連続変数：

studentのt検定

➤ ノンパラメトリック連続変数：

Mann-Whitney U検定

■ 全ての解析はITT解析

■ 両側検定で $P < 0.05$ を統計的有意と設定

■ Stata version 14.0を使用

本研究に必要なサンプルサイズについては記載なし

Result

1632 patients were admitted to the Intensive Care Unit between 28 January 2014 and 27 January 2015

1年間で1632人がICUに入室

725人：人工呼吸器なし・非侵襲的人工呼吸器
253人：24時間以内に人工呼吸器離脱予定

725 patients were self-ventilated / not invasively mechanically ventilated
253 patients were expected to be mechanically ventilated for < 24 h

654人：24hより長期に人工呼吸器継続予定

除外基準（計436人が除外）

245人：元々制酸薬の投与
35人：ICUの再入室
28人：PSL100mg/day以上相当の投与
26人：研究の前に死亡
23人：消化管出血で入院
17人：胃潰瘍の既往
9人：研究の前に36hより長期の人工呼吸
6人：今回の入院中に上部消化管手術を施行
4人：24時間以上生存できそうもない患者
3人：心臓手術後
2人：エホバの証人
1人：妊娠中

654 patients anticipated to be mechanically ventilated for >24 h were assessed for eligibility

436 mechanically ventilated patients were excluded:
245 Receiving acid suppressive drugs prior to ICU admission
35 Readmitted to ICU
28 Receiving >100mg/day of prednisolone or equivalent
28 Admitted for palliative care
26 Died prior to screening
23 Admitted with GI bleed
17 History of peptic ulcer disease
9 Not anticipated to receive EN within 48h of admission
9 Mechanically ventilated for >36h prior to screening
6 Upper GI surgery during current admission
4 Anticipated not to survive 24 h
3 Post-operative cardiac surgery
2 Jehovah's Witness
1 Pregnant

218 patients were eligible for randomization

218人：ランダム化に適合

2 patient's surrogate decision maker withdrew consent prior to randomization

2人：代理人により中止

216 patients underwent randomization

216人：ランダム化を施行

107 patients were randomized to 40mg IV pantoprazole

109 patients were randomized to placebo

109人：Placebo

1人：ランダム化後代理人が拒否

1 patient's surrogate decision maker withdrew consent for ongoing participation and use of data after randomization

1 patient's surrogate decision maker withdrew consent for ongoing participation and use of data after randomization

1人：ランダム化後代理人が拒否

106人：ITTパントプラゾール

106 patients receiving pantoprazole were included in the intention to treat analysis

108 patients receiving placebo were included in the intention to treat analysis

108人：ITT Placebo

2人：PPIの暴露が判明

2 patients were excluded from the per protocol analysis:
2 discovered to have prior exposure to a PPI

3 patients were excluded from the per protocol analysis:
1 discovered to have prior exposure to a PPI
1 withdrawn due to cardiac surgery
1 withdrawn due to drug error

2人：PPIの暴露が判明
1人：心臓手術
1人：薬の間違い

104人：パントプラゾール群

104 patients receiving pantoprazole were included in the per protocol analysis

105 patients receiving placebo were included in the per protocol analysis

105人：Placebo群

ランダム化時 Characteristics

- 両群の背景に有意差なし
- 年齢 52歳 比較的若い
- 1998年ASHPの出血リスクになるものは
昇圧剤：50%程度
神経疾患：30%程度
敗血症：3%程度
- 疾患別：外傷30%程度、
神経30%程度、呼吸器20%
程度と多い
- 術後50%程度、ERからの
入院30%程度と多い

Data Field	Placebo (n = 108)	Pantoprazole (n = 106)
Male sex (%)	72 (67)	68 (64)
Age (yr)	52 (17)	52 (18)
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III score	66 (28)	66 (26)
Medications prescribed at enrollment	16 (15)	15 (14)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug, n (%)		
Oral/IV corticosteroids, n (%)	15 (14)	9 (8)
Inotrope/vasoconstrictor infusion, n (%)	57 (53)	52 (49)
Maximum inotrope dose* (μg/min), median (IQR)	10 (6–18)	10 (5–21)
Receiving vasopressin, n (%)	1	0
Other previous medical history		
Kidney failure (Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-stage Renal Failure score)		
Risk	6	9
Injury	5	5
Failure	2	1
End-stage renal failure	0	1
<i>Clostridium difficile</i> infection	0	0
Immunosuppressed	9	3
Drug related	4	0
Hematological malignancy	0	0
Disseminated malignancy	3	3
HIV	1	0
Chronic liver disease	2	0
Other cause	1	0
Primary ICU diagnostic group (nonoperative/postoperative)		
Trauma	20/12	18/13
Neurologic	18/8	27/8
Respiratory	14/10	15/4
Cardiovascular	13/1	7/2
Sepsis	3/–	3/–
Gastrointestinal	1/4	0/3
Metabolic	1/–	5/–
Renal	1/–	0/–
Source of ICU admission, n (%)		
Operating theatre	53 (49)	47 (45)
Emergency department	36 (33)	31 (30)
General ward	12 (11)	17 (16)
Transfer from other hospitals	7 (6)	8 (8)
Transfer from other emergency department/ICU	0	2 (2)

治療介入

Minor outcome

Data Field	Placebo (n = 108)	Pantoprazole (n = 106)	p
Study drug			
Time from commencement of invasive mechanical ventilation to the first dose of study drug, hr ^a	17 (16–19)	16 (15–18)	0.44
Median number of doses administered ^b	3 (2–7)	3 (1–7)	0.58
EN			
Number who received liquid EN, n (%)	94 (87)	88 (83)	0.41
Time from commencement of invasive mechanical ventilation to start EN, hr ^a	16 (10–25)	16 (8–22)	0.37
Volume of EN delivery per day, mL ^a	798 (697–898)	844 (729–958)	0.55
Patient intolerant of EN, ^d n (%)	42 (39)	34 (32)	0.30
Inotrope/vasoconstrictor administered	74 (69)	67 (63)	0.41
No. of patients receiving at any stage, ^c n (%)	3 (2–4)	3 (2–4)	0.40
Duration of inotrope, d ^b	12 (8–20)	13 (8–28)	0.88
Maximum dose, µg/min ^b			
Corticosteroids ^e	24 (22)	17 (16)	0.25
Patients receiving at any stage, ^c n (%)	75 (44–100)	75 (50–100)	0.69
Maximum dose ^b			
Hemostatic dysfunction, ^f n (%)	35 (32)	39 (37)	0.50
International normalized ratio > 1.5	20 (19)	24 (23)	0.46
Activated partial thromboplastin time > 40	27 (25)	21 (20)	0.36
Platelet count < 100,000	18 (17)	20 (19)	0.78
Antibiotics = number receiving, n (%)	93 (86)	85 (80)	0.25
At any stage	74 (69)	62 (59)	0.13
Multiple antibiotics	16 (15)	14 (13)	0.74
Course > 1 wk			

両群で有意差なし

GI bleedingに関与すると考えられている因子：ENの投与(約85%)、
昇圧剤の使用(約65%)、凝固異常(約30%)に関して両群で有意差なし
CDIに関与する因子：抗菌薬投与も両群で有意差なし

Major Outcomes

	群	N	CI
Clinically significant GI bleeding	パントプラゾール	0/106	CI, 3.42
	プラセボ	0/108	CI, 3.36
IVAC VAP	パントプラゾール	2/106	CI, 0.2–5.1
	プラセボ	1/108	CI, 0.02–5.1
CDI	パントプラゾール	1/106	CI, 0.02–5.1
	プラセボ	0/108	CI, 3.4

Major Outcome 3 つとも有意差なし
Clinically significant GI bleedingに関しては生じていない。

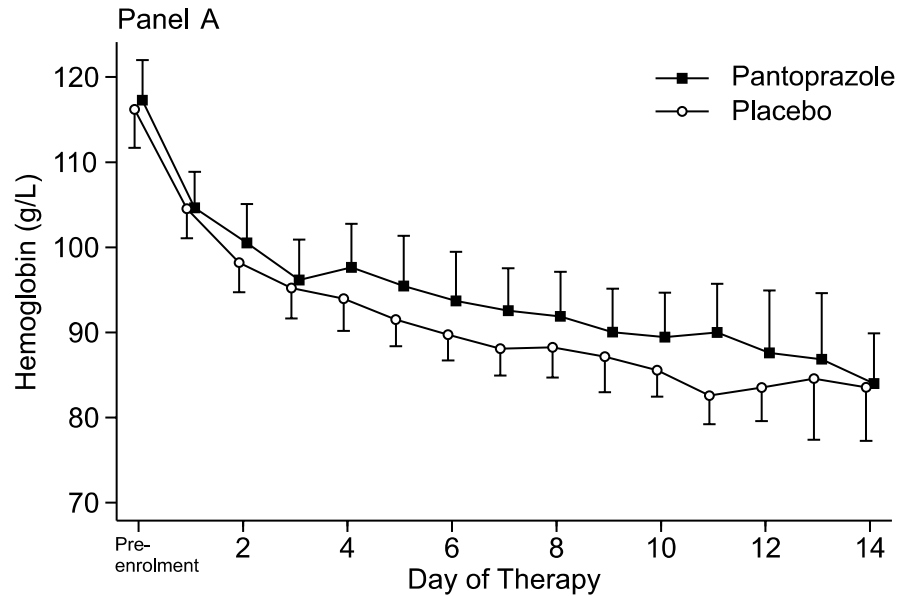
Minor Outcomes

	群	N	CI	p
Overt bleeding	パントプラゾール	3/106	CI [0.6–8.0)	P=0.50
	プラセボ	6/108	CI 2.1– 11.7	
Clinician-adjudicated VAP	パントプゾール	12/106	CI (6.0– 18.9)	P=0.35
	プラセボ	8/108	CI (3.3–14.1)	

	群	N	平均値	P
Ventilator-free-days	パントプラゾール	1/106	21 [0–25]	P=0.69
	プラセボ	0/108	21 [4–25]	
ICU滞在期間	パントプラゾール	1/106	6 [3–11]	P=0.16
	プラセボ	0/108	7 [4–14]	
病院滞在期間	パントプラゾール	1/106	16 [8–31]	P=0.88
	プラセボ	0/108	18 [9–25]	

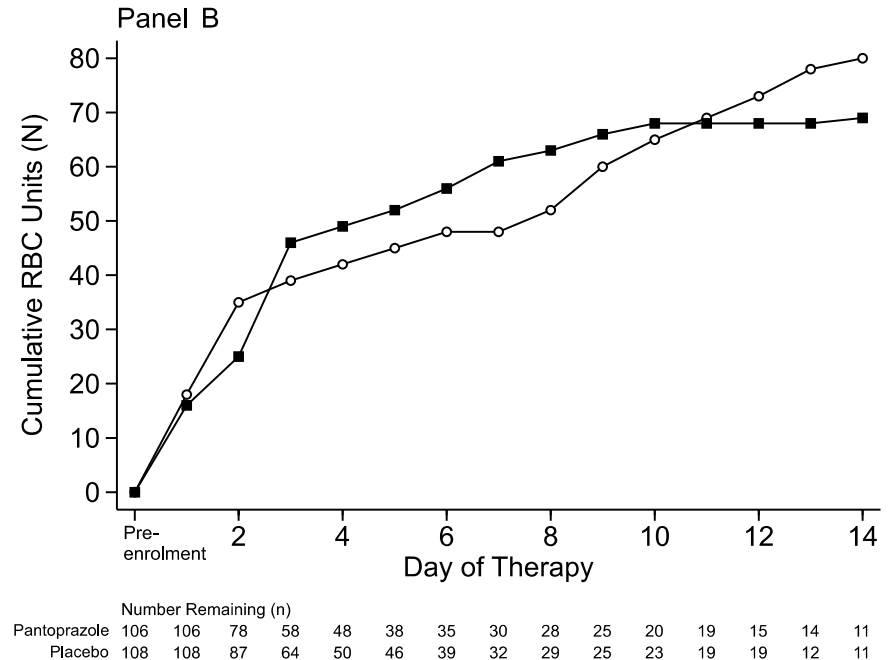
Minor Outcomeもパントプラゾールとプラセボで有意差なし。

Hb濃度



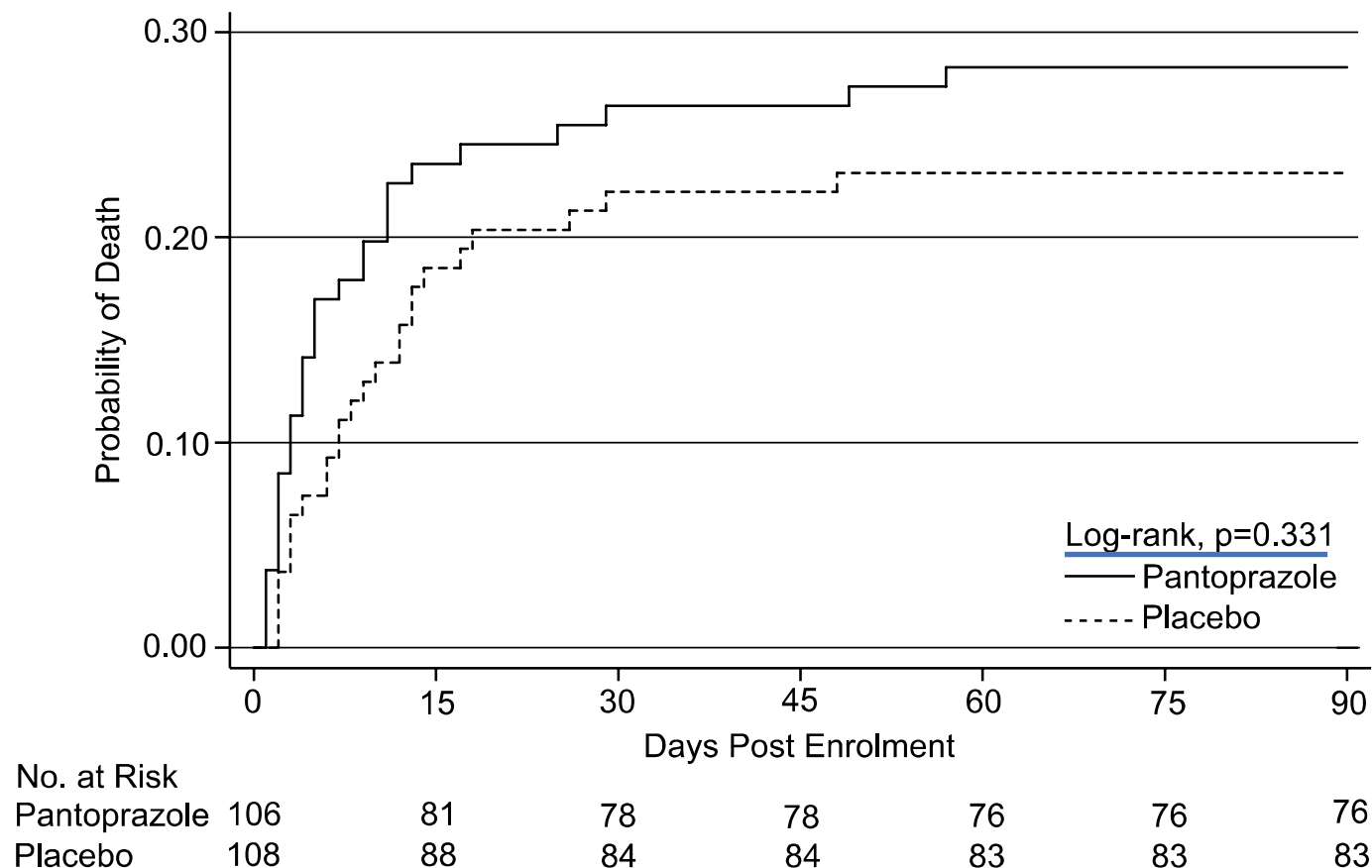
毎日のHb濃度：
 グループ間で有意差なし($p=0.66$)
 時間での効果 ($p=0.16$)
 covariate($p<0.001$)

RBC輸血の積算量



輸血の積算量：グループ間、
 時間での効果で有意差なし

各群での累積死亡率



統計学的な有意差は両群でなし。

D i s c u s s i o n

Clinically significant GI bleedingに関して

- 両群含め0例
- ICUでの先行観察研究（2013-2014年）では2.6%
今回の研究ではovert bleedingも含め1.7%と低値
- 重症患者のストレス潰瘍は減少傾向

Occult bleedingに関して

- 少量の出血により輸血量が増加するなら、overt bleedingの予防は必要だが、パントプラゾールによりHb濃度、輸血量の減少なし

有害事象に関して

- 先行の観察研究と異なり、パントプラズールによるIVAPやCDIの増加なし
- 後ろ向きの観察研究と異なり、biasのリスクが低く、効果を正確に示せる可能性
- サンプルが小さく感染性合併症の頻度の低さからpower不足になり、有害事象を示せなかった可能性

Strengths

- **Selection biasを減らすため**
 - ランダムに割り当てた入院患者を連続的に対象にした
- **Performance biasを減らすため**
 - すべての医療スタッフ・患者がこの研究期間中治療の割り当てを盲目化
- **Detection biasを減らすため**
 - 重要な結果は前向きに評価、盲目化、定量化

Limitations

- 入院後48時間以内に経腸栄養を開始可能な患者を対象
 - 長期間絶食にしている施設には一般化できない
- 登録する時点で患者が選択されている可能性
 - 担当医師が単独で判断
 - 疾患を認識しており異なる予防効果を持つ可能性
- Outcomeを正確に評価できていない可能性
 - 人工呼吸器開始後2日が最も出血リスクが高いが24時間以上の患者のみ含まる
 - 予想以上に入院前に制酸薬が投与されており対象がかなり減少した
- サンプルサイズの決定に従来の計算法の施行なし
 - 便利で適応患者全て登録できる方法（Selection bias 減少、98%以上解析可能、先行研究も同様の方法）

筆者の意見

- 今回の研究は人工呼吸器中の重症患者に予防的にPPIを推奨するガイドラインを再考する結果となった
- 重症患者にPPIを投与している臨床医に必要性を再評価、また、制酸薬の利益と有害事象の関係が不確かであると伝えた
- Major outcomeは頻度が少なく、有意差を得るためには、より大きいサイズの研究が必要
- 一度制酸薬を開始すると、不適切に継続され、有害事象やコストがICUの滞在期間だけにとどまらない可能性がある

Conclusion

- パントプラゾールの予防的投与が経腸栄養を開始可能な人工呼吸器管理中の重症患者に対して、有益か有害かを示せなかった。
- ルーチンでのPPI投与の安全性について今後多施設での大規模研究が必要になる。

私見

- 重症管理が進歩し、経腸栄養を早期から行なっている
今日ではPPIの適応に関して今一度考え直す必要がある。
 - 2大リスク（人工呼吸器:odds 15.6、凝固異常:odds4.3）の患者が3割含まれているが、PPI vs Placebo 両群で significant GI bleedingの症例はなし。
- ストレス潰瘍の高リスク患者（3割は凝固異常もあり）
に対してPPI投与なしでも108人中significant GI bleedingが0人であり、経腸栄養を行なっていればPPIが必要ない可能性が十分にある。

今後、さらなる大規模研究を期待する。