

JHOSPITALIST network

陳旧性心筋梗塞患者に新規発症したAf患者に対し 脳梗塞予防として何を使うか

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease.

N Engl J Med 2019; 381:1103–1113

2021年9月7日
飯塚病院 担当者 井上 禎子
監修 工藤 仁隆

目次

- 症例・臨床疑問提示
- EBMの5steps
 - step1 患者のマネジメントに関する疑問のPICO
 - step2 情報収集
 - step3 情報の批判的吟味
 - step4 情報の患者への適応の検討
 - step5 振り返り

症例提示(一部改変)

77歳 男性

【主訴】貧血

【現病歴】再生不良性貧血の既往のあるADL自立した方。

ネオーラル、サムチレール、レボレード内服中で、1ヶ月に1回程度、外来で2単位輸血を受けていた。

X-3日から体動時の倦怠感を自覚し増悪するため、X日当院救急搬送。血液検査にてHb 3.7(2週間前 7mg/dl)の貧血を認めたため当科入院となった。

【既往歴】

再生不良性貧血、慢性心不全、心筋梗塞(8年前PCI)、高血圧、高脂血症、洞不全症候群、左閉塞性動脈硬化症、僧帽弁閉鎖不全症、胆嚢摘出術後、慢性腎不全(eGFR 40)

【内服歴】

ミカルディス40mg 1T1x、**バイアスピリン1T1x**、プラバスタチン 1T1x、カルベジロール 1T1x、ラシックス10mg 0.5T1x、アルダクトンA 0.5T1x、ユリノーム50mg 1T1x、カルボシステイン 1T1x、タムスロシン0.2mg 1T1x、サイレース1mg 1T1x、ルネスタ1mg 1T1x、ネオーラル 50mg 2T2x、サムチレール 2T2x、レボレード12.5mg 1T1x

【生活歴】喫煙歴 : 20本/day*50年(現在はなし) 飲酒歴: 焼酎1~2杯/day

【家族歴】若年性心疾患の家族歴なし

【生活】 ADL: 自立 妻と二人暮らし

【入院時身体所見】

意識レベル JCS0 BMI 18.5

バイタルサイン: BT 36.5℃、BP120/70mmHg、HR 132mmHg(整)、
SpO2 99%(O2 2l/min)、RR 20、尿量:90ml/h

頭頸部:貧血(+) 黄染(-) 甲状腺突起所見なし

胸部:呼吸音:清 心音:S1→、S2→、S3(-), S4(-) 心雑音なし

腹部・背部:特記所見なし

四肢:四肢浮腫なし 皮疹なし 関節腫脹発赤なし

神経:特記所見なし

◆血液検査

WBC	7540	/μl
RBC	113*10 ⁴	/μl
Hb	3.6	g/dl
Ht	11.6	%
MCV	102.8	fl
MCH	31.8	pg
MCHC	31	%
Plt	13	/μl
血液像	-----	-----
Neut	84.1	%
Lympho	7.7	%
Mono	5.9	%
Eosino	0.8	%
Baso	0.1	%
Luc	1.4	%
Neut(数)	6660	/μl

【入院時検査所見】

TP	5.1	g/dl
Alb	2.7	g/dl
T-bil	1.2	mg/dl
AST	20	IU/l
ALT	12	IU/l
ALP	47	IU/l
LDH	193	IU/l
CPK	188	IU/l
BUN	107	mg/dl
Cre	2.12	mg/dl
eGFR	24.6	
Na	138	mEq/l
K	5.2	mEq/l
Cl	106	mEq/l
HCO3-	20.8	mEq/l
Ca	8.8	mg/dl
Glu	123	mg/dl
CRP	0.38	mg/dl

UA	7.4	mg/dl
HDL-c	37	
LDL-c	43	
TG	99	
HbA1c	5.8	%
CK-MB	10	
トロポニン	179.8	
BNP	614.1	
血清鉄	42	
鉄結合能	339	
フェリチン	27	
ハプトグロビン	16	
ビタミンB12	475	
葉酸	4.3	
【凝固】		
PT-INR	1.19	
APTT	29.1	秒

【入院時検査所見】

◆内視鏡：前庭部大湾や小湾にA2 stage forrest IIIの胃潰瘍多発あり

◆ECG：洞調律→Af。ST変化含め他特記所見なし。

◆心エコー(X-3M)：EF 58%, E/A 2.6, DecT 272, 中隔 hypokinesis, MR severe

【経過】

- X+1日内視鏡にて多発胃潰瘍を確認した。アスピリン性多発胃潰瘍からの消化管出血と診断した。バイアスピリンを中止とし、PPI開始とした。
- また、同日未明、心電図にて新規Afを確認した。Afは7日間持続した。
(後に発作性と判明)

⇒ Question: 抗血栓療法に何を使用するか？

臨床疑問

心筋梗塞(PCI後) → 心筋梗塞再発リスク

Af → 脳梗塞リスク

⇒抗血小板薬＋抗凝固薬開始？

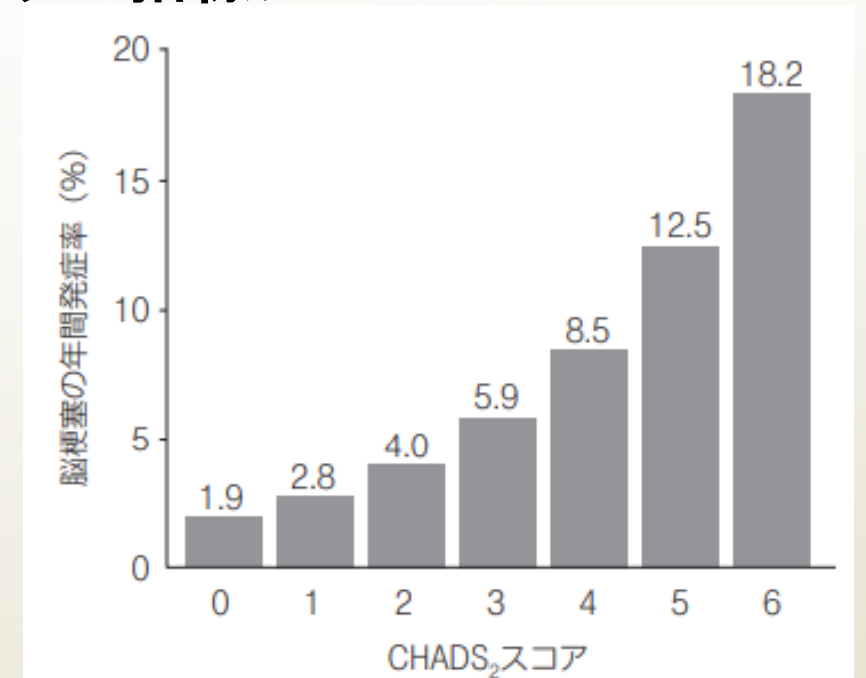
胃潰瘍 → 出血リスク

⇒抗血小板薬、抗凝固薬2剤とも使用して本当にいいのか？

補足) 血栓リスクの評価

＜CHADS₂スコア: 血栓リスクの指標＞

	危険因子		スコア
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全、左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A	Age $\geq$ 75y	75 歳以上	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳梗塞、TIA の既往	2
	合計		0～6



⇒CHADS₂スコア3点

⇒血栓リスク 5.9%/年

補足)出血リスクの評価

＜HAS-BLEDスコア:出血リスクの指標＞

頭文字	臨床像	ポイント
H	高血圧 *1	1
A	腎機能障害, 肝機能障害 (各 1 点) *2	2
S	脳卒中	1
B	出血 *3	1
L	不安定な国際標準比 (INR) *4	1
E	高齢者 (> 65 歳)	1
D	薬剤, アルコール (各 1 点) *5	2
	合計	9

*1: 収縮期血圧 > 160mmHg.

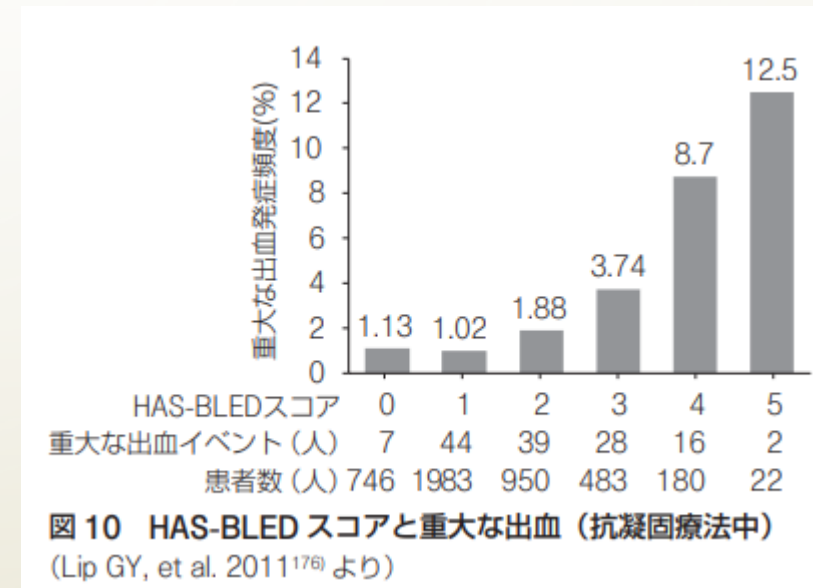
*2: 腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン 200 μ mol/L (2.26mg/dL) 以上.

肝機能異常: 慢性肝障害 (肝硬変など) または検査値異常 (ビリルビン値 > 正常上限 $\times$ 2 倍, AST/ALT/ALP > 正常上限 $\times$ 3 倍).

*3: 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など).

*4: INR 不安定, 高値または TTR (time in therapeutic range) < 60%.

*5: 抗血小板薬や NSAIDs 併用, アルコール依存症.



⇒HAS-BLEDスコア4点

⇒出血リスク 8.7%/年

補足)ガイドライン

血栓リスク 5.9% vs 出血リスク 8.7%

⇒出血リスクの方が高い？



＜循環器ガイドライン(虚血性心疾患治療に関する)＞

抗凝固薬を必要とする冠動脈疾患患者に対する抗血栓療法:

慢性期(1年以降)のステント留置患者に対して**抗凝固薬を単剤**で投与する。

[推奨レベル:I エビデンスレベル:B]

臨床疑問まとめ

- 複雑な背景を持っている方であり、ガイドライン通りの治療方法で問題ないのだろうか。
- ちなみにCHADS₂スコア、HAS-BLEDスコアだけからは出血リスクの方が高そうな方、消化管出血を来している状態でもある。
- この患者には以下のどれが安全なのだろうか。
 - アスピリン単剤継続
 - 抗凝固薬単剤に変更
 - アスピリン継続＋抗凝固薬追加

目次

- 症例・臨床疑問提示
- EBMの5steps
 - step1 患者のマネジメントに関する疑問のPICO
 - step2 情報収集
 - step3 情報の批判的吟味
 - step4 情報の患者への適応の検討
 - step5 振り返り

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

疑問の定式化・論文の検索

P:PCI術後8年目でバイアスピリン単剤内服中、アスピリン性多発胃潰瘍急性期、発作性Afを起こした患者が

(CHADS2スコアは3点、HAS-BLEDスコアは4点の血栓、出血リスクがある)

I:抗凝固薬単剤を内服するのは

C:アスピリン＋抗凝固薬を内服することや

C:アスピリン単剤を内服することと比べて

O:出血イベントが少ないか，塞栓症を起こしにくいか

カテゴリー：予防

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の検索

冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドライン

＞抗凝固薬を必要とする冠動脈患者における抗血栓治療の推奨とエビデンスレベル

概要：

慢性期（1 年以降）の心筋梗塞患者、ステント留置患者、CABG 施行患者、および血行再建術を受けていない冠動脈疾患患者に対して、抗凝固薬を単剤で投与する。

根拠論文：**Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease.**

N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12). Epub 2019 Sep 2.

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

- (I) 論文が作成された背景
- (II) 論文構成の定式化(PICO)
- (III) 試験モデルの妥当性
- (IV) 試験の結果

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

- (I) 論文が作成された背景
- (II) 論文構成の定式化(PICO)
- (III) 試験モデルの妥当性
- (IV) 試験の結果

取り上げた論文

安定した冠動脈疾患患者における 心房細動の治療法 (AFIRE study)

ORIGINAL ARTICLE

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease

Satoshi Yasuda, M.D., Ph.D., Koichi Kaikita, M.D., Ph.D., Masaharu Akao, M.D., Ph.D., Junya Ako, M.D., Ph.D., Tetsuya Matoba, M.D., Ph.D., Masato Nakamura, M.D., Ph.D., Katsumi Miyauchi, M.D., Ph.D., Nobuhisa Hagiwara, M.D., Ph.D., Kazuo Kimura, M.D., Ph.D., Atsushi Hirayama, M.D., Ph.D., Kunihiro Matsui, M.D., M.P.H., and Hisao Ogawa, M.D., Ph.D. for the AFIRE Investigators*

P: 心筋梗塞＋Af

I: リバロキサバンの単剤投与群

C: リバロキサバン＋抗血小板薬併用群

O: 主要な塞栓症、死亡のイベント/
大出血イベント

} なぜこの二群なのか？
⇒Step3-(I)論文が作成された背景

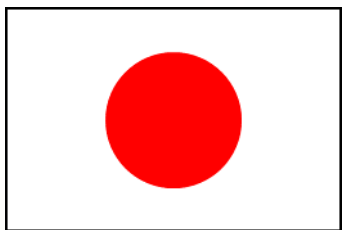
Step3-(I) 論文が作成された背景

＜心房細動薬物治療ガイドラインより孫引き＞

- ・ ①非弁膜性心房細動に対するアスピリン療法 2005年

＜論文背景からの孫引き＞

- ・ ②心筋梗塞に対するワーファリン療法 2002年
- ・ ③心筋梗塞＋心房細動患者におけるコホート研究 2014年
- ・ ④ OAC-ALONE 2019年



背景知識①: 非弁膜性心房細動に対するアスピリン療法

Low-Dose Aspirin for Prevention of Stroke in Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation

Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial

Hiroshi Sato, Kinji Ishikawa, Akira Kitabatake, Satoshi Ogawa, Yukio Maruyama, Yoshiyuki Yokota, Takaya Fukuyama, Yoshinori Doi, Seibu Mochizuki, Tohru Izumi, Noboru Takekoshi, Kiyoshi Yoshida, Katsuhiko Hiramori, Hideki Origasa, Shinichiro Uchiyama, Masayasu Matsumoto, Takenori Yamaguchi, Masatsugu Hori
and on behalf of the Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial (JAST) Group

Originally published 29 Dec 2005 | <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000198839.61112.ee> | Stroke. 2006;37:447–451

ランダム化比較試験
N=903

P: 非弁膜性心房細動患者(12ヶ月に2回以上)

* 冠動脈疾患等他の抗血栓療法の適応のあるPtは除く

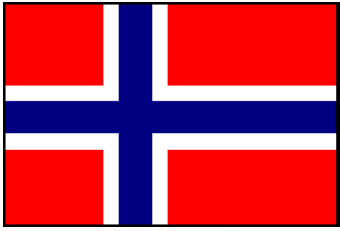
I: アスピリン群(アスピリン150~200mg/day)

C: 抗血小板薬治療も抗凝固薬治療を行わない

O: 症候性脳梗塞、一過性虚血発作、心血管死の複合

<結果>

- ・アスピリンはプラセボと同程度の効果であった
 - ・大出血イベントに関してはアスピリン群が多い
- 試験は途中で終了となった。



背景知識②: 心筋梗塞に対するワーファリン療法

Clinical Trial > N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):969-74. doi: 10.1056/NEJMoa020496.

Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction

Mette Hurlen¹, Michael Abdelnoor, Pål Smith, Jan Erikssen, Harald Arnesen

- ・ランダム化比較試験
- ・N=3630人
- ・平均4年間の観察

P: 急性心筋梗塞で入院したPt

* いずれかの試験薬の適応や禁忌があるPtは除外

I: アスピリン単独

C: 高強度ワーファリン (INR 2.8~4.2) 単独

C: 中強度ワーファリン (INR 2.0~2.5) + アスピリン併用

O: 死亡, 非致死性再梗塞, 血栓塞栓性脳卒中の複合

<結果>

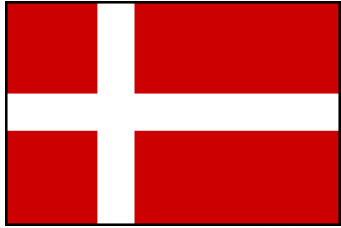
アスピリン単独と比較して、

- ・中強度ワーファリンとアスピリンの併用
- ・高強度ワーファリン単独は、

再梗塞と虚血性脳卒中のリスクを低下させたが、
出血のリスクは高かった。

N=8700人の患者を対象とした(平均年齢74.2歳、女性38%)

・平均追跡期間は3.3年



背景知識③: 心筋梗塞＋心房細動患者におけるコホート研究

Observational Study

> Circulation. 2014 Apr 15;129(15):1577-85.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834. Epub 2014 Jan 27.

Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study

Morten Lamberts¹, Gunnar H Gislason, Gregory Y H Lip, Jens Flensted Lassen, Jonas Bjerring Olesen, Anders P Mikkelsen, Rikke Sørensen, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Morten Lock Hansen

P: 安定期(急性冠動脈イベントから12ヶ月以上)

冠動脈疾患を有する心房細動Pt

* 冠動脈ステント留置術を受けていたのは

ワーファリン単独療法群の16.4%

I: ワーファリン単独

C: ワーファリン＋アスピリンorクロピドグレル併用)

O: 心血管イベント、重篤な出血イベント(入院を要した)

<結果>

●[ワーファリン＋抗血小板薬併用療法vs
ワーファリン単剤療法]

・冠動脈イベント

・血栓塞栓症 は併用療法で低下
出血リスクは併用療法で増加

●[ワーファリン単剤 vs 抗血栓薬]

・冠動脈イベント

・血栓塞栓症

・総死亡率

においてワーファリンで低下

出血リスクはアスピリン単剤が有意に低い

まとめ

●非弁膜症性心房細動患者の心血管イベント予防効果

アスピリンはプラセボと変わらず、出血リスク増加

●冠動脈疾患既往のある患者の心血管イベント予防効果

ワーファリン(+抗血栓薬)は抗血栓薬単独よりもを減少させるが、出血リスク増加

●(観察研究では)冠動脈疾患+Af患者に対してのワーファリン単剤

ワーファリン+抗血栓薬と比較して、は同等で、出血リスクは低い。

冠動脈イベント、血栓塞栓症、総死亡率は抗血栓薬より低い。

まとめ

これらを受けて

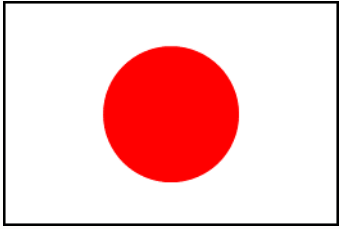
● 欧米での冠動脈疾患＋Af患者に対する治療方針についてはワーファリン単剤使用を行う旨でガイドラインが作成された。

● 一方で、日本人を含む東アジア人と欧米人では出血・血栓リスクに差があることが示唆されていた。

● (観察研究では)冠動脈疾患＋Af患者に対してワーファリン単剤

ワーファリン＋抗血栓薬と比較して、出血リスクは低い。

本邦にて冠動脈疾患＋Af患者に対する介入について、アスピリン＋ワーファリン群とワーファリン単剤群を比較したランダム比較試験が組まれることとなった。



WHAT IS KNOWN: OAC-ALONE

Comparative Study > Circulation. 2019 Jan 29;139(5):604-616.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768.

Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation

Yukiko Matsumura-Nakano¹, Satoshi Shizuta¹, Akihiro Komasa¹, Takeshi Morimoto², Hisaki Masuda³, Hiroki Shiomi¹, Koji Goto⁴, Kentaro Nakai⁵, Hisashi Ogawa⁶, Atsushi Kobori⁷, Yutaka Kono⁸, Kazuaki Kaitani⁹, Satoru Suwa¹⁰, Takeshi Aoyama¹¹, Mamoru Takahashi¹², Yasuhiro Sasaki, Yuko Onishi¹³, Toshiaki Mano¹⁴, Mitsuo Matsuda¹⁵, Makoto Motooka¹⁶, Hirofumi Tomita¹⁷, Moriaki Inoko¹⁸, Takatoshi Wakeyama¹⁹, Nobuhisa Hagiwara²⁰, Kengo Tanabe²¹, Masaharu Akao⁶, Katsumi Miyauchi²², Junji Yajima²³, Keiichi Hanaoka²⁴, Yoshihiro Morino²⁵, Kenji Ando³, Yutaka Furukawa⁷, Yoshihisa Nakagawa²⁶, Koichi Nakao²⁷, Ken Kozuma²⁸, Kazushige Kadota²⁹, Kazuo Kimura³⁰, Kazuya Kawai³¹, Takafumi Ueno³², Ken Okumura, Takeshi Kimura¹, OAC-ALONE Study Investigators

P: スtent留置後1年以上経過した冠動脈疾患＋心房細動患者

I: 経口抗凝固薬単剤

C: 経口抗凝固薬＋APTの併用

O: 全死亡、心筋梗塞、脳卒中、全身塞栓症の複合

⇒ 当初予定していた人数集まらず打ち切り

(2000人/1年を予想していたが、700人弱しか集まらなかった)

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

- (I) 論文が作成された背景
- (II) 論文構成の定式化(PICO)
- (III) 試験モデルの妥当性
- (IV) 試験の結果

Patient: Inclusion criteria

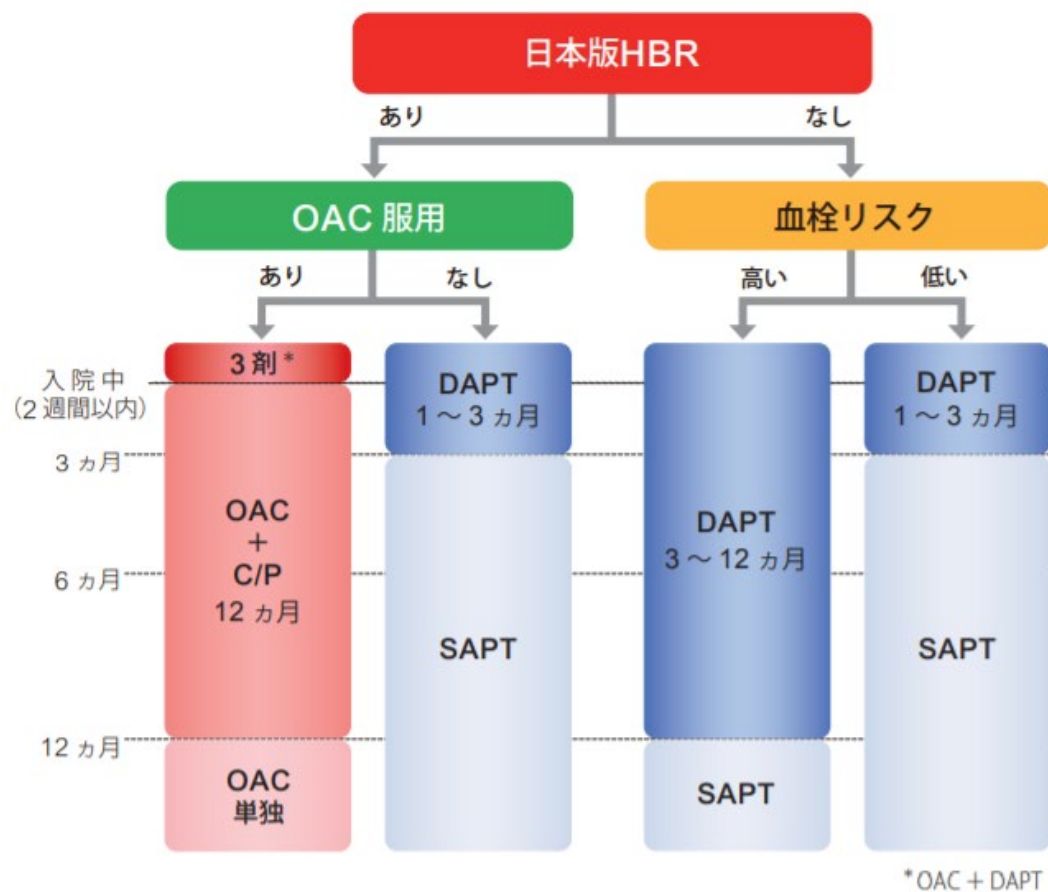
- 20歳以上で心房細動と安定した冠動脈疾患の診断を受けた男女
- CHADS2スコア ≥ 1
- 下記3点のいずれかを満たす
 - 少なくとも1年前にステント留置や血管形成術を含むPCIの既往がある
 - 血行再建を必要としない血管造影で確認された冠動脈疾患（狭窄度50%以上）の既往がある
 - 少なくとも1年前に冠動脈バイパスグラフト術（CABG）の既往があること。

P 抗凝固薬内服が必要な 心房細動

- 20歳以上で心房細動と安定した冠動脈疾患の診断を受けた男女
- CHADS2スコア ≥ 1
- 下記3点のいずれかを満たす
 - 少なくとも1年前にステント留置や血管形成術を含むPCIの既往がある
 - 血行再建を必要としない血管造影で確認された冠動脈疾患（狭窄度50%以上）の既往がある
 - 少なくとも1年前に冠動脈バイパスグラフト術（CABG）の既往があること。

抗血小板薬単剤が必要な冠動脈疾患

* 補足: PCI後のDAPT期間について



注) 短期間 DAPT を選択した場合は、DAPT 後の SAPT では P2Y₁₂ 受容体拮抗薬を考慮する。OAC 単独の場合には、投与可能であれば DOAC を推奨する。

C/P: クロピドグレル/ プラスグレル、DAPT: 抗血小板薬 2 剤併用療法、HBR: 高出血リスク、OAC: 経口抗凝固薬
SAPT: 抗血小板薬単剤療法

* 補足：血行再建なし/CABG後の抗血栓療法

- 血行再建を必要としない血管造影で確認された冠動脈疾患（狭窄度50%以上）の既往がある

→ACS患者に対して、低用量アスピリンとクロピドグレルのDAPT を少なくとも 6～ 12ヵ月継続する。(I B)

→アスピリン 81～100 mg/日を継続的に 投与する(I A)

- 登録の少なくとも1年前に冠動脈バイパスグラフト術(CABG)の既往があること。

→ACS に対して CABG が施行される場合、長期の経口抗凝固薬投与が不要であれば、術後、可及的速やかに負荷投与を行ったうえで P2Y₁₂受容体拮抗薬 を開始し、最長 12ヵ月まで DAPT を継続する。(I C)

* その後の治療についての言及はなし。

Patient: Exclusion criteria

- ステント血栓症の既往
- 活動性腫瘍の併存
- コントロール不良の高血圧

Intervention & Comparison

Intervention: リバロキサバンの単剤投与群

: 10mgを1日1回投与(Ccr15～49ml/分の患者)/15mgを1日1回投与(Ccr50ml/分以上の患者)

Comparison: リバロキサバン、抗血小板薬併用群

: リバロキサバンを前述の用量で投与し、さらに抗血小板薬(担当医の判断によりアスピリンまたはP2Y₁₂阻害薬)を併用する

Primary Outcome

- **有効性の主要評価項目:⇒非劣勢を検証**

脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建を必要とする不安定狭心症、
原因を問わない死亡の複合アウトカム

- **安全性に関する主要評価項目:⇒優越性を検証**

国際血栓止血学会の基準に基づいて定義された大出血

Primary Outcome

- 有効性の主要評価項目:⇒非劣勢を検証

脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建を必要とする不安定狭心症、
原因を問わない死亡の複合アウトカム

重大な梗塞、死亡イベントについて
非劣勢が証明されるか？

- 安全性に関する主要評価項目:⇒優越性を検証

国際血栓止血学会の基準に基づいて定義された大出血

出血イベントについて
優越性が証明されるか？

* 国際血栓止血学会の基準に基づいて定義された 大出血

1. ヘモグロビンが2g/dL以上減少したことを伴う出血以上の出血。
2. 2単位(全血400mLに相当)以上の輸血(パック赤血球または全血球)を必要とする出血。
輸血(パック赤血球または全血)を2単位(全血400mL相当)以上必要とする出血)を必要とする出血)。
3. 重要臓器の出血(頭蓋内、関節内。眼内・網膜内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、髄腔内出血、心膜内出血、後腹膜内出血)。
4. 死に至る出血。

Secondary Outcome

- 原因を問わない死亡
- 虚血性心血管イベントまたは死亡の複合（心筋梗塞、血行再建を要する不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、全身性動脈塞栓症、静脈血栓塞栓症、血行再建、ステント血栓症、原因を問わない死亡のいずれか）
- 正味の臨床有害事象（原因を問わない死亡、心筋梗塞、脳卒中、大出血）
- あらゆる出血事象

主要評価項目の個々の構成要素

論文のPICOまとめ

- P: スtent血栓症の既往、活動性腫瘍の併存、コントロール不良の高血圧のない、心房細動と血行再建術後1年以上経過した安定した冠動脈疾患を有する患者、あるいは血行再建術を必要としない血管造影上確認された冠動脈疾患を有する20歳以上の患者(平均年齢は74歳で、患者の79%は男性)
- I: リバロキサバンの単剤投与群
- C: リバロキサバン＋抗血小板薬併用群
- O: 主要な塞栓症、死亡のイベントの複合 ⇒ 非劣性検証
大出血イベント ⇒ 優越性検証

倫理的配慮

- 本試験は、ヘルシンキ宣言の原則に従って実施され、国立循環器病研究センターの施設審査委員会およびすべての参加施設の施設審査委員会の承認を得た。データは、独立したデータ・安全性監視委員会によって審査された。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

- (I) 論文が作成された背景
- (II) 論文構成の定式化(PICO)
- (III) 試験モデルの妥当性
- (IV) 試験の結果

●ランダム化割付)

割付方法: 中央割付

隠蔽化されている

●Baseline)

同等

結果に影響を与える可能性のある因子は概ね検討されている

補足) 割り付け群毎のbaseline

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Modified Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Age — yr	74.3±8.3	74.4±8.2
<75 yr — no. (%)	525 (47.4)	527 (47.6)
≥75 yr — no. (%)	582 (52.6)	581 (52.4)
Male sex — no. (%)	875 (79.0)	876 (79.1)
Body-mass index†	24.5±3.7	24.5±3.7
Current smoker — no. (%)	146 (13.2)	146 (13.2)
Diabetes — no. (%)	461 (41.6)	466 (42.1)
Previous stroke — no. (%)	148 (13.4)	175 (15.8)
Previous myocardial infarction — no. (%)	384 (34.7)	393 (35.5)
Previous PCI — no. (%)	781 (70.6)	783 (70.7)
Type of stent — no./total no. (%)		
Drug-eluting	500/723 (69.2)	477/721 (66.2)
Bare-metal	171/723 (23.7)	171/721 (23.7)
Both types	19/723 (2.6)	36/721 (5.0)
Unknown	33/723 (4.6)	37/721 (5.1)
Previous CABG — no. (%)	125 (11.3)	127 (11.5)
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	596 (53.8)	580 (52.3)
Persistent	164 (14.8)	175 (15.8)
Permanent	347 (31.3)	353 (31.9)
Creatinine clearance		
Mean — ml/min	62.8±25.7	61.7±24.0
Distribution — no./total no. (%)		
<30 ml/min	54/1053 (5.1)	60/1039 (5.8)
30 to <50 ml/min	300/1053 (28.5)	293/1039 (28.2)
≥50 ml/min	699/1053 (66.4)	686/1039 (66.0)

年齢、性別、肥満、喫煙、DM、CKD
について考慮されている

補足) 割り付け群毎のbaseline

Comorbidities – no. (%)

Hypertension	947 (85.5)	944 (85.2)
Dyslipidemia	781 (70.6)	757 (68.3)
Angina	687 (62.1)	723 (65.3)
Heart failure	389 (35.1)	399 (36.0)
Hepatic function abnormal	29 (2.6)	12 (1.1)
Bleeding diathesis	19 (1.7)	13 (1.2)

Medical history– no. (%)

History of stroke		
Ischemic stroke	140 (12.6)	161 (14.5)
Hemorrhagic stroke	14 (1.3)	18 (1.6)
Transient ischemic attack	29 (2.6)	19 (1.7)
Myocardial infarction	384 (34.7)	393 (35.5)
Aortic aneurysm	44 (4.0)	32 (2.9)
Systemic embolism	4 (0.4)	7 (0.6)
Deep vein thrombosis	7 (0.6)	7 (0.6)
Pulmonary embolism	4 (0.4)	4 (0.4)
Peripheral arterial disease		
Arteriosclerosis obliterans	61 (5.5)	63 (5.7)
Chronic arterial occlusive disease	7 (0.6)	11 (1.0)
Other ischemic diseases	102 (9.2)	89 (8.0)
Past bleeding complications	29 (2.6)	30 (2.7)

高血圧症、心不全

について考慮されている

出血・血栓リスクスコア

について考慮されている

HAS-BLED score – median

	2	2
0 – no. (%)	17 (1.5)	7 (0.6)
1 – no. (%)	207 (18.7)	186 (16.8)
2 – no. (%)	562 (50.8)	583 (52.6)
3 – no. (%)	244 (22.0)	249 (22.5)
4 – no. (%)	36 (3.3)	37 (3.3)
5 – no. (%)	3 (0.3)	4 (0.4)

CHADS₂ score – median

	2	2
0 – no. (%)	3 (0.3)	2 (0.2)
1 – no. (%)	230 (20.8)	241 (21.8)
2 – no. (%)	404 (36.5)	378 (34.1)
3 – no. (%)	272 (24.6)	275 (24.8)
4 – no. (%)	132 (11.9)	141 (12.7)
5 – no. (%)	59 (5.3)	50 (4.5)
6 – no. (%)	7 (0.6)	21 (1.9)

●すべての患者の転機がoutcomeに反映されているか

広義のITT解析(modified-ITT解析)

結果に影響を及ぼすほどの脱落はない

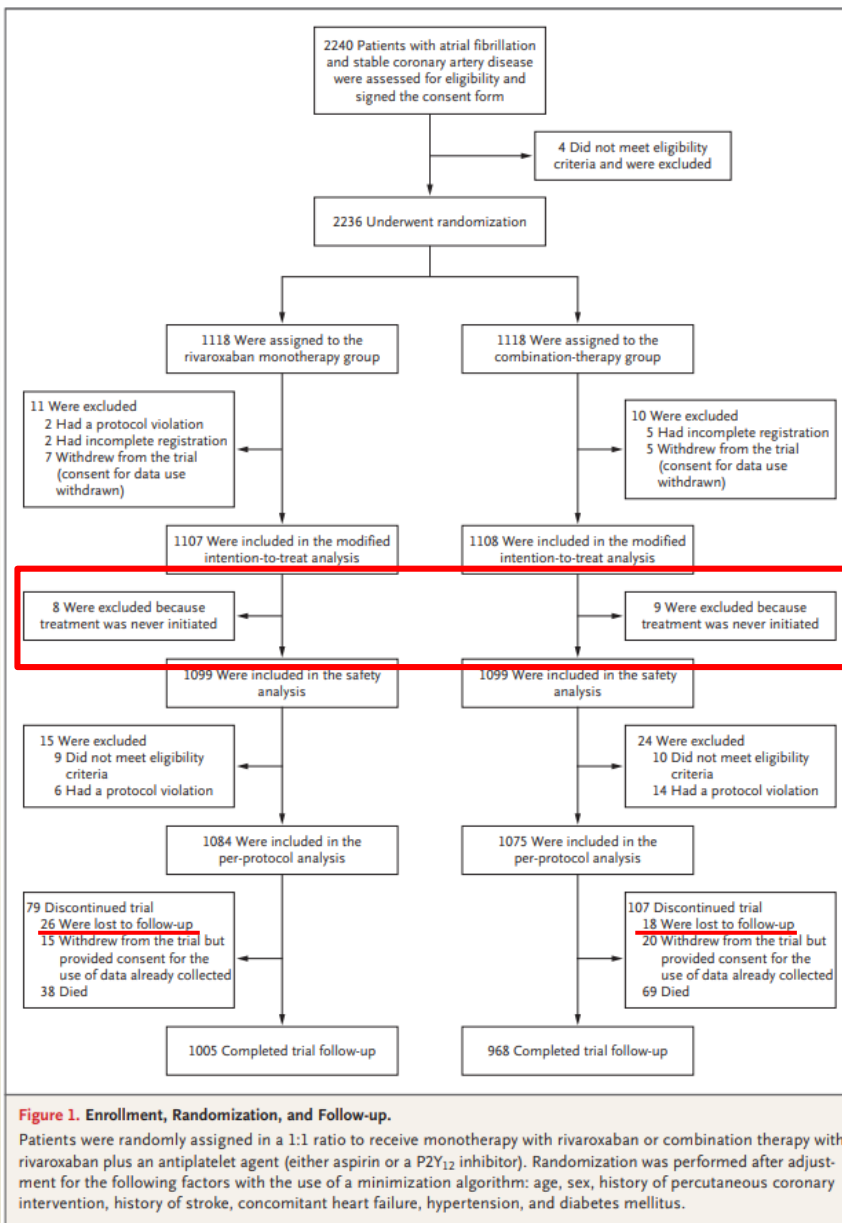
●マスキング(盲検化)されているか

されていない

補足)割り付け人数

解析対象→

脱落率:2.0%:→
(単剤2.3%/二剤1.6%)



●症例数は十分か：

結果に有意差があるか：あり(∴95%信頼区間/p値)

サンプルサイズは計算されている

症例数は十分

計算症例数/実際症例数：2200(2198)人/2236人

予想イベント発生率：6.10(5.05)%、脱落率：5%として計算

* 有効性endpointについての数値(安全性endpointについての数値)

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

- (I) 論文が作成された背景
- (II) 論文構成の定式化(PICO)
- (III) 試験モデルの妥当性
- (IV) 試験の結果

Primary outcome-有効性のendpoint

＜safety endpointをoutcomeとしたときの結果＞

	outcome		合計
	(+)	(-)	
介入群 (単剤)	35	1072	1107
対照群 (2剤)	58	1050	1108
合計	93	2122	2215

*単位:人

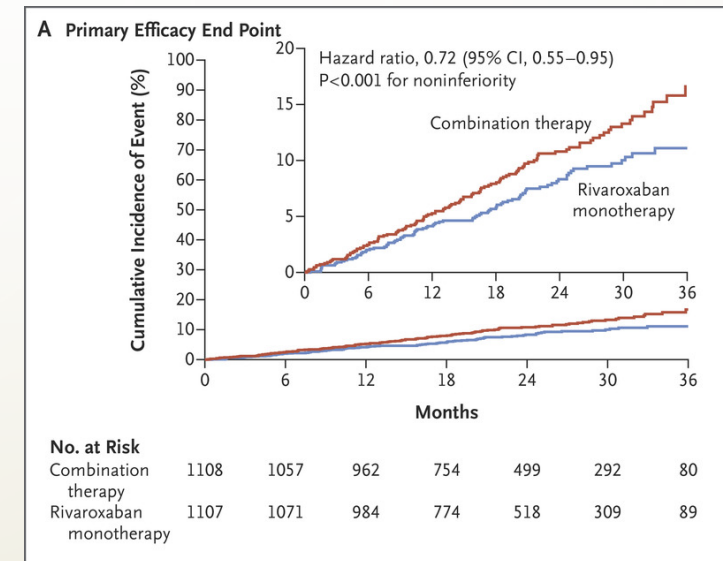
- オッズ比:0.60
- 相対リスク:0.60
- ハザード比: 0.72

ハザード比における95%CI: 0.55~0.95、p値<0.001

⇒非劣性が示された

1を跨いでいないが、事前に優越性を示すように分析していない

追跡期間:中央値24.1カ月(四分位範囲17.3~31.5M)



- 介入群イベント発生率:0.0316
- 対照群イベント発生率:0.0523

Primary outcome-安全性のendpoint

＜safety endpointをoutcomeとしたときの結果＞

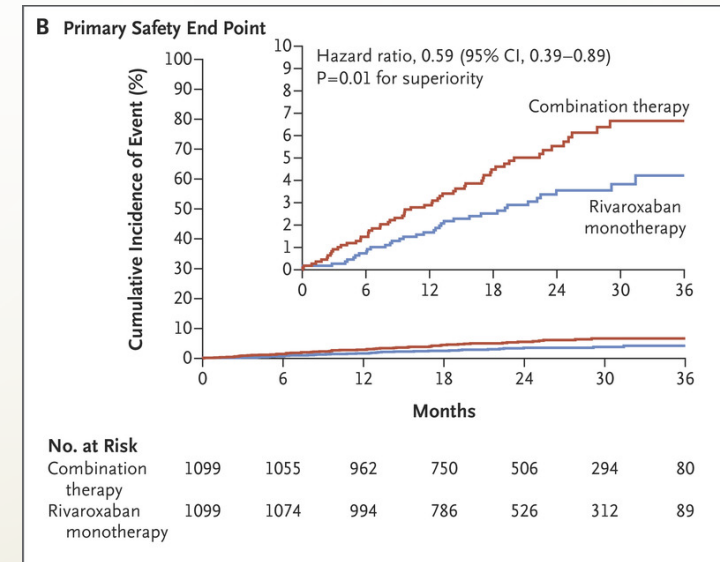
	outcome		合計
	(+)	(-)	
介入群（単剤）	89	1018	1107
対照群（2剤）	121	987	1108
合計	210	2005	2215

*単位：人

- オッズ比：0.74
- 相対リスク：0.74
- ハザード比：0.59,
ハザード比における95%CI 0.39～0.89, P値＝0.01

⇒優越性が示された

追跡期間：中央値24.1カ月（四分位範囲17.3～31.5M）



- 介入群イベント発生率：0.0804
- 対照群イベント発生率：0.109

Primary outcome 追加の評価

●各endpoint毎のNNT/NNH

<有効性endpoint>

- ・ 介入群イベント発生率: 0.0316
- ・ 対照群イベント発生率: 0.0523

⇒NNT:35人/24.1ヶ月

<安全性endpoint>

- ・ 介入群イベント発生率: 0.0804
- ・ 対照群イベント発生率: 0.109

⇒NNH: 50人/24.1ヶ月

●有効性のendpointについて優越性に関する検定も追加で行われた

⇒P値0.02で有効性あり。

End Point	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
<i>no. of patients (% per patient-yr)</i>				
Primary efficacy end point				
Cardiovascular events or death from any cause	89 (4.14)	121 (5.75)	0.72 (0.55–0.95)	<0.001
Primary safety end point				
Major bleeding¶	35 (1.62)	58 (2.76)	0.59 (0.39–0.89)	0.01

事前に優越性を示すように分析していないが、一応計算してみた。

* Secondary outcomeについての評価

End Point	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Secondary efficacy end points				
Cardiovascular events				
Ischemic stroke	21 (0.96)	28 (1.31)	0.73 (0.42–1.29)	
Hemorrhagic stroke	4 (0.18)	13 (0.60)	0.30 (0.10–0.92)	
Myocardial infarction	13 (0.59)	8 (0.37)	1.60 (0.67–3.87)	
Unstable angina requiring revascularization	13 (0.59)	18 (0.84)	0.71 (0.35–1.44)	
Systemic embolism	2 (0.09)	1 (0.05)	1.97 (0.18–21.73)	
Death	41 (1.85)	73 (3.37)	0.55 (0.38–0.81)	
Cardiovascular	26 (1.17)	43 (1.99)	0.59 (0.36–0.96)	
Noncardiovascular	15 (0.68)	30 (1.39)	0.49 (0.27–0.92)	
Ischemic cardiovascular events or death‡	114 (5.37)	141 (6.77)	0.80 (0.62–1.02)	
Net adverse clinical events§	84 (3.90)	131 (6.28)	0.62 (0.47–0.82)	
Secondary safety end points				
Any bleeding	146 (7.22)	238 (12.72)	0.58 (0.47–0.71)	
Nonmajor bleeding	121 (5.89)	198 (10.31)	0.58 (0.46–0.72)	

- 心筋梗塞を除く心血管イベント(塞栓症を含む)についても単剤療法群の方で発生頻度が低い。
- 心筋梗塞では単剤群で発症頻度は高かったが、ハザード比95%CIでは中央値をまたぐ結果。

* secondary outcome: 死因の内訳

Table S7. Mortality Data for Patients Enrolled in the Modified Intention-to-Treat Population.

No. of Patients	Cardiovascular Death		Noncardiovascular Death	
	Rivaroxaban Monotherapy	Combination Therapy	Rivaroxaban Monotherapy	Combination Therapy
Total	26	44	15	30
Fatal myocardial infarction	0	1	0	0
Heart failure	6	10	0	0
Fatal arrhythmias	0	2	0	0
Sudden death	2	3	0	0
Stroke	2	10	0	0
Ischemic	1	4	0	0
Hemorrhagic	1	6	0	0
Gastrointestinal bleeding	0	0	1	0
Malignancy	0	1	6	12
Infection	1	1	2	1
Respiratory disease	1	1	5	6
Other	2	1	1	9
Unknown	12	14	0	2

- 心血管系の死因として、心不全や脳梗塞が多い。
- 特に脳梗塞が二群差をつける要因として多そう。

・心血管系と関係ない死因としては、悪性腫瘍が多い。
⇒意義は不明

* secondary outcome : 出血イベントの内訳

Bleeding Event	Rivaroxaban Monotherapy (N=1099) – no. (%)		Combination Therapy (N=1099) – no. (%)	
	Major	Nonmajor	Major	Nonmajor
Intracranial hemorrhage other than hemorrhagic stroke (subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma, extradural hematoma)	5 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.6)	0 (0.0)
Intrathecal bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intraocular bleeding	2 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.6)	0 (0.0)
Intrapericardial bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intraarticular bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)
Muscle hemorrhage accompanied by compartment syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retroperitoneal hemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal bleeding	20 (1.8)	12 (1.1)	26 (2.4)	25 (2.3)
Subcutaneous bleeding	0 (0.0)	21 (1.9)	3 (0.3)	54 (4.9)
Nasal bleeding	1 (0.1)	25 (2.3)	1 (0.1)	45 (4.1)
Fecal occult blood	0 (0.0)	19 (1.7)	0 (0.0)	17 (1.5)
Others	6 (0.5)	64 (5.8)	12 (1.1)	93 (8.5)
Nonsite-specific hemorrhages	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

- ・出血イベントの内訳で頻度が高そうなのは消化管出血や鼻出血

その他の論点

- リバロキサバン以外のDOACについては未検証である。
- 併用療法群で死亡リスクが上昇したために試験は早期に終了された。
 - 2018年9月まで患者の評価継続する予定であったが、2018年7月(2ヶ月前)で試験は早期終了となった。
 - 平均観察期間2年(最長試験期間3年)の予定→実際の観察期間は中央値24.1カ月。
 - わずかだが、試験の早期中止により結果の有性を過大評価している可能性は否定できない。
 - ちなみに、カプランマイヤー曲線からは2群間のoutcome差について、観察中止直前での明らかな狭まりは認めていない。

早期終了はそこまで影響なさそう

エビデンスのまとめ

- ・心血管イベントと原因を問わない死亡の複合項目について、単独療法群は、併用療法群と比較して、非劣性が示された（主要項目）。

- * 事前に設定されていなかった解析では、この同じエンドポイントにおいて、単剤療法で併用療法と比較して優越性が示された。

- ・大出血の発生率について、単独療法群では併用療法群と比較して優越性が示された。（主要項目）

- * 心筋梗塞イベントの比較については発症頻度は単独療法群で多い結果となったが、95%CI区間は中央線をまたぐ結果であった。また、副次項目での検討であり、有意差に関する結論はつけられない。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

まとめ：臨床のPICOと論文PICOの比較

P:PCI術後8年目でバイアスピリン単剤内服中、多発胃潰瘍急性期、Af合併を起こした方。

（CHADS23点、HAS-BLED2点の血栓、出血リスクがある）

I:抗凝固薬単剤内服

C:アスピリン＋DOAC内服

C:アスピリン単剤

O:将来の入院日数の短縮

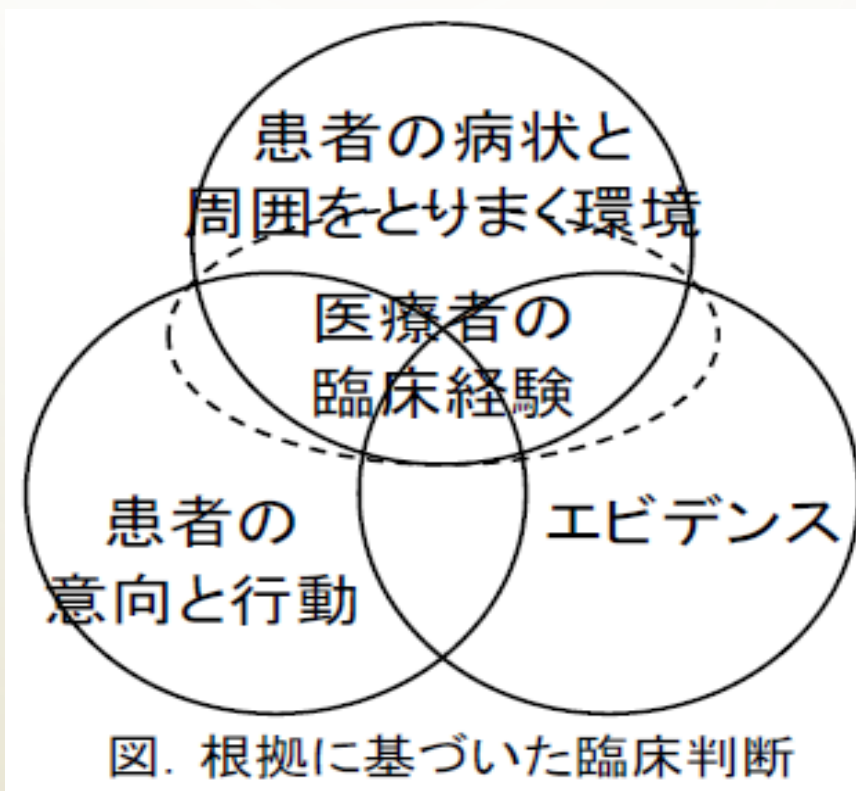
P:ステント血栓症の既往、活動性腫瘍の併存、コントロール不良の高血圧のない、心房細動と血行再建術後1年以上経過した安定した冠動脈疾患を有する患者、あるいは血行再建術を必要としない血管造影上確認された冠動脈疾患を有する20歳以上の患者（平均年齢は74歳で、患者の79%は男性）

I:リバロキサバンの単剤投与群

C:リバロキサバン＋抗血小板薬併用群

O:主要な塞栓症、死亡のイベント/大出血イベント

患者への適用



目の前の患者と研究の対象患者の比較

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Rivaroxaban Monotherapy (N=1107)	Combination Therapy (N=1108)
Age — yr	74.3±8.3	74.4±8.2
<75 yr — no. (%)	525 (47.4)	527 (47.6)
≥75 yr — no. (%)	582 (52.6)	581 (52.4)
Male sex — no. (%)	875 (79.0)	876 (79.1)
Body-mass index†	24.5±3.7	24.5±3.7
Current smoker — no. (%)	146 (13.2)	146 (13.2)
Diabetes — no. (%)	461 (41.6)	466 (42.1)
Previous stroke — no. (%)	148 (13.4)	175 (15.8)
Previous myocardial infarction — no. (%)	384 (34.7)	393 (35.5)
Previous PCI — no. (%)	781 (70.6)	783 (70.7)
Type of stent — no./total no. (%)		
Drug-eluting	500/723 (69.2)	477/721 (66.2)
Bare-metal	171/723 (23.7)	171/721 (23.7)
Both types	19/723 (2.6)	36/721 (5.0)
Unknown	33/723 (4.6)	37/721 (5.1)
Previous CABG — no. (%)	125 (11.3)	127 (11.5)
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	596 (53.8)	580 (52.3)
Persistent	164 (14.8)	175 (15.8)
Permanent	347 (31.3)	353 (31.9)
Creatinine clearance		
Mean — ml/min	62.8±25.7	61.7±24.0
Distribution — no./total no. (%)		
<30 ml/min	54/1053 (5.1)	60/1039 (5.8)
30 to <50 ml/min	300/1053 (28.5)	293/1039 (28.2)
≥50 ml/min	699/1053 (66.4)	686/1039 (66.0)

	論文の患者群	本症例
年齢	平均74歳	77歳
性別	79%が男性	男性
BMI	両群とも平均24.5	18.5
過去にPCI施行歴	70.6%	あり
CHADS2スコア	中央値は2点	3点
HAS-BLEDスコア	中央値は2点	4点
心房細動の種類	発作性が50%程度、持続性が15%程度、慢性が31%程度	発作性心房細動
CCr	>50ml/minが66%	17.92ml/min

目の前の患者と研究の対象患者の比較

Comorbidities – no. (%)

Hypertension	947 (85.5)	944 (85.2)
Dyslipidemia	781 (70.6)	757 (68.3)
Angina	687 (62.1)	723 (65.3)
Heart failure	389 (35.1)	399 (36.0)
Hepatic function abnormal	29 (2.6)	12 (1.1)
Bleeding diathesis	19 (1.7)	13 (1.2)

Medical history– no. (%)

History of stroke		
Ischemic stroke	140 (12.6)	161 (14.5)
Hemorrhagic stroke	14 (1.3)	18 (1.6)
Transient ischemic attack	29 (2.6)	19 (1.7)
Myocardial infarction	384 (34.7)	393 (35.5)
Aortic aneurysm	44 (4.0)	32 (2.9)
Systemic embolism	4 (0.4)	7 (0.6)
Deep vein thrombosis	7 (0.6)	7 (0.6)
Pulmonary embolism	4 (0.4)	4 (0.4)
Peripheral arterial disease		
Arteriosclerosis obliterans	61 (5.5)	63 (5.7)
Chronic arterial occlusive disease	7 (0.6)	11 (1.0)
Other ischemic diseases	102 (9.2)	89 (8.0)
Past bleeding complications	29 (2.6)	30 (2.7)

- ・出血素因のあるPt(1. 5%程度)や、過去に出血イベントを起こしたPt(2.6%程度)も含まれている

HAS-BLED score – median

	2	2
0 – no. (%)	17 (1.5)	7 (0.6)
1 – no. (%)	207 (18.7)	186 (16.8)
2 – no. (%)	562 (50.8)	583 (52.6)
3 – no. (%)	244 (22.0)	249 (22.5)
4 – no. (%)	36 (3.3)	37 (3.3)
5 – no. (%)	3 (0.3)	4 (0.4)

CHADS₂ score – median

	2	2
0 – no. (%)	3 (0.3)	2 (0.2)
1 – no. (%)	230 (20.8)	241 (21.8)
2 – no. (%)	404 (36.5)	378 (34.1)
3 – no. (%)	272 (24.6)	275 (24.8)
4 – no. (%)	132 (11.9)	141 (12.7)
5 – no. (%)	59 (5.3)	50 (4.5)
6 – no. (%)	7 (0.6)	21 (1.9)

- ・HAS-BLED 4点のPtは3%程度
- ・CHADS₂ 3点のPtは24%程度

目の前の患者と研究の対象患者の比較 まとめ

- 出血素因、出血イベントを起こしているPtも試験群に含まれているが数は多くない。
- HAS-BLEDスコアから算出される出血リスクは試験群よりも**本症例の方が高め**である。
- その他の要因については概ね一致している。

エビデンスのまとめ

- ・心血管イベントと原因を問わない死亡の複合項目について、単独療法群は、併用療法群と比較して、非劣性が示された（主要項目）。

- * 事前に設定されていなかった解析では、この同じエンドポイントにおいて、単剤療法で併用療法と比較して優越性が示された。

- ・大出血の発生率について、単独療法群では併用療法群と比較して優越性が示された。（主要項目）

- * 心筋梗塞イベントの比較については発症頻度は単独療法群で多い結果となったが、95%CI区間は中央線をまたぐ結果であった。また、副次項目での検討であり、有意差に関する結論はつけられない。

<患者の意向や価値観>

- 患者の希望

- 原疾患のため過去に頻回に入退院を繰り返しており、できることなら入院期間を短くしたい。

- 自宅で妻と二人暮らし。介護が必要な妻の面倒を本人が看ている。
このこともあり、入院期間は可能な限り減らしたい。

- ⇒真の解決はその背景にある老々介護への社会的介入にあるかもしれないが、ADL自立した期間、自宅で過ごせる時間を長くするという観点から、アウトカムは将来の入院期間の短縮に設定。

- 治療の希望：

- 血管内治療に関する積極的希望はなし。

<コスト>

- コスト

2剤併用に必要なコストと抗凝固薬単剤に必要なコストの差

＜＜イベントが起きた際に必要なコスト

脳梗塞、心筋梗塞、出血いずれのイベントでも入院は避けられず、ADL低下も来しうる。

* バイアスピリン100mg:5.7円、クロピドグレル75mg:49.6円

* リバロキサバン10mg 397円

- 周囲の環境

- 患者のおかれた状況でその治療を行うことができるか

- 基礎疾患にて通院中であり、どちらも特に追加対応なく可能

判断まとめ

エビデンス

出血リスクが高めの方であることから、より抗凝固薬単剤療法の方がメリットがある。

患者の意向や価値観

入院期間を短くしたい・妻の世話をしなくてはならない(＝ADL自立した時間を長くしたい)と いう希望からも単剤使用がベターと考えられる。

コスト・周囲の環境

どちらを選択しても大きな差はなし。いずれも診療報酬内で遂行可能。

結論

DOAC単剤使用

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step1～4の見直し

- step1:疑問の定式化(PICO)

動脈性血栓、静脈性血栓リスクを有し、なおかつ出血リスクも高い患者における抗血栓療法を選択肢について定式化した。

- step2:論文の検索

冠動脈疾患、心房細動それぞれのガイドラインから孫引きしていく形で論文の検索を行った。

Step1～4の見直し

- step3: 論文の批判的吟味

今回の試験が組まれた背景論文を含めた吟味を行った。

- step4

医学的根拠に加え、患者の希望するアウトカムや治療効果、コストバランスを加味した検討を行った。

【経過】

- X+1日内視鏡にて多発胃潰瘍を確認した。アスピリン性多発胃潰瘍からの消化管出血と診断した。バイアスピリンを中止とし、PPI開始とした。

また、同日未明、心電図にて新規Afを確認した。Afは7日間持続した。

⇒リバロキサバン単剤を開始した。バイアスピリンは再開しなかった。

- X+60day フォロー内視鏡にて潰瘍は残存見られるも改善していた。新規出血、梗塞イベントなし。

結語

- 安定期冠動脈疾患にAfが合併した際は抗凝固薬単独療法の選択が推奨される。
- これは、抗凝固薬＋抗血小板薬の二剤併用群と比較し出血リスクを軽減させ、一方で脳梗塞、冠動脈疾患、死亡のイベントを合計したアウトカムでは**二剤併用群に劣らない**(だけではなくイベント発生率を下げる)という結果を根拠としている。