

JHospitalist Network

誘因のない静脈血栓塞栓症(unprovoked VTE)患者が抗凝固薬を 3か月以上内服することは再発率や出血リスクにどのくらい関与するか

論文名：Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis

2022年9月15日

東京北医療センター：総合診療科 須江 成美

監修：野崎 由迅

症例：出血性胃潰瘍の既往がある 5 6 歳男性

【主訴】 呼吸困難

【現病歴】

X日に仕事中に**突然の呼吸困難**が出現し，改善しないため救急外来を受診．

【既往歴】 **ストレス性出血性胃潰瘍**（5年前に入院，*H.pylori*陰性），高血圧

【内服歴】 ボノプラザン10mg，アムロジピン錠5mg

【生活歴】 職業：公務員 妻、大学生の次男と同居．別居の長男嫁が現在妊娠中

【受診時バイタル】

意識 JCS 0、体温 37.0度、血圧 125/62mmHg、脈拍 92/min、整、
呼吸数 28回/min、SpO2 87%(室内気)

【身体所見】

眼球結膜 貧血なし 眼球結膜 黄染なし
頸部リンパ節 腫脹なし 頸静脈 怒張なし
呼吸音 清、左右差なし 心音 整、心雑音なし
腹部 平坦、軟 腸蠕動音正常 圧痛なし
四肢 下腿浮腫や皮疹なし

【採血】 **D-dimer 10.8 μ g/mL**

【胸部造影CT】 **左肺動脈の主幹部に血栓あり**．DVTなし

【心電図】 HR 103/min、整 洞調律 ST変化なし

経過

肺血栓塞栓症と診断され、ヘパリンで加療を開始。

その誘因ははっきりせず、**誘因不明**と考えた。

入院3日目からアピキサバン5mg 1日2回の内服を併用し、7日目にはアピキサバン単剤に変更。呼吸状態が改善したため、退院し外来フォローした。

その後、特に問題なく**3か月間のアピキサバン内服**を終了しようとしたが、患者から「また同じ症状を起こしたくない。次男の大学費用を稼がないといけないし、もうすぐ孫もできるんです。こんな状況でまた入院して家族に迷惑をかけられない。再発しないためにも薬を続けることはできないんですか」と言われた。

症例の疑問

- 誘因のないVTEの3ヶ月以上の延長治療は再発リスクをどのくらい下げるのか？
- この患者は消化管出血の既往があるが、仮に抗凝固薬の継続が再発率を下げるとして、出血リスクはどのくらい増えるのか？

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:疑問の定式化(PICO)

P:出血性胃潰瘍の既往がある誘因のない50代のPE患者が

I: 抗凝固薬を内服し続けることは

C: 3か月間のみ抗凝固療法を行うことと比べて

O: VTEの再発はどのくらい減少するか

カテゴリー：治療

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

Step2:論文の検索

- UpToDate> (最終閲覧2022年9月12日)

Selecting adult patients with lower extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism for indefinite anticoagulation>

HIGH RECURRENCE RISK>

First episode proximal DVT and/or symptomatic PE without identifiable risk factor

- **VTE 再発のリスクが高く、出血リスクが高くない患者は無期限の抗凝固療法の良い候補**である。これらの患者では、**無期限の抗凝固療法により再発が約 80% 減少する**とされる。
- **出血リスクが高い人にとって、無期限の抗凝固療法を行うことは必ずしも推奨されず**、患者固有の血栓症と出血のリスクを比較して判断される。

Step2:論文の検索

- DynaMed>Management of Deep Vein Thrombosis (DVT)
> types of therapy（最終閲覧2022年9月12日）
 - 誘因のない VTE 患者が長期間抗凝固療法を受けていない場合、再発率は 10 年間で 50% を超えると報告
 - 誘因のない深部静脈血栓症によって誘発された場合、抗凝固薬の延長療法が推奨される。
 - VTE再発リスクと出血のリスクのバランスを取ることは、抗凝固薬の至適利用に必要。再発のリスクが出血のリスクよりも大きい場合、長期の抗凝固療法 (> 3 か月) が推奨される。

Thromb Thrombolysis 2016 ;41:68, Circulation 2018 ;137:1505

Step2:論文の検索

<日本の診療ガイドライン>

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017年改訂版）

-誘因のないVTE患者において、再発予防目的での延長治療はVTEの再発リスクが出血リスクを上回る患者が適応となる。

(推奨レベルⅠエビデンスレベルC)

-出血リスクに関係する要因として，高齢，消化管出血の既往，脳血管障害の既往，慢性の腎機能あるいは肝機能障害，抗血小板薬の併用，抗凝固コントロール不良などがある。

Step2:論文の検索

<海外の診療ガイドライン>

- **American Society of Hematology 2020 guidelines**

- **誘因のないDVT/PEについては無期限の抗血栓療法を提案**する
- 出血リスク(高齢、出血歴、癌、肝不全/腎不全、高血圧、血小板減少症、脳卒中既往、抗血小板療法中、貧血、アルコール乱用、および頻繁な転倒)が高い患者については避ける
- **誘因のないVTEの患者は、一次治療後の再発のリスクが高い。このリスクは1年後には10%、5~10年で最大30%と推定**されている
- **再発性VTEの予防のために無期限の抗血栓療法を受けることが推奨されるすべての患者は、少なくとも年に1回再評価して、治療適応および出血リスクを見直すべき** (エビデンスの質 中)

Step2：論文の検索

- **American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (Ninth Edition)(2012年)**

-記載なし

- **Asian venous thromboembolism guidelines(2021年)**

-記載なし

Step2：論文の検索

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline on venous thromboembolism in adults(2020年)**
 - 18歳以上の患者でVTE発症後に抗凝固療法を開始した場合は、3ヶ月後に評価する。**延長治療をするのであれば、少なくとも1年毎に健康状態、VTE再発リスク、出血リスク、患者の意向の評価が必要**
 - 出血リスクの評価としてHAS-BLEDスコアでの評価が検討される。4点以上の場合は、抗凝固療法の中止を検討する必要がある**

※NICEのガイドラインでは推奨度やエビデンスの質の記載なし

Step2：論文の検索

- UptoDate、DynaMed、各診療ガイドラインには誘発因子のないVTEの延長治療による再発予防の具体的な効果に関して触れていない
- PubMedでVTE、抗凝固薬、延長治療で検索

- 取り上げた論文

Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis

J Thromb Haemost. 2021;19:2801-2813.

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

Step3：論文の批判的吟味

論文の背景：分かっていること

- VTEの抗凝固療法は少なくとも3~6か月継続する必要がある
- 初発かつ誘発因子のないVTEの患者には3~6か月以上の延長治療が考慮されることがある

論文の背景：分からないこと

- 初発かつ誘発因子のないVTEに対して抗凝固薬の延長療法を行った場合、再発率はどのくらいなのか？

Step3：論文の批判的吟味

はじめてレビューシート6.1(http://spell.umin.jp/EBM_materials_BTS.html)に沿って吟味した

1. 論文のPICOは何か？

P：誘発因子のない初発のVTE患者

I：抗凝固療薬の延長療法

C：なし

O：VTE、PEの再発

研究の種類：システマティックレビュー

Step3：論文の批判的吟味

• Inclusion Criteria

- 国際血栓止血学会(ISTH)の定義に則った誘因のない症候性VTEを発症した患者
- 3か月以上の抗凝固療法を終了後、6か月以上の延長治療を受けた患者
- 各論文の著者で定義されたVTE再発についての報告がある

• Exclusion Criteria

- 3か月以上の抗凝固療法を完遂していない患者
- 抗凝固薬内服を中断した後のVTE再発
- 担癌患者
- すでにVTEの既往がある患者

Step3：論文の批判的吟味

2.コクランレビューか？：-コクランレビューでない

3.GRADE approachを用いているか？：用いられていない

4.全ての研究を網羅的に集めようと努力したか？

- データベース：MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、Cochrane Library
- 検索語の記載はあるか？：VTE, anticoagulants, and study design
- 期間： 2021年7月23日まで
- どのような種類の研究を調べたか？：RCT、前向きコホート研究
- 参考文献まで調べたか？：記載なし
- 個々の研究者や専門家に連絡を取ったか？：取っている
- 出版されていない研究も探したか？：探している
- 英語以外で書かれた研究も探したか？：言語の制限なし

Step3：論文の批判的吟味

5.すべての研究が網羅的に集められたか

- 研究数は、26件(14件がRCT、12件が前向きコホート研究)
- ファンネルプロットを用いて出版バイアスを検討しているか
対照群を評価せず、観察研究としての扱いのため検討されていない

6.集められた研究のrisk of biasは評価されたか

- 複数の評価者によって評価されたか 2人
- 評価者間で評価の食い違いが生じた場合 第3者が介入する
- 評価基準は何か Newcastle-Ottawa Scale

※RCTは介入群をコホート研究として扱っているため

Step3：論文の批判的吟味

7.結果の評価 Primary outcome：VTE再発 Secondary outcome：致死的PE

延長療法の追跡期間	発生数			100人年あたりの発症率(95% CI)	
	VTE再発	致死的PE	人年	VTE再発	致死的PE
全件数	171	3	11631	1.41(1.03-1.84)	0.09(0.04-0.16)
1年目	124	2	9204	1.46(1.11-1.86)	0.10(0.04-0.17)
2年目	35	0	1604	1.90(0.89-3.28)	0.0(0.0-0.23)
2年間累積発症率				3.3%(2.0%-5.1%)	0.1%(0.1%-0.4%)
3-5年目	12	1	823	1.32(0.34-2.92)	0.38(0.0-1.41)
5年間累積発症率				7.1%(3.0%-13.2%)	1.2%(0.4%-4.6%)

VTE再発 I²統計量：47～61%で中程度異質性あり（感度分析でも結果は変わらなかったと本文に記載あり）
致死的PE I²統計量：0～20%で異質性なし

Step3：論文の批判的吟味

8.その他の論点

- 延長療法の出血リスクは検討されていない
- DOACに関しては追跡期間が2年程度であり、またその具体的な内訳に関しても明記されていない

今回延長療法を行う点において抗凝固薬の種類はあまり関与しないと考え、出血リスクに関して検討している論文を追加で吟味した

Step3：論文の批判的吟味

- 追加で下記論文に関して吟味した

Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism : A Systematic Review and Meta-analysis.

Ann Intern Med. 2021;174:1420-1429.

「非誘発性静脈血栓塞栓症に対する長期経口抗凝固療法中の大出血リスク」

前述の研究と同じ著者が、抗凝固薬の延長治療に関して同様の方法で出血リスクを評価

P：誘因のない初発の症候性VTE患者

I：抗凝固薬内服延長

C：なし

O：ICTH基準による大出血をどのくらい発症したか

※ICTH基準の大出血：Hb 2g/dL以上の低下、赤血球または全血の輸血2単位以上、重要部位（頭蓋内、脊髄内、胸腔内、関節内、筋肉内、後腹膜）での出血、死亡に関連する出血

※対象患者のHAS-BLEDは明記されている情報からだと1点程度と推定できる

結果：

抗凝固薬内服中の大出血(/100人年)

- DOAC 1年での発症率 1.20%(95% CI:0.74-1.77)
- VKA 1年での発症率 2.00%(95% CI:1.56-2.50) 5年間の累積発症率 6.3%(95% CI:3.6-10.0)

65歳以上、CCr<50ml/min、出血の既往、抗血小板剤の併用、Hb<10g/dLでは出血リスクが高い

批判的吟味：

- RCTの介入群をコホート研究として扱っている
- 近年主流のDOACに対しては1年しか研究されていない

Step3：論文の批判的吟味

エビデンスとしてまとめると

※今回の研究はいずれもVKAの結果が主体となっている

- 最新のシステマティックレビューでは誘因のないVTEに対する延長療法を行った場合、5年間のVTEの再発率は7.1%
- その場合に、5年間の累積出血率は6.3%

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

Step4：症例への適用

目の前の患者は研究の対象患者と似ているか（症例/論文）

- 年齢（症例56歳/論文の対象は62.3歳でやや若年）
 - 人種（日本人/論文の対象は欧米人がほとんどで日本人が含まれた研究はない。アジア人主体の論文も26件中1件のみ）
 - 発症部位（PE/論文の対象は9％がPEのみ、32％がDVTのみ）
 - 初期治療の期間（3か月/論文の対象は3か月が26件中12件で他は3～12か月間と幅広い）
 - 抗凝固薬の種類（DOAC/論文の対象はほぼVKA）
 - **HAS-BLEDでの出血リスク（年間出血リスク1.02%/論文の対象は年間出血リスク1.2%-2.0%でほぼ同等）**
- 年齢層や3か月の標準治療後、出血リスクに関しては大きな相違なし**

Step4：症例への適用

患者にとって重要なアウトカムは検討されたか

- 本患者は働き盛りの年齢であり、長男夫婦の出産や次男の大学費用などで金銭面的な負担も多い時だった
- 自分がまた入院することで家族に迷惑をかけたくないという思いが強かった
- VTEを再発しないことが患者にとっての重要なアウトカムであると考えられる

Step4：症例への適用

治療効果と副作用、コストのバランスは？

- UptoDateによると**誘因のないVTEの患者で延長療法を行わなかった場合5年間で30%再発**する
 - 延長療法で再発率を7%まで減らせるかもしれない**
- 一方で**5年間の出血率は6%に増えそう**だ
 - 本患者ではストレス性の出血性胃潰瘍がリスクとなり、HAS-BLEDで1点に当てはまる。PPIを内服しているものの、ライフイベントによって出血リスクが増える可能性がある
- コストはアピキサバン5mg1日2回の場合265.2円×2で530.4円/日。1か月に換算すると約16000円の負担（3割負担で約5000円/月）
- PEを再発した場合のコストは入院費用や欠勤となる。また致命的になる可能性もある

Step4：症例への適用

• 臨床経験

→ほかの患者で3か月間の抗凝固薬内服が終了目前の人がいる。
次の外来で出血リスクも踏まえて抗凝固療法を延長するかどうか
を検討するのに有用な知識と考える

→上級医には抗凝固薬内服を3か月で終了したところ、再発し
継続しておけばよかったという経験をした人もいた

• 患者の置かれた環境でその治療を行うことができるか？

→金銭面の負担や定期的な外来通院は可能

結局どうしたか

- NICEのガイドラインでは**HAS-BLED4点以上で抗凝固薬内服中止の検討も必要という記載**があった。4点では年間出血率は8%程度とされており、**本患者ではDOAC内服では年間1.2%、VKA内服では年間2.0%程度の出血であることから、NICEのガイドラインに記載における抗凝固薬中止を検討する出血率以下であると考えた**

A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey Chest 2010;138(5):1093-1100

- 何より患者本人からVTEを再発したくないという希望があったことからアピキサバン5mg 1日2回内服で延長治療を開始した
- American Society of Hematology 2020 guidelinesの記載やDOACの出血リスクの評価が1年分しかないことも踏まえると、出血リスクや再発に関して1年に1回評価し、内服薬の継続の検討をしたい

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

Step5:Step1-4の見直し

Step1:疑問の定式化（PICO）

誘因のないVTEに対して抗凝固薬の延長治療はVTE再発を減らすことができるかどうかを定式化した。重要な出血性潰瘍歴までを含むことができた。患者のアウトカムは適切だった。

Step2:論文の検索

本症例における疑問である、誘因のないVTEに対する抗凝固薬の延長療法がVTE再発を減らす可能性についてUpToDate、DynaMed、その他各国の診療ガイドラインまで網羅的に検索できた。調べた結果、一般的には抗凝固療法を続ける方が良かった。

Step5:Step1-4の見直し

Step3:論文の批判的吟味

VTE再発率だけでなく、出血リスクの評価も含めて批判的吟味ができた。

Step4:症例への適用

VTE再発率と出血リスクを考慮し、今回の患者には抗凝固薬の延長療法が望ましいという方針を決めることができた。また、出血のリスクがあることから定期的な外来通院も必要であると考えることができた。

結語

- 誘因のない初発VTEに対する抗凝固薬の延長療法はVTE再発率を低下させることが分かった
- 一方で出血リスクに関しても考慮が必要であり、本患者の場合は定期的な受診による出血リスクの評価が必要だと考えられる

今回の投稿にあたって協力してくれた東京北医療センター総合診療科及び内科の専攻医1年目の同期に感謝します。

石原健作、稲葉新、内木場香美、菅原由宇太、
徳田紋華、西野龍、藤崎佑菜、山路修平