

# DOAC内服患者で PPIは消化性潰瘍を予防するか

---

Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients  
Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind,  
Placebo-Controlled Trial

Gastroenterology 2019;157:403–412

飯塚病院 総合診療科 作成：高井咲弥  
監修：工藤仁隆

# 72歳女性 嘔気・気分不良

- 【症例】 C型肝硬変(Child-Pugh A)の既往があるADL自立した72歳女性
- 【現病歴】 X-9日 左下腿蜂窩織炎で前医に入院  
X-3日 頭痛、嘔気、気分不良が出現したが頭部CTでは特記所見なく経過観察となった  
X日 再度頭部CT、MRIを行ったところ左小脳梗塞の診断となり、加療目的に当院に紹介となった
- 【既往歴】 C型肝硬変(Child Pugh A)、高血圧症、2型糖尿病、感染性心内膜炎、虫垂炎術後、卵巣がん術後、過活動性膀胱
- 【内服薬】 ニフェジピン20mg、アジルサルタン20mg、シダグリプチン50mg、トラゾドン50mg、ミラベグロン50mg。ファモチジン10mg

# 72歳女性 嘔気・気分不良

【身体所見】 GCS E4V5M6、BT 36.8℃、BP 160/90mmHg、HR 80bpm 不整、SpO2 98%(RA)、RR 20/min  
脳神経、運動、感覚に明らかな異常所見なし  
指鼻指試験左右差なし、膝踵試験 左でやや拙劣

【血液検査】 Hb 17.6g/dL、Plt 11.5万/ $\mu$ L、BUN 0.69mg/dL、Cre 0.69mg/dL、PT-INR 1.09、APTT 27.6s

【心電図】 心房細動、HR 55bpm、明らかなST変化なし

【頸動脈エコー】 明らかな頸動脈狭窄なし

【心エコー】 左房径拡大あり、左房・左心耳に明らかな血栓なし

【頭部MRI】 左小脳半球PICA領域に急性期出血性梗塞所見あり

# 72歳女性 心原性脳塞栓症

【入院後経過】 心房細動も合併していたため、心原性脳塞栓症と診断した。  
フォローアップの頭部CTで出血の拡大がないことを確認した上で、  
X+10日にアピキサバン5mg 1日2回を開始した。

肝硬変もありDOACを始めると出血リスクは高そう…  
NSAIDsやアスピリンを内服している患者では  
PPIを併用することもあるけどDOACではどうなんだろう？



# Clinical Question

DOAC内服患者で  
PPIは上部消化管出血を予防するか

# EBM の 5つのステップ

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

# Step1 疑問の定式化(PICO)

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

# PICO

- P** DOAC内服中の72歳の患者が
- I** PPIを使用すると
- C** PPIを使用しない場合と比べて
- O** 上部消化管出血の合併が減るか



# Step2 論文の検索

Step1 疑問の定式化(PICO)

**Step2 論文の検索**

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

# PubMedで検索

① ((Proton Pump Inhibitors[MeSH Terms])  
AND (prevention and control[MeSH Subheading]))  
AND (Anticoagulants[MeSH Terms])で検索

② RCT、Adultでフィルター

③ 3つ目の論文が良さそう

PubMed® ①

((Proton Pump Inhibitors[MeSH Terms]) AND (prevention and control[MeSH Subheading])) AND (Anticoagulants[MeSH Terms])

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Most recent Display options

MY NCBI FILTERS ②

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- Review
- Systematic Review

PUBLICATION DATE

- 1 year
- 5 years
- 10 years
- Custom Range

6 results

Filters applied: Randomized Controlled Trial, Adult: 19+ years. [Clear all](#)

1  Bioequivalence of a Newly Developed Dabigatran Etxilate Tablet Versus the Commercial Capsule and Impact of Rabeprazole-Induced Elevated Gastric pH on Exposure in Healthy Subjects.  
Cite Harada A, Ikushima I, Haranaka M, Yanagihara A, Nakayama D.  
Share Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Jun;20(3):249-258. doi: 10.1007/s40256-019-00377-x. PMID: 31667735 Free PMC article. Clinical Trial.

2  Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin.  
Cite Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators.  
Share Gastroenterology. 2019 Sep;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056. Epub 2019 May 29. PMID: 31152740 Clinical Trial.

3  Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.  
Cite Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Cook Bruns N, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar A, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogosova N, Dans A, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik T, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yussuff K, Metsarinne K, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators.  
Share Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):403-412.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041. Epub 2019 May 2. PMID: 31054846 Clinical Trial.

# 今回の論文

## **Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**

Gastroenterology 2019;157:403–412

パントプラゾールがリバロキサバン・アスピリン内服患者において胃十二指腸のイベントを予防するかを検討した二重盲検RCT

# Step3 論文の批判的吟味：背景・目的

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

**Step3 論文の批判的吟味**

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

3-1：背景・目的

3-2：方法

3-3：結果

# 背景

- 抗血小板薬、抗凝固薬の最も頻度の高い有害事象の1つとして消化管出血が知られている
- 抗血小板薬、抗凝固薬の長期使用が増加する中で、消化管出血を予防することは重要である

# 背景

- NSAIDs内服患者において、PPIは胃十二指腸潰瘍を予防し  
消化管潰瘍出血のリスクを減少させる Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:231–241
- アスピリン内服患者において、PPIは内視鏡で診断された  
消化性潰瘍を予防する Heart 2011;97:797-802
- DAPT患者において、PPIは消化管イベントを予防する  
N Engl J Med 2010;363:1909-1917

**抗凝固薬内服患者におけるPPI使用を支持するデータはなく、  
またアスピリン単剤内服患者においても十分なデータはない**

# 本研究の目的

**DOACやアスピリンを内服中に  
PPIを内服することで  
上部消化管イベントを予防できるか評価すること**

※COMPASS trialの一環として、同研究の患者集団を用いて行われた

# 先行研究：COMPASS trial

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 5, 2017

VOL. 377 NO. 14

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable  
Cardiovascular Disease

Table 2. Efficacy Outcomes.\*

Outcome	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)	Rivaroxaban Alone (N=9117)	Aspirin Alone (N=9126)	Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone		Rivaroxaban Alone vs. Aspirin Alone	
	number (percent)			Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome: CV death, stroke, or myocardial infarction†	379 (4.1)	448 (4.9)	496 (5.4)	0.76 (0.66–0.86)	<0.001	0.90 (0.79–1.03)	0.12

N Engl J Med 2017;377:1319-1330

- P : 冠動脈疾患・末梢動脈疾患患者において  
I : リバーロキサバン2.5mg 1日2回+アスピリン100mg 1日1回併用群で  
C : アスピリン100mg 1日1回単独群と比較して、  
O : 心血管死亡+脳梗塞+心筋梗塞の複合アウトカムを評価



併用群でPrimary outcomeの頻度が有意に低かった(HR 0.76 [95%CI 0.66-0.86])



# Step3 論文の批判的吟味：方法

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

**Step3 論文の批判的吟味**

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

3-1：背景・目的

3-2：方法

3-3：結果

# 論文のPICO

冠動脈疾患・末梢動脈疾患があり、  
リバーロキサバン and/or アスピリン内服中の患者

- P** **COMPASS trial**に組み入れられた患者群のうち、  
PPIの継続治療が必要ではない患者
- I** パントプラゾール40mg
- C** プラセボ
- O** 初回上部消化管イベントまでの期間

# Patient : Inclusion criteria

## 【COMPASS trial の inclusion criteria】

- 冠動脈疾患 または/かつ 末梢動脈疾患のある患者
- 65歳未満の冠動脈疾患患者は、1もしくは2を満たすこと
  - 1) 少なくとも2つ以上の血管床の動脈硬化症がある
  - 2) 少なくとも2つ以上のリスク因子を持つこと

リスク因子：1年以内の喫煙、糖尿病、eGFR < 60ml/min、心不全、1ヶ月以上前の非ラクナ梗塞

# Patient : Exclusion criteria

## 【COMPASS trial の exclusion criteria】

- 最近の脳梗塞、出血性梗塞もしくはラクナ梗塞の既往
- 重症心不全 (EF < 30% or NYHA class III/IV)
- DAPT、その他の抗凝固療法、その他の抗血栓療法
- 凝固障害を伴う既知の肝疾患
- リバロキサバン、アスピリン、パントプラゾール、添加物の過敏症や禁忌
- CYP3A4とP-gpの両方を強力に阻害する薬剤、CYP3A4を強力に誘導する薬剤の全身投与
- 妊娠中、授乳中または妊娠の可能性のある者、性的に活動的で有効な避妊法を実践していない者
- 試験期間中に治療薬を使用した者
- 試験薬を使った他の研究に参加している者
- 出血高リスク
- 進行した腎疾患 (eGFR < 15ml/min)
- 予後不良と判断された心血管系以外の疾患
- 研究方法に何らかの禁忌がある者

## 【本研究で追加された exclusion criteria】

- PPI内服による継続的な治療が必要な者

# Intervention/Comparison

Intervention(介入) : パントプラゾール40mg 1日1回内服

Comparison(比較) : プラセボ

## COMPASS trial (先行研究)

リバーロキサバン  
+  
アスピリン

リバーロキサバン単剤

アスピリン単剤

パントプラゾール

プラセボ

パントプラゾール

プラセボ

パントプラゾール

プラセボ

今回の論文

# Outcome

## Primary outcome : 初回上部消化管イベントまでの期間

### <上部消化管イベントの評価方法>

- ・ 顕性の胃十二指腸出血  
(=内視鏡検査または放射線検査で出血が確認された消化性潰瘍または悪性新生物を伴う吐血もしくは血便)
- ・ 原因不明の顕性の上部消化管出血  
(=患者が吐血もしくは血便を訴え、かつ主治医が上部消化管に関連すると判断したもの)
- ・ 潜在性出血 (=Hb2g/dL以上の低下)
- ・ 3日間以上の胃腸痛を伴う症候性の胃十二指腸潰瘍
- ・ 3日間以上の胃腸痛・上部消化管閉塞・穿孔を伴う、内視鏡で確認された5個以上の胃十二指腸びらん

# 論文の妥当性の検討

- ① ランダム割り付けされているか？
- ② 隠蔽化されているか？
- ③ 盲検化されているか？
- ④ Baselineは同等か？
- ⑤ ITT解析か？
- ⑥ 症例数は十分か？

# 論文の妥当性の検討

## ① ランダム割り付けされているか？

- ➡ ランダム割り付けされている(—)
  - ・ ランダム割り付けの方法については、言及はない

## ② 隠蔽化されているか？

- ➡ 隠蔽化されている(—)

## ③ 盲検化されているか？

- ➡ 被験者、治療者、評価者、解析者が盲検化されている(—)

### *Randomization, Concealment of Allocation, and Blinding*

All participants were randomly assigned to receive low-dose rivaroxaban 2.5 mg twice a day with aspirin 100 mg once daily, rivaroxaban 5 mg twice a day alone, or aspirin 100 mg once daily alone stratified by center and use of PPI. Eligible participants were further randomized 1:1 to receive pantoprazole (40 mg once daily) or matched placebo stratified by center and antithrombotic treatment arm. The randomization schedules were computer-generated and delivered through an interactive web response system. All active interventions and placebo were identical in appearance and taste. Participants, health care staff, and researchers were blinded to pantoprazole allocation until database closure.

### 6.5 Blinding

Subjects, site personnel, sponsor personnel, PHRI staff (with the exceptions mentioned below), persons performing the assessments, and data analysts will remain blinded to the identity of the treatment from the time of randomization until database lock. Randomization



# 論文の妥当性の検討

④ Baselineは同等か？    ➔ 同等である. 消化器疾患の既往についても言及あり.

**Table 1.** Baseline Characteristics of Participants

Characteristic	Pantoprazole (n = 8791)	Placebo (n = 8807)	Characteristic	Pantoprazole (n = 8791)	Placebo (n = 8807)
Age, y, mean ± SD	67.6 ± 8.1	67.7 ± 8.1	Previous peptic ulcer, n (%)	228 (3)	222 (2.5)
Median (Q1, Q3)	68 (64, 73)	68 (64, 73)	Inflammatory bowel disease, n (%)	37 (0.4)	56 (0.6)
Female sex, n (%)	1937 (22)	1869 (21)	Diverticulitis, n (%)	131 (1.5)	120 (1.4)
Race, n (%)			Liver disease, n (%)	85 (1)	83 (1)
White European	5265 (60)	5267 (60)	Diabetes, n (%)	3363 (38)	3369 (38)
Asian	1363 (15.5)	1384 (16)	Heart failure, n (%)	2181 (25)	2138 (24)
Black/African-American	97 (1)	108 (1)	Estimated GFR, n (%)		
Latin American	2066 (23.5)	2048 (23)	<30 mL/min	75 (0.9)	77 (0.9)
Geographic region, n (%)			30 to <60 mL/min	1878 (21)	1917 (22)
North America	1241 (14)	1243 (14)	≥ 60 mL/min	6838 (78)	6810 (77)
South America	2209 (25)	2194 (25)	Medication, n (%)		
Western Europe	2187 (25)	2207 (25)	NSAIDs	425 (5)	447 (5)
Eastern Europe	1890 (21.5)	1895 (21.5)	SSRIs	257 (3)	258 (3)
Asia Pacific and other	1264 (14)	1268 (14)	Hypoglycemic agents	2785 (32)	2784 (32)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	28.3 ± 4.7	28.4 ± 4.7	ACE inhibitor/ARBs	6269 (71)	6286 (71)
Smoking status, n (%)			β-blockers	6137 (70)	6122 (70)
Current	2064 (23.5)	2010 (23)	Calcium channel blockers	2237 (25)	2265 (26)
Former	3764 (43)	3808 (43)	Lipid-lowering agents	7775 (88)	7823 (89)
Never	2693 (34)	2989 (34)	Diuretics	2572 (29)	2522 (29)
Previous MI, n (%)	5403 (61.5)	5404 (61)			
Previous stroke, n (%)	350 (4)	366 (4)			
Previous cancer, n (%)	450 (5)	491 (6)			

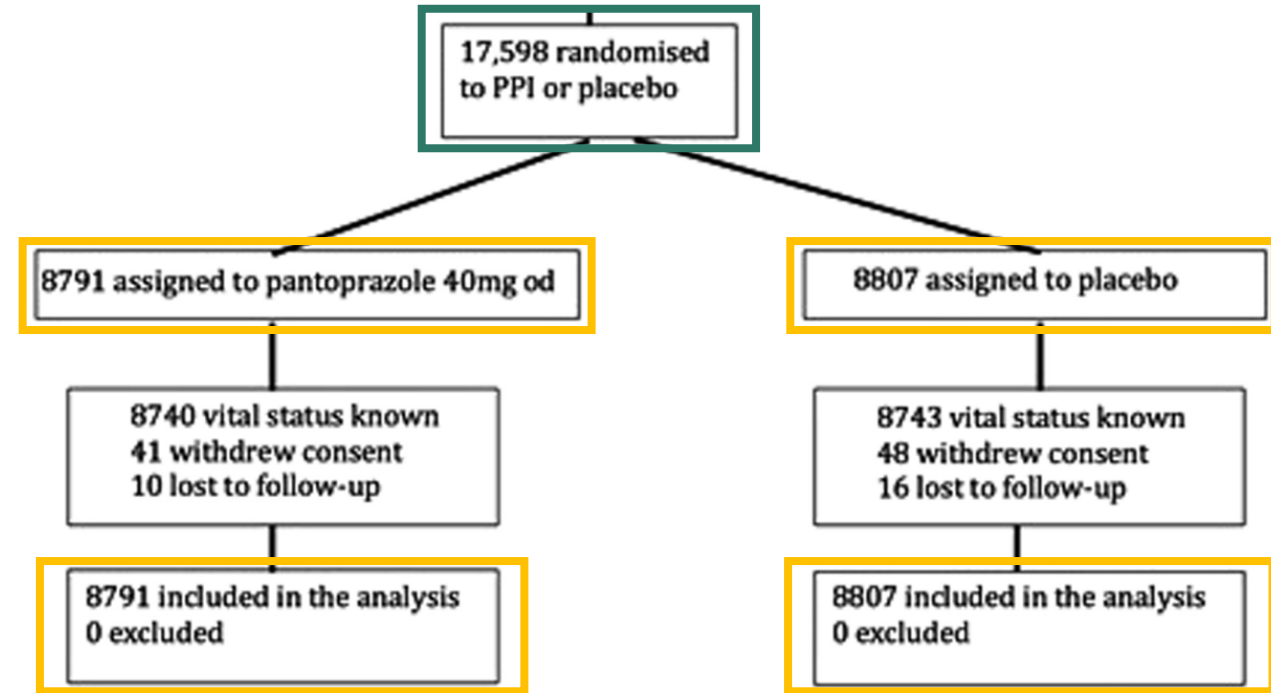
# 論文の妥当性の検討

## ⑤ ITT解析か？

➔ ITT解析である(—)

## ⑥ 症例数は十分か？

- ・ 目標サンプルサイズ：16440人(—)
  - ・ 実際の患者数：8791+8807=17598人(—)
- ➔ 十分である



Supplementary Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagram.

### *Sample Size Calculations and Statistical Analyses*

A sample size of 16,440 participants randomized in a 1:1 ratio to pantoprazole or placebo would have 99% power at 5% type I error level to detect a relative risk reduction of 50%, assuming an annual incidence risk of 1.6%–2% in the control arm with a 20% discontinuation rate. This magnitude of effect had been observed in a previous moderate-sized trial.<sup>6</sup>

# 論文の妥当性の検討 まとめ

- ① ランダム割り付けされているか？ ➡ **されている**
- ② 隠蔽化されているか？ ➡ **されている**
- ③ 盲検化されているか？ ➡ **されている(四重盲検)**
- ④ Baselineは同等か？ ➡ **同等である**
- ⑤ ITT解析か？ ➡ **ITT解析である**
- ⑥ 症例数は十分か？ ➡ **十分である**

# Step3 論文の批判的吟味：結果

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

**Step3 論文の批判的吟味**

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

3-1：背景・目的

3-2：方法

3-3：結果

# 論文の患者層の特徴

Table 1. Baseline Characteristics of Participants

Characteristic	Pantoprazole (n = 8791)	Placebo (n = 8807)
Age, y, mean $\pm$ SD	67.6 $\pm$ 8.1	67.7 $\pm$ 8.1
Median (Q1, Q3)	68 (64, 73)	68 (64, 73)
Female sex, n (%)	1937 (22)	1869 (21)
Race, n (%)		
White European	5265 (60)	5267 (60)
Asian	1363 (15.5)	1384 (16)
Black/African-American	97 (1)	108 (1)
Latin American	2066 (23.5)	2048 (23)
Geographic region, n (%)		
North America	1241 (14)	1243 (14)
South America	2209 (25)	2194 (25)
Western Europe	2187 (25)	2207 (25)
Eastern Europe	1890 (21.5)	1895 (21.5)
Asia Pacific and other	1264 (14)	1268 (14)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	28.3 $\pm$ 4.7	28.4 $\pm$ 4.7
Smoking status, n (%)		
Current	2064 (23.5)	2010 (23)
Former	3764 (43)	3808 (43)
Never	2693 (34)	2989 (34)
Previous MI, n (%)	5403 (61.5)	5404 (61)
Previous stroke, n (%)	350 (4)	366 (4)
Previous cancer, n (%)	450 (5)	491 (6)
Previous peptic ulcer, n (%)	228 (3)	222 (2.5)
Inflammatory bowel disease, n (%)	37 (0.4)	56 (0.6)
Diverticulitis, n (%)	131 (1.5)	120 (1.4)
Liver disease, n (%)	85 (1)	83 (1)
Diabetes, n (%)	3363 (38)	3369 (38)
Heart failure, n (%)	2181 (25)	2138 (24)
Estimated GFR, n (%)		
<30 mL/min	75 (0.9)	77 (0.9)
30 to <60 mL/min	1878 (21)	1917 (22)
$\geq$ 60 mL/min	6838 (78)	6810 (77)
Medication, n (%)		
NSAIDs	425 (5)	447 (5)
SSRIs	257 (3)	258 (3)
Hypoglycemic agents	2785 (32)	2784 (32)
ACE inhibitor/ARBs	6269 (71)	6286 (71)
$\beta$ -blockers	6137 (70)	6122 (70)
Calcium channel blockers	2237 (25)	2265 (26)
Lipid-lowering agents	7775 (88)	7823 (89)
Diuretics	2572 (29)	2522 (29)

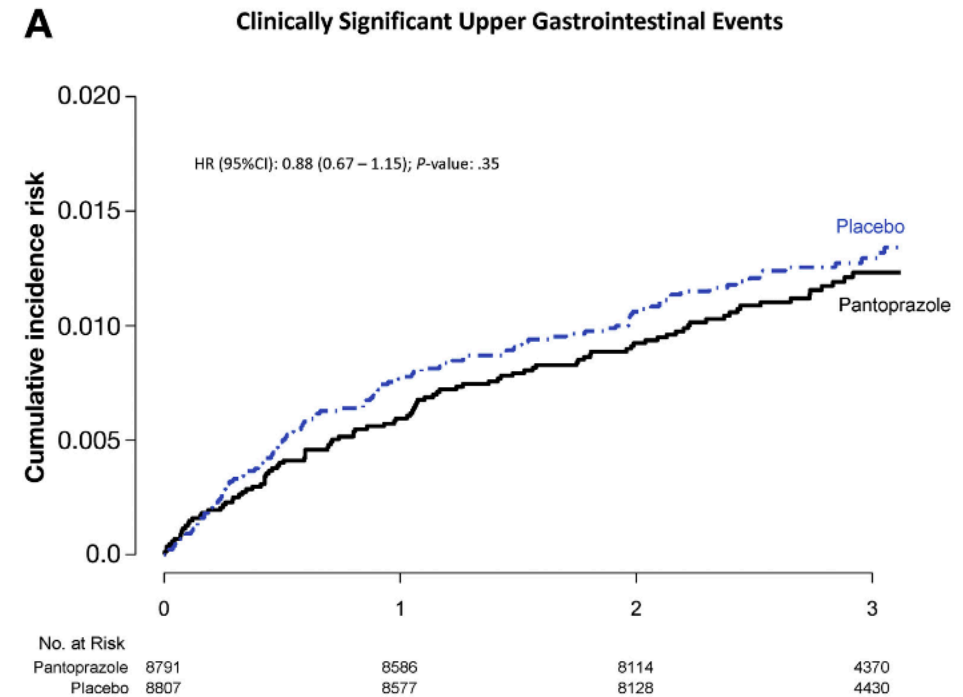
- 冠動脈疾患、末梢動脈疾患のある高齢患者
- PPIが必要と判断された患者は除外されている
- 出血高リスク、凝固障害のある肝疾患なども除外

➡総じて出血リスクは低めの患者層

# Primary Outcome

**Table 2.** Primary Efficacy Outcome of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Event

Outcome	Pantoprazole, 40 mg od (n = 8791)		Pantoprazole placebo (n = 8807)		Pantoprazole vs placebo	
	First events, n (%)	Annual rate, %/y	First events, n (%)	Annual rate, %/y	HR (95% CI)	P value
Upper GI event <sup>a</sup>	102 (1.2)	0.39	116 (1.3)	0.44	<b>0.88 (0.67–1.15)</b>	<b>.35</b>
Overt bleeding of gastroduodenal origin confirmed by endoscopy or radiography	16 <sup>b</sup> (0.2)	0.060	31 (0.4)	0.12	0.52 (0.28–0.94)	.03
Overt upper GI bleeding of unknown origin	50 (0.6)	0.19	46 (0.5)	0.17	1.09 (0.73–1.63)	.68
Bleeding of presumed occult upper GI tract origin with documented decrease in Hb $\geq$ 2 g/dL	10 (0.1)	0.038	10 (0.1)	0.034	1.00 (0.42–2.40)	.99
Symptomatic gastroduodenal ulcer	8 (<0.1)	0.030	17 (0.2)	0.064	0.47 (0.20–1.09)	.07
GI pain with underlying multiple gastroduodenal erosions	4 (<0.1)	0.015	7 (<0.1)	0.026	0.57 (0.17–1.95)	.37
Upper GI obstruction or perforation	21 (0.2)	0.079	16 (0.2)	0.064	1.32 (0.69–2.52)	.41



**初回上部消化管イベント(複合アウトカム)までの期間に有意差はなかった  
(HR 0.88[95%CI 0.67-1.15])**

# 各上部消化管イベント毎の結果

**Table 2.** Primary Efficacy Outcome of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Event

Outcome	Pantoprazole, 40 mg od (n = 8791)		Pantoprazole placebo (n = 8807)		Pantoprazole vs placebo	
	First events, n (%)	Annual rate, %/y	First events, n (%)	Annual rate, %/y	HR (95% CI)	P value
Upper GI event <sup>a</sup>	102 (1.2)	0.39	116 (1.3)	0.44	0.88 (0.67–1.15)	.35
Overt bleeding of gastroduodenal origin confirmed by endoscopy or radiography	16 <sup>b</sup> (0.2)	0.060	31 (0.4)	0.12	0.52 (0.28–0.94)	.03
Overt upper GI bleeding of unknown origin	50 (0.6)	0.19	46 (0.5)	0.17	1.09 (0.73–1.63)	.68
Bleeding of presumed occult upper GI tract origin with documented decrease in Hb $\geq$ 2 g/dL	10 (0.1)	0.038	10 (0.1)	0.034	1.00 (0.42–2.40)	.99
Symptomatic gastroduodenal ulcer	8 (<0.1)	0.030	17 (0.2)	0.064	0.47 (0.20–1.09)	.07
GI pain with underlying multiple gastroduodenal erosions	4 (<0.1)	0.015	7 (<0.1)	0.026	0.57 (0.17–1.95)	.37
Upper GI obstruction or perforation	21 (0.2)	0.079	16 (0.2)	0.064	1.32 (0.69–2.52)	.41

内視鏡または放射線検査で出血が確認された胃十二指腸出血は、  
パントプラゾール群で有意に少なかった(HR 0.52[95%CI 0.28-0.94]、NNT 1770/y)

➡1770人に1年間内服させて、1件のイベントを予防

# 各上部消化管イベント毎の結果

**Table 2.** Primary Efficacy Outcome of Clinically Significant Upper Gastrointestinal Event

Outcome	Pantoprazole, 40 mg od (n = 8791)		Pantoprazole placebo (n = 8807)		Pantoprazole vs placebo	
	First events, n (%)	Annual rate, %/y	First events, n (%)	Annual rate, %/y	HR (95% CI)	P value
Upper GI event <sup>a</sup>	102 (1.2)	0.39	116 (1.3)	0.44	0.88 (0.67–1.15)	.35
Overt bleeding of gastroduodenal origin confirmed by endoscopy or radiography	16 <sup>b</sup> (0.2)	0.060	31 (0.4)	0.12	0.52 (0.28–0.94)	.03
Overt upper GI bleeding of unknown origin	50 (0.6)	0.19	46 (0.5)	0.17	1.09 (0.73–1.63)	.68
Bleeding of presumed occult upper GI tract origin with documented decrease in Hb $\geq$ 2 g/dL	10 (0.1)	0.038	10 (0.1)	0.034	1.00 (0.42–2.40)	.99
Symptomatic gastroduodenal ulcer	8 (<0.1)	0.030	17 (0.2)	0.064	0.47 (0.20–1.09)	.07
GI pain with underlying multiple gastroduodenal erosions	4 (<0.1)	0.015	7 (<0.1)	0.026	0.57 (0.17–1.95)	.37
Upper GI obstruction or perforation	21 (0.2)	0.079	16 (0.2)	0.064	1.32 (0.69–2.52)	.41

その他のイベントについては有意差はみられなかった



# Primary Outcome(複合アウトカム)の評価

## 各項目が同じくらい重要なアウトカムか？

### 潜在性出血(Hb2g/dL以上の低下)

- ・ 上部消化管出血による貧血進行かその他の要因によるものか分からない。
- ・ 検査値の異常であり真のアウトカムではない。

### 原因不明の顕性上部消化管出血

- ・ 主治医の主観で上部消化管イベントと判断されており、客観性に乏しい

## 各項目が同じような頻度で起こったか？

- ・ 頻度はばらつきがあり、原因不明の顕性上部消化管出血が最多
- ・ 疼痛より出血といったより重篤な項目の方が頻度が高い

## 各項目が同じ程度HRが減少したか？

- ・ 顕性の胃十二指腸出血、症候性胃十二指腸潰瘍、疼痛を伴う5個以上の胃十二指腸びらん：低下
- ・ 上部消化管穿孔・閉塞：上昇
- ・ 原因不明の顕性上部消化管出血、潜在性出血(Hb2g/dL以上の低下)：同程度

# 抗血栓薬ごとの解析

**Supplementary Table 3.** Subgroup Analysis of Impact of Pantoprazole or Placebo According to Aspirin/Rivaroxaban Randomization for Clinically Significant Upper Gastrointestinal Adverse Event

Antithrombotic treatment group	Pantoprazole, 40 mg od			Placebo			Pantoprazole vs placebo	
	Total	Events	n/100 py	Total	Events	n/100 py	HR (95% CI)	<i>P</i> value for interaction
Rivaroxaban 2.5 mg + aspirin 100 mg	2954	43	0.49	2933	37	0.42	1.16 (0.75–1.80)	.124
Rivaroxaban 5 mg + aspirin 100 mg	2918	35	0.40	2941	38	0.43	0.93 (0.60–1.47)	—
Aspirin 100 mg	2928	24	0.27	2933	41	0.47	0.58 (0.35–0.96)	—

od, once daily; py, patient-years.

**リバーロキサバン単剤群でもパントプラゾール群とプラセボ群で有意差はなかった**

# Step4 症例への適応

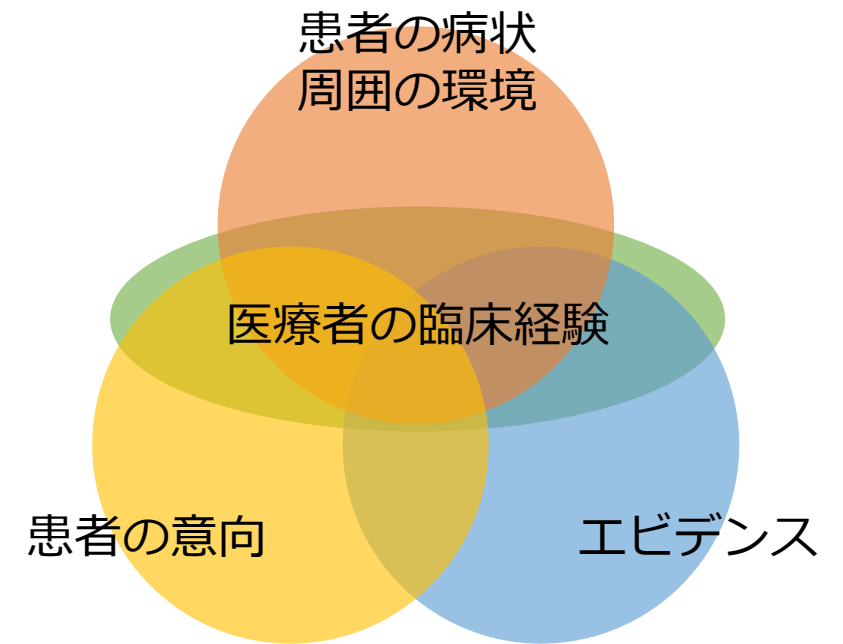
Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

**Step4 症例への適応**

Step5 Step1-4の見直し



# エビデンスのまとめ

年齢中央値68歳のDOAC and/or アスピリン内服中の

その他の出血リスクが高くない患者 で PPI を使用すると、プラセボと比較して

顕性の胃十二指腸出血、原因不明の顕性上部消化管出血、潜在性出血、  
症候性胃十二指腸潰瘍、疼痛を伴う5個以上の胃十二指腸びらん、上部消化管閉塞・穿孔

- 上部消化管イベントの複合アウトカムの頻度には有意差がなかった。
- DOAC単剤の集団でも上記の結果には一貫性があった。
- 本来PPIは消化性潰瘍を予防する薬剤であり、今回の複合アウトカムはPPIとは無関係のアウトカムも含まれていた。
- 顕性の胃十二指腸出血、症候性胃十二指腸潰瘍、疼痛を伴う5個以上の胃十二指腸びらは減る傾向にあった。

# 症例と論文の患者層の相違

**Table 1.** Baseline Characteristics of Participants

Characteristic	Pantoprazole (n = 8791)	Placebo (n = 8807)
Age, y, mean ± SD	67.6 ± 8.1	67.7 ± 8.1
Median (Q1, Q3)	68 (64, 73)	68 (64, 73)
Female sex, n (%)	1937 (22)	1869 (21)
Race, n (%)		
White European	5265 (60)	5267 (60)
Asian	1363 (15.5)	1384 (16)
Black/African-American	97 (1)	108 (1)
Latin American	2066 (23.5)	2048 (23)
Geographic region, n (%)		
North America	1241 (14)	1243 (14)
South America	2209 (25)	2194 (25)
Western Europe	2187 (25)	2207 (25)
Eastern Europe	1890 (21.5)	1895 (21.5)
Asia Pacific and other	1264 (14)	1268 (14)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	28.3 ± 4.7	28.4 ± 4.7
Smoking status, n (%)		
Current	2064 (23.5)	2010 (23)
Former	3764 (43)	3808 (43)
Never	2693 (34)	2989 (34)
Previous MI, n (%)	5403 (61.5)	5404 (61)
Previous stroke, n (%)	350 (4)	366 (4)
Previous cancer, n (%)	450 (5)	491 (6)
Previous peptic ulcer, n (%)	228 (3)	222 (2.5)
Inflammatory bowel disease, n (%)	37 (0.4)	56 (0.6)
Diverticulitis, n (%)	131 (1.5)	120 (1.4)
Liver disease, n (%)	85 (1)	83 (1)
Diabetes, n (%)	3363 (38)	3369 (38)
Heart failure, n (%)	2181 (25)	2138 (24)
Estimated GFR, n (%)		
<30 mL/min	75 (0.9)	77 (0.9)
30 to <60 mL/min	1878 (21)	1917 (22)
≥ 60 mL/min	6838 (78)	6810 (77)
Medication, n (%)		
NSAIDs	425 (5)	447 (5)
SSRIs	257 (3)	258 (3)
Hypoglycemic agents	2785 (32)	2784 (32)
ACE inhibitor/ARBs	6269 (71)	6286 (71)
β-blockers	6137 (70)	6122 (70)
Calcium channel blockers	2237 (25)	2265 (26)
Lipid-lowering agents	7775 (88)	7823 (89)
Diuretics	2572 (29)	2522 (29)

- 年齢層は一致
- 女性は20%程度、アジア人は16%程度で少ない
- 肝臓疾患は1%
- inclusion criteria : 冠動脈疾患や末梢動脈疾患の既往はない  
 ➡ PPIを併用するかの判断には影響はなさそう
- exclusion criteria : 最近の出血性梗塞の既往/出血高リスク  
 ➡ 症例は肝硬変もあり論文の患者層と比較して出血リスクは高く、primary outcomeが今回の研究と比較して生じやすい状態

# 患者の意向・周囲の環境

## 患者の意向

- ・ 患者「カメラの検査はきついからできれば受けたくないね」
- ・ 患者・KPの娘共に薬についての希望は特になし

## 周囲の環境

- ・ 薬価：ランソプラゾール15mg 12.4円/日
- ・ ポリファーマシー：ファモチジン→PPIとすれば7割
- ・ 今後の生活場所：自宅予定（長女夫婦と同居）

# 症例への適応 まとめ

- ・ 今回の論文では、DOAC内服患者においてPPIが上部消化管イベントの頻度を減らすエビデンスは得られなかった
- ・ 症例は肝硬変もあり出血リスクが論文の患者層よりも高く、かつ本人にとって内視鏡検査は苦痛が強いものである
- ・ 薬価やポリファーマシーの面では特にPPIの導入を避ける理由はない



**ファモチジン**を中止し**ランソプラゾール**を導入する方針とした

# Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

**Step5 Step1-4の見直し**



# Step5 Step1-4の見直し

## Step1 疑問の定式化(PICO)

- DOAC内服中の患者がPPIを内服すると内服しない場合と比較して上部消化管出血の合併が減るか

## Step2 論文の検索

- PubMedでMeSH Termを使用し検索した

## Step3 論文の批判的吟味

- 研究デザインに妥当性はあった  
アウトカムは複合アウトカムであり介入群と比較群で有意差はなかった

## Step4 症例への適応

- 出血リスクや患者の意向も考慮し、PPIを導入する方針とした

# まとめ

- DOAC内服患者においてPPIの有無で、  
上部消化管イベントの頻度に有意差はなかった
- COMPASS trialは出血リスクが低い患者を対象としており、  
出血リスクが高い患者では個別にPPIの適用を検討する必要がある