JHospitalist Network

Clinical Question　2020年9月28日

直接経口抗凝固薬(DOAC)処方時にプロトンポンプ阻害薬(PPI)は必要か

作成：府中病院　内科専攻医　八重　秀克
監修：府中病院　総合診療部　西村光滋
丹波医療センター　内科　森寛行

分野　消化器
テーマ　予防

症例　73歳　女性

【主訴】動悸

【現病歴】半年前から20~30分の動悸を自覚。本日は2時間経過しても改善しないので受診した

毎年内視鏡による胃癌検診と便潜血法による大腸癌検診をうけていて異常を指摘されたことはない

【既往歴】肺炎

【内服】　アムロジピン5mg　エナラプリル5mg

症例　73歳　女性

【身体所見】意識清明　110/70mmHg　HR84/分 不整

呼吸数 16/分　SpO_2 97%

胸部・腹部に特記すべき所見なし

【血液検査】WBC 6600/μL　Hb 12.0g/dL　Plt 20万/μL

凝固系異常なし　肝腎機能含め一般生化学異常なし

【心電図】心房細動調律

【心エコー図】有意な弁膜症なし

症例　73歳　女性

心房細動と脳梗塞の関係、抗凝固薬のrisk/benefitを説明

リバーロキサバンを処方しようとした・・・

Pt「私は昔から胃が弱くて。今の話を聞いたら胃潰瘍が

心配です。胃薬も一緒に処方してくれませんか？」

Dr（NSAIDs潰瘍予防の様にPPIで良いのかな・・・？）

Clinical Question

直接経口抗凝固薬(DOAC)処方時に
プロトンポンプ阻害薬(PPI)は必要か

背景

どんな抗凝固薬も、出血のリスクは多少増加する。

厳密に言えば、抗凝固薬自体は出血をおこさない。
出血は血管壁の破綻で生じる。

止血過程を阻害することで、
通常は臨床的に明らかにならない微小出血が
臨床的な出血や血腫形成につながる。

UpToDate
Risk and prevention of bleeding with oral anticoagulants

添付文書上のPPIの適応

胃・十二指腸・吻合部潰瘍・Zollinger-Ellisonの治療
逆流性食道炎・非びらん性胃食道逆流の治療
ピロリ除菌
NSAIDsまたは低用量アスピリン使用時の
胃潰瘍/十二指腸潰瘍の再発抑制

➡　抗凝固薬使用時の出血予防はoff-label use

PPIとの関連が議論される有害事象　消化器

C.difficile腸炎　J Hosp Infect. 2018;98(1):4. Epub 2017 Aug 24.

顕微鏡的大腸炎　Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(9):1004.

吸収不良

- 低Mg血症　Ren Fail. 2015;37(7):1237..
- 鉄欠乏性貧血　Intern Med. 2018 Mar 15;57(6):899-901.
- ビタミンB12欠乏　JAMA. 2013;310(22):2435.

PPIとの関連が議論される有害事象　消化器外

肺炎	JAMA. 2004;292(16):1955
骨折	Arch Intern Med. 2010;170(9):765.
CKD	J Am Soc Nephrol. 2016;27(10):3153.

などなど・・・

長期使用のデメリットもある

UpToDate® では

The use of a proton pump inhibitor or
other form of gastric protection may be reasonable
in selected individuals with increased risk of GI bleeding.

上部消化管出血のリスクの高い患者への
PPIの使用は妥当である。

UpToDate
Risk and prevention of bleeding with oral anticoagulants

欧州循環器学会ガイドライン では

一部の患者では出血リスクを減らすのにPPIを**考慮**

特に消化管出血または潰瘍の既往がある患者や

（二剤併用）抗血小板療法が必要な患者の場合

考慮 ← may be considered という表現

European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

大規模
観察研究では？

Association of Oral Anticoagulants and
Proton Pump Inhibitor Cotherapy With
Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding

メディケアのデータを利用した後ろ向きコホート研究

経口抗凝固薬を開始した30歳以上の患者
PPI処方あり
PPI処方なしと比べ
上部消化管出血による入院は少ないか？

JAMA. 2018;320(21):2221-2230

164万人を解析

PPI併用　26.4万 人年
PPIなし　75.4万 人年　をフォロー

除外基準

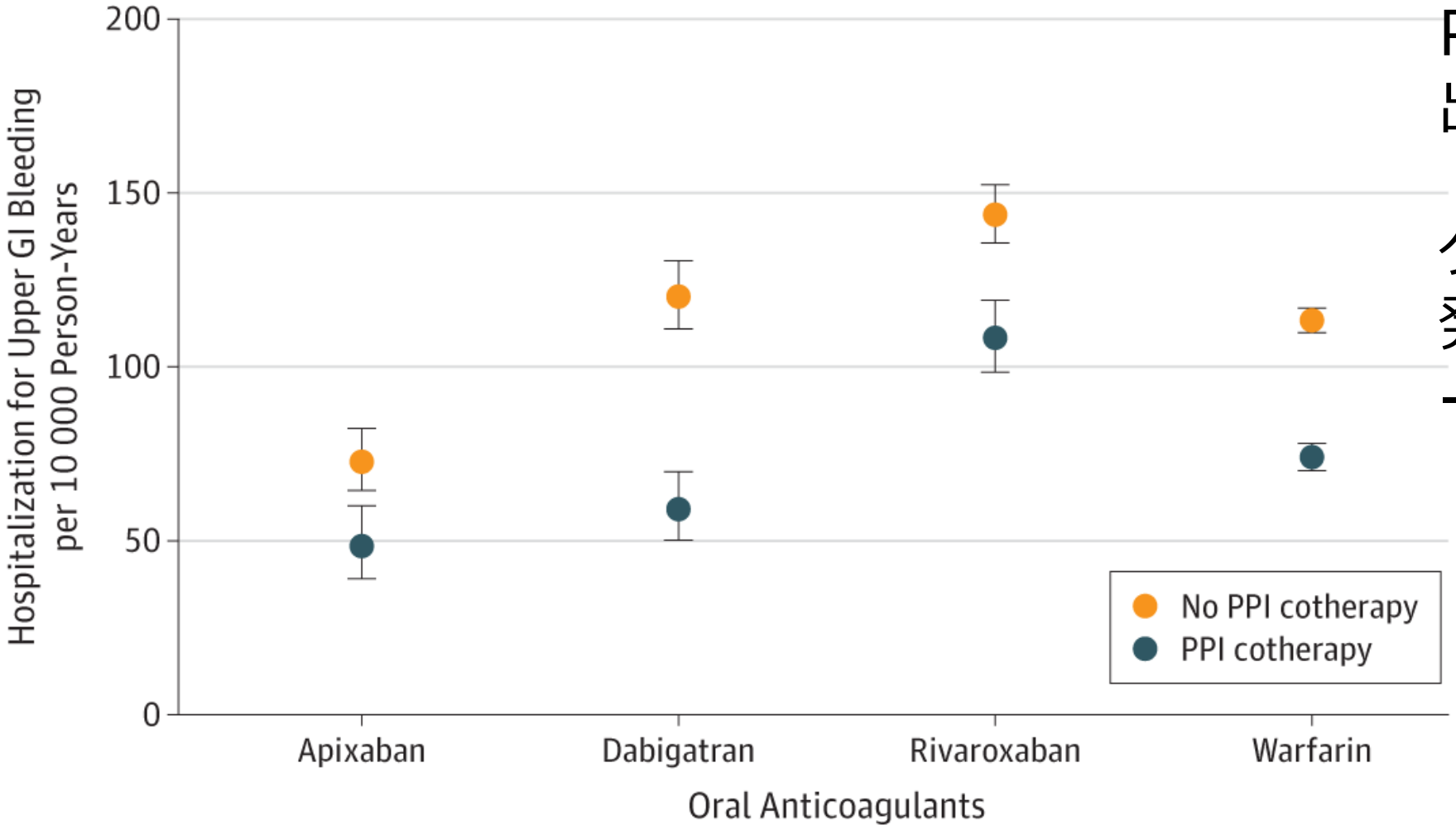
末期腎不全

出血が予想される重症消化管疾患
（食道静脈瘤や消化器癌）

1年以内の出血関連による入院歴

JAMA. 2018;320(21):2221-2230

抗凝固薬別 PPIの有無と上部消化管出血



	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Warfarin
RD (95% CI)	-24 (-38 to -11)	-61 (-75 to -47)	-36 (-49 to -22)	-39 (-44 to -34)
IRR (95% CI)	0.66 (0.52 to 0.85)	0.49 (0.41 to 0.59)	0.75 (0.68 to 0.84)	0.65 (0.62 to 0.69)

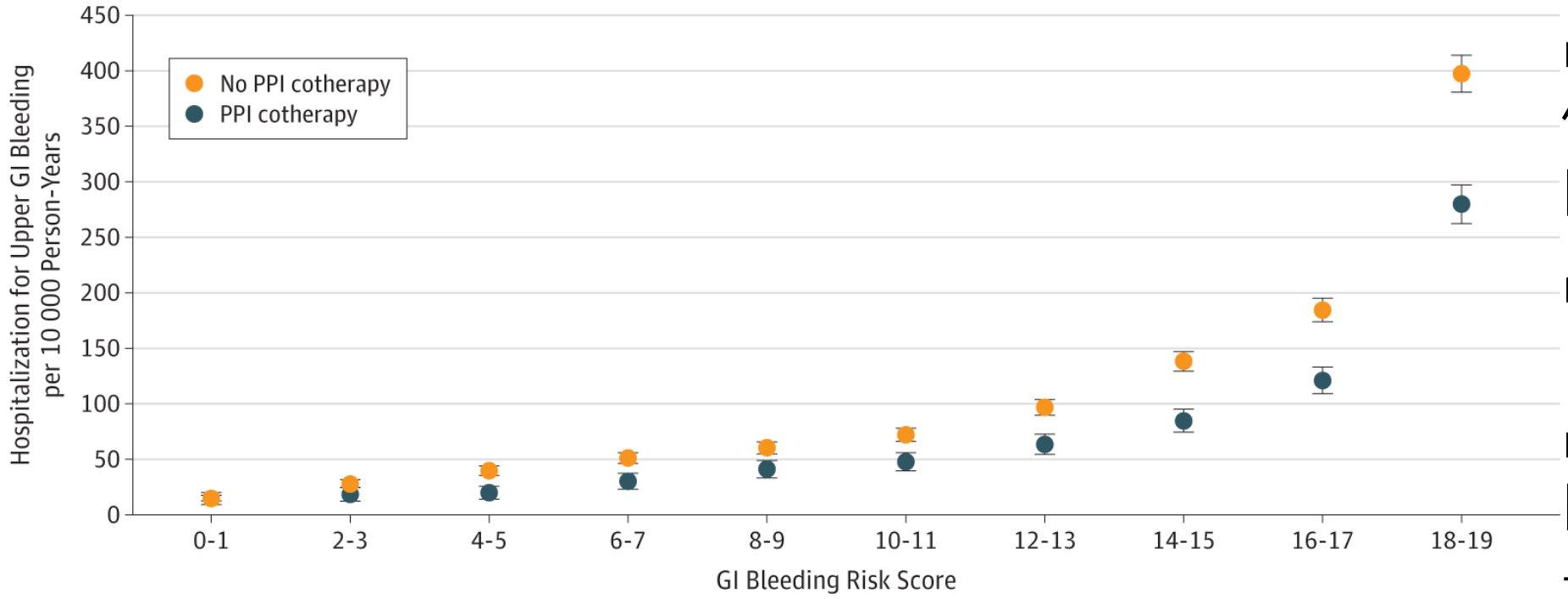
PPI併用群で
出血は少ない

ダビガトランでは
発生率差(RD)が
-61(95%CI -75~-47)

-61/1万人年つまり
200人に50年投与して
60件の出血を減らす

JAMA. 2018;320(21):2221-2230

出血リスク別のPPI効果



	0-1	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19
RD (95% CI)	0 (-6 to 6)	-10 (-17 to -3)	-20 (-27 to -12)	-21 (-29 to -12)	-19 (-29 to -10)	-24 (-35 to -14)	-33 (-45 to -22)	-54 (-67 to -40)	-63 (-79 to -47)	-118 (-142 to -93)
IRR (95% CI)	0.98 (0.79 to 1.20)	0.65 (0.55 to 0.78)	0.50 (0.43 to 0.59)	0.59 (0.52 to 0.67)	0.68 (0.61 to 0.76)	0.66 (0.60 to 0.71)	0.66 (0.60 to 0.71)	0.61 (0.57 to 0.66)	0.66 (0.62 to 0.70)	0.70 (0.68 to 0.73)

出血リスクが
低いほど、
PPIの有無による
出血の発生率差↓

出血リスク低いと
PPI効果小さい
最小リスク群では
有意差なし

この研究における共変数により参加者のリスクを層別化
0-1は最もリスク低い10%　18-19は最もリスク高い10%

JAMA. 2018;320(21):2221-2230

PPI併用している患者は
上部消化管出血は少ない
しかし
出血リスクが低いと効果小さい

出血リスク最高群では
PPI不使用にくらべ出血発生率差 -120件/1万人年
⇒ 80人×10年使用で1件出血による入院が少ない

JAMA. 2018;320(21):2221-2230

介入試験では？ COMPASS trial

安定した冠動脈/末梢動脈病変をもつ患者
多施設二重盲検ランダム化比較試験
心血管イベントと消化管イベントを3×２で評価

リバーロキサバン パート
少量DOAC vs 少量DOAC+アスピリン vs アスピリン

上記に組み込まれた患者のうち
臨床的にPPIが必須ではない患者を対象にして
パントプラゾール パート
PPI vs プラセボ

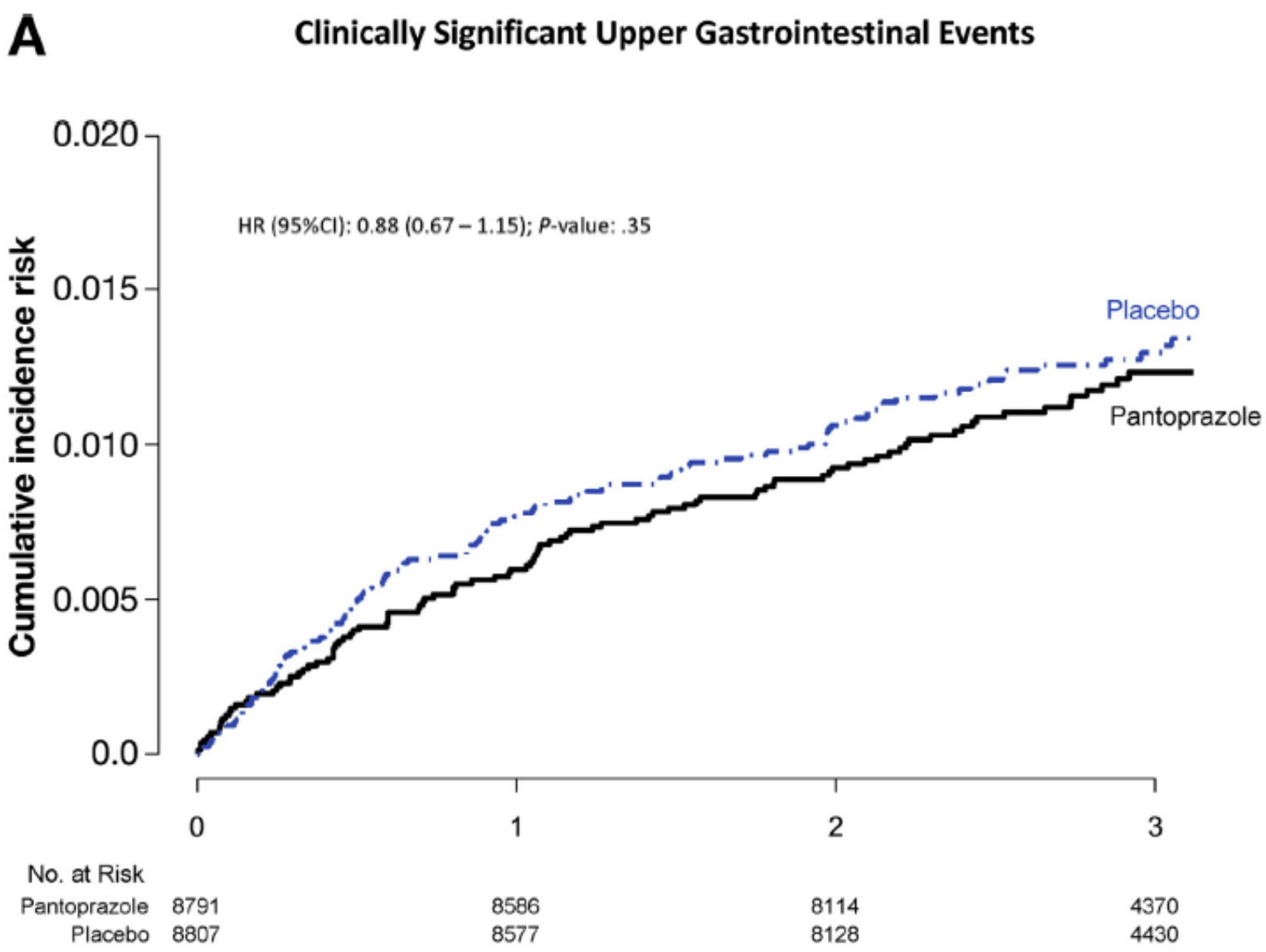
Gastroenterology 2019;157:403–412

COMPASS trial

リバーロキサバン and/or アスピリン服用患者で
パントプラゾール 40mg 内服すると
プラセボと比べて
上部消化管イベントは減るか

上部消化管出血 （内視鏡的証明有り・無し）
潜在出血（Hb2g/dLの低下）
症候性の潰瘍/びらん 上部消化管閉塞/穿孔 の
複合イベントを上部消化管イベントとしている

Gastroenterology 2019;157:403–412

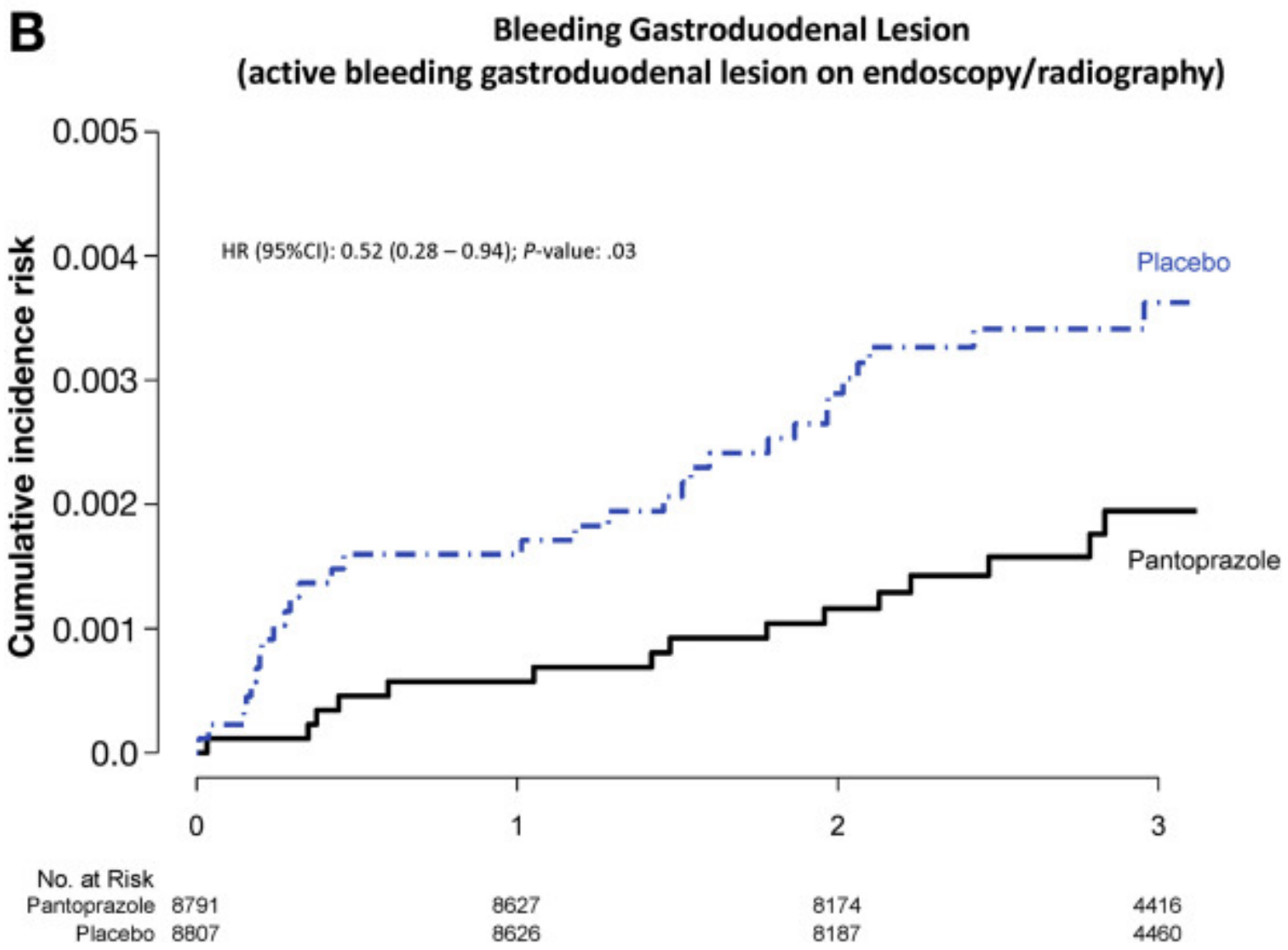


上部消化管イベントは
PPIとプラセボで差なし

ハザード比 0.88(0.67–1.15)

内訳をみると
内視鏡で証明された
上部消化管出血のみ
PPI群で有意に低下

Gastroenterology 2019;157:403–412



内視鏡で証明された
上部消化管出血は
PPI群で低下

発生率
0.06%/年 vs 0.12%/年

NNT 1770
(95%CI;933-17111)

177人×10年間投与すると
1件出血を減らせる

Gastroenterology 2019;157:403–412

COMPASS trial

注意点

重度の心不全　腎機能障害　出血高リスク病変
抗凝固療法やDAPTが必要な患者
臨床的にPPIが必要と判断された患者　は含まれず

リバーロキサバンは心房細動に用いる量とは違う
(5mg×2回　または　2.5mg×2回＋アスピリン100mg)

消化性潰瘍の既往・NSAIDs使用は除外されていない
(参加者のうち潰瘍既往は5%　NSAIDs使用は3%程度)

COMPASS trial

結論

安定した冠状動脈/末梢動脈疾患患者に
少量リバーロキサバンand/orアスピリン使用する場合

消化管出血低リスクならばパントプラゾールを内服しても
上部消化管イベントに差はない
出血は減るとしても極わずか

症例　73歳　女性

既知の消化管病変や肝腎機能障害など出血リスクの

低めな73歳女性

→　PPI長期使用で懸念されるリスク（例えば肺炎）と

今のところ消化管出血リスク低いことを説明し

ひとまずPPIなしで開始。

NSAIDs併用はできるだけ避けるよう説明した。

Clinical Question

直接経口抗凝固薬(DOAC)処方時に
プロトンポンプ阻害薬(PPI)は必要か

➡ 全例には要らない
必要性を評価しよう

Take home message

全例にPPIを併用する必要はない

消化管出血リスクが高い場合は併用

PPI長期使用の弊害も知って個別化を