

Journal Club

AF患者における 消化管出血後の抗凝固療法の再開

聖マリアンナ医科大学 西部病院

後期研修医 吉田 稔

指導医 吉田 徹

2016. 04. 05

本日の論文

Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study

Laila Staerk,^{1,2} Gregory Y H Lip,² Jonas B Olesen,¹ Emil L Fosbøl,³ Jannik L Pallisgaard,¹ Anders N Bonde,¹ Anna Gundlund,¹ Tommi B Lindhardt,¹ Morten L Hansen,³ Christian Torp-Pedersen,⁴ Gunnar H Gislason^{1,5,6,7}

[thebmj](#) | *BMJ* 2015;351:h5876 | doi: 10.1136/bmj.h5876

背景

- ・ 抗血栓療法を施行している心房細動の患者において、消化管出血は頻度の多い出血合併症であることが知られている。
- ・ 消化管出血後に抗血栓療法を再開するべきかどうか判断に迷うことが多いが、そのデータは少ない。

心房細動（AF）の抗血栓療法に関して

歴史的背景も関係してくるので

1989年に初めて以前までのAFの脳梗塞の予防に抗血小板療法でなく、抗凝固療法が有効であるというRCTが発表

(Lancet. 1989;1(8631):175.)

1990年代初めからAFに対して抗凝固療法が行われるようになった

その後、2009年に高用量ダビガドランがワーファリンと比較して有意に心原性脳塞栓症を減らしたと発表

(Engl J Med. 2009;361(12):1139.)

AFに対する抗凝固療法-適応 の検討にあたり 2 つに分けて考える必要がある

非弁膜症性AF
→ 今回の対象

弁膜症性AF（僧帽弁狭窄症など）
機械弁（AVR、MVR後など）
→ 一般的に抗凝固療法の適応

非弁膜症性AF

CHADS2 acronym	Score
Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Maximum score	6

CHADS₂スコア→2点以上 抗凝固療法の適応
CHADS₂スコア→0 or 1→CHA₂DS₂-VAScスコア

Table 2. Risk of Stroke in National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) Participants, Stratified by CHADS₂ Score*

CHADS ₂ Score	No. of Patients (n = 1733)	No. of Strokes (n = 94)	NRAF Crude Stroke Rate per 100 Patient-Years	NRAF Adjusted Stroke Rate, (95% CI)†
0	120	2	1.2	1.9 (1.2-3.0)
1	463	17	2.8	2.8 (2.0-3.8)
2	523	23	3.6	4.0 (3.1-5.1)
3	337	25	6.4	5.9 (4.6-7.3)
4	220	19	8.0	8.5 (6.3-11.1)
5	65	6	7.7	12.5 (8.2-17.5)
6	5	2	44.0	18.2 (10.5-27.4)

*CHADS₂ score is calculated by adding 1 point for each of the following conditions: recent congestive heart failure, hypertension, age at least 75 years, or diabetes mellitus and adding 2 points for having had a prior stroke or transient ischemic attack. CI indicates confidence interval.

†The adjusted stroke rate is the expected stroke rate per 100 patient-years from the exponential survival model, assuming that aspirin was not taken.

CHADS₂スコアを2倍した値がだいたい年間の脳梗塞発症率

CHA₂DS₂-VAScスコア

CHA ₂ DS ₂ -VASc acronym	Score
Congestive HF	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI,PAD,aortic plaque)	1
Age 65 to 74 years	1
Sex category (ie, female sex)	1
Maximum score	9

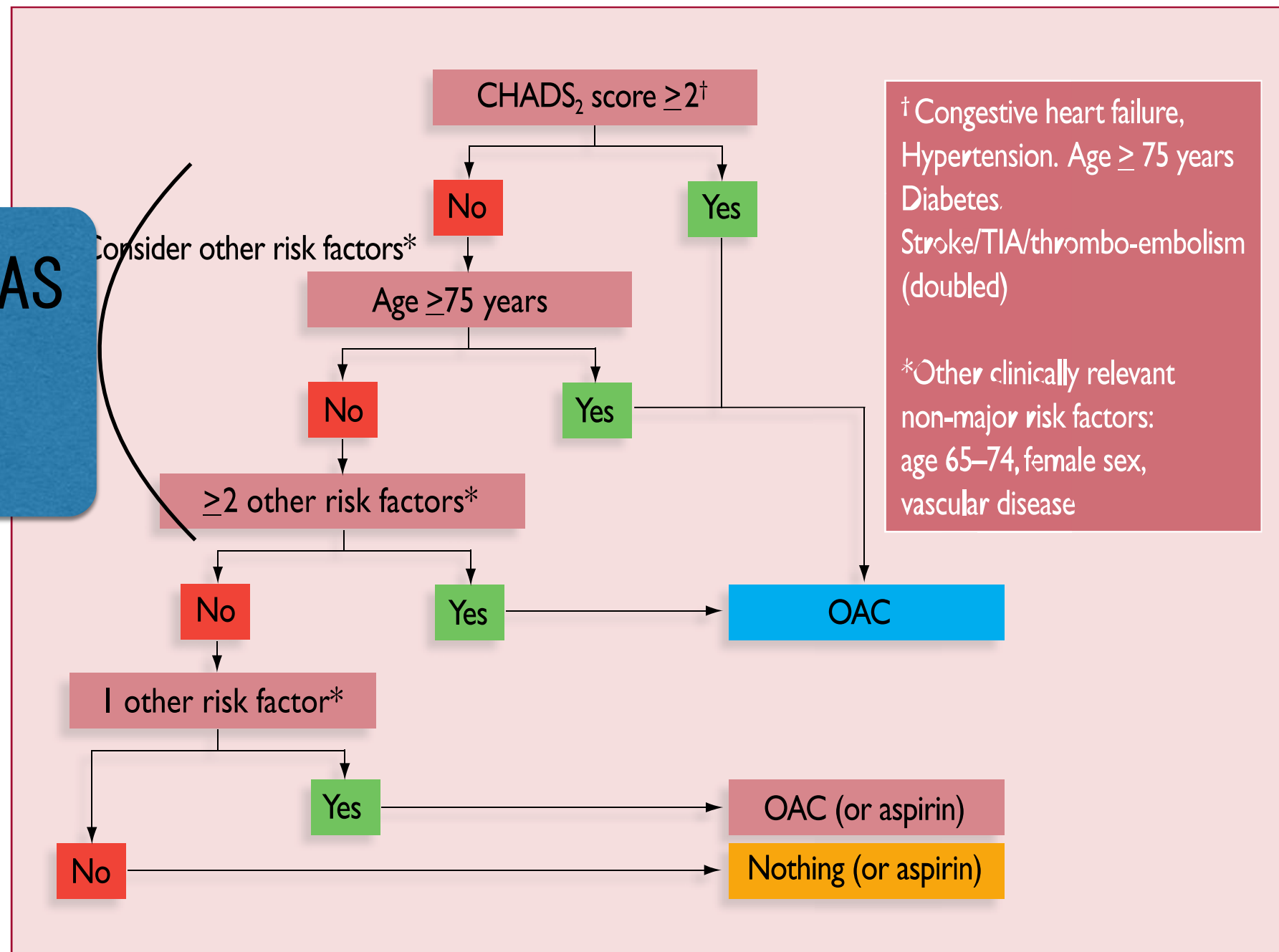
CHA₂DS₂-VASc 2点以上であれば抗凝固療法の適応

CHA₂DS₂-VAScスコアと年間の脳梗塞発症率

(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

ヨーロッパのガイドラインでは

CHA₂DS₂VAS
cが
2以上



今回デンマークの論文であるので説明
有意差はないがアスピリンがコントロールと比較
して20%前後のRisk Reductionがあると記載

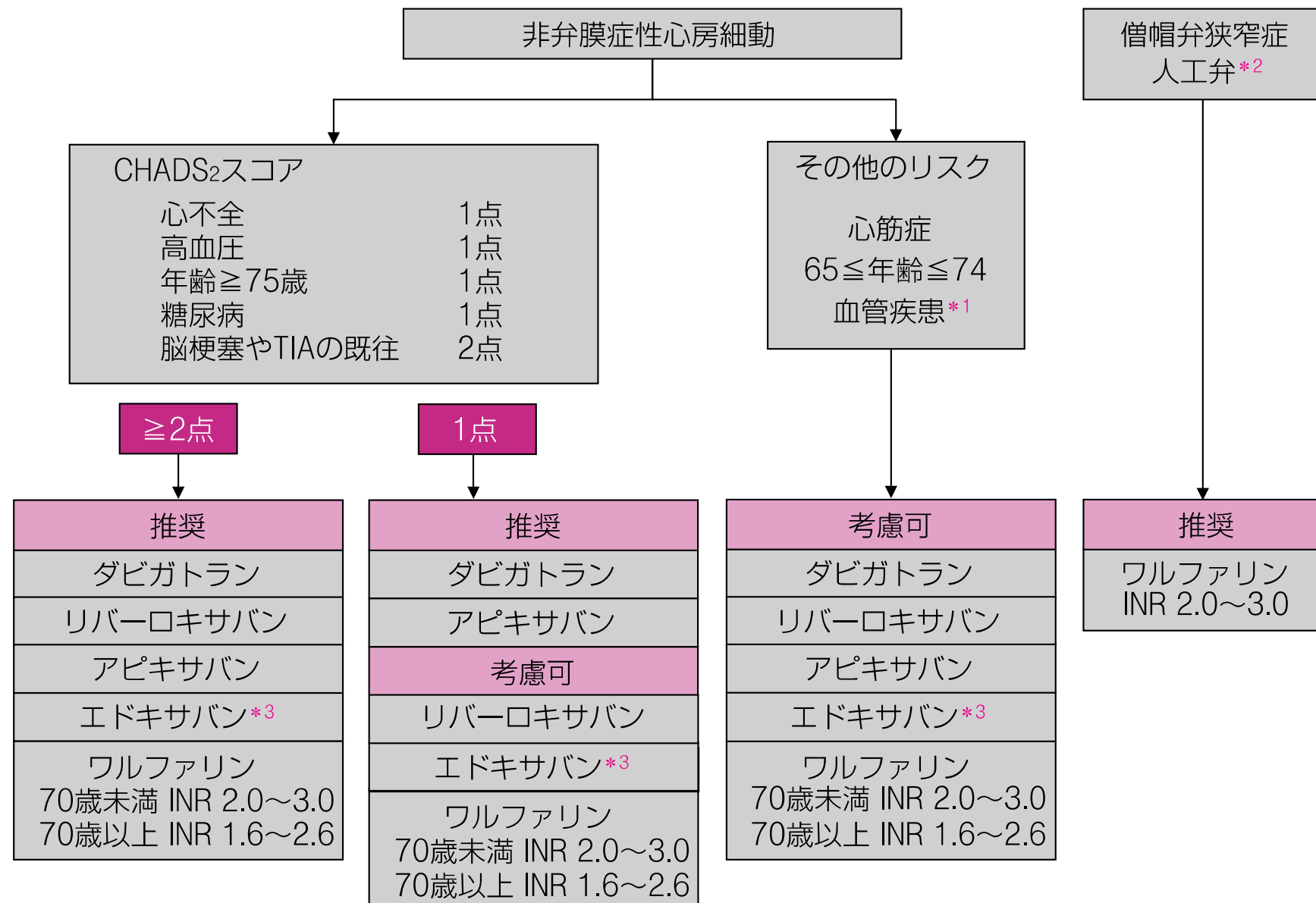
AHA2014 AF Guideline

Recommendations	COR	LOE	References
Antithrombotic therapy based on shared decision making, discussion of risks of stroke and bleeding, and patient's preferences	I	C	N/A
Selection of antithrombotic therapy based on risk of thromboembolism	I	B	(64-67)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score recommended to assess stroke risk	I	B	(68-70)
Warfarin recommended for mechanical heart valves and target INR intensity based on type and location of prosthesis	I	B	(71-73)
With prior stroke, TIA, or CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , oral anticoagulants recommended. Options include:			
Warfarin	I	A	(68-70)
Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban	I	B	(74-76)
With warfarin, determine INR at least weekly during initiation of therapy and monthly when stable	I	A	(77-79)
Direct thrombin or factor Xa inhibitor recommended if unable to maintain therapeutic INR	I	C	N/A
Reevaluate the need for anticoagulation at periodic intervals	I	C	N/A
Bridging therapy with UFH or LMWH recommended with a mechanical heart valve if warfarin is interrupted. Bridging therapy should balance risks of stroke and bleeding	I	C	N/A
For patients without mechanical heart valves, bridging therapy decisions should balance stroke and bleeding risks against duration of time patient will not be anticoagulated	I	C	N/A

CHA2DS2VASc Scoreで脳梗塞リスクを評価すること勧める

Evaluate renal function before initiation of direct thrombin or factor Xa inhibitors, and reevaluate when clinically indicated and at least annually	I	B	(80-82)
For atrial flutter, antithrombotic therapy is recommended as for AF	I	C	N/A
With nonvalvular AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy	IIa	B	(80,81)
With CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 and end-stage CKD (CrCl < 15 mL/min) or on hemodialysis, it is reasonable to prescribe warfarin for oral anticoagulation	IIa	B	(82)
With nonvalvular AF and a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, no antithrombotic therapy or treatment with oral anticoagulant or aspirin may be considered	IIb	C	N/A
With moderate-to-severe CKD and CHA ₂ DS ₂ -VASc scores ≥ 2 , reduced doses of direct thrombin or factor Xa inhibitors may be considered	IIb	C	N/A
For PCI,* BMS may be considered to minimize duration of DAPT	IIb	C	N/A
After coronary revascularization in patients with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , it may be reasonable to use clopidogrel concurrently with oral anticoagulants but without aspirin	IIb	B	(83)
Direct thrombin dabigatran and factor Xa inhibitor rivaroxaban are not recommended in patients with AF and end-stage CKD or on dialysis because of a lack of evidence from clinical trials regarding the balance of risks and benefits	III: No Benefit	C	(74-76,84-86)
Direct thrombin inhibitor dabigatran should not be used with a mechanical heart valve	III: Harm	B	(87)

それとは別に日本のガイドラインでは



日本人は抗凝固療法による出血リスクが他人種より高いことやCHADS₂スコアですら普及していないので上記を使っている日本人を対象にした研究でアスピリン群と非投与群のRCTでアスピリン群の方が脳梗塞の発症率が高く、重篤な出血が4倍生じ途中で中止となった（Stroke 2006; 37: 447-51.）。

HAS-BLED scoreと出血リスク

Letter	Clinical characteristic*	Points
H	Hypertension (ie uncontrolled blood pressure)	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding tendency or predisposition	1
L	Labile INRs (for patients taking warfarin)	1
E	Elderly (age greater than 65 years)	1
D	Drugs (concomittant aspirin or NSAIDs) or alcohol abuse (1 point each)	1 or 2

HAS-BLED score (total points)	Bleeds per 100 patient-years¶
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5 to 9	Insufficient data

毎回評価を行い赤字で示した可逆的なリスクを治療し出血リスクを下げることが重要である

今回の論文

Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study

Laila Staerk,^{1,2} Gregory Y H Lip,² Jonas B Olesen,¹ Emil L Fosbøl,³ Jannik L Pallisgaard,¹ Anders N Bonde,¹ Anna Gundlund,¹ Tommi B Lindhardt,¹ Morten L Hansen,³ Christian Torp-Pedersen,⁴ Gunnar H Gislason^{1,5,6,7}

論文のPICO

P : 非弁膜症性AFで抗血栓療法中に消化管出血を起こし入院し退院した患者

I : 抗血栓薬を単独または2剤併用して再開した群

C : 再開しない群

O : 総死亡率、血栓塞栓症、major bleeding、消化管出血の再発リスク

方法①

- ・ 研究期間：1996年～2012年（死亡、5年間、outcome、2012年12月31日が来たら終了）
- ・ 研究場所：デンマーク全土
- ・ 研究デザイン：cohort study
- ・ 情報源
 - ・ ① The Danish national patient registry
 - ・ ② The Danish national prescription register
 - ・ ③ The Danish civil registration system

説明スライド

- ① The Danish national patient registry（デンマークで全国民が登録されている1996-2010年のレジストリー）
- ② The Danish national prescription register（1995年以降、薬局から処方されるすべての薬の情報）
- ③ The Danish civil registration system（国民の出生地や誕生日など個人情報が登録されているもの）

方法②

除外基準

<30歳、>100歳
弁膜症
5週間以内でのTKA THA
6週間以内のPE or DVT
消化管出血前に抗血栓療法をしてない

Patients with atrial fibrillation who experienced gastrointestinal bleeding (n=7845)

Excluded (n=3243):

Age <30 or >100 years (n=6)
Valvular disease (n=1002)
Total hip or knee arthroplasty within five weeks (n=127)
Pulmonary embolism or deep vein thrombosis within six months (n=95)
No antithrombotic treatment before gastrointestinal bleeding (n=2013)

Inclusion day

Patients discharged after antithrombotic related gastrointestinal bleeding (n=4602)

退院後90日以内に下記が起こった例を除く

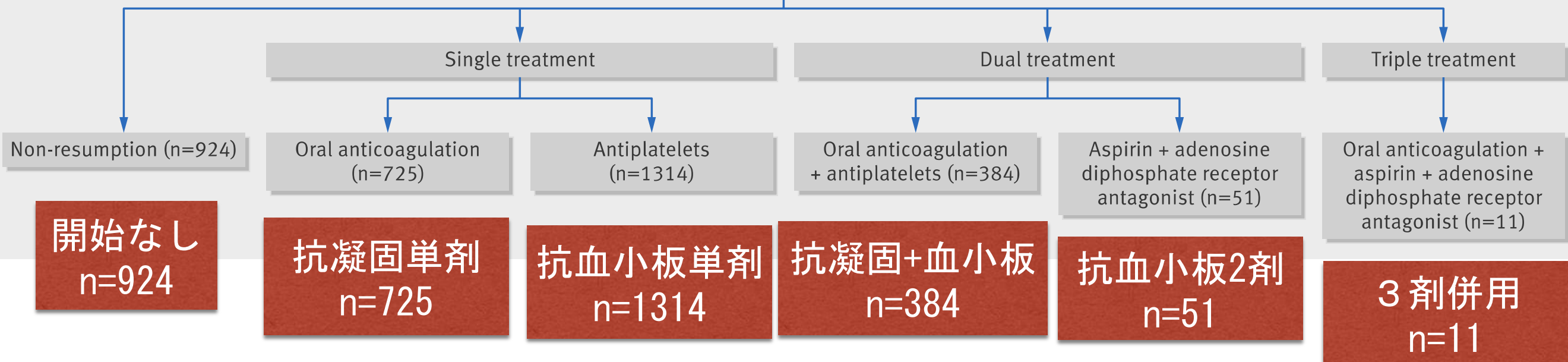
血栓塞栓症
消化管出血の再発
主要な出血
死亡

Excluded within 90 days blanking period (n=1193):

Thromboembolism (n=217)
Recurrent gastrointestinal bleeding (n=371)
Major bleeding (n=108)
Death (n=423)
Study period ended before follow-up started (n=74)

Baseline

90 days after inclusion day (n=3409)
follow upの開始前に研究期間が終わった



Baselineを退院後90日と 定義した理由

デンマークでは、処方箋の最大日数が90日となっている。そのため、消化管出血で入院する前の古い処方箋で退院後も服用しているかもしれないので、その可能性を排除するために退院後90日間のblanking periodを設定した。つまり、仮に入院前の処方内容で服用したとしても、90日後にはその薬はなくなり、退院時に出された処方を実際に内服するようになるため。

Inclusion（退院時）の患者背景

Characteristics	Total population (n=4602)
Mean (SD) age, years	78.3 (9.3)
Women	2085 (45.3)
Mean (SD) CHADS ₂ score	2.1 (1.2)
Mean (SD) CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.6 (1.5)
Mean (SD) HAS-BLED score	2.6 (1.0)
Antithrombotic treatment the day before the inclusion event:	
Single: oral anticoagulation	1101 (23.9)
Single: antiplatelets	2450 (53.3)
Dual: oral anticoagulation+antiplatelets	893 (19.4)
Dual: aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists	117 (2.5)
Triple: oral anticoagulation+aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists	41 (0.9)
Concomitant drugs:	
Dipyridamole (persantin)	199 (4.3)
Heparin	20 (0.4)
Non-steroidal anti-inflammatory drug	1126 (24.5)
Proton pump inhibitor	693 (15.1)
H ₂ receptor antagonist	121 (2.6)
Comorbidities:	
Stroke or thromboembolism	1034 (22.5)
Myocardial infarction	681 (14.8)
Ischaemic heart disease	1749 (38.0)
Peripheral arterial disease	290 (6.3)
Vascular disease	903 (19.6)
Heart failure	1411 (30.7)
Hypertension	2058 (44.7)
Diabetes	743 (16.2)
Chronic kidney disease	304 (6.6)
Liver failure	64 (1.4)
Previous bleeding	635 (13.8)
Alcohol misuse	219 (4.8)
Gastroesophageal reflux	45 (1.0)
Gastric or duodenal ulcer	302 (6.6)
Gastritis	37 (0.8)
Invasive and surgical procedures:	
Gastrointestinal surgery	935 (20.3)
Gastroscopy	1074 (23.3)

Baseline（退院後90日後）における患者背景

Table 2 | Baseline characteristics of baseline study population. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Characteristics	Non-resumption	All antithrombotics	Single treatment		Dual treatment	
			Oral anticoagulation	Antiplatelets	Oral anticoagulation+ antiplatelets	Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist
Patients	924 (27.1)	2485 (72.9)	725 (21.3)	1314 (38.5)	384 (11.3)	51 (1.5)
Mean (SD) age (years)	78.8 (9.5)	77.6 (9.2)	75.4 (9.2)	79.4 (9.0)	75.9 (8.8)	74.5 (10.9)
Women	442 (47.8)	1079 (43.4)	282 (38.9)	672 (48.9)	128 (35.5)	18 (35.3)
Mean (SD) CHADS ₂ score	1.9 (1.2)	2.1 (1.2)	1.9 (1.2)	2.1 (1.2)	2.2 (1.2)	2.6 (1.4)
Mean (SD) CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.4 (1.5)	3.6 (1.5)	3.3 (1.6)	3.7 (1.5)	3.8 (1.4)	4.3 (2.0)
Mean (SD) HAS-BLED score	2.6 (0.9)	3.1 (1.0)	2.6 (0.9)	3.3 (1.0)	3.5 (1.0)	3.8 (1.0)
Antithrombotic treatment on day before inclusion event:						
Single: oral anticoagulation	219 (23.7)	627 (25.2)	511 (70.5)	62 (4.7)	51 (13.3)	2 (3.9)
Single: antiplatelets	589 (63.7)	1151 (46.3)	35 (4.8)	1049 (79.9)	47 (12.5)	20 (39.2)
Dual: oral anticoagulation+antiplatelets	105 (11.4)	605 (24.4)	173 (23.9)	150 (11.4)	275 (71.6)	4 (7.8)
Dual: aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists	8 (0.9)	72 (2.9)	1 (0.1)	45 (3.4)	2 (0.5)	22 (43.2)
Triple: oral anticoagulation+aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists	3 (0.3)	30 (1.2)	5 (0.7)	8 (0.6)	9 (2.3)	3 (5.9)
Concomitant drugs:						
Dipyridamole (persantin)	21 (2.3)	92 (3.7)	4 (0.6)	78 (5.9)	7 (1.8)	3 (5.9)
Heparin	11 (1.2)	27 (1.1)	10 (1.4)	4 (0.3)	12 (3.1)	0
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	54 (5.8)	141 (5.7)	27 (3.7)	87 (6.6)	25 (6.5)	1 (2.0)
Proton pump inhibitor	836 (90.5)	2268 (91.3)	650 (90.0)	1201 (91.4)	357 (93.0)	49 (96.1)
H ₂ receptor antagonist	25 (2.7)	48 (1.9)	15 (2.1)	30 (2.5)	3 (0.8)	0
Comorbidities:						
Stroke or thromboembolism	163 (17.6)	586 (23.6)	154 (21.2)	316 (24.1)	94 (24.5)	19 (37.3)
Myocardial infarction	105 (11.4)	418 (16.8)	66 (9.1)	241 (18.3)	76 (19.8)	27 (52.9)
Ischaemic heart disease	334 (36.2)	1129 (45.4)	240 (33.1)	623 (47.4)	218 (56.8)	39 (76.5)
Peripheral arterial disease	59 (6.4)	172 (6.9)	34 (4.7)	99 (7.5)	34 (8.9)	2 (3.9)
Vascular disease	150 (16.2)	542 (21.8)	92 (12.7)	315 (24.0)	99 (25.8)	28 (54.9)
Heart failure	329 (35.6)	814 (32.8)	202 (27.9)	433 (33.0)	153 (39.8)	20 (39.2)
Hypertension	289 (31.3)	1082 (43.5)	336 (46.3)	487 (37.1)	223 (58.1)	30 (58.8)
Diabetes	119 (12.9)	401 (16.1)	119 (16.4)	199 (15.1)	68 (17.7)	13 (25.5)
Chronic kidney disease	71 (7.7)	184 (7.4)	46 (6.3)	106 (8.1)	29 (7.6)	2 (3.9)
Liver failure	22 (2.4)	49 (2.0)	19 (2.6)	22 (1.7)	6 (1.6)	1 (2.0)
Alcohol misuse	64 (6.9)	153 (6.2)	37 (5.1)	84 (6.4)	23 (6.0)	8 (15.7)
Gastroesophageal reflux	13 (1.4)	53 (2.1)	12 (1.7)	31 (2.4)	6 (1.6)	4 (7.8)
Gastric or duodenal ulcer	819 (88.6)	2127 (85.6)	631 (87.0)	1124 (85.5)	319 (83.1)	44 (86.3)
Gastritis	102 (11.0)	388 (15.6)	101 (13.9)	213 (16.2)	64 (16.7)	8 (15.7)
Invasive and surgical procedures:						
Gastrointestinal surgery	441 (47.7)	1220 (49.1)	381 (52.6)	614 (46.7)	193 (50.3)	23 (45.1)
Gastroscopy	815 (88.2)	2237 (90.0)	660 (91.0)	1168 (88.9)	350 (91.2)	49 (96.1)

Triple treatment (n=11) not reported separately. For all categorical variables, P values <0.05 were found except for non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists, chronic kidney disease, liver failure, gastric or duodenal ulcer, gastrointestinal surgery, and gastroscopy.

入院前の内服と90日後の治療介入

90日後の治療介入

入院前の内服

	再開なし	抗凝固 単剤	抗血小板薬 単剤	抗凝固＋ 抗血小板	全体
抗凝固単剤	219 (26%)	511 (60%)	62 (7%)	51 (6%)	846
抗血小板 単剤	589 (34%)	35 (2%)	1049 (60%)	47 (3%)	1740
抗凝固＋ 抗血小板	105 (15%)	173 (24%)	150 (21%)	275 (39%)	710
全体	924	725	1314	384	3409

もともとのnが少ないものに関しては
わかりにくいので外して表を作成

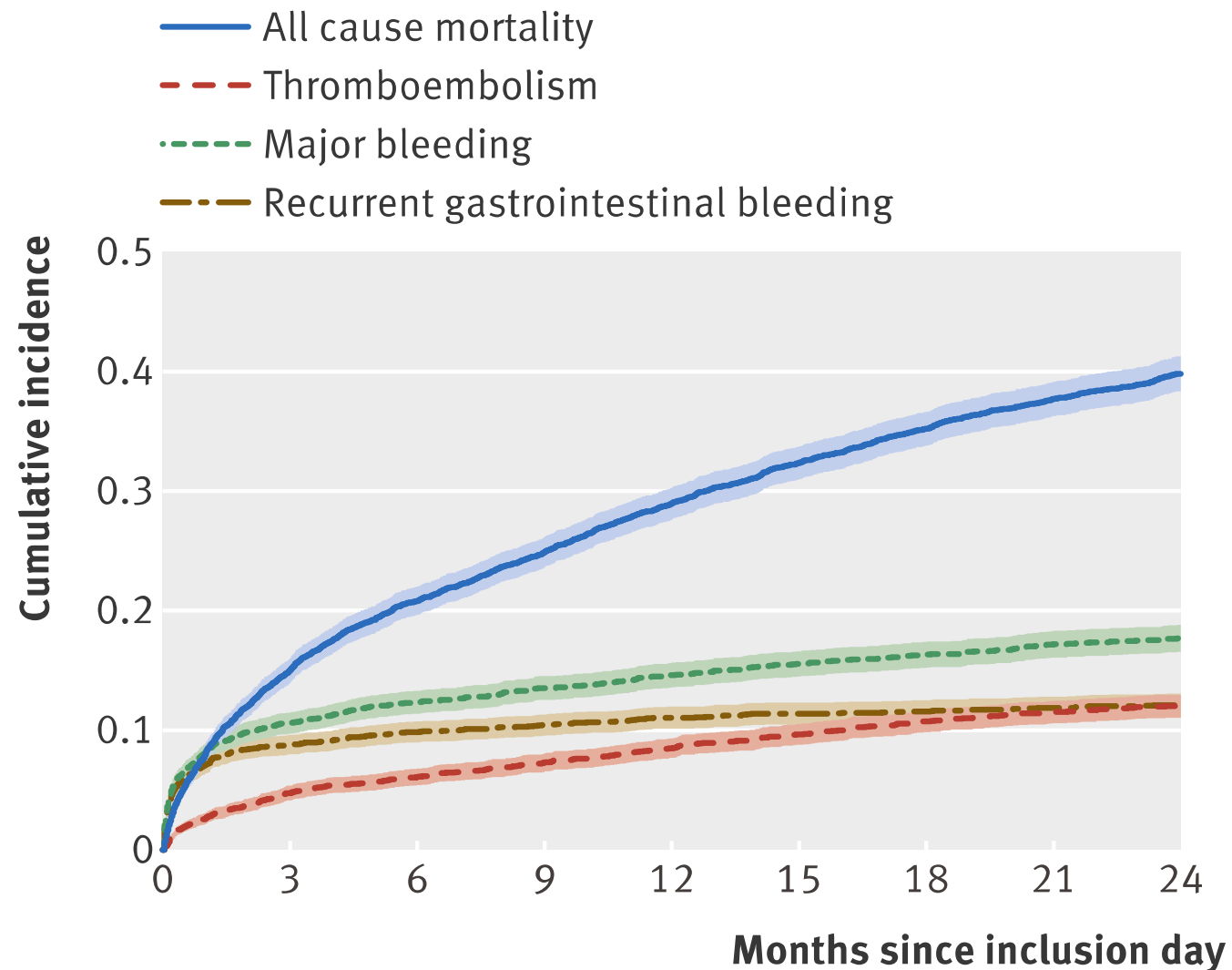
その他

NSAIDSの使用が5%程度と減少しているが、実際に内服が減っているのか、内服していた人が90日の間に死亡などが起こりexclusionされたかわからない。

手術症例が多く比較的重症の出血であると考えられる

結果

inclusion（退院後）からの累積発生率

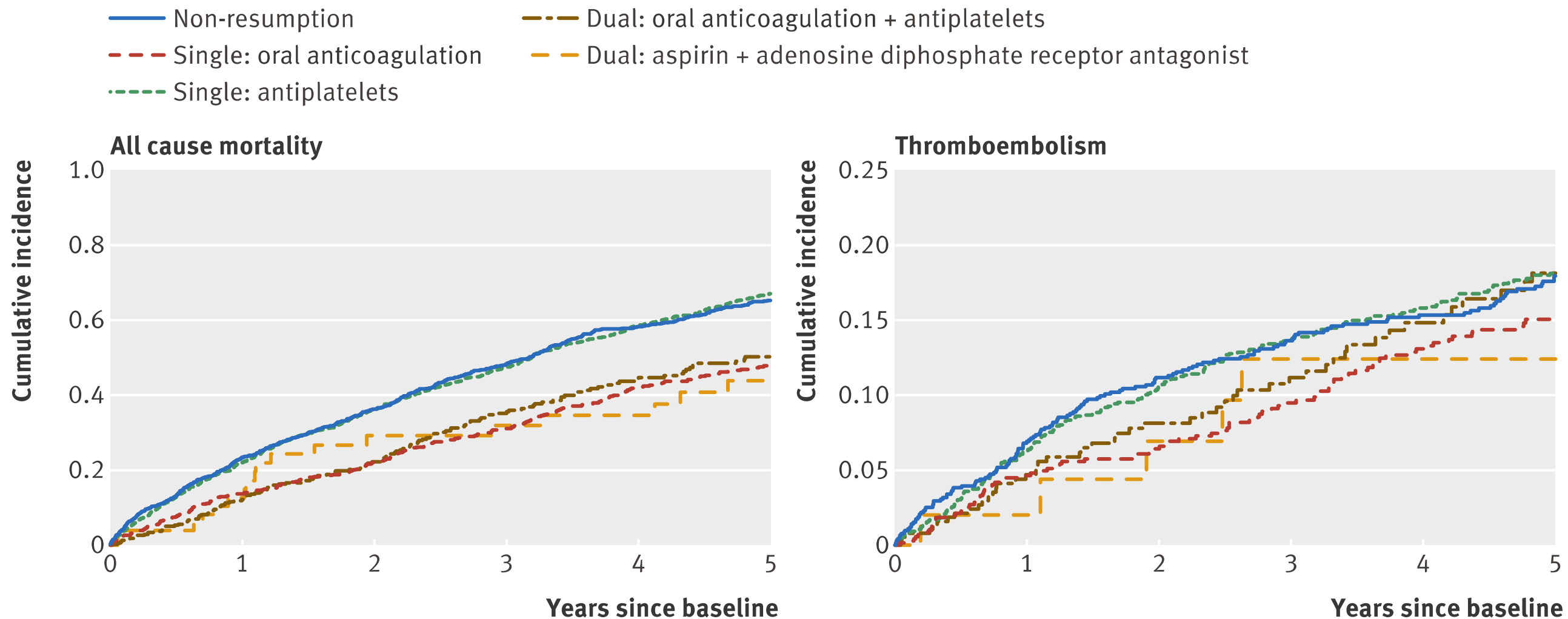


Numbers at risk

All cause mortality					
4602	3503	3025	2649	2306	
Thromboembolism					
4602	3379	2870	2476	2180	
Major bleeding					
4602	3168	2684	2303	2010	
Recurrent gastrointestinal bleeding					
4602	3232	2756	2396	2122	

総死亡率→39.9%
血栓塞栓症→12.0%
Major
bleeding→17.7%
消化管出血→12.1%
血栓塞栓症を除くと
退院後の1ヶ月での
発生率が高い

総死亡率・血栓塞栓症

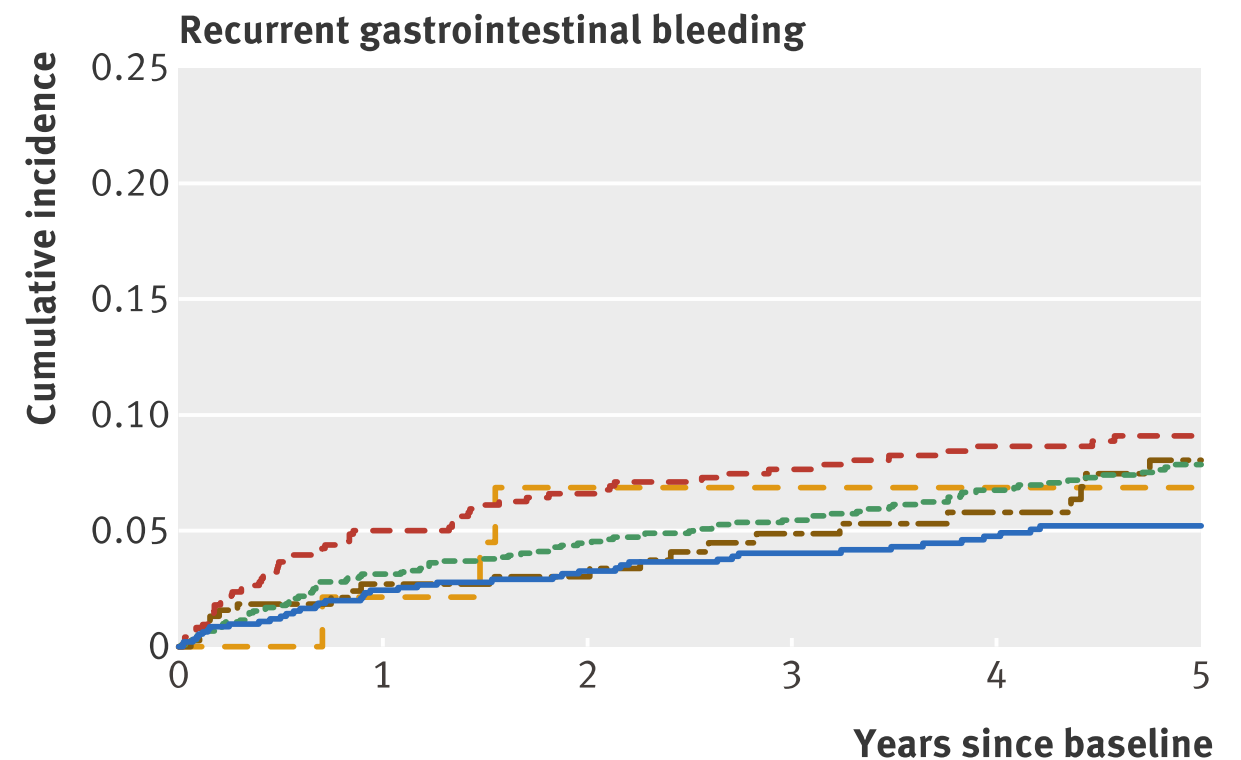
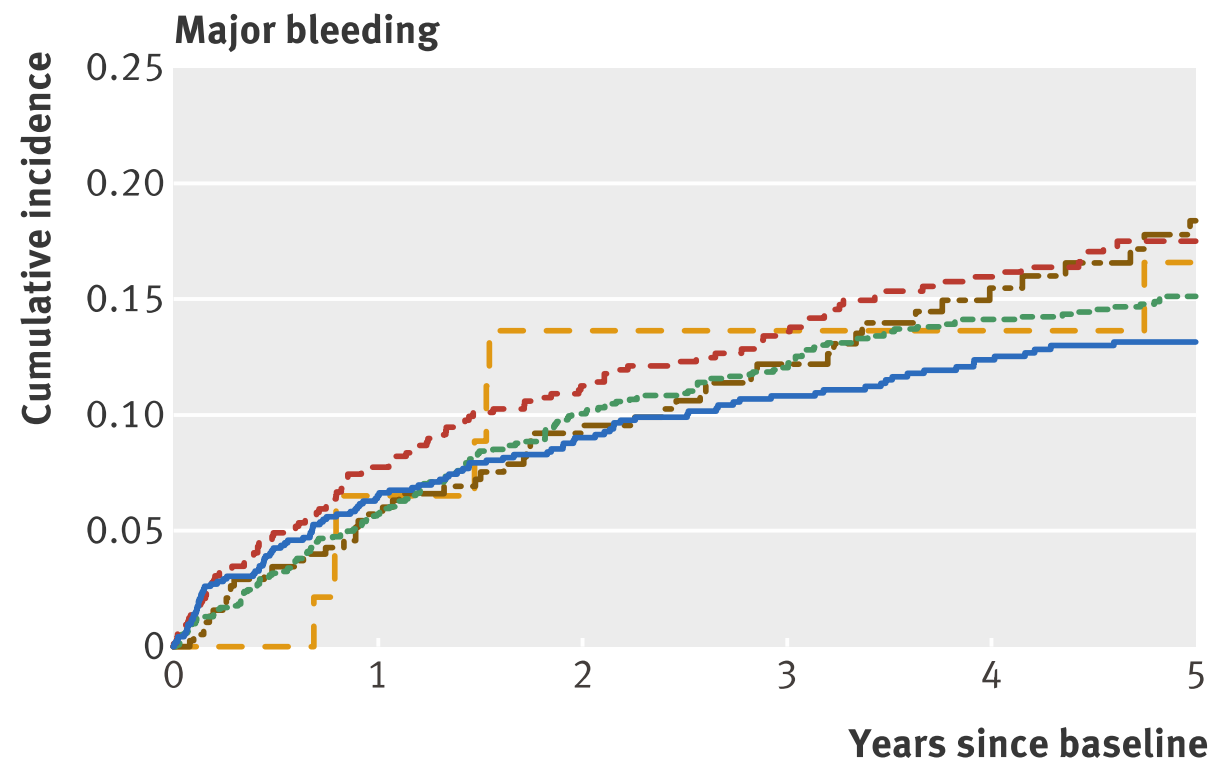


抗血栓薬を再開しない群、抗血小板薬単剤の総死亡率が有意に高かった

抗凝固薬単剤は血栓塞栓症が低い傾向にあった。

Baseline後の割合 (major bleeding・消化管出血再発)

- Non-resumption
- - Single: oral anticoagulation
- · - Single: antiplatelets
- · - Dual: oral anticoagulation + antiplatelets
- - Dual: aspirin + adenosine diphosphate receptor antagonist



Major bleeding、消化管出血の再発に関して各群で有意差を認めなかった。

抗血栓療法開始によるハザード比 と合併症の結果

Table 3 | Main results presenting hazard ratios (95% confidence intervals) for restarting antithrombotic treatment and associated risk of outcome

Outcomes	No of events	Single treatment		Dual treatment	
		Oral anticoagulation	Antiplatelets	Oral anticoagulation+ antiplatelets	Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist
All cause mortality	1730	0.39 (0.34 to 0.46)	0.76 (0.68 to 0.86)	0.41 (0.32 to 0.52)	0.88 (0.57 to 1.36)
Thromboembolism	496	0.41 (0.31 to 0.54)	0.76 (0.61 to 0.95)	0.54 (0.36 to 0.82)	0.79 (0.34 to 1.84)
Major bleeding	454	1.37 (1.06 to 1.77)	1.25 (0.96 to 1.62)	1.44 (1.00 to 2.08)	1.36 (0.54 to 3.43)
Recurrent gastrointestinal bleeding	216	1.22 (0.84 to 1.77)	1.22 (0.82 to 1.74)	1.34 (0.79 to 2.28)	0.58 (0.08 to 4.30)

抗凝固薬単剤では総死亡率と血栓塞栓の割合が最も低かった

抗凝固薬単剤ではmajor bleedingが有意に増加した

どの治療法でも消化管出血の再発に有意差はなかった

PPI投与した患者のサブグループ解析

抗血栓薬の再開と関連リスクのハザード比

Table 4 | Subgroup analysis including patients with additional proton pump inhibitor use with hazard ratios (95% confidence intervals) for restart of antithrombotic treatment and associated risk of outcome

Outcomes	Single treatment		Dual treatment	
	Oral anticoagulation	Antiplatelets	Oral anticoagulation+ antiplatelets	Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist
All cause mortality	0.38 (0.32 to 0.45)	0.75 (0.67 to 0.85)	0.41 (0.31 to 0.53)	0.78 (0.49 to 1.24)
Thromboembolism	0.40 (0.30 to 0.54)	0.75 (0.60 to 0.95)	0.57 (0.37 to 0.87)	0.77 (0.33 to 1.80)
Major bleeding	1.45 (1.10 to 1.91)	1.26 (0.95 to 1.67)	1.50 (1.02 to 2.22)	1.44 (0.57 to 3.67)
Recurrent gastrointestinal bleeding	1.26 (0.85 to 1.87)	1.09 (0.73 to 1.64)	1.30 (0.74 to 2.29)	0.58 (0.08 to 4.36)

抗凝固薬、DAPT使用による消化管出血患者にはPPIを使うが、PPIを投与した人に限っても、全体と同じ結果であった。

退院から90日後をbaselineと設定したが
30日、60日、120日でも感度分析を行った。

Table 5 | Sensitivity analyses with hazard ratios (95% confidence intervals) based on 30, 60, or 120 days blanking periods

Blanking periods	Outcomes			
	All cause mortality	Thromboembolism	Major bleeding	Recurrent gastrointestinal bleeding
30 days blanking period*				
No of events	2063	581	570	294
Single treatment:				
Oral anticoagulation (n=783)	0.39 (0.34 to 0.45)	0.45 (0.35 to 0.59)	1.31 (1.02 to 1.68)	1.22 (0.86 to 1.72)
Antiplatelets (n=1814)	0.79 (0.71 to 0.87)	0.80 (0.66 to 0.96)	1.24 (1.00 to 1.55)	1.21 (0.90 to 1.64)
Dual treatment:				
Oral anticoagulation+antiplatelets (n=663)	0.50 (0.41 to 0.61)	0.58 (0.41to 0.83)	1.28 (0.93 to 1.75)	1.13 (0.72 to 1.77)
Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists (n=115)	0.74 (0.50 to 1.09)	0.68 (0.32 to 1.48)	2.06 (1.13 to 3.74)	1.88 (0.79 to 4.51)
60 days blanking period†				
No of events	1857	532	490	234
Single treatment:				
Oral anticoagulation (n=707)	0.38 (0.33 to 0.45)	0.43 (0.33 to 0.57)	1.40 (1.08 to 1.82)	1.23 (0.84 to 1.78)
Antiplatelets (n=1575)	0.79 (0.71 to 0.88)	0.79 (0.65 to 0.97)	1.30 (1.03 to 1.64)	1.28 (0.92 to 1.78)
Dual treatment:				
Oral anticoagulation+antiplatelets (n=506)	0.49 (0.40 to 0.61)	0.59 (0.40 to 0.86)	1.47 (1.05 to 2.06)	1.44 (0.89 to 2.33)
Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists (n=84)	0.81 (0.53 to 1.22)	0.85 (0.39 to 1.83)	1.52 (0.70 to 3.30)	0.50 (0.07 to 3.60)
120 days blanking period‡				
No of events	1414	408	390	177
Single treatment:				
Oral anticoagulation (n=724)	0.36 (0.30 to 0.43)	0.43 (0.31 to 0.58)	1.41 (1.05 to 1.88)	1.17 (0.76 to 1.79)
Antiplatelets (n=1182)	0.77 (0.69 to 0.87)	0.77 (0.61 to 0.96)	1.37 (1.06 to 1.78)	1.25 (0.86 to 1.83)
Dual treatment:				
Oral anticoagulation+antiplatelets (n=333)	0.44 (0.34 to 0.58)	0.52 (0.33 to 0.81)	1.63 (1.12 to 2.37)	1.48 (0.86 to 2.55)
Aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonists (n=50)	0.76 (0.47 to 1.25)	0.99 (0.43 to 2.28)	1.52 (0.61 to 3.78)	0.66 (0.09 to 4.86)

*Excluded 731 patients during blanking period. 437 patients did not resume treatment, 32 used triple treatment (oral anticoagulation+aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist.
†Excluded 1005 patients during blanking period. 704 patients did not resume treatment, 21 used triple treatment (oral anticoagulation+aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist.
‡Excluded 1338 patients during blanking period. 968 patients did not resume treatment, 7 used triple treatment (oral anticoagulation+aspirin+adenosine diphosphate receptor antagonist.

Table 5のまとめ

- ・ 青線を除き90日と同様の結果であった。
青線：90日では有意差なしであったが、抗血小板薬単剤で60日、120日でmajor bleedingが増えた。
- ・ 入院前の薬の影響を無くすため、消化管出血で入院し退院後90日間と設定した。しかし、合併症が多い期間であり、感度分析を行い30日、60日、120日であってもほぼ同様の結論であったので、今回の結果を支持するものと評価している。

筆者の結果と考察

- ① Afを持ち抗血栓療法を施行されている人で消化管出血を一度起こすと2年以内に39.9%もの人が死亡する。
- ② 27.1%の人が抗血栓療法を再開されなかった。
- ③ 今回の患者群に対して抗凝固療法を単剤で再開することは、総死亡率と血栓塞栓症を最も減らした。（感度分析を用いても変化しなかった。背景としてCHA₂DS₂-VAScは各群で同様であったこともこれを支持すると考えられる）
- ④ どの抗血栓療法での再開も消化管出血の再発を増やさなかった。

Limitation (1)

- ① 全国民の処方薬がわかるが、実際にそれが服用されているかはわからないので、起きたイベントが過大評価される可能性がある。
- ② 消化管出血を確実に拾いあげるために、病名として主要なものも些末なものも用いたが、その詳細な情報は不明であり、上部か下部消化管出血かも評価できていない。
- ③ INR、ワーファリンのコントロールの程度、血清Cr濃度、腎機能、Hb濃度およびその他の交絡因子の有無についてわからないのでそれらが結果に影響を与えているか評価できない。

Limitation (2)

心房細動における消化管出血後の抗凝固療法再開と脳卒中及び出血の関係についてのRCTが考えられるが、そのような研究の実行には倫理的に困難と考えらる。

結論

Afに対して抗血栓療法中に消化管出血で入院し退院した場合、抗凝固療法単剤での再開は、総死亡率と血栓塞栓症を最も減少させた。
また、再開しない場合や他の抗血栓薬と比較しても消化管出血の割合は有意に増えなかった。

批判的吟味

- ① 抗凝固療法単剤に関して利点を非常に強調してはいるが、ハザード比に関して、唯一出血を増やしている。
- ② 結果を見る限り、抗凝固療法単剤と抗凝固療法＋抗血小板療法の2剤併用療法は、同じような効果を持ち、後者の方がハザード比に関してmajor bleedingを増やしていない。しかし、Discussionで2剤併用療法に関して言及がない。
- ③ ①、②より抗血小板療法の評価に関して全く触れておらず作為的なものを感じる。

当院での方針

AFで抗凝固療法中に、
消化管出血を発症してしまった患者では、
どれだけ期間があいても、
抗凝固療法を再開できるならば再開した方が良さそう
(出血リスクはあるものの、
全体の予後や血栓塞栓症の発症リスクは改善)

いつ再開するかは個々の症例で検討すべき