

敗血症に心房細動を合併したとき 抗凝固療法は脳梗塞を予防するか

聖隷浜松病院 総合診療内科

作成者:加藤 綾

監修 :堀 博志

本間 陽一郎

症例提示

67歳男性

【主訴】 食欲不振

【現病歴】

X-30日 **下部尿路症状**を自覚

X-2日 **腹痛**と**嘔吐**を発症

X-0日 前医で膿尿を指摘され、**尿路感染症疑い**で紹介受診

【既往歴】

X-2年 胃癌にて腹腔鏡下胃全摘術 **心房細動の既往なし**

【来院時現症】

BP 108/83mmHg, **HR 136/min 整(洞性脈)**,

BT 38.6℃, SpO2 97%(room air),RR 16/min

意識レベルGCS E4V5M6

腹部 平坦、軟、**臍左側～下方にかけて軽度圧痛**あり、

反跳痛なし、筋性防御なし

両側下腿に浮腫なし

症例提示

【血液検査】

《血算》

白血球数 24650 / μ L
桿状核球 9.0%
血小板数 $45.7 \times 10^4 / \mu$ L

《凝固》

PT-INR 1.68
D-dimer 16.0 μ g/L

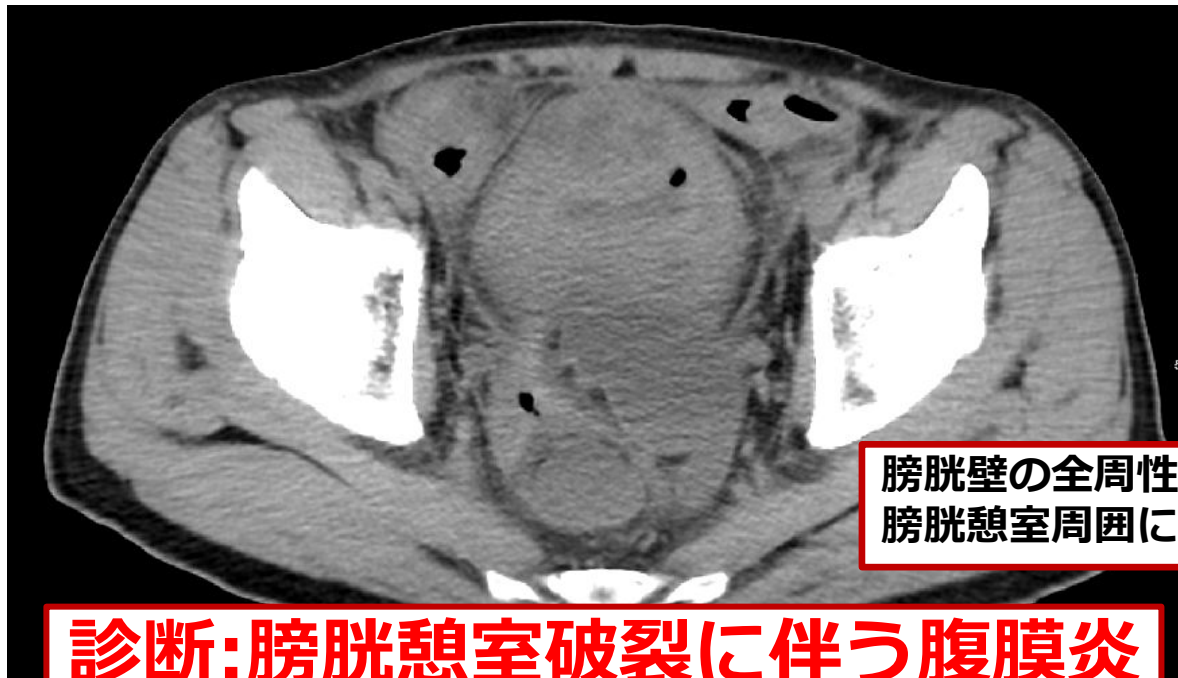
《生化》

総ビリルビン 0.7 mg/dL
AST 14 IU/L
ALT 19 IU/L
LDH 338 IU/L
尿素窒素 62 mg/dL
クレアチン 5.30 mg/dL
CRP 38.4mg/dL

《尿検査》

蛋白定性 (2+)
潜血 (2+)
赤血球 5~9
白血球 100以上
細菌 (2+)

【CT】



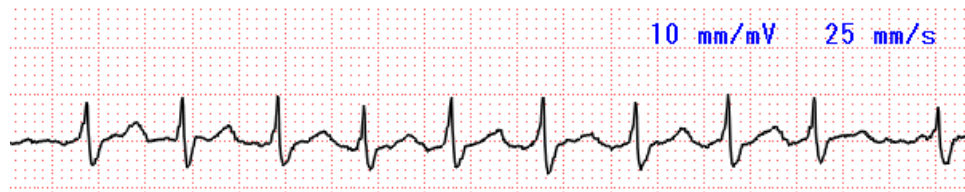
膀胱壁の全周性肥厚
膀胱憩室周囲に液体貯留あり

診断: 膀胱憩室破裂に伴う腹膜炎

症例提示

【経過】

- 入院1日目 膀胱穿孔による腹膜炎、**敗血症**合併の診断
MEPM2g/dayの投与が開始された
- 入院3日目 開腹ドレナージ術を施行
- 入院5日目 **心房細動(Af)を発症** 血行動態の破綻はなかった
 β -blockerを用いてrate controlを行った



Clinical Question:

**敗血症の経過中に新規発症した心房細動に対して、
抗凝固療法を開始すべきだろうか？**

敗血症に合併したAf

- 敗血症にAfを合併する率は**8~23%程度**と様々

Crit Care. 2014 Dec 15;18(6):688

- 敗血症に伴う凝固障害がいまって、Strokeリスクを増している可能性が指摘されている。一方で**抗凝固療法のメリットは不明瞭**であり、推奨には至っていない

Critical Care 2016 20:373

- ICUにおける上室性不整脈(Af79%)が持続した患者(敗血症34%)の不整脈関連動脈血栓塞栓症について調べた前向き観察研究

CHADs score4以上で動脈血栓塞栓症リスクが高くなる

Table 4

Accuracy, sensitivity, specificity, negative, and positive predictive values of 2 different thresholds^a of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for thromboembolic prediction

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
CHA2DS2-VASc ≥ 1	92% (62; 100)	17% (10; 26)	12% (6; 21)	94% (71; 100)	25% (17; 33)
CHA2DS2-VASc ≥ 4	75% (43; 95)	54% (44; 64)	17% (8; 30)	95% (85; 99)	56% (47; 66)
CHADS2 ≥ 1	92% (62; 100)	25% (16; 34)	13% (7; 22)	96% (80; 100)	32% (24; 41)
CHADS2 ≥ 4	50% (21; 79)	82% (73; 89)	26% (10; 48)	93% (85; 97)	79% (70; 86)

PPV indicates positive predictive value; NPV, negative predictive value.

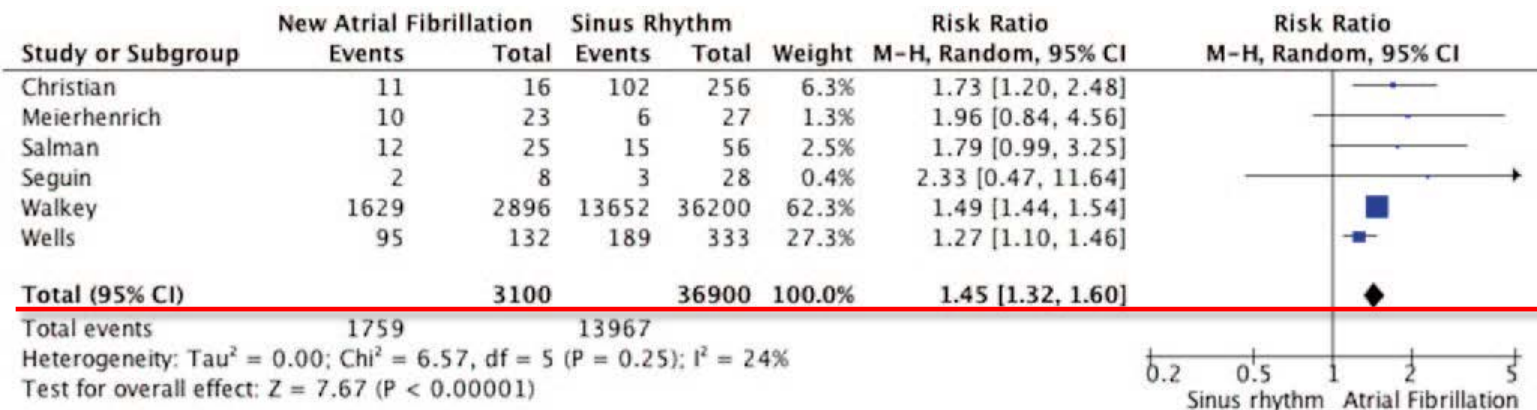
^a We chose the cutoff for requesting anticoagulation based on international recommendations (ie, ≥1) [8] and based on the cutoff maximizing the accuracy in our study.

J Crit Care.2014;29:854

敗血症に合併したAfの短期的Outcome

- ICUでのSepsisと新規発症AFのアウトカムをしらべた観察研究の systematic review、メタ解析

Neth Heart J (2015) 23:82–88

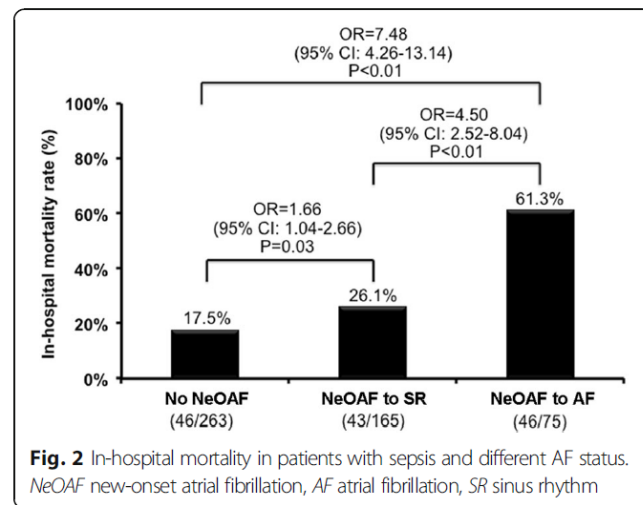


敗血症に新規発症Afを合併すると死亡リスクが上がる(RR1.45)

- 敗血症でICUに入院した患者で、新規発症AFの洞調律復帰とoutcomeを調べた単施設後ろ向きコホート

新規発症したAFがAFのまま経過した場合 in-hospital mortalityはさらに高い

Critical Care (2016) 20:373



敗血症に合併したAfの短期的Outcome

重症敗血症患者の新規発症Afと脳梗塞発症、死亡率を調べた後ろ向き
Cohort study

JAMA. 2011 Nov 23;306(20):2248-54

Association between new-onset atrial fibrillation and adverse outcomes.

Model	Outcome	
	In-hospital ischemic stroke	In-hospital Mortality
	Odds ratio (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
Age, sex and race-adjusted	4.05 (3.09–5.30)	1.36 (1.32–1.41)
Demographic and comorbidity-adjusted ^a	3.84 (2.93–5.04)	1.33 (1.28–1.37)
Demographic and acute factor-adjusted ^b	2.84 (2.15–3.76)	1.09 (1.06–1.13)
Combined multivariable-adjusted ^c	2.70 (2.05–3.57)	1.07 (1.04–1.11)
New-onset AF, probability-matched ^d	2.75 (1.76–4.29)	1.13 (1.08–1.19)

入院中の脳梗塞発症率は
0.6%→2.6%に上昇
(adjusted OR=2.70)

Group	Severe sepsis: (ICD-9-CM 995.92)	Severe sepsis: (Infection + Organ failure) ²²
	Odds ratio (95% confidence interval) N in model and # of events	Odds ratio (95% confidence interval) N in model and # of events
Severe sepsis ^b	2.70 (2.05–3.57) N=48961 381 strokes	2.85 (2.41–3.37) N=228677 1172 strokes
Severe sepsis ^c	3.04 (2.26–4.10) N=48961 327 strokes	3.44 (2.86–4.13) N=228677 814 strokes
Severe sepsis ^d	3.10 (2.30–4.17) N=48961 324 strokes	3.46 (2.86–4.15) N=228677 809 strokes
Severe sepsis ^e	3.94 (2.21–7.01) N=48961 70 strokes	4.81 (3.38–6.87) N=228677 182 strokes

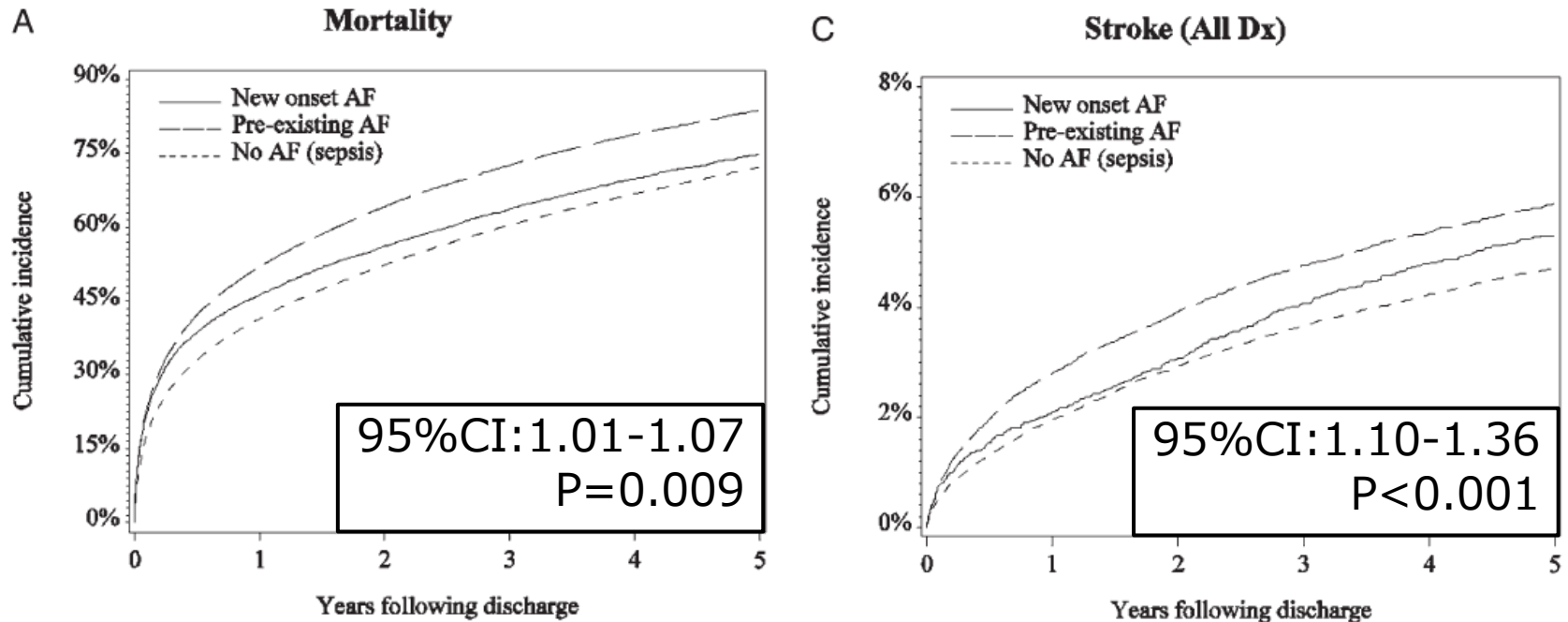
重症敗血症に
心原性脳塞栓症
を発症した群

心原性脳塞栓症に限定すると、さらにそのリスクは上昇(OR=3.94)

敗血症に合併したAfの長期的Outcome

敗血症患者が入院中にAfを発症した場合、その後5年の死亡率と脳梗塞・Af発症率をみた後ろ向きCohort Study

CHEST 2014; 146(5): 1187



敗血症中にAfになると、

- 退院後のAf発症率が上がる(15.5%→**54.9%**)
- 5年以内の死亡率が上がる(72.1%→**74.8%**)
- 5年以内の脳梗塞発症率も上がる(4.7%→**5.3%**)

敗血症におけるAfとStroke

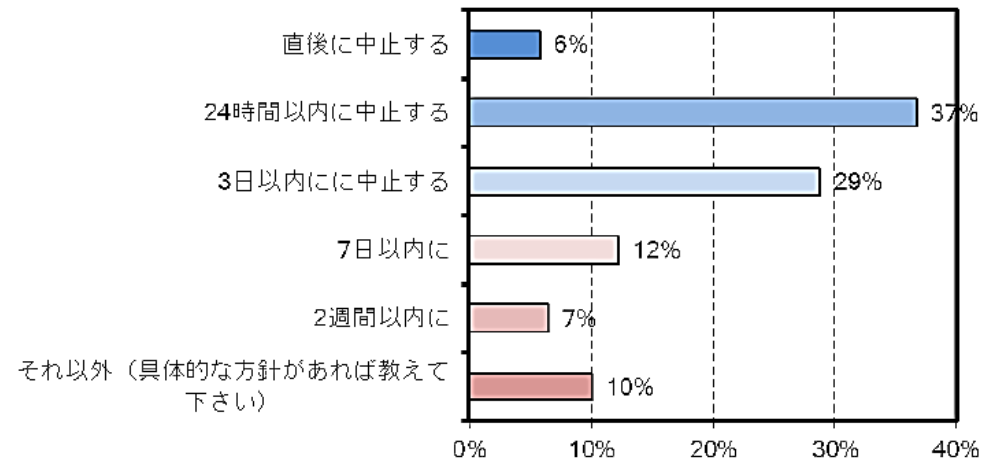
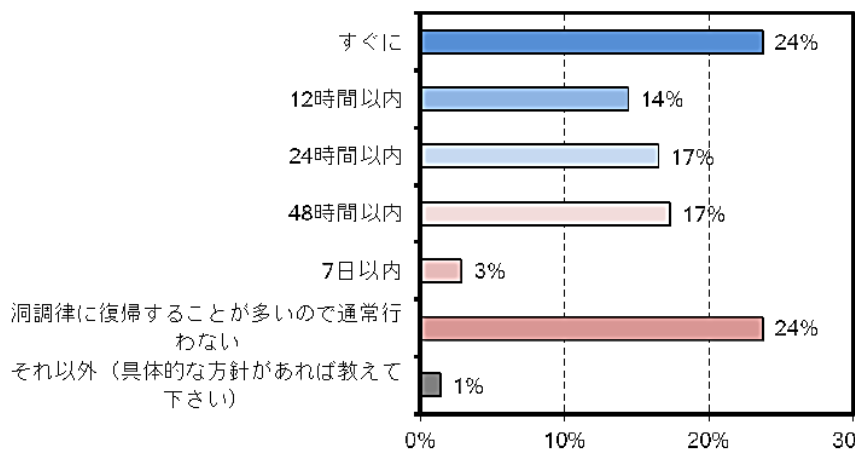
study	Darwish 2013	Salam2008	Koyfman2015	Walkey2011
デザイン	単一施設ICU 後向きコホート	単一施設ICU 後向きコホート	単一施設ICU 後向きコホート	多施設 後向きコホート
患者	敗血症 平均80.9歳 115人	敗血症 平均59.2歳 81人(25人Paf)	敗血症 73.6歳/79.8歳 (新規Paf/Paf既往) 200人(81人Paf)	重症敗血症 平均74歳 2896人
AF定義	Pre-existing Af	Paf	Paf	New-Onset Af
敗血症重症度	ND	APACHE III 91.5	APACHE II 26.8/26.9	ND
死亡率	31%	28日死亡 64%(Paf)/36%	ICU死亡 37%/38%	院内死亡 56%
抗凝固率	30% (Warfarin68.7%)	Pafの12%	3.1%/13.1%	ND
CHADs2	3.17±1.20	ND	ND	ND
Stroke	0	0	1%/0%	2.6% 0.6%(新規Afなし)
出血	8.6% vs 0% (抗凝固 / 非抗凝固)	ND	ND	ND
PMID	24259690	18443011	26210522	22081378

抗凝固療法が実施された割合は**低く**、Stroke発症は**0-2.6%**

日本では実際どうしているのか？

2014年1月にJSEPTICで実施した、ICUでの不整脈管理のアンケート
(回答：139人)

- 敗血症に合併した血行動態破綻のないAfにたいして
 - 抗不整脈薬
 - 1st choice：ベラパミル
 - 2nd choice:ランジオロールかエスモロール
 - 抗凝固薬
 - 開始時期:48時間以内に開始(72%)、行わない(24%)
 - 中止時期:洞調律復帰2週間以内に中止(91%)



敗血症におけるAfとStroke

- 敗血症にAfを合併すると短期的にも長期的にも**死亡、脳梗塞発症リスクが高い**
- 実際は抗凝固療法は**導入される時期も中止される時期も様々**である

**抗凝固療法によって虚血性イベントを
予防できるだろうか？**

EBMの実践 5steps

Step1 : 疑問の定式化

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

Patient :敗血症患者に対して

Intervention:抗凝固療法を行う

Comparison :抗凝固療法を行わない

Outcome :脳梗塞の発症率

Step2 文献の検索

Pubmedで検索

(sepsis)AND(atrial fibrillation)AND(anticoagulation)

→11件ヒット そのうち最新だったもの

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Practice Patterns and Outcomes Associated With Use of Anticoagulation Among Patients With Atrial Fibrillation During Sepsis

Allan J. Walkey, MD, MSc; Emily K. Quinn, MS; Michael R. Winter, MPH; David D. McManus, MD, MSc; Emelia J. Benjamin, MD, ScM

JAMA Cardiol. 2016;1(6):682-690

USの11万人を対象にした大規模な後ろ向きCohort Study

EBMの実践 5steps

Step1 : 疑問の定式化

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PECO

Patient : 敗血症で入院し、AFのある18歳以上の患者

Exposure : 抗凝固療法を行う

Comparison: 抗凝固療法を行わない

Outcome : 脳梗塞と出血イベントの発症率

Trial : 多施設後向きCohort Study

(Propensity score matching)

Inclusion criteria

USにおける非連邦病院約20%の2010年6月から2013年7月までの医療費請求の患者データベースをもとに集計

□ 敗血症のInclusion criteria

- 18歳以上の患者
- 入院時にICD-9-CMの敗血症のコード(038.X)を満たし、抗菌薬投与された人(PPV>90%※)

□ AfのInclusion criteria

- Afの定義:ICD-9-CM code427.31(PPV=70-96%※)
 - Rhythm controlもしくはRate controlがされた人
- 入院時より認めたAfか、入院時には認めなかった新規発症のAfかに分類

□ 抗凝固療法のInclusion criteria

- 入院14日以内に、抗菌薬使用と同日に抗凝固療法が開始された人
- 経静脈もしくは経皮的抗凝固療法から開始した人

※保険請求データとカルテ記載との一致

Exclusion criteria

- 他に抗凝固療法を継続する理由がある患者
 - 人工弁(ICD-9-CM V42.2,V43.3)
 - 心筋梗塞(ICD-9-CM 410)
 - 静脈血栓症(ICD-9-CM 415.1,453.x,459.1,673,V12.51)
- 入院後、最初から経口の抗凝固療法が開始された人

Outcome

- 入院中に発症した脳卒中と出血イベント
 - 入院時には認めなかったものをカウント
 - 脳梗塞
ICD-9-CM code 433x1, 434x1, 436
 - 出血イベント
過去の報告に基づくアルゴリズムに則ってカウント

サンプルサイズ

- 敗血症にAfを合併した場合の脳梗塞の発症率を1.5%と仮定
- 抗凝固療法によるリスク減少を0.5と想定
- α -エラー: 0.05、Power: 90% (β -エラー: 0.1) と設定
- 33%の患者に経静脈/経皮的抗凝固療法を使用すると、
敗血症にAfを合併した患者の必要サンプルサイズは12,000人

統計解析

- X²乗検定とt検定で2群間の差を評価
- 脳梗塞の発症リスク:CHA2DS2-VASc scoreの有用性を
ロジスティック回帰モデルのC-statisticsで分析
- 交絡因子の調整:Propensity score matchingを使用

考慮された交絡因子

- 入院時の年月日
- 年齢,性別,人種
- 病院のlocation,病院の指導状況,医師の専門性
- 合併症
 - 心房細動,心不全,糖尿病,高血圧,脳梗塞の既往,冠動脈疾患,腎不全,慢性肺疾患,弁膜症,末梢血管疾患,癌,認知症,慢性肝疾患
- CHADS2VASc score
- 敗血症に伴う臓器障害の種類
 - 急性呼吸不全,急性心不全,急性腎不全,急性神経異常,急性代謝異常
 - 急性造血障害,急性肝不全
- 機械換気
- 感染の種類
 - 肺炎,菌血症/真菌血症,腸炎,尿路感染症,軟部組織感染症

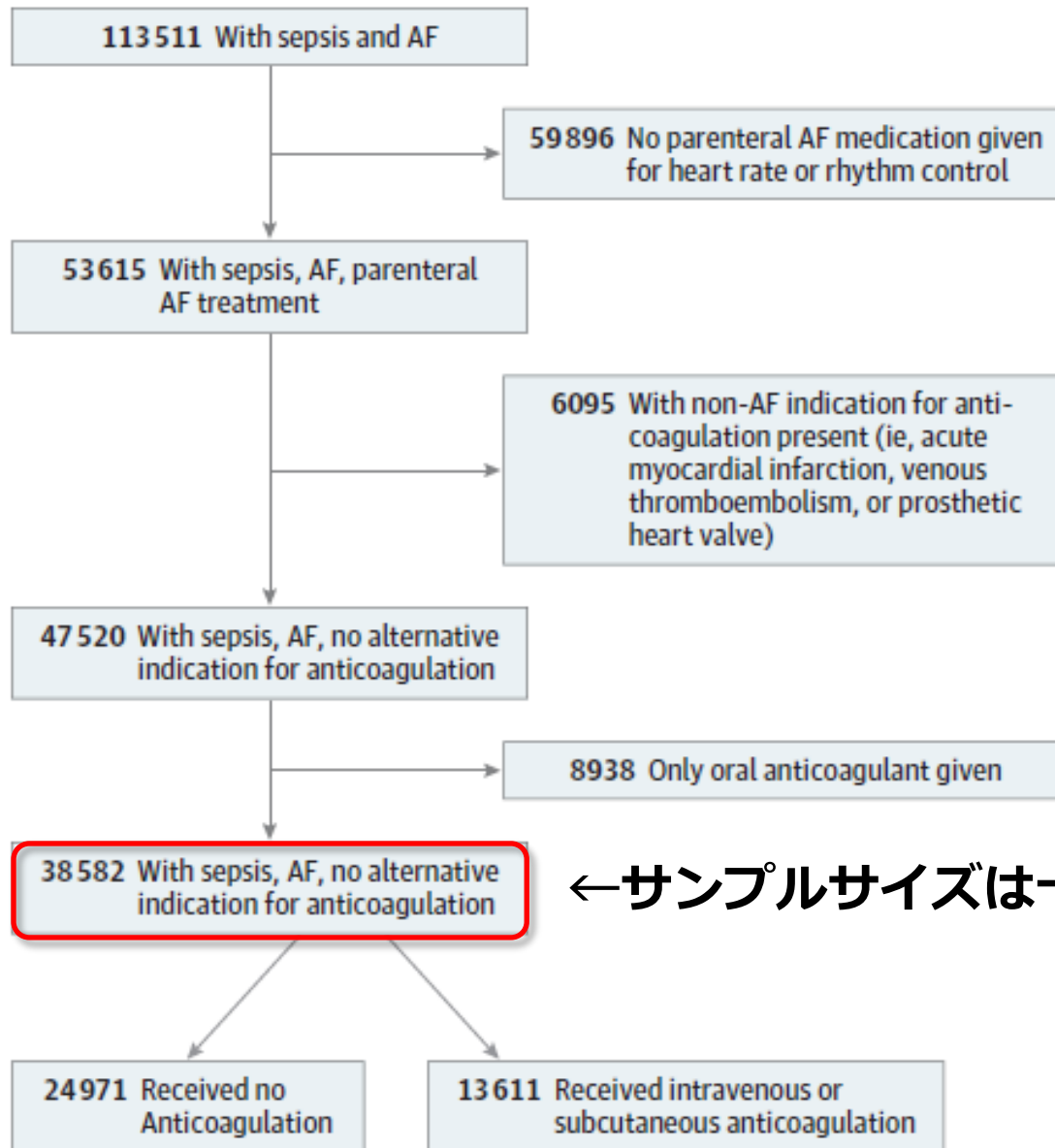
感度分析

- Rhythm/rate controlの有無にかかわらず、ICD-9 codeでAfの患者を全て組み入れた条件で検証
- 抗凝固薬の投与時期と脳梗塞や出血イベント時期の時間的関連性を担保するため、頭部CT検査、血液製剤の投与をそれぞれ抗凝固薬投与後に行った条件で検証
- サブグループのサンプルサイズを担保するため、IPTW(inverse probability of treatment weighting傾向スコア逆数重み付け法)を使って解析
- 未測定の交絡因子の影響を考慮し、病院のもつ要因と患者要因を環境曝露因子として組み込んだ条件で検証

探索解析

- 既知のAfのある患者が、抗凝固療法を経口で開始した場合、脳梗塞と出血性イベントに差があるかどうか解析
- 病院毎の抗凝固療法を使用する傾向も含めて解析
- Propensity score matchingで調整

患者選択のフローチャート



←サンプルサイズは十分

患者背景

Table 1. Patient and Hospital Factors According to Use of Anticoagulation During Sepsis

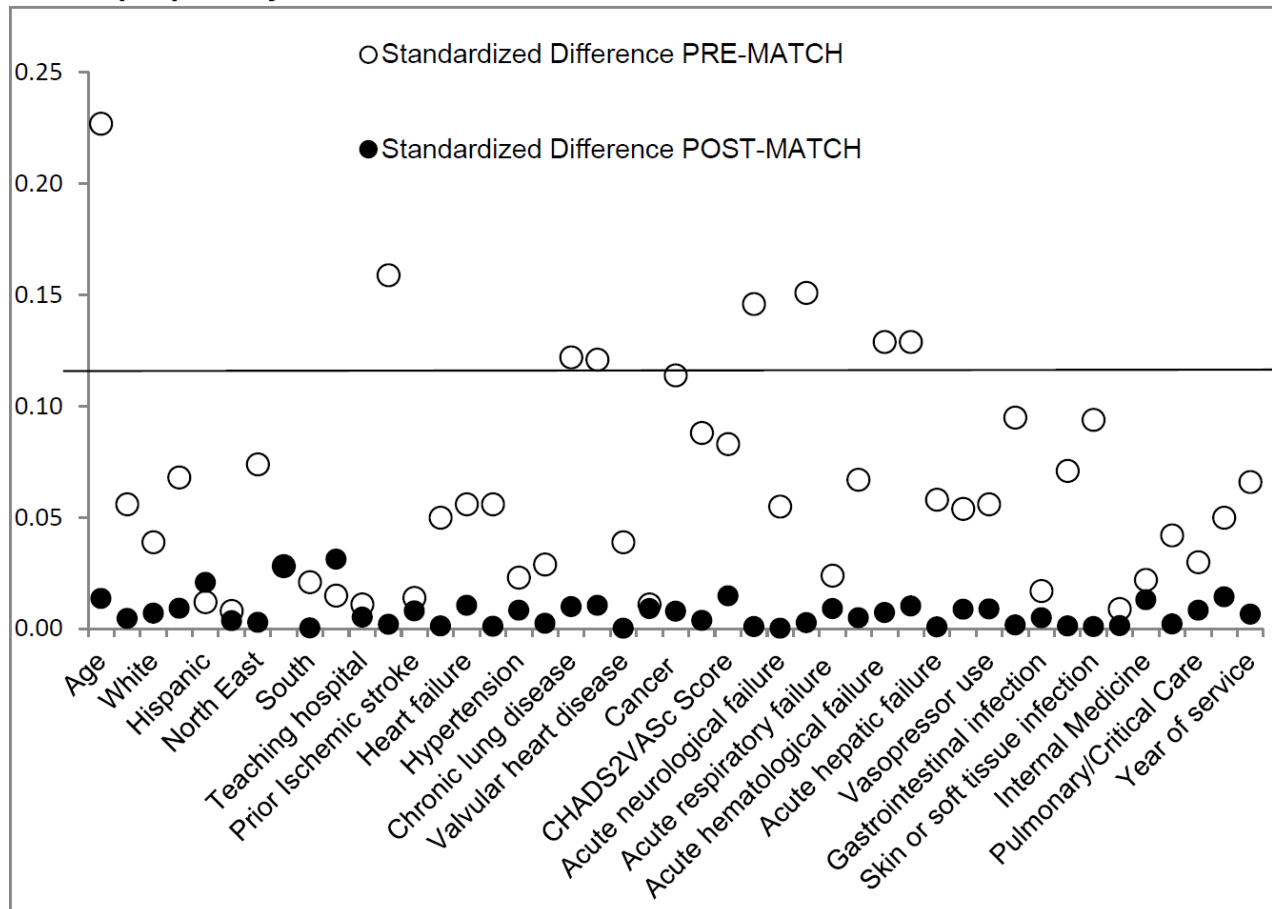
	Value ^a			
Characteristic	Anticoagulation (13 611 [35.3%])	No Anticoagulation (24 971 [64.7%])	P Value ^b	Standardized Difference ^c
Demographics				
Age, mean (SD), y	73.2 (11.7)	75.8 (11.7)	<.001	−0.227
Female sex	6670 (49.0)	12 936 (51.8)	<.001	−0.056
Race/ethnicity				
White	10 340 (76.0)	18 552 (74.3)	<.001	0.039
Black	960 (7.1)	2221 (8.9)		−0.068
Hispanic	112 (0.8)	234 (0.9)		−0.012
Other	2199 (16.2)	3964 (15.9)		0.008
Hospital characteristics				
Geographic location				
Northeast	2085 (15.3)	4511 (18.1)	.11	−0.074
Midwest	2749 (20.2)	4764 (19.1)		0.028
South	5897 (43.3)	10 566 (42.3)		0.021
West	2880 (21.2)	5130 (20.5)		0.015
Teaching hospital	5171 (38.0)	9623 (38.5)	.78	−0.011
Comorbidities				
Prior bleeding	930 (6.8)	2845 (11.4)	<.001	−0.159
Prior ischemic stroke	487 (3.6)	829 (3.3)	.28	0.014
Preexisting atrial fibrillation	10 783 (79.2)	20 277 (81)	.08	−0.050
Heart failure	5712 (42.0)	9792 (39.2)	<.001	0.056
Type 1 or type 2 diabetes	5130 (37.7)	8734 (35.0)	.004	0.056
Hypertension	9561 (70.2)	17 278 (69.2)	<.001	0.023
Coronary heart disease or myocardial infarction	4532 (33.3)	7970 (31.9)	.07	0.029
Chronic lung disease	5862 (43.1)	9268 (37.1)	<.001	0.122
Chronic kidney disease	3971 (29.2)	8696 (34.8)	<.001	−0.121
Valvular heart disease	2010 (14.8)	3348 (13.4)	<.001	0.039
Peripheral vascular disease	1841 (13.5)	3285 (13.2)	.28	0.011
Cancer	1540 (11.3)	3786 (15.2)	<.001	−0.114
Dementia	776 (5.7)	1976 (7.9)	<.001	−0.088
CHA ₂ DS ₂ VASc score, mean (SD)	3.4 (1.5)	3.6 (1.5)		−0.083

CHA ₂ DS ₂ VASc score, mean (SD)	3.4 (1.5)	3.6 (1.5)		-0.083
Acute organ failure				
Total acute organ failures, No., mean (SD)	1.9 (1.4)	2.1 (1.4)		-0.146
Acute neurologic failure	2046 (15.0)	4256 (17.0)	.001	-0.055
Acute kidney failure	7612 (55.9)	15 814 (63.3)	<.001	-0.151
Acute respiratory failure	5308 (39.0)	9442 (37.8)	.08	0.024
Acute circulatory failure	5478 (40.2)	10 895 (43.6)	<.001	-0.067
Acute hematologic failure	1839 (13.5)	4552 (18.2)	<.001	-0.129
Metabolic acidosis	3296 (24.2)	6756 (27.1)	.002	-0.129
Acute hepatic failure	502 (3.7)	1207 (4.8)	<.001	-0.058
Intensive care	8692 (63.9)	15 295 (61.3)	<.001	0.054
Vasopressor use	5084 (37.4)	10 002 (40.1)	<.001	-0.056
Type of infection				
Pneumonia	5537 (40.7)	9012 (36.1)	<.001	0.095
Gastrointestinal tract infection	2040 (15.0)	3892 (15.6)	.17	-0.017
Urinary tract infection	4550 (33.4)	9194 (36.8)	.46	-0.071
Skin or soft-tissue infection	1315 (9.7)	1766 (7.1)	<.001	0.094
Primary bacteremia or fungemia	153 (1.1)	305 (1.2)	.52	-0.009
Attending specialty				
Internal medicine	11 478 (84.3)	21 257 (85.1)	<.001	-0.022
Surgery	788 (5.8)	1208 (4.8)		0.042
Pulmonary or critical care	1058 (7.8)	2143 (8.6)		-0.030
Cardiology	287 (2.1)	363 (1.5)		0.050
Year of service				
2010	2085 (15.3)	3561 (14.3)	<.001	-0.066
2011	4789 (35.2)	8122 (32.5)		
2012	4506 (33.1)	8834 (35.4)		
2013	2231 (16.4)	4454 (17.8)		

平均73-75歳、白人と黒人が8割以上を占める(Asian記載なし)
敗血症の感染源は肺炎と尿路感染が多い

患者背景

eFigure 2. Absolute value of Standardized Differences before and after matching on the propensity score.



Matching後は個々の因子に差はない (両群間に有意差なし)

結果

- 使用された抗凝固薬

Anticoagulant*	N (%)
Intravenous or Subcutaneous	
Enoxaparin	6991 (50%)
Heparin	5004 (35%)
Dalteparin	1296 (9%)
Fondaparinux	830 (6%)
Oral	
Warfarin	8289 (89%)
Dabigatran	722 (8%)
Rivaroxaban	282 (3%)
Apixaban	1 (0.01%)

低分子ヘパリンが多い
経口ではワルファリンが最多

- 敗血症に合併したAfへの抗凝固療法は
虚血性/出血性イベントに差を及ぼしたか

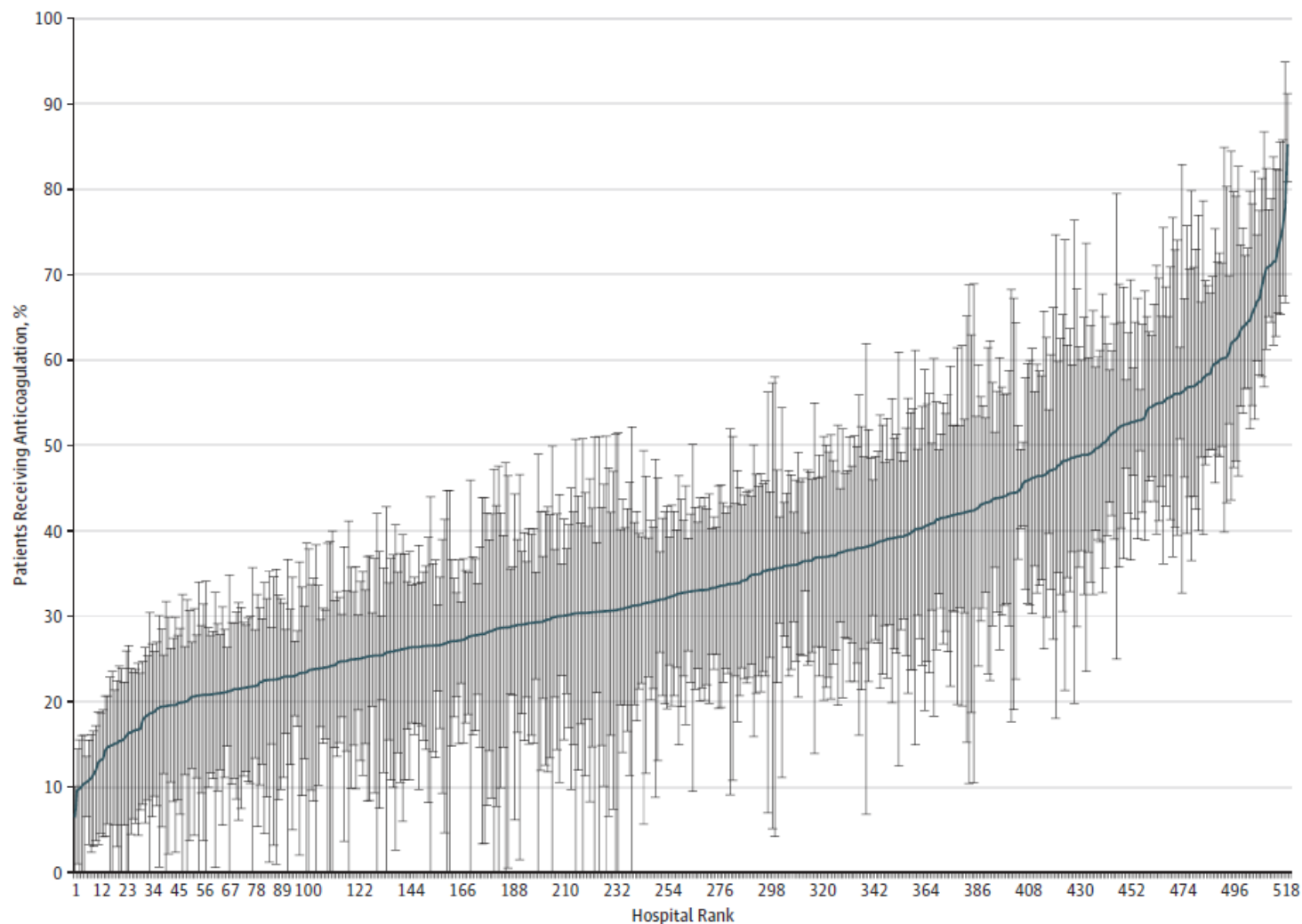
Analysis	No. (%)		RR (95% CI)
	Anticoagulation	No Anticoagulation	
Unadjusted			
Ischemic stroke	174/13 611 (1.3)	341/24 971 (1.4)	0.94 (0.78-1.12)
Bleeding	1174/13 611 (8.6)	1773/24 971 (7.1)	1.24 (1.13-1.36)
Primary analysis: Propensity score matched ^a			
Ischemic stroke	174/13 505 (1.3)	185/13 505 (1.4)	0.94 (0.77-1.15)
Bleeding	1163/13 505 (8.6)	979/13 505 (7.2)	1.21 (1.10-1.32)

脳梗塞発症率は**ほぼ変わらない(1.4%→1.3%)**

CHA2DS2-VASc scoreのC statisticは0.526→**急性期のリスク評価には不適當**

出血イベントは**若干増加する(7.2%→8.6%)**

病院毎の抗凝固薬使用率



規模の大きな病院ほど、抗凝固療法を行う傾向にある
→病院の特徴も影響を及ぼす因子として考えた方がよい

Sub解析 一感度分析一

rhythm/rate
Controlの有無
によらずAf全て

抗凝固薬投与後の
画像、輸血に
限定

IPTWで分析

病院毎の抗凝
固薬使用の違
いを考慮

Sensitivity Analysis	RR (95% CI)
Cohort including patients with AF during sepsis regardless of rate or rhythm control medication, propensity score-matched cohort ^a	
Ischemic stroke	0.90 (0.74-1.10)
Bleeding	1.25 (1.16-1.35)
Primary propensity-matched cohort ^b	
Ischemic stroke, requiring brain imaging after receipt of anticoagulation	0.90 (0.72-1.11)
Bleeding, requiring blood transfusion after receipt of anticoagulation	0.99 (0.87-1.12)
Inverse probability of treatment-weighted analysis ^c	
Ischemic stroke	0.96 (0.79-1.15)
Bleeding	1.19 (1.08-1.30)
Ecologic exposure instrument: hospital rate of anticoagulation for AF during sepsis ^c	
Ischemic stroke	1.08 (0.62-1.90)
Bleeding	1.23 (0.88-1.72)

結果はほぼ変わらない→Primary outcomeで評価した結果は妥当

Sub解析 — subgroup解析 —

- 新規発症Afと既知のAfで層別化したSubgroup解析
 - 新規発症のAfと既知のAfは抗凝固療法の開始率は同等
 - **新規発症のAfでは**脳梗塞の発症が既知のAfよりも高かった (1.9%vs1.2%)
 - **抗凝固療法による脳梗塞発症への影響**は、新規発症Afか既知のAfかで大きな**差はなかった**(RR=0.85(0.57-1.27)vs1.12(0.86-1.44))
 - 出血率は新規発症のAfの方が既知のAfよりも高かった (6.7%vs12.6%)
 - ただし、抗凝固療法に関わる出血リスクは新規発症のAfの方が既知のAfよりも低かった(RR=0.97(0.83-1.14)vs1.23(1.10-1.14))

Sub解析 一探索解析一

- 最初から経口抗凝固療法を開始した場合の探索解析
 - 最初から経口抗凝固療法を開始された患者は、**既知のAf**の患者に多かった(RR3.17(2.89-3.49))
 - Propensity score matchingでは、**既知のAfでは経口抗凝固療法を行った場合脳梗塞(0.5%)と出血(5.2%)のリスクが低かった**
(**脳梗塞のRR=0.46(0.32-0.66)**,出血のRR=0.85(0.74-0.97))
 - しかし、病院での抗凝固導入率を考慮した操作変数法では、この**結果は維持されなかった**

Sub解析結果のまとめ

- Subgroup解析と探索解析まとめ
 - 新規発症のAfは脳梗塞の発症率が高かったが、抗凝固療法による発症率の変化は見られなかった
 - 既知のAfに対して経口抗凝固療法を継続することは、脳梗塞の発症を予防するかもしれない
 - ただし、病院の特徴を加味した解析では結果は維持されなかった

→経口抗凝固療法継続が脳梗塞発症予防に有効である可能性

- 解析結果のまとめ — 脳梗塞発症率 —

	脳梗塞発症率	抗凝固療法によるrelative risk	
		非経口抗凝固療法	経口抗凝固療法
新規発症Af	1.9%	0.85(0.57-1.27)	ND
既知のAf	1.2%	1.12(0.86-1.44)	0.46(0.32-0.66)

考えるバイアスとLimitation

X: PECO
敗血症にAf合併



Y: PECO
脳梗塞・出血イベント

選択バイアス

- ・USの患者に限定
- ・Claimデータの正確性*
- ・最初から経口抗凝固療法を行われた患者は除外されている
- ・脳梗塞の発症率が過去の報告よりもやや少ない→低リスク群が評価されている可能性がある

交絡バイアス

- ・Propensity scoreなので、未知の交絡因子があっても考慮されない
- ・抗凝固療法の期間が不明
- ・Af持続期間が不明
- ・脳梗塞の発症パターンが不明

情報バイアス

- ・後向きCohort study*
- ・Outcomeの観察者が危険因子についてmaskingされていない
- ・入院時のデータに限定すると、入院時に未登録の合併症は漏れてしまう
+元々Afの患者も新規発症のAfとされてしまう*

+ Afに対するヘパリンは脳梗塞発症予防としてのエビデンスが乏しい

論文のまとめ

- これまでの研究結果では
敗血症にAfを合併すると脳梗塞発症率や死亡率が上昇する
抗凝固療法によってそれを予防できるかは不明だった
- 今回の文献が示したことは
非経口抗凝固薬は脳梗塞の予防に有効とはいえず、むしろ
出血を増やす可能性がある
CHA2DS2-VASc scoreは急性期のリスク評価には不当
既知のAfに対して経口抗凝固療法を継続することで、
予防できるかもしれない

EBMの実践 5steps

Step1 : 疑問の定式化

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

研究患者は今回の患者と似ていたか

- Inclusion criteria, Exclusion criteria

- 本症例
 - ✓ 67歳
 - ✓ 敗血症で入院
 - ✓ 抗菌薬投与あり
 - ✓ 新規発症のAf
 - ✓ Rate controlが行われた
 - ✓ 人工弁や心筋梗塞、静脈血栓症の既往なし

→Inclusion criteriaを満たす
Exclusion criteriaに該当なし

- Baselineとの相違
 - ✓ 年齢はstudy群よりやや若い
 - ✓ Study群は白人が最多
 - ✓ 病院はTeaching Hospital

患者にとって必要なOutcomeは全て考慮されたか

- Outcomeは脳梗塞と出血性イベントに分けて定義しており、考慮されている

見込まれる治療の利益は、 考えられる害やコストに見合うか

- 考えられる害

今回のstudyで「抗凝固療法を行う」ことは、
脳梗塞発症率を低下させず、出血イベントはやや増加する。
(7.2%→8.6%)

- コスト

抗凝固療法の種類、投与期間が不明であり、比較は困難

見込まれる治療の利益は、 考えられる害やコストに見合うか

- メリットはデメリットを上回るか?
 - 抗凝固療法を行った場合のメリット
 - Af中に血行動態が破綻した場合、除細動も可能
 - 既知のAfに経口抗凝固療法を継続した場合:**NNT≒154**
 - Afに対して非経口抗凝固療法を行った場合:**NNT≒1000**
 - 抗凝固療法を行った場合のデメリット
 - 出血性イベント **NNH≒71**

NNTとNNHの比較では、メリットはデメリットを上回らない
今回は抗凝固療法なしでも約7%に出血性イベントあり
→出血しやすい群に対して、
NNT150-1000と高値の薬剤は推奨されないのではないか？

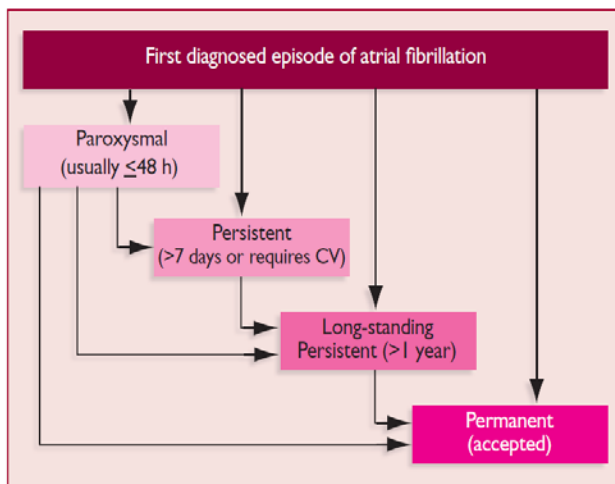
本症例の経過

- 抗凝固療法は行わず、 β -blockerによるrate controlのみ行った
- 入院6日目にICUを退室し、その後Af波形はみられなかった
- 入院中脳梗塞はみられず、入院60日目に退院した
- 外来で慎重にfollowを継続している

症例への適用の考察

国内外のガイドラインでは

- 敗血症に言及していないが、心房細動は持続期間のタイプ (Paroxysmal/persistent/Permanent) によらず、CHADs/CHADsVasc を用いたリスク評価で抗凝固療法の適応を判断すると記載
- 48時間を超えて持続した心房細動のcardioversionには血栓塞栓症リスクから抗凝固療法を勧めている

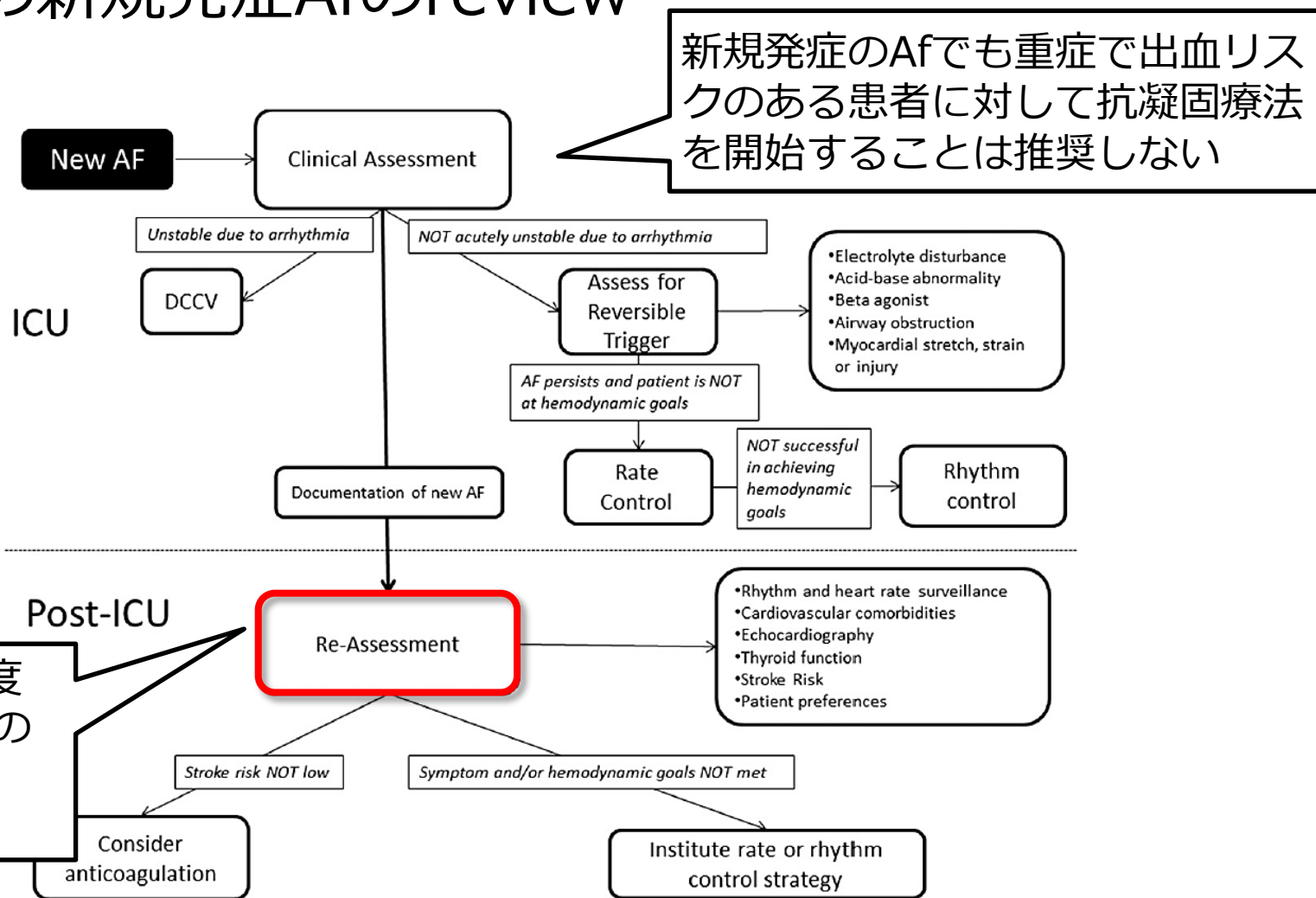


European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429
Circulation. 2014;130:e199-e267
心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

敗血症の経過では循環動態が不安定になりやすい。48時間を超えたAfに除細動を行うには抗凝固が望ましく、敗血症のPafには持続期間に応じた抗凝固も考慮される

症例への適用の考察

ICUでの新規発症Afのreview



今後の展望

将来の研究が確認すべき領域は…

- ✓ 大規模RCTでの検証がのぞまれる
- ✓ 特に敗血症+Afの際のstrokeリスクを層別化し、抗凝固療法にメリットがある患者群や条件(Af持続期間など)の同定が必要
- ✓ 抗凝固療法の種類の違いによる、予防効果の差異を検証することが望まれる

EBMの実践 5steps

Step1 : 疑問の定式化

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

敗血症に合併したAfに対する抗凝固療法の有用性に疑問を持った

Step2：論文の検索

PubMedを用いた

Step3：論文の批判的吟味

フォーマットと論文の流れに沿って吟味を行なった

Step4：症例への適用

抗凝固療法は行なわず、rate controlのみ行なった

Take Home Message

- 敗血症に合併した新規発症のAfにおける、脳梗塞の短期的予防の点では、抗凝固療法にはエビデンスはない
- 脳梗塞を起こしやすい群の層別化が必要であるが、敗血症の急性期ではCHA2DS2-VAScスコアはその指標には使えない
- 敗血症にpAfを合併した場合、のちにAfに移行するリスクは高く、長期的アウトカムの悪化にもつながることから、脳梗塞のリスクにはICU退室後も評価の継続が必要である