

## JHOSPITALIST network

「入院中の高齢者への抗凝固薬の投与は  
静脈血栓症の予防にどの程度有効か」

**Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention  
of venous thromboembolism in older acute medical  
patient: randomized placebo controlled trial**

PMID 16439370



平成29年4月3日  
筑波大学附属病院総合診療グループ  
担当者 山本由布  
監修 五十野博基

## 症例提示

現在病床数が30床の病院に勤めているが、入院患者のほとんどは高齢者で、90～100歳台の方も少なくない。複数の基礎疾患を持つ脆弱な患者も多く、診療をしている中で「診断できていないだけで肺塞栓症で亡くなった患者さんもいたのではないか」という疑問が湧いた。

ICUなどではヘパリンを使用した静脈血栓予防が行われていると聞くが、一般病棟で長期臥床となる高齢者にこのような血栓予防することはどのようなメリット、デメリットがあるのだろうか。

# 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: 急性期疾患で入院し、ADLがほぼ  
寝たきりとなった患者

I: ヘパリンの皮下注射を行う

C: ヘパリン投与を行わない

O: 肺塞栓症の発症率

クリニカルクエスチョンは「治療」に該当。

# Step2 論文の検索

## ～検索の手順～

① 1次研究(primary studies)を利用した

▶ PubMed

“frail elderly” [MeSH] AND

“Venous Thromboembolism” [Mesh] AND

“prophylaxis” [All Fields]

で検索。

② ヒットした5件中、対象患者が合致しそうな3件目の

Routine pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in frail older hospitalised patients: where is the evidence?

Age Ageing. 2013 Jul;42(4):428-34

を参照した。

③選択した論文はメタ解析であり、本文中で取り上げられている3つのRCTを比較している。  
今回は、メタ解析の批判的吟味ではなく、RCTの吟味を行う。

### MEDENOX

A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793–800.

### PREVENT

Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely medical patients. Circulation 2004; 110: 874–9.

### ARTEMIS

Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–9.



④当初の疑問はヘパリン使用による介入に関してであったが、今回ヘパリンを使用している論文はなし。対象年齢と高齢患者の割合が高いものに注目し、選択した。

## Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial

Alexander T Cohen, Bruce L Davidson, Alexander S Gallus, Michael R Lassen, Martin H Prins, Witold Tomkowski, Alexander G G Turpie, Jan F M Egberts, and Anthonie W A Lensing for the ARTEMIS Investigators

*BMJ*, 2006, vol. 332 (325-9)

# Step3 論文の批判的吟味

- 論文の背景
- PICO
- 結果は妥当か
- 結果は何か

# Step3 論文の批判的吟味

- 論文の背景
- PICO
- 結果は妥当か
- 結果は何か

# 論文の背景

- ・多くの急性期疾患は、静脈血栓塞栓症の潜在的风险である。
- ・入院中に肺血栓塞栓症で亡くなる患者の多くは内科患者だが、その基礎的リスクや血栓予防の効果は不明確。
- ・フォンダパリヌクス(人工のXa因子阻害薬)は、整形外科の術後血栓塞栓症を減少させる。
- ・急性期の内科患者へのフォンダパリヌクスの効果を明らかにし、塞栓症のリスクを理解し実証するためにプラセボコントロール試験を行うに至った。

# フォンダパリヌクス

(商品名：アリクストラ<sup>R</sup> 皮下注7.5mb)

【効能・効果】(日本での適応)

急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症  
の治療

【用法・用量】

通常、成人には、フォンダパリヌクスナトリウムとして以下の用量を1日1回皮下投与する。体重50kg未満：5mg、体重50～100kg：7.5mg、体重100kg超：10mg

(添付文書より)

# Step3 論文の批判的吟味

- 論文の背景
- **PICO**
- 結果は妥当か
- 結果は何か

# 研究デザイン

8カ国35の多施設で行われた、二重盲検化されたRCT  
論文の概要は、

- P:** 急性期疾患(うっ血性心不全、急性呼吸器疾患、急性感染症、炎症性疾患)で入院した60歳以上の高齢者
- I:** ファンダパリヌクス2.5mgの皮下注射
- C:** プラセボ
- O:** efficacy: 深部静脈血栓症、症候性の血栓塞栓症  
Safety: 致死的出血、死亡

# 包含基準Inclusion criteria

- 以下の急性期疾患に罹患  
うっ血性心不全(NYHAⅢ/Ⅳ)  
慢性肺疾患がベースの急性呼吸器疾患  
急性感染症  
炎症性疾患(関節炎、膠原病、炎症性腸  
疾患など)
- 60歳以上
- 最低4日間の臥床が見込まれる



# 除外基準 Exclusion criteria

出血のリスクが高い以下の疾患や状態

- ・急性細菌性心内膜炎
- ・脳転移
- ・最近の出血性/虚血性脳卒中
- ・脳/脊髄/眼科系手術
- ・留置カテーテルや硬膜外カテーテルの使用
- ・水分補給が十分な状態でも血清Cr > 180 $\mu$ mol/l ( $\div$  2mg/dL)
- ・造影剤過敏症
- ・24時間以上の挿管管理が予想される
- ・ランダム化前48時間以内の抗血栓薬投与
- ・抗凝固薬での予防または治療が適応
- ・予測される予後が1か月未満

# 介入 Intervention

ファンダパリヌクス2.5mg + 生理食塩水0.5ml  
の皮下注射を6～14日まで毎日施行。

## 比較 Comparison

プラセボとして、生理食塩水0.5mlの皮下注射を6～14日まで毎日施行。

# 介入群、比較群の共通事項

- ・アスピリンやNSAIDsは使用しない。
- ・弾性ストッキングや理学療法は許可。
- ・血栓の有無は基本的に6～15日に両側の下肢静脈造影を行い確認した。(入院後1か月は超えないようにし、臨床的に血栓症が疑われる時は早めに行った。)
- ・症候性の肺塞栓症の診断は肺スキャン、肺血管造影、ヘリカルCT、剖検で行った。
- ・剖検をしない場合で、他の疾患では説明できない突然死は肺塞栓症とみなした。
- ・患者は1か月後までフォローされ、静脈血栓塞栓症、出血、死亡が記録された。
- ・day15以降の予防投与の継続は担当者に一任された。

# Outcome : Primary Endpoints

## Primary efficacy outcome

- ・ 6日目から15日目の間に、両下肢の静脈造影によって検出される深部静脈血栓症
- ・ 15日目までに発症する症候性の静脈血栓塞栓症

## Primary safety outcome

治療中と、治療後2日以内に起こった以下に定義される大出血

- ・ 致死的大出血
- ・ 外科的介入が必要な出血
- ・ 危険部位の出血
- ・ Hb値が2g/l以上低下する、または2単位以上の赤血球輸血が必要な出血

O

# Outcome : Secondary Endpoints

## Secondary safety outcome

- ・ 死亡
- ・ 小出血(明らかに出血しているが、大出血には合致しないもの)

# 倫理的配慮

## P1 右下段

ランダム化以前にインフォームドコンセントを書面で取得した

laxis or therapy; or life expectancy of less than one month. Written informed consent was obtained from the patients before randomisation.

## P4 右上段

全ての施設の倫理委員会でプロトコールに関する承認を得た

Ethical approval: The institutional review boards of each centre approved the protocol.

# Step3 論文の批判的吟味

- 論文の背景
- PICO
- 結果は妥当か
- 結果は何か



# 結果は妥当か

- ◎ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか  
患者はランダム割り付けされていたか  
ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか  
既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か
- ◎ 研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか  
研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)
- ◎ 研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか  
追跡は完了しているか=追跡率・脱落率はどうか  
患者はIntention to treat解析されたか  
試験は早期中止されたか

◎介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか

Patients were randomly assigned by investigators to receive once daily subcutaneous injections of either 2.5 mg fondaparinux sodium (Arixtra; GlaxoSmithKline) or placebo, within 48 hours of admission to hospital. Randomisation was carried out using a

→ランダム割り付けされている

◎ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか

ランダム割り付けは隠蔽化されていたか

of admission to hospital. Randomisation was carried out using a predefined central randomisation list, balanced in blocks of four. The code was revealed to the investigators on completion of the study.

→ 中央割り付け・4ブロック法

◎ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか

## 既知の予後因子は群間で似ていたか

inadequate venogram (7.3%). **Baseline characteristics were similar between the two groups (table 1).**

**Table 1** Baseline characteristics of older medical patients randomised to the anticoagulant fondaparinux or placebo. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Characteristic	Fondaparinux group (n=429)	Placebo group (n=420)
Mean (SD) age (years), range	75.0 (8.3), 60 to 93	74.4 (8.3), 53 to 96*
Men	174 (40.6)	186 (44.3)
Women	255 (59.4)	234 (55.7)
Mean (SD) weight (kg), range	70.1 (15.2), 32 to 111	70.1 (16.8), 35 to 150
Mean (SD) body mass index	25.9 (5.5)	25.8 (5.7)
Reason for admission to hospital:		
Congestive heart failure (class III/IV)†	106 (24.7)	106 (25.2)
Acute respiratory disease	74 (17.2)	93 (22.1)
Acute infectious or inflammatory disease	107 (24.9)	107 (25.5)
More than one reason	142 (33.1)	114 (27.1)
Risk factors for venous thrombembolism:		
Age ≥75 years	223 (52.0)	216 (51.4)
History of venous thrombembolism‡	18 (4.2)	21 (5.0)
Previous or current cancer	62 (14.5)	69 (16.4)

\*One patient recruited out of prespecified range in placebo group (enrolled at age 53) was not included in primary efficacy population.

†According to New York Heart Association.

‡Deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

→

P値の記載はないが  
2群間に差はない

◎研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

## 研究はどの程度盲検化されていたか

**Design** Double blind randomised placebo controlled trial.

Study drugs were provided in identical boxes, consisting of 15 prefilled single dose syringes, each containing either active drug (2.5 mg fondaparinux sodium in 0.5 ml saline) or placebo (0.5 ml isotonic saline). Investigators were blinded to treatment assignment for the duration of the study.

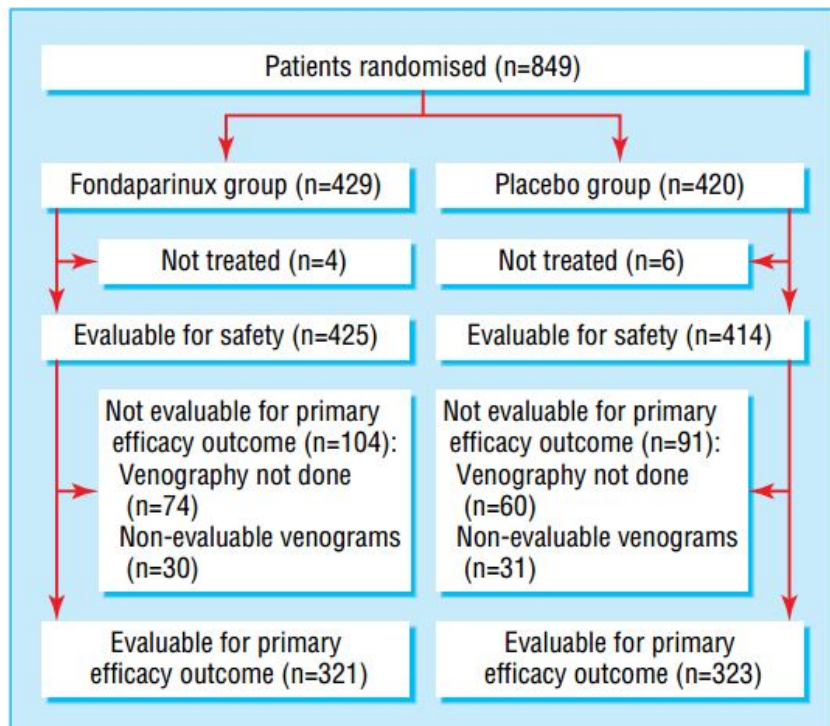
二重盲検されていると記載あり

- ・薬剤は同じ箱に入っている
- ・研究者は治療の割り付けについて研究期間は盲検化されてる

◎研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

## 追跡は完了しているか

患者は、ランダム割り付けされた集団において解析されたか



- 追跡は完了している。
- 途中で治療方法の変更はなく、割り付けされた集団で解析されている。
- ただし、Primary efficacy outcomeの解析対象は、介入群321人、比較群323人と追跡からの脱落者がそれぞれ25%、23%いる。  
静脈造影を未施行の理由は記載が無い。

Fig 1 Flow of patients through trial

◎研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

## 試験は早期中止されたか

analysis. Treatment lasted for a median of 7 days (range 1-15 days) in the fondaparinux group and 7 days (range 1-13 days) in the placebo group. A total of 644 patients (75.9%) were available

早期中止はされていない。

# Step3 論文の批判的吟味

- 論文の背景
- PICO
- 結果は妥当か
- 結果は何か



# 結果は何か

- ◎ 治療効果の大きさはどれくらいか  
RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか
- ◎ 治療効果の推定値はどれくらい精確か  
上記それぞれの95%CI区間の範囲は適切か  
・ 広すぎないか

# ◎ 治療効果の大きさはどれくらいか

## RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

**Table 2** Venous thromboembolic events in older (≥60 years) medical patients randomised to the anticoagulant fondaparinux or placebo. Values are numbers unless stated otherwise

Primary efficacy outcome	Fondaparinux group	Placebo group
Venous thromboembolic events:		
Any	18	29
Proximal deep vein thrombosis	5	7
Distal deep vein thrombosis	13	22
Symptomatic deep vein thrombosis	0	0
Non-fatal pulmonary embolism	0	0
Fatal pulmonary embolism	0	5
Total No (%)	18/321 (5.6)	34/323 (10.5)
No (%) of any symptomatic venous thrombembolism up to day 32:		
Symptomatic deep vein thrombosis	0	0
Non-fatal pulmonary embolism	1	4
Fatal pulmonary embolism	3	7
Total No (%)	4/429 (1)	11/420 (3)

① 静脈造影で検出される  
深部静脈血栓症

② 症候性の血栓塞栓症

Primary outcomeは  
①+②

	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	18	313	321
対照群	34	294	323

# Primary Endpoint

-両下肢の静脈造影によって検出される深部静脈血栓症・症候性の深部静脈血栓症-  
介入群18(5.6%), 対照群34(10.5%)

	Outcome (+)	Outcome (-)	
介入群	18	313	321
対照群	34	294	323

- ▶ RR(相対リスク) =  $5.6/10.5=0.533$  53.3%
- ▶ RRR(相対リスク減少) =  $1-5.6/10.5=0.47$  47%
- ▶ ARR (絶対リスク減少) =  $0.105-0.056 = 0.049$   
4.9%
- ▶ 点推定ではNNT =  $100 \div 4.9 = 20.4$

## ◎ 治療効果の大きさはどれくらいか

### 治療効果の推定値はどれくらい精確か

Primary Endpoint

-両下肢の静脈造影によって検出される深部静脈血栓症・  
症候性の深部静脈血栓症-

介入群18(5.6%), 対照群34(10.5%)

①	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	18	313	321
対照群	34	291	323

- ▶ RR =53.3% [95%CI 30.7-92.3%]
- ▶ RRR=47% [95%CI 7.7-69.3%]
- ▶ ARR=4.9% [95%CI 0.73-9.1%]
- ▶ NNT=20.4 [95%CI 10.9-136.8]

# 副作用の大きさはどれくらいか

## Primary safety outcome

致死出血、外科的介入が必要な出血、危険部位の出血、Hb値が2g/l以上低下又は2単位以上の輸血が必要な出血

**Table 3** Bleeding complications during study treatment of older ( $\geq 60$  years) medical patients randomised to the anticoagulant fondaparinux or placebo

Bleeding complication	Fondaparinux group (n=425)	Placebo group (n=414)
Major bleeding:		
Fatal	0	0
Requiring surgical intervention	0	0
In a critical location	0	0
Overt bleeding plus a decrease in haemoglobin concentration $\geq 20$ g/L (<48 hours) or transfusion of $\geq 2$ units	1	1
Total No (%)	1 (0.2)	1 (0.2)
Minor bleeding	11 (2.6)	4 (1.0)

	Outcome(+)	Outcome(-)	
介入群	1	424	425
対照群	1	413	414

→副作用は両者で差はなかった

# 結果を言葉にする

- ファンダパリヌクスを20人に使用すると、1人の静脈造影で検出される深部静脈血栓症や症候性の深部静脈血栓症を避けられる(NNT)
- ファンダパリヌクスによって静脈造影で検出される深部静脈血栓症や症候性の深部静脈血栓症は47%減少する(RRR)
- 大出血の副作用は、両者で差はなかった。

# Step4 症例への適用

## ◎結果を患者のケアにどのように適用できるか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか  
患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか  
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

# 研究患者は自身の診療における 患者と似ていたか

- ・ Baselineのうち、平均年齢は自分が診療している患者のほうが高い
- ・ 入院期間の記載はないが、当院の入院患者は長期入院が多く、15日以内の治療結果では判断できない事も多い。
- ・ Inclusion criteria、exclusion criteriaは大きな違いはなし



# 患者にとって重要なアウトカムは すべて考慮されたか

今回のprimary efficacy endpointは、

- ①静脈造影で検出可能な深部静脈血栓症、
- ②症候性の血栓塞栓症 の複合エンドポイントである。

患者にとって重要な②が評価されている。

エンドポイント①は、患者の体調、機能、生存に関する直接的指標にとって代わる、検査結果を使用した代理エンドポイントである。しかし、静脈造影での血栓の検出は、臨床的に問題となる静脈血栓塞栓症と強い関連があると考えられる。そのため、この代理エンドポイントを意思決定の根拠として使用することは妥当と考えられる。

## 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①

- ・ 出血に関する副作用の発生率に差はない
- ・ ファンダパリヌクス(アリクストラ2.5mgが2207円) を1日1回、6～14日間投与した場合  
予防に必要なコスト  
= 1日の費用×期間×NNT  
= 2207X(6～14日)X20.4  
= 270,137～630,319円  
(後期高齢者はここから1割負担)

## 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②

- ・ NNTは20.4、6日間の治療で考えた場合は27万で血栓症が一人減らせる。  
→短期間の入院患者には治療の利益はあると感じたが、長期入院患者に継続する場合はコストや、皮下注射という患者負担への考慮が必要である。

# Step5 1-4の見直し

# Step5 1-4の見直し

定式化した疑問に完全に合致する論文を見つけることが出来なかったため、対象が高齢者という点を優先し、ファンダパリヌクスを使用した研究を選択した。

二重盲検やランダム化はきちんと行われていたが、脱落者が多く、脱落後の各群のベースラインが同等かどうかは不明であった。

介入群では優位差をもって治療効果が認められ、副作用は両群で差はなかった。複合エンドポイントや代理エンドポイントを使用しているが、結果を意思決定の根拠として使用することは妥当と判断した。

症例への適応を考える際に、日本ではファンダパリヌクスが予防薬として使用できない事、自分が見ている患者のほうが平均年齢が高い事、長期入院が多いため予防を行う場合は長期に及んでしまう事などが考慮する点として考えられた。

# 論文のまとめ

急性疾患で入院した高齢者で、静脈造影で検出できる深部静脈血栓症や症候性の肺塞栓症が起こるリスクは10.5%程度ある。

ファンダパリヌクス2.5mgの皮下注射を6~15日間毎日行くと、これらの発症を47%減少させた。20人を予防投与することで、一人の発症を避けられる。出血の副作用に差は認めなかった。

# 論文を読んで

日本ではアリクストラを血栓症予防に用いることはできない。予防のために代替品を使うとなるとヘパリンである。プラセボ群のデータから、急性疾患で入院した患者に15日以内に血栓塞栓症が起こるリスクは10%前後、その中でも致命的な肺塞栓症を起こすリスクは1.5%と、無症候性の血栓症が多い印象であった。

当院はベースのADLがより低いと思われる超高齢者が多く、長期入院も多いため、血栓症のリスクはさらに高いと考えられる。しかしこれらの患者に全員ヘパリンなどの予防投与を長期で行う事はコスト、患者負担の面から現実的とはいえない。

血栓塞栓症発症のリスクを意識し、日々入院患者の診療を行っていくことや、よりリスクが高いと思われる患者に対して限定的にヘパリンの投与(方法や量は別で検討が必要だが)を行うことは意味があるかもしれないと感じた。