

# **JHospitalist Network**

## **Journal Club**

### **透析患者の心房細動に 抗凝固療法は必要？**

五島中央病院

作成者：南里 大樹

監修：宮崎 岳大

# 症例：73歳男性

2型糖尿病と診断され、20年が経過している  
糖尿病腎症で3年前より維持透析中である  
動悸を主訴に外来を受診し、心電図で心房細動を認めた  
CHA2DS2-VAScスコアは3点である

研修医：「心房細動なので抗凝固療法をしようと思います」

指導医：「透析患者の心房細動では抗凝固療法は  
薦められていないんだよ」

研修医：「えっ！……そうなんですか」

# 臨床的疑問

透析患者の心房細動に  
抗凝固療法は  
なぜ推奨されていないのだろうか？

# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# 患者のPICO

- P : 心房細動を発症した透析患者
- I : 抗凝固療法をする
- C : 抗凝固療法をしない
- O : 脳梗塞の発症を予防する

# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# ガイドラインを調べてみた

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告)

## 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)

Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013)

日本の心房細動ガイドライン  
透析患者の心房細動に対しては記述がなかった



ガイドラインを調べてみた

Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2015

脳卒中治療ガイドライン 2015

---

[追補 2017]

日本の脳卒中ガイドラインにも記述はなかった

# 欧州の心臓学会

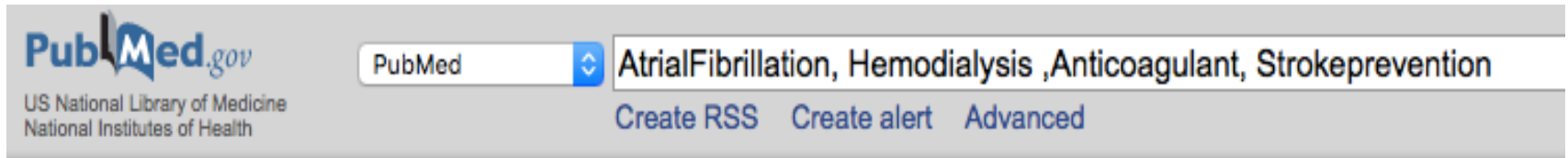
**2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS**



抗凝固薬の使用も推奨も反対もせず  
さらなるエビデンスの創出が必要と記載されている

# PubMedを調べてみた

心房細動を有する透析患者を対象とした  
RCTは存在せず、下記の項目で検索してヒットした  
後ろ向きコホートの論文を調べてみることにした



- ☐ [Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study.](#)

7.

Yoon CY, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK, Kim H, Park S, Yun HR, Jung SY, Oh HJ, Park JT, Han SH, Kang SW, Kim C, Yoo TH.

**Stroke.** 2017 Sep;48(9):2472-2479. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017114. Epub 2017 Aug 11.

PMID: 28801476

[Similar articles](#)

# Stroke

---

## **Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis A Nationwide Population-Based Study**

Chang-Yun Yoon, MD\*; Juhwan Noh, MD\*; Jong Hyun Jhee, MD; Tae Ik Chang, MD, PhD;  
Ea Wha Kang, MD, PhD; Youn Kyung Kee, MD; Hyoungnae Kim, MD; Seohyun Park, MD;  
Hae-Ryong Yun, MD; Su-Young Jung, MD; Hyung Jung Oh, MD, PhD;  
Jung Tak Park, MD, PhD; Seung Hyeok Han, MD, PhD; Shin-Wook Kang, MD, PhD;  
Changsoo Kim, MD, PhD; Tae-Hyun Yoo, MD, PhD

***Stroke. 2017;48:2472-2479.***

# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# 論文の背景

世界中で透析患者が増加している

現在、米国：約68万人、韓国：約8万人が透析を受けており、毎年、米国：12万人、韓国：1万人が新たに透析導入されている

心房細動は、透析患者では最も多い不整脈であり一般人口よりも有病率が高い

# 論文の背景

透析患者の心房細動の有病率: 22.2%

心房細動の新規発症

透析導入1年以内: 11.3%

透析導入10年以内: 14.5%

透析患者は、塞栓、出血が生じやすいが、塞栓症の予防のための抗凝固療法の効果については、はっきりわっていない。

# 論文の背景

一般人口の心房細動患者には塞栓の予防のため  
ワーファリンの使用が推奨されている

これまでの研究

透析患者に、ワーファリンを使用することの有用性  
は示されておらず、むしろ脳出血を増加させた



# 論文の背景

心房細動患者の抗凝固療法の有効性を評価した大規模な無作為化試験のほとんどが末期腎疾患を除外したため、**透析患者の抗凝固療法の有用性の明確な証拠はない**

この研究の目的

**透析を受けている心房細動患者におけるワーフアリン使用の効果を解明することである**

# 論文のPICO

P : 心房細動を有する透析患者

I : ワーファリンを内服している

C : ワーファリンを内服していない

O : 急性心筋梗塞、虚血性脳梗塞  
末梢血管疾患、出血性脳卒中  
消化管出血の発症率

# 参加概要

## Inclusion criteria

2009年1月1日～2013年12月31日

国民健康情報サービスに加入した韓国人

国民健康保険請求データベースから抽出した心房細動を有する透析患者

## Exclusion criteria

僧帽弁手術例または弁膜症の既往がある人

フォローアップ開始後14日以内に主要アウトカムが発症

# Outcome

アウトカムはイベント

(急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、末梢動脈疾患、出血性脳卒中、消化管出血)が発生した日付として定義された。

各被験者はアウトカム発症日または研究期間の終わり(2013年12月31日)まで追跡された

# 倫理的配慮

ヘルシンキ宣言に従って調査が行われ、  
延世大学保健システム臨床試験センター  
の倫理委員会の承認を得ている

# 論文の研究の確認

後方視的コホート研究である

コホートの定義：事前に危険因子が測定されている  
研究対象者の集団を研究者の手で何ら介入を加える  
ことなく一定期間にわたってフォローアップしてア  
ウトカムの発生をみる

後方視的コホートではアウトカムが発生した後で  
研究計画が作られ、あらためてデータの収集が行  
われるもの

# コホート研究チェックリスト

1. どのような比較がなされているか
2. 比較は臨床的な意義があるか
3. 選択バイアスとなり得る因子はなにか
4. 交絡を同定する努力はなされているか
5. 比較対照群における交絡の分布に関する情報はあるか
6. 解析方法は明確に記載されているか
7. 結果は妥当か

# 1.どのような比較がなされているか

ワーファリン使用群と、ワーファリン未使用群で  
年齢・性別・病歴・投薬・CHA2DS2-VAScおよび  
mHAS-BLEDスコアを用いてプロペンシティスコア  
マッチングを行った

アウトカムに関して多変量解析を用いてリスク因子  
を調整している

主要アウトカムは急性心筋梗塞、虚血性脳卒中  
末梢動脈疾患、出血性脳卒中、消化管出血



## 2.比較は臨床的な意義があるか

死亡率といったハードエンドポイントではないが、  
急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、末梢動脈疾患  
出血性脳卒中、消化管出血といった抗凝固薬の  
使用の上で、臨床的に重要なアウトカムである

### 3. 選択バイアスとなり得る因子はあるか

後方視的研究であり、**選択バイアスは避けらず**  
抗凝固薬を使用するかは主治医の方針による

両群を**年齢・性別・病歴・投薬・CHA2DS2-VASc**  
**mHAS -BLEDスコア**の5つの因子で調整しており、  
アウトカムについては多変量解析を用いて他のリ  
スク因子の調整を行なっているのでバイアスは最  
小限に抑えられている

## 4.交絡となり得る因子を同定する努力 はなされているか

ベースラインではワーファリン群は、高齢・男性・DM・  
高血圧・スタチン・RAS阻害薬・利尿薬の頻度が高く、  
CHA2DS2-VASCスコアの点数も高かった

また、非使用者では肝硬変の既往・抗血小板薬の数が有意に高く、マッチングにおいて上記のベースライン  
差をプロペンシティスコアで均等化した



ワーファリン群：2921例、未使用群：7053例

プロペンシティスコアでマッチしたのは各々2774例

# 5.両群の交絡の分布に関する情報はあるか

| Baseline Characteristics of Subjects |                   |                                     |                                  |            |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|------------|
| Variables                            | Total<br>(n=9974) | Warfarin Nonuser<br>(n=7053, 70.7%) | Warfarin User<br>(n=2921, 29.3%) | P<br>Value |
| Age, y                               | 66.6±12.2         | 66.1±12.6                           | 67.8±11.0                        | <0.001     |
| Male, n (%)                          | 5806<br>(58.2)    | 4056 (57.5)                         | 1750 (59.9)                      | 0.027      |
| Comorbidities, n (%)                 |                   |                                     |                                  |            |
| Diabetes<br>mellitus                 | 3788<br>(38.0)    | 2529 (35.9)                         | 1259 (43.1)                      | <0.001     |
| Hypertension                         | 8201<br>(82.2)    | 5589 (79.2)                         | 2612 (89.4)                      | <0.001     |
| Liver cirrhosis                      | 704 (7.1)         | 538 (7.6)                           | 166 (5.7)                        | 0.001      |
| Malignancy                           | 2541<br>(25.5)    | 1814 (25.7)                         | 727 (24.9)                       | 0.386      |
| Medications, n (%)                   |                   |                                     |                                  |            |
| Aspirin                              | 5251<br>(52.6)    | 3949 (56.0)                         | 1302 (44.6)                      | <0.001     |
| Other<br>antiplatelet                | 2910<br>(29.2)    | 2161 (30.6)                         | 749 (25.6)                       | <0.001     |
| Statin                               | 3969<br>(39.8)    | 2563 (36.3)                         | 1406 (48.1)                      | <0.001     |
| RASB                                 | 5895<br>(59.1)    | 3947 (56.0)                         | 1948 (66.7)                      | <0.001     |
| CCB                                  | 5156<br>(51.7)    | 3637 (51.6)                         | 1519 (52.0)                      | 0.692      |

| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -<br>VASC, n (%)   |                |             |             | <0.001 |
|-----------------------------------------------------|----------------|-------------|-------------|--------|
| 0                                                   | 213 (2.1)      | 189 (2.7)   | 24 (0.8)    |        |
| 1                                                   | 1084<br>(10.9) | 876 (12.4)  | 208 (7.1)   |        |
| 2                                                   | 2125<br>(21.3) | 1592 (22.6) | 533 (18.2)  |        |
| 3                                                   | 2663<br>(26.7) | 1834 (26.0) | 829 (28.4)  |        |
| 4                                                   | 2246<br>(22.5) | 1508 (21.4) | 738 (25.3)  |        |
| 5                                                   | 1326<br>(13.3) | 851 (12.1)  | 475 (16.3)  |        |
| 6                                                   | 317 (3.2)      | 203 (2.9)   | 114 (3.9)   |        |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -<br>VASC>3, n (%) | 3889<br>(39.0) | 2562 (36.3) | 1327 (45.4) | <0.001 |
| HAS-BLED,* n<br>(%)                                 |                |             |             | 0.034  |
| 1                                                   | 453 (4.5)      | 388 (5.5)   | 65 (2.2)    |        |
| 2                                                   | 2027<br>(20.3) | 1468 (20.8) | 559 (19.1)  |        |
| 3                                                   | 3756<br>(37.7) | 2481 (35.2) | 1275 (43.6) |        |
| 4                                                   | 3551<br>(35.6) | 2573 (36.5) | 978 (33.5)  |        |

表1にまとめられている

## 6.解析方法は明確に記載されているか

- ・連続変数

t検定・Mann-whitney U検定のいずれかを使用

- ・カテゴリ変数

McNemar検定を用いて2群間のベースライン共変量の  
バランスを評価

- ・アウトカム

ワーファリンと有害な臨床事象の発生との関連

Cox比例ハザードモデルを用いて評価

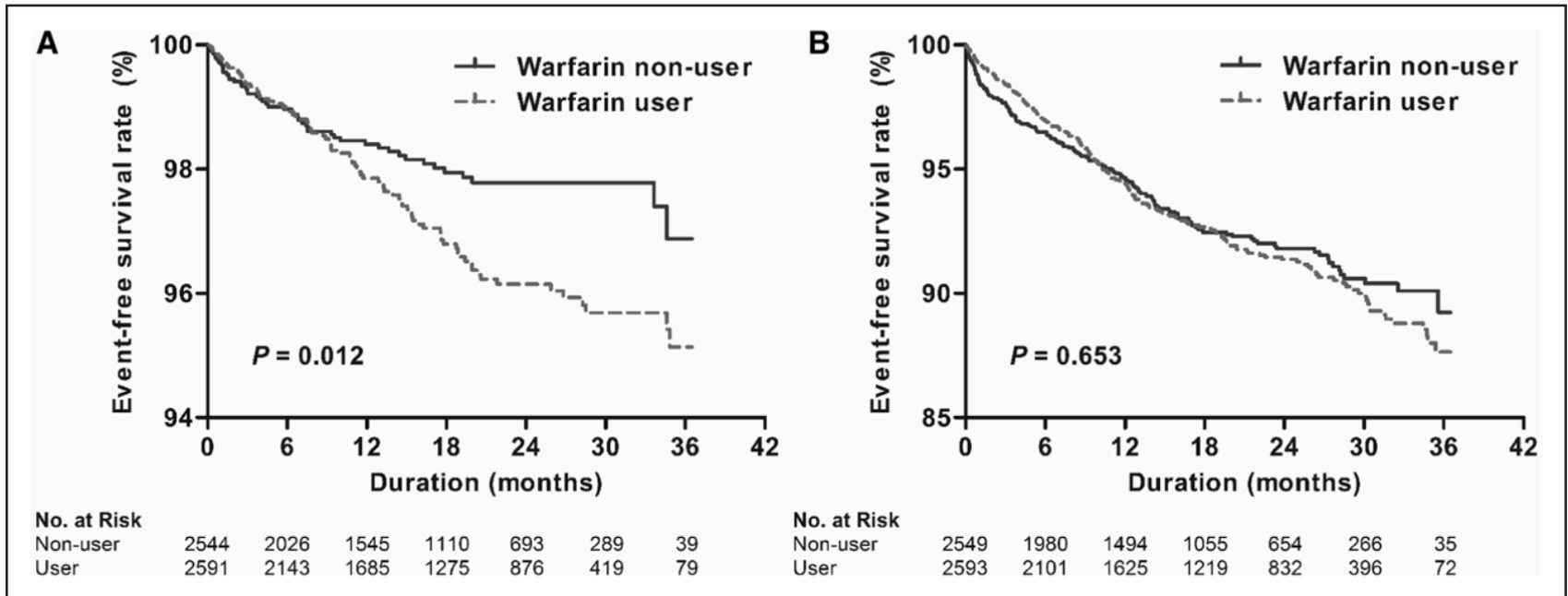
# 結果は妥当か

| Events, n (%)             | Overall           |                                     |                                  |         | Propensity-Matched |                                     |                                  |         |
|---------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------|
|                           | Total<br>(n=9974) | Warfarin Nonuser<br>(n=7053, 70.7%) | Warfarin User<br>(n=2921, 29.3%) | P Value | Total<br>(n=5548)  | Warfarin Nonuser<br>(n=2774, 50.0%) | Warfarin User<br>(n=2774, 50.0%) | P Value |
| Thromboembolic events     |                   |                                     |                                  |         |                    |                                     |                                  |         |
| Myocardial infarction     | 922 (9.2)         | 636 (9.0)                           | 286 (9.8)                        | 0.225   | 524 (9.4)          | 259 (9.3)                           | 265 (9.6)                        | 0.783   |
| Ischemic stroke           | 678 (6.8)         | 457 (6.5)                           | 221 (7.6)                        | 0.050   | 405 (7.3)          | 201 (7.2)                           | 204 (7.4)                        | 0.877   |
| Peripheral artery disease | 423 (4.2)         | 282 (4.0)                           | 141 (4.8)                        | 0.062   | 246 (4.4)          | 113 (4.1)                           | 133 (4.8)                        | 0.192   |
| Hemorrhagic events        |                   |                                     |                                  |         |                    |                                     |                                  |         |
| Hemorrhagic stroke        | 227 (2.3)         | 138 (2.0)                           | 89 (3.0)                         | 0.001   | 134 (2.4)          | 50 (1.8)                            | 84 (3.0)                         | 0.003   |
| Gastrointestinal bleeding | 686 (6.9)         | 471 (6.7)                           | 215 (7.4)                        | 0.220   | 390 (7.0)          | 183 (6.6)                           | 207 (7.5)                        | 0.208   |

心筋梗塞、虚血性脳梗塞、末梢動脈疾患は減少せず、出血性脳卒中が有意に増加した

消化管出血は増加しなかった

# 7.結果は妥当か



**Figure 2.** Kaplan–Meier plots for event-free survival from hemorrhagic outcomes, including hemorrhagic stroke (A) and gastrointestinal bleeding (B) between warfarin nonuser and user groups in the propensity-matched cohort.

A) 出血性脳卒中が有意に増加した  
B) 消化管出血は増加しなかった

# Limitation

血液透析患者のみがこの研究に含まれており、**腹膜透析**を受けている患者は考慮されていない

データベースが**死亡率に関連していない**ため、  
血栓塞栓症または出血性事象が致命的であったかどうかを判断することは困難である

**PT-INR**の推移はみていない



# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# 研究患者と自分の患者との相違

心房細動を有する透析患者であり、  
弁膜症や弁膜症手術の既往もなく  
研究の患者との相違はない

# 患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか

死亡率といった、最重要アウトカムに対しての考慮はないが、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、末梢動脈疾患、出血性脳卒中、消化管出血といった抗凝固薬を使用する上で重要なアウトカムは考慮されており、患者の予後に大きな影響をもたらすものは網羅されている

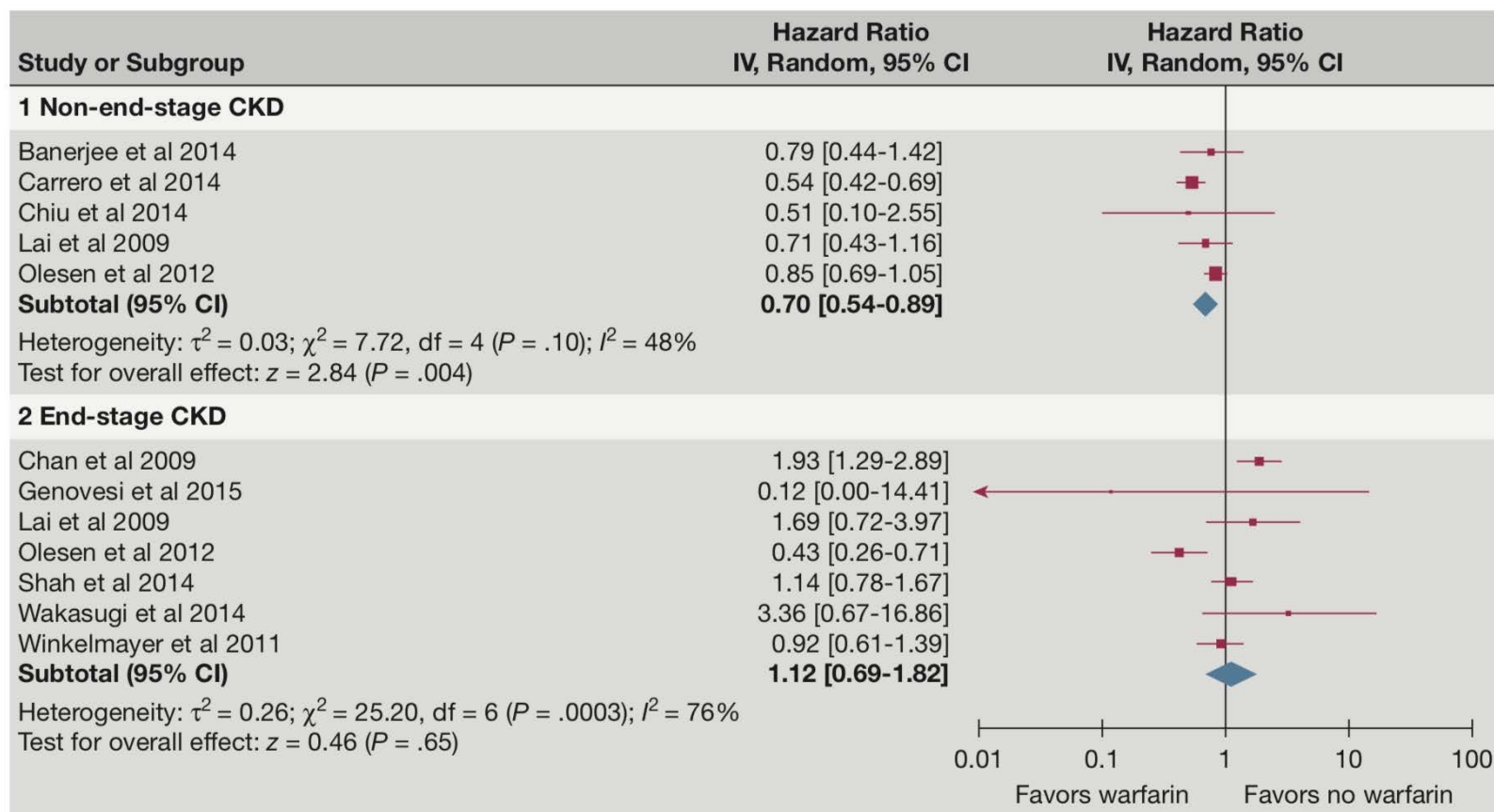
# 本研究の臨床への一般的適応

出血性脳卒中を有意に増やし、虚血性脳梗塞や心筋梗塞は減らさないという結果が示された

同じアジア人のデータであるので、日本人でも同様に心房細動を有する透析患者への抗凝固薬の投与は控えたほうがいいかもしれない

心房細動を合併した透析患者を対象に、ワーファリンの投与の有無で出血性合併症と塞栓症を比較する多施設無作為比較試験のAVKDIAL試験が行われており、2023年に試験終了予定であり、その解析結果が待ち望まれる

# 過去のメタ解析より



今回の研究結果と同様に、心房細動がある透析患者にワーファリンを使用すると出血性合併症を増加させ、脳梗塞、血栓塞栓症の抑制効果がなかった

# EBMの5つのステップ

1. 患者さんの問題を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

# Step1から4の評価

## STEP1 患者の問題を定式化

心房細動を有する透析患者に抗凝固療法は有用か

## STEP2 問題についての情報を収集

Pubmed を用いて該当の論文の検索ができた

## STEP3 情報の批判的吟味

後ろ向きコホート研究であるが、多変量解析による調整がなされており、バイアスは最小限に抑えられている

## STEP4 情報の患者への適応を検討

研究の患者と同じであり、抗凝固薬を使用するかどうかの大きな指針となった

# まとめ

- 透析患者では心房細動に対するワーファリンの使用は出血性脳卒中を増やし、虚血性脳梗塞や心筋梗塞は減らさないという結果であった
- CHA2DS2-VAScスコアの高い患者でも同様にワーファリンの有効性は乏しかった
- 心房細動を有する透析患者には抗凝固薬の使用は控えた方がいいかもしれない
- AVKDIAL試験の結果が待ち望まれる！