

Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19

Al-Samkari H, Gupta S, STOP-COVID investigators, et al. Ann Intern Med, 2021

DOI: 10.7326/M20-6739

全文 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863679/pdf/aim-olf-M206739.pdf>

ICUに入室した重症 COVID-19患者における静脈血栓塞栓症と大出血、 早期の抗凝固療法の効果についての大規模観察研究

目的と方法:

COVID-19の患者では、静脈血栓塞栓症 (VTE) や回路凝固などの凝固能亢進が重症化と関連すると言われているが、これまでのデータは殆どが単施設からの報告に限られていた。本研究は2020年3月4日から4月11日の間に米国内67施設で、ICUに入室した重症 COVID-19患者 (3,239名) を対象とした観察研究である。ICU入室後14日以内の VTE および大出血の発生率を評価し、かつ早期 (ICU入室2日以内) の抗凝固療法の効果を検討した。

結果:

67施設3,239名の対象患者の、年齢中央値は61歳 (四分位範囲; IQR, 53 - 71歳)、男性は2,088例 (64.5%)、2,132名 (65.8%) が ICU 第1日目に人工呼吸管理を受けていた。204名 (6.3%) の患者が ICU 入室14日以内に VTE を発症し、90名 (2.8%) の患者が大出血イベントを発症した。VTE の独立した予測因子は、男性であること (OR 1.60 [CI, 1.13 - 2.27]) と、ICU 入室時の D-ダイマー値が高いこと (OR 1.79 [CI, 1.14 - 2.81]) であった。全施設において、enoxaparin 40 mg/日皮下注もしくは未分画ヘパリン 5000単位 2 - 3回/日皮下注以上の抗凝固療法が施行されていた。観察研究でありながら、理想的な臨床試験 (RCT) をイメージして模倣する Target trial emulation の手法 [1] を用いた結果、対象となった2,809人の患者のうち、384人 (11.9%) が早期 (ICU 1日目開始231名、2日目開始153名) に抗凝固療法を受けた。中央値27日間の追跡期間中、早期に治療的抗凝固療法を受けた患者の死亡リスクは、受けなかった患者と同程度であった (ハザード比、1.12 [95%CI, 0.92 - 1.35])。

要約作成者のコメント:

COVID-19では VTE のリスクが高いことが知られている。11のコホート研究を検討した既報のメタ解析 [2] でも入院 COVID-19患者の VTE 発症率は23.9% [95%CI 16.2 - 33.7] と報告されている。そのため、VTE に対する経験的な抗凝固療法が、世界中で行われている現状がある。実際に本研究でも、全体で3,239名中1,412名 (43.6%) が ICU 入室後14日以内に抗凝固薬療法を受けており、開始までの中央値は3日 (IQR 1 - 7) であった。もっとも本研究では、14日以内の VTE 発症率は6.3%であった。一方で大出血の発生率は VTE の半分であったが、28日後の死亡率は大出血患者の方が高く (62.2% vs. 38.2%)、大出血の2/3は抗凝固療法を受けている患者で発生していた。死亡リスクについての検討は、早期 (本研究の定義では ICU 入室2日以内) の抗凝固薬療法を支持しない結論となった。もちろん、本試験はあくまで観察研究であるため、残余交絡の可能性を排除することは出来ない。重症 COVID-19患者に対する抗凝固薬療法の、無作為比較試験 (RCT) の必要性がより強調されている。

参考文献:

1. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. Am J Epidemiol. 2016;183(8):758-64.
2. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(8).