

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Relationship between the degree of renal dysfunction and the safety and efficacy outcomes in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants
別タイトル	高度腎機能障害を伴う心房細動患者の直接抗凝固薬の安全性、有効性の評価
作成者（著者）	和田, 遼
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：諸井雅男 / タイトル：Relationship between the degree of renal dysfunction and the safety and efficacy outcomes in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants / 著者：Ryo Wada, Masaya Shinohara, Rine Nakanishi, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Takanori Ikeda / 掲載誌：Journal of Arrhythmia / 巻号・発行年等：37(1): 88-96, 2021 / 本文ファイル：出版者版
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第998号
学位記番号	甲第686号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/10.1002/joa3.12493
その他資源識別子	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/joa3.12493
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD13883116

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

和田 遼より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 686 号

学位申請者 : 和 田 遼

学位論文 : Relationship between the degree of renal dysfunction and the safety and efficacy outcomes in patients with atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants

(高度腎機能障害を伴う心房細動患者の直接抗凝固薬の安全性、有効性の評価)

著 者 : Ryo Wada, Masaya Shinohara, Rine Nakanishi, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Journal of Arrhythmia

論文内容の要旨 :

【背景】心房細動 (Atrial Fibrillation: AF) は高齢化社会における現代で、加齢とともに保有率が増加しており、日常診療で最も目にする不整脈である。AF に対する虚血性脳卒中の予防として、直接経口抗凝固剤 (Direct Oral Anticoagulant: DOAC) を用いた抗凝固療法は標準治療となっている。すべての DOAC の排泄経路としては腎臓での排泄が大きく関与しており、DOAC を開始する際は腎機能に考慮する必要がある。第Ⅲ相試験でのメタ解析では、DOAC が適切な用量調節されたワルファリンと同等の安全性、有効性であることが示されている。しかし、高度腎機能障害を伴う心房細動患者に関しては、抗凝固薬による安全性と有効性に関しては臨床報告が十分になされていない。そこで、DOAC が新規に導入された心房細動を有する患者を対象とし、その中で高度、中等度腎機能障害、正常腎機能の3群に分け、腎機能別に安全性として出血イベント、有効性として脳梗塞を含めた塞栓症の有無、そのリスク因子に有意差があるかを評価することを目的とした。

【対象】2014年8月から2017年12月までの間、東邦大学医療センター大森病院において、新規にDOAC (リバロキサバン、アピキサバンまたはエドキサバン) を処方されたAF患者894例を対象に行った。日本で使用されるDOACの中で、CrCl <30ml/分患者へのダビガトランの処方は禁忌である理由から対象から除外した。

【方法】各DOACは服用ガイドラインに則り、リバロキサバンは通常1日1回15mg/日、(CrCl 15-49ml/分の患者は10mg/日)、

アピキサバンは通常 10mg/日 (以下の基準の 2 つ以上をもつ患者では 5mg/日: 80 歳以上、60kg 未満、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上)、またはエドキサバンは通常 60mg/日 (60kg 患者未満、または CrCl 15-49ml/分の患者は 30mg/日) とした。CCr は Cockcroft-Gault 方程式により計算した。本研究の安全性に関する主要評価項目は、大出血 (Major Bleeding: MB) の発生率、有効性に関する主要評価項目は、虚血性脳卒中と全身性塞栓からなる血栓塞栓症イベント (Thromboembolic Events: TE) の発生率と定義した。MB は致命的な出血、重要器官の出血、2 単位以上の輸血または 2g/dl 以上の減少したヘモグロビンレベルと定義した。また TE は、24 時間以上続く突然発症の神経症状と定義した。本研究で腎機能別に CrCl \geq 50ml/分、CrCl 30-49ml/分、CrCl 15-29ml/分の 3 つの群に分け、それぞれの安全性、有効性を検討した。観察期間は MB、TE の発症、開始した抗凝固薬の終了や変更、観察期間の終了、または患者の死亡とした。

【結果】 全症例 894 例の平均年齢は 69.6 歳であり、598 人 (66.9%) は男性であった。CrCl \geq 50ml/分、CrCl 30-49ml/分、CrCl 15-29ml/分の群はそれぞれ 634 人 (70.9%)、207 人 (23.2%)、53 人 (5.9%) であった。CrCl 15-29ml/分の群でより高齢、低体重であった ($p \leq 0.001$)。また CrCl 30-49ml/分、CrCl 15-29ml/分の群で有意に CHADS₂、CHA₂DS₂-VASC スコアおよび HAS-BLED スコアは高い傾向にあった ($p \leq 0.001$)。15.6 (4.3-26.8) カ月の観察期間で、16 人 (1.4/100 人年) で MB を認めた。他の群と比較し、CrCl 15-29ml/分の群で有意に MB が多く ($n=6$, 9.0/100 人年)、 Kaplan-Meier 曲線でも MB のリスクが有意に高かった (log rank test、 $p < 0.001$)。CrCl 15-29ml/分の群において、MB の発症率はアピキサバンを処方された群がリバロキサバン、エドキサバンが処方された群より低い傾向であった ($n=2$, 4.6/100 人年、 $n=3$, 14.3/100 人年、 $n=1$, 40.0/100 人年、 $p=0.17$)。腎機能および年齢、体重、冠動脈疾患の既往、HAS-BLED スコア、悪性腫瘍の既往において Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量ロジスティック回帰分析で検討を行い、CrCl 15-29ml/分で有意に MB が多かった (Hazard Ratio (HR) : 9.76, 95% Confidence Interval (CI) : 2.69-35.5, $p < 0.001$)。一方、3 群間で TE の発症率は有意差がみられなかった。

【結論】 高度腎機能障害は DOAC を処方される AF 患者において、MB の独立した予後因子であった。一方、腎機能別に比較した TE の発生率に差は認めなかった。高度腎機能障害患者に対しては DOAC 間で MB に有意差は認めなかったが、アピキサバンで出血リスクが低い傾向にあった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 686 号	氏 名	和 田 遼
学位審査担当者	主 査	諸 井 雅 男
	副 査	杉 山 篤
	副 査	藤 井 毅 郎
	副 査	武 田 吉 正
	副 査	常 喜 信 彦
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>腎機能障害のある心房細動患者に対する直接経口抗凝固薬（DOAC）治療の臨床評価は十分に研究されていない。本研究は、重度の腎機能障害のある患者に対する DOAC の安全性と有効性を評価することを目的とした。試験デザインは単施設の後ろ向き観察研究であった。DOAC を処方された 894 人の連続心房細動患者をクレアチニンクリアランス（CrCl）値に基づいて 3 群（CrCl ≥ 50mL/min (n=634)、CrCl 30-49 mL/min (n=207)、および CrCl 15-29 mL/min (n=53)）に分類した。大出血の発生と血栓塞栓性イベントを 40 か月にわたって評価した。CrCl 15-29 mL/min の患者群では大出血の発生率は、他の患者群よりも有意に高かった（CrCl ≥ 50mL/min で 0.8/100 人年、CrCl 30-49 mL/min で 1.2/100 人年、CrCl 15-29 mL/min で 9.0/100 人年、$P < 0.001$）。一方、3 つのグループ間の血栓塞栓性イベントの発生率に差はなかった。年齢で調整された Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、CrCl 15~29 mL / min の患者群は、CrCl ≥ 50mL / min の患者群と比較して大出血の増加と有意に関連していることが明らかとなった（ハザード比：9.76、95%信頼区間：2.69-35.5、$P < 0.001$）。腎機能障害の程度が、DOAC を投与されている心房細動患者における大出血の重要な予測因子であることが日本人で初めて示された。</p> <p>2021 年 1 月 26 日に開催された学位審査会において、申請者による論文要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。腎機能低下例に対しての DOAC の容量設定が適正でない可能性があるのか、癌合併例ではどうであったのか、DOAC の容量設定の妥当性について血液検査でのモニタリングはあるのか、CrCl を 3 群に分けた根拠は何か、eGFR により腎機能を区分したときに本研究の解釈が異なる可能性についてはどうか、CrCl 15mL/min 未満の症例への DOAC 使用についての展望についてどのように考えるかなどの質問がなされた。申請者はこれらすべてに対して適切に返答した。</p> <p>腎機能障害の程度が、DOAC を投与されている心房細動患者における大出血の重要な予測因子であることが日本人で初めて示された本研究は、循環器診療において重要な情報であり、学位論文として適切であると審査委員全員により結論された。</p>		