

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

抗凝固療法施行中の腎機能の推移とその臨床経過に与える影響に関する研究

担当責任者 宮本 康二 国立循環器病研究センター 心臓血管内科医師

非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬(NOAC)投与中の心房細動患者における腎機能低下の頻度および臨床経過に及ぼす影響について検討を行った。本研究対象症例である 962 例の平均年齢は 70 ± 11 歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は 63 ± 12 kg であった。962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr ≥ 50 ml/min)が 783 例、B group (NOAC 開始時 eCCr < 50 ml/min)が 179 例であった。平均観察期間 306 ± 256 日で、A group では 5.9%の症例で腎機能の低下(eCCr < 50 ml/min)を認めた。A group を eCCr 維持群(≥ 50 ml/min: A-1 group)と eCCr 低下群(< 50 ml/min: A-2 group)に分けて検討した。A-2 group では A-1 group に比べ有意に高齢で(77 ± 8 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、体重が軽く(57 ± 8 vs. 65 ± 11 kg: $p < 0.0001$)、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(43 vs. 28%: $p < 0.05$)、およびうっ血性心不全(33 vs. 18%: $P < 0.05$)を持つ症例が多かった。A-2 group では A-1 group に比べ、NOAC 投与中の有害事象の発生が有意に多かった(39 vs. 21%: $p = 0.005$)。出血性合併症の発現率は、A-2 group 22%、A-1 group 6%と、いずれも両群間で有意差が認められた($P < 0.0001$)。抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する心房細動症例は少ない。またその腎機能低下は出血性合併症の発現につながる可能性がある。NOAC 投与前は当然であるが、投与中も腎機能を含めた定期的な検査が重要である。腎機能低下ハイリスク例では心房細動発生の検出が重要であることを示唆させる。

A . 研究目的

非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬(NOAC)投与中の心房細動患者における腎機能低下の頻度および臨床経過に及ぼす影響について検討すること。

B . 研究方法

当院にて 2011 年 4 月から 2013 年 12 月までの間に NOAC を投与された 1072 例を対象として、NOAC 投与中の腎機能の推移及び有効性・安全性に関する検討を行った。

腎機能の指標として Cockcroft-Gault 計算式による推算クレアチンクリアランス(estimated creatinine clearance: eCCr)を用いた。1072 例の中で NOAC 投与開始時に腎機能が保たれていた症例(eCCr ≥ 50 ml/min)は 893 例(83%、A group)、腎機能低下を認めていた症例(eCCr < 50 ml/min)は、179 例(17%、B group)であった。A group の中で、経過観察期間中に腎機能が保たれていた症例(eCCr ≥ 50 ml/min)を A-1 group、腎機能が低下した症例(eCCr < 50 ml/min)を A-2 group とした。なお A group のうち、NOAC 投与中の検査データが得られなかった 110 例は今回の研究から除外した。

C . 研究結果

本研究対象症例である 962 例の平均年齢は 70 ± 11 歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は 63 ± 12 kg、心房細動のタイプの内訳は発作性 59%、持続性 41%であった。血清 Cr 値は 0.87 ± 0.22 mg/dl、eCCr は 71 ± 25 ml/min であった。脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作を 31%、うっ血性心不全を 21%、高血圧症を 62%、

糖尿病を 17%に認めた。

962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr ≥ 50 ml/min)が 783 例、B group (NOAC 開始時 eCCr < 50 ml/min)が 179 例であった。B group は A group に比べ高齢で(79 ± 6 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、女性が多く(55 vs. 26%: $p < 0.0001$)、低体重(53 ± 10 vs. 65 ± 11 kg: $p < 0.0001$)であった。また B group は A group に比べ、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の既往の頻度が高く(43 vs. 29%: $p < 0.05$)、うっ血性心不全および高血圧の頻度も高かった(30 vs. 19%: $p < 0.05$ 、69 vs. 60%: $p < 0.05$)。

NOAC 開始時に腎機能が保たれていた 783 例のうち(eCCr ≥ 50 ml/min、A group)、平均観察期間 306 ± 256 日で 46 例(5.9%)の症例で腎機能の低下(eCCr < 50 ml/min)を認めた。A group を eCCr 維持群(≥ 50 ml/min: A-1 group)と eCCr 低下群(< 50 ml/min: A-2 group)に分けて患者背景を検討した。eCCr 低下群(A-2 group)は維持群に比べ有意に高齢で(77 ± 8 vs. 67 ± 11 歳: $p < 0.0001$)、体重が軽く(57 ± 8 vs. 65 ± 11 kg: $p < 0.0001$)、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作(43 vs. 28%: $p < 0.05$)、およびうっ血性心不全(33 vs. 18%: $P < 0.05$)を持つ症例が多かった。なお、eCCr は A-2 group で A-1 group に比べ低値であったが(56 ± 5 vs. 80 ± 23 ml/min: $p < 0.0001$)、血清 Cr 値には両群間に有意差を認めなかった(0.86 ± 0.18 vs. 0.83 ± 0.17)。

A groupの腎機能悪化(eCCr < 50 ml/min)に関わる単変量解析では、年齢、性別、体重、eCCr、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の既往、うっ血性心不全、CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコアおよび HAS-BLEDスコアが腎機能低下に関与していた。さ

らに、多変量解析を行った結果、腎機能低下に関わる危険因子として、高齢(オッズ比1.15、95%信頼区間 1.09-1.21、 $p < 0.0001$)、低体重(オッズ比0.91、95%信頼区間 0.87-0.95、 $p = 0.0004$)、うっ血性心不全(オッズ比2.39、95%信頼区間 1.16-4.79、 $p = 0.02$)が同定された(表4)。年齢と体重に関して腎機能悪化に関わるカットオフ値を検討するためにROC(Receiver operating characteristic curve)曲線を作成したところ、年齢に関しては72歳、体重は58kgがカットオフ値とし最も適していることが分かった。

血栓塞栓症の頻度はA-1 group (eCCr 維持群) 1%、とA-2 group (eCCr 低下群) 4%で、有意差を認めなかった。A-2 group (eCCr 低下群)ではA-1 group (eCCr 維持群)に比べ、NOAC 投与中の有害事象の発生が有意に多かった(39 vs. 21%; $p = 0.005$)。大出血の発現率はeCCr 低下群 9%、eCCr 維持群 0.1%であり($p < 0.0001$)、小出血を含めた出血性合併症の発現率は、eCCr 低下群 22%、eCCr 維持群 6%と、いずれも両群間で有意差が認められた($P < 0.0001$)。なおNOAC 開始時に腎機能低下(eCCr < 50 ml/min)を認めている症例(B group)では、有害事象の発生を29%に認め、出血性合併症を12%、大出血を2%に認めた。

D . 考察

本研究ではNOAC 投与中の心房細動患者における腎機能悪化の危険因子として、高齢、低体重、心不全が同定された。

心房細動患者の多くは高齢であり、また年齢は腎機能悪化のリスク因子として知られている。Poggioらは腎移植のドナーを対象に年齢と腎機能の関連を検討し、高齢になるほど腎機能低下の程度が大きくなることを報告した。また高齢になると糖尿病など別の腎機能悪化のリスク因子となる疾患を併存することも少なくない。

心不全が腎機能悪化のリスク因子であることは以前から報告されている。心不全患者における腎機能障害の頻度は25%程度と報告されている。心腎連関と呼ばれる病態は心臓と腎臓、それぞれの臓器障害がもう一つの臓器に対する障害を引き起こすことを意味している。心不全患者における腎機能障害の原因として、腎血流の低下、血管内皮障害、炎症、利尿剤に起因する循環血液量の減少、薬剤に起因する低血圧などが挙げられる。

慢性腎臓病のガイドラインでは腎機能悪化のリスク因子が挙げられている。Yamagataらは日本の一般住民における腎機能悪化のリスク因子として、高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、蛋白尿、血尿を報告している。一方で、心房細動患者に対して抗凝固療法を行う基準となっているCHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアの中には、高齢、高血圧、糖尿病など腎機能悪化のリスク因子ともなる因子が含まれている。すなわち、抗凝固療法が必要な心房細動患者の多くは、腎機能悪化のリスク因子を持って

いる。実際本研究では、抗凝固療法を行っている患者において、経過中の腎機能が低下する症例は少ないものではなく、その頻度は一般住民に比べて高いことが示された。また本研究では抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する症例では、出血性合併症の頻度が高いことも示された。NOAC はワルファリンと異なり定期的な血液検査によるモニタリングが不要であるといわれている。しかしながら、用量を固定した血液モニタリングのないNOACの投与は、臨床医が気づかないうちに腎機能悪化からの薬物血中濃度をきたす恐れがあり、またそれは出血性合併症の発生に結びつく可能性があることが本研究で示された。したがって、NOAC 投与前は当然であるが、NOAC 投与後においても、特に、高齢、低体重、うっ血性心不全のある症例などでは腎機能などの血液検査の定期的なフォローアップが必須である。そのような症例に対する定期的な血液モニタリングは、腎機能悪化の早期発見につながり、それによりNOACによる出血性合併症を回避できる可能性がある。なお本研究では腎機能維持群と低下群でNOAC 開始時のeCCrには差を認めたが、血清Cr値は両群間で有意差を認めなかった。したがって腎機能の評価は、血清Cr値のみで行うのではなく、eCCrを算出して行うべきである。また腎機能低下あるいは経過中に進行性に腎機能が低下する心房細動例の臨床転帰は、腎機能が保たれた症例よりも、血栓塞栓症、出血事象が多く発生していたことは、腎機能低下ハイリスク例では心房細動発生の検出が重要であることを示唆すると考えられる。

E . 結論

抗凝固療法施行中に腎機能が悪化する心房細動症例は少なくない。特に、高齢、低体重、うっ血性心不全などの症例では注意が必要である。またその腎機能低下は出血性合併症の発現につながる可能性がある。NOAC 投与前は当然であるが、投与中も腎機能や心房細動検出を含めた定期的な検査が重要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. **Miyamoto K**, Aiba T, Nakajima I, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W: Efficacy and Safety of Novel Anticoagulant Dabigatran in Clinical Practice for Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2014; 30: 58-64

2. 学会発表

1. **Koji Miyamoto**, Takeshi Aiba, Ikutaro Nakajima,

Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Shiro Kamakura, Kengo Kusano: ESC 2014 Relationship between Deteriorating Renal Function and Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients using Novel Oral Anticoagulants ESC 2014 Barcelona, Spain

2. **Koji Miyamoto**, Takeshi Aiba, Shoji Arihiro, Sayako Kotsugi, Manabu Kikyo-tani, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka, Masaharu Ishihara, Toshihisa Anzai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Kengo Kusano
Efficacy and Safety of Two Doses of Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Preserved Renal Function 日本循環器学会総会 2014 東京

1. Koji Miyamoto, Takeshi Aiba, Shoji Arihiro, Yoshihiro Kokubo, Sayako Kotsugi, Ikutaro Nakajima, Kohei Ishibashi, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka, Yoshihiro Miyamoto, Masaharu Ishihara, Toshihisa Anzai, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu, Kengo Kusano
Impact of Deteriorating Renal Function on Adverse Events in Atrial Fibrillation Patients using Novel Oral Anticoagulants, Comparing with General Population 日本循環器学会総会 2014 シンポジウム 東京

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし