

令和7年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「DPCデータを用いた入院医療の評価・検証及びDPCデータベースの利活用に資する研究」
分担研究報告書

たこつぼ心筋症患者における直接経口抗凝固薬とヘパリンの治療成績の比較

研究協力者 土方禎裕 東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 循環制御内科学 大学院生
研究代表者 伏見清秀 東京科学大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 井上紀彦 昭和医科大学 臨床疫学研究所 専任講師
東京科学大学大学院医歯学総合研究科 医療政策情報学分野 非常勤講師
国立病院機構 本部 総合研究センター 診療情報分析部 客員研究員

研究要旨

○背景と目的 たこつぼ心筋症は左室の一過性壁運動異常を特徴とし、血栓塞栓症に対して抗凝固療法が必要となることがある。しかし、この集団で直接経口抗凝固薬 (DOAC) とヘパリンの治療成績は不明であり、直接比較して明らかにすることを目的とした。

○方法 2012年4月から2021年3月までにたこつぼ心筋症と診断され、入院後2日以内にDOACまたはヘパリンによる抗凝固療法を開始した患者をDPCデータベースから抽出した。主要アウトカムは院内死亡率、副次アウトカムは虚血性イベント、出血イベント、入院期間、総入院費用とした。治療群間の比較には逆確率重み付け法 (IPTW) を用いた。

○結果 4,813例が解析対象となり、DOAC群530例、ヘパリン群4,283例であった。IPTW調整後、院内死亡率はDOAC群4.0%、ヘパリン群3.8%で同等であった (RR 1.05, 95% CI 0.59-1.88, $p=0.87$)。虚血性イベント (1.1% vs. 2.8%; RR 0.41, $p=0.067$) および出血イベント (0.2% vs 0.3%; RR 0.59, $p=0.62$) に有意差はなかった。DOAC群は入院期間が有意に短く (中央値11日 vs. 13日, $p<0.001$)、総入院費用も有意に低かった (\$5,181 vs. \$6,084, $p=0.003$)。

○結論 たこつぼ心筋症患者におけるDOACの有効性と安全性はヘパリンと差があるとはいえなかった。DOACはたこつぼ心筋症患者に対するヘパリンの代替となりうることが示唆された。しかし入院データの評価であったため、長期的な予後や転帰の検証にはNDBや電子カルテデータなど、他のデータソースとのリンケージを含めた発展的研究が求められる。

A. 背景と目的

たこつぼ心筋症は、日本語の「たこ壺」にちなんで命名された疾患で、左室の一過性壁運動異常（バルーンリング）を特徴とする。当初は良性で可逆的な病態と考えられていたが、現在では不整脈、全身性血栓塞栓症、心不全、心原性ショック、死亡などの生命を脅かす重篤な合併症と関連する疾患として認識されている。急性冠症候群を呈する患者の1-4%に発症し、死亡率は3-6%と報告されている。入院後30日以内に、7.1%の症例で重大な心臓・脳血管イベントが発生し、そのうち脳卒中と一過性脳虚血発作が最も多い。たこつぼ心筋症に対する抗血栓療法の効果については知見が非常に少ない。欧州心臓病学会の専門家コンセンサスでは、駆出率が著しく低下した患者や心尖部バルーンリングを有するハイリスク患者に対してヘパリンによる抗凝固療法が推奨されている。直接経口抗凝固薬（DOAC）であるダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンはヘパリンの代替となりうる。ヘパリンと異なり、DOACは注射や定期的なモニタリングを必要とせず、経口投与が可能で、用量調整なしに予測可能な抗凝固効果が得られる。しかし、たこつぼ心筋症に対するDOACの使用を支持するエビデンスはまだ限られている。本研究では、DOACもしくはヘパリンで治療されたたこつぼ心筋症の入院患者の予後と臨床転帰を比較することを目的とした。

B. 方法

2012年4月から2021年3月までにたこつぼ心筋症（ICD-10コードI51.8）が入院契機病名、主病名、最も医療資源を投入した病名に記録のあった患者とした。その中から、入院日に冠動脈造影検査の実施があり、入院後2日以内にDOACまたはヘパリンによる抗凝固療法を開始して少なくとも2日目まで継続し

た患者を組み入れた。除外基準は、20歳未満、心筋炎（I40）又は褐色細胞腫（D35.0）の診断、経皮的冠動脈インターベンション施行、予定入院、2回目以降のたこつぼ心筋症入院、2日目にDOACとヘパリンの両方を投与された患者とした。

主要アウトカムは院内死亡率とした。副次アウトカムは虚血性イベント（脳梗塞、一過性脳虚血発作、動脈血栓症を含む）、出血イベント（頭蓋内出血、消化管出血を含む）、輸血、入院期間、総入院費用とした。

統計解析では、治療群間のベースライン特性の差を調整するため、傾向スコアに基づく逆確率重み付け法（IPTW）を使用した。IPTW調整後のアウトカムのリスク比はポアソン回帰モデルで推定した。感度分析として1:1傾向スコアマッチングも実施した。また、心房細動を合併するたこつぼ心筋症患者コホートの個別解析も行った。解析にはR 4.3.1を使用した。

C. 結果

DPCデータベースから22,195例のたこつぼ心筋症入院患者のデータを抽出し、除外基準適用後、4,813例（DOAC群530例、ヘパリン群4,283例）が解析対象となった。

DOAC群の平均年齢は78.1歳（SD 9.4）で、ヘパリン群の74.4歳（SD 11.2）より高齢であった。心房細動の有病率はDOAC群53.2%、ヘパリン群7.0%であった。DOAC群はヘパリン群と比較して、強心薬、酸素療法、人工呼吸器、ICU入室などの医療介入が少なかった。IPTW調整後、ベースライン特性の標準化平均差は0.1未満となり、群間のバランスは良好であった。

IPTW調整後のポアソン回帰分析の結果、院内死亡率はDOAC群4.0%、ヘパリン群3.8%で有意差を認めなかった（RR 1.05, 95% CI 0.59-1.88, $p=0.87$ ）。虚血性イベントはDOAC群1.1%、ヘパリン群2.8%であったが、

有意差は認めなかった (RR 0.41, 95% CI 0.15-1.07, $p=0.067$)。出血イベントは DOAC 群 0.2%、ヘパリン群 0.3%で有意差なし ($p=0.67$) であった。輸血率は DOAC 群 1.9%、ヘパリン群 5.4%で、DOAC 群で有意に低かった (RR 0.35, 95% CI 0.17-0.69, $p=0.003$)。

入院期間は IPTW 調整後、DOAC 群 (中央値 11 日、IQR 8-17 日) がヘパリン群 (中央値 13 日、IQR 9-19 日) より有意に短かった ($p<0.001$)。総入院費用も DOAC 群 (中央値 \$5,181、IQR \$4,000-\$7,640) がヘパリン群 (中央値 \$6,084、IQR \$4,536-\$8,299) より有意に低かった ($p=0.003$)。感度分析として実施した 1:1 傾向スコアマッチング解析でも、IPTW 解析と同様の結果が得られた。また、心房細動合併患者のサブグループ解析でも、主解析と一致する結果が確認された。

D. 考察

本研究は、たこつぼ心筋症のハイリスク患者における抗凝固療法の臨床転帰を比較した研究であり、この集団における DOAC とヘパリンの有効性と安全性を比較した初めての研究である。DOAC 群とヘパリン群の院内死亡率は同等であった。虚血性イベントのリスク比は 0.41 であり、DOAC 群で低い傾向を示したが、統計学的有意差には至らなかった。両群とも出血イベントの発生率は低く、DOAC 群の輸血率はヘパリン群より有意に低かった。

傾向スコアマッチング解析および心房細動合併患者の個別解析でも、主解析と一致する結果が得られ、結果の頑健性が確認された。これらの結果は、DOAC がたこつぼ心筋症患者に対するヘパリンの代替となりうることを示唆している。ヘパリンと比較して、DOAC は活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく用量調整や、入院中の長期間にわたる点滴静注を必要としないという利点がある。これらの要因により、DOAC 群では早期退院が可能とな

り、入院費用の削減につながった可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、DPC データベースには心エコー所見や左室駆出率などの詳細な臨床検査データが含まれていない。第二に、合併症診断やアウトカムの正確性はコーディングの精度に依存する。第三に、両群の患者数の差が結果に影響した可能性がある。第四に、心房細動の高い有病率による DOAC 群への適応バイアスの可能性がある。第五に、DPC データは院内アウトカムのみを含むため、退院後の院外での転帰は評価できない。

今後、退院前の入院情報や、心エコーデータを含むカルテデータなど、多様なデータソースとのリンケージが可能になることで、退院後の長期予後をより正確に評価することができる。

E. 結論

本研究において、抗凝固療法を必要とするたこつぼ心筋症患者における DOAC の有効性と安全性は、ヘパリンと差があるとはいえなかった。しかし、DOAC 群はヘパリン群と比較して医療資源利用が少なかった。これらの結果は、DOAC がたこつぼ心筋症患者に対するヘパリンの代替療法となりうることを示唆している。しかし入院データの評価であったため、長期的な予後や転帰の検証には NDB や電子カルテデータなどとのリンケージを含めた発展的研究が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

原著論文

1. Hijikata S, Inoue N, Fushimi K, Sasano T. Comparison of treatment outcomes of direct oral anticoagulants and heparin for patients with Takotsubo cardiomyopathy: A nationwide cohort analysis. *PLoS One*. 2025;20(11):e0336960.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし