

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	酒井 貴弘
論文審査担当者	主査 山田 充彦 副査 関島 良樹・柴 祐司・尾崎 和幸
論文題目	Comparison of prognostic impact of anticoagulants in heart failure patients with atrial fibrillation and renal dysfunction: direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists (心房細動と腎機能障害を合併する心不全患者における抗凝固療法の予後への影響の比較：直接経口抗凝固薬とビタミンK拮抗剤)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景】心房細動は高齢者において有病率が高く、また心不全や腎機能障害をしばしば合併する。心不全と心房細動が併存する高齢者は血栓形成リスクが高いことが知られている。ビタミンK拮抗剤(VKA)はかつて心房細動の標準的治療であったが、PT-INRの不適切なコントロールがしばしば問題となってきた。近年、直接経口抗凝固薬(DOAC)が心房細動患者における脳梗塞や全身性塞栓症予防において主流となっている。DOACはVKAよりも脳梗塞、全身性塞栓症、大出血が低下することが示されているが、腎機能障害合併例での効果や安全性は十分に解明されていない。我々は心房細動と腎機能障害を合併する心不全患者においてDOACがVKAよりも予後の改善に関連すると仮説を立てて検証を行った。</p> <p>【方法】2014年7月から2019年8月まで、長野県内の13病院に急性非代償性心不全で入院した患者1037人のうち、65歳以上かつ非弁膜症性心房細動を有する329人を解析対象とした。抗凝固療法の内容によりVKA群(119人)とDOAC群(210人)の2群に分類し、さらにVKA群、DOAC群それぞれを推算糸球体濾過量(eGFR)45未満/以上の2群に分類してサブ解析を行った。主要評価項目は全死亡とし、副次評価項目は非心血管死および脳卒中とした。</p> <p>【結果】中央値730日間の観察期間中(四分位値:334-1194日)、全死亡は84例、非心血管死は25例、脳卒中は14例に観察された。 Kaplan-Meier解析を行うと、全死亡はDOAC群よりもVKA群で有意に多く観察されたが(log-rank $p = 0.033$)、非心血管死および脳卒中の発生には両群で有意差を認めなかった。多変量解析において、患者群全体を対象とするとDOACの使用は全死亡の低下に関連する独立因子ではなかったが、eGFR別のサブ解析では、eGFR45未満の群においてDOACの使用は死亡率の低下と関連していた(log-rank $p = 0.036$)。多変量解析でも、eGFR45未満の群においてDOACの使用は死亡率の低下に関連する独立因子であった(ハザード比, 0.55; 95%信頼区間, 0.30-0.99; $p = 0.045$)。</p> <p>【考察】本研究では、心房細動および腎機能障害を合併した心不全患者において、DOACの使用がVKAと比較して死亡率の低下と関連することが示された。従来のDOACに関する大規模研究のうち、ROCKET AF, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48は$Ccr < 30\text{mL/min}$の患者群を除外しており、またARISTOTLEは$Ccr < 25\text{mL/min}$の患者群を除外しているため実臨床にはそぐわない面があった。近年、Makaniらが心房細動と腎機能障害を合併した患者でのDOACの安全性を報告したが、人種や民族によりDOACの有効性・安全性に差異があるとされているため一概に日本人の患者に当てはめることは難しかった。近年、国内で報告されたSAKURA-AF registryでは、傾向スコアマッチング後の解析においてVKAとDOACの間に脳卒中、全身性塞栓、大出血、全死亡に有意差はないとされた。SAKURA-AF registryと異なり我々の研究でDOACが死亡率低下と関連していた理由は2つ考えられる。1つはSAKURA-AF registryのVKA群の至適範囲内時間(TTR: $65.4\% \pm 31.1\%$)が他のregistry(mean TTR:</p>

55-68%)よりも高いために、イベント数が少なくなった可能性が考えられた。もう一つは、我々の研究における患者群の CHADS2 スコアの中央値は 3.0 と国内の他の研究(1.8-2.1)や SAKURA-AF registry(1.7-1.9) よりも高値であり、患者が比較的多くの併存疾患を有していたために併存疾患による予後への影響や、ポリファーマシーによる副作用の影響で死亡や出血との関連が強まった可能性が考えられた。本研究は後方視研究ではあるが、腎機能障害例においても DOAC は VKA と比較して非劣性と考えられ、日常診療においてこれらの患者群への DOAC の処方躊躇わなくともよいことが示唆された。