
研究助成業績報告集

第 21 回（2013 年度）バイエル循環器病研究助成
『日本人の血栓・塞栓の特異性』

公益財団法人 循環器病研究振興財団

* 目 次 *

No	研 究 課 題	研 究 者	頁
1	CYP2C19 遺伝子多型及び PON-1 活性が Everolimus-eluting stent 留置後、2 剤併用抗血小板療法に与える影響： 光干渉断層法を用いた多施設共同前向き研究	大竹 寛雅	1
2	VWF-ADAMTS13 反応軸制御に基づく血栓症予防と治療--出血リスクを軽減した日本人仕様の血栓症治療戦略の基盤構築を目指して	松井 英人	5
3	心房細動に対する新規経口抗凝固薬のオーダーメイド治療の確立に関する前向きおよび後ろ向き探索的臨床研究	宮本 康二	8
4	危険因子と発症様式から見た日本人糖尿病患者における脳血管障害の臨床疫学	森本 剛	19

CYP2C19 遺伝子多型が Everolimus-eluting stent 留置後、 2 剤併用抗血小板療法に与える影響：

—光干渉断層法を用いた検討—

神戸大学大学院医学研究科 助教
大竹 寛雅

I. 緒言

現在多くの学会が薬剤溶出性ステント (DES) 留置後の継続的な抗血小板薬の 2 剤併用療法 (DAPT) を推奨している。しかし、DAPT 抵抗症例や出血性合併症の存在が報告され、現行の DAPT の問題点として認識されている。近年の研究で、クロピドグレルに対する血小板の反応には顕著な個体間変動がみられ、DAPT をうける患者の血小板凝集能や臨床経過に影響を及ぼしていることが示されてきた(1)。クロピドグレルは、その薬効を発現するためには主に肝臓で代謝を受ける必要がある。この活性化への代謝は cytochromes P450 (CYP)により規定されている。(2) そのため、クロピドグレルに対する反応性の個体差には、CYP2C19 の遺伝子多型の関与が推察され、DAPT 後の血小板凝集能および臨床イベントに与える影響が数多く報告されてきた。(3)しかし、これまでの検討は、第一世代 DES により治療された症例を対象としており、現在の第 2 世代 DES を用いた標準的治療とは異なる。そこで今回我々は、CYP2C19 の遺伝子多型の存在が第 2 世代 DES である Everolimus-eluting stent (EES)留置後のステント内血栓付着や長期臨床イベントの発現に対しどのように影響を及ぼすのかについて検討を行った。

II. 対象・方法

当院において第一世代 DES (Cypher, Cordis Corp, Miami Lakes, FL, USA, TAXUS®, Boston Scientific, Natick, MA)、EES(XIENCE V™, Abbott Vascular, Inc, Santa Clara, CA)を用いて治療を受けた合計 196 人の症例を登録し、患者、病変背景などの情報を収集した。ステント治療 8 か月後に光干渉断層影 像法 (optical coherence tomography: OCT)を用いステント留置部を観察し血管修復の程度や血栓付着について定量的、定性的評価を行った。

特に新生内膜の不均一性を評価するため neointimal unevenness score (NUS: maximum neointimal thickness in one cross-section divided by the mean neointimal thickness of the cross-section)として算出した。(4)

血液サンプルは 8 か月後のフォローアップカテーテル検査の際に採取し、CYP2C19*2 (681G > A) or *3 (636G > A) polymorphisms を TaqMan™ Drug Metabolism Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) と Applied Biosystem 7500 Real-Time PCR System を用いて評価した。また全症例に対しステント留置後アスピリンとクロピドグレルを用いた DAPT を開始し、最低限 12 か月継続した。クロピドグレルの効果は VerifyNow P2Y12 test (Accumetrics, San Diego, CA)を用いてフォローアップカテーテルの際に評価した。(5)

また、ステント治療後中期(median 480 日)における臨床イベントの発現について評価を行った。評価項目としては、心臓死、心筋梗塞、再血行再建、ステント血栓症(6)とした。また、出血性イベントに関しても評価を行った

III. 結果

今回登録された症例において、その患者、病変背景は第 1 世代 DES 群と EES 群間において有意差を認めなかった (表 1)。

表 1 患者、病変背景因子の比較

	第一世代	EES	P value
年齢 (Years)	69.8±9.3	68.1±8.6	0.21

男性, n (%)	88 (78%)	67 (79%)	0.83
観察期間 (days)	236	266	0.10
高血圧, n (%)	93 (83%)	71 (84%)	0.78
高脂血症, n (%)	86 (76%)	64 (76%)	
糖尿病, n (%)	43 (38%)	42 (50%)	0.98
喫煙, n (%)	43 (38%)	37 (44%)	0.42
透析, n (%)	12 (10%)	5 (6%)	0.25
ACS, n (%)	11 (10%)	9 (10%)	0.83
Extensive metabolizer, n (%)	39 (34%)	32 (38%)	0.93
Intermediate metabolizer, n (%)	57 (50%)	41 (48%)	0.96
Poor metabolizer, n (%)	16 (14%)	11 (12%)	0.95
PRU	229±49	233±63	0.82
内服加療			
PPI, n (%)	71 (63%)	58 (69%)	0.40
Omeprazole, n (%)	6 (5%)	6 (7%)	0.60
Warfarin, n (%)	16 (14%)	8 (9%)	0.31
Cilostazol, n (%)	9 (8%)	4 (5%)	0.26
対象血管			
LAD / LCX / RCA, n	54 / 24 / 42	48 / 28 / 51	0.69
病変背景			
B2C, n (%)	76 (63%)	88 (69%)	0.32
慢性閉塞, n (%)	17 (14%)	21 (17%)	0.56
分岐部, n (%)	39 (32%)	42 (33%)	0.85
手技背景			
SES / PES, n	105 / 60	0 / 0	0.0001
EES, n	0	149	0.0001
Total stent length (mm)	28.6±13.0	26.4±11.5	0.15
Stent size (mm) 2.5 / 2.75 / 3.0 / 3.5, n	60 / 7 / 75 / 23	54 / 7 / 61 / 27	0.40

8 か月後の OCT においては両群間でステントの拡張度や非圧着ストラットの頻度に有意差を認めなかったが、第 1 世代 DES 群では EES 群に比してより高頻度の非被覆ストラットと高い NUS, より高頻度の血栓の付着を認めた (表 2)。

表 2 OCT 所見の比較

	第一世代	EES	P value
平均新生内膜厚 (μm)	145±115	113±62	0.0065
非被覆ストラット (%)	6.1±12.3	2.1±4.7	0.0007
非圧着ストラット (%)	0.63±1.4	0.63±1.8	0.98
平均最少ステント面積 (mm ²)	5.2±1.7	5.0±1.5	0.33
平均内腔面積 (mm ²)	5.8±1.6	5.5±1.6	0.16
Mean NUS	2.7±0.8	1.8±0.3	0.0001
血栓付着, n (%)	42 (35)	16 (13)	0.0001
血栓最大面積 (mm ²)	0.6±0.2	0.3±0.3	0.0002

LOF-carrier と non-carriers の比較 : 第 1 世代 DES 群では 78 人の LOF-carriers と 42 人の non-carriers、EES 群においては 77 LOF-carriers vs. 50 non-carriers を認めた。LOF-carrier と non-carriers においてその患者、病変背景において有意差を認めなかった。第 1 世代 DES 群および EES 群ともに LOF-carrier と non-carriers において平均新生内膜厚、非被覆ストラットの頻度は同等であった (表 3)。それにも拘らず、第 1 世代群において、血栓付着の頻度は LOF-carrier では non-carriers に比較して有意に高く、そのサイズも有意に大きかった (表 3)。

表 3 OCT 所見の比較 第一世代 DES 群

	LOF-carriers	Non-carriers	P
平均新生内膜厚 (μm)	147±120	140±106	0.76
非被覆ストラット (%)	5.9±12.3	6.7±12.3	0.72
平均最少ステント面積 (mm ²)	5.2±1.8	5.23±1.4	0.97
平均内腔面積 (mm ²)	5.7±1.7	5.9±1.4	0.60
Mean NUS	2.7±0.8	2.8±0.9	0.51
血栓付着, n (%)	33 (42)	9 (21)	0.02
血栓最大面積 (mm ²)	0.7±0.2	0.4±0.3	0.006

その一方で EES 群においては、血栓付着の頻度、そのサイズともに有意差を認めなかった (表 4)

表 4 OCT 所見の比較 EES

	LOF-carriers	Non-carriers	P
平均新生内膜厚 (μm)	112±4.8	114±8.0	0.90
非被覆ストラット (%)	2.1±4.8	2.04±4.67	0.91
平均最少ステント面積 (mm ²)	5.0±1.6	5.1±1.5	0.71

平均内腔面積 (mm ²)	5.6±1.6	5.5±1.6	0.73
Mean NUS	1.8±0.3	1.8±0.3	0.99
血栓付着, n (%)	11 (15)	5 (10)	0.48
血栓最大面積 (mm ²)	0.4±0.4	0.2±0.2	0.21

臨床イベントに関しては死亡、心筋梗塞、ステント血栓症において LOF-carrier と non-carriers では有意差を認めなかった。第1世代 DES 群に局限して観察すると、再血行再建の頻度は LOF-carrier では non-carrier に比して有意に高頻度に認めていた (LOF 20% vs. non-carriers 5%, p=0.03)。その一方で EES 群においては、LOF-carrier と non-carrier 間において再血行再建の頻度に有意な差を認めなかった (LOF 8% vs. non-carriers 3%, p=0.39)。

ステント内血栓付着に関するリスク因子の評価

多変量解析を用いてステント内血栓付着に関する独立した因子を検討した結果、透析患者、急性冠症候群の患者、第1世代 DES による治療とともに LOF-carrier が独立したリスク因子として残った (表5)。

表5 血栓形成に関する独立したリスク因子の評価

	OR	95% CI	P
HD	9.1	(3.2-25.6)	0.001
ACS	3.0	(1.2-7.8)	0.022
Loss-of-function carriers	2.3	(1.0-4.9)	0.038
EES	0.3	(0.2-0.6)	0.001

第1世代 DES 群に限定し同様の検討を行ったところ、LOF-carrier は約3倍の血栓形成のリスクを有することが明らかになった (表6)。

表6 第一世代 DES 群における血栓形成に関する独立したリスク因子の評価

	OR	95% CI	P
HD	5.3	(1.7-16.7)	0.004
Loss-of-function carrier	3.7	(1.3-10.0)	0.011

一方で EES 群においては LOF-carrier であることは独立した血栓形成のリスクとはならなかった (表7)。

表7 EES 群における血栓形成に関する独立したリスク因子の評価

	OR	95% CI	P
HD	35.3	(3.64342.0)	0.002

CYP2C19 LOF の有無と PRU,血栓形成の関係 :

VerifyNow P2Y12 test をおこなった第1世代 DES 治療群 52 人と EES 治療群 84 人に対し、その結果と血栓形成の関連について評価した。結果、両軍ともに LOF-carrier では non-carriers に比較して有意にクロピドグレルに対する抵抗性が高いことが明らかになった (第1世代群 : PRU: 245±53 vs. 202±27, P=0.001; EES 群: PRU: 258±51 vs. 194±61, P=0.0001) また、両群において、血栓付着を認めた症例においては認めなかった症例に比してクロピドグレル抵抗性が強いことも明らかになった (第1世代 : 259±46 vs. 212±44, P=0.0006, EES 群 : 266±58 vs. 226±59, P=0.03)

IV. 考 察

クロピドグレルはその作用発現のために肝臓で代謝される必要があり、CYP2C19 はその代謝を担う重要な酵素の一つである。これまで、CYP2C19 遺伝子多型の存在が DES 留置後の臨床イベントに関連するという報告がなされてきた。(2,3)今回我々は、OCT を用いることにより、再血行再建を必要とした症例においてはステント内血栓付着の頻度が高く、CYP2C19 遺伝子多型を有することがその独立した規定因子になる可能性を明らかにした。特に第1世代 DES により治療された症例においては、CYP2C19 遺伝子多型の存在が、ステント内血栓付着のリスクを3倍に増加させることがわかった。その一方で、EES 治療群においては CYP2C19 遺伝子多型の存在は血栓付着や再血行再建のリスク因子としないことが明らかになった。

こういった現象のメカニズムについては推測の域を超えないが、我々は以下のような可能性を考えている。EES は非常に薄いステントストラットに血栓原性の低いポリマーがコーティングされている。Kolandaivelu らは近年の論文で、全く同じデザイン、ストラット厚のステントと比較することで、ポリマーコーティングされている EES のほうがされていない bare metal stent より優位に血栓付着が少ないことを報告した。(7) ゆえに、我々は、EES はたとえ LOF-carriers に留置されたとしてもその生体適合性

の高いポリマーのおかげで血栓付着をある程度予防してくれているのではないかと考えている。もう一つの可能性は、EES のもつ均一な血管修復という特徴である。我々は以前、ステント内の不均一な修復はステント内血栓付着のリスクになりうるということを報告している。(4) 今回の検討では、EES 群は第一世代 DES 群に比して非被覆ストラットの頻度がひくく均一な血管修復の指標である NUS も有意に低いことがわかった。ゆえに我々は EES の持つこういった均一な血管修復という特徴が全体的な血栓形成のリスクを下げることによって CYP2C19 遺伝子多型の影響を最小限にとどめているのではないかと推察している。

今回の検討で示されたように第 2 世代 DES である EES は CYP2C19 遺伝子多型の影響を第 1 世代留置後ほどは受けないことが明らかになった。しかしながら、EES 群であっても LOF-carrier においては、non-carrier よりも、統計学的有意差は認めないものの、数字上高頻度の血栓形成がみられる傾向にあり、単変量解析においては VerifyNow で評価された PRU 値が血栓形成のリスクであることが示されている。ゆえにクロピドグレル抵抗性の問題は、DES 治療における課題として今後も認識する必要があり、プラスグレルやチカグレロールといった CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けない抗血小板剤に関する検討が必要ではないかと考えている。

V. 結論

CYP2C19 の遺伝子多型は第 1 世代 DES 留置後のステント内血栓付着と再血行再建のリスクとなりうる。その一方で、EES による治療後にはこういった傾向は認められなかった。EES はクロピドグレルによる内服加療を必要とする冠動脈疾患患者における CYP2C19 の遺伝子多型による影響を減弱させる可能性があることが示唆された。

VI. 研究協力者

新家 俊郎 神戸大学医学部附属病院 准教授
西尾 亮 神戸大学医学部附属病院 大学院生
岩崎 正道 神戸大学医学部附属病院 医員

VII. 参考文献

1) Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery

disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1822-34.

- 2) Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
- 3) Sibbing D, Stegherr J, Latz W et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *European heart journal* 2009;30:916-22.
- 4) Otake H, Shite J, Ako J et al. Local determinants of thrombus formation following sirolimus-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:459-66.
- 5) Malinin A, Pokov A, Spergling M et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12(R) rapid analyzer: the VERify Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study. *Thrombosis research* 2007;119:277-84.
- 6) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.
- 7) Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011;123:1400-9.

VWF-ADAMTS13 反応軸制御に基づく血栓症予防と治療

-出血リスクを軽減した日本人仕様の血栓症治療戦略の基盤構築を目指して-

奈良県立医科大学 血栓制御医学講師
松井英人

I. 緒言

昨今、本邦では血栓性疾患が欧米先進国と同様に増加しており、血栓症対策は現代社会における喫緊のテーマとなっている。病的血栓症は、止血メカニズムの過剰発現がトリガーとなって発症すると考えられ、抗血小板療法や抗凝固療法が抗血栓症戦略の基盤となる。しかしながら、欧米主導で構築された抗血栓症戦略は必ずしも日本人にはマッチしない。実際、欧米で心筋梗塞などの急性冠症候群に汎用されている抗血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 抗体医薬品 (Reopro) は出血による副作用が重篤であり、日本での臨床治験は打ち切られた。また、経口抗血栓薬の至適用量においても、日本人と欧米人との乖離が議論となっている。したがって、現時点では日本人の血栓症リスクは増大しつつあるものの、遺伝的、環境的背景の違いから未だ欧米人レベルにはないと改めて再認識する必要がある。すなわち、“日本人における血栓・塞栓の特異性”を組み入れた”Japan-made”の抗血栓症戦略を再構築する必要性に迫られている。

心筋梗塞や脳梗塞などの致死的な動脈血栓症は、血流鬱滞が要因となる静脈血栓症とは異なり、早い血流下(高ずり応力下)で成立する。高ずり応力下での血栓形成は、凝固メカニズムではなく、von Willebrand 因子 (VWF) と血小板との結合に依存した血小板凝集反応が主役を演じる。したがって、抗動脈血栓症戦略の構築においては、「VWF 機能の適正な制御」が本質的かつ最も効果的であると考えられる。最近、生体での VWF 機能は VWF 切断酵素 (ADAMTS13) で精密に制御されていることが判明した。

我々はここ数年来、in vitro フローチャンバー

実験システムを確立し、生体状況に最も近いと考えられる全血流動状況下における血栓形成メカニズムの解明を進めてきた(1-2)。この一連の仕事で、ADAMTS13 分子のずり応力依存性 VWF 機能制御および血栓成長制御の分子・細胞メカニズムを明らかにした(3)。興味あることに、我々が解明した「ADAMTS13 による高ずり応力下での血栓成長制御メカニズム」は、従来型の抗血栓症戦略とは全く異なる新機軸の抗血栓症メカニズムの可能性を示唆している。前述したように、従来型の抗血小板療法や抗凝固療法による抗血栓戦略は出血傾向を助長する。これに対して、我々が見出した ADAMTS13 のずり応力依存性機能特性は、「正常の止血機転が十分に作動した後においてのみ、血管閉塞に直結する過剰な血栓形成のみを阻止する」という極めて特異的かつ魅力的なものであり、理論的には止血機能と抗血栓機能の両立の可能性を提示している。実際、我々はごく最近に、マウス実験的脳梗塞モデルにおいて「ADAMTS13 は出血リスクなく虚血後の臓器虚血傷害を著しく改善すること」を見出している(4)。

したがって、本研究ではこれら一連のアプローチで、出血リスクを可及的に軽減し、かつ効果的な ADAMTS13 による VWF 機能制御をターゲットとした日本人仕様の抗血栓症治療戦略の基盤構築を目的とする。

II. 対象・方法

動物実験には、雄 8-10 週齢の野生型(WT)および ADAMTS13 ノックアウト (ADAMTS13-KO)マウスを用いた。実験計画はすでに奈良県立医科大学組換え DNA 安全委員会および動物実験安全委員会から事前に承認されている。マウスは挿管による麻酔人工呼吸管

理下で開胸し、冠動脈左前下行枝を結紮して心筋梗塞を誘起した。手術 1 週間後にマウス心機能を M モード心エコーで評価した後に、心筋梗塞を組織学的に検索した。

III. 結果

WT マウスと比較して ADAMTS13-KO マウスでは有意の心機能低下と梗塞範囲の増大を認めた。(図 1・2・3)

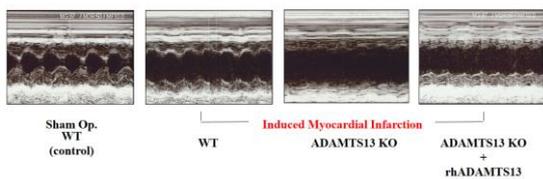


図 1. Mモード左室心エコーの典型像

これら ADAMTS13-KO マウスの心臓所見は遺伝子組み換え ADAMTS13 分子の投与で WT マウスレベルまで改善された。(図 1・2・3)

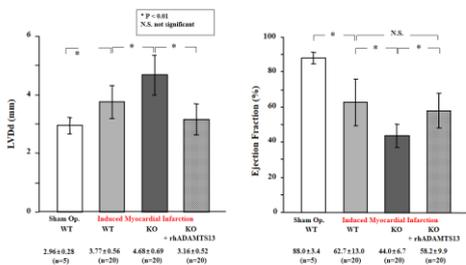


図 2. 心エコーによる心機能評価

拡張期左室径 (left ventricular end-diastolic diameter: LVdD), 左室駆出率 (Ejection Fraction) WT マウスの Sham オペに比較して心筋梗塞を誘起されたマウスでは、左室収縮能は明らかに低下している。心筋梗塞を誘起された ADAMTS13-KO マウスの左室機能は WT マウスよりも有意に悪化しており、遺伝子組み換え ADAMTS13 の投与で WT マウスレベルまで改善される。

本研究には、メタロプロテアーゼドメインからスーパードメインに至る遺伝子組み換え ADAMTS13-MDTC3 フラグメント (国立循環器病研究センター研究所分子病態部 宮田敏行博士から供与) を用いたが、その VWF 切断活性は全分子型とほぼ同等であることが in vitro FRETs アッセイで確認され

ている。

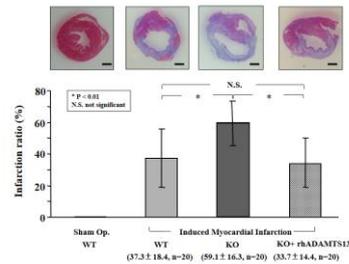


図 3 心筋梗塞の組織学的評価

マウス心臓のアザン染色 (x20): 赤く染色されるのは健全な心臓組織であり、青く染色される線維化像は梗塞部位に一致する。梗塞率 (Infarction ratio): 全左心室面積に対する梗塞面積の比率。図 1 に示した心エコー所見と一致して心筋梗塞を誘起された ADAMTS13-KO マウスでは、WT マウスよりも有意に梗塞範囲が広がっており、この所見は rhADAMTS13 で WT マウスレベルまで改善される。

IV. 考察

De Meyer ら (5) は、マウス心筋虚血/再灌流実験モデルで、ADAMTS13-KO マウスでは WT マウスと比較して梗塞体積が増大することを見出した。また WT マウスに遺伝子組み換えヒト ADAMTS13 を前処置投与した場合に梗塞体積が有意に減少することを報告した。また Gandhi ら (6) は、完全に同一の実験プロトコルで遺伝子組み換え ADAMTS13 投与成績を示さなかったが、ADAMTS13-KO マウスでの同様の成績に加えて VWF-KO マウスの成績を報告している。すなわち、VWF-KO マウスでは ADAMTS13-KO マウスとは逆に、心筋梗塞体積が縮小していることを示した。両報告ともに、ADAMTS13 の心筋虚血/再灌流障害に対する効果は、トロポニン I 放出の低下に反映される心筋細胞のアポトーシスの軽減や、マウス虚血心筋への好中球浸潤の著名な抑制による ADAMTS13 の抗炎症作用に起因すると結論づけている。これまでのマウス脳梗塞実験モデルの成績と合わせて、虚血/再灌流障害の発生メカニズムに関してはいまだ不明な点が多いが、再灌流時の過剰炎症機転が重要な役割をはたすと考えられており、改めて ADAMTS13 の抗炎症作用の重要性が示された。一方我々の研究では、虚血のみの方法で再灌流を誘導しない実験系で行った。また遺伝子組み換え ADAMTS13 は心筋梗塞誘起後に行った。その結果 ADAMTS13 の虚血時の心筋保護作用は必ずしも虚血/再灌流障害に限定されないことが明らかになり、心筋梗塞に代表される急性冠症候群に

対する ADAMTS13 分子の治療応用の可能性の高さを示唆している(7)。

V. 結 論

今回明らかになった ADAMTS13 の心筋梗塞における心筋保護機能の詳細なメカニズムは依然として完全に明らかになっていないが、ADAMTS13 による VWF 依存性血栓形成反応および炎症反応の制御および軽減が微小循環の改善に大きく貢献し、臓器機能の保持・改善に直結したものと考えられた。近年の治療成績の向上により、脳梗塞や心筋梗塞においては救命後の後遺障害の改善も課題になっている。VWF-ADAMTS13 軸が心筋梗塞後の病因論として成立するか否かはいまだ不明な点が多いが、少なくとも病態進展に重要な役割を果たすことは明らかである。ADAMTS13 による VWF 依存性の血栓反応および炎症反応の制御は、これらの臓器障害の軽減・予後の改善に直結する新機軸治療法として期待される。

VI. 研究協力者

杉本充彦・奈良県立医科大学血栓制御医学・教授
西尾健治・奈良県立医科大学総合診療科・准教授
宮田敏行・国立循環器病研究センター研究所分子病態部・部長

VII. 参考文献

- 1) Matsui H, Sugimoto M, Mizuno T, et al.: Distinct and concerted functions of von Willebrand factor and fibrinogen in mural thrombus growth under high shear flow. *Blood* 2002; 100: 3604-3610.
- 2) Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, et al.: Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood* 2003; 101: 915-920.
- 3) Shida Y, Nishio K, Sugimoto M, et al.: Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions. *Blood* 2008; 111: 1295-1298.
- 4) Fujioka M, Hayakawa K, Mishima K, et al.: ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain

damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion. *Blood* 2010; 115: 1650-1653.

5) De Meyer SF, Savchenko AS, Haas MS et al.: Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood* 2012; 120: 5217-5223.

6) Gandhi C, Motto DG, Jensen M, et al.: ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood* 2012; 120: 5224-5230.

7) Doi M, Matsui H, Takeda Y, et al.: ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 108: 1236-1238.

心房細動に対する新規経口抗凝固薬のオーダーメイド治療の確立に関する前向きおよび後ろ向き探索的臨床研究

-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検討-

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科
宮本 康二

I. 緒言

非弁膜症性心房細動患者に対する新規経口抗凝固薬(novel oral anticoagulants: NOAC)の有効性及び安全性は、大規模臨床試験によって確認されている(1-4)。NOAC は従来の抗凝固薬であるワルファリンと比べ多くの長所をもつ。特に抗凝固療法を行うにあたり最も回避したい頭蓋内出血を含む大出血の頻度が少ないということは特筆すべき事項である(1-4)。

それらの試験では NOAC の有用性には、腎機能、年齢、体重、抗血小板薬の併用といった様々な因子が影響を与えることも示されている。特に、抗凝固療法開始前に腎機能が低下している症例では、NOAC もしくはワルファリンいずれを用いた抗凝固療法においても、血栓塞栓症および出血性合併症のリスクが高まることが報告されている(5-9)。しかしながら抗凝固療法開始後の腎機能の推移およびその臨床経過に与える影響についてはいまだ十分な検討がなされていない。なお慢性腎臓病のガイドラインに示されている腎機能低下のリスクファクター(高血圧や糖尿病など)は、心房細動患者において併存することが少なくないため、抗凝固療法が行われている症例では一般住民に比べ腎機能が低下しやすいことが予想される(10-13)。

そこで今回我々は NOAC 投与中の心房細動患者と一般住民とで腎機能低下の頻度を調べ、また

NOAC 投与中の腎機能低下が臨床経過に及ぼす影響について検討することを目的とし本研究を行うこととした。それを行うことにより最終的には NOAC 投与を行うにあたり、より注意が必要な患者群(安全性が比較的低い症例)を抽出し、患者個人に対するオーダーメイド治療の確立を目指す。

II. 対象・方法

1. 対象症例

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。NOAC の種類は、ダビガトラン 574 例(300mg/日: 206 例、220mg/日: 368 例)、リバーロキサバン 346 例(15mg/日: 160 例、10mg/日: 186 例)およびアピキサバン 42 例(10mg/日: 17 例、5mg/日: 25 例)であった。なお NOAC の用量は患者の年齢、体重および腎機能から患者主治医が決定した。我々は患者背景およびその臨床経過をレトロスペクティブに解析した。

腎機能の指標として Cockcroft-Gault 計算式による推算クレアチニンクリアランス(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 \geq 50ml/min)は 893 例(83%、A group)、

腎機能低下を認めていた症例(eCCr <50ml/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 ≥50ml/min)を A-1 group、腎機能が低下した症例(eCCr <50ml/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(図 1)。

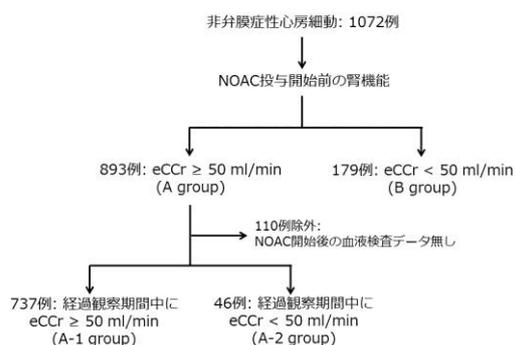


図 1. 本研究の対象症例

一般住民の腎機能の推移を調べるために、一般住民を用いたコホート研究である吹田研究のデータを検討した(14,15)。吹田研究は日本の都市部の一般住民からランダムに抽出された住民を対象とした研究であり、対象住民は 2 年毎の検診が行われている。本研究では 2009 年 4 月から 2011 年 3 月の間に吹田研究に登録され、2011 年 4 月から 2013 年 3 月の間にフォローアップされた 1969 例を対象とした。なお 90 歳以上もしくは 49 歳以下の症例は除外した。

2. 腎機能の評価方法および各種スコア

腎機能は Cockcroft-Gault 計算式による estimated creatinine clearance: eCCr を用いた(16)。

eCCr =

$$\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times [0.85: \text{女性の場合}]}{72 \times \text{血清 Cr (mg/dl)}}$$

CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and HAS-BLED スコアに関しては、以下の方法を用いた

(12,13,17)。

CHADS₂ スコア

1 点: うっ血性心不全、高血圧、年齢 75 歳以上、糖尿病、

2 点: 脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作

CHA₂DS₂-VASc スコア

1 点: うっ血性心不全、高血圧、年齢 65-74 歳、糖尿病、血管疾患、女性、

2 点: 年齢 75 歳以上、脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作

HAS-BLED スコア

1 点: 高血圧、腎機能異常、肝機能異常、脳梗塞、出血の既往、不安定な INR、65 歳以上、薬物(抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬)、アルコール依存

III. 結果

1. NOAC 開始時の腎機能別患者背景

表 1 に本研究対象症例である 962 例の患者背景を示す。平均年齢 70 ± 11 歳、男性 660 例(69%)であり、平均体重は 63 ± 12kg、心房細動のタイプの内訳は発作性 59%、持続性 41%であった。NOAC の内訳は、ダビガトラン 574 例(60%)、リバーロキサバン 346 例(36%)、アピキサバン 16 例(4%)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。CHADS₂ スコアは 2.0 ± 1.4、CHA₂DS₂-VASc スコアは 3.2 ± 1.9、HAS-BLED スコアは 1.5 ± 1.0 であった。

962 例のうち、A group (NOAC 開始時 eCCr ≥ 50ml/min)が 783 例、B group (NOAC 開始時 eCCr < 50ml/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%: $p < 0.05$)。CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコアおよび HAS-BLED スコアはいずれも B group で高値であった(2.8±1.4 vs. 1.8±1.4: $p < 0.0001$ 、4.5±1.5 vs. 2.9±1.8: $p < 0.0001$ 、1.8±1.0 vs. 1.5±1.0: $p < 0.0001$)。

2. 腎機能の推移

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(表 2)。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。CHADS₂ スコア、CHA₂DS₂-VASc スコア、HAS-BLED スコアはいずれも A-2 group で高値であった(2.7±1.3 vs. 1.7±1.4; $p < 0.0001$ 、4.2±1.5 vs. 2.8±1.8; $p < 0.0001$ 、1.9±1.1 vs. 1.4±1.0; $p = 0.007$)。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)。

表 3 に A group 腎機能悪化(eCCr < 50 ml/min)に関わる単変量解析を示す。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(図 2A,B)。

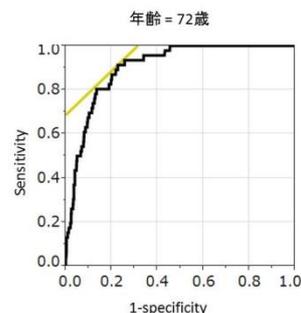


図 2A. 腎機能低下と年齢に関する ROC 曲線

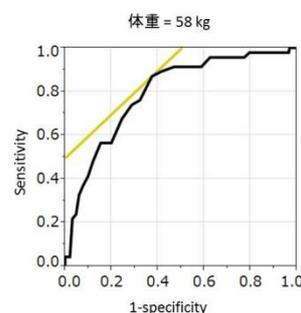


図 2B. 腎機能低下と体重に関する ROC 曲線

図 3 には年齢(70 歳以上 vs. 70 歳未満)、体重(60kg 未満 vs. 60kg 以上)、うっ血性心不全の有無別に経過観察期間中に腎機能が低下した症例の頻度を示した。年齢が 70 歳未満の症例では、経過観察期間中に腎機能の低下(eCCr < 50 ml/min)を認めたのはわずか 1%なのに対し、70 歳以上の症例では 10.8%に腎機能の低下を認めた($p < 0.0001$)。体重に関しては、60kg 以上の症例では、経過観察期間中に腎機能の低下を認めたのは 3.1%であったのに対し、60kg 未満の症例では 12%に腎機能の低下を認めた。うっ血性心

不全に関しては、心不全のある症例ではない症例に比べ有意に腎機能悪化の頻度が高かった(10.1

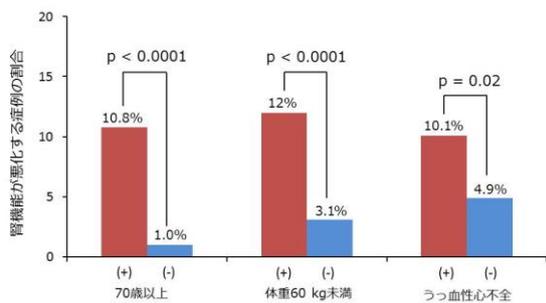


図 3. 腎機能低下のリスク因子とその頻度

vs. 4.9%: p = 0.02)。

3. 腎機能の推移と血栓塞栓症および有害事象の関連

表 5 に、それぞれの group における血栓塞栓症および有害事象を示す。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 < 50ml/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。

4. 腎機能の推移: 一般住民との比較

本研究で対象とした NOAC 投与患者と、一般住民を対象に実施しているコホート研究(吹田研究)の 1969 例を比較したところ、平均年齢と平均 eCCr は同程度であったが(70±11 vs. 69±9 歳、72±25 vs. 73±22 ml/min)、約 1 年間の観察期間中に eCCr が 50ml/min 未満に低下した症例は NOAC 投与群 5.9%(306±256 日)、吹田

研究群 4.5%(1 年)であった。

IV. 考察

本研究において主に以下の 3 つのことが示された。1. NOAC 投与開始時に腎機能が保たれて症例(eCCr ≥ 50ml/min)において、1 年未満の経過観察期間中に 5.9%の頻度で腎機能の低下 (eCCr < 50ml/min)を認めた。またその腎機能悪化の頻度は一般住民に比べ高頻度であった。2. NOAC 投与中の症例において、高齢、低体重、うっ血性心不全の合併が、NOAC 投与中の腎機能悪化のリスク因子であった。3. NOAC 投与中の腎機能が悪化する症例では、出血性合併症の発生頻度が高かった。

1. 抗凝固療法と低腎機能の関連について

非弁膜症性心房細動症例に対する NOAC とワルファリンの有効性と安全性を比較した大規模臨床試験において、いずれの NOAC もワルファリンに比べ頭蓋内出血の頻度を減少させている(5-8)。しかしながら、低腎機能症例に対する抗凝固療法は、NOAC とワルファリンいずれを用いたとしてもその有効性および安全性が低下することが報告されている(5-9)。Eikelboom らは eCCr が 50ml/min 未満の症例では、80ml/min 以上の症例に比べ大出血の頻度が 2 倍になることを報告している(6)。低腎機能症例において出血性合併症が増加する機序としては、凝固能の亢進、血管内膜の異常、高血圧、炎症、動脈石灰化・動脈硬化の進行、貧血、併存疾患の存在や併用薬の増加などが挙げられている(18-20)。

すべての NOAC は程度の差はあれ腎臓から排泄されるために、低腎機能が薬物の血中濃度に与える影響は少なくない(21-23)。本研究では、今までの報告と同様に、NOAC 開始時に低腎機能を呈する症例では出血性合併症の頻度が高いことが示されことに加え、NOAC 投与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。

2. 腎機能悪化のリスク因子

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(24)。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(25)。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(26)。

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(27)。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(28)。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(27,28)。

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(29)。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。

V. 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、投与中も腎機能を含めた定期的な検査が重要である。

VI. 研究協力者

相庭武司 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門 医長

有廣昇司 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師

小久保喜弘 国立循環器病研究センター予防健診部 医長

渡邊至 国立循環器病研究センター予防健診部 医長

中島育太郎 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門 医師

石橋耕平 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 医師

山田優子 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 医師

岡村英夫 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 医師

野田崇 国立循環器病研究センター心臓血管内
科部門 医長

里見和浩 東京医科大学八王子医療センター
循環器内科 准教授

長束一行 国立循環器病研究センター脳神経内
科 部長

豊田一則 国立循環器病研究センター脳血管内
科 部門長

宮本恵宏 国立循環器病研究センター予防健診
部 部長

石原正治 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 部長

安斉俊久 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 部長

安田聡 国立循環器病研究センター心臓血管内
科部門 部門長

小川久雄 熊本大学医学部循環器内科 教授
国立循環器病研究センター 副院長

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター中央診療
部門臨床検査部 部長

清水渉 日本医科大学循環器内科 教授 国立
循環器病研究センター心臓血管内科部門 部
長

草野研吾 国立循環器病研究センター心臓血管
内科部門 部長

VII. 参考文献

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.: RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.: ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.: ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
4. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al.: J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circ J.* 2012; 76: 2104-2111.
5. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al.: Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: A RE-LY Trial Analysis. *Circulation.* 2014; 129: 961-970.
6. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al.: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-2372.
7. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al.: Factors Associated with Major Bleeding Events: Insights from the Rivaroxaban Once-daily oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Epub ahead of print.

- 8 Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2821-2830.
9. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al.: ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013; 127: 224-232.
10. KDIGO CKD Work Group.: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
11. Japanese Society of Nephrology.: Clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of chronic kidney disease 2012 (Japanese).
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-2870.
13. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-72.
14. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, et al.: Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009; 40: 2674-2679.
15. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, et al.: Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: the Suita study. *Stroke*. 2013; 44: 3537-3539.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
17. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-1100.
18. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, et al.: Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 9-17.
19. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al.: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003; 107: 87-92.
20. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al.: Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011 ; 42: 3594-3599.

21. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al.: Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 2168-2175.
22. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al.: Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70: 703-712.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2821-2830.
24. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, et al.: Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA.* 1992; 268: 3085-3091.
25. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, et al.: Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009; 75: 1079-1087.
26. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-393.
27. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al.: Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006; 113: 671-678.
28. Ronco C, Ronco F.: Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail Rev.* 2012; 17: 151-160.
29. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007; 71: 159-166.

表 1. NOAC 開始時の腎機能別の患者背景

	Total	A group (eCCr \geq 50 ml/min at baseline)	B group (eCCr <50ml/min at baseline)
患者数, n (%)	962	783	179
NOAC, D: R: A	574:346:42	511:256:16	63:90:26*
年齢	70 \pm 11	67 \pm 11	79 \pm 6*
性別, n (男/女)	660/302	580/203	80/99*
体重 (kg)	63 \pm 12	65 \pm 11	53 \pm 10*
血清 Cr (mg/dl)	0.87 \pm 0.22	0.83 \pm 0.17	1.04 \pm 0.28*
eCCr (ml/min)	71 \pm 25	78 \pm 26	41 \pm 6*
心房細動, n: (発作性/持続性)	569/393	475/308	94/85 [†]
脳梗塞/TIA の既往, n (%)	302 (31)	225 (29)	77 (43) [†]
左房径 (mm)	42 \pm 8	42 \pm 7	42 \pm 9
うっ血性心不全, n (%)	203 (21)	149 (19)	54 (30) [†]
高血圧, n (%)	596 (62)	472 (60)	124 (69) [†]
糖尿病, n (%)	164 (17)	129 (16)	35 (20)
CHADS ₂ スコア	2.0 \pm 1.4	1.8 \pm 1.4	2.8 \pm 1.4*
CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア	3.2 \pm 1.9	2.9 \pm 1.8	4.5 \pm 1.5*
HAS-BLED スコア	1.5 \pm 1.0	1.5 \pm 1.0	1.8 \pm 1.0*
抗血小板薬の併用, n (%)	91 (9)	64 (8)	27 (15) [†]

NOAC = novel anticoagulant, D = dabigatran, R = rivaroxaban, A = Apixaban, Cr = creatinine,

eCCr = estimated creatinine clearance, *p < 0.0001, [†]p < 0.05

表 2. NOAC 開始時に eCCr \geq 50ml/min である症例の患者背景

eCCr at baseline	eCCr \geq 50 ml/min	
eCCr during follow up	A-1 group (eCCr \geq 50 ml/min)	A-2 group (eCCr fall < 50 ml/min)
患者数, n (%)	737 (94.1)	46 (5.9)
NOAC, D: R: A	485:239:13	26:17:3
年齢	67 \pm 11	77 \pm 8*
性別, n (男/女)	552/185	28/18 [†]
体重 (kg)	65 \pm 11	57 \pm 8*
血清 Cr (mg/dl)	0.83 \pm 0.17	0.85 \pm 0.18
eCCr (ml/min)	80 \pm 23	56 \pm 5*
心房細動, n: (発作性/持続性)	447/290	28/18
脳梗塞/TIA の既往, n (%)	205 (28)	20 (43) [†]
左房径 (mm)	42 \pm 7	42 \pm 5
うっ血性心不全, n (%)	134 (18)	15 (33) [†]
高血圧, n (%)	443 (60)	29 (63)
糖尿病, n (%)	121 (16)	8 (17)
CHADS2 スコア	1.7 \pm 1.4	2.7 \pm 1.3*
CHA2DS2-VASc スコア	2.8 \pm 1.8	4.2 \pm 1.5*
HAS-BLED スコア	1.4 \pm 1.0	1.9 \pm 1.1 [†]
抗血小板薬の併用, n (%)	58 (8)	6 (13)
経過観察期間, 日	303 \pm 252	353 \pm 311

NOAC = novel anticoagulant, D = dabigatran, R = rivaroxaban, A = Apixaban, Cr = creatinine, eCCr = estimated creatinine clearance, TIA = transient ischemic attack, *p < 0.0001, [†]p < 0.05

表 3. A group での腎機能悪化に関する単変量解析

	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
年齢	1.15	1.10 – 1.21	< 0.0001
女性	1.92	1.02 – 3.52	0.04
体重	0.92	0.89 – 0.95	< 0.0001
血清 Cr	2.00	0.36 – 10.8	ns
eCCr	33.0	11.9 – 137.3	< 0.0001
持続性心房細動	0.99	0.53 – 1.81	ns
脳梗塞/TIA の既往	2.00	1.08 – 3.64	0.03
左房径	1.00	0.95 – 1.05	ns
うっ血性心不全	2.18	1.12 – 4.08	0.02
高血圧症	1.13	0.62 – 2.14	ns
糖尿病	1.07	0.45 – 2.24	ns
CHADS2 スコア	13.0	3.95 – 43.3	< 0.0001
CHA2DS2-VASc スコア	44.3	10.3 – 200.7	< 0.0001
HAS-BLED スコア	4.61	1.50 ± 14.1	0.008
抗血小板薬の併用	1.76	0.65 – 4.03	ns

NOAC = novel anticoagulant, D = dabigatran, R = rivaroxaban, A = Apixaban,

Cr = creatinine, eCCr = estimated creatinine clearance, TIA = transient ischemic attack

表 4. A group での腎機能悪化に関する多変量解析

	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
年齢	1.15	1.09 – 1.21	< 0.0001
女性	0.55	0.24 – 1.22	ns
体重	0.91	0.87 – 0.95	0.0004
脳梗塞/TIA の既往	1.20	0.60 – 2.35	ns
うっ血性心不全	2.39	1.16 – 4.79	0.02

TIA = transient ischemic attack

表 5. 血栓塞栓症および有害事象

	A-1 group (n=737)	A-2 group (n=46)	P value	B group (n=179)
血栓塞栓症, n	9 (1)	2 (4)	ns	3 (2)
有害事象, n (%)	157 (21)	18 (39)	0.005	52 (29)
出血性合併症, n (%)	45 (6)	10 (22)	< 0.0001	22 (12)
大出血, n (%)	1 (0.1)	4 (9)	< 0.0001	3 (2)
投与中止, n (%)	188 (26)	17 (37)	ns	48 (27)
有害事象による投与中止, n (%)	86 (12)	14 (30)	0.0002	37 (21)
全死亡, n (%)	2 (0.3)	2 (4)	0.0002	5 (3)
経過観察期間, 日	303 ± 252	353 ± 311	ns	203 ± 228

NOAC = novel anticoagulant

危険因子と発症様式から見た日本人糖尿病患者における脳血管障害の臨床疫学

兵庫医科大学内科学総合内科・教授
森本 剛

I. 緒言

日本人は欧米人に比較して虚血性心疾患が少なく、脳血管障害が多いことが久山町研究を始めとして、多くの疫学研究で指摘されている。また脳血管障害における脳内出血やくも膜下出血の割合も欧米に比して高く、日本人の脳血管障害の特徴とされてきた。危険因子については、日本人では高血圧の影響が、糖尿病や肥満などよりも大きいことが従来から報告されてきた。申請者は、これらの疫学の国際比較を元にシミュレーションの方法を用いて、日本人における脳血管障害の予防戦略は欧米とは異なる必要があることを報告した(1)。

このような日米間の脳血管障害の発症様式や危険因子の差異から、例えば非弁膜症性心房細動の患者に対する抗凝固薬の投与は控えめという診療が日本では一般的となっている。しかし、日本人における生活習慣の欧米化に伴い、過去の疫学に基づいた診療が必ずしも現状とは合致していない可能性がある。

従って、国民の生活習慣や患者層の変化に伴った臨床疫学を分析し、新しいデータに基づいた治療指針を提供することは、病態生理を解明し、新規治療を開発する基礎研究やトランスレーショナル研究と並んで、重要な研究領域である。

II. 対象・方法

JPAD trial (Japanese primary Prevention of Atherosclerosis with aspirin for Diabetes trial) は2002年12月から2005年5月にかけて全国163施設で2型糖尿病患者2539人を前向きに登録し、低用量アスピリンを無作為に割り付けたランダム化比較対照試験であり、主結果である低用量アスピリンの有効性については既に報告した(2)。JPAD trialの登録患者は、日本人2型糖尿病患者を代表する患者集団であるため、患者の承諾を得て、JPAD trial終了後も2536人の患者について前向きコホート研究としてフォローを続けており、2013年6月に中

央値8.8年のフォローが完了している。

主アウトカムは脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作とし、1000人年を単位とした発生率及び、登録時の患者背景について解析した。

III. 結果

表1 脳血管障害の発生率

	n	n / 1000人年
脳血管障害	127	6.7
脳梗塞	85	4.5
脳出血	22	1.2
一過性脳虚血発作	20	1.1

脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作のいずれかの脳血管障害は127件発生し、発生率は6.7件/1000人年であった。その内、脳梗塞85件(4.5/1000人年)、脳出血22件(1.2/1000人年)、一過性脳虚血発作20件(1.1/1000人年)であった。(表1)

脳血管障害

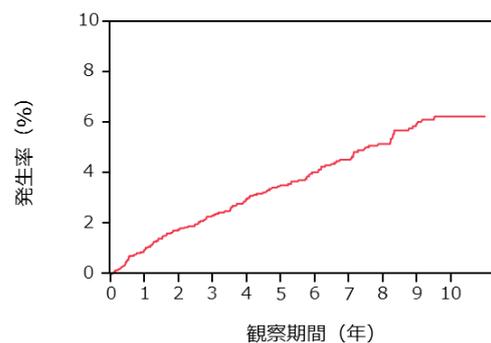


図1 脳血管障害の累積発生率

脳梗塞

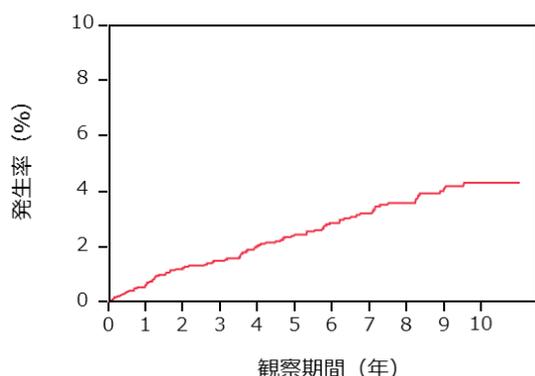


図2 脳梗塞の累積発生率

脳出血

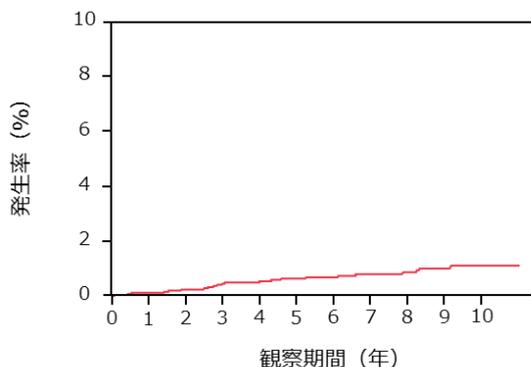


図3 脳出血の累積発生率

一過性脳虚血発作

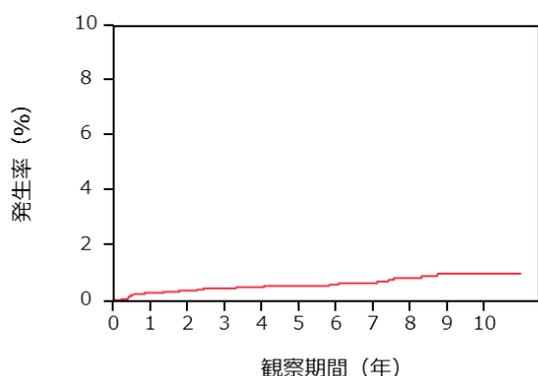


図4 一過性脳虚血発作の累積発生率

Kaplan-Meier 法による累積発生率はいずれかの脳血管障害が5年で3.5%、9年で5.9%であった(図1)。脳梗塞は5年で2.4%、9年で4.0%(図2)、脳出血は5年で0.6%、9年で1%(図3)、一過性脳虚血発作は5年で0.5%、9年で1.0%であった(図4)。

表2 脳血管障害と患者背景

	脳梗塞 (n=85)	脳出血 (n=22)	一過性脳虚血発作 (n=20)
年齢, 平均(SD)	68 (9)	66 (13)	70 (7)
男性, n(%)	58 (68)	11 (50)	10 (50)
BMI, 平均(SD)	24 (3)	25 (3)	24 (3)
糖尿病罹病期間(年), 中央値(25%-75%) *	9.0 (4.6 - 15.3)	6.4 (2.8 - 12.1)	3.5 (1.8 - 19)
HbA1c, 平均(SD)	7.5 (1.2)	7.4 (1.5)	7.5 (1.1)
空腹時血糖, 平均(SD) *	152 (48)	135 (33)	145 (55)
喫煙, n(%)	20 (24)	6 (27)	5 (25)
高血圧症, n(%)	56 (66)	11 (50)	13 (65)
収縮期血圧, 平均(SD)	139 (15)	139 (17)	139 (15)
拡張期血圧, 平均(SD)	78 (10)	78 (8)	76 (9)
高脂血症, n(%)	48 (56)	13 (59)	10 (50)
総コレステロール, 平均(SD)	203 (34)	200 (34)	198 (34)
虚血性心疾患家族歴, n(%)	6 (7)	2 (9)	2 (10)
脳血管障害家族歴, n(%)	18 (21)	4 (18)	4 (20)
クレアチニン, 平均(SD)	0.9 (0.3)	0.8 (0.3)	0.8 (0.2)
Ca拮抗剤, n(%)	38 (45)	8 (36)	9 (45)
アンギオテンシンII受容体拮抗薬, n(%)	19 (22)	4 (18)	6 (30)
ACE阻害薬, n(%)	14 (16)	3 (14)	3 (15)
β遮断薬, n(%)	9 (11)	1 (5)	1 (5)
HMG-CoA還元酵素阻害薬, n(%)	16 (19)	9 (41)	7 (35)

* Wilcoxon

脳血管障害の中で、脳出血は脳梗塞や一過性脳虚血発作と比べて、年齢が若く、糖尿病罹病期間が短く、血糖コントロールがよく、高血圧の合併が少なかった。逆に脳梗塞は脳出血や一過性脳虚血発作よりも男性が多く、糖尿病罹病期間が長く、スタチンの服用が少なかった。(表2)

IV. 考察

本研究の結果、日本人2型糖尿病患者における脳血管障害の臨床疫学が明らかになった。脳血管障害では、脳梗塞が最も多く、1000人年あたり4.5件であり、5年間の累積発生率は2.4%であった。これは、脳出血22件(1.2/1000人年、5年間の累積発生率は0.6%)、一過性脳虚血発作20件(1.1/1000人年、5年間の累積発生率は0.5%)の4倍となっていた。

今回の結果は、最近の我が国からの報告、例えば Suita Study では、一般市民の脳血管障害の発生率は3.2件/1000人年、そのうち脳梗塞1.9件/1000人年、脳出血1.0件/1000人年と近似しており(3)、本コホート患者の血糖、血圧管理が、一般市民に近

いぐらい良好に管理されていたことを示唆する。

また、10年前に我々が行った疫学データによるシミュレーションでは、糖尿病患者における脳出血の発生率は0.5~1%/5年であり(1)、1000人年に直すと1~2件と今回の1.2件と合致する結果であった。このことは、少なくとも脳出血の頻度は、この10年、血圧の管理などが標準化された後は、抜本的に脳血管障害を減少させるには至っていないことも示している。

今回、脳血管障害の種類によって、患者背景に傾向があることも示唆された。脳血管障害の中で、脳出血は脳梗塞や一過性脳虚血発作と比べて、年齢が若く、糖尿病罹病期間が短く、血糖コントロールがよく、高血圧の合併が少なかった。このことは、日本人における脳出血は、高血圧による圧負荷や動脈硬化によるよりも、血管などの解剖学的・組織学的異常が影響していることを示唆しており、日本人における脳出血の病態が従来の高血圧性脳出血の時代から変遷してきていることを示唆している。今後、これらのデータをさらに蓄積し、さらに大きなイベント数で解析を行うことで、現在における脳血管障害の病態や治療に大きな知見が得られると考えられる。

V. 結論

日本人糖尿病患者における脳血管障害の特徴が明らかになりつつある。今後も本コホート研究を継続することで、日本人における脳血管障害の臨床疫学が明らかになることが期待される。また、今回の研究結果を患者の管理に生かすことが求められる。

VI. 研究協力者

小川久雄・熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学・教授

齋藤能彦・奈良県立医科大学第一内科学・教授

VII. 参考文献

- 1) Morimoto T, Fukui T, Lee TH et al. Application of U.S. guidelines in other countries: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med* 2004;117:459-68.
- 2) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2

diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.

- 3) Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M et al. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and incidences of coronary artery disease and ischemic stroke in Japanese: the Suita Study. *Am J Hypertens*. 2014 Apr 8