抗血栓治療薬の現状と未来

1. 心房細動に対するワルファリン療法における 日本人の至適 INR —J-RHYTHM Registry からの報告—

小谷英太郎¹ 新 博次² 奥村 謙² 井上 博²
山下武志²

我が国の心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)では、非弁膜症性心房細動例の脳梗塞発症予防のため、ワルファリン療法における至適 INR は 70 歳未満で 2.0～3.0、70 歳以上では 1.6～2.6 を推奨している。しかし、J-RHYTHM Registry の登録時にワルファリン服用中であった 6,932 例の INR は、1.6 未満が 25.4%、1.6～2.59 が 66.0%、2.0～2.99 が 35.4% で、70 歳未満の例においても 70 歳以上の例と同様に 1.6～2.6 が高率であった。我が国の基幹病院においては、年齢にかかわらず INR 1.6～2.6 を目標に治療が行われている現状が見てとれた。2 年間の追跡期間に血栓性イベント(症候性脳梗塞、全身性塞栓症)が 140 例、入院を要する出血性イベントが 157 例発生した。観察期間終了時(イベント発症例ではイベント直近)の INR レベル別に 1.6 未満、1.6～2.0 未満、2.0～2.6 未満、2.6 以上の 4 群に分けると、血栓性イベントは 3.8%、1.1%、0.6%、1.3%($p < 0.001$)、出血性イベントは 1.2%、1.1%、1.9%、8.2%($p < 0.001$)、両イベント発症率の合計は INR 1.6～2.6 で低率で、70 歳未満の例においても同様の分布であった。これらの結果より、若年者や一次予防例も含めて、出血性イベントを最小限に抑えつつ血栓性イベントを予防できる適切な INR は、1.6～2.6 が妥当と考えられた。

(心電図, 2013 ; 33 : 25～31)

I. はじめに

心房細動(AF)は心原性脳梗塞の重要な危険因子であり、AF 例の脳梗塞発症頻度は AF がいない例に比べ 2～7 倍高いとされる^{1), 2)}。心原性脳梗塞は中

大脳動脈領域の広範囲な梗塞が多く、ラクナ梗塞やアテローム血栓性梗塞に比べて重症例が多数を占めることが特徴である。退院時には寝たきりなどの要介護になる率も高く³⁾、生命予後も不良であることが知られている⁴⁾。一方、これまでの臨床試験のメタ解析^{5), 6)}から、心原性脳梗塞はワルファリンによる抗凝固療法により、その発症リスクを 60～70% 低下させることがわかっている。ワルファリンの十分な効果を得るためには、プロトロンビン時間(PT)の国際標準比(INR)を適切に管理する必要がある。欧米の試験結果^{7), 8)}では、INR を 2.0～3.0 の範囲に維持することがすすめられている。また、

Keywords ●心房細動
●抗凝固療法
●ワルファリン
●プロトロンビン時間(PT)
●国際標準比(INR)

1 日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科
(〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1)

2 J-RHYTHM Registry Investigators

図1
目標症例数と登録症例数

INRを2.0以上に管理することにより、虚血性脳梗塞の頻度だけでなく脳梗塞の重症度や死亡リスクも軽減されることが報告されている⁹⁾。しかし、INR2.0～3.0を目標としたワルファリン治療に際して、非白人、特にアジア人では頭蓋内出血の危険が高いことを示唆する報告もあり¹⁰⁾、欧米での推奨治療域がそのまま日本人の至適INRとなりうるかは検証が必要である。日本循環器学会の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」¹¹⁾では、70歳未満の例ではINR2.0～3.0、70歳以上の高齢者では日本人の脳卒中二次予防例の検討結果¹²⁾を踏まえ、INR1.6～2.6を推奨している。しかし、これまでに一次予防例や若年者を含めた日本人において、出血合併症を最小限にしつつワルファリンの血栓症予防効果を最大限に発揮させる至適INR治療域は示されていない。

これらの背景から、我が国のAF患者における抗凝固療法の実態を把握し、日本人の至適INRを明らかにすることを目的に、J-RHYTHM Registry¹³⁾が企画された。

II. J-RHYTHM Registry

J-RHYTHM Registry¹³⁾は、日本心電学会主催の多施設共同、前向き観察研究として2009年1月より登録が開始された。各施設において20歳以上の外来AF症例を連続登録し、観察期間を2年間とした。登録対象は、1年以上洞調律が維持されている例は除外し、病型(発作性、持続性、永続性)にかかわらず、すべてのAFとした。登録症例の施設および地域による偏りを最小限にするため、各施設の登録数は最大100例とし、全国を10地区に分け、それぞれの地区の人口分布に応じた目標症例数を設定した。

主要評価項目は、①一過性脳虚血発作(TIA)を含む症候性脳梗塞、②全身性血栓塞栓症、③頭蓋内出血を含む入院を要する大出血、および④すべての原因による死亡とした。主要評価項目に該当するイベントが発生した場合には、CTまたはMRIにて診断を確実にし、イベント発生日に最も近い日のINRを調査した。

表 登録時の背景疾患

高血圧	4,691 (59.1%)
冠動脈疾患	805 (10.1%)
弁膜症	1,086 (13.7%)
僧帽弁狭窄症	274 (3.5%)
弁置換後	247 (3.1%)
心筋症	656 (8.3%)
肥大型心筋症	269 (3.4%)
拡張型心筋症	387 (4.9%)
先天性心疾患	100 (1.3%)
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	136 (1.7%)
甲状腺機能亢進症	138 (1.7%)

[文献 14) より引用改変]

図2 抗血栓薬の投与状況

[文献 14) より引用改変]

1. 患者背景

2009年7月に登録を終了し、全国158施設から目標症例数を上回る7,937例が登録された(図1)¹⁴⁾。年齢は 69.7 ± 9.9 歳、男性5,468例(68.9%)、女性2,469例(31.1%)、AFの病型は発作性2,947例(37.1%)、持続性1,144例(14.4%)、永続性3,846(48.5%)の割合であった。背景疾患は表に示すごとく高血圧(59.1%)が最多であったが、登録時の血圧は収縮期 125.7 ± 16.1 mmHg、拡張期 73.1 ± 11.1 mmHg、心拍数は 72.5 ± 13.2 bpmで、血圧、心拍数ともに良好な管理がなされていた。

登録時のCHADS₂スコア¹⁵⁾は平均 1.7 ± 1.2 点で、内訳は0点:15.6%、1点:34.0%、2点:27.8%、3点:14.4%、4点:5.7%、5点:2.0%、6点:0.3%であり、低リスク例(CHADS₂スコア0または1点)が全体の約半数を占めた。CHADS₂スコアの構成要素別に見ると、H:高血圧(59.1%)、A:年齢 ≥ 75 歳(32.8%)、C:心不全(30.0%)、D:糖尿病(18.2%)、S:脳卒中(14.0%)の順であった¹⁴⁾。

2. 抗血栓療法の実施状況

抗血栓療法には抗凝固療法と抗血小板療法が含まれるが、J-RHYTHM Registryの登録時には、使用可能な経口抗凝固薬はワルファリンのみであった。ワルファリンは抗血小板薬との併用例も含め6,932

例(87.3%)に投与され、非投与例は1,005例(12.7%)であった(図2)。抗血小板薬は2,052例(25.9%)に投与されており、1,471例(18.5%)はワルファリンとの併用であった。一方、424例(5.3%)はいずれの抗血栓薬も非投与であった(図2)¹⁴⁾。

登録時の平均ワルファリン投与量は 2.9 ± 1.2 mg/日で、0.5 mg/日未満から8.0 mg/日以上まで幅広く分布していたが、平均値が含まれる2.6~3.0 mg/日に最も集中していた。INRは 1.9 ± 0.5 で、1.6~1.99の間に管理されている例が36.4%と最も多く、目標治療域別に見ると1.6~2.59が66.0%、2.0~2.99が35.4%であった(図3)¹⁴⁾。70歳以上の高齢者においても70歳未満の例と同様の分布を示した(図3)¹⁴⁾。その結果、日本循環器学会のガイドライン¹¹⁾が示す目標治療域の達成率は、70歳以上が66.2%であったのに対し、70歳未満では37.0%と低率であった¹⁴⁾。

3. 主要評価項目のイベント率とINR

2年間の観察期間に7,847例(98.9%)が追跡され、508例(6.5%)に主要評価項目に該当するイベントが観察された。内訳は、血栓性イベント(症候性脳梗塞、全身性塞栓症)が140例、入院を要する出血性イベントが157例、すべての原因による死亡が211例であった。

観察期間終了時におけるワルファリン投与例

図3 登録時の年齢別 INR 管理状況

[文献 14)より引用改変]

図4 ワルファリン投与の有無とイベント発症率

左：血栓性イベント(症候性脳梗塞，全身性塞栓症)

右：出血性イベント

(6,681例)の血栓性イベントの2年発症率は1.5%で，ワルファリン非投与例(1,166例)の3.3%に比べ有意に低率であった($p < 0.001$) (図4左)。

本研究の主論文では，登録時のINRに基づいて解析した結果を別途報告するが，本稿では，ワルファリン投与例を観察期間終了時(イベント発症例ではイベント直近)のINRレベル別に1.6未満，1.6～1.99，2.0～2.59，2.6以上の4群に分けて，イベント率を算出した。血栓性イベントはそれぞれ3.8%，1.1%，0.6%，1.3%で4群間に差があり($p < 0.001$)

(図5左)，特にINR1.6未満ではワルファリン非投与例と同等であった¹⁶⁾。

一方，出血性イベントは，ワルファリン投与例全例では2.1%でワルファリン非投与例の1.4%と差はなかったが($p = 0.122$) (図4右)，前述のINRレベル別に見ると，それぞれ1.2%，1.1%，1.9%，8.2%で有意差があり($p < 0.001$)，特にINR2.6以上では著しく高率であった(図5右)¹⁶⁾。

血栓性および出血性の両イベント発症率を合計すると，INRレベル別のイベント発症率は，それぞれ5.0%，2.1%，2.5%，9.5%で4群間に有意差があり($p < 0.001$) (図6)，特にINR1.6未満およびINR2.6以上に比べ，INR1.6～2.59では両イベント発症率合計が低率であった(図6)¹⁶⁾。

4. 年齢別のイベント率とINR

日本循環器学会の「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」¹¹⁾では，70歳を境にINRの推奨域を分けているため，イベント発症率についても70歳以上と70歳未満に分けて検討を加えた。

70歳以上のワルファリン投与例(3,725例)におけるINRレベル別の両イベント率合計は，それぞれ6.1%，2.5%，3.4%，11.9%で4群間に差があり($p < 0.001$) (図7)，全例での結果(図6)と同様に

図5
INRレベル別のイベント発症率(イベント種類別)
左：血栓性イベント(症候性脳梗塞，全身性塞栓症)
右：出血性イベント
INR：国際標準比
〔文献16)より引用改変〕

図6
INRレベル別のイベント発症率
血栓性イベント(症候性脳梗塞，全身性塞栓症)と出血性イベントの合計。
INR：国際標準比
〔文献16)より引用改変〕

INR1.6～2.59で両イベント発症率合計は低率であった(図7)。

70歳未満のワルファリン投与例(2,956例)におけるINRレベル別の両イベント発症率合計は，それぞれ3.5%，1.6%，1.5%，6.1%で，4群間に差を認めた($p < 0.001$)(図8)．イベント発症率自体は70歳以上の例に比べ約1/2と全体に低率であったが，全例(図6)あるいは70歳以上の結果(図7)と同様，INR1.6～2.59で両イベント発症率合計は低率であった(図8)。

Ⅲ．考 察

我が国の基幹病院におけるAF治療において，ワルファリン投与例のINRは平均1.9で，1.6～2.59の間に管理されている例が66%を占めた．この結果は，INR 1.6～2.6が推奨されている70歳以上だ

けでなく，70歳未満でも同様であり，我が国の基幹病院に通院中のAF例は，年齢にかかわらずINR 1.6～2.6を目標に管理されている現状を示す結果と考えられた。

INRレベル別のイベント発症率は，70歳以上だけでなく70歳未満の例においてもINR1.6～2.59で血栓性および出血性の両イベント発症率の合計が低率であったことから，日本人では，若年者や一次予防例も含めて出血性イベントを最小限に抑えつつ血栓性イベントを予防できる適切なINRは1.6～2.6である可能性が示された。

新規抗凝固薬の上市に伴い，日本循環器学会から2011年8月に「心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント」¹⁷⁾が発表されたが，ワルファリン治療におけるINRの年齢別推奨治療域の変更はなされていない．今後，イベント症例のより

図 7
INR レベル別のイベント発症率 (70 歳以上)
血栓性イベント (症候性脳梗塞, 全身性塞栓症) と出血性イベントの合計.
INR : 国際標準比

図 8
INR レベル別のイベント発症率 (70 歳未満)
血栓性イベント (症候性脳梗塞, 全身性塞栓症) と出血性イベントの合計.
INR : 国際標準比

詳細な検討が必要であるが、これらの結果を踏まえ、日本人の至適 INR について修正が必要となる。

本稿の要旨は、第 29 回日本心電学会学術集会学術諮問委員会提言シンポジウム (平成 24 年 10 月 12 日, 千葉) にて発表した。

【文 献】

- 1) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. Stroke, 1991 ; 22 : 983 ~ 988
- 2) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE : The natural history of atrial fibrillation : incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med, 1995 ; 98 : 476 ~ 484
- 3) 目時典文, 齊藤元太, 萩井譲士, 今田慶行, 奥村 謙 : 心原性脳塞栓症の頻度と機能予後. 最新医学, 2009 ; 64 : 1664 ~ 1669
- 4) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Iida M : Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. Neurology, 2006 ; 66 : 1539 ~ 1544
- 5) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med, 1994 ; 154 : 1449 ~ 1457
- 6) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI : Meta-analysis : antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med, 2007 ; 146 : 857 ~ 867
- 7) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE : An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med. 1996 ; 335 : 540 ~ 546

- 8) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*, 1998 ; 51 : 674 ~ 681
- 9) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE : Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1019 ~ 1026
- 10) Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W : Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 309 ~ 315
- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) : 心房細動治療(薬物)治療ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J*, 2008 ; 72(Suppl. IV) : 1581 ~ 1638
- 12) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med*, 2001 ; 40 : 1183 ~ 1188
- 13) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H ; J-RHYTHM Registry Investigators : Investigation of optimal anticoagulation strategy for stroke prevention in Japanese patients with atrial fibrillation--the J-RHYTHM Registry study design. *J Cardiol*, 2011 ; 57 : 95 ~ 99
- 14) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H ; J-RHYTHM Registry Investigators : Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation : a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J*, 2011 ; 75 : 1328 ~ 1333
- 15) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ : Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001 ; 285 : 2864 ~ 2870
- 16) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T : Incidence of Thrombotic and Hemorrhagic Events during Two-year Follow-up in Patients with Atrial Fibrillation. A Report from the J-RHYTHM Registry (abstract). *Circ J*, 2012 ; 76(Suppl. I) : I-616
- 17) 日本循環器学会. 心房細動における抗血栓療法に関する緊急ステートメント. [http : //www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/statement.pdf) (2013年5月閲覧)