腎機能障害を有する非弁膜症性心房細動患者における 抗凝固療法中の有害臨床イベント発症

中島 一夫¹⁾ 仲 元司²⁾ 西山 修²⁾ 高濱 充貴³⁾ 西森 栄太²⁾

要旨：【目的および方法】腎機能障害(推定糸球体濾過量 $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)を有する非弁膜症性心房細動(NVAF)患者中、ワルファリン(Wa)投与 166 例(79±8 歳)および直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)投与 196 例(80±10 歳)の有害臨床イベント発症率を後ろ向きに検討した。【結果】Wa および DOAC 投与群の虚血性脳卒中または全身性塞栓症率は各々 3.41, 1.75/100 人年, 大出血発症率は各々 3.70, 1.09/100 人年, 全死亡発症率は各々 7.39, 5.02/100 人年であった。多変量解析にて, Wa 群と比較して DOAC 群の虚血性脳卒中/全身性塞栓症, 大出血発症率は有意に低率(ともに $P<0.05$), 全死亡発症率に有意差はなかった。【結論】実臨床下での腎機能障害合併 NVAF 患者において, DOAC 投与群の有害臨床イベント発症は, Wa 群のそれより低率ないし同等であった。

Key words: nonvalvular atrial fibrillation, renal dysfunction, warfarin, DOAC, adverse clinical event

はじめに

非弁膜症性心房細動(NVAF)は, 脳梗塞, 全身性塞栓症, 心不全や全死亡発症の独立したリスク増加因子であるが, NVAF に腎機能障害が合併すると, 上記発症リスクがさらに増加するだけでなく, 出血発症リスクも増加する¹⁻⁵⁾。故に, 腎機能障害合併 NVAF 患者に対する抗凝固療法を検討する際には, そのリスクとベネフィットを考慮して, 薬剤投与の可否, 種類および投与量を決定する必要がある。

透析非依存性の腎機能障害を有する NVAF 患者を対象に, 抗凝固療法の有効性と安全性を検討した欧米の観察研究の成績は必ずしも一致をみていない^{2, 6-8)}。また, ワルファリン(Wa)と直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性を比較した 5 つのランダム化試験のメタ解析にて, 腎機能障害合併患者における DOAC 治療の優越性が示された⁹⁾。一方, 本邦では, 腎機能障害合併 NVAF 患者に対する抗凝固療法中の有害臨床イベン

ト発症を検討した報告は非常に少ない^{5, 10)}。

本論文の目的は, 腎機能障害を合併した NVAF 患者を対象に, Wa および DOAC 投与が有害臨床イベント発症に及ぼす影響を後ろ向きに比較検討することである。

対象および方法

2011 年 3 月 25 日(最初の DOAC 投与日)から 2019 年 12 月 31 日までの観察期間中に, 長野県東部に位置する 2 病院の外来にて Wa または DOAC が投与されていた NVAF 患者中, 腎機能障害合併患者を解析対象とした。

観察開始時の年齢, 性, 心房細動の種類(発作性ないし持続性), 体重, 血清クレアチニン値, 推定糸球体濾過量(eGFR), 基礎疾患および既往歴(高血圧, 心不全, 糖尿病, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作[TIA], 脳出血またはクモ膜下出血の既往, 肝機能障害, 出血性疾患既往), 薬剤(抗血小板薬, 非ステロイド系抗炎症薬), DOAC の種類と用量, 観察期間中のプロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は診療録から, 有害臨床イベントは診療録, 死亡診断書および他院からの情報提供書から情報収集を行った。

eGFR は $194 \times \text{クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (男性), $194 \times \text{クレアチニン値}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$ (女性)の換算式を, クレアチニンクリアランス(CrCl)は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。観察開始時の eGFR と CrCl は観察開始前 3 カ月内の測定値の平均とし, eGFR が

¹⁾ 共和会塩田病院内科

²⁾ 佐久市立国保浅間総合病院内科

³⁾ 佐久市立国保浅間総合病院総合診療科

責任著者: 〒386-1325 長野県上田市巾野 29-2

共和会塩田病院内科 中島一夫

E-mail: nakajima.kazuo@ae.auone-net.jp

(2020 年 7 月 7 日受付, 2020 年 9 月 16 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10838

60 ml/min/1.73 m² 未満の場合を腎機能障害ありと定義したが、透析施行例は本対象より除外した。Wa 投与患者の観察期間中の目標 PT-INR (70 歳未満では 2.0~3.0, 70 歳以上では 1.6~2.6¹¹⁾) に対する time in therapeutic range (TTR) の算出には Rosendaal の原理¹²⁾を用いた。持続性心房細動、高血圧、心不全、糖尿病、肝機能障害、抗血小板薬、DOAC の適正用量の定義は、NVAF 患者の臨床イベントを評価した著者らの論文¹³⁾で示した定義に準じた。虚血性脳卒中/全身性塞栓症発症リスクの評価には CHADS₂ スコア¹⁴⁾、大出血発症リスクの評価には HAS-BLED スコア¹⁵⁾を用いた。HAS-BLED スコア中、H に関しては観察開始 1 カ月内の平均収縮期血圧が 160 mmHg を超える場合に 1 点を付与し、L に関しては観察開始時の背景のために全例を 0 点とした。

有害臨床イベントは、観察期間中に発症した虚血性脳卒中または全身性塞栓症、大出血、全死亡とした。虚血性脳卒中は突発する脳動脈支配領域に一致した局所神経学的欠落症状で、頭部画像検査にて梗塞像が証明されたもの、全身性塞栓症は画像検査、手術や剖検により証明された脳血管を除く四肢や器官の血管の急性閉塞と定義した。大出血は、国際血栓止血学会による大出血の定義(致死性の出血かつ/または重要臓器からの出血かつ/または 2 g/dl 以上のヘモグロビン濃度の低下ないし 2 単位以上の輸血が必要な出血)¹⁶⁾を満たす非外傷性出血と定義した。

観察開始時の Wa 群と DOAC 群間の患者背景中、カテゴリ変数の群間比較には Fisher ないしカイ二乗検定を、平均値の群間比較には t 検定を、中央値の群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

対象には観察期間中の投与開始例に加え、観察開始前からの投与継続例を含めたが、期間中の Wa から DOAC (DOAC から Wa) への切り換え例は本解析より除外した。観察期間中に有害臨床イベント発症以外の理由で DOAC 用量が変更となった場合や他の DOAC に切り換えられた場合は、連続した DOAC 治療期間として扱った。観察期間中の転院または未来院、医師の判断による投与中止はその時点で観察終了とした。観察期間中に虚血性脳卒中または全身性塞栓症と大出血の両方を発症した場合は、先行して発症したイベントのみをカウントしたが、全死亡には虚血性脳卒中/全身性塞栓症や大出血発症後の死亡を含めた。Wa および DOAC 投与患者別の各有害臨床イベント累積発症率を Kaplan-Meier 法を用いて表示し、log-rank 検定にて有意差判定を行った。

各有害臨床イベント発症リスクの評価には、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を用いた。虚血性脳卒

中または全身性塞栓症発症リスクの Cox 回帰分析では、女性、持続性心房細動、CHADS₂ スコアの各因子¹⁴⁾、eGFR (15~29.9, 30~44.9, 45~59.9 ml/1.73 m²) および抗凝固薬 (Wa または DOAC)、大出血発症リスクの分析では、女性、持続性心房細動、HAS-BLED スコアの一部の因子(肝機能障害、脳卒中既往、出血性疾患既往、年齢 ≥65 歳、抗血小板薬ないし非ステロイド性抗炎症薬使用)、eGFR (15~29.9, 30~44.9, 45~59.9 ml/1.73 m²) および抗凝固薬 (Wa または DOAC)、全死亡発症リスクの分析では、年齢 ≥75 歳、女性、持続性心房細動、高血圧、心不全、糖尿病、脳卒中既往、eGFR (15~29.9, 30~44.9, 45~59.9 ml/1.73 m²) および抗凝固薬 (Wa または DOAC) の調整を行った。

すべての統計学的解析は、StatMate IV for Windows (アトムス、千葉)を用い、両側検定での P<0.05 を有意差ありとした。

本研究は 2 施設の倫理委員会で承認済みである(塩田病院; 承認番号: 臨 2, 承認日: 2020 年 5 月 20 日)(浅間総合病院; 承認番号: 20-5, 承認日: 2020 年 5 月 21 日)。

結 果

抗凝固療法中で透析未施行の腎機能障害 (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) 合併 NVAF 患者の内訳は、Wa 投与患者 (Wa 群) が 166 例および DOAC 投与患者 (DOAC 群) が 196 例であった。Wa 群中、観察期間以前からの投与が 139 例(観察開始前の投与期間の中央値[四分位範囲]は 6.0 [3.1, 11.0] 年)、観察期間中での投与が 27 例、DOAC 群 196 例はすべて観察期間中の投与例で、初回投与薬はダビガトランが 31 例、リバーロキサバンが 53 例、アピキサバンが 77 例およびエドキサバンが 35 例であった。

Wa 群と DOAC 群別の観察開始時の患者背景を Table 1 に示す。観察開始時年齢は、Wa 群で 79.3±8.1 歳、DOAC 群で 79.5±9.7 歳、女性の占める割合は、Wa 群で 37%、DOAC 群で 50%と DOAC 群で有意に高率であった。腎機能に関して、CrCl (ml/min) と eGFR (ml/min/1.73 m²) の中央値[四分位範囲]は、Wa 群では各々 42.0 [33.0, 56.9], 52.4 [43.4, 57.2]、DOAC 群では 44.0 [32.0, 57.0], 50.4 [43.4, 58.4] と両群間で差はなかった。持続性心房細動、高血圧、心不全、糖尿病、脳梗塞/TIA 既往、脳卒中既往、肝機能障害、出血性疾患既往、抗血小板薬または非ステロイド性抗炎症薬投与が占める割合は両群間で差がなかった。

Wa 群および DOAC 群の CHADS₂ スコア(中央値 3 点、平均値 2.9 点 vs. 中央値 3 点、平均値 2.9 点)と

Table 1 治療群別の患者背景

	Wa 群 166 例	DOAC 群 196 例	有意差 判定
年齢, 歳	79.3±8.1	79.5±9.7	NS
≥75 歳	123 (74)	138 (70)	NS
女性	61 (37)	98 (50)	P<0.05
持続性心房細動	108 (65)	117 (60)	NS
体重, kg	56.3±11.5	55.4±12.6	NS
≤60 kg	106 (64)	132 (67)	NS
CrCl, ml/min *	42.0 [33.0, 56.9]	44.0 [32.0, 57.0]	NS
eGFR, ml/min/1.73 m ² *	52.4 [43.4, 57.2]	50.4 [43.4, 58.4]	NS
15-29.9	8 (5)	9 (5)	
30-44.9	41 (25)	47 (24)	
45-59.9	117 (70)	140 (71)	
高血圧	132 (80)	141 (72)	NS
心不全	80 (48)	82 (42)	NS
糖尿病	48 (29)	58 (30)	NS
脳梗塞/TIA 既往	49 (30)	72 (37)	NS
脳卒中既往	49 (30)	75 (38)	NS
肝機能障害	3 (2)	1 (1)	NS
出血性疾患既往	6 (4)	4 (2)	NS
抗血小板薬使用	21 (13)	13 (7)	NS
NSAID 使用	18 (11)	14 (7)	NS
CHADS ₂ スコア, 点 *	3 [2, 4]	3 [2, 4]	NS
0-1	23 (14)	33 (17)	
2	42 (25)	50 (26)	
≥3	101 (61)	113 (58)	
HAS-BLED スコア, 点 *	1 [1, 2]	1 [1, 2]	NS
0	9 (5)	14 (7)	
1-2	146 (88)	168 (86)	
≥3	11 (7)	14 (7)	

症例数(%)で表示, *中央値[四分位範囲]で表示.

Wa: ワルファリン, DOAC: 直接阻害型経口抗凝固薬, NS: 有意差なし, CrCl: クレアチニンクリアランス, eGFR: 推定糸球体濾過量, TIA: 一過性脳虚血発作, NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬

HAS-BLED スコア(中央値 1 点, 平均値 1.5 点 vs. 中央値 1 点, 平均値 1.5 点)は同等であった.

DOAC の初回 1 日投与量は, ダビガトラン投与 31 例中 2 例で 220 mg 未満, 28 例で 220 mg, 1 例で 300 mg, リバーロキサバン投与 53 例中 38 例で 10 mg, 15 例で 15 mg, アピキサバン投与 77 例中 52 例で 5 mg, 25 例で 10 mg, エドキサバン投与 35 例中 1 例で 15 mg, 29

例で 30 mg, 5 例で 60 mg であった. ダビガトラン投与例中 28 例(90%), リバーロキサバン投与例中 47 例(89%), アピキサバン投与例中 66 例(86%), エドキサバン投与例中 33 例(94%)が適正用量投与例であった.

Wa 群における観察期間中の年間受診回数の中央値[四分位範囲]は 9.5[8.0, 10.9]回, 観察完了が 38 例(全症例の 23%), 観察打ち切りが 49 例(未来院または転院 47

Fig. 1 有害臨床イベント累積発症曲線

A: 虚血性脳卒中または全身性塞栓症, B: 大出血, C: 全死亡

Wa 群と比較して DOAC 群の大出血発症率は有意に低率, 虚血性脳卒中または全身性塞栓症発症率は低い傾向にある。両群の全死亡発症率に有意差なし。

例, 医師の判断による中止 2 例), 観察期間中の TTR の中央値[四分位範囲]は 66.2[49.5, 80.3] %であった。DOAC 群における観察期間中の年間受診回数の中央値は 10.4[8.9, 11.5]回, 観察完了が 87 例(44%), 観察打ち切りが 76 例(未入院または転院 68 例, 医師の判断による中止 8 例)であった。

Wa 群では, 平均 4.2 年(総観察期間 256,823 日)の観察期間中に 24 例の虚血性脳卒中または全身性塞栓症, 26 例の大出血および 52 例の全死亡, DOAC 群では, 平均 2.3 年(総観察期間 167,067 日)の観察期間中に 8 例の虚血性脳卒中または全身性塞栓症, 5 例の大出血および 23 例の全死亡が生じた。100 人年当たりの虚血性脳卒中または全身性塞栓症発症率は, Wa 群で 3.41, DOAC 群で 1.75, 大出血発症率は, Wa 群で 3.70, DOAC 群で 1.09, 全死亡発症率は, Wa 群で 7.39, DOAC 群で 5.02 であった。

Wa 群と DOAC 群の有害臨床イベント累積発症曲線を Fig. 1 に示す。Wa 群と比較して DOAC 群の大出血累積発症率は有意に低率(log-rank 法による P 値は 0.016), 虚血性脳卒中または全身性塞栓症累積発症率は低い傾向にあった(P 値は 0.06)。一方, 両群の全死亡累積発症率に有意差は存在しなかった(P 値は 0.18)。

Table 2 に, 各有害臨床イベント発症に対する Cox 回帰分析による各因子のハザード比(95%信頼区間)を示

す。DOAC 投与は, 虚血性脳卒中または全身性塞栓症に対する有意な発症低下因子(0.44[0.20–0.99])となった。大出血発症に対して, 年齢 ≥ 65 歳(3.55[1.63–7.73]), eGFR 30~44.9 ml/min/1.73 m²(2.62[1.19–5.77])および出血性疾患既往(8.95[2.87–27.97])は有意な増加因子に, DOAC 投与(0.37[0.15–0.90])は有意な低下因子となった。また, 全死亡発症に対して, eGFR 30~44.9 ml/min/1.73 m²(2.27[1.30–3.96])と脳卒中既往(1.93[1.23–3.03])は有意な増加因子に, 女性(0.48[0.28–0.81])は有意な低下因子になった。

考 察

透析非依存性の腎機能障害(eGFR<60 ml/min/1.73 m²)を有し, 抗凝固療法中の NVAF 患者における有害臨床イベント発症を検討した本後ろ向き研究にて, 以下の所見が得られた。(1)Wa 投与患者と比較して, DOAC 投与患者の虚血性脳卒中または全身性塞栓症, 大出血発症率は有意に低率であったが, 両患者間の全死亡発症率に有意差を認めなかった,(2)大出血発症に対して, 年齢 ≥ 65 歳, eGFR 30~44.9 ml/min/1.73 m²および出血性疾患既往は有意な発症増加因子となった,(3)全死亡発症に対して, eGFR 30~44.9 ml/min/1.73 m²および脳卒中既往は有意な発症増加因子に, 女性は有意な発症低下因子になった。

Table 2 有害臨床イベント発症危険因子(多変量解析)

	虚血性脳卒中または全身性塞栓症		大出血		全死亡	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
年齢 ≥75 歳	1.43 (0.66–3.11)	0.36			1.24 (0.75–2.06)	0.40
≥65 歳			3.55 (1.63–7.73)	0.001		
女性	1.36 (0.66–2.81)	0.41	0.80 (0.37–1.73)	0.57	0.48 (0.28–0.81)	0.006
持続性心房細動	1.76 (0.85–3.63)	0.13	1.58 (0.71–3.53)	0.26	0.91 (0.59–1.41)	0.67
eGFR <30 ml/min/1.73 m ² *	2.88 (0.85–9.76)	0.09	1.92 (0.35–10.61)	0.45	1.45 (0.87–2.40)	0.15
30–44.9 ml/min/1.73 m ² *	1.04 (0.48–2.29)	0.91	2.62 (1.19–5.77)	0.02	2.27 (1.30–3.96)	0.004
高血圧	1.64 (0.86–3.14)	0.13			0.77 (0.53–1.12)	0.17
心不全	0.60 (0.29–1.26)	0.18			1.27 (0.81–1.99)	0.30
糖尿病	1.07 (0.50–2.30)	0.86			1.40 (0.86–2.28)	0.18
虚血性脳卒中/TIA 既往	1.56 (0.75–3.25)	0.24				
脳卒中既往			1.56 (0.69–3.54)	0.28	1.93 (1.23–3.03)	0.004
肝機能障害			6.07 (0.78–47.13)	0.08		
出血性疾患既往			8.95 (2.87–27.97)	0.0002		
APL/NSAID 使用			1.02 (0.46–2.26)	0.96		
DOAC 使用 [†]	0.44 (0.20–0.99)	0.047	0.37 (0.15–0.90)	0.03	0.74 (0.46–1.18)	0.21

HR (95% CI) : ハザード比 (95% 信頼区間), eGFR : 推定糸球体濾過量, TIA : 一過性脳虚血発作, APL : 抗血小板薬, NSAID : 非ステロイド性抗炎症薬, DOAC : 直接作用型経口抗凝固薬

* eGFR 45–59.9 ml/min/1.73 m² に対する HR, † ワルファリン使用に対する HR

NVAf 患者における腎機能障害と有害臨床イベント発症との関連性を検討した欧米の観察研究^{1,2)}にて、腎機能障害が虚血性イベント(虚血性脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞)や全死亡発症のみならず、出血発症をも有意に増加させることが示されている。また、GARFIELD-AF Registry の報告³⁾から、腎機能障害の程度のみならず民族/地域性が有害臨床イベント発症に大きな影響を及ぼすことが指摘されている。

本邦では、Fushimi AF Registry の検討にて、CrCl ≥50 ml/min の患者に対して CrCl <30 ml/min の患者の脳卒中または全身性塞栓症、大出血発症リスクが有意に高いことが示された⁴⁾。また、J-RHYTHM Registry の報告にて、CrCl ≥80 ml/min 群と比較して、CrCl <30 ml/min 群の全死亡、CrCl 30–49.9 ml/min 群の血栓塞栓症、全死亡、CrCl 50–79.9 ml/min 群の血栓塞栓発症リスクが有意に増加した⁵⁾。腎機能障害患者に限定した少数例での本後ろ向き検討においても、eGFR 45–59.9 ml/min/1.73 m² 群に比して、eGFR 30–44.9 ml/min/1.73 m² 群の大出血、全死亡発症は有意に高率であった。

透析非依存性の腎機能障害を有する NVAf 患者に対

する抗凝固療法の有効性と安全性を検討した観察研究の成績は必ずしも一致をみていない。Dahal らによる 6 つの観察研究のメタ解析では、Wa 投与により虚血性脳卒中または全身性塞栓症、全死亡発症リスクは有意に減少したが、大出血発症は有意に増加しなかった⁶⁾。eGFR <45 ml/min/1.73 m² の患者を対象としたカナダの報告⁷⁾では、抗凝固療法は全死亡発症を有意に減少させたが、虚血性脳卒中/TIA 発症を減少させず、出血発症を有意に増加させた。eGFR <50 ml/min/1.73 m² の患者を対象とした英国の報告⁸⁾では、抗凝固療法は全死亡発症を有意に減少させたが、虚血性脳卒中/TIA、出血発症を有意に増加させた。本邦では、J-RHYTHM Registry のサブ解析にて、CrCl <80 ml/min の患者において、Wa 投与は血栓塞栓症 + 大出血 + 全死亡複合イベント発症を有意に減少させた⁵⁾。民族/地域性、腎機能障害の定義と患者選択、臨床イベントの内容、観察期間、Wa 投与のコントロール状態、解析方法の違いが異なる成績を生んだ因子と考えられる。

上記観察研究で使用された抗凝固薬の大部分は Wa であったが、近年、DOAC の普及に伴い腎機能障害患者に

対する DOAC 投与の頻度も増加している。Wa と DOAC の有効性と安全性を比較した J-ROCKET AF 試験¹⁰⁾を含む 5 つのランダム化比較試験より、腎機能障害患者 72,608 例を抽出してメタ解析が行われた⁹⁾。eGFR>50~80, >30~50 ml/min/1.73 m² の患者における、Wa 投与に対する DOAC 投与の脳卒中または全身性塞栓症発症の HR は、各々 0.79, 0.80 と有意に低率であった。また、上記腎機能障害患者における DOAC 投与例の大出血発症率も、Wa 投与例のそれより有意に低率であった (各々 HR 0.86, 0.73)⁹⁾。

非アジア地域と比較してアジア地域の AF 患者は出血発症リスクが高く、Wa 投与時の脳卒中または全身性塞栓症、虚血性脳卒中、出血性脳卒中発症率も高い。一方、DOAC 治療に対する有効性と安全性の民族/地域性の存在も推測されている¹⁷⁾ために、アジア地域での観察研究が重要である。本解析では、DOAC 群の虚血性脳卒中または全身性塞栓症、大出血発症率は Wa 群のそれより有意に低率で、両群間の全死亡発症率に有意差はなかったが、GFR<50 ml/min の 1,319 例を対象とした韓国の観察研究では、DOAC と Wa 投与群間の虚血性脳卒中、頭蓋内出血、全死亡発症率は同等であった¹⁸⁾。

本検討は後ろ向き観察研究のために幾つかの問題点が存在する。第一に、解析時に有害臨床イベントとの関連性が認められている因子を可能な限り調整したが、eGFR の変動や DOAC の服薬アドヒアランスなどの検討されなかった交絡因子が存在する。第二に、抗凝固薬の選択は主治医に一任されており、DOAC 投与時には腎機能に関する禁忌項目が存在するために治療薬の選択バイアスが生じた可能性がある。第三に、Wa 群は観察開始前からの長期継続例が多かったのに対し、DOAC 群は全例観察期間中の新規開始例のために観察期間がより短期間となった。第四に、未来院や転院患者が多く、これらの患者に対する聞き取り調査を行っていないために臨床イベント発症数が過小評価された可能性がある。第五に、異なる薬理学的特性を有する DOAC を一括して扱った点である。

結 語

実臨床下での腎機能障害合併 NVAf 患者において、Wa 投与患者と比較して DOAC 投与患者の有害臨床イベント発症率は低率ないし同等であった。

著者らは日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al: A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 145: 1370–1382, 2014
- 2) Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al: Renal function and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: an observational cohort study. *Stroke* 47: 2707–2713, 2016
- 3) Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, et al: Management and 1-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation and chronic kidney disease: results from the prospective GARFIELD - AF Registry. *J Am Heart Assoc* 8: e010510, 2019
- 4) Abe M, Ogawa H, Ishii M, et al: Relation of stroke and major bleeding to creatinine clearance in patients with atrial fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 119: 1229–1237, 2017
- 5) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al: Impact of creatinine clearance on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 4: 59–68, 2018
- 6) Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al: Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 149: 951–959, 2016
- 7) Keskar V, McArthur E, Wald R, et al: The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int* 91: 928–936, 2017
- 8) Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, et al: Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ* 360: k342, 2018
- 9) Zou R, Tao J, Shi W, et al: Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 160: 41–50, 2017
- 10) Uchiyama S, Hori M, Matsumoto M, et al: Net clinical benefit of rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1142–1147, 2014
- 11) JCS Joint Working Group: Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013): digest version. *Circ J* 78: 1997–2021, 2014
- 12) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 69: 236–239, 1993
- 13) 中島一夫, 仲 元司, 西山 修ら: 非弁膜症性心房細動患者における実臨床での抗凝固療法の有効性と安全性. *脳卒中* 41: 85–92, 2019
- 14) 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* 285: 2864–2870, 2001
- 15) 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* 138: 1093–1100, 2010

- 16) Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3: 692–694, 2005
- 17) Chiang CE, Wang KL, Lip GY: Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost* 111: 789–797, 2014
- 18) Cha MJ, Choi EK, Han KD, et al: Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 48: 3040–3048, 2017

Abstract

Incidence of adverse clinical events during anticoagulant therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation associated with renal dysfunction

Kazuo Nakajima, M.D.,¹⁾ Motoji Naka, M.D.,²⁾ Osamu Nishiyama, M.D.,²⁾
Miki Takahama, M.D.,³⁾ and Eita Nishimori, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shioda Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Asama General Hospital

³⁾Department of General Internal Medicine, Asama General Hospital

Objective and methods: This study, involving patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) associated with renal dysfunction (estimated glomerular filtration rate, <60 ml/min/1.73 m²), retrospectively compared the incidence of adverse clinical events between those treated with warfarin (Wa; n = 166; age, 79 ± 8 years) and those treated with direct oral anticoagulants (DOACs; n = 196; age, 80 ± 10 years). **Results:** The incidence rates of ischemic stroke or systemic embolism were 3.41 and 1.75 cases per 100 person-years and those of major bleeding were 3.70 and 1.09 cases per 100 person-years in the Wa and DOAC groups, respectively. The all-cause mortality rates in the Wa and DOAC groups were 7.39 and 5.02 cases per 100 person-years, respectively. In multivariate analysis, the incidence of ischemic stroke/systemic embolism and major bleeding in the DOAC groups was significantly lower than that in the warfarin group, but no differences were noted in the all-cause mortality rate between the two groups. **Conclusion:** In patients with NVAf associated with renal dysfunction, the incidence of adverse clinical events in DOAC-treated patients was lower than or similar to that in warfarin-treated patients in daily clinical practice.

Key words: nonvalvular atrial fibrillation, renal dysfunction, warfarin, DOAC, adverse clinical event

(Jpn J Stroke 43: 313–319, 2021)