

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 30 日現在

機関番号：72672

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790668

研究課題名(和文) 日本都市部心房細動患者における脳梗塞発症および抗凝固療法の現状

研究課題名(英文) The current status of the incidence of ischemic stroke and the adoption of anticoagulation therapy with atrial fibrillation patients: a single hospital-based cohort in an urban area of Japan

研究代表者

鈴木 信也 (Suzuki, Shinya)

公益財団法人心臓血管研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：60626307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：東京都港区六本木に位置する循環器専門病院である心臓血管研究所附属病院に2004年度以降来院した初診患者を全登録した前向きコホートデータベースである「心研データベース」を構築し、心房細動患者における脳梗塞発症および抗凝固療法の現状を報告した。報告内容は以下のとおりである。(1)脳梗塞発生率とリスク因子、(2)抗凝固薬処方率の変遷、(3)大出血の発生率および予後への影響、(4)新規経口抗凝固薬使用の現状。

研究成果の概要(英文)：We developed a prospective, single hospital-based cohort database of "Shinken database" where all the new patients who visited the Cardiovascular Institute, a cardiovascular hospital located in Minato-ku, Roppongi, Tokyo. Using this database, we reported the current status of the prevention of ischemic stroke and anticoagulation therapy in atrial fibrillation patients: (1) the incidence rate of and the risk factors for ischemic stroke, (2) trends of prescription rates of anticoagulants, (3) the incidence rates of major bleeding and its impact on mortality, and the current status of usage of non-vitamin K antagonists (NOAC).

研究分野：循環器内科、心房細動、疫学

キーワード：コホート研究 データベース 抗凝固療法 心房細動

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の evidence-based medicine (EBM) の概念がもっとも発達した分野の一つが循環器疾患領域である。本邦医療の課題を的確に把握するには、全国規模の一般人口あるいは多施設の病院を対象として、大規模なコホート研究を行うことが望ましい。しかしながら、そのような大規模なコホート研究を行うには、莫大な予算と人手を要するのであり、まずは小さな現状認識を積み重ねていく必要がある。

(2) 日本の心房細動患者の予後を左右する重大な合併症として、脳梗塞が挙げられる。海外のデータによれば、脳梗塞を発症した心房細動患者の1年死亡率は30~40%と極めて高い。それゆえ、脳梗塞発症予防のための抗凝固療法は現在でも心房細動診療の中核を占めるが、同時にそれは重大な出血リスクを伴い、極めて繊細な患者管理を要する。それゆえ、そこには多くの課題が内包されてもいる。その現状認識を行うための日本人独自のエビデンスは、これまでも複数存在していたが、2002年に報告されたAFFIRM、RACE試験以降、ワーファリンを中心とした抗凝固療法に対する考え方は劇的に変化し、さらには2011年度に新規抗凝固薬ダビガトランが日本で承認されたのを皮切りに、新たな新規抗凝固薬が矢継ぎ早に承認されていく、まったく新しい抗凝固療法の時代を迎えようとしている。

(3) そのような状況の中、当院では、山下武志らを中心に日本都市部の循環器疾患の予後解明を目的とした包括的なデータベース "Shinken Database" を2004年度に作成し、継続的に心房細動患者の予後を報告してきた。時間軸をもったデータで日本人心房細動患者における脳梗塞リスク、抗凝固薬使用の現状と課題の把握を行うことが重要であると研究者は考えた。

## 2. 研究の目的

心房細動患者は脳梗塞を併発すると1年死亡率は極めて高く、その発症予防は現在心房細動診療の中核を占めている。一方で、それに伴う抗凝固療法は重大な出血リスクを伴い、その投薬管理には繊細な患者管理を要し、多くの課題を抱えている。それにもかかわらず、その現状認識を行うための日本人独自のエビデンスは未だに乏しい。本研究の目的は、大規模臨床試験以降目まぐるしく変貌した、心房細動に対する抗凝固療法の変遷を総括し、その問題点を把握すること、ならびにここ数年の間に承認されることが予測される新規抗凝固薬の使用状況と課題を把握し、今後の日本人心房細動に対する至適な抗凝固療法のあり方を提言することである。

## 3. 研究の方法

前向き型コホートデータベース "Shinken Database" は、山下武志らにより2004年度より継続的に構築されてきた。データ構築の手順は、(1) (財) 心臓血管研究所附属病院を受診する全初診患者を対象に同意を取得後、データベース作成を行う、(2) 初診医による診断、(3) 電子カルテを通じた自動収集による患者データ・治療内容収集、(4) 電子カルテおよび封書による予後調査、を行う。また、(2)~(4)を行うための病院内インフラ、収集・解析のためのソフト (Clinical Study Support System, CliSS) を使用した。

このような手順で構築されたデータについて、(5) 2004~2010年度の継続的なワーファリン投与状況、PT-INRデータを後ろ向きにデータ収集、(6) 2011年度の同情報および新規抗凝固薬 (ダビガトラン) の投与状況、APTT採血データを前向きに収集した。

## 4. 研究成果

(1) 抗凝固薬を投与されていない心房細動患者 (n=1099) における脳梗塞イベント (脳梗塞による入院または死亡) 発生率は、CHADS2スコア0点では1000人年あたり3.5 (95%信頼区間1.2-10.4)、CHADS2スコア1点では1000人年あたり10.1 (95%信頼区間4.3-23.7)、CHADS2スコア2点以上では1000人年あたり24.1 (95%信頼区間12.2-47.7)であった。脳梗塞イベント発生に対する独立危険因子として、年齢75歳以上、脳梗塞TIA既往、高血圧が同定された。 (Suzuki S, et al. Circ J 2015;79:432-438.)

(2) 一年以上の安定した通院患者を対象に抗凝固薬処方率の変遷をみると、2004-2006年度 (n=610) は33.4%であったのに対して、2007-2009年度 (n=652) は42.3%、2010-2012年度 (n=572) は68.0%と大幅な増加が認められた。CHADS2スコアレベル別にみると、CHADS2スコア0点では25.0%、32.8%、55.9%、CHADS2スコア1点では38.7%、42.8%、70.8%、CHADS2スコア2点以上では41.7%、55.1%、79.3%であり、どのリスクレベルにおいても抗凝固薬処方率が約2倍増加していた。とくに2010-2012年度における増加が顕著であるのは、2011年度に登場した新規経口抗凝固薬の寄与が高いと考えられた。 (Suzuki S, et al. JCS2015, in Osaka)

(3) 抗凝固薬投与下の心房細動患者 (n=1375) において、34人に入院を要する出血イベントが発生した (0.81%/年)。出血イベントに対する独立危険因子として、年齢65歳以上、難治性高血圧、弁膜症、心筋症が同定された。また、出血イベントを発

生した患者のうち、経過観察中に 33.9%が死亡（出血イベントの発生しなかった患者のうち死亡は 11.4%）した。出血イベント発生が死亡に対して及ぼすリスクを、時間依存性 Cox 回帰分析による多変量モデルで解析すると、ハザード比 2.05（95%信頼区間 0.97-4.32）であった。出血イベント後に死亡した 8 症例のうち、4 症例は頭蓋内出血、他の 4 症例は消化管出血であり、頭蓋内出血のうち 3 症例は出血イベントが直接の死因となった。（Suzuki S, et al. JCS2015, in Osaka）

（4）新規経口抗凝固薬ダビガトラン投与下の APTT 分布、およびリバーロキサバン投与下の PT 分布を報告した。いずれも抗凝固マーカーは幅広く分布しており、通常の分布よりも高い外れ値を示したケース（ダビガトランでは APTT70 秒以上、リバーロキサバンでは PT20 秒以上）では、当院では中止（ダビガトラン 300 mg 投与者では 220 mg への減量）を検討していた。このような担当医の判断もあって、大出血発生率は大規模臨床試験で報告された数字よりも低いものであった。出血リスクの高い日本人において、このような抗凝固マーカー測定をもとに判断することの重要性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 17 件)

1) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Dabigatran in clinical practice for atrial fibrillation with special reference to activated partial thromboplastin time. *Circ J* 2012;76:755-757.

2) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Gender-specific relationship between serum uric acid level and atrial fibrillation prevalence. *Circ J* 2012;76:607-611.

3) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. A new scoring system for evaluating the risk of heart failure events in Japanese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:678-682.

4) Hirano K, Yamashita T, Suzuki S,

Hayama E, Matsuoka J, Otsuka T, Sagara K, Fu L-T, Sawada H, Aizawa T, Nakazato Y, Daida H. Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol* 2012;60:42-46.  
5) Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J* 2012;76:1020-1023.

6) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Usefulness of Frequent Supraventricular Extrasystoles and a High CHADS2 Score to Predict First-Time Appearance of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;111:1602-1607.

7) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Effects of Smoking Habit on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Japanese Patients With Special Reference to Sex Differences. *Circ J* 2013;77:2948-2953.

8) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kanou H, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with persistent form of atrial fibrillation: Analysis in Japanese patients. *J Cardiol* 2013;61:53-57.

9) Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. 'Blue letter effects': Changes in physicians' attitudes toward dabigatran after a safety advisory in a specialized hospital for cardiovascular care in Japan. *J Cardiol* 2013;62:366-373.

10) Suzuki S, Koike A, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Relationship between cardiopulmonary exercise testing parameters and heart failure risk (H2ARDD score) in atrial fibrillation. *J*

Arrhythmia 2013;30:1-7.

11) Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Lip GYH, Yamashita T. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Cardiol 2013;63:123-127.

12) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Takai H, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Rivaroxaban in clinical practice for atrial fibrillation with special reference to prothrombin time. Circ J 2014;78:763-766.

13) Suzuki S. Alcohol and atrial fibrillation. Circ J 2014;78:839-840.

14) Senoo K, Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Matsuno S, Kano H, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Progression to the Persistent Form in Asymptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation. Circ J 2014;78:1121-1126.

15) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, Atarashi H, Akao M, Ogawa H, Inoue H. Incidence of Ischemic Stroke in Japanese Patients With Atrial Fibrillation Not Receiving Anticoagulation Therapy. Circ J 2015;79:432-438.

16) Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Kano H, Matsuno S, Takai H, Kato Y, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Kuniyama T, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: Evidence from the Shinken Database. J Cardiol 2015; pii: S0914-5087(14)00286-X. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.09.010. [Epub ahead of print]

17) Yamashita T, Horinaka S, Matsuhashi N, Suzuki N, Suzuki S, Ohtsuka T, Sagara K. Relation between frequency of activated partial prothrombin time measurements and clinical outcomes in patients after initiation of dabigatran: A two-center cooperative study. J Arrhythmia 2015;31:18-21.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

鈴木 信也 (Suzuki Shinya)

公益財団法人心臓血管研究所・研究員

研究者番号 : 60626307