

平成 30 年 5 月 26 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25462153

研究課題名(和文)日本人の人工弁置換術後における抗血小板療法の有効性及び安全性に関する臨床研究

研究課題名(英文) Combined Aspirin Study for Mechanical Prosthetic Valve in Kyushu and Ryukyu by Inter-University Hospital Network (ASPIRIN trial)

研究代表者

津田 有輝 (TSUDA, Yuki)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：50525491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アスピリン試験は多施設共同観察研究で2013年6月～2016年6月に人工弁置換術を受けた159例をワルファリン単独群(69例, W群)とアスピリン併用群(90例, W+A群)へ振り分けた。平均観察期間2.5年、3例が追跡不能となった。一次エンドポイント(主要塞栓症及び動脈硬化性イベントまたは心血管死)はW群4例、W+A群7例($p=0.76$)、二次エンドポイント(全死因死亡、出血性イベント及び消化性潰瘍)はW群9例、W+A群15例に発生した($p=0.51$)。全死因死亡はW群5例、W+A群4例で有意差を認めなかった($p=0.39$)。アスピリンは人工弁置換術後症例の心血管イベントを減少させなかった。

研究成果の概要(英文)："ASPIRIN Trial" was a multicenter observational study. Between June 2013 and June 2016, 159 patients with mechanical valve replacement were allocated to receive treatment with warfarin alone ($n=69$, W group) or warfarin plus aspirin ($n=90$, W+A group) in nonrandomized manner. The patients were followed for a mean of 2.5 years and 3 patients were lost to follow-up. Primary endpoint (major systemic embolism and atherosclerotic events or cardiovascular death) occurred 4 patients in W group and 7 patients in W+A group ($p=0.76$). Secondary endpoint (all cause death, hemorrhagic events and gastrointestinal ulcer) occurred 9 patients in W group and 15 patients in W+A group ($p=0.51$). All cause death was not significantly different in W+A group (4 deaths) than in W group (5 deaths) (HR, 0.56; 95% CI, -0.99-0.38, log-lank test, $p=0.39$). Conclusion: In this study of patients with mechanical prosthetic valves, combined warfarin and aspirin did not reduce the risk of cardiovascular events.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓弁膜症 人工弁置換術 抗血小板療法 日本人 有効性と安全性

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、運動・感覚障害や高次脳機能障害を引き起こし、要介護状態の主要な原因として医療における大きな問題となっている (Hachinski V. Stroke: The next 30 years. *Stroke*. 2002; 33: 1-4.)

人工心臓弁(機械弁)置換術後の患者は血栓塞栓症予防のため、外国でも日本においてもワルファリンによる抗凝固療法が生涯にわたり必須であるが、ワルファリンは治療域が狭く、高容量では出血リスクが、低容量では不十分な薬効すなわち脳梗塞を含む全身性塞栓症のリスクが問題とされている。心臓弁膜症の手術は、わが国では年間約 17,000 件施行されており、在院死亡 3.3%と手術成績も安定している(日本胸部外科学会学術調査結果 2008 年度)が、人工心臓弁(機械弁)置換術後の患者は、ワルファリンを使用した標準的抗凝固療法の下でも 10 年間で約 15%に脳梗塞あるいは抗凝固に関連した合併症を発症し、不整脈、動脈硬化等を上回る脳梗塞発症のリスクが最も高い群のひとつである (Bando K. et al. Impact of Cox Maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 124: 575-583.)

近年、塞栓症に対するアスピリン等の抗血小板療法の有用性が注目され (U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-160.) 外国では、人工弁置換術後の症例にはワルファリンに抗血小板薬(アスピリン)を併用した方が予後良好という報告 (Turpie AGG. et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin After Heart-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 1993; 329: 524-9.) があり、ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)ガイドライン上、ワルファリン+アスピリンが全ての心臓弁置換術後症例でクラス Ⅰの適応となっている (Bonow RO. et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1-142.)

しかしながら日本人における人工弁置換術後での抗凝固・抗血小板療法に関する大規模な臨床試験はほとんど見当たらずエビデンスに乏しいのが現状であり、日本での人工弁置換術後のアスピリン併用に関しては日本循環器学会ガイドライン(循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン 2009 年改訂版)上も取扱いが不明瞭である。

一方、非弁膜症性心房細動(NVAF)はワルファリンを必要とする代表的疾患であり、外国では塞栓症予防にワルファリン+アスピリン併用が望ましいというデータも多い。しかし日本では無投薬例に比べアスピリン単

独投与により塞栓症発症には有意差はないものの出血が増える傾向であったという JAST 試験 (Sato H. et al. Low-Dose Aspirin Prevent of Stroke in Low-Risk Patients with Atrial Fibrillation. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial, *Stroke*. 2006; 37: 447-451) の報告があり、アスピリンの有用性は否定的でこれまで第一選択とされなかった。

このようにワルファリンやアスピリンの効果は日本人と欧米人で異なる印象があり、外国人で有用性が確定している人工弁(機械弁)に対するワルファリン+アスピリン併用療法を直ちに日本人に適用できるかどうかは不明である。したがって、日本人において「人工弁(機械弁)置換術後の血栓・塞栓・出血による合併症がワルファリン単独群よりもワルファリン+低容量アスピリン併用群で少ない」のか、「ワルファリン単独群と低容量アスピリン併用群で差がない」のか、「ワルファリン単独群より低容量アスピリン群で多い」のか予想することは困難である。しかしながら、この仮説を検討することにより、実態が . . . のいずれかであるかが解明されれば臨床的に貴重なデータになると考えられる。

そこで我々は、次のような仮説「人工弁(機械弁)置換術後の脳梗塞や脳血栓、TIA、心筋梗塞や全身性塞栓症の発症および心血管疾患による死亡の発生が、ワルファリン単独群よりワルファリン+低容量アスピリン併用群で少ない」を考えた。

2. 研究の目的

以上の背景をふまえて、本研究の目的は心臓人工弁(機械弁)置換術後に抗凝固療法の適応となる症例を九州・沖縄地区 11 大学病院の多施設共同研究において、1) 脳血栓・塞栓症や TIA、心筋梗塞など全身性塞栓症の発症、2) 頭蓋内出血や消化管出血などの出血性合併症の発症、3) 心血管疾患による死亡の発生を、ワルファリン単独群およびワルファリン+低容量アスピリン併用群で比較検討することである。

3. 研究の方法

心臓弁膜症を有し人工弁(機械弁)置換術を施行された症例を対象に、ワルファリン単独投与またはワルファリン+低容量アスピリン併用投与を行い、血栓・塞栓症の発症、出血性合併症の発症および心血管疾患による死亡の発生を両群間で比較検討する。

【対象】九州、沖縄地区 11 大学病院で僧帽弁もしくは大動脈弁の人工弁(機械弁)置換術を受けた連続症例で、以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者。

< 選択基準 >

- ・ 20 歳以上の患者
- ・ 機械弁による人工弁置換術を受けた患者
- ・ 文書による同意が得られた患者

<除外基準>

- ・抗凝固療法の禁忌の患者
- ・妊娠あるいは妊娠の可能性のある患者および授乳中の患者
- ・その他、主治医が不適当と判断した患者

<九州、沖縄地区大学病院 11 施設心臓血管外科 (50 音順) >

大分大学医学部附属病院、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院、九州大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、久留米大学病院、佐賀大学医学部附属病院、産業医科大学病院、長崎大学医学部附属病院、福岡大学病院、宮崎大学医学部附属病院、琉球大学医学部附属病院

【目標症例数】約 500 例 (W 群：ワルファリン単独群 約 250 例、W+A 群：ワルファリン+低容量アスピリン併用群 約 250 例)

【試験期間】研究登録期間 2 年間 (平成 25 年～26 年度)、研究観察期間 5 年間 (平成 25 年度～29 年度)

【試験デザイン】多施設共同非ランダム化前向き比較対照観察研究：登録条件を満たす人工弁置換術後患者に研究の主旨を説明し、担当主治医の自由裁量権によりワルファリン単独 (W) 群およびワルファリン+低容量アスピリン併用 (W+A) 群に振り分ける。

【患者登録】担当医師は選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を手術登録前後 1 ヶ月以内を目標とし、症例登録票に記入し、産業医科大学第 2 内科学事務局に FAX することで登録する。

【薬剤投与方法】

(1) 抗凝固目標と投与量

ワルファリンの抗凝固目標は W 群、W+A 群ともに PT-INR2.0-3.0 とする。

(2) 抗血小板薬の投与量

国内外で広く使用され胃腸障害が少ないとされる腸容錠 100mg を選択し、バイアスピリン 100mg/日 で投与する。

なお、試験中は担当医師の判断で患者の安全性および健康維持に必要と考えられる薬剤の投与を行う。

【評価項目】

主要評価項目

- ・脳血栓・塞栓症や TIA、心筋梗塞、狭心症、末梢動脈塞栓症などの全身性血管障害
- ・心血管 (脳血管障害もしくは心筋梗塞による) 死亡

副次評価項目

- ・全死亡 (心血管死亡 + その他すべて含む)
- ・出血 (頭蓋内出血、消化管出血、入院を要した出血、輸血を要した出血、その他の出血)

【調査項目】以下の項目について調査を実施し、産業医科大学第 2 内科学事務局からの FAX に返信する。中止・脱落した場合は、試験終了時と同様の調査を行う。

- (1) 患者背景 (性別、年齢、身長、体重、喫煙歴の有無、既往歴、合併症、術前 NYHA 分類、弁置換術の原因疾患、施行

された術式と弁位、移植された機械弁種類とサイズなど)

(2) バイタルサイン

(3) 試験薬剤服用状況 (ワルファリンおよびアスピリンの服薬状況、1 日投与量など)、併用薬剤の投与状況、併用抗凝固・抗血小板薬・血栓溶解薬の投与状況など

(4) 臨床検査：検尿、血液学的検査、血液凝固検査 (PT-INR)、血液生化学的検査

(5) 心電図検査：心拍数、調律 (心房細動の有無含む)、異常 Q 波など虚血性変化

(6) 胸部レントゲン (心拡大、肺うっ血の有無)

(7) 経胸壁心エコー図検査 (左房・左室径、EF(%))、もやもやエコーや局所壁運動異常の有無、狭窄弁口面積、狭窄度または逆流度など)

(8) 心臓カテーテル検査：冠動脈 MDCT での代用も可能

(9) フォローアップ予後調査：症例毎に心臓弁膜症医療連携手帳を配布、かかりつけ医受診時に定期記入いただく。術後 1 年ごとに産業医科大学第 2 内科学事務局から研究参加施設担当医宛て手紙による予後調査質問票を郵送、各担当医に記載いただき、その後返信用封書にて返信いただく。返信ない場合、必要がある場合には事務局から直接担当医あるいはかかりつけ医に電話インタビューにて、有害事象の有無、重篤分類、試験薬との因果関係、発現日・消失日、処置および転帰等について経過がフォローアップされる。

【データ解析】予後調査のデータを収集し生存解析を含めたデータ解析を行う。

4. 研究成果

研究開始当初は症例登録期間を H25～26 年度の二年間としていたが目標登録数を大きく下回るため、症例登録期間を一年間延長とし H27 年 6 月 30 日まで三年間症例登録を行った (各施設の倫理委員会にも延長申請を行い受理された)。最終登録症例数は 159 例 (大分大学 30 例、鹿児島大学 17 例、九州大学 20 例、熊本大学 8 例、久留米大学 32 例、佐賀大学 4 例、産業医科大学 10 例、長崎大学 4 例、福岡大学 11 例、宮崎大学 16 例、琉球大学 7 例) で、平均年齢 57 ± 12 歳 (18～80 歳)、性別男性 101 例、女性 58 例であった。ワルファリン単独 (W) 群 69 例、ワルファリン+低容量アスピリン併用 (W+A) 群 90 例であった。

患者背景は W 群と W+A 群で年齢、性別、BMI、喫煙歴、高血圧、糖尿病、陳旧性心筋梗塞や脳梗塞、TIA、脳出血、全身性塞栓症、閉塞性動脈硬化症、消化性潰瘍、消化管出血、入院や輸血を要した出血、その他出血の既往、血液透析や腹膜透析の有無、術前 NYHA 分類

に両群間で有意差を認めなかった(W 群:22% vs 22%、 W 群:54% vs 52%、 W 群:18% vs 22%、 W 群:6% vs 3%)。血圧は W 群 115±62mmHg、W+A 群 122±66mmHg で W+A 群で高値(p<0.05)であったが、心拍数には有意差を認めなかった。既往歴のうち脂質異常症(41% vs 22%)は W 群で、狭心症(0% vs 8%)は W+A 群で有意に多かった(p<0.05)。術前内服薬に関しては W 群に比し、W+A 群でアスピリン(4% vs 27%)および 遮断薬(26% vs 44%)の服用が有意に多かったがワルファリンや Ca 拮抗薬、ARB や ACEI といった降圧薬、利尿薬、スタチン、抗血小板薬や抗凝固薬等に有意差を認めなかった。採血結果では、有意差はないものの透析症例が W 群より W+A 群で多い傾向(1% vs 11%, p=0.058)にあったため、血清クレアチニン値(0.9±0.6 vs 1.7±2.5mg/dl)が W+A 群で有意に高値(p<0.05)であったが、それ以外の血算や凝固検査(PT-INR 含む)、脂質、空腹時血糖、電解質や CRP、HbA1C、BNP(一部 NT-proBNP)等に両群間で有意差を認めなかった。胸部 X 線の肺うっ血や心拡大、また心電図での陰性 T 波や左室高電位、洞調律や心房細動の有無にも両群間に有意差を認めなかった。心エコー図検査では、左室壁厚および大動脈径が W+A 群で有意に大きく、左房内もやもやエコーが W 群で有意に多かったが、左室拡張末期径や収縮末期径、EF(%)や壁運動異常の有無には両群間で有意差を認めなかった。また 50%<冠動脈狭窄を有する症例が W+A 群で有意に多かった(8% vs 25%)。弁膜症の種類には両群間で有意差を認めなかったが、弁置換部位は大動脈弁位(54% vs 77%)は W+A 群が、僧帽弁位(33% vs 11%)は W 群が有意に高値(p<0.01)であったが多弁位は差を認めなかった(13% vs 12%)。機械弁の種類も 10 種類ほど使用されたが、両群間に有意差を認めなかった。

術後退院時の NYHA 分類は両群とも改善を認めるが両群間に有意差を認めなかった(W 群:62% vs 69%、 W 群:36% vs 31%、 W 群:3% vs 0%、 W 群:0% vs 0%)。肺うっ血や心房細動の合併率も両群間に有意差を認めなかった。ワルファリン投与量は W 群 3.2±1.2mg、W+A 群 3.0±1.4mg であり、両群間に有意差を認めなかった(p=0.319)。また PT-INR は W 群 2.1±0.5、W+A 群 2.0±0.5 でワルファリンの効果にも両群間で有意差を認めず(p=0.056)、Hb は W 群 11.9±1.6 g/dl、W+A 群 11.7±1.5g/dl で貧血も両群間で有意差を認めなかった(p=0.438)。合併症は、W 群 7%(全身性塞栓症 2 例、硬膜下血腫 1 例、その他の出血 2 例)、W+A 群 11%(脳梗塞 1 例、TIA 2 例、非致死性心筋梗塞 1 例、末梢動脈疾患 1 例、硬膜下血腫 1 例、消化管出血 2 例、入院を要する出血 1 例、輸血を要する出血 1 例)で両群間に有意差を認めなかった。

平均フォローアップ期間 2.5 年の間、3 名が追跡不能となった。主要評価項目である脳血栓・塞栓症や TIA、心筋梗塞、狭心症、末

梢動脈塞栓症などの全身性血管障害を W 群で 4 例、W+A 群で 7 例に認めた(p=0.76)。副次評価項目(全死因死亡、出血性イベントおよび消化性潰瘍)は W 群で 9 例、W+A 群で 15 例に認められた(p=0.51)。全死因死亡は W 群 5 例(くも膜下出血 1 例、骨髄異形成症候群 + 骨髄増殖性疾患 1 例、不整脈疑い死亡 1 例、消化管出血による出血性ショック 1 例、低拍出症候群による死亡 1 例)、W+A 群 4 例(脳出血 2 例、感染性心内膜炎 1 例、腸管虚血 1 例)であり両群間に有意差を認めなかった(ハザード比 [HR] 0.56; 95%信頼区間 [CI], -0.99-0.38, log-rank test, p=0.39)。

結論;日本人において人工弁(機械弁)置換術後の脳梗塞や脳血栓、TIA、心筋梗塞や全身性塞栓症の発症および心血管疾患による死亡の発生が、ワルファリン単独群とワルファリン + 低容量アスピリン併用群で有意差を認めなかった。また出血性イベントや消化性潰瘍の発生率もワルファリン単独群とワルファリン + 低容量アスピリン併用群で有意差を認めなかった。欧米人と比較し日本人の人工弁(機械弁)置換術後症例のワルファリンに低容量アスピリンを追加するメリットは少ないと考えられる。

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)

[学会発表](計 1 件)

発表者名: Yuki Tsuda, Yosuke Nishimura, Koichi Arinaga, Takayuki Kawashima, Tomoki Ushijima, Eisaku Nakamura, George Endo, Noritoshi Minematsu, Ken Okamoto, Kazuyoshi Tanigawa, Junji Yunoki, Kiyoyuki Eishi, Yukio Kuniyoshi, Toshihisa Fukui, Hideichi Wada, Kunihide Nakamura, Yutaka Imoto, Akira Shiose, Shinji Miyamoto, Hiroyuki Tanaka and Yutaka Otsuji

発表標題: Combined Aspirin Study for Mechanical Prosthetic Valve In Kyushu and Ryukyu by Inter-University Hospital Network (ASPIRIN) Trial

学会名: 第 81 回日本循環器学会学術集会

発表年月日: 2017 年 3 月 17 日~2017 年 3 月 19 日

発表場所: 石川県金沢市(石川県立音楽堂他)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津田 有輝 (TSUDA, Yuki)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号: 50525491

(2) 研究分担者

中村 都英 (NAKAMURA, Kunihide)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 10207871

江石 清行 (EISHI, Kiyoyuki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・
教授
研究者番号：20167290

田代 忠 (TASHIRO, Tadashi)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：20268981
削除：平成 28 年 8 月 5 日

尾辻 豊 (OTSUJI, Yutaka)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：30264427

川筋 道雄 (KAWASUJI, Michio)
熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・
教授
研究者番号：40135067
削除：平成 27 年 4 月 10 日

國吉 幸男 (KUNIYOSHI, Yukio)
琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授
研究者番号：50153317

西村 陽介 (NISHIMURA, Yosuke)
産業医科大学・大学病院・准教授
研究者番号：50301338

井本 浩 (IMOTO, Yutaka)
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授
研究者番号：60274461

富永 隆治 (TOMINAGA, Ryuji)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：70136464
削除：平成 27 年 3 月 13 日

田中 啓之 (TANAKA, Hiroyuki)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：70197466

宮本 伸二 (MIYAMOTO, Shinnji)
大分大学・医学部・教授
研究者番号：70253797

塩川祐一 (SHIOKAWA, Yuichi)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：70457422
削除：平成 28 年 4 月 12 日

坂口 尚 (SAKAGUCHI, Hisashi)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70346980
削除：平成 28 年 4 月 12 日

塩瀬 明 (SHIOSE, Akira)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授
研究者番号：30363336

福井 寿啓 (FUKUI, Toshihiro)
熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・
教授
研究者番号：50445045

峰松 紀年 (MINEMATSU, Noritoshi)
福岡大学・医学部・助教
研究者番号：40555562

西田 誉浩 (NISHIDA, Takahiro)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：50284500