

心房細動患者における腎機能と抗凝固療法

富山県済生会富山病院

井 上 博

はじめに

腎機能障害は心房細動発生の要因であり，心房細動例では腎機能障害を合併すると血栓塞栓症や出血リスクが高まる。そのためこのような例では適切な抗凝固療法が求められるが，ワルファリンの場合その抗凝固作用の管理が難しくなることが知られている。直接型経口抗凝固薬 (DOAC) は一部が腎臓から排泄されるため，腎機能が低下した例では減量が必要になり，高度の腎機能低下例では投与は禁忌となる。

以下に，腎機能障害と心房細動のかかわり，両者を合併した例での抗凝固療法のあり方に關してまとめる。

I 腎機能低下と心房細動

腎機能は加齢とともに低下する。高血圧¹⁾や高蛋白食²⁾によっても腎機能は低下するが，高血圧者がほとんどみられず蛋白摂取量の少ないパナマのクナインディアンを対象とした疫学研究において，血圧の加齢に伴う変化はみられなかったが，腎機能は加齢とともに低下した³⁾。すなわち，加齢それ自体が，腎機能低下の要因となっていることが示唆された。

わが国の一般成人を対象とした国民健康・栄養調査において，腎機能正常と考えられる推算糸球体濾過量 (eGFR) 90 mL/min/1.73 m² 以上の割合は，20 代では男性で 70%，女性で 80% におよぶが，75 歳以上では男女とも 5% に満たない (図 1)⁴⁾。慢性腎臓病 (CKD) の診断基準で

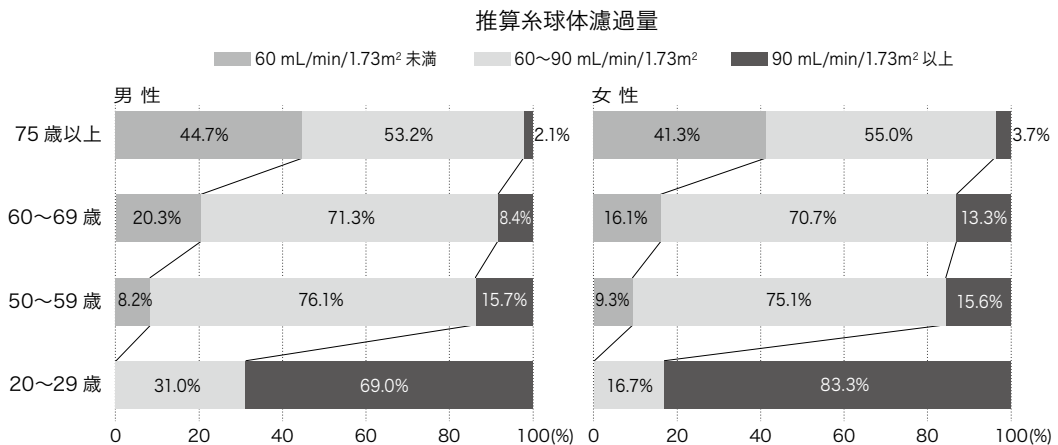


図 1 わが国の年齢別の推算糸球体濾過量の分布 (国民健康栄養調査 2017, 文献 4 より抜粋)

Renal Function and Anticoagulation Therapy in Patients of Atrial Fibrillation

Hiroshi Inoue: Saiseikai Toyama Hospital

Key words: Renal function, Anticoagulation therapy, Atrial fibrillation

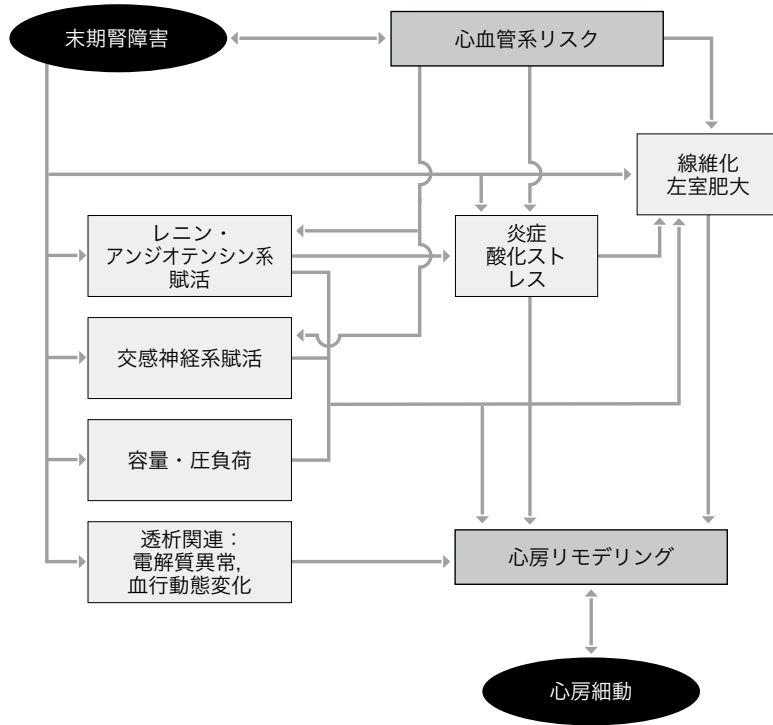


図2 腎機能障害例の心房細動発生機序(文献9)

ある $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の例は、75 歳以上では男性、女性とも 42% 程度を占める。

心房細動の発生には高血圧、種々の心疾患、飲酒、肥満、睡眠時無呼吸症候群のほかに、腎機能低下が関連していることが次第に明らかになってきた。2 万人余りを対象にした新潟県の住民健診の成績では、 $eGFR$ の低下に伴い心房細動新規発生率が增大した ($eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に比べ、 $30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ではハザード比 [HR] 1.72, 95% 信頼区間 [CI] 1.08 ~ 1.62)⁵⁾。倉敷市の住民健診の成績でも $eGFR$ の低下に伴い心房細動有病率が增大している⁶⁾。海外の研究でも同様の結果が示されている。ARIC 研究⁷⁾ では、心房細動の既往のない 1 万人余りを 10 年(中央値) 追跡すると、 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (シスタチン C による評価) に比べると $eGFR$ が低下するにつれ心房細動新規発生は増加した (たとえば、 $eGFR 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の例では HR 1.6, 95% CI 1.3 ~ 2.1)。

一方、心房細動集団についてみると、2016 ~ 2018 年に登録された ANAFIE Registry (75 歳以上の 32,275 例, 平均年齢 81.5 歳, 男性 57.3%) では、クレアチニン・クリアランス [CrCl] の分布は $< 15 \text{ mL/min}$ あるいは透析は 1.3%, $15 \sim < 30 \text{ mL/min}$ は 10.7%, $30 \sim < 50 \text{ mL/min}$ は 33.3%, $50 \sim < 80 \text{ mL/min}$ は 32.3%, $\geq 80 \text{ mL/min}$ は 3.4% であった⁸⁾。日本の 75 歳以上の心房細動患者の 95% 以上では腎機能が軽度以上低下 ($CrCl < 80 \text{ mL/min}$) していることになる。

腎機能低下例では図 2 に示すような要因が複雑に関係して心房細動の発生をうながすと考えられている⁹⁾。逆に心房細動下では腎機能低下が進みやすいことも明らかにされている。台湾の 20 歳以上の CKD 例の後ろ向き調査では、傾向スコアでマッチされた心房細動あり群 6731 例 (中央値 76.6 歳, 男性 64.1%) と、なし群 13,462 例 (77.0 歳, 65.6%) で、腎機能の経時的変化が検討されている¹⁰⁾。平均 10 年間の経過観

察期間中、eGFRの低下(≧20%, ≧30%, ≧40%, ≧50%)は心房細動あり群で有意に高頻度であった(HRはそれぞれ1.43, 1.50, 1.62, 1.82, いずれも $p < 0.001$)。しかもCHA₂DS₂-VAScスコアが高い例でeGFR低下のリスクは高かった。

心房細動例の経時的腎機能低下の機序には、血行動態、腎梗塞(無症候性の小さなものを含む)、炎症、酸化ストレス、抗凝固薬関連ネフロパシー(anticoagulant-related nephropathy [後述])などがあげられている^{11,12)}。心房細動が腎機能低下の原因であるならば、リズムコントロールにより洞調律を維持すれば腎機能低下を抑制できる可能性がある。Takahashiらは心房細動アブレーション実施例383例(平均年齢61歳, 男性82%, eGFR 68 mL/min/1.73 m²)を対象にアブレーション前と1年後のeGFRを検討した¹¹⁾。心房細動の再発が1年間なかった278例(72%)では再発例に比べ、eGFRの変化度は有意に大きかった(3 ± 8 vs. -2 ± 8 mL/min/1.73 m², $p < 0.0001$)。つまり、アブレーションで洞調律が維持されるとeGFRは改善することが示され、この効果はアブレーション前のeGFRが低い例ほど顕著であった。

アブレーション後5年間というさらに長期にわたる腎機能の変化を、医療保険データベースで調べた韓国の研究がある¹²⁾。傾向スコアでマッチさせたアブレーション群571例(平均年齢59歳, 男性72.3%, eGFR 81.4 mL/min/1.73 m²)と薬物治療群1713例(59歳, 73.2%, 81.8 mL/min/1.73 m²)を比べると、5年後のeGFRはアブレーション群のほうが薬物治療群に比べて有意に高値であった(84.6 vs. 82.4 mL/min/1.73 m², $p = 0.014$)。アブレーション群のうち心房細動再発のなかった366例(63.1%)ではeGFRが有意に改善したが、再発した205例ではeGFRの改善はみられなかった。

以上のように心房細動の存在そのものが腎機能を低下させるので、腎機能の維持という点からは洞調律化・再発予防という治療方針が望ましい。

表1 慢性腎臓病を合併した心房細動例の血栓塞栓症増加の機序(文献14より)

- ・糸球体濾過率の低下 → 左心耳血流速度低下, 左房内モヤモヤエコー増強
- ・内皮障害
- ・血小板機能異常
- ・凝固機能異常
- ・レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系亢進
- ・炎症
- ・血管石灰化

II 脳卒中発症リスク

CKDは心房細動例の血栓塞栓症リスクを増大させる¹³⁾。その機序として、表1に掲げたものなどがあげられている¹⁴⁾。CHADS₂スコアに腎機能低下を加味したR₂CHADS₂スコア¹⁵⁾が脳卒中リスクスコアとして提案されたことがあるが、R₂CHADS₂スコアによる脳卒中発症予測はCHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアを上回ることがなかったとするデータも報告されており(ORBIT-AFなど)¹⁶⁾、ガイドライン等では採用されていない。

心房細動例の腎機能とイベント発生率を検討したわが国の代表的な登録研究を表2にまとめた。J-RHYTHM Registry¹⁷⁾では、CrClが低下すると血栓塞栓症リスクが高まることが示されている。登録時のCrClデータのある6052例をCrCl ≧ 80, 50 ~ 79.9, 30 ~ 49.9, < 30 mL/minの4群に分けると、CrCl < 80 mL/minの群では≧ 80 mL/minの群に比べ血栓塞栓症の発生率は高かった。多変量解析の結果、CrCl ≧ 80 mL/minの群に比べ50 ~ 79.9 mL/minの群(HR 1.99, 95% CI 1.07 ~ 3.72, $p = 0.030$)と30 ~ 49.9 mL/minの群(2.27, 1.09 ~ 4.72, $p = 0.029$)で有意に血栓塞栓症のリスクが高かった。Fushimi AF Registry¹⁸⁾では、登録時にCrClのデータのある3080例を追跡した。CrClが≧ 50, 30 ~ < 50, < 30 mL/minと低下するにつれ発生率は増大した。抗凝固薬服用の有無別に解析しても同様の結果であった。多変量解析では、CrCl < 30は≧ 50 mL/minに比べ有意に脳卒中・全身性塞栓

表2 心房細動例の腎機能とイベント(日本の報告)

| 研究名 | J-RHYTHM Registry ¹⁷⁾ | Fushimi AF Registry ¹⁸⁾ | SAKURA AF Registry ¹⁹⁾ |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 登録期間 | 2009年1月～7月 | 2011年3月～ 2014年7月 | 2013年9月～ 2015年12月 |
| 例数 | 6052 | 3080 | 3242 |
| 平均年齢(歳) | 69.8 | 74.1 | 72.0 |
| 男性(%) | 71.2 | 59.2 | 73.8 |
| 抗凝固療法 | ワルファリン 87.4% | ワルファリン 46.5% DOAC 7.8% | ワルファリン 48.2% DOAC 51.8% |
| 追跡期間 | 2年 | 1076日(中央値) | 39ヵ月(中央値) |
| 血栓塞栓症発生率 | | | |
| CrCl ≥ 80 | 0.9%/2年 | 2.3%/1年 | 0.75/100人・年 |
| 50～79.9 | 2.0%/2年 | | 1.31/100人・年 |
| 30～49.9 | 2.7%/2年 | 3.0%/1年 | 2.32/100人・年 |
| < 30 | 2.0%/2年 | 5.2%/1年 | |
| 重大出血発生率 | | | |
| CrCl ≥ 80 | 1.3%/2年 | 1.6%/1年 | 1.05/100人・年 |
| 50～79.9 | 1.8%/2年 | | 1.04/100人・年 |
| 30～49.9 | 2.9%/2年 | 1.0%/1年 | 2.14/100人・年 |
| < 30 | 3.7%/2年 | 5.7%/1年 | |

CrCl: クレアチニンクリアランス(単位は mL/min)

症(SEE)のハザード比は高かった(HR 1.68, 95% CI 1.04～2.65, $p=0.04$)。

SAKURA AF Registry¹⁹⁾は抗凝固薬服用例を対象にした登録研究で、ワルファリンとDOACがほぼ1:1の割合となっている。他の2つの報告と同様にCrClが低下するにしたい血栓塞栓症発生率が増加している(CrCl ≥ 80 mL/minを対照として多変量解析で有意差が認められたのは< 50 mL/minの群)。試験方法、登録時期、臨床背景、抗凝固療法などが異なるため、これら3つの報告を直接比較することは難しい。Fushimi AF registry¹⁸⁾では年齢が高く、抗凝固薬投与例が少ないことなどが高めのイベント発生率と関係している可能性がある(表2)。

表3に海外の代表的な報告をまとめた。いずれもわが国の報告に比べ対象例数が多い。ATRIA study²⁰⁾では、ワルファリン投与のない1万人余りについて3年を超す追跡データをまとめている。eGFRが低下するにつれ血栓塞栓症発生率は増大している。Denmark registry²¹⁾は医療保険データベースから退院時診断より心房細動例を抽出し、ワルファリン投与のない1万人弱について解析した。ATRIA studyより細かくeGFRで5群に分け1年後の発生率を比較すると、eGFRが低下するにつれイベント発生率は増大した。2つの報告でeGFRの群分けが異なるため比較は難しいが、Denmarkからの報告のほうが高い発生率を示している。複数の参加国から、新たに心房細動を発生し、しかも脳

表3 心房細動例の腎機能とイベント (海外の報告)

| 研究名 | ATRIA study ²⁰⁾ | Denmark registry ²¹⁾ | | GARFIELD-AF Registry ²²⁾ | |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------|
| 登録期間 | 1996年1月～1997年12月 | 1997年～2011年 退院例 | | 2013年4月～ 2016年8月 | |
| 例数 | 13,535 | 17,349 | | 33,024 | |
| 平均年齢 (歳) | 71.6 | 73 (中央値) | | 69～78 (中央値) | |
| 男性 (%) | 57.2 | 47.2 | | 55.7 | |
| 抗凝固療法 | ワルファリン 53.2% | ワルファリン 42.7% | | ワルファリン 33.5% DOAC 36.0% | |
| 追跡期間 | 33,165 人・年 | 1年後 | | 1年後 | |
| 血栓塞栓症 発生率 | ワルファリン (-) の 10,908 例で解析 | ワルファリン (-) の 9942 例で解析 | | | |
| | | eGFR ≥ 90* | 2.71 / 100 人・年 | | |
| eGFR ≥ 60* | 1.63 / 100 人・年 | 60～89* | 4.09 / 100 人・年 | CKD (-)** | 1.03 / 100 人・年 |
| 45～59* | 2.76 / 100 人・年 | 30～59* | 8.54 / 100 人・年 | Stage 1～2** | 1.21 / 100 人・年 |
| < 45* | 4.22 / 100 人・年 | 15～29* | 13.57 / 100 人・年 | Stage 3～5** | 2.25 / 100 人・年 |
| | | < 15* | 14.51 / 100 人・年 | | |
| 重大出血発生率 | | ワルファリン (-) の 9942 例で解析 | | | |
| | | eGFR ≥ 90* | 1.94 / 100 人・年 | | |
| eGFR ≥ 60* | (-) | 60～89* | 2.88 / 100 人・年 | CKD (-)** | 0.63 / 100 人・年 |
| 45～59* | (-) | 30～59* | 4.30 / 100 人・年 | Stage 1～2** | 0.98 / 100 人・年 |
| < 45* | (-) | 15～29* | 8.98 / 100 人・年 | Stage 3～5** | 1.85 / 100 人・年 |
| | | < 15* | 25.51 / 100 人・年 | | |

* : mL/min/1.73 m² , ** : 主治医診断。腎機能数値の提示なし。

卒中リスクを1つ以上もつと主治医が判定した例を登録した GARFIELD-AF Registry²²⁾でも、CKD ステージが悪化するにつれイベント発生率が増大している。ただし、この Registry ではクレアチニンを用いた腎機能の定量的データは示されておらず、CKD の有無・ステージ分類は主治医の判定に基づいている。

III 出血リスク

CKD は上述のように脳卒中リスクを増大させる一方で、出血リスクも増大させ¹³⁾、治療方

針を考えるうえでジレンマとなる。表 4 に想定される機序をまとめた¹⁴⁾。多くの報告で腎機能低下に伴い出血リスクが増大することが示されている。わが国の J-RHYTHM Registry¹⁷⁾ では、CrCl の低下に伴い重大な出血は増加したが (表 2, ログランク検定, $p < 0.001$)、多変量解析では CrCl 低下は独立した出血危険因子にはならなかった。Fushimi AF Registry¹⁸⁾ では、重大な出血は CrCl < 30 mL/min の群で発生率が高かった (HR 2.08, 95% CI 1.23～3.39, $p = 0.008$)。しかし、抗凝固薬服用群では出血発

表4 慢性腎臓病を合併した心房細動例の出血増加の機序(文献14より)

- ・血小板機能障害
- ・糖蛋白 IIb/IIIa 受容体の異常
- ・von Willebrand 因子の異常
- ・一酸化窒素代謝の異常
- ・抗血小板薬, NSAID 使用
- ・観血的手技(透析, 中心静脈ライン)

生率にはCrCl別に差はみられなかった。SAKURA AF Registry¹⁹⁾では, CrCl < 50 mL/min の群で有意にハザード比が高かった。

海外の報告でも, Denmark Registry²¹⁾がワルファリン投与のない例でeGFR低下に伴い重大な出血の発生率が増大していることを示している(表3)。GARFIELD-AF Registry²²⁾ではCKDステージ3~5と判定された例で出血イベントが多くなっている。試験方法, 臨床背景, 抗凝固療法の有無・種類などが異なるため, 各報告の間で出血イベント発生率に差が生じうることは脳卒中の場合と同様である。

IV 抗凝固療法の有効性と安全性

上述のように腎機能低下例では, 血栓塞栓症リスクが高まるので抗凝固療法の必要性が高くなる。しかしワルファリンの場合は, 腎機能が低下するとそのコントロールが不良になる^{23,24)}。DOACの場合は, 投与量減量あるいは他剤への変更, 投与そのものの中止が必要になり, 対応に苦慮させられる。

CKDの程度から登録患者(9019例)を, CKDなし(CrCl ≥ 60 mL/min, 年齢中央値70歳, 男性66.4%), Stage III (CrCl 30~59 mL/min, 81歳, 45.2%), Stage IV/V (CrCl < 30 mL/min, 透析, 84歳, 37.7%)の3群に分け抗凝固療法の有効性を検討したORBIT-AF²⁵⁾の結果では, 抗凝固療法の有効性とCKDの重症度間に交互作用の傾向がみられた(血栓塞栓症 $p=0.0671$, 重大な出血 $p=0.0608$)。すなわち, CKDステージの高い例では血栓塞栓症は増大し, しかも重大な出血も増大する傾向が示された。

1 DOACとワルファリンの比較

4つのDOACは, 臨床開発試験(ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF, ENGAGE-AF TIMI 48)において, ワルファリンと比べ血栓塞栓症予防効果は同等もしくは優れていた。一方で, 重大な出血, とくに頭蓋内出血は, DOAC群で発生率が有意に低かった。

この4試験^{26~29)}では, 腎機能別にDOACとワルファリンの有効性と安全性が解析されている(表5, 6)。いずれのDOACも, ワルファリンに比べ脳卒中/SEEのHRは各腎機能群(エドキサバンのCrCl > 95 mL/minを除く)で1未満であった(表5)。実際に有意差がかった腎機能はROCKET AF²⁷⁾, ENGAGE-AF TIMI 48²⁹⁾ではCrCl ≥ 50 ~ < 80 mL/min (あるいは ≤ 95 mL/min), ARISTOTLE²⁸⁾, RE-LY²⁶⁾では ≥ 50 ~ < 80 mL/min, すなわち軽度の腎機能低下群であった。腎機能が中等度機能低下(CrCl < 50 mL/min, ただしダビガトラン150 mg BIDの群を除く)あるいは正常の例(CrCl ≥ 80 mL/min)では, DOACとワルファリンの効果には有意な差はみられなかった。高度の腎機能低下例(CrCl < 30 mL/min)は試験の対象からは除外されているため, データは示されていない。

出血についての検討(表6)では, 脳卒中/SEEの場合に比べるとDOAC間やCrCl群の間で若干異なる傾向がみられるが, DOACはワルファリンに比べ腎機能低下例においては重大な出血リスクは同等もしくは有意に低いという結果である。

わが国の登録研究であるSAKURA-AF registry¹⁹⁾では, いずれの腎機能レベルにおいてもDOACとワルファリンの間にイベント発症率は有意な差を示さず, DOACの開発試験とは異なる結果を示している。

2 抗凝固療法中の腎機能低下

腎機能は経時的に低下し, 一般人口ではeGFRは年間0.5~1.0 mL/min/1.73 m²の割合で低下し, CKD例(ベースラインeGFR < 60 mL/min/1.73 m²)ではそれが1~2.5 mL/min/1.73 m²とやや大きい(ベースラインeGFRがさらに低い

表5 腎機能別にみた脳卒中・全身性塞栓症の発生リスク：DOAC対ワルファリン

| ARISTOTLE ²⁸⁾ | | RE-LY ²⁶⁾ | | | ROCKET AF ²⁷⁾ | | ENGAGE-AF TIMI 48 ²⁹⁾ | |
|--------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| アピキサバン | | ダビガトラン | | | リバーロキサバン | | エドキサバン (高用量群) | |
| CrCl | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) |
| ≤ 50 | 0.79 (0.55~1.14) | < 50 | 0.85 (0.59~1.24) | 0.56 (0.37~0.85) | 30 ~< 50 | 0.84 (0.57~1.23) | 30 ~ 50 | 0.85 (0.65~1.18) |
| >50 ~80 | 0.74 (0.56~0.97) | 50 ~< 80 | 0.93 (0.70~1.23) | 0.68 (0.50~0.92) | 50 ~<80 | 0.75 (0.57~0.98) | > 50 ~ 95 | 0.78 (0.64~0.96) |
| > 80 | 0.88 (0.64~1.22) | ≥ 80 | 0.84 (0.54~1.32) | 0.67 (0.42~1.09) | ≥ 80 | 0.86 (0.59~1.28) | > 95 | 1.36 (0.88~2.10) |

BID：1日2回投与，HR：ハザード比，CI：信頼区間，CrCl：クレアチニンクリアランス (単位は mL/min)

表6 腎機能別にみた重大な出血の発生リスク：DOAC対ワルファリン

| ARISTOTLE ²⁸⁾ | | RE-LY ²⁶⁾ | | | ROCKET AF ²⁷⁾ | | ENGAGE-AF TIMI 48 ²⁹⁾ | |
|--------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| アピキサバン | | ダビガトラン | | | リバーロキサバン | | エドキサバン (高用量群) | |
| CrCl | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) | CrCl | HR (95% CI) |
| ≤ 50 | 0.50 (0.38~0.66) | < 50 | 0.99 (0.77~1.28) | 1.01 (0.79~1.30) | 30 ~< 50 | 0.98 (0.73~1.30) | 30 ~ 50 | 0.76 (0.58~0.98) |
| >50 ~80 | 0.77 (0.62~0.94) | 50 ~< 80 | 0.76 (0.62~0.94) | 0.91 (0.75~1.11) | 50 ~<80 | 0.98 (0.80~1.20) | > 50 ~ 95 | 0.89 (0.75~1.04) |
| > 80 | 0.80 (0.61~1.04) | ≥ 80 | 0.61 (0.44~0.84) | 0.84 (0.62~1.13) | ≥ 80 | 1.32 (1.01~1.74) | > 95 | 0.60 (0.42~0.85) |

BID：1日2回投与，HR：ハザード比，CI：信頼区間，CrCl：クレアチニンクリアランス (単位は mL/min)

例では低下度は2~4 mL/min/1.73 m²と大きくなる³⁰⁾。RE-LY試験³¹⁾では，クレアチニンのデータのある16,490例(平均年齢71.4歳，男性64.4%)の追跡期間中(平均30ヵ月)のeGFR低下度は，ワルファリン群(3.68 mL/min)がダビガトラン群(110 mg BID 2.57 mL/min, 150 mg BID 2.46 mL/min)よりも有意に大きかった。しかもワルファリン群ではコントロール不良群(time in therapeutic range 65%未満)でeGFRの低下速度が大きかった。DOACとワルファリン治療中の腎機能の経過を米国の医療保険データベースから，抗凝固薬を新た

に開始した9769例(平均年齢72.6歳，男性55.1%，eGFR 67.3 mL/min/1.73 m²)について解析した報告がある³²⁾。臨床背景をマッチさせた解析の結果，2年後の腎機能障害は30%以上のeGFR低下が24.4%，血清クレアチニン値の倍増が4.0%，急性腎障害(入院，救急受診)が14.8%にみられた。ワルファリンに比べるとDOAC(ダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバン)ではそれぞれの腎イベントリスクは有意に低かった(HR 0.27, 95% CI 0.66~0.89; 0.62, 0.40~0.95; 0.68, 0.58~0.81)。個々のDOACとワルファリンを比較するとDOACによ

表7 ELDERCARE AFのイベント発生率(文献36より抜粋)

| イベント | エドキサバン群 | プラセボ群 | ハザード比 (95% CI) | P値 |
|----------------------|------------|------------|--------------------|---------|
| 脳卒中・SEE | 2.3% / 人年 | 6.7% / 人年 | 0.34 (0.19 ~ 0.61) | < 0.001 |
| 脳卒中 | 1.8% / 人年 | 6.8% / 人年 | 0.30 (0.16 ~ 0.57) | - |
| 重大な出血 | 3.3% / 人年 | 1.8% / 人年 | 1.87 (0.90 ~ 3.89) | = 0.09 |
| 頭蓋内出血 | 0.3% / 人年 | 0.6% / 人年 | 0.50 (0.09 ~ 2.72) | - |
| 消化管出血 | 2.3% / 人年 | 0.8% / 人年 | 2.85 (1.03 ~ 7.88) | - |
| 全死亡 | 9.9% / 人年 | 10.2% / 人年 | 0.97 (0.69 ~ 1.36) | - |
| Net clinical benefit | 13.5% / 人年 | 15.6% / 人年 | 0.86 (0.65 - 1.15) | - |

SEE : 全身性塞栓症, Net clinical benefit : 脳卒中・SEE + 重大な出血 + 全死亡, CI : 信頼区間

り結果が若干異なるが、検出力の問題もあるので詳細な個別の比較には限界がある。

3 Anticoagulant-related nephropathy

抗凝固療法中に急性腎障害が発生することが注目されている (anticoagulant-related nephropathy)^{33,34})。anticoagulant-related nephropathy は、種々の腎機能障害リスクを合併した例に多く、ワルファリンの場合投与開始後3ヵ月以内に発症することが多く、死亡率が高い (発症後1ヵ月で> 25%)。その機序として、①糸球体内への出血、②腎血管石灰化 (ワルファリンの場合)、③腎梗塞、④大出血に伴う血行動態の悪化などがあげられている。実際、台湾の医療保険のデータベースの後ろ向き解析³³) では、急性腎障害 (血清クレアチニン値上昇 \geq 0.3 mg/dL または \geq 50%) は、①CKDの既往のある群ではない群に比べて高頻度であり、②CKD既往の有無にかかわらずダビガトラン (7702例, 平均年齢75歳) のほうがワルファリン (7785例, 75歳) よりも低頻度であった (CKDあり, HR 0.56, 95%CI 0.46 ~ 0.69; CKDなし, 0.62, 0.48 ~ 0.77)。

以上より、腎機能が低下した例ではワルファリンよりはDOACを選択し、投与中は適宜腎機能の評価し、必要に応じて減量あるいは他の抗凝固薬へ変更するのが賢明であろう。欧州のPractical Guide³⁵) では、以下のように腎機能の評価することを推奨している。①少なくとも年

1回、②高齢者 (\geq 75 ~ 80歳)、フレイル例では半年ごと、③急性疾患合併時 (感染、急性心不全など)、④腎機能障害の程度に応じて、評価を行う。④は具体的には、CrCl \leq 60 mL/min の場合は「CrCl \div 10」ヵ月ごと (たとえばCrCl 40 mL/min では4ヵ月ごと) に腎機能の評価する。

なお海外では透析例に対して一部のDOAC投与が承認されているが、わが国では承認されていないため、本稿では触れない。

4 出血高リスク例の抗凝固療法

日常診療の場では、腎機能が大きく低下し出血リスクが高い例に対する抗凝固療法は躊躇されることが多い。ELDERCARE-AF³⁶) では、80歳以上、CHADS₂スコア \geq 2で抗凝固療法が必要であるにもかかわらず、出血リスクが高いため標準用量での経口抗凝固療法が適しない患者 (CrCl 15 ~ 30 mL/min, 主要な臓器または消化管出血の既往, 低体重, 非ステロイド性抗炎症薬や抗血小板薬服用中) に対して、エドキサバン 15 mg/日の効果をプラセボと比較した。エドキサバン群 492例 (平均年齢 86.7歳, 男性 43.1%, 平均体重 50.6 kg, CrCl 36.3 mL/min, CHADS₂スコア 3.0, 脳卒中・一過性脳虚血発作既往 22.4%) とプラセボ群 492例 (86.4歳, 42.1%, 50.6 kg, 36.2 mL/min, 3.1, 25.6%) を466日 (中央値) 追跡した。その主要な結果を表7にまとめた。エドキサバン群では脳卒中/SEEは有意に抑制されていた一方、重

大な出血は有意な差ではなかったが数値的には多く発生した。頭蓋内出血には有意な差はなかったが、消化管出血はエドキサバン群で有意に多かった。全死亡には2群間で有意な差はみられなかった。サブグループ解析でCrCl 30 mL/min未満と以上で比較したところ交互作用はなかった。

以上の成績は、高齢(≥80歳)の心房細動例で血栓塞栓症のリスクが高い(CHADS₂≥2)が、出血リスク(たとえばCrCl 15~30 mL/min)のために通常用量・用法の経口抗凝固療法を行い難い例に対して、低用量エドキサバン(15 mg)はプラセボに対しても重大な出血を有意に増やすことなく、血栓塞栓症発生を有意に抑制することを示したもので、当該用量・用法の効能追加が承認され、治療選択肢の幅が広がった。ただし注意すべきことは、この結果は厳密な選択基準に基づいた例について得られたものであり、安易に高齢だからという理由で広範囲の例にこの結果を当てはめることはできないということである。

V 腎機能良好例における DOAC

これまで述べてきたように、DOACは日常臨床の間でもつぱら腎機能低下例での減量などが問題となる。しかし、腎機能良好例では血中濃度が低下し、血栓塞栓症予防効果が減弱する可能性が懸念される。ENGAGE-AF TIMI 48²⁹⁾では、CrCl>95 mL/minの腎機能良好例では、ワルファリン群(0.8%/年)はエドキサバン高用量群(1.1%)よりも脳卒中/SEE発生率が低い傾向にあったが、統計的な有意差はなかった(HR 1.36, 95%CI 0.88~2.10)。一方、重大な出血に関しては、CrCl>95 mL/minでもエドキサバン高用量群(1.4%/年)ではワルファリン群(2.3%/年)に比べて有意に低頻度であった(HR 0.60, 95%CI 0.42~0.85)。

この成績を受けて、米国食品医薬品局(FDA)は、CrCl 86.7 mL/min以上ではワルファリンのほうがエドキサバン60 mgよりも虚血性脳卒中が少ないとし、エドキサバンについては

腎機能中等度低下例からの使用を推奨している³⁷⁾。わが国や欧州の規制当局はこのような推奨はしていない。

リバーロキサバンやアピキサバンについてもARISTOTLE、ROCKET AFのデータを用いて腎機能良好例で解析が行われた。ROCKET AF²⁷⁾ではCrCl>95 mL/minの例は2486例(17.5%)あり、リバーロキサバンでもワルファリンに比べ脳卒中/SEE発生率は高い傾向にあった(1.28 vs. 0.86/100人・年, HR 1.47, 95%CI 0.81~2.68)。CrCl≤95 mL/minの例ではリバーロキサバンで脳卒中/SEEリスクは有意に低く、CrCl>95 mL/minの群との間に有意な交互作用($p=0.033$)が認められた。一方、重大な出血・重大ではないが臨床的に問題となる出血は、11.36 vs. 10.50/100人年と同等の発生率であった。ARISTOTLE³⁸⁾ではCrCl>95 mL/minの例で脳卒中/SEEはアピキサバン0.71%/年、ワルファリン0.76%、重大な出血はそれぞれ1.21%/年と1.31%/年と同等の発生率であった。

韓国の医療保険データベースを用いた24,974例(CrCl>80 mL/min)の検討³⁹⁾では、腎機能が良好(supernormal)な例(CrCl≥95 mL/min)において4つのDOACは有効性、安全性ともワルファリンに比べ同等あるいは優れていた。たとえばエドキサバンの場合、虚血性脳卒中はHR 0.59(95%CI 0.16~1.48)、重大な出血はHR 0.61(95%CI 0.14~1.67)であった。最近、CrCl≥100 mL/minの腎機能良好(supernormal)例(606例、平均年齢60.6歳、平均CrCl 129.0 mL/min)を対象にエドキサバン通常用量60 mgと75 mgを比較した研究結果⁴⁰⁾が報告された。エドキサバン血中濃度は75 mgで約25%上昇した(トラフ血中濃度中央値17.8 vs. 22.1 ng/mL)。しかし、血栓塞栓症(12ヵ月までの投与期間中に0.7% vs. 1.0%)や出血イベント(重大な出血, 0.7% vs. 1.0%)のいずれも、2用量群間に統計的な有意差は認められなかった。ENGAGE-AF TIMI 48では腎機能良好例(CrCl≥110 mL/min)ではエドキサバン血中濃度のトラフ値(中央値)は20~30 ng/mLに

分布しており²⁹⁾、今回の報告(上述)より多少高い結果となっている。腎機能良好例に対してエドキサバン投与量を75 mgに増大すると血中濃度を上昇させることができるが、血栓塞栓症抑制効果には60 mgと比べて明らかな差はなく⁴⁰⁾、これらの報告^{39,40)}は、腎機能良好例に対するエドキサバン60 mgの使用を妨げるものではないことを支持する。

おわりに

心房細動は腎機能を低下させ、腎機能が低下した心房細動例では血栓塞栓症ばかりでなく出血リスクも高まることがわが国や海外の研究で明らかにされている。このような例でこそ抗凝固療法を適切に行うことが望まれるが、日常診療の場ではしばしば難渋する。ワルファリンに比べDOACは、腎機能が大きく低下した例では減量あるいは他剤への変更、中止など慎重な対応が必要となるが、出血イベントを有意に増やすことなく血栓塞栓症を抑制することが期待される。一部のDOACでは腎機能良好例で血栓塞栓症予防効果が低下することが懸念されたが、この懸念を否定する報告も出てきている。心房細動では腎機能に配慮した抗凝固療法を心がけたい。

【利益相反】 本レビューの作成にあたり株式会社ドコニカによる資料収集の支援が行われ、第一三共株式会社より資金提供が行われた。

文 献

- 1) Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3218-23.
- 2) Hirsch DJ. Limited-protein diet: a means of delaying the progression of chronic renal disease? *Can Med Assoc J* 1985;132:913-7.
- 3) Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCullough M, Passan D, et al. Age, renal perfusion and function in island-dwelling indigenous Kuna Amerinds of Panama. *Nephron* 1999;82:131-8.
- 4) 厚生労働省. 平成29年国民健康・栄養調査. 2017年.
- 5) Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-36.
- 6) Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102:1056-9.
- 7) Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loefer LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946-53.
- 8) Koretsune Y, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, et al. Baseline demographics and clinical characteristics in the All Nippon AF in the Elderly (ANAFIE) Registry. *Circ J* 2019;83:1538-45.
- 9) Korantzopoulos PG, Goudevenos JA. Atrial fibrillation in end-stage renal disease: an emerging problem. *Kidney Int* 2009;76:247-9.
- 10) Chen TH, Chu YC, Ou SM, Tarng DC. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2021; heartjnl-2021-319297.
- 11) Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Fujino T, Takagi K, et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2011;124:2380-7.
- 12) Park JW, Yang PS, Bae HJ, Yang SY, Yu HT, Kim TH, et al. Five-year change in the renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013204.
- 13) Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
- 14) Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1452-64.
- 15) Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R₂CHADS₂ 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;127:224–32.
- 16) O'Brien EC, Holmes DN, Thomas L, Singer DE, Fonarow GC, Mahaffey KW, et al; ORBIT-AF Patients & Investigators. Incremental prognostic value of renal function for stroke prediction in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2019;274:152–7.
 - 17) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. 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* 2018;4:59–68.
 - 18) Abe M, Ogawa H, Ishii M, Masunaga N, Esato M, Chun YH, et al. Relation of stroke and major bleeding to creatinine clearance in patients with atrial fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119:1229–37.
 - 19) Yuzawa Y, Kuronuma K, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, et al; SAKURA AF Registry Investigators. Relationship between the renal function and adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a Japanese multicenter registry substudy. *J Clin Med* 2020;9:167.
 - 20) Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–9.
 - 21) Bonde AN, Lip GY, Kamper A-L, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N, et al. Renal function and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: an observational cohort study. *Stroke* 2016;47:2707–13.
 - 22) Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, Dominguez H, Illingworth L, et al; GARFIELD-AF Investigators. 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* 2019; 8:e010510.
 - 23) Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlöv J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004925.
 - 24) Inoue H, Kodani E, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. Renal dysfunction affects anticoagulation control with warfarin and outcomes in Japanese elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2018;82:2277–83.
 - 25) Washam JB, Holmes DN, Thomas LE, Pokorney SD, Hylek EM, Fonarow GC, et al. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: insights from ORBIT-AF. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008928.
 - 26) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–70.
 - 27) Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin: a 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) analysis. *Circulation* 2017;135:1001–3.
 - 28) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, 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: 2821–30. Erratum in: *Eur Heart J* 2020;41:2069.
 - 29) Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134:24–36.
 - 30) Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl*(2011) 2013; 3:63–72.
 - 31) Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2481–93.
 - 32) Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–32.
 - 33) Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute kidney injury in Asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2272–83.
 - 34) Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy: is an AKI elephant hiding in plain view? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2284–6.

- 35) Heidelbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17: 1467-507.
- 36) Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al; ELDERCARE-AF Committees and Investigators. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383: 1735-45.
- 37) Center for drug evaluation and research. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206316Orig1Orig2s000MedR.pdf (2021年12月24日 閲覧)
- 38) Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-60.
- 39) Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with supranormal renal function. *Stroke* 2019;50:1480-9.
- 40) Yin O, Kakkar T, Duggal A, Kotsuma M, Shi M, LanzH, et al. Edoxaban exposure in patients with atrial fibrillation and estimated creatinine clearance exceeding 100 mL/min. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; doi: 10.1002/cpdd.1050.

< 2021年12月24日 受稿 >