

学位論文内容要旨

ウエストバージニア大学薬学部 臨床薬学
城戸和彦

【題目】

Evaluating the appropriate anticoagulation therapy in morbidly obese patients with atrial fibrillation (致死的肥満な心房細動患者における適切な抗凝固薬治療の評価)

【背景】

直接型経口抗凝固薬（以下、DOAC）は、心房細動や静脈性血栓など様々な疾患において使用されている。INR などのモニタリングの必要性がない事、薬物間相互作用の減少、食事による影響が少ないなどの利点により、DOAC の使用は拡大し、それとともに、ワルファリンの使用は減少してきている。2016 年に国際血栓止血学会（以下 ISTH）が、致死的肥満患者における DOAC の使用に関する指針を発表した¹⁾。その指針では、ISTH は、BMI が 40 kg/m^2 以上または体重が 120 kg 以上の致死的肥満患者に DOAC の使用を薦めず、ワルファリンを第一選択薬としている。その根拠として、DOAC の致死的肥満患者での臨床研究が欠如している事、そしていくつかの薬物動態研究のデータにより、体重増加による血中濃度が減少することが示された事を挙げている。そこで、2016 年の ISTH 指針の発表後に、致死的肥満な心房細動患者における適切な抗凝固薬治療の評価を行い、臨床エビデンスを構築することとした。

研究 1：致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの有効性と安全性に関する比較研究

1. 背景・目的

2016 年の ISTH 発表以降、致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの有効性と安全性を比較した臨床研究の論文は発表されていない。研究 1 では、致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの直接比較研究を行った。

2. 方法

本研究は、後ろ向きコホート研究とした。試験対象患者基準は、BMI が 40 kg/m^2 以上、または体重が 120 kg 以上のワルファリンまたは DOAC（ダビガトラン、アピキサバン、リバロキサバン）を服用開始した心房細動患者とした。人工機械弁患者と妊婦患者、ベトリキサバン又はエドキサバン服用患者は除外した。第一効果アウトカムは脳卒中または一過性脳虚血発作とした。大出血率を安全性アウトカムして評価した。DOAC の使用と第一アウトカムの関連性における多変量の影響を評価するため多重ロジスティック回帰分析を行っ

た。

3. 結果

計 64 名の患者が各 DOAC とワルファリン群に含まれた。第一効果アウトカムである脳卒中または一過性脳虚血発作の罹患率は、DOAC 群で 1.75 %/年、そしてワルファリン群で 2.07 %/年だった（罹患率比 0.84、95%信頼区間：0.23–3.14、 $P = 0.80$ ）。大出血罹患率は、DOAC 群で 2.18 %/年、そしてワルファリン群で 4.97 %/年だった（罹患率比 0.44、95%信頼区間：0.15–1.25、 $P = 0.11$ ）。多重ロジスティック回帰分析後も、DOAC とワルファリン群間での第一効果アウトカム（OR 0.81、95%信頼区間：0.20–3.27、 $P = 0.77$ ）と大出血アウトカム（OR 0.37、95%信頼区間：0.12–1.15、 $P = 0.09$ ）に統計的有意差を示されなかった。

4. 考察

致死性の肥満な心房細動患者において DOAC の使用は、ワルファリン群と比較して、脳卒中または一過性脳虚血発作の罹患率、そして大出血罹患率が統計的に増加しなかった。今後、ワルファリンの代替薬として、DOAC の致死性の肥満な心房細動患者における使用の可能性が示唆された。さらなる大規模な臨床研究を要すると考えられる。

研究 2：致死性の肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンのメタアナリシス研究

1. 背景・目的

2016 年の ISTH 発表以降、筆者の研究 1 を含む幾つかの後ろ向き研究や DOAC の臨床試験事後解析など、致死性の肥満な心房細動患者における DOAC の臨床エビデンスが構築されてきた。しかしながら、各試験は小規模な研究であることから、研究 2 では致死性の肥満な心房細動患者における DOAC のメタアナリシスを行い、さらなる大規模なエビデンスを構築した。

2. 方法

MEDLINE、EMBASE、Google Scholar、Cochrane Library、そして Web of Science 検索に基づき、致死性の肥満な心房細動患者において DOAC とワルファリンの直接比較をした研究を対象とした。英語でない論文、症例のみの報告、メタアナリシスは除外した。第一効果アウトカムは、脳卒中または塞栓、そして第一安全性アウトカムは大出血とした。ランダム効果モデルが初め適用され、固定効果モデルによる解析も感度解析のために実施した。

3. 結果

5 報の研究がメタアナリシス解析に含まれた。ワルファリンと DOAC 群間で、脳卒中または塞栓イベント率（OR=0.85、95%信頼区間：0.60–1.19、 $P=0.35$ ）に統計的有意差は示されなかった（図 1）。DOAC 群の大出血イベント率は、ワルファリンと比較して統計的に有意に低下した（OR=0.63、95%信頼区間：0.43–0.94、 $P=0.02$ ）（図 2）。

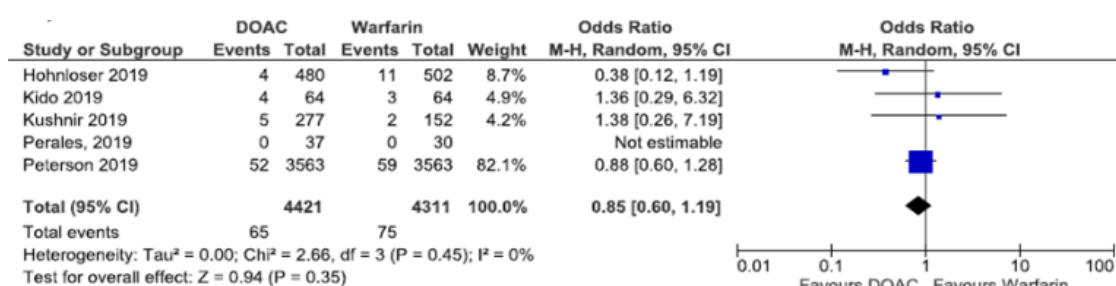


図 1: 致死性の肥満な心房細動患者における脳卒中と塞栓イベント率における DOAC とワルファリンを比較したフォレストプロット。CI: confidence interval; DOAC: direct oral anticoagulant

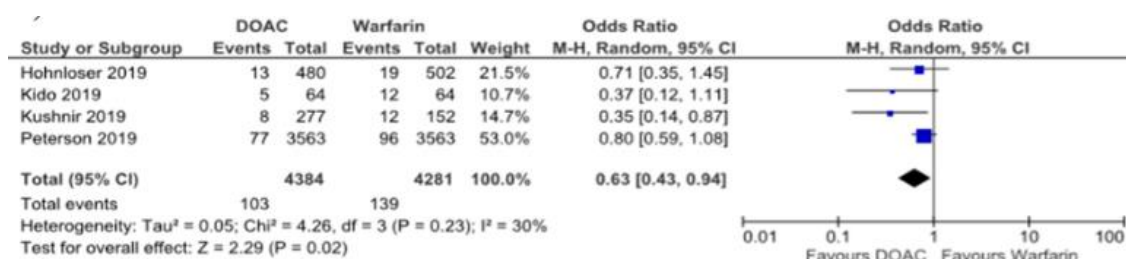


図 2: 致死性の肥満な心房細動患者における大出血率における DOAC とワルファリンを比較したフォレストプロット。CI: confidence interval; DOAC: direct oral anticoagulant

4. 考察

本メタアナリシス研究により、致死性の肥満な心房細動患者において、DOAC の使用は、ワルファリン群と比較して、脳卒中または塞栓の増加は示されないことが明らかとなった。さらに、ワルファリンと比較して、DOAC の使用は、大出血率を減少させた。今回の結果から、致死性の肥満な心房細動患者において DOAC の使用が強く推奨される。

研究 3 : 致死性の肥満な心房細動患者における DOAC の処方選択に関する研究ーアピキサバンとリバロキサバンの間接比較ー

1. 背景・目的

研究 2 のメタアナリシス結果から、致死性の肥満な心房細動患者において DOAC 使用は脳卒中または塞栓の増加と関連性が示されなかった。今後、DOAC の使用が致死性の肥満な心房細動患者において増加していくと推察される。一方、どの DOAC が致死性の肥満な心房細動患者において推奨されるべきか未検証である。現在、致死性の肥満な心房細動患者においてアピキサバンとリバロキサバンを直接比較をした研究はなく、通常のメタアナリシスは検証できない。本研究では、最も使用されている 2 つの DOAC であるアピキサバンとリバロキサバンの間接比較法を用いて、どちらの DOAC が致死性の肥満な心房細動患者において適しているかを検証した。

2. 方法

Web of Science、MEDLINE、Cochrane Library を用いて、該当研究の検索を実施した。

該当基準は、BMI 40 kg/m² 以上または体重 120 kg 以上の心房細動罹患歴があり、リバロキサバン又はアピキサバンを服用している患者とした。比較対象薬はワルファリンとした。第一効果アウトカムは、脳卒中または塞栓、そして第一安全性アウトカムは大出血とした。アピキサバンとワルファリンを直接比較した研究とリバロキサバンとワルファリンを直接比較した研究を用いて、アピキサバンとリバロキサバンの間接比較法によるメタアナリシス（ネットワークメタアナリシス）を行った。

3. 結果

5 報の研究が本ネットワークメタアナリシスに該当した。3 報がアピキサバンとワルファリンの直接比較、そして 4 報がリバロキサバンとワルファリンの直接比較であった。ネットワークメタアナリシス解析結果によると、アピキサバンとリバロキサバン間での脳卒中と塞栓イベント率（OR 0.35、95%信頼区間: 0.05-1.45）、または大出血率（OR 0.98、95%信頼区間: 0.25-3.13）において、統計的有意差を示さなかった。

4. 考察

致死的肥満な心房細動患者において、アピキサバンとリバロキサバンは同等な効果が示された。致死的肥満な心房細動患者における DOAC の処方選択においては、アピキサバンまたはリバロキサバンのどちらか一方を臨床使用する妥当性が示唆された。なお、アピキサバンとリバロキサバンを直接比較する臨床研究を要すると考えられる。

【総括】

致死的肥満な心房細動患者において、DOAC の使用はワルファリンの適切な代替薬であることが科学的に示された。アピキサバンまたはリバロキサバンが致死的肥満な心房細動患者において評価されてきた。ネットワークメタアナリシス解析では、アピキサバンとリバロキサバンの間接比較において有意差が示されず、両者どちらかの使用が致死的肥満な心房細動患者において妥当な処方選択である。今後、前向きな臨床試験により、さらなる臨床的な評価を要する。

【参考文献】

1. Martin K et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308-1313.
2. Kido K et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019;53:165-170.
3. Kido K et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus warfarin in morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;126:23-28.
4. Kido K et al. Network meta-analysis comparing apixaban versus rivaroxaban in morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;134:160-161.