

博士論文

非弁膜症性心房細動患者における  
ワルファリンと比較したダビガトランの  
脳卒中/全身性塞栓発症抑制効果評価

令和2年3月

大島 礼子

岡山大学大学院

医歯薬学総合研究科

博士後期課程薬科学専攻



参考論文

Oral anticoagulants usage in Japanese patients aged 18–74 years with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective analysis based on insurance claims data.

Ayako Ohshima, Toshihiro Koyama, Aiko Ogawa, Yoshito Zamami, Hiroyoshi Y Tanaka,

Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo, Shiro Hinotsu, Michael W Miller, Mitsunobu R Kano,

Family Practice, Volume 36, Issue 6, December 2019, Pages 685–692,

<https://doi.org/10.1093/fampra/cmz016>, Published: 23 April 2019

## 目次

略語表.....	1
要約.....	3
序章.....	5
第1章 18～74歳の非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンと比較したダ ビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率に関する検討.....	15
1-1 緒言.....	15
1-2 方法.....	16
1-3 結果.....	30
1-4 考察.....	44
1-5 小括.....	56
第2章 アジア、非アジア間の脳卒中/全身性塞栓症発症抑制効果の違いに関するメ タアナリシス.....	57
2-1 緒言.....	57
2-2 方法.....	57
2-3 結果.....	62
2-4 考察.....	74
2-5 小括.....	77
終章.....	79
引用論文.....	81
謝辞.....	94

## 略語表

略語	英語表記	日本語表記
ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AF	Atrial fibrillation	心房細動
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ATC 分類	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	作用部位別薬効分類
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc スコア	Congestive heart failure /Left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke/ Transient cerebral ischemic attack/Thromboembolism, Vascular disease, Age $\geq$ 65 years, Sex category: Female score	心不全/左室機能不全、高血圧症、年齢 75 歳以上、糖尿病、脳梗塞/一過性脳虚血発作/血栓塞栓症の既往、血管疾患（心筋梗塞の既往、末梢動脈疾患、大動脈プラーク）、年齢 65～74 歳、性別女性スコア
CHADS <sub>2</sub> スコア	Congestive heart failure /Left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke/ Transient cerebral ischemic attack score	心不全/左室機能不全、高血圧症、年齢 75 歳以上、糖尿病、脳梗塞/一過性脳虚血発作の既往スコア
CI	Confidence interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
CYP2C9	—	シトクロム P450 2C9
DOAC	Direct oral anticoagulants	新規経口抗凝固薬
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類包括評価
EBM Reviews	Evidence-Based Medicine Reviews	—

略語	英語表記	日本語表記
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
H <sub>2</sub> B	Histamine H <sub>2</sub> -receptor antagonist	ヒスタミン受容体阻害剤
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th	国際統計分類第 10 回修正
IPTW	Inverse probability of treatment weighting	傾向スコア逆数重みづけ法
JMDC	—	株式会社 JMDC
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NVAF	Non-valvular atrial fibrillation	非弁膜症性心房細動
pHR	Pooled hazard ratio	統合されたハザード比
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PT-INR	Prothrombin time-International normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
RE-LY	The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy	—
RFP	Ring finger protein	—
TTR	Time in therapeutic range	至適範囲内時間
VKORC1	Vitamin K epoxide reductase	ビタミン K エポキシド還元酵素

## 要約

心房細動では心房が局所的には 1 分間に 250～350 回以上興奮し、心臓のポンプ作用が正常に機能しないため、血栓が生じやすくなる。そのため、心房細動患者では血栓により生じる合併症である虚血性脳卒中や全身性塞栓症を適切に予防することが課題となる。そのため、心房細動患者では適切に抗凝固薬を選択し、抗凝固療法を継続する必要がある。

直接経口抗凝固薬のうち、ダビガトランは、ワルファリンに比べ、脳卒中リスクが低い患者から、使用が推奨される。これは世界的に実施された第 III 相試験においてダビガトランが有意に脳卒中の発症を抑制したからである。しかし、このような臨床試験では、被験者を厳しい選択除外基準により選択し、実臨床とは異なる医療環境でケア、検査等を行う。そのため、臨床試験と実臨床における観察研究の結果が異なることも多い。また、アジア人と非アジア人では脳卒中/全身性塞栓症の発症率が異なる可能性があり、非アジア人の実臨床結果をそのまま日本人に外挿できない。さらに、実臨床の先行研究は心房細動の有病率が高くなる 75 歳以上の年齢層に着目したものが多く、実臨床における有効性の検証は不十分である可能性がある。

第 1 章では、診療所や大学病院等様々な医療施設を含む実臨床下で、18～74 歳の非弁膜症性心房細動患者に対して、ダビガトランの方がワルファリンよりも脳卒中/全身性塞栓症の発症率が低いことを明らかにした。そして、ダビガトランの方がワルファリンよりも、全身性塞栓症発症率がより低い可能性が示唆された。また、悪性新生物患者やアスピリン、ベラパミル、アミオダロン併用時においてもワルファリンよりダビガトランを推奨することを否定する結果は得られなかった。第 2 章では、メタアナリシスの手法を用いることで、実臨床下でのワルファリンと比較したダビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率比には人種差があることを示した。

以上の結果より、日本人の 18～74 歳を含む脳卒中/全身性塞栓症低リスク非弁膜症性

心房細動患者やアジア非弁膜症性心房細動患者にはワルファリンよりもダビガトランが推奨されることが示された。しかし、実臨床の現場では年齢、人種という要素以外の患者背景を多数考慮して適切な抗凝固薬を決定する必要があることには留意する必要がある。

## 序章

心房細動(以下、AF)は、心房で生じた異常な電氣的興奮により起こる不整脈である。AFはあらゆる不整脈の中で最も頻度が高く、加齢に伴い有病率は増加する。今後高齢化が進むことにより、日本での2050年の心房細動の人口は約103万人と予測され、予測総人口の1.09%に上ると推定されている<sup>1</sup>。AFが生じると、心房が痙攣したように不規則に震えるため、心房内から血液がうまく送り出せなくなり、血液のよどみが生じ、フィブリン血栓ができやすくなる。この血栓が脳の血管を塞いでしまうのが心原性脳塞栓症である。心原性脳塞栓症はラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞症に比べ、傷害を与える範囲が広く、予後の悪い脳梗塞である。そのため、AF患者では抗不整脈薬の投与よりも先に、塞栓症発症リスクを評価し、抗凝固療法の実施を検討する。

AFは、その持続時間から、発作性心房細動(7日以内に自然停止)、持続性心房細動(7日以上持続)、および永続性心房細動(除細動不能)に分類される。持続性や永続性心房細動では、脳梗塞発症のリスク評価に基づき抗凝固療法の適応を判断する。また、発作性心房細動も持続性および永続性心房細動と脳梗塞発症頻度に差がないとの報告から、同様に脳梗塞発症のリスク評価を行う<sup>2</sup>。持続時間から分類される以外にも、初発性、間欠性、慢性、あるいはrecent-onsetなど、多種多様の分類が臨床的に用いられてきた。初発心房細動では、その後の経過を十分観察して心房細動の停止および再発の有無を評価する必要がある。初発心房細動が一過性で自然停止(多くは48時間以内)している場合には、約半数の症例で数年間は再発しないことが報告されている。このような初回発作のみの患者では、その後再発がなければ抗凝固療法を継続する必要はない。検診などで偶発的に心房細動が確認された無症候性心房細動患者では、再発の有無や持続性について十分確認する必要がある。脳梗塞の危険因子が存在する場合には、心房細動の再発がないと判断されるまでは抗凝固療法の適応である<sup>2</sup>。また、これらの分類の他に、弁膜症性か非弁膜症性かという考え方がある。人工弁置換(機械弁、生体弁とも)

とリウマチ性僧帽弁膜症（おもに狭窄症）を伴う AF は弁膜症性心房細動と呼ばれる。

AF の有病率が人口の高齢化とともに増加し、その増加が 60 歳以降に顕著になり、80 歳以上の人々の約 8～9%に影響を与える<sup>3-6</sup>。加齢以外の心房細動の素因がいくつか知られており、高血圧、心筋梗塞、弁膜症、うっ血性心不全、糖尿病、飲酒などがある<sup>7,8</sup>。一方で、明らかな器質的心疾患を認めない孤立性心房細動と称される症例が 1.7～3%程度存在すると報告されている<sup>9</sup>。孤立性心房細動は、一般的に「60 歳未満で臨床所見と心エコー所見で高血圧を含めて心肺疾患のない心房細動」と定義されることが多い。しかし、文献や時代によってその定義は様々である。また脳卒中のリスクを過小評価する恐れがあるので、この名称を使用すべきでないという意見もあり、日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」<sup>10</sup>では、臨床現場で混乱を生じる恐れがあるとして、「孤立性心房細動」の呼称は使用されなくなり、「临床上明らかな器質的心疾患（肥大心，不全心，虚血心）のない心房細動」と表現されている。

AF に合併する塞栓症のリスク層別化として広く用いられているのが CHADS<sub>2</sub> スコアである。CHADS<sub>2</sub> スコアは C（心不全）：1 点、H（高血圧）：1 点、A（年齢 75 歳以上）：1 点、D（糖尿病）：1 点、S（脳梗塞および一過性脳虚血の既往）：2 点として加算していき、リスクを層別化するものである。塞栓症の発症率は 0 点で 1.2%/年、1 点で 2.8%/年、2 点で 3.6%/年、3 点で 6.4%/年、4 点で 8.0%/年と報告されている<sup>11</sup>。CHADS<sub>2</sub> スコアをさらに細分化した CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアは、75 歳以上（A<sub>2</sub>）および過去の塞栓症（S<sub>2</sub>）の既往を 2 点とし、うっ血性心不全（C）、高血圧（H）、糖尿病（D）、動脈硬化性疾患（V）、65 歳～74 歳（A）、女性（Sc）をそれぞれ 1 点とし加算するものである。Euro Heart Survey<sup>12</sup>では、経口抗凝固薬もしくはヘパリンの投与を行わなかった場合の塞栓症の発症率は 0 点で 0%/年、1 点で 0.6%/年、2 点で 1.6%/年、3 点で 3.9%/年であったと報告されている。この CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコアの狙いは約 1～3%/年程度の塞栓症発症リスクを有する CHADS<sub>2</sub> スコアにおける 0 点もしくは 1 点の症例をさらに層別化し、

よりの確な抗凝固療法の適応を決定することにある<sup>12</sup>。しかし、本邦のガイドラインでは抗凝固薬の選択を考慮する際の層別スコアとして、CHADS<sub>2</sub>スコアが採用されている<sup>10</sup>。

日本人の AF 患者登録研究を統合解析した報告<sup>13</sup>では、CHADS<sub>2</sub>スコア 0 点の患者の脳梗塞発症率は 0.54%/年、1 点の患者で 0.93%/年と低率であった。また、抗凝固療法が行われていない CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点以上の AF 患者における脳梗塞発症率は約 2.5%/年で、CHADS<sub>2</sub>スコア 0 点群と比較した危険率は 4.36 (95%CI : 2.12-8.95) と有意に高率であった。抗凝固療法が行われないうまま脳梗塞を発症した患者を分母とすると、CHADS<sub>2</sub>スコア 0 点の患者が 13.0%、1 点の患者が 23.2%を占めることとなり、心原性脳塞栓患者の 1/3 以上が CHADS<sub>2</sub>スコア 0 点または 1 点の低リスク患者から発症したことになる。したがって、CHADS<sub>2</sub>スコアが低いとはいえども個々の患者について抗凝固療法の適応を適切に判断しなければならない。

ワルファリンは、1962 年に承認されてから、約 50 年にわたって AF 患者の経口抗凝固療法の主軸を担ってきた。ワルファリンはビタミン K が活性型ビタミン K となるのを阻害し、間接的に複数のビタミン K 依存性凝固因子の生成を抑制し、抗凝固作用を示す薬剤である。そのため、ワルファリンはさまざまな臨床上的問題点を有している。例えば、①効果発現までの時間が長く、中止後も凝固活性が正常化するまで数日を要する、②症例ごとの個人差が大きく採血モニタリングを行いながら用量を調整する必要がある、③食事や他剤との相互作用が多いなどの問題点があるなどである。そこで、これらの問題点を解消すべく開発されたのが、新規経口抗凝固薬（以下、DOAC）である。日本で初めて承認されたのはダビガトランであり、トロンビンの活性中心に選択的・可逆的に結合して、トロンビン活性を直接阻害する。日本において、ダビガトランは 2011 年 3 月に承認されており、その後約 1 年ごとに相次いで、選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤であるリバーロキサバン（2012 年 4 月承認）、経口 FXa 阻害剤であるアピキサバ

ン（2013年2月承認）、経口 FXa 阻害剤であるエドキサバン（2014年9月適応追加）が、NVAf 患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制のために使用できるようになった。DOAC の大きな特徴は、単一の凝固因子を直接阻害することであり、以下のような利点を持つ。①効果発現までの時間が速く（3時間前後）、半減期が短い（約半日）こと、②ワルファリンのような細かな用量調整が不要であること（年齢や腎機能等により減量をする必要）、③食事の影響を受けにくく薬物相互作用が比較的少ない。

心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）において、CHADS<sub>2</sub>スコアを用いて塞栓症のリスクを評価し、抗凝固療法を選択することが推奨されている<sup>10</sup>。選択の際のフローチャートを Figure 1 に示した。CHADS<sub>2</sub>スコア 2点以上の場合、適応があれば DOAC の投与をまず考慮することが推奨されている。DOAC のダビガトラン、リバーロキサバンおよびアピキサバンはそれぞれの第 III 相試験でワルファリンと比較して脳卒中/全身性塞栓症の予防効果は同等かそれ以上、重大な出血発症率は同等かそれ以下、頭蓋内出血が大幅に低下することが示されているため、ワルファリンよりも DOAC を推奨している。CHADS<sub>2</sub>スコア 1点以下の患者は、ダビガトランとアピキサバンの第 III 相試験にのみ含まれていた。第 III 相試験のサブ解析によると、CHADS<sub>2</sub>スコア 1点以下の症例（大部分は 1点）では、ワルファリン群と比較して虚血性脳卒中の発症率はダビガトラン 150mg×2 回/day 群で有意に低く、110mg×2 回/day 群とアピキサバン群では差異がなく、重大な出血発症率はダビガトラン 110mg×2 回/day 群とアピキサバン群で有意に低く、頭蓋内出血発症率はダビガトラン両用量群とアピキサバン群で有意に低かった。このことから、ダビガトランとアピキサバンは CHADS<sub>2</sub>スコア 1点で「推奨」となっている。一方、ワルファリンは、CHADS<sub>2</sub>スコア 1点の患者で脳梗塞予防効果が出血性合併症発症率を十分に上回ることが明らかでないため、「考慮可」とどまる。

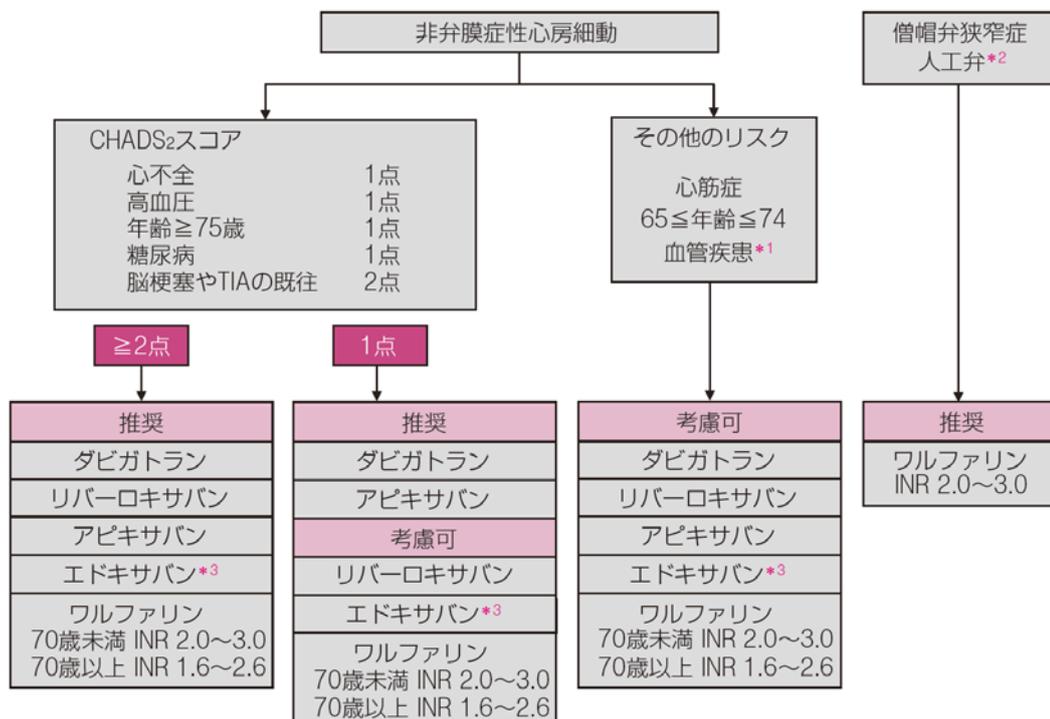


Figure 1 抗凝固療法の選択フローチャート（文献<sup>10</sup>より抜粋）

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

\*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。

\*2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

\*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

これまで、アジア人は欧米人に比べて、脳卒中が多く、逆に心筋梗塞（虚血性心疾患）が少ないことが疫学的に指摘されていた。Seven country study<sup>14</sup>や Nihon-San Study<sup>15</sup>でこの傾向は顕著であったが、その後、アジアにおける高血圧のコントロールが改善し、脳出血は減少した。しかし、それでもアジアで脳卒中が多く、心筋梗塞が少ないことは、最近の Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry 研究でも示されている<sup>16</sup>。Sen ら<sup>17</sup>は、アジア人は血中ホモシステイン濃度が高いため、脳卒中が多いことを

指摘している。また、アジアで脳卒中が多い遺伝子要因として Ring finger protein (以下、RNF) 213 p.R4810K 多型があることも示唆されている<sup>18</sup>。RNF213 p.R4810K 多型については日本人を含む東アジアに固有の脳梗塞亜型であると考えられており、欧州人では観察されていない<sup>18</sup>。食生活や遺伝子型等の理由から、アジアと欧米では脳卒中の起きやすさに差があるといわれている。

The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy (以下、RE-LY) 試験において、ワルファリン群の脳卒中/全身性塞栓症発症率をアジア群と非アジア群で比較すると、アジア群で脳卒中/全身性塞栓症の発症率が高い<sup>19</sup>。アジア群と非アジア群間で、CHADS<sub>2</sub> スコアに大きな差はないが、ワルファリンのコントロール指標である prothrombin time-international normalized ratio (以下、PT-INR) はアジアで低めであり、平均 time in therapeutic range (以下、TTR) はアジアで低値を示している<sup>20</sup>。アジア人で脳卒中/全身性塞栓症発症率が高いのは、ワルファリンによる抗凝固療法の強度がアジアで低い可能性は否定できない。また、体重や心筋梗塞・脳梗塞の既往についても、アジア、非アジア間で民族差があることにも留意する必要がある。また、前述したようにアジア人では遺伝子多型のような内因性に脳卒中発症率が多いことも指摘される。これは、ダビガトラン群でもアジア人の方が脳卒中/全身性塞栓症が多い傾向にあるため、ワルファリン治療での PT-INR コントロールの他に、民族差が大きな要因である可能性が高いことを示唆する<sup>19</sup>。

抗凝固薬を検討する際には、出血等の副作用の頻度についても大事な検討要素となる。アジア人は、ワルファリン投与による頭蓋内出血が欧米人よりも高いことが疫学研究により指摘されている。アジア人では白人の約4倍の頻度で頭蓋内出血が多い<sup>21</sup>。そのため、日本人の高齢者(70歳以上)のワルファリンは、出血リスクの低減のために、至適 PT-INR は 1.6~2.6 とすることが推奨されている<sup>10</sup>。しかし、この基準は日本だけであり、他のアジア諸国では国際基準の 2.0~3.0 を踏襲している。RE-LY 試験のアジアサブ

解析でワルファリン群の出血性脳卒中についてアジア人と非アジア人を比較するとアジア人で約 2.4 倍多い。この成績はアジア集団が非アジア集団より、平均年齢が 4 歳若く、ワルファリンが PT-INR 低値にコントロールされていることを考慮すれば、アジア人の出血性脳卒中は 2.4 倍より高い可能性がある<sup>22</sup>。効果・副作用両面からみて、抗凝固療法には、アジア人と非アジア人で人種差がみられる。そのため、海外の結果は参照しつつも、日本人での検討結果がとても重要である。

RE-LY 試験において年齢層別に脳卒中/全身性塞栓症発症率を比較した報告がある<sup>23</sup>。110mg 群では、75 歳未満：HR 0.93 (95%CI: 0.70-1.22)、75～79 歳：HR 1.08 (0.73-1.60)、80～84 歳：HR 0.75 (0.46-1.23)、85 歳以上：HR 0.52 (0.21-1.29) であり、連続変数での交互作用  $p=0.253$ 、グループでの交互作用  $p=0.394$  となっており、年齢による交互作用はなかった。150mg 群では 75 歳未満：HR 0.63 (0.46-0.86)、75～79 歳：HR 0.65 (0.42-1.01)、80～84 歳：HR 0.67 (0.41-1.01)、85 歳以上：HR 0.70 (0.31-1.57) であり、連続変数での交互作用  $p=0.498$ 、グループでの交互作用  $p=0.996$  となっており、年齢による年齢による交互作用はなかった。連続変数、グループともに交互作用は否定されているため、NVAf 患者全体で効果を検討することに問題がある可能性は低い。

RE-LY 試験など承認前の臨床試験では、検証的試験であるため、被験者を厳しい選択除外基準により選択し、通常の医療とは異なった医療環境でケア、検査等を行っている。そのため、一般化可能性が制限され、実臨床結果とは異なることがある。実臨床において、RE-LY 試験の患者選択基準に合致している割合を調査した研究が英国と韓国から報告された<sup>24,25</sup>。英国の General Practice Research Database に登録された CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上の NVAf 患者 71493 例のうちで RE-LY 試験の選択基準を満たした患者の割合は 74%であった<sup>24</sup>。また韓国のメディカルセンターの後ろ向きコホート研究では、ワルファリン投与中の脳卒中既往を有する NVAf 患者のうちで RE-LY 試験の選択基準を満たした患者の割合は 65.6%であった<sup>25</sup>。一方、RE-LY 試験で組み入れられた患者は、CHADS<sub>2</sub>

スコア 0～1 点の患者は 32.3%、2 点は 35.2%、3～6 点は 32.6%であったのに対して<sup>26</sup>、日本人におけるダビガトランの市販後調査では解析対象 6148 例のうち CHADS<sub>2</sub> スコア 0～1 点の患者は 44.9%、2 点は 25.9%、3～6 点は 26.0%であった<sup>27</sup>。そして、実臨床におけるダビガトランによる治療の平均年齢はワルファリンよりも若いことが報告されており（ダビガトラン：65 歳、ワルファリン：71 歳）<sup>28</sup>、日本のダビガトラン患者の 24% は 65 歳以下である<sup>27</sup>。AF の有病率は年齢とともに増加する<sup>1,29,30</sup> ため、75 歳以上などの高齢者に着目した研究はある<sup>31,32</sup> が、75 歳以下や 65 歳以下の患者に焦点を当てた研究はない。実臨床では、RE-LY 試験と比較して、低リスク患者においてダビガトランが使用されているにもかかわらず、検討が不足している可能性がある。

実臨床における因果関係を推定するためには、承認後の実臨床下でランダム化比較試験を実施することが考えられる。しかし、これは現実的ではない上、ランダム化比較試験では、患者選択への制限や一般化可能性の制限が生じる。そのため、実臨床における因果関係の推定では、コホート研究を実施することが現実的である。しかし、コホート研究において、因果関係の推定を行うためには、研究デザインを工夫する必要があり、適切にデザインしなければ因果関係の推定を行うことはできない。また、因果関係については統計的手法を用いて推定を行うが、使用可能な統計的手法は 1 つではない。考えられる統計手法の長所・短所を理解し最も適切な手法を選択する必要がある。また選択した手法に仮定を置く必要があるればその仮定の下結果を解釈し、さらには仮定が崩れた場合についても検討を加える必要がある。

実臨床における検証手法としてレジストリを作成することが考えられ、日本にもいくつかの AF のレジストリ研究がある<sup>13,33-35</sup>。レジストリ研究は大学病院など大規模な病院や学会が主幹となり、実施されることが多く、診療所でおこなわれている抗凝固療法の症例が入りにくく、患者のすべての医療行為を把握するのが難しい。伏見 AF 研究は伏見市にある病院の全症例登録を行った研究であるため、診療所が多く含まれたレジス

トリである。しかし、大学病院は含まれておらず、地域が限定されたものである<sup>13,33</sup>。一方、診療情報明細書（以下、レセプト）は保険診療下でおこなわれた医療行為がすべて記録されるため、地域が限定されることはなく、情報漏れがないといえる。そのため、日々の抗凝固療法を診療所で受けている患者の情報もとらえやすく、塞栓症を発症して大学病院等に搬送されても情報を漏れなく収集することができる。よって、レセプトは AF 患者の実臨床における抗凝固療法を最も反映するデータソースであるといえる。

米国では、2007 年にアメリカ食品医薬品局（以下、FDA）改革法が制定され、2008 年から連邦および民間の保険データベースを活用した市販後薬剤の分析が開始している。ダビガトランに関しては Modular program と呼ばれる、処方および診断に関する Mini-Sentinel Common Data Model を用いて、出血（消化管、脳）との関連がワルファリンと比較する形で報告されている<sup>36</sup>。また、65 歳以上の医療費を賄う公的保険である Medicare データを使用して、FDA センチネル・プロジェクトとの一環として行われた研究も報告されている<sup>37</sup>。この他にも、FDA のプロジェクトとは別に、Truven Health Analytics が提供する巨大ヘルスケアデータベースである Market Scan database を用いた後ろ向きコホート研究も報告されている<sup>38</sup>。Market Scan database には、Commercial Claims and Encounters や Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database が含まれる。前者は様々な民間保険で賄われた医療費に基づく情報であり、後者は Medicare を補う形で支払われた医療費に関する情報である。このようにレセプトデータは薬剤疫学の分野でとても有用なデータとして使用されている。

先行研究で検討不足である点は、①「診療所や大学病院等の様々な医療機関を含む日本の実臨床下でのダビガトランの有効性」②「75 歳未満の患者のダビガトランの有効性」③「ダビガトランの有効性に関する人種差」である。

本研究では、実臨床での NVAF 患者における抗凝固療法の有効性に関する新たな知見を得ることを目的に、ダビガトランに着目し、レセプトデータを用いた解析およびメ

メタアナリシスを行った。詳細な目的については以下に示す。

#### 目的①

診療所や大学病院など様々な医療機関を含む実臨床下で、18～75歳のNVAF患者ではダビガトランとワルファリンのどちらの方が脳卒中/全身性塞栓症発症率が低いのかレセプトデータを用いて明らかにする。

#### 目的②

実臨床においてもワルファリンと比較したダビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率比に人種差はあるのかメタアナリシスの手法を用いて明らかにする。

# 第1章 18～74歳の非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンと比較したダビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率に関する検討

## 1-1 緒言

序章では、NVAF 患者における抗凝固療法の有効性評価について、「診療所や大学病院等の様々な医療施設を含んだ実臨床」における「日本人」の「75歳未満の患者」の検証が不十分である可能性について述べた。一方で、「日本人」の「実臨床」を反映するデータを使用した NVAF 患者におけるダビガトランの有効性を検証した先行研究がいくつか報告されている<sup>39,40</sup>。しかし、これらの研究は本研究の目的①に含まれる「診療所や大学病院等の様々な医療機関を含む実臨床下」の条件を満たさない。Naganuma らの研究<sup>40</sup>は医科大学付属病院単施設の結果であり、適切に患者背景を調整して因果関係の推論を行ったものではない。また、Kuretsune らの研究<sup>39</sup>は急性期病院に来院および入院している患者しか含んでいない結果である。抗凝固療法は継続が必要な治療であり、診療所で処方を継続することも多い。そのため、大学病院や急性期病院の検証のみでは、実臨床の検証は不十分であると考えられる。

第1章では、序章で上げた目的①「診療所や大学病院など様々な医療機関を含む実臨床下で、18～75歳の NVAF 患者においてダビガトランとワルファリンのどちらの方が脳卒中/全身性塞栓症発症率が低いのかレセプトデータを用いて明らかにする。」を達成すべく以下の考えのもと検証を行った。

検証を行う統計的手法として、多変量解析、傾向スコアを用いたマッチング法、逆数重みづけ法（以下、IPTW 法）といった方法が可能性として考えられた。その中で、本章の目的に照らすと、傾向スコアを用いた Stabilized IPTW 法という手法が、結果を外挿することができる患者範囲が広いという理由から、主解析の手法として適切であると考えた。なお、多変量解析はサンプルサイズの関係から、因果関係の推定を行うに足りるモデルを作成できないという理由で、マッチング法は外挿できる患者範囲が限定される

という理由で、今回の目的達成には妥当でないと考えられた。ただし、マッチング法については実際に結果を確認したので後記する。IPTW 法は傾向スコアの逆数、1-傾向スコアの逆数で重み付けを行う方法であり、各群の患者を水増しすることにより、群間の交絡因子の差をなくす方法である。しかし、水増しした患者のイベントが多くなると、イベント発生リスクの過大評価となる危険がある。極端な患者の水増しを防ぐために、本研究では、症例数の割合との積を用いる Stabilized IPTW 法を用いることとした。

## 1-2 方法

本研究は、岡山大学の倫理審査委員会（No. 958）の承認を得て実施した。

### 1-2-1 データソース

本研究ではレセプトデータを用いた。レセプトデータの入手先としては個々の病院、メディカル・データ・ビジョン株式会社、株式会社 JMDC（以下、JMDC）などがある。今回の目的に照らすと、患者個人の情報を経時的に収集する必要があるという理由で、JMDC データベースを用いた。個々の病院のデータでは他の病院のデータは得られないし、メディカル・データ・ビジョン株式会社のデータは主に診断群分類包括評価（以下、DPC）データであるため、診療所のデータを含まない。

JMDC データベースは複数の雇用者主体の健康保険組合のレセプトデータを収集し、統合したものである。JMDC データベースに含まれる人は 2005 年から 2014 年にかけて、約 32 万人から 300 万人以上へと増加している。JMDC により、あらかじめ健康保険組合員の名寄せ作業が行われている。そのため、JMDC データベースでは組合員が該当保険組合から離脱しない限り、複数の医療機関にわたる保険医療情報を患者単位で追跡することが出来る。そして JMDC データベースに含まれる人は、組合員本人だけでなく、組合員の扶養家族の情報も含まれているため、乳幼児や幼児のデータも含まれている。収集されているレセプトは医科レセプト（入院・入院外）、調剤レセプト、DPC レ

セプトである。ただし、提供されたデータには組合員を識別するための JMDC 独自の ID が存在するのみで、組合員の氏名、住所等の情報は含まれない。

本研究に用いたレセプトデータセットには、組合員の基本情報、検査項目、処置項目、処方、医療機関などの情報が含まれている。医薬品については European Pharmaceutical Market Research Association が発行する作用部位別薬効分類（以下、ATC 分類）を用いてコーディングされている。レセプトの診断名は疾病および関連保健問題の国際統計分類第 10 回修正（以下、ICD-10）コードによってコーディングされており、一般財団法人医療情報システム開発センターの標準病名によって標準化されている。

#### 1-2-2 対象患者

JMDC より 2005 年 1 月～2014 年 2 月の間に心房細動および粗動の診断（ICD-10：I48）を受けかつ抗凝固薬（ワルファリンカリウムまたはダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン）の処方を受けた患者のデータを得た。エドキサバンに関しては、2014 年 2 月時点では、NVAF 患者に対する抗凝固療法の適応外であったため、抽出条件から除外した。DOAC の承認により、ワルファリンを処方される患者層が変わる可能性が否定できなかったため、ワルファリンの組み入れ期間は DOAC の承認前の期間を含む 2005 年 1 月からと指定した。

一方で、本研究で取り扱う脳卒中/全身性塞栓症は観察期間が長くなるとその分発症数が増加する。本研究では後述するが、HR を指標とし、時間を考慮した解析を行うが、ワルファリンとダビガトランの両群において観察期間が異なることはバイアスを生む可能性が否定できない。よって、補足的にワルファリン処方開始時期をダビガトラン承認後である 2011 年 3 月以降に限定した解析も補足的に行った。

本研究は NVAF 患者を対象にした。「弁膜症性」心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患（おもに狭窄症）、人工弁（機械弁、生体弁）置換術後をさす。DOAC の適応は AF のうち、NVAF 患者のみであるため、AF 患者の中から、心房粗動患者、弁膜症性心 AF 患

者を除外することが妥当と考えられ、そのように定義した。

弁膜症性 AF は心房細動ガイドライン（2013 年改訂版）<sup>10</sup> に則り、以下のように定義した。①リウマチ性僧帽弁疾患の確定診断がついた患者（ICD10 コード：I05、I080、I081、I083、I088、I089）②弁置換後の確定診断がついた患者（ICD10 コード：Z952、Z953、Z954）③弁置換術の行為記録がある患者である。また、抗凝固療法開始時の年齢が不明、18 歳未満であった患者を AF の有病率が低いという理由で除外した。先行研究も主に成人を対象としているため、除外しない場合は本研究のイベント発症率は低い方向へ変動し、先行研究との比較可能性を低くする可能性が含まれると考えたからである。そして、抗凝固療法開始までに 3 ヶ月未満の保険加入歴しかない患者は抗凝固療法を初めて開始したと定義しきれないという理由で除外した。除外しない場合は長期間処方を受けた抗凝固薬を服用中であるという可能性が含まれると考えたからである。つまり、JMDC により名寄せされた時から 3 ヶ月間以上抗凝固薬の処方がない場合を、新規抗凝固療法開始と定義した。他に 6 ヶ月や 1 年という定義の可能性がありえたが、サンプルサイズが小さくなるという理由で妥当でないと考えた。3 ヶ月では不十分でないかという考えもあるが、使用したデータを用いて、抗凝固薬の 1 回処方日数を調査したところ 95%以上の処方が 90 日以内であったため、3 ヶ月は十分な期間であると考えた。最後に抗凝固療法開始以前に脳卒中もしくは全身性塞栓症の診断を受けた患者を低リスクの患者を対象とするという理由で除外した。（Figure 2）

### 1-2-3 アウトカム

抗凝固療法開始後の追跡期間中にアウトカムを発現したかどうかを分析した。プライマリーエンドポイントは、脳卒中/全身塞栓症の発生率とした。また、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身塞栓症の発生率も個別に比較した。これらの疾患は ICD-10 コードを使用して、先行研究<sup>41</sup>に基づいて定義し、詳細な条件を Table 1 に示した。アウトカムイベントまでの時間は、最初の抗凝固薬処方とイベントの日付の間の月単位の時間とし

て定義した。

患者は、経口抗凝固薬の開始から、1) 継続的な第一選択抗凝固薬処方の終了、2) エンドポイントイベントの発生、3) 健康保険からの脱退、または4) 試験期間の終了まで追跡した。

Table 1 に示した ICD-10 コードを使用した診断名のみ依存したアウトカム定義では、レセプト病名と呼ばれる擬陽性のイベントが含まれる可能性がある。擬陽性がワルファリンとダビガトランの両群で同様に生じるなら、本研究の評価指標である HR には影響を与えない。また、脳卒中、全身性塞栓症ともに重篤な疾患であり、レセプト病名の可能性は低く、コードによる定義でもイベントの陽性的中率や感度は高いといわれる<sup>42,43</sup>。しかし、両群で同様に生じるかどうかは定かではない。そこで、感度分析として以下の2つの検討を加えた。

感度分析①では、主解析で使用した脳卒中/全身性塞栓症の定義に加え、同じ月に、入院または磁気共鳴画像（以下、MRI）、コンピューター断層撮影（以下、CT）の撮影があるという条件を付加したイベント定義で同様の解析を行った。

また、感度分析②では感度分析①の条件に加え、造影剤使用のレントゲンまたは超音波検査の実施、5000 単位を超えるヘパリン使用、血栓切除・溶解術を伴うという条件も付加して同様の解析を行った。

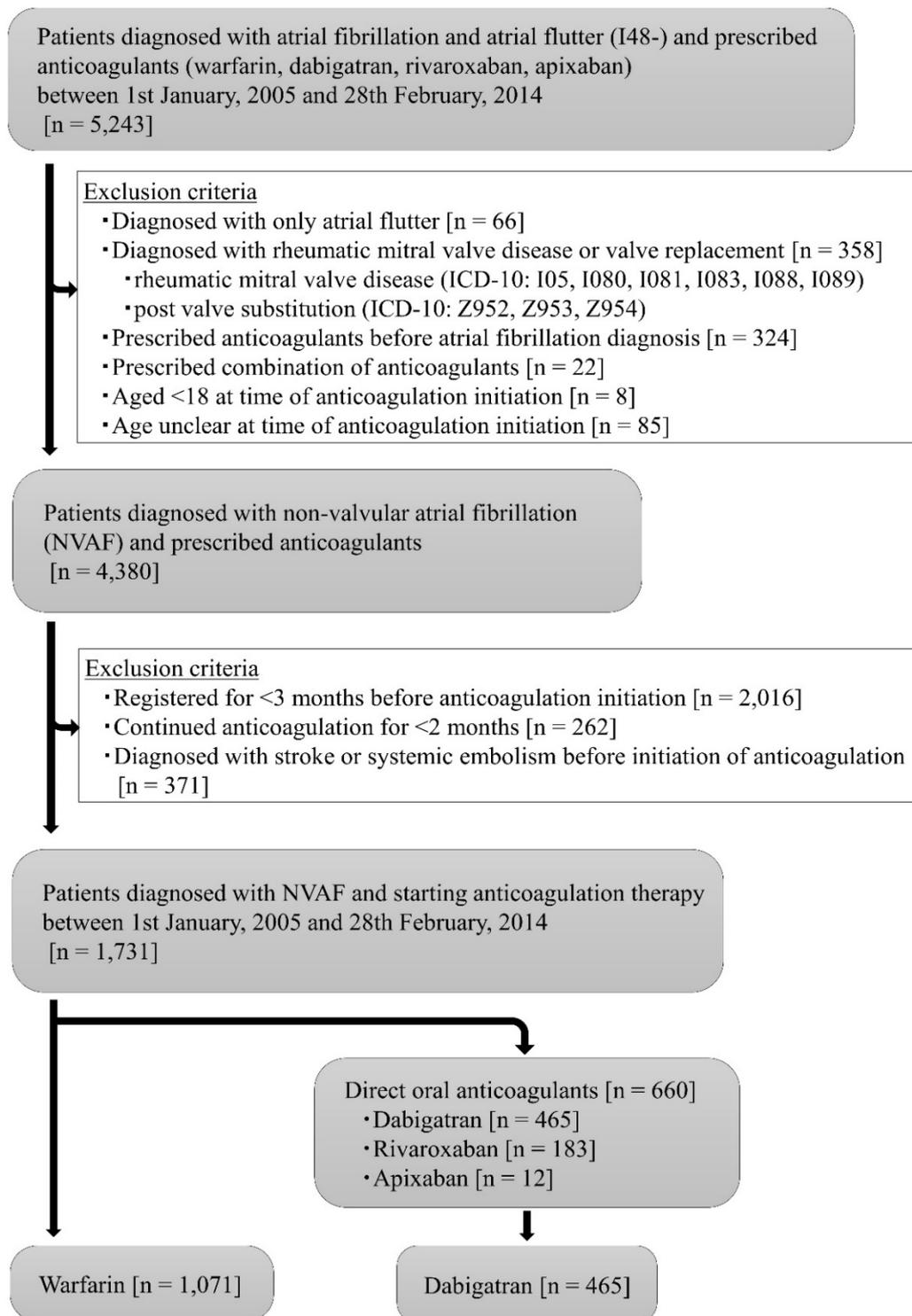
抗凝固療法はもろ刃の剣であり、抗凝固効果が高すぎると逆に出血を引き起こす。セカンダリーエンドポイントとして出血の発症率について検討した。出血の定義は以下の通りである。ICD-10 コードが D698, D699, H113, H210, H356, H431, H922, I60, I61, I62, K068, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K625, K661, K920, K921, 922, N368, N421, N838, N939, R04, R233, R31, R58 のいずれかであるか、診断名に「出血」を含むものとした。

**Table 1** アウトカム定義

	<b>ICD-10 code</b>
Stroke/Systemic embolism	I63, I61, I74, K550, N280
Ischemic stroke	I63
Hemorrhagic stroke	I61
Systemic embolism	I74, K550, N280

脳卒中/全身性塞栓症、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症のアウトカム定義を示した。

Abbreviations: ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th



**Figure 2** 患者組み入れフロー

主解析に組み入れた非弁膜症性心房細動患者の選択除外フローを示した。最終的に組み入れられたのはワルファリン群 1071 名、ダビガトラン群 465 名であった。

#### 1-2-4 患者背景

人口統計学的変数と臨床的特徴の2つの主要な患者背景を考慮した。人口統計学的変数には、性別と抗凝固療法開始時の年齢を含めた。臨床的特徴には、CHADS<sub>2</sub> スコア、出血、心筋梗塞、心不全、狭心症、慢性虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化、その他の血管疾患、高血圧、糖尿病、腎不全、慢性肝疾患、悪性新生物の既往、アスピリン、血小板凝集阻害剤、抗不整脈薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ステロイド、脂質低下薬、インスリン、他の抗糖尿病薬、プロトンポンプ阻害薬またはヒスタミン受容体遮断薬、強心配糖体、および利尿薬の使用を含めた。CHADS<sub>2</sub> スコアは、抗凝固薬の処方開始時に治療歴があるかどうかで計算した。CHADS<sub>2</sub> スコアに用いた定義については Table 2 に示した。既往歴は、抗凝固前に治療歴があるかどうか、ICD-10 コードを使用して特定した。詳細な定義は Table 3 に示した。併用薬物療法は、ATC コードによって特定し、抗凝固薬の開始前3か月に処方されたかどうかで評価した。併用薬の定義は、Table 4 に示した。

**Table 2 CHADS<sub>2</sub> スコアに用いた定義**

	<b>ICD-10 code</b>
Age: 75years or older	-
Heart failure	I110, I130, I132, I50
Hypertension	I10, I11, I12, I13, I15
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14
Stroke or TIA	I61, I63, G453, G458, G459, G465, G466, G467

レセプトから得られる情報をもとに CHADS<sub>2</sub> スコアを算出するために用いた診断名の定義を示した。

Abbreviations: ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th

**Table 3 既往歴の定義**

	<b>ICD-10 code</b>
Acute myocardial infarction	I21, I22, I23
Heart failure	I110, I130, I132, I50
Angina pectoris	I20
Chronic ischemic heart disease	I25
Atherosclerosis	I70
Other vascular disease	I65, I66, I67, I71, I72, I73, I77, I78, I81, I82, I83, I85, I86
Hypertension	I10, I11, I12, I13, I15
Diabetes mellitus	E10, E11, E12, E13, E14
Bleeding	D698, D699, H113, H210, H356, H431, H922, I60, I61, I62, K068, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K625, K661, K920, K921, 922, N368, N421, N838, N939, R04, R233, R31, R58, term: bleeding
Renal failure	E102, E112, E122, E132, E142, I120, I129, N180, N188, N189, N289, N19-, At least one record of dialysis
Chronic liver disease	B180, B181, B182, B189, K700, K701, K702, K703, K709, K721, K729, K730, K732, K739, K740, K741, K742, K743, K744, K745, K746
Malignant neoplasms	C15-C26, C30-C39, C43-C44, C45-C49, C50-, C51-C58, C60-C63, C64-C68, C73-C75, C76-C80, C81-C96

レセプト情報から患者背景として抽出する診断名の定義を示した。

Abbreviations: ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th

**Table 4 併用薬の定義**

	<b>ATC code</b>
Aspirin	B01C1
Platelet aggregation inhibitors	B01C2, B01C4, B01C9
Antiarrhythmics	C01B-
ARBs or ACEIs	C09A, C09C, C09D
NSAIDs	M01A1
Beta-blockers	C07A-
Calcium channel blockers	C08A-
Steroids	H02A, H02B
Lipid-lowering agents	C10A1, C10A2, C10A3, C10A9, C10B-
Insulin	A10C
Other antidiabetic drugs	A10H-, A10J1, A10N1, A10N9, A10K, A10L, A10M, A10S, A10X
PPIs or H <sub>2</sub> Bs	A02B1, A02B2
Cardiac glycosides	C01A1
Diuretics	C03A1, C03A2, C03A3

レセプト情報から患者背景として抽出する薬剤の定義を示した。

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification; H<sub>2</sub>B, histamine H<sub>2</sub> receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor

#### 1-2-5 統計解析

患者背景のうち、計量値で測定される項目は、要約統計量として、算術平均値、標準偏差を算出した。計数値で測定される項目は、各カテゴリの例数と割合を算出した。

Standardized mean difference は、ダビガトランとワルファリンを処方された患者間の患者背景を比較するために使用した。Standardized mean difference が 0.1 を超える場合、グ

グループ間の患者背景の均衡がとれていないと判断される<sup>44</sup>。

患者背景の調整方法として傾向スコアを用いた **Stabilized inverse probability of treatment weighting**（以下、**Stabilized IPTW**）法を使用した。傾向スコアは治療が割り当てられる確率であり 0~1 の間の値をとる。傾向スコアの算出には **Table 5** に記載された患者背景を説明変数として組み込み、抗凝固療法を目的変数として組み込んだ多重ロジスティック回帰モデルを使用した。本研究で算出した傾向スコアの分布を **Figure 3** に示した。傾向スコアを用いた代表的な手法としてマッチング法と **IPTW** 法がある。マッチング法は傾向スコアの部分で重なりがある部分のみの患者を使用することで患者背景をそろえて解析する方法である。そのため、解析結果を外挿できる患者分布がダビガトランとワルファリンで傾向スコアの重なりがある患者に限定されることとなる。一方、**IPTW** 法は傾向スコアの逆数で患者数に重み付けを行い群間の傾向スコアの分布を揃えることで、患者背景の均衡をとる方法である。そのため、傾向スコアの重なりがない患者についても組み入れて解析が実施できるため、外挿できる患者分布が限定されない。本研究では外挿できる患者集団が多い方が適切であると考え、**IPTW** 法を用いた。

Cox 比例ハザード回帰モデルと **Stabilized IPTW** を使用して、ハザード比（以下、**HR**）と 95%信頼区間（以下、**CI**）を推定した。2 群間の発症率の比較方法として、オッズ比を算出する方法もあるが、本研究のアウトカムは時間依存的に発症数が増加する特徴をもつ。そのため、アウトカムの有無の情報のみを使用するオッズ比よりも、時間を考慮した統計指標であるハザード比が適切であると考えた。

データ処理は **Microsoft Access**®2013、統計解析は、**R ver. 3.4.3** を用い、**twang** や **survival**、**matching** パッケージ等を使用した。

前述した **Stabilized IPTW** 法による解析（以下、主解析）では、稀な事象を偶然観察しただけではないかという疑念が解消されない。そのため、主解析に含まれた患者集団が適切に母集団から抽出された標本であると仮定して、ブートストラップ法を用いて主解

析と同様の解析を 2000 回行い、中央値とパーセンタイル信頼区間を算出した。ブートストラップ法とは、ある標本集団から母集団の性質を推定するための方法である。復元抽出により標本集団から標本集団と同じ数だけランダムに重複を許してサンプルを再抽出し、新しいデータセットを取得し統計値を計算する。それを例えば 1000 回繰り返したら、1000 個分の HR を算出できる。ブートストラップ法は、推定値の信頼性評価を目的としており、再抽出データから得られたデータのばらつきを評価することでオリジナルデータから得られる統計値の性質を導くことができる。

次に、前述した主解析だけでなく、統計手法に依存して結果が変わらないことを示すために、傾向スコアを使用した異なる方法であるマッチング法を使用した検討を加えた。マッチング法では最も一般的な Nearest neighbor caliper matching 法を採用し、どの程度傾向スコアが近ければペアとするか指定するキャリパーについては 0.2 を指定した。

#### 1-2-6 サブグループ集計

以下に示すサブグループに関して脳卒中/全身性塞栓発症数、出血発症数とそれぞれの割合を集計した。仮説検定についてはサンプルサイズが小さく、検出力が劣る可能性が高い。また、仮説検定を行うことにより、多重性の問題も生じるため、仮説検定は行わず、各サブグループにおける傾向を検討する目的で集計を行うにとどめた。

- ・ 年齢 64 歳以下
- ・ CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以下
- ・ 悪性新生物の有無
- ・ アスピリン併用の有無
- ・ ベラパミル併用の有無
- ・ アミオダロン併用の有無

既往歴/合併症については抗凝固療法開始前に診断された疾患と定義し、併用薬については抗凝固療法実施期間中に 1 度でも処方があれば併用ありと定義した。

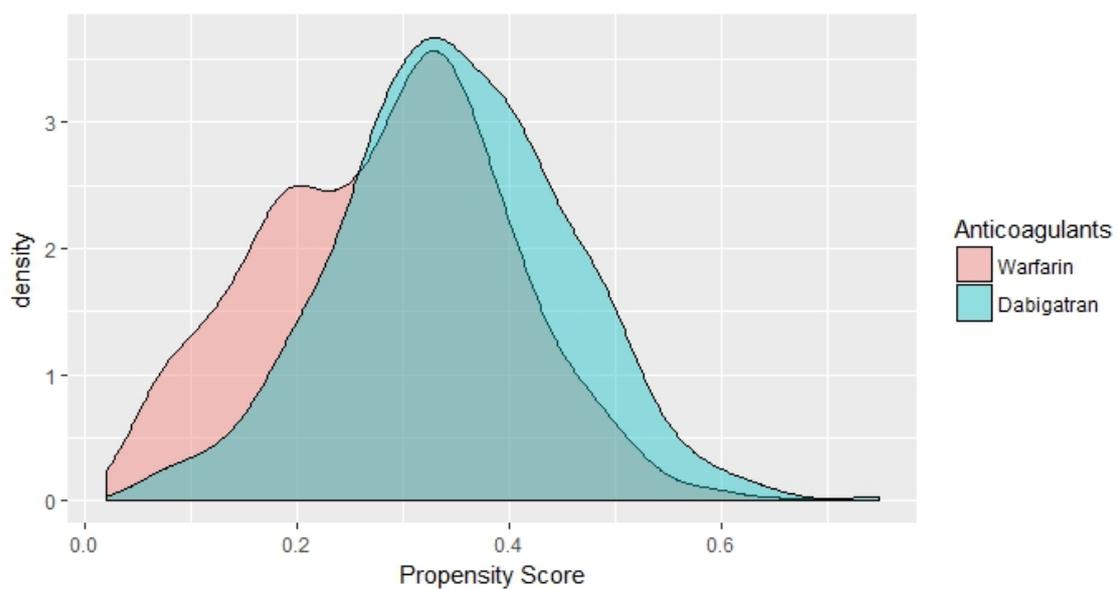
RE-LY 試験において、75 歳未満、75～79 歳、80～84 歳、85 歳以上の区分に層別化された結果が報告されている<sup>23</sup>。この区分にのっとり、主解析では 74 歳以下を対象として解析を行った。しかし、疫学的にいうと 60 歳から AF 有病率が上がり<sup>3-6</sup>、脳卒中リスクとしては 65 歳以上が条件として挙げられる<sup>12</sup>。60 歳までに発症するような AF では遺伝子異常を伴う家族性心房細動の病態が報告され<sup>45</sup>、一塩基多型が心房細動の発症に関与する可能性も報告される<sup>46</sup>。AF の原因は異なるが、脳卒中リスクを適切に判断し、抗凝固療法を行う方針に変わりはない。AF を起こす機序よりも脳卒中リスクの方が結果に与える影響が大きいのではないかと考え、サブグループとしては 64 歳以下を検討することとした。

CHADS<sub>2</sub> スコアに関しては、日本循環器学会の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」<sup>10</sup>において、ダビガトランが推奨されるのが 1 点以上、ワルファリンが推奨されるのが 2 点以上という違いがあるため、カットオフ値を 1 点以下として設定した。

数ある併存疾患の中から本研究では悪性新生物について着目した。悪性新生物患者では多くの症例で凝固異常を伴っており、常に潜在的に播種性血管内凝固症候群様の病態を伴い、凝固カスケードが病的に活性化され、血栓を形成する状態が持続している。悪性新生物症例における病的血栓形成には、単に凝固系の異常のみならずがんが産生する様々な物質に加え、血小板、白血球、血管内皮細胞も巻き込んだ複合的なメカニズムが存在する。その中でも、悪性新生物患者の 10～57%に血小板増多症を認めていることから、活性化した血小板とそれをもたらすトロンビンが中心的役割を果たしていると考えられている<sup>47,48</sup>。DOAC は悪性新生物に対する臨床経験が不十分であることから、欧米のガイドラインでは積極的には推奨されていない<sup>49,50</sup>。しかし、悪性新生物症例に対するワルファリンの投与は、食事の影響を強く受けることフッ化ピリミジン系抗がん剤との薬物相互作用（CYP2C9）などで投与が困難な症例などが少なくない。よって、DOAC

の投与が注目されているため、本研究のサブグループとして着目することにした。

AF 患者においてしばしば併用される薬剤としてアスピリンとベラパミル、アミオダロンを検討した。アスピリンを併用するとアスピリンが抗血小板作用を示すため、抗凝固作用が増強され、ヘモグロビン 2g/dL 以上の減少を示すような大出血の危険性が増大する。また、ベラパミルとアミオダロンは P 糖蛋白阻害剤であるため、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強する。抗凝固作用の脳卒中/全身性塞栓症発症予防効果と出血の副作用のバランスを検討する目的でこれらの薬剤に着目した。



**Figure 3** 傾向スコア分布（主解析）

多重ロジステック回帰分析によりモデル化し算出した傾向スコアの分布を示す。

**Table 5 Stabilized IPTW 法を用いた主解析における患者背景**

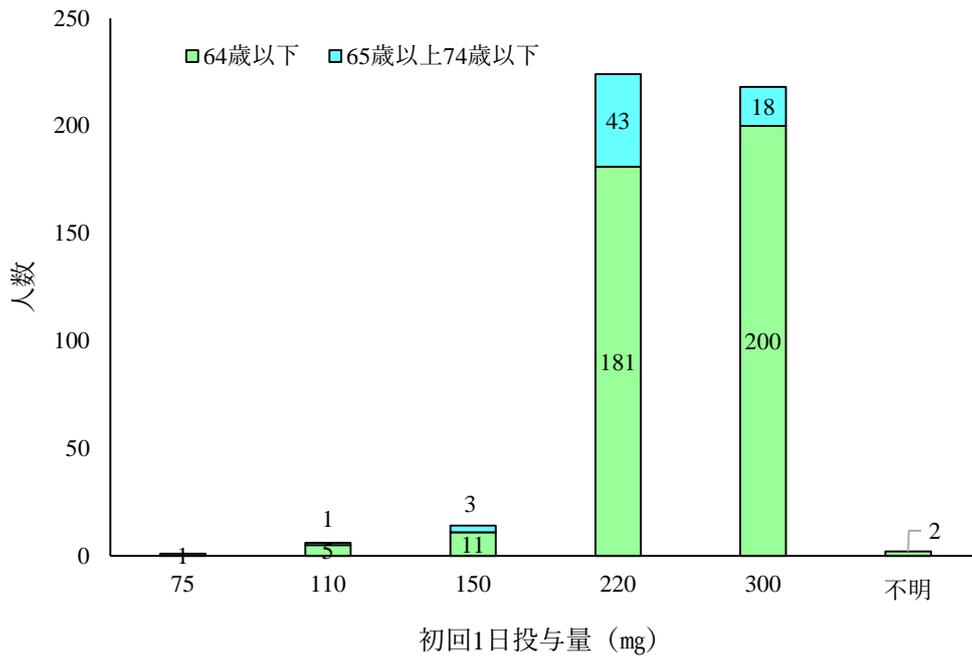
	Warfarin (n = 1,071)		Dabigatran (n = 465)		Standardized mean	
					difference	
					Unadjusted	Adjusted
Female	16.10%	(172)	12.90%	(60)	0.09	0.01
Age, mean (SD)	56.11	±9.70	55.80	±9.65	0.03	0.02
Age, 65 –	16.90%	(181)	14.00%	(65)	0.08	0.02
CHADS <sub>2</sub> , mean (SD)	1.49	±0.98	1.44	±1.00	0.05	0.02
Bleeding	9.70%	(104)	6.70%	(31)	0.11	0.02
Acute myocardial infarction	4.00%	(43)	2.60%	(12)	0.08	0.00
Heart failure	51.40%	(551)	44.50%	(207)	0.14	0.00
Angina pectoris	29.70%	(318)	30.80%	(143)	0.02	0.02
Chronic ischemic heart disease	5.30%	(57)	4.30%	(20)	0.05	0.02
Atherosclerosis	8.10%	(87)	7.70%	(36)	0.01	0.04
Other vascular disease	9.80%	(105)	8.00%	(37)	0.06	0.03
Hypertension	62.50%	(669)	61.50%	(286)	0.02	0.03
Diabetes mellitus	32.80%	(351)	32.70%	(152)	0.00	0.02
Renal failure	8.70%	(93)	4.30%	(20)	0.17	0.04
Chronic liver disease	5.00%	(54)	6.70%	(31)	0.07	0.02
Malignant neoplasm	6.80%	(73)	3.70%	(17)	0.14	0.01
Aspirin	28.40%	(304)	17.80%	(83)	0.24	0.01
Platelet aggregation inhibitor	4.90%	(53)	2.20%	(10)	0.14	0.01
Antiarrhythmic	37.20%	(398)	34.80%	(162)	0.05	0.08
ARB or ACEI	38.70%	(415)	37.20%	(173)	0.03	0.02
NSAIDs	24.10%	(258)	18.10%	(84)	0.15	0.01
Beta-blocker	38.90%	(417)	37.40%	(174)	0.03	0.01
Calcium channel blocker	45.00%	(482)	40.40%	(188)	0.09	0.00
Steroids	12.20%	(131)	7.70%	(36)	0.14	0.03
Lipid-lowering agent	23.00%	(246)	19.40%	(90)	0.09	0.03
Insulin	6.20%	(66)	1.70%	(8)	0.21	0.04
Other antidiabetic drugs	10.20%	(109)	9.00%	(42)	0.04	0.07
PPI or H <sub>2</sub> B	31.80%	(341)	34.40%	(160)	0.06	0.02
Cardiac glycoside	21.70%	(232)	12.00%	(56)	0.25	0.04
Diuretic	21.30%	(228)	11.60%	(54)	0.25	0.00

Stabilized IPTW 法を用いて調整した前後の患者背景を示す。

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHADS<sub>2</sub>, congestive heart failure, hypertension, age 75 years or older, diabetes mellitus, and stroke; H<sub>2</sub>B, histamine H<sub>2</sub> receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor; SD, standard deviation

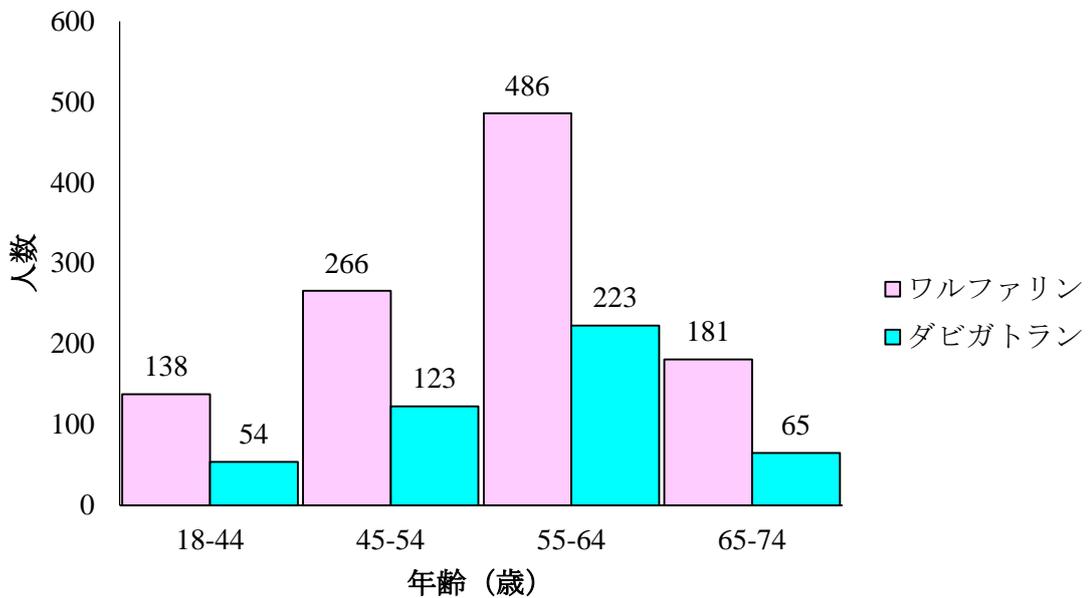
### 1-3 結果

除外基準を適用した後、ワルファリンで治療された 1071 人の患者とダビガトランで治療された 465 人を含む 1536 人の新規 NVAF 患者が特定された (Figure 2)。観察期間の中央値は 11 ヶ月 (ワルファリン) と 8 ヶ月 (ダビガトラン) だった。ほとんどの患者は男性だった (ワルファリン : n = 899、83.9%、ダビガトラン : n = 405、87.1%)。1536 人の NVAF 患者が 5788 の施設で診療を受けており、そのうち 78% は診療所であった。さらに、471 (31%) の患者が診療所で治療を開始し、401 (26%) の患者が大学病院や国立病院で治療を開始していた。またダビガトラン開始時の 1 日投与量は 300mg : 218 人 (64 歳以下 : 200 人、65~74 歳 : 18 人)、220mg : 224 人 (64 歳以下 : 181 人、65~74 歳 : 43 人)、その他 : 21 人、不明 : 2 人であった (Figure 4)。年齢分布、CHADS<sub>2</sub> スコア分布をそれぞれ Figure 5、Figure 6 に示した。最も多く含まれていた年齢層は 55~64 歳であり、全体の 46% を占めていた。また、最も多く含まれていたのは CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点の患者であり、34% を占めていた。そして、CHADS<sub>2</sub> スコアが 0 点の患者も 18% 含まれていた。



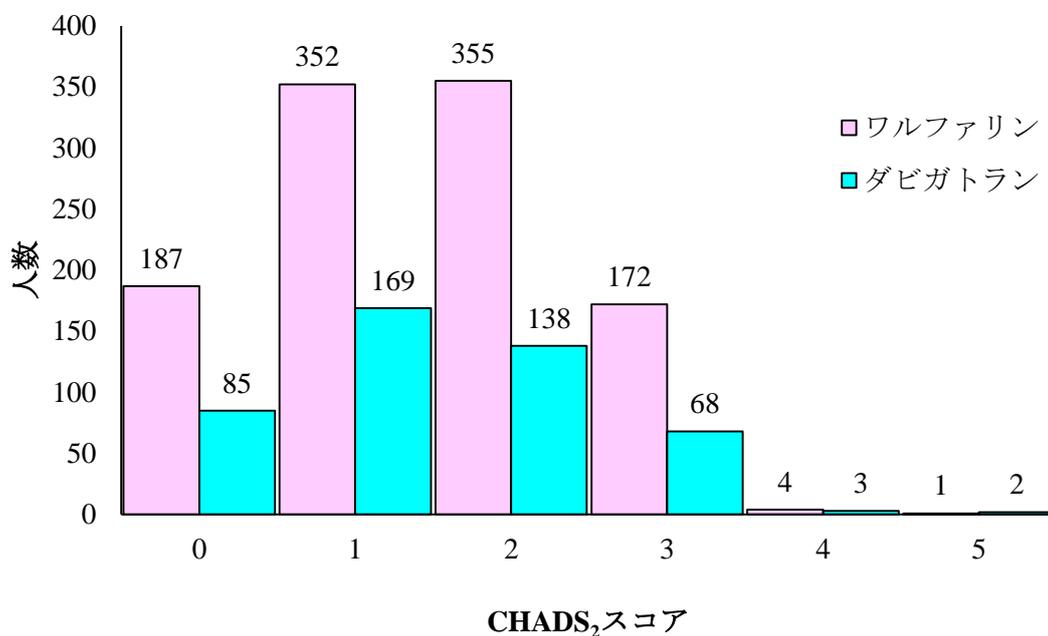
**Figure 4** ダビガトラン初回投与量

ダビガトラン群の初回投与量を 64 歳以下と 65 歳以上 74 歳以下で識別化して示す。



**Figure 5** 年齢分布

主解析に組み入れられた患者の年齢分布についてヒストグラムを示す。



**Figure 6 CHADS<sub>2</sub> スコア分布**

主解析に組み入れられた患者の CHADS<sub>2</sub> スコアについてヒストグラムを示す。

NVAF 患者の患者背景を Table 5 に示した。患者背景調整前に、ワルファリンによる治療とダビガトランによる治療の間に違いが観察された。たとえば、ダビガトランを新規に処方される患者は男性である可能性が高く、CHADS<sub>2</sub> スコアが低く、出血、心不全、腎不全、または悪性新生物の既往がある可能性が低く、アスピリン、抗血小板薬等の併用患者である可能性が低かった。これらの違いのように、ダビガトランを新規に処方される患者は、脳卒中のリスクが低い可能性があった。ただし、Stabilized IPTW 調整後は、すべての患者背景の均衡が取れていた (Standardized mean difference<0.1) (Table 5)。

Stabilized IPTW 法による調整前の脳卒中/全身性塞栓症発症率はワルファリン群、ダビガトラン群でそれぞれ 4.41%/年 (65 人/17671 月)、3.36%/年 (12 人/4288 月) であった。また、全身性塞栓症についてはそれぞれ 2.59%/年 (39 人/18045 月)、1.11%/年 (4 人/4327 月) であった。

ワルファリンと比較したダビガトランの治療のプライマリーエンドポイントは 0.48 (95%CI: 0.25-0.91) であった。ダビガトランによる治療は、ワルファリンと比較して、脳卒中/全身塞栓症リスクを 52%低下させた。また虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症の HR 比についても Table 6 に示した。特にダビガトランは全身性塞栓症の発症を抑制していた。

**Table 6 Stabilized IPTW 法による調整前後のハザード比**

	Event (n)		Unadjusted		Adjusted	
	Warfarin (n=1071)	Dabigatran (n=465)	HR	[95%CI]	HR	[95%CI]
<b>Stroke/Systemic embolism</b>	<b>65</b>	<b>12</b>	<b>0.56</b>	<b>[0.30-1.04]</b>	<b>0.48</b>	<b>[0.25-0.91]</b>
Ischemic stroke	29	9	0.94	[0.44-2.02]	0.74	[0.34-1.64]
Hemorrhagic stroke	2	2	4.14	[0.57-29.9]	3.56	[0.47-26.8]
Systemic embolism	39	4	0.32	[0.11-0.90]	0.29	[0.10-0.85]

Stabilized IPTW 法により調整前後の脳卒中/全身性塞栓症発症ハザード比を示す。

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

### 1-3-1 感度分析結果

感度分析①②の結果を Table 7 に示した。感度分析①②ともに主解析に比べてイベント数は減少したが、HR は 0.51、0.50 と大きな違いはなかった。

**Table 7 感度分析結果**

	Event (n)		Adjusted	
	Warfarin (n=1071)	Dabigatran (n=465)	HR	[95%CI]
感度分析①	39	8	0.51	[0.23-1.11]
感度分析②	45	9	0.50	[0.24-1.05]

感度分析時のイベント数とハザード比を示す。

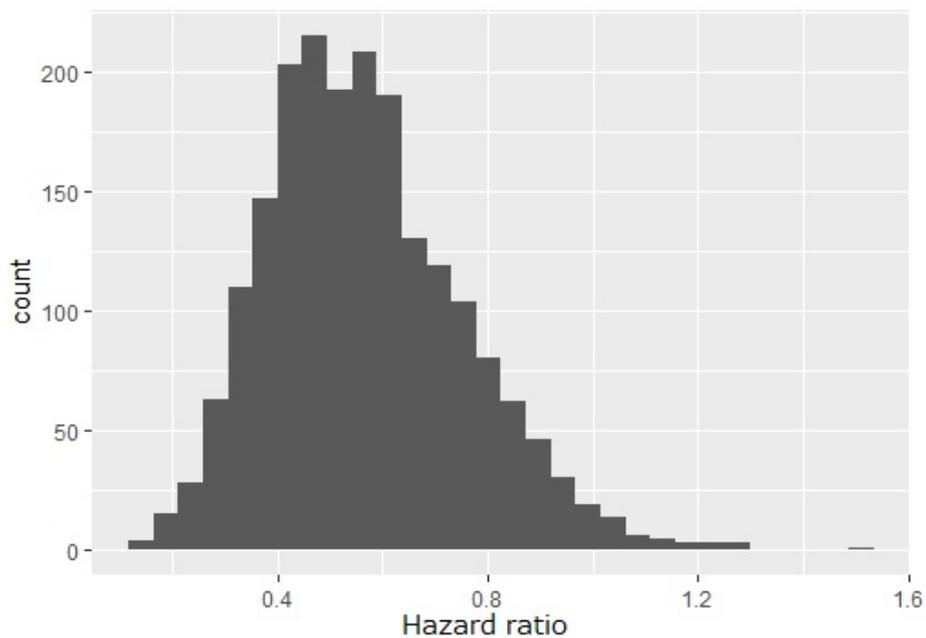
感度分析①では、主解析で使用した脳卒中/全身性塞栓症の定義に加え、同じ月に、入

院または磁気共鳴画像（以下、MRI）、コンピューター断層撮影（以下、CT）の撮影があるという条件を付加した。感度分析②では感度分析①の条件に加え、造影剤使用のレントゲンまたは超音波検査の実施、5000 単位を超えるヘパリン使用、血栓切除・溶解術を伴うという条件も付加した。

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

### 1-3-2 ブートストラップ法を用いた再現性検討結果

2000 回復元抽出を行い、それぞれのデータセットで主解析と同様の解析を行った際の HR について、ヒストグラムを Figure 7 に図示した。また、中央値とパーセンタイル信頼区間は 0.46 (95%CI : 0.22-0.85) であった。



**Figure 7** ブートストラップ法によるハザード比の分布

ブートストラップ法を用いて仮想集団で 2000 回解析を行った際のハザード比のヒストグラムを示す。

### 1-3-3 nearest neighbor caliper matching 法を用いた検討結果

NVAF 患者の患者背景を Table 8 に示した。患者背景調整前の、ワルファリンによる治療とダビガトランによる治療の間の患者背景の差は主解析と同様である。傾向スコアにより、ワルファリン群 463 人、ダビガトラン群 463 人がマッチングされた。すべての患者背景の均衡が取れていた (Standardized mean difference<0.1) (Table 8)。

ワルファリンと比較したダビガトランの治療のプライマリーエンドポイントは 0.68 (95%CI : 0.34-1.38) であった。

### 1-3-4 ワルファリン組み入れ期間をダビガトラン承認後にした検討結果

2011 年 3 月以降に組み入れられた患者はワルファリン 488 人、ダビガトラン 465 人であった。それぞれの患者背景を Table 9、Table 10 に示した。たとえば、ダビガトランを新規に処方される患者は男性である可能性が高く、出血、心不全、腎不全、または悪性新生物の既往がある可能性が低く、アスピリン、抗血小板薬等の併用患者である可能性が低かった。これらの違いのように、ダビガトランを新規に処方される患者は、脳卒中中のリスクが低い可能性があった。傾向スコアの分布を Figure 8 に示した。Stabilized IPTW 調整、マッチング法により、すべての患者背景を調整することができた (Table 9、Table 10)。Stabilized IPTW 法及びマッチング法による脳卒中/全身性塞栓症に関するハザード比を Table 11 に示した。両方法の結果に大きな差はなかった。また、観察期間は Stabilized IPTW 法のワルファリン群で 9 か月、ダビガトラン群で 8 か月、マッチング法のワルファリン群で 9 か月、ダビガトラン群で 7 か月であった。

**Table 8 マッチング前後の患者背景 (nearest neighbor caliper matching 法を用いた検討結果)**

	Before					After				
	Warfarin		Dabigatran		Standardized mean difference	Warfarin		Dabigatran		Standardized mean difference
	(n = 1,071)		(n = 465)			(n = 463)		(n = 463)		
Female	16.1%	(172)	12.9%	(60)	0.09	13.8%	(64)	12.7%	(59)	0.03
Age, mean (SD)	56.11	±9.70	55.80	±9.65	0.03	56.25	±9.47	55.81	±9.66	0.05
Age, 65 –	16.9%	(181)	14.0%	(65)	0.08	16.6%	(77)	14.0%	(65)	0.07
CHADS <sub>2</sub> , mean (SD)	1.49	±0.98	1.44	±1.00	0.05	1.42	±0.98	1.44	±1.00	0.02
Bleeding	9.7%	(104)	6.7%	(31)	0.12	8.0%	(37)	6.7%	(31)	0.05
Acute myocardial infarction	4.0%	(43)	2.6%	(12)	0.09	2.4%	(11)	2.6%	(12)	0.01
Heart failure	51.4%	(551)	44.5%	(207)	0.14	43.2%	(200)	44.7%	(207)	0.03
Angina pectoris	29.7%	(318)	30.8%	(143)	0.02	31.1%	(144)	30.7%	(142)	0.01
Chronic ischemic heart disease	5.3%	(57)	4.3%	(20)	0.05	4.1%	(19)	4.3%	(20)	0.01
Atherosclerosis	8.1%	(87)	7.7%	(36)	0.01	9.3%	(43)	7.6%	(35)	0.06
Other vascular disease	9.8%	(105)	8.0%	(37)	0.07	8.0%	(37)	8.0%	(37)	0.00
Hypertension	62.5%	(669)	61.5%	(286)	0.02	60.5%	(280)	61.8%	(286)	0.03
Diabetes mellitus	32.8%	(351)	32.7%	(152)	0.00	33.0%	(153)	32.6%	(151)	0.01
Renal failure	8.7%	(93)	4.3%	(20)	0.22	4.8%	(22)	4.3%	(20)	0.02
Chronic liver disease	5.0%	(54)	6.7%	(31)	0.07	6.5%	(30)	6.5%	(30)	0.00
Malignant neoplasm	6.8%	(73)	3.7%	(17)	0.17	3.9%	(18)	3.7%	(17)	0.01
Aspirin	28.4%	(304)	17.8%	(83)	0.27	18.6%	(86)	17.9%	(83)	0.02
Platelet aggregation inhibitor	4.9%	(53)	2.2%	(10)	0.19	2.4%	(11)	2.2%	(10)	0.01

	Before					After				
	Warfarin (n = 1,071)		Dabigatran (n = 465)		Standardized mean difference	Warfarin (n = 463)		Dabigatran (n = 463)		Standardized mean difference
Antiarrhythmic	37.2%	(398)	34.8%	(162)	0.05	33.0%	(153)	35.0%	(162)	0.04
ARB or ACEI	38.7%	(415)	37.2%	(173)	0.03	36.5%	(169)	37.4%	(173)	0.02
NSAIDs	24.1%	(258)	18.1%	(84)	0.16	19.2%	(89)	18.1%	(84)	0.03
Beta-blocker	38.9%	(417)	37.4%	(174)	0.03	35.2%	(163)	37.6%	(174)	0.05
Calcium channel blocker	45.0%	(482)	40.4%	(188)	0.09	40.8%	(189)	40.6%	(188)	0.00
Steroids	12.2%	(131)	7.7%	(36)	0.17	8.2%	(38)	7.8%	(36)	0.02
Lipid-lowering agent	23.0%	(246)	19.4%	(90)	0.09	20.1%	(93)	19.4%	(90)	0.02
Insulin	6.2%	(66)	1.7%	(8)	0.34	1.7%	(8)	1.7%	(8)	0.00
Other antidiabetic drugs	10.2%	(109)	9.0%	(42)	0.04	8.9%	(41)	9.1%	(42)	0.01
PPI or H <sub>2</sub> B	31.8%	(341)	34.4%	(160)	0.05	31.7%	(147)	34.1%	(158)	0.05
Cardiac glycoside	21.7%	(232)	12.0%	(56)	0.30	13.4%	(62)	12.1%	(56)	0.04
Diuretic	21.3%	(228)	11.6%	(54)	0.30	10.2%	(47)	11.7%	(54)	0.05

主解析に用いた患者集団に対して、Nearest neighbor caliper matching 法を用いて患者背景を調整した結果を示す。

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHADS<sub>2</sub>, congestive heart failure, hypertension, age 75 years or older, diabetes mellitus, and stroke; H<sub>2</sub>B, histamine H<sub>2</sub> receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor; SD, standard deviation

**Table 9 Stabilized IPTW 法による調整前後の患者背景（ワルファリン組み入れ期間をダビ  
ガトラン承認後にした検討結果）**

	Warfarin (n = 488)		Dabigatran (n = 465)		Standardized mean	
					difference	
					Unadjusted	Adjusted
Female	17.2%	(84)	12.9%	(60)	0.12	0.01
Age, mean (SD)	55.97	±9.91	55.80	±9.65	0.02	0.01
Age, 65 –	17.0%	(83)	14.0%	(65)	0.08	0.02
CHADS <sub>2</sub> , mean (SD)	1.52	±0.96	1.44	±1.00	0.08	0.00
Bleeding	9.8%	(48)	6.7%	(31)	0.12	0.01
Acute myocardial infarction	3.9%	(19)	2.6%	(12)	0.07	0.01
Heart failure	50.4%	(246)	44.5%	(207)	0.12	0.00
Angina pectoris	26.6%	(130)	30.8%	(143)	0.09	0.00
Chronic ischemic heart disease	5.9%	(29)	4.3%	(20)	0.07	0.02
Atherosclerosis	9.2%	(45)	7.7%	(36)	0.05	0.03
Other vascular disease	8.4%	(41)	8.0%	(37)	0.02	0.02
Hypertension	66.0%	(322)	61.5%	(286)	0.09	0.00
Diabetes mellitus	33.0%	(161)	32.7%	(152)	0.01	0.01
Renal failure	11.1%	(54)	4.3%	(20)	0.25	0.04
Chronic liver disease	4.3%	(21)	6.7%	(31)	0.10	0.00
Malignant neoplasm	7.6%	(37)	3.7%	(17)	0.17	0.00
Aspirin	23.2%	(113)	17.8%	(83)	0.13	0.01
Platelet aggregation inhibitor	5.3%	(26)	2.2%	(10)	0.17	0.00
Antiarrhythmic	33.2%	(162)	34.8%	(162)	0.04	0.02
ARB or ACEI	40.8%	(199)	37.2%	(173)	0.07	0.00
NSAIDs	23.8%	(116)	18.1%	(84)	0.14	0.00
Beta-blocker	40.0%	(195)	37.4%	(174)	0.05	0.01
Calcium channel blocker	45.1%	(220)	40.4%	(188)	0.09	0.00
Steroids	11.5%	(56)	7.7%	(36)	0.13	0.02
Lipid-lowering agent	24.0%	(117)	19.4%	(90)	0.11	0.01
Insulin	5.9%	(29)	1.7%	(8)	0.22	0.01
Other antidiabetic drugs	10.2%	(50)	9.0%	(42)	0.04	0.03
PPI or H <sub>2</sub> B	32.8%	(160)	34.4%	(160)	0.03	0.01
Cardiac glycoside	17.6%	(86)	12.0%	(56)	0.16	0.02
Diuretic	23.0%	(112)	11.6%	(54)	0.30	0.01

ワルファリン群の患者組み入れ期間をダビガトラン承認後に限定した検討の **Stabilized IPTW** 法による調整前後の患者背景を示す。

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHADS<sub>2</sub>, congestive heart failure, hypertension, age 75 years or older, diabetes mellitus, and stroke; H<sub>2</sub>B, histamine H<sub>2</sub> receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor; SD, standard deviation

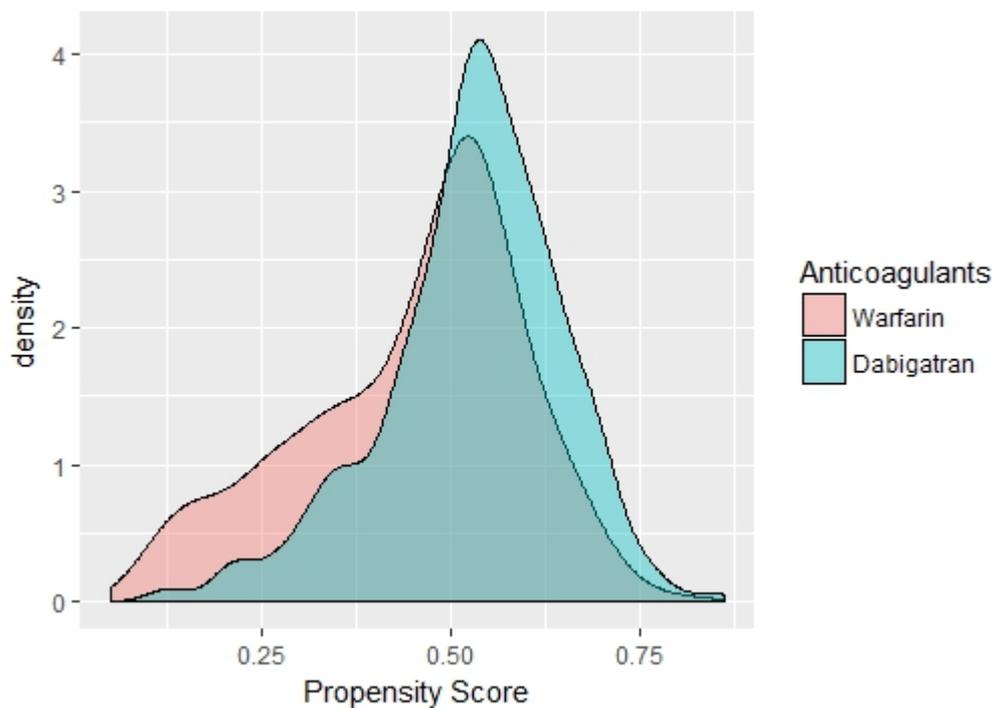
**Table 10** マッチング前後の患者背景（ワルファリン組み入れ期間をダビガトラン承認後にした検討結果）

	Before					After				
	Warfarin (n = 488)		Dabigatran (n = 465)		Standardized mean difference	Warfarin (n = 463)		Dabigatran (n = 463)		Standardized mean difference
Female	17.2%	(84)	12.9%	(60)	0.13	13.8%	(64)	12.7%	(59)	0.04
Age, mean (SD)	55.97	±9.91	55.80	±9.65	0.02	56.25	±9.45	55.81	±9.66	0.03
Age, 65 –	17.0%	(83)	14.0%	(65)	0.09	16.6%	(77)	14.0%	(65)	0.06
CHADS <sub>2</sub> , mean (SD)	1.52	±0.96	1.44	±1.00	0.08	1.42	±0.98	1.44	±1.00	0.00
Bleeding	9.8%	(48)	6.7%	(31)	0.13	8.0%	(37)	6.7%	(31)	0.04
Acute myocardial infarction	3.9%	(19)	2.6%	(12)	0.08	2.4%	(11)	2.6%	(12)	0.06
Heart failure	50.4%	(246)	44.5%	(207)	0.12	43.2%	(200)	44.7%	(207)	0.02
Angina pectoris	26.6%	(130)	30.8%	(143)	0.09	31.1%	(144)	30.7%	(142)	0.04
Chronic ischemic heart disease	5.9%	(29)	4.3%	(20)	0.08	4.1%	(19)	4.3%	(20)	0.01
Atherosclerosis	9.2%	(45)	7.7%	(36)	0.06	9.3%	(43)	7.6%	(35)	0.01
Other vascular disease	8.4%	(41)	8.0%	(37)	0.02	8.0%	(37)	8.0%	(37)	0.04
Hypertension	66.0%	(322)	61.5%	(286)	0.09	60.5%	(280)	61.8%	(286)	0.00
Diabetes mellitus	33.0%	(161)	32.7%	(152)	0.01	33.0%	(153)	32.6%	(151)	0.01
Renal failure	11.1%	(54)	4.3%	(20)	0.33	4.8%	(22)	4.3%	(20)	0.05
Chronic liver disease	4.3%	(21)	6.7%	(31)	0.09	6.5%	(30)	6.5%	(30)	0.04
Malignant neoplasm	7.6%	(37)	3.7%	(17)	0.21	3.9%	(18)	3.7%	(17)	0.01
Aspirin	23.2%	(113)	17.8%	(83)	0.14	18.6%	(86)	17.9%	(83)	0.06
Platelet aggregation inhibitor	5.3%	(26)	2.2%	(10)	0.22	2.4%	(11)	2.2%	(10)	0.02

	Before			Standardized mean difference	After		
	Warfarin (n = 488)	Dabigatran (n = 465)			Warfarin (n = 463)	Dabigatran (n = 463)	Standardized mean difference
Antiarrhythmic	33.2% (162)	34.8% (162)	0.03	33.0% (153)	35.0% (162)	0.04	
ARB or ACEI	40.8% (199)	37.2% (173)	0.07	36.5% (169)	37.4% (173)	0.01	
NSAIDs	23.8% (116)	18.1% (84)	0.15	19.2% (89)	18.1% (84)	0.02	
Beta-blocker	40.0% (195)	37.4% (174)	0.05	35.2% (163)	37.6% (174)	0.02	
Calcium channel blocker	45.1% (220)	40.4% (188)	0.09	40.8% (189)	40.6% (188)	0.04	
Steroids	11.5% (56)	7.7% (36)	0.14	8.2% (38)	7.8% (36)	0.01	
Lipid-lowering agent	24.0% (117)	19.4% (90)	0.12	20.1% (93)	19.4% (90)	0.06	
Insulin	5.9% (29)	1.7% (8)	0.32	1.7% (8)	1.7% (8)	0.08	
Other antidiabetic drugs	10.2% (50)	9.0% (42)	0.04	8.9% (41)	9.1% (42)	0.03	
PPI or H <sub>2</sub> B	32.8% (160)	34.4% (160)	0.03	31.7% (147)	34.1% (158)	0.01	
Cardiac glycoside	17.6% (86)	12.0% (56)	0.17	13.4% (62)	12.1% (56)	0.05	
Diuretic	23.0% (112)	11.6% (54)	0.35	10.2% (47)	11.7% (54)	0.08	

ワルファリン群の患者組み入れ期間をダビガトラン承認後に限定した検討の Nearest neighbor caliper マッチング法による調整前後の患者背景を示す。

Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHADS<sub>2</sub>, congestive heart failure, hypertension, age 75 years or older, diabetes mellitus, and stroke; H<sub>2</sub>B, histamine H<sub>2</sub> receptor blocker; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor; SD, standard deviation



**Figure 8** 傾向スコア分布

(ワルファリン組み入れ期間をダビガトラン承認後にした検討結果)

ワルファリン群の患者組み入れ期間をダビガトラン承認後に限定した際の、多重ロジステック回帰分析によりモデル化し算出した傾向スコアの分布を示す。

**Table 11** 脳卒中/全身性塞栓症のハザード比 (ワルファリン組み入れ期間をダビガトラン承認後にした検討結果)

	Adjusted	
	HR	[95%CI]
Stabilized IPTW 法	0.54	[0.26-1.12]
Nearest neighbor caliper マッチング法	0.60	[0.26-1.34]

ワルファリン群の患者組み入れ期間をダビガトラン承認後に限定した際の、脳卒中/全身性塞栓症のハザード比を示す。

### 1-3-5 出血の発症率

出血の発症数はワルファリン群で 147 (14%)、ダビガトラン群で 35 (8%) であり、Stabilized IPTW 法による調整前の HR は 0.84 (95%CI:0.57-1.22)、調整後は 0.91 (95%CI:0.60-1.39) であった。

### 1-3-6 サブグループ集計

サブグループごとに脳卒中/全身性塞栓の発症数および発症割合を Table 12 に示した。どのサブグループにおいても、ワルファリンよりもダビガトランにおいて脳卒中/全身性塞栓症発症割合が低かった。

**Table 12 サブグループごとの脳卒中/全身性塞栓症発症割合**

	ワルファリン			ダビガトラン		
	患者数	イベント数	イベント割合	患者数	イベント数	イベント割合
18～64 歳	890	48	(5%)	400	11	(3%)
65～74 歳	181	17	(9%)	65	1	(2%)
CHADS <sub>2</sub> スコア 1 以下	539	29	(5%)	254	8	(3%)
CHADS <sub>2</sub> スコア 2 以上	532	36	(7%)	211	4	(2%)
悪性新生物あり	73	8	(11%)	17	0	(0%)
悪性新生物なし	998	57	(6%)	448	12	(3%)
アスピリン併用あり	239	19	(8%)	31	0	(0%)
アスピリン併用なし	832	46	(6%)	434	12	(3%)
ベラパミル併用あり	208	23	(11%)	87	6	(7%)
ベラパミル併用なし	863	42	(5%)	378	6	(2%)
アミオダロン併用あり	51	5	(10%)	18	1	(6%)
アミオダロン併用なし	1020	60	(6%)	447	11	(2%)

各サブグループの患者数を分母とし、分子に脳卒中/全身性塞栓症発症数を取り、イベント割合を算出した結果を示す。

サブグループごとに出血の発症数および発現割合を Table 13 に示した。どのサブグル

ープにおいても、ワルファリンよりもダビガトランにおいて出血発現割合が低かった。また、アスピリンやベラパミルの併用があることにより、出血の発現割合は併用がない場合に比べて高かった。一方、アミオダロンとダビガトランを併用した場合は併用していない場合より出血発生割合が少なかった。

**Table 13** サブグループごとの出血発現割合

	ワルファリン			ダビガトラン		
	患者数	イベント数	イベント割合	患者数	イベント数	イベント割合
18～64 歳	890	126	(14%)	400	28	(7%)
65～74 歳	181	21	(12%)	65	7	(11%)
CHADS2 スコア 1 以下	539	65	(12%)	254	14	(6%)
CHADS2 スコア 2 以上	532	82	(15%)	211	21	(10%)
悪性新生物あり	73	16	(22%)	17	1	(6%)
悪性新生物なし	998	131	(13%)	448	34	(8%)
アスピリン併用あり	239	43	(18%)	31	3	(10%)
アスピリン併用なし	832	104	(13%)	434	32	(7%)
ベラパミル併用あり	208	42	(20%)	87	9	(10%)
ベラパミル併用なし	863	105	(12%)	378	26	(7%)
アミオダロン併用あり	51	10	(20%)	18	1	(6%)
アミオダロン併用なし	1020	137	(13%)	447	34	(8%)

各サブグループの患者数を分母とし、分子に出血発症数を取り、イベント割合を算出した結果を示す。

#### 1-4 考察

本研究により、18～74 歳の NVAF 患者において、診療所や大学病院等様々な医療機関を含む実臨床では、ワルファリンよりもダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症率が低いことが明らかになった。また、18～74 歳の NVAF 患者ではダビガトランはワルファリンよりも全身性塞栓症発症率がより低い可能性が示唆された。いくつかの感度分析、補足的解析を行ったが、HR の点推定値が逆転することはなく、18～74 歳の NVAF

患者において診療所や大学病院等の様々な医療機関を含む実臨床ではワルファリンよりダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症の発症率が低いことを否定する結果とはならなかった。

脳卒中/全身性塞栓症の HR は、RE-LY 試験のアジア人サブグループの所見<sup>51</sup>や Koretsune ら<sup>39</sup>の研究と類似していたが、伏見 AF レジストリで報告されている実臨床の結果<sup>52</sup>や、Naganuma らの結果<sup>40</sup>とは異なっていた。伏見 AF レジストリ研究では、DOAC とワルファリン間に脳卒中/全身性塞栓症の発生率の差はないと報告されている。伏見 AF レジストリではダビガトラン以外の DOAC を含めてワルファリンと比較していた (DOAC のうちダビガトランの割合は 21%)。また、平均年齢も 73.6 歳と本研究より高齢であり、減量したダビガトランのレジメン使用割合が高かった (90%)。伏見 AF レジストリは、本研究の患者集団に比べ、高齢であり、減量ダビガトラン患者割合が 50% 程度であった本研究とは異なる結果となったと考えられる。

本研究において 65 歳以上の患者では 66% の患者が減量したダビガトランで抗凝固療法を開始していた。65 歳以上の群において脳卒中/全身性塞栓症の発症割合はワルファリン群 9%、ダビガトラン群 2% であり、出血の発症割合も 12% と 11% で大差ない。また、本研究では大差なかったが、頭蓋内出血発症率はワルファリンに比べダビガトランで有意に少ないことが知られている<sup>53</sup>。これはワルファリンの作用機序が関係している。通常、脳では組織因子が発現しており、血管損傷に際して、大量出血を起こさないように制御を行っている。この組織因子が活性化するためには第 VII 因子の結合が不可欠である。しかし、ワルファリンはこの第 VII 因子を半減期の関係から最も初期に減少させる。そのため、脳血管の小さな損傷が大量出血を招くことになる。一方、ダビガトランはトロンビンを可逆的に阻害するだけであるため頭蓋内出血を起こしにくい。以上の点から、65 歳以上のダビガトラン低用量が推奨される患者でもワルファリンよりダビガトランを先に考慮すべきであると考えられる。

主解析では、イベント定義を以前の欧米研究を参考に決定した<sup>41,54,55</sup>。これらの研究に使用された定義は陽性的中率が高く、精度の高いものであった。しかし、これらの陽性的中率の高さが日本においても同様であるかは不明である。Koretsune ら<sup>39</sup>は Medical Data Vision 社が提供する DPC データを用いており、以前の研究<sup>56</sup>により検証済みの定義を用いていた。この定義を参考に行ったのが感度分析である。感度分析では確定診断に加えて医療行為の条件も付加して定義を行い、イベントの正確性を向上させた。そのため、イベント数が少なくなり、検出力が落ち、統計的有意な差は得られなかった。

感度分析の結果は Koretsune らの研究<sup>39</sup>と類似の結果が得られた(脳卒中/全身性塞栓症/頭蓋内出血の HR : 0.72、95%CI : 0.53-0.97)。Koretsune らの研究では複数の定義で結果が報告されている。Koretsune らの研究で報告された感度分析の結果は脳卒中/全身性塞栓症 HR : 0.48 (95%CI : 0.28-0.80) であり、本研究の結果に近かった。Koretsune らの研究で用いられた定義は以下の通りである。

①脳卒中：次の3つの条件すべてを満たす。

- [1] 心房細動の診断コードの後に、MRI または CT 撮影が実施される。
- [2] I60-I64 として定義される脳卒中の診断は、イメージングと同じ月に実施される。
- [3] 次の条件のいずれかが満たされる。
  - A) イメージングの日付から 30 日以内の脳血管疾患のリハビリテーション
  - B) イメージングの日付から 30 日以内の死亡

②全身性塞栓症：

網膜血管閉塞：次の3つの条件を満たしている。

- [1] 眼科検査は、心房細動または心塞栓性脳卒中の確定診断日（診断日を含む）の後に実施される。
- [2] 眼科検査の日付の月に網膜血管閉塞の診断がある。
- [3] 次の A) および B) が満たされる。

A) 眼科検査当日または翌日の抗凝固薬/抗血小板薬の処方

B) 眼科検査の日から 30 日以内の抗凝固薬/抗血小板薬の非処方

網膜血管閉塞以外：次の 4 つの条件を満たしている。

[1] イメージング：MRI、CT、レントゲン検査（造影剤を使用）または血管エコーは、心房細動または心塞栓性脳卒中の確定診断日（診断日を含む）の後に行われる。

[2] 全身塞栓症（入院時の怪我/疾患の名前を含む）と診断され、イメージングの日付の月の入院中に疾患の名前として記録される。

[3] 撮影日または翌日に次の条件のいずれかが満たされる。

A) 5,000 単位を超えるヘパリンによる治療、またはイメージング当日または翌日の血栓除去

B) イメージングの日付から 30 日以内の死亡

[4] イメージング当日の救急医療管理または特定の集中治療管理の料金が算定される。

この定義は本研究で用いた定義と少し異なる。まず、脳卒中 ICD-10 コードが本研究の方が狭い。I60：くも膜下出血、I61：脳内出血、I62：その他の非外傷性頭蓋内出血、I63：脳梗塞、I64：脳卒中、脳出血又は脳梗塞と明示されないものを指すが、本研究では脳卒中として I61、I63 のみを採用した。これは専門医による意見に基づき、病理学的に抗凝固薬で予防できるのは I63 であり、脳卒中としてまとめられるのは I61 と I63 であると判断されたためである。次に Koretsune らが使用したデータベースと本研究で用いた研究では使用できるデータに違いがあるため、細かな定義が異なる。例えば本研究に用いたデータに死亡情報は含まれず、日の情報は一部しか存在しない。この点からすると本研究の正確性は Koretsune らの研究に劣る可能性がある。しかし、本研究ではアウトカムを脳卒中/全身性塞栓症としているため、死亡の有無のデータがないことは結論が変わるほどの影響はないと考えられる。

本研究の脳卒中/全身性塞栓症発症率（未調整、人年法）はワルファリン群 4.41%/年、ダビガトラン群 3.36%/年であった。本邦の実臨床における先行研究を見ると経口抗凝固療法実施中の脳卒中/全身性塞栓症発症率は 0.6~3.6%/年であり<sup>33,39,40,57</sup>、本研究で得られた脳卒中/全身性塞栓症発症率が飛びぬけて高いわけではない。実臨床における研究の規模は単施設、複数施設、レセプトデータと多様である。標本数が少ない単施設の研究では発症率が低く<sup>40,57</sup>、標本数が多くなると発症率が高い傾向にある<sup>33,39</sup>。標本数の影響はワルファリンとダビガトランどちらかの群のみで観察されるものではなく、両群同様の傾向を示しているため、標本数が少ない場合は 1 症例の影響が大きく出るため、このようにばらついた値を示すと考えられる。よって、本研究のワルファリン群で脳卒中/全身性塞栓症発症が特例的に多い可能性は低いと考える。

主解析では、脳卒中/全身性塞栓症発症率に対して、統計的有意な差が得られた。この 95%CI の意味は、点推定値と標準偏差から考えると、100 回同じ研究を行ったと仮定すると、95 回は 95%CI の中に収まる結果が得られることを意味する。この解析のみでは、点推定値が、偶然ダビガトランがよい結果になったかどうかの検証はできていない。その点から検討を行ったのがブートストラップ法を用いた補足的解析である。ブートストラップ法を用いて主解析と同様の解析を 2000 回行い、HR を推定した。この方法では、本研究で用いた患者集団が適切に母集団を代表としている標本であると仮定している。この仮定下において、重複を許してランダムにリサンプリングを行い、主解析同様の解析を仮想的に 2000 回行っている。その結果、中央値は主解析の結果と同様の結果が得られており、主解析の結果はたまたま起きた現象ではない可能性が高いことが証明された。

本研究の目的は実臨床においてワルファリンと比較したダビガトランの効果について因果関係の推定を実施することであった。そのため観察研究の弱点である交絡因子を克服する必要があった。実臨床においては、ダビガトランの投与を開始した患者とワル

ファリンの投与を開始した患者では臨床的な背景因子にいくつかの違いがあった。このような交絡を回避するために **Stabilized IPTW** 法を採用した。IPTW 法は傾向スコアの逆数で除して重み付けを行う方法であり、ワルファリンがより選択される条件をもつダビガトラン服用患者を増やすことにより、群間の交絡因子の差をなくす方法である。しかし、増やした患者のイベントが多くなると、イベント発生リスクの過大評価となる危険がある。たとえば、1 人のワルファリンを投与される確率が 0.9 のダビガトラン服用患者は  $1 \times 1 / 0.9$  で 10 人存在することになってしまう。このような極端な増加を防ぐために、症例数の割合（たとえばダビガトラン服用患者が 30% であれば 0.7）との積を用いる **Stabilized IPTW** 法を用いた。Stabilize していない IPTW 法に比べて、過大評価のリスクは低いが、完全にリスクがないとは言えない。解析手法により、結果が左右されないことを示すためにも異なる手法を用いた解析が必要であった。本研究で検討した手法は **Nearest neighbor matching** 法である。

**Stabilized IPTW** 法に比べて **Nearest neighbor matching** 法では、ダビガトランと患者背景が一致する患者のみ解析に用いるので、標本数が減ってしまう。よって、検出力が落ちるため、**Nearest neighbor matching** 法では統計的に有意な差は得られなかったと考えられる。

IPTW 法と **Nearest neighbor matching** 法では結果の解釈に大きな差がある。前述したように **Nearest neighbor matching** 法ではダビガトランの患者背景に合わせてワルファリンの患者を取捨選択する。そのため、ダビガトランの患者と患者背景が異なる患者は除外された解析となるため、除外された患者と同様の患者背景を持つような患者に対して結果を外挿することができない。ダビガトラン患者がワルファリンだった場合の効果を推定していることになるが、逆に関しては推定できない。一方、IPTW 法ではワルファリン、ダビガトラン双方の標本を取捨選択することなく解析に用いる。よって、ダビガトラン患者がワルファリンを使用した場合の効果だけでなく、ワルファリン患者がダビガ

トランを使用した効果も推定することが可能である。Stabilized IPTW 法、Nearest neighbor matching 法、双方の結果の傾向は一致しており、ワルファリンを処方されやすい患者背景を持つ患者についてもダビガトランの使用を考慮してもよいと解釈可能である。

さらに、主解析ではワルファリンとダビガトランで患者組み入れ期間が異なっている（ワルファリン：2004年～、ダビガトラン：2011年～）。そのため、両群で観察期間が異なっている可能性がある。脳卒中/全身性塞栓症は観察期間が長くなることにより発症数は増加する。本研究では HR を指標として算出しており、観察期間を考慮した解析を行っているが、影響がないわけではない。患者組み入れ期間を変更した検証が必要であった。ワルファリン群の患者組み入れ期間をダビガトラン承認後に限定した解析を行った。主解析においてワルファリン群の観察期間の中央値はダビガトラン群に比べて長かったが、ダビガトラン承認後に限定することにより、ワルファリンの観察期間の中央値は9か月となり、ダビガトラン群と変わらない観察期間となった。患者組み入れ期間を限定することにより、標本数が少なくなったため、検出力は小さくなり、統計的に有意な差は得られなかったが脳卒中/全身性塞栓症の点推定値に大きな影響はなかった。

ダビガトラン承認前を含めたワルファリン群とダビガトラン承認後のみに限定したワルファリン群ではそれぞれ平均年齢 56.11 歳、55.97 歳、CHADS<sub>2</sub> スコア 1.49、1.52 であった。ダビガトラン承認後に限定しても年齢、CHADS<sub>2</sub> スコアに大きな影響はなかった。「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」<sup>10</sup>においてダビガトランは1点以上で推奨、ワルファリンは2点以上で推奨とされる。しかし、CHADS<sub>2</sub> スコアが0点であっても、心筋症、心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などがある場合や、65～74歳では抗凝固療法を考慮しなければならない。本研究でも、CHADS<sub>2</sub> スコアが0点と算出された患者はワルファリンで187人、ダビガトランで85人いた。これらの患者について、CHADS<sub>2</sub> スコアが0点だから、不要な抗凝固療法が行われたと判断するのは早計である。また、CHADS<sub>2</sub> スコアの算出にはレセプト情報から

診断名を用いている。心不全、高血圧、糖尿病、脳梗塞および一過性脳虚血の既往についてはいずれも臨床上治療を必要とする場合には、投薬や検査を行うことが想定され、診断名の記入漏れは少ないと考えられる。しかし、軽微な症状のみである場合、診断名が記載され、スコアリングに反映されていないことも考えられるので留意する必要がある。

ワルファリン群とダビガトラン群の年齢、CHADS<sub>2</sub> スコアを比較した際にも大きな違いはなかった。一方で代表的な日本の先行研究のうち、Koretsune らの研究<sup>39</sup>において、ワルファリン群とダビガトラン群の平均年齢はそれぞれ、78 歳と 72 歳であり、平均 CHADS<sub>2</sub> スコア 2.5、1.9 であり、本研究とは異なる患者層であった。この違いは Koretsune らの研究<sup>39</sup> と本研究とで患者の組み入れ年齢が違うことが大きく影響していると考えられる。しかし、脳卒中/全身性塞栓症の HR は本研究と Koretsune らの研究<sup>39</sup> で大きな差はなかったため、日本人ではワルファリンよりもダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症発症率が低いことがより示唆される。

RE-LY 試験のサブグループ解析<sup>51</sup> で観察されたのと同様に、本章で得られた脳卒中/全身性塞栓症の HR は、欧州および米国での実臨床の研究<sup>32,58-66</sup> よりも低かった。また、脳卒中と全身性塞栓症の HR の内訳をみると、本研究では全身性塞栓症の HR の低さの寄与が大きい。RE-LY 試験の全身性塞栓症の年間イベント率はワルファリン群、150mg ダビガトラン群、110mg ダビガトラン群でそれぞれ 0.16%、0.11%、0.12% と報告されているが、日本人サブグループではそれぞれ、1.33%、0.00%、0.00% と報告されている<sup>67</sup>。一方、主解析では全身性塞栓症の年間イベント率は、ワルファリン群、ダビガトラン群それぞれ 2.59%、1.11% であった。主解析の結果は、RE-LY 試験全体の結果からは乖離が見られるが、日本人サブグループとは類似した結果となった。脳卒中や心筋梗塞の発症率に関しては人種差が報告されている<sup>16</sup> が、一方、全身性塞栓発症率の人種差に関して明確に言及された先行研究は存在しない。また、実臨床におけるワルファリンとダビ

ガトランの全身性塞栓症に対する抑制効果の報告結果は一貫していない<sup>32,58,59,61,63,68,69</sup>。そのため、全体としての効果について検討するため、これらの結果を統合する必要がある、それとともに人種差の検討を行う必要がある。

全身性塞栓症には四肢動脈閉塞や腹部大動脈閉塞、腸骨動脈閉塞などが含まれる。AF患者の全身性塞栓症発症率は脳卒中に比べて低いといわれる。その理由は、大脳動脈の大部分が機能的末端動脈であるのに対し、他の多くの動脈の閉塞は側副血行が存在するために臨床症状をもたらさない可能性があるからである。デンマークの研究<sup>70</sup>において、もっとも多い全身性塞栓症は四肢動脈（61%）、次いで腸間膜動脈（29%）、骨盤動脈（9%）、大動脈（7%）、腎動脈（2%）と報告されている。四肢急性動脈閉塞の成因はAFだけではないが、好発年齢は、50歳以上であるといわれている<sup>71-73</sup>。また、AF患者の全身性塞栓症の粗発症率は、50～59歳、60～69歳、70～79歳、80～89歳の年齢層ごとにそれぞれ男性では3、4、6、4 per1000 person-year、女性では2、5、8、10 per1000 person-yearと報告されており<sup>70</sup>、急性動脈塞栓症を発症した50歳未満の患者は6.1%、75歳以上の患者は2.8%とも報告<sup>74</sup>されている。これらの報告から考えるとAF関連の全身性塞栓症は加齢とともに増加するわけではない可能性がある。

本研究において全身性塞栓症の発症数はそれぞれワルファリン群：39人、ダビガトラン群：4人であった。両群の粗発症率の差は心筋梗塞や動脈硬化の合併割合が関係している可能性がある。心筋梗塞や動脈硬化は全身性塞栓症のリスクであることが知られており<sup>70</sup>、本研究のワルファリン群で合併割合が高かった。アテローム硬化性プラーク部分や破綻し血小板血栓が生じている部分に心房で形成されたフィブリン血栓が行きつき、血流が完全に閉塞する可能性がある。本研究で定義した全身性塞栓症の中には、心房で生じた血栓による塞栓症だけでなく、血栓症も含まれている。AFにより形成されるのはフィブリン血栓であり、凝固系が主に関与するため、ワルファリンやDOACなどの抗凝固薬を使用する。一方、動脈で形成される血栓では主に血小板が関与するため、

アスピリンなどの抗血小板薬が使用される。トロンビンには血液凝固カスケードの最終段階であるフィブリノーゲンからフィブリンへ変換する作用以外にも、G 蛋白共役型受容体 (PAR) を介した血小板凝集作用がある。ダビガトランは血中で直接トロンビンを阻害することにより、凝固系活性化と血小板活性化抑制作用を示す<sup>75</sup>と考えられ、活性化ビタミン K 量を減少させることにより間接的に抗凝固作用を示すワルファリンよりも全身性塞栓症予防効果が高いのではないかと考えられる。

実臨床において抗凝固療薬を選択する際には年齢、CHADS<sub>2</sub> スコアの他に様々な要因を検討しなければならない。例えば既往歴/合併症や、併用薬との相互作用、食事制限、薬価などである。ワルファリンは薬物相互作用が多く、食事制限が必要な薬剤として有名である。ワルファリンはビタミン K の活性化を抑制することで抗凝固作用を示す。ビタミン K の活性化を抑制した状態でビタミン K を多く含む食品を摂取するとワルファリンの効果が減弱する。そのため、ワルファリン服用患者では納豆やクロレラなどを摂取することができない。一方、ダビガトランには納豆やクロレラといった食事制限はないが薬価が高いという欠点がある。2018 年の薬価を見ると、ダビガトランは月額 16,368 円、ワルファリンは月額 288 円である。今後この薬価の差は縮小されるであろうし、ジェネリック医薬品も登場するかもしれない。患者の意向に合わせて選択する必要があるが、効果の面からはダビガトランを検討するのがよいと考える。

出血の発現率はワルファリンとダビガトランで同程度であった。ダビガトランはワルファリンの PT-INR のように推奨された凝固能モニタリング方法がない。活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が、ダビガトランの抗凝固能を反映するという意見もあるが、参考にとどまるものである。また、承認後死亡に至る出血の有害事象が相次いで報告され、ブルーレーターも発行された。しかし、2016 年 11 月にはダビガトランの中和剤であるイダルシズマブ (遺伝子組換え) 製剤が承認され、それ以後は、出血に対して中和剤による迅速な対応が可能となった。ワルファリンでは出血時にビタミン K 投与

を行うが、ダビガトランにおけるイダルシズマブではそれよりも迅速に効果がでるため、使用拡大が見込まれる。

既往歴/合併症、併用薬によるサブグループ集計において、どのサブグループにおいても、ワルファリンよりダビガトランにおいて脳卒中/全身性塞栓症発症割合が低いことが示唆された。一方、出血の発症率に関しては、ワルファリンとダビガトランにおいて同等もしくは低い可能性が示唆された。脳卒中/全身性塞栓症については、全集団において統計的に有意にダビガトラン群で発症率が低かった。そのため、サブグループにおいても、検出力が十分であった場合、ワルファリンとダビガトランを比較した際にダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症発症率が低い結果が得られる可能性が高いと考えた。一方、出血に関しては、全集団においてワルファリンとダビガトランで有意な差はなく、点推定値からも発症率は同等であると示唆された。そのため、サブグループ集計ではワルファリン群よりダビガトラン群で出血発症率が低かったが、出血発症率はサブグループにおいて同等である可能性が高いと考えた。サブグループ各々の標本数が少ないため、検出力不足が想定されたため、本研究として仮説検定を伴う解析は行わなかった。そのため、仮説検定を伴った検証が実施できたわけではないため、本サブグループ集計では探索的な解釈しか行えないことに留意する必要がある。

AF患者においてしばしば併用されるP糖タンパク阻害剤としてベラパミルやアミオダロンがある。ダビガトランの排泄にP糖タンパクが関与するため、P糖タンパク阻害剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血のリスクが増大する。サブグループ集計において、これらの併用の有無にかかわらず、ダビガトランの方がワルファリンよりも脳卒中/全身性塞栓症発症割合とともに出血発現割合は低かった。しかし、アスピリンやベラパミルの併用がある場合、併用がない場合よりも出血発現割合は高かった。ダビガトラン群のアミオダロン併用ありとなしにおいて、他のサブグループと異なり、出血発症率が併用ありの方が低い結果が得られた。しかし、アミオダロン併用ダ

ビガトラン群の標本数は 18 と極端に少ない。誤差の範囲であると考えられる。これらのサブグループにおける集計から、これらの薬剤と併用する場合、ワルファリンよりダビガトランが推奨される可能性が高いことが示唆された。しかし、検出力不足が想定されたため、検証的解析は実施していない。標本数を十分確保した状態で検証的なさらなる検討が必要である。

本研究の強みは、全国の診療所や大学病院等様々な医療機関を含む施設のすべての治療のレセプトデータに基づいていることである。伏見 AF レジストリには 68 の診療所が含まれていたが、大学病院は含まれていなかった<sup>33</sup>。日々のケアをかかりつけ病院で行い、数年に数回大病院でフォローを受け、イベント発症時に大病院で治療を受けるこの研究分野で、大小の施設に由来するデータであることが重要である。

#### 1-4-1 研究の限界

レセプトデータの使用では、患者背景の人口統計および臨床特性の厳密な制御が難しい場合がある。このため、予期しないバイアスが生じる場合がある。例えば、アスピリンや NSAIDs など医師の処方なく薬局で購入できる薬剤の併用などの情報は得られず、モデルの調整方法に関係なく結果にバイアスをかける可能性がある。さらに、レセプトデータには、臨床介入の直接的な結果や臨床検査の結果は含まれない。抗凝固状態と腎機能は経口抗凝固療法の重要な安全パラメーターだが、Stabilized IPTW 法を用いて調整できるのは後者のみである。

本研究はレセプトデータに依存しているため、記録された診断が患者の全体的な臨床状態を常に正確に反映しているとは限らない。例えば、重篤な脳卒中/全身性塞栓症を発症し、救急搬送されたが、治療することなく死亡した場合、レセプト情報が残らない可能性がある。また、脳卒中/全身性塞栓症のイベント数は限られていた。これは、本研究では脳卒中/全身性塞栓症の病歴を持つ患者を除外しているからである。本研究では 18～74 歳の脳卒中/全身性塞栓症リスクが低い患者を対象としているため、この結果は脳卒

中/全身性塞栓症の病歴を持つ患者には外挿できないことに注意する必要がある。

#### 1-5 小括

本章の解析により、18～74 歳の NVAF 患者において、診療所や大学病院等様々な医療機関を含む実臨床では、ワルファリンよりもダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症率が低いことが明らかになった。また、18～74 歳の NVAF 患者ではダビガトランはワルファリンよりも全身性塞栓症発症率がより低い可能性が示唆された。いくつかの感度分析、補足的解析を行ったが、HR の点推定値が逆転することはなく、18～74 歳の NVAF 患者において診療所や大学病院等の様々な医療機関を含む実臨床ではワルファリンよりダビガトランの方が脳卒中/全身性塞栓症の発症率が低いことを否定する結果とはならなかった。

また、サブグループ集計や出血に関する検討において、ワルファリンに比較してダビガトランが劣るような結果は得られなかったため、患者の様々な状況を加味する必要があるが、ワルファリンよりもダビガトランを先に検討することを否定する結果には至らなかった。

本章の解析および、薬理学的作用機序の観点からも、18～74 歳の脳卒中/全身性塞栓症低リスク NVAF 患者では、ワルファリンよりもダビガトランを先に検討することを推奨する。

## 第2章 アジア、非アジア間の脳卒中/全身性塞栓症発症抑制効果の違いに関するメタアナリシス

### 2-1 緒言

序章では、NVAF 患者における抗凝固療法の有効性評価について、「実臨床」における「アジアと非アジア間でのワルファリンと比較したダビガトランの効果の程度の差」について検証が不十分であることを述べた。また、第1章において、18~74歳のNVAF患者におけるワルファリンとダビガトランの有効性評価を行った中で、特に全身性塞栓症の発症率がワルファリンよりもダビガトランの方が低い結果が得られた。脳卒中や心筋梗塞の発症率に関しては人種差が報告されている<sup>16</sup>が、全身性塞栓症発症率の人種差に関して明確に言及された先行研究は存在しない。また、実臨床におけるワルファリンとダビガトランの全身性塞栓症に対する抑制効果は一貫していない<sup>32,58,59,61,63,68,69</sup>ため結果を統合するとともに人種差の検討を行う必要がある。

実臨床におけるDOACとワルファリンを比較したメタアナリシスがいくつか報告されており<sup>76,77</sup>、脳卒中/全身性塞栓症：0.97 (0.84-1.13)<sup>76</sup>であり、実臨床においてDOACとワルファリンに差はないと結論付けられている。しかし、これらのメタアナリシスにおいてアジア人を対象とした実臨床の結果の組み入れ数は少なく、人種が考慮されているとは言えない状態である。

第2章では脳卒中/全身性塞栓症及び全身性塞栓症について、メタアナリシスの手法を用いて、HRの統合及び人種による違いについて検討を行った。

### 2-2 方法

#### 2-2-1 検索戦略と組み入れ基準

文献検索は3つのデータベースで実行した。2019年7月19日までの期間のPubMedおよびEBM Reviews、医学中央雑誌を検索した。検索用語については岡山大学附属図書

館員による助言を受け決定した。検索用語とその検索結果を Table 14 に示した。本研究の臨床疑問は以下の通りである。患者 (Patient) は NVAF 患者とし、治療 (Exposure) はダビガトラン投与とした。比較 (Comparison) はワルファリン投与とした。アウトカム (Outcome) は脳卒中/全身性塞栓症もしくは全身性塞栓症の HR とした。アウトカムのプライマリーエンドポイントは脳卒中/全身性塞栓症の HR であり、データソースの国別に、アジア、非アジアを分けることとした。主解析によりより効果のあった全身性塞栓症についても HR を統合することとした。

本研究のメタアナリシスの組み入れ基準として、観察研究であることを条件とした。また、解析手法として患者背景に関して統計的手法を用いて調整している研究のみを含めることとした。条件に合致する研究のいくつかが同じデータソースを使用した研究である場合、研究期間が研究間で重複していないか、研究に別のソースのデータも含まれていない限り、研究期間が最も長いもののみを含めた。また、アブストラクトのみ公開された研究や未公開の研究も除外した。言語については、英語もしくは日本語で報告された研究を対象とした。

1 次スクリーニングでは、Table 14 に示した検索式により抽出された文献のアブストラクトもしくはタイトルにより臨床疑問に合致する内容かどうかの判断を行った。2 次スクリーニングでは全文を対象とし、脳卒中/全身性塞栓症もしくは全身性塞栓症の HR について報告されている文献を抽出した。このスクリーニングについては 2 名の研究者が独自に評価し、食い違いはコンセンサスによって解決されるか、または 3 人目の研究者によって決定した。

**Table 14 檢索結果**

	Search term	Number of articles
<b>MEDLINE</b>		
#1	("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR "atrial fibrillation"[TIAB]) AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[TIAB]) AND ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[TIAB] OR "rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[TIAB] OR "apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[TIAB] OR "edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[TIAB] OR "new oral anticoagulant"[TIAB] OR "novel oral anticoagulant"[TIAB] OR "direct oral anticoagulant"[TIAB] OR "NOAC"[TIAB] OR "DOAC"[TIAB])	2466
<b>CENTRAL</b>		
#1	(atrial fibrillation.sh. or atrial fibrillation.ab. or atrial fibrillation.ti.) AND (warfarin.sh. or warfarin.ab. or warfarin.ti.) AND (dabigatran.sh. or dabigatran.ab. or dabigatran.ti. or rivaroxaban.sh. or rivaroxaban.ab. or rivaroxaban.ti. or apixaban.sh. or apixaban.ab. or apixaban.ti. or edoxaban.sh. or edoxaban.ab. or edoxaban.ti. or new oral anticoagulant.ti. or new oral anticoagulant.ab. or novel oral anticoagulant.ti. or novel oral anticoagulant.ab. or direct oral anticoagulant.ti. or direct oral anticoagulant.ab. or NOAC.ti. or NOAC.ab. or DOAC.ti. or DOAC.ab.)	855
<b>医学中央雑誌</b>		
#1	心房細動/TH	31052
#2	Warfarin/TH or Warfarin/TA	13489
#3	"Dabigatran Etxilate"/TH or Dabigatran/TH or "Dabigatran Etxilate"/TA or Dabigatran/TA	2314
#4	Rivaroxaban/TH or Rivaroxaban/TA	1964
#5	Apixaban/TH or Apixaban/TA	1412
#6	Edoxaban/TH or Edoxaban/TA	1544
#7	#3 or #4 or #5 or #6	4342
#8	#1 and #2 and #7	970

	Search term	Number of articles
#9	直接経口抗凝固薬/TA or 新規経口抗凝固薬/TA	841
#10	#7 or #9	4679
#11	#1 and #2 and #10	1029

PubMed、Ovid、医学中央雑誌を検索する際に使用した検索用語と検索結果を示す。

### 2-2-2 バイアスリスクの評価

研究の結果を誤った方向に導く誤差には、系統誤差（バイアス）とランダム誤差（偶然）がある。系統誤差であるバイアスは、暴露因子とアウトカムの関係を強く歪める要因となる。バイアスには言語バイアスや選択バイアス、引用バイアス、公表バイアス、多重公表バイアスなどがあり、メタアナリシスではこのバイアスリスク評価を研究ごとに行う必要がある。バイアスリスクが低ければ「質の高い研究」、バイアスリスクが高ければ「質の低い研究」、バイアスリスクが不明であれば「質の不明な研究」と評価する。

バイアスリスクの評価は Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies<sup>78</sup> を用いて行った。この指標は、以下の領域に項目が分かれている。参加者の選択は適切か、主要な交絡変数が適切に検討されているか、暴露の測定は適切か、アウトカム評価の盲検化は適切か、不完全なアウトカムデータの取り扱いが適切か、アウトカムの選択は適切か。研究ごとに各領域でバイアスリスクを評価した後、全ての領域が低バイアスリスクに該当する場合は低バイアスリスクの研究、一つでも高バイアスリスクに該当する場合は高バイアスリスクの研究、低バイアスリスクと不明バイアスリスクが混在する場合や全て不明バイアスリスクの場合は不明バイアスリスクの研究と評価した。

公表バイアスは出版バイアスとも呼ばれ、良い研究結果の場合と悪い研究結果の場合で公表されやすさが異なるため、公表された研究を集めるとよい結果しか収集されなくなる現象である。公表バイアスの可能性は、ファンネルプロット評価法を用いて評価した。ファンネルプロット評価法は、Grading of Recommendations Assessment、Development

and Evaluation システムに採用されている。このシステムはシステマティックレビューや診療ガイドラインにおけるエビデンスの質を等級付けし医療に関する推奨をグレーディングするシステムであり、標準的手法である<sup>79</sup>。本研究では、ファンネルプロットの非対称性について視覚的な評価を行った。ファンネルプロットは横軸に HR、縦軸に HR の対数の標準誤差を研究ごとにプロットしたものである。各研究のサンプルサイズが大きいほど標準誤差は小さくなり、公表バイアスが存在しない場合はじょうご（ファンネル）を逆さにした様な左右対称の形状を示す。公表バイアスの評価は解析精度上、10 報以上の研究が含まれている場合に行うべきであるため、10 報以下の場合には実施しないこととした。

### 2-2-3 統計解析

患者背景を調整した HR と 95%CI の値を用いて、対数 HR と標準偏誤差を計算した。それをもとに変量効果モデルを用いて、HR を統合した。対数 HR は  $\ln(\text{HR})$  として計算し、標準誤差は (上部 CI-下部 CI) / 3.92 として計算した。メタアナリシスのアウトカムの重み付け平均法には固定効果モデルと変量効果モデルがある。統合する全ての研究の母集団が同じであると仮定できる場合には固定効果モデルを使用し、統合する全ての研究の母集団が異なると仮定できる場合には変量効果モデルを選択する<sup>80</sup>。本研究では、異なる国々や年代、データソースの種類を含めたため、母集団は異なると考えられる。したがって、変量効果モデルが適切である。

研究間の効果のばらつきを表す異質性の評価は  $I_2$  統計量で行った。 $I_2$  統計量はコクランの統計量 Q から自由度を引き、100%表示したものである。 $I_2$  統計量は、0~25%を「異質性が低い」、25~50%を「異質性が中等度」、50~75%を「異質性が高い」、75%~100%を「異質性が非常に高い」と評価する<sup>80</sup>。本研究では 50%以上であれば、「異質性が高い」と判断し、異質性の原因探索のためにサブグループ解析を検討することとした。

統計解析には Review manager 5.3 を用いた。

### 2-3 結果

3つのデータソースから4350報の文献が抽出され、ハンドリサーチにより4つの文献が加えられ、重複を除くと3791報の文献が1次スクリーニングの対象となった。その後、2次スクリーニングの対象になったのは257報の文献であった。文献の全文が得られ、本件研究の組み入れ基準に合致する文献は17報であった（Figure 9）。各文献の詳細はTable 15に示した。

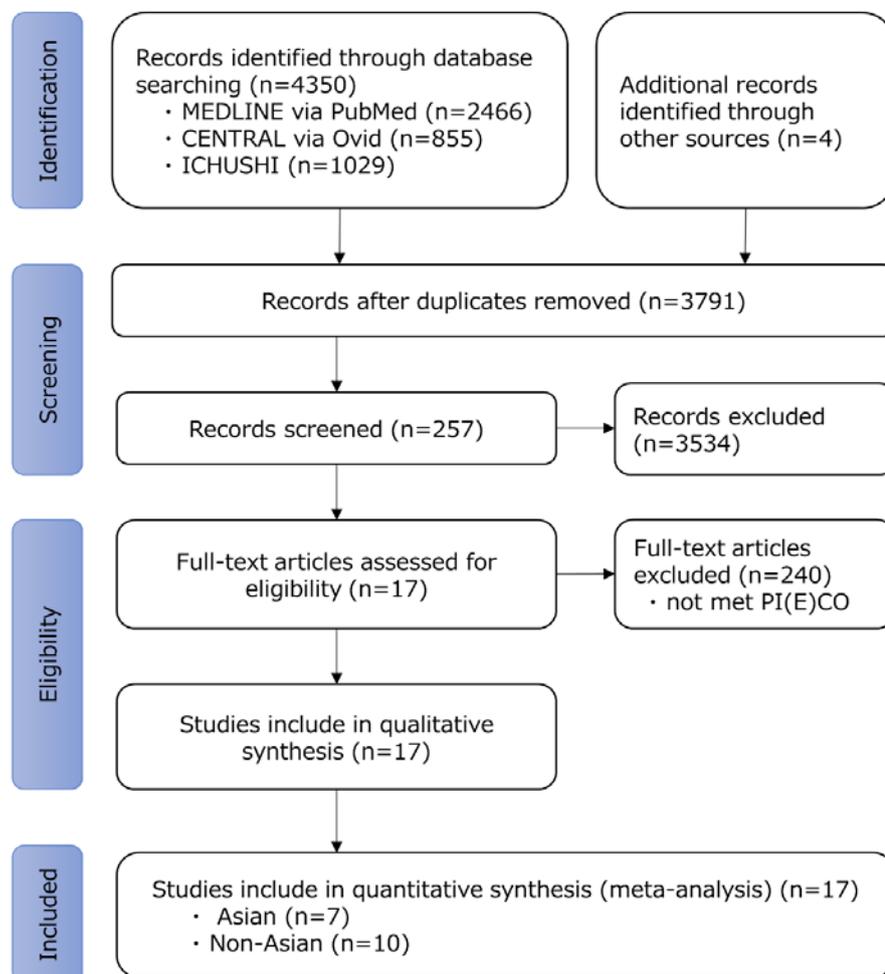


Figure 9 文献選択フロー

系統立って作成した検索式により検出された文献とハンドリサーチにより検出された文献に関して、1次スクリーニング、2次スクリーニングを行った結果を示す。

**Table 15** 採択文献の詳細

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Amin A, 2019 <sup>58</sup>	US Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)	2013-2015	USA	aged $\geq$ 65 years	Stroke/Systemic embolism, Systemic embolism	1:1 Propensity score matching Inverse probability of treatment weightsof propensity scores	18131	18131
Chan YH, 2016 <sup>81</sup>	the Taiwan National Health In-surance Research Database (NHIRD)	2013 (2/1)-2013 (12/31)	Taiwan		Ischemic Stroke/Systemic embolism	The inverse probability of treatment weights of propensity scores	5251	5921
Chan YH, 2019 <sup>82</sup>	The Taiwan National Health In-surance Research Database (NHIRD)	2012 (6/1)-2017 (12/31)	Taiwan		Ischemic Stroke/Systemic embolism	of treatment weights of propensity scores	19761	22371

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Cho MS, 2019 <sup>83</sup>	The Korean National Health Insurance Service Database	2015 (7/1)-2016 (12/31)	Korea	CHA2DS2-VASc score $\geq 2$	Ischemic stroke/systemic embolism	Propensity score weighting	10409	12593
Deitelzweig S, 2019 <sup>32</sup>	The US Centersfor Medicare & Medicaid Services (CMS) database and three commercial claims databases in the United States: theIMS PharMetrics Plus Database (“PharMetrics”), theOptum Clinformatics Data Mart (“Optum”), andthe Humana Research Database (“Humana”)	2013-2015 (9/30)	USA	aged $\geq 80$ years	Stroke/Systemic embolism, Systemic embolism	Propensity score matching	49801	6741

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Gupta K, 2019 <sup>59</sup>	The US Department of Defense (DOD) data	2012-2015 (11/30)	USA		Stroke/Systemic embolism, Systemic embolism	Propensity score matching	9255	4312
Koretsune Y, 2019 <sup>39</sup>	Medical Data Vision	2011 (3/14)-2016 (5/30)	Japan		Stroke/systemic embolism	Propensity score matching	13115	5146
Lai CL, 2018 <sup>68</sup>	Claims data from the National Health Insurance (NHI) program in Taiwan	2012 (6/1)-2015 (3/31)	Taiwan	aged $\geq$ 85	Arterial embolism or thrombosis	Propensity score matching	1497	1489
Larsen TB, 2013 <sup>41</sup>	Three Danish nationwide datasets: the Danish Civil Registration system; the National Patient Register; and the Danish National Prescription Registry	2009 (8/1)-2010 (6/30), 2011 (8/1)-2012 (6/30)	Denmark		Systemic embolism	1:2 propensity score matching	8936(2009-2010) 9289	2239(150mg), 2739(110mg)

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Larsen TB, 2016 <sup>60</sup>	Three Danish nationwide datasets: the Danish Civil Registration system; the National Patient Register; and the Danish National Prescription Registry	2011-2015 (11/30)	Denmark		Ischemic stroke/systemic embolism	The inverse probability of treatment weights of propensity scores	35436	12701
Lee KH, 2017 <sup>84</sup>	The Department of Neurology and Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea	2012-2013	South Korea		New-onset stroke/systemic embolism	1:1 propensity score matching	990	844
Lip GYH, 2018 <sup>61</sup>	The US Centers for Medicare and Medicaid Services Medicare data and 4 commercial claims databases in the United States: the	2013-2015 (9/30)	USA		Stroke/systemic embolism, Systemic embolism	1:1 propensity score matching	126650	27571

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Nielsen PB, 2017 <sup>62</sup>	Truven MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database (MarketScan), the IMS PharMetrics Plus Database (PharMetrics), the Optum Clinformatics Data Mart (Optum), and the Humana Research Database (Humana) Three nationwide administrative databases:the Danish national prescription registry, the Danish	2011 (8/1)- 2016 (2/28)	Denmark		Ischemic stroke/systemic embolism	The inverse probability of treatment	38893	8875

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
	civil registration system, and the Danish national patient register					weights of propensity scores		
Ohshima A, 2019	Japan Medical Data Center	2004-2014 (2/28)	Japan	Aged <75 years	Stroke/systemic embolism, Systemic embolism	The inverse probability of treatment weights of propensity scores	1071	465
Seeger JD, 2015 <sup>63</sup>	Two commercial health insurance databases (MarketScan, Truven and Clinformatics, Optum)	2010 (10/1)-2012	USA	CHA2DS2-VASc score $\geq 1$	Stroke/embolism, Systemic embolism	1:1 propensity score matching	50288	23543
Själänder S, 2018 <sup>64</sup>	A Swedish national quality registry	2013-2015	Sweden		Stroke/systemic embolism	Full optimal matching	37174	6574

First author, year of publication	Data source	period	Country	Patients	Outcomes	Method	Warfarin	Dabigatran
Yao X, 2016 <sup>66</sup>	Administrative claims data from OptumLabs Data Warehouse (OLDW)	2010 (10/1)- 2015 (6/30)	USA		Stroke/systemic embolism	1:1 propensity score matching	85869	16795

本研究の目的に合致する文献（17報）の概要を示す。

**Table 16** バイアスリスクの評価

Outcome/Study	参加者の選 択 (Selection of participants)	交絡変数 (Confounding variables)	暴露の測定 (Measurement of exposure)	アウトカム評 価の盲検化 (Blinding of outcome assessments)	不完全なア ウトカムデ ータ (Incomplete outcome data)	選択的ア ウトカム報 告 (Selective outcome reporting)	報告のバイアスリス ク評価 (Assessment of risk of bias across study)
<b>Any stroke/Systemic embolism</b>							
Amin A, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Chan YH, 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Chan YH, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Cho MS, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Deitelzweig S, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Gupta K, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Koretsune Y, 2019	Low	Low	Low	Low	High	High	High
Larsen TB, 2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee KH, 2017	Low	Low	Low	Low	High	High	High
Lip GYH, 2018	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Nielsen PB, 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ohshima A, 2019	High	Low	Low	Low	High	Low	High
Seeger JD, 2015	Low	Low	Low	Low	High	Low	High

Outcome/Study	参加者の選 択 (Selection of participants)	交絡変数 (Confounding variables)	暴露の測定 (Measurement of exposure)	アウトカム評 価の盲検化 (Blinding of outcome assessments)	不完全なア ウトカムデ ータ (Incomplete outcome data)	選択的ア ウトカム報 告 (Selective outcome reporting)	報告のバイアスリス ク評価 (Assessment of risk of bias across study)
Själänder S, 2018	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Yao X, 2016	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
<b>Systemic embolism</b>							
Amin A, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Deitelzweig S, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Gupta K, 2019	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Lai CL, 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Larsen TB, 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Lip GYH, 2018	Low	Low	Low	Low	High	Low	High
Ohshima A, 2019	High	Low	Low	Low	High	Low	High
Seeger JD, 2015	Low	Low	Low	Low	High	Low	High

脳卒中/全身性塞栓症、全身性塞栓症それぞれのイベントに関してバイアスリスクを評価した結果を示す。

### 2-3-1 バイアスリスクの評価

脳卒中/全身性塞栓症に関して採択した研究 15 報のうち、5 報を低バイアスリスク、9 報を高バイアスリスク、1 報を不明バイアスリスクと評価し、全身性塞栓症に関して採択した研究 8 報のうち、1 報を低バイアスリスク、7 報を高バイアスリスクと評価した (Table 16)。

### 2-3-2 脳卒中/全身性塞栓症

統合に用いた研究は、日本、韓国、台湾それぞれ 2 報ずつ、米国 6 報、デンマーク 2 報、スウェーデン 1 報であった。Nationwide のデータベースを使用した研究が 14 報、病院ベースの研究が 1 報であった。また全患者数はワルファリン群 502094 人、ダビガトラン群 172583 人であった。

ワルファリン群と比較してダビガトラン群では、脳卒中/全身性塞栓症の統合された HR (以下、pHR) は 0.82 (95%CI : 0.75-0.89) であり、統計的に有意な差が認められた。また、アジアでは pHR : 0.71 (95%CI : 0.63-0.80)、非アジアでは pHR : 0.87 (95%CI : 0.81-0.94) であった。アジアと非アジアにおいて 95%CI は重なっておらず、交互作用の検定においても  $p=0.005$  であり、統計的に有意であった (Figure 10)。

また異質性評価では、全体 ( $I_2=37\%$ )、アジア ( $I_2=5\%$ )、非アジア ( $I_2=6\%$ ) でありいずれにおいても異質性は認められなかった。しかし、アジア、非アジア間の差では  $I_2=87.5\%$  であり、異質性が認められた。公表バイアス評価では、ファンネルプロットの非対称性は視覚的に認められなかった。しかし、アジア、非アジアでファンネルプロットに偏りがあるように観察された (Figure 11)。

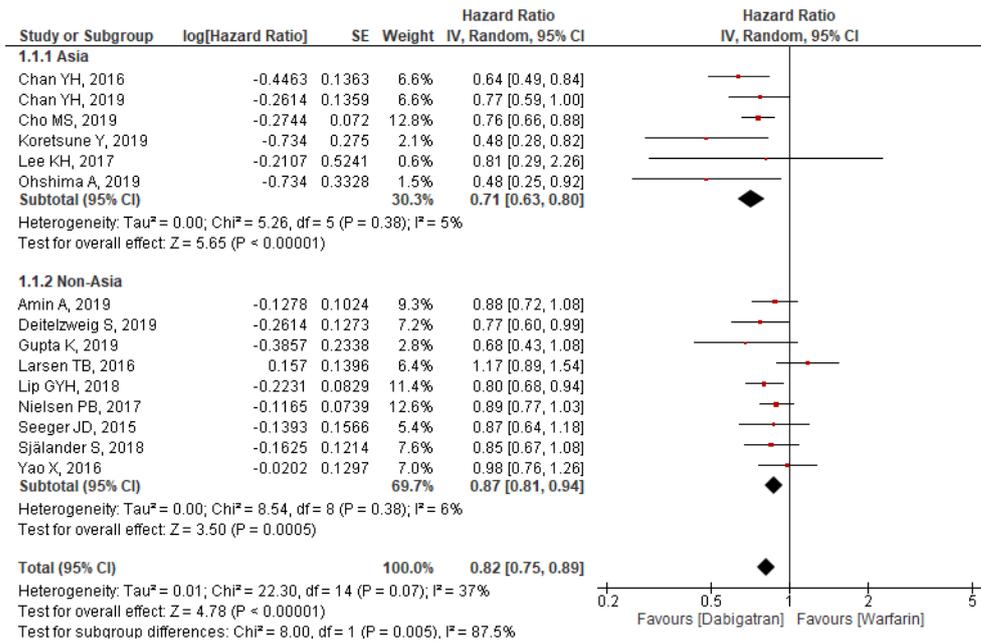


Figure 10 脳卒中/全身性塞栓症のメタアナリシス結果

アジア、非アジアにデータソースを分類した際の統合されたハザード比と全体のハザード比をフォレストプロットとともに示す。

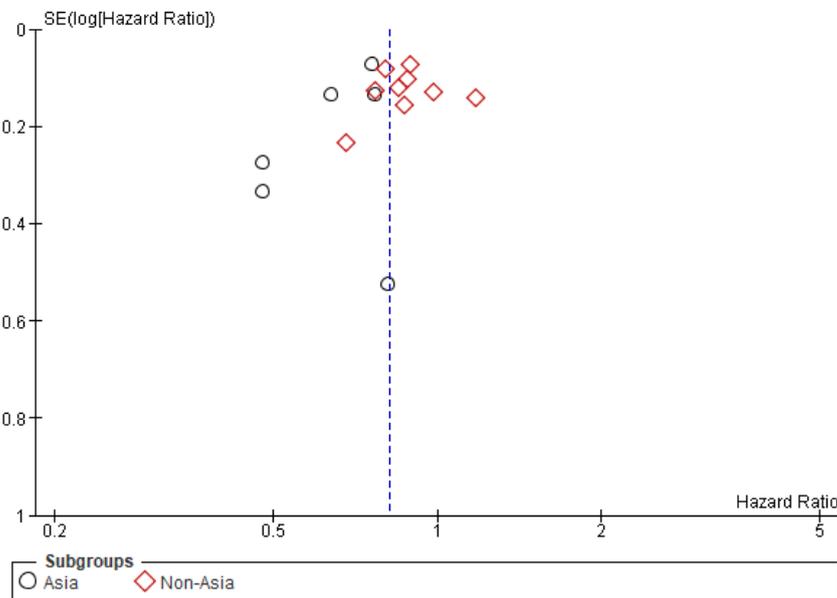


Figure 11 脳卒中/全身性塞栓症のファンネルプロット

脳卒中/全身性塞栓症のハザード比が報告された文献（15報）について、データソースをアジアと非アジアに識別化してファンネルプロットとして示す。

### 2-3-3 全身性塞栓症

統合に用いた研究は、日本、台湾、デンマークそれぞれ1報ずつ、米国が5報であった。8報すべてが Nationwide のデータベースを使用した報告であった。また全患者数はワルファリン群 265982 人、ダビガトラン群 84491 人であった。

ワルファリンと比較したダビガトランの全身性塞栓症の pHR は 0.78 (95%CI : 0.55-1.10) であり (Figure 12)、統計的有意な差は認められなかった。また異質性評価では、 $I^2=8\%$  であり、異質性は認められなかった。公表バイアス評価は報告数が足りず、評価できなかった。また、アジアの研究は2つしか含まれておらず、人種によるサブグループ解析は実施できなかった。

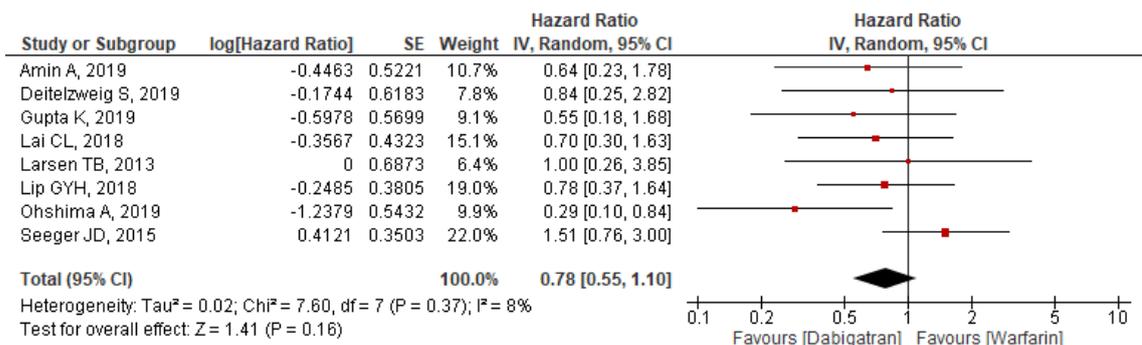


Figure 12 全身性塞栓症のメタアナリシス結果

全身性塞栓症の統合されたハザード比をフォレストプロットとともに示す。

### 2-4 考察

本章の解析により、世界的に実臨床では、ダビガトランが脳卒中/全身性塞栓症の発症をワルファリンより抑制することが明らかになった。また、アジア、非アジア間でワルファリンを対照とした際に効果に差があることも明らかになった。

脳卒中/全身性塞栓症の pHR は 0.82 (95%CI : 0.75-0.89) であり、RE-LY 試験結果<sup>53</sup> と一致していた。また、アジア : pHR : 0.71 (95%CI : 0.63-0.80)、非アジアでは pHR : 0.87 (95%CI : 0.81-0.94) の結果についても RE-LY 試験のサブグループ解析<sup>51</sup> と一致し

ていた（アジア：0.45（95%CI：0.28-0.72）、非アジア：0.72（95%CI：0.56-0.92））。これにより、ワルファリンと比較した際のダビガトランの効果はアジア人でより大きいことが示された。

本メタアナリシスに含めたアジアの研究の中でも日本の研究において、脳卒中/全身性塞栓症、全身性塞栓症のHRが低かった。その一因として考えられるのが、ワルファリンの効果不足である。アジアの中でも、70歳以上のワルファリン投与中のPT-INRを1.6～2.6となるように調整することを推奨しているのは日本のみである。PT-INRは血液凝固因子の中でも第VII因子、第IX因子に対する感受性が高く、第X因子や第II因子に対する感受性は低いことが知られている。ワルファリン投与によりこれらの凝固因子のいずれかが20%ほどに低下もしくはすべてが50%程度に低下すると抗凝固作用が発現するといわれている。そのためPT-INRが抗凝固能と相関するといわれているが、PT-INRが指摘範囲であっても出血や脳卒中が起きることがある。ワルファリンの標的分子であるビタミンKエポキシド還元酵素（以下、VKORC1）とワルファリンの代謝酵素であるシトクロムP450 2C9（以下、CYP2C9）には遺伝子多型が報告されている。VKORC1のタイプH1とH2を有する患者では治療に必要なワルファリンの投与量は少なく、タイプH7、H8、H9を有する患者では多くなる傾向にあるといわれている<sup>85</sup>。一方、CYP2C9の変異型を有する患者ではワルファリンの代謝能が低いために治療に必要なワルファリンの投与量は少なくてすむが、副作用としての出血のリスクも高い。野生型を有する患者ではワルファリンの投与量は多くなる傾向にあるといわれている<sup>86</sup>。これらのワルファリンの治療効果に関する遺伝子多型の頻度には、人種差が報告されている。ワルファリン感受性が高いと言われるVKORC1のH1、H2タイプの頻度はアジア人では9割程度、欧州人で約4割、アフリカ人で約1割である。一方でワルファリンの代謝能を低下させるCYP2C9の遺伝子多型の頻度は、日本人では5%未満と言われており、他の人種では1～20%程度である<sup>87</sup>。これらから日本人を含めアジア人ではワルファ

ァリンに対する感受性が高く、投与量が少なくなり、細かな用量調整が必要となり、PT-INR を含めコントロールが難しくなる。日本における実臨床でのワルファリンの TTR は 55～62% であると報告されているのに対して<sup>88</sup>、欧米諸国の TTR は 75% 以上であると報告されている<sup>89,90</sup>。

メタアナリシスに含めた研究の特徴を Table 17 に示した。欧米諸国に比べてアジアの国ではダビガトランの通常用量の割合が低い。それにもかかわらず、アジアでは非アジアに比べて低い HR が得られたことは注目に値する。ダビガトランの低用量が多いのは、非アジア人に比べアジア人では体格が小さいことが関与している可能性がある。そして、前述したアジアでのワルファリン治療コントロール困難も相重なっていると考えられる。

一方、全身性塞栓症について第 1 章で得られたような低い HR は本メタアナリシスで得られなかった。その一因として、統合した研究に含まれた患者の年齢と人種があると考えられる。AF 患者における全身性塞栓症のリスクとして加齢があげられる一方で、発症率は加齢ともに増加しない可能性があり<sup>70</sup>、その成因については不明であるが、少なからず HR の低さに影響を与えていると考えられる。また、全身性塞栓症は全身のいずれかの動脈が閉塞する疾患の総称である。そのため、全身性塞栓症として人種差があると明確に言及している報告は存在していない。しかし、脳卒中や心筋梗塞、肺塞栓症など他の塞栓症については人種差が報告されており<sup>16</sup>、全身性塞栓症の発症率に人種が影響を与えないと判断することはできない。また、ワルファリンの効果には前述のように人種差があり、その効果は全身性塞栓症の予防にも大きく関わると考えられる。特に、脳卒中と比較して全身性塞栓症の予防の観点から考えると、ダビガトランはトロンビンを直接阻害することで、血液凝固系のみではなく、血小板活性化も抑制するため、塞栓症だけでなく血栓症についても予防効果があると期待できる<sup>75</sup>。しかし、アジアの若い患者における全身性塞栓症の発症率についてダビガトランとワルファリンを比較した研究がなかったため、メタアナリシスの手法を用いて人種差があるかどうかについて結

論を導くことができなかった。

## 2-5 小括

本章のメタアナリシスにおいて、ワルファリンとダビガトラン間の脳卒中/全身性塞栓症のHRに、アジア人と非アジア人で差があることが明らかになった。しかし、全身性塞栓症の実臨床の発症率は、世界的、全年齢ではダビガトランとワルファリンで差がないことが示唆された。しかし、第1章で解析を行った、アジア人・比較的若い（74歳以下）患者という患者群について報告した他の研究がなかったため、この集団における効果について結論を導くだけの結果は得られなかった。

本章の解析および、薬理学的作用機序の観点、遺伝的観点からも、アジアのNVAF患者では、ワルファリンよりもダビガトランを先に検討することを推奨する。

**Table 17** メタアナリシスに含めた文献の特徴

	平均年齢	ダビガトラン 通常用量	国
<b>Any stroke/Systemic embolism</b>			
Amin A, 2019	77	80%	アメリカ
Chan YH, 2016	75	不明	台湾
Chan YH, 2019	73	11%	台湾
Cho MS, 2019	72	25%	韓国
Deitelzweig S, 2019	85	63%	アメリカ
Gupta K, 2019	74	85%	アメリカ
Koretsune Y, 2019	74	21%	日本
Larsen TB, 2016	68*	不明	デンマーク
Lee KH, 2017	72	100%	韓国
Lip GYH, 2018	72	85%	アメリカ
Nielsen PB, 2017	74	0%	デンマーク
Seeger JD, 2015	69	不明	アメリカ

	平均年齢	ダビガトラン 通常用量	国
Själänder S, 2018	70*	69%	スウェーデン
Yao X, 2016	70*	91%	アメリカ
<b>Systemic embolism</b>			
Amin A, 2019	77	80%	アメリカ
Deitelzweig S, 2019	85	63%	アメリカ
Gupta K, 2019	74	85%	アメリカ
Lai CL, 2018	89	不明	台湾
Larsen TB, 2013	70	100%	デンマーク
Lip GYH, 2018	72	85%	アメリカ
Seeger JD, 2015	69	不明	アメリカ

脳卒中/全身性塞栓症、全身性塞栓症について報告された文献における平均年齢（\*はダビガトラン群の年齢の中央値）とダビガトランの投与量、データソースの国を示した。

## 終章

本研究では、実臨床での NVAF 患者における抗凝固療法の有効性に関して新たな知見を得ることを目的に、ダビガトランに着目し、レセプトデータを用いた解析およびメタアナリシスを行った。序章において提示した目的および本研究を通して得られた結論を以下に示す。

### 目的①

診療所や大学病院など様々な医療機関を含む実臨床下で、18～75 歳の NVAF 患者ではダビガトランとワルファリンのどちらの方が脳卒中/全身性塞栓症発症率が低いのかレセプトデータを用いて明らかにする。

### 目的①の結論

上記患者集団の日本の実臨床において、ダビガトランの方がワルファリンに比べて、脳卒中/全身性塞栓症の発症率が低いことが明らかになった。

### 目的②

実臨床においてもワルファリンと比較したダビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率比に人種差はあるのかメタアナリシスの手法を用いて明らかにする。

### 目的②の結論

実臨床において、アジア・非アジア間で、人種差が認められ、ダビガトランはアジア人でより脳卒中/全身性塞栓症の発症抑制効果が高いことが明らかになった。

### 本研究の新規性および意義

本研究は日本における、診療所や大学病院等様々な医療機関を含む実診療における 18～74 歳の抗凝固療法についてワルファリンとダビガトランの脳卒中/全身性塞栓症発症率を比較した初めての研究である。また、前述の患者集団では、ダビガトランが全身性塞栓症の発症をより抑制する可能性が示唆された点が特に新しい発見である。さらに、

RE-LY 試験で疑われた人種によるワルファリンと比較したダビガトランの効果の差についても、実臨床下の研究を統合したメタアナリシスを実施することにより、アジア・非アジア間で人種差があることを初めて示した。

#### 残された課題

本研究で得られた新しい知見のうち、18～74 歳の NVAF 患者においてダビガトランの方がワルファリンより全身性塞栓症発症率が低い点については、類似した患者集団の先行研究がなく、メタアナリシスを利用した検証が行えなかった。他のデータソースを使用した研究を含め、類似研究が数多く行われ、エビデンスが蓄積されることを望む。

本研究のサブグループとして、抗凝固療法を実施する上で病態管理が難しい悪性新生物患者や NVAF 患者で併用が多く薬物相互作用に注意する必要があるアスピリン、ベラパミル、アミオダロン併用患者について、探索的に脳卒中/全身性塞栓症、出血発症数の集計を行った。どのサブグループにおいても明らかな交互作用は観察されず、ワルファリンよりダビガトランを推奨する結果を覆す結果ではなかった。しかし、検出力不足が懸念されたため、検証的な検討はできていない。エビデンスが蓄積され、患者背景ごとにより安全で効果的な抗凝固薬選択ができるようになることを望む。

## 引用論文

1. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol.* 2009;137(2):102-107. doi:10.1016/j.ijcard.2008.06.029
2. Society TJ circulation. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013):Digest version. *Circ J.* 2014;78(8):1997-2021. doi:10.1253/circj.CJ-66-0092
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994;74(3):236-241. doi:10.1016/0002-9149(94)90363-8
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke.* 1991;22(8):983-988. doi:10.1161/01.STR.22.8.983
5. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: Analysis of data from the general practice research database. *Heart.* 2001;86(3):284-288. doi:10.1136/heart.86.3.284
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J Am Med Assoc.* 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
7. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;271(11):840-844. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036

8. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):710-713. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.004
9. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist? A “White Paper” of the Journal of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1715-1723. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023
10. The Japanese circulation Society. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013) .
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc.* 2001;285(22):2864-2870. doi:10.1001/jama.285.22.2864
12. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
13. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J.* 2015;79(2):432-438. doi:10.1253/circj.CJ-14-1131
14. Toshima H, Koga Y, Menotti A, et al. The Seven Countries Study in Japan Twenty-five-year Experience in Cardiovascular and All-causes Deaths. *Jpn Heart J.* 1995;36(2):179-189. doi:10.1536/ihj.36.179
15. Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A.

- Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke*. 15(1):15-23. doi:10.1161/01.str.15.1.15
16. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-1206. doi:10.1001/jama.297.11.1197
17. Sen S, Reddy PL, Grewal RP, Busby M, Chang P, Hinderliter A. Hyperhomocysteinemia is Associated with Aortic Atheroma Progression in Stroke/TIA Patients. *Front Neurol*. 2010;1. doi:10.3389/fneur.2010.00131
18. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, et al. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation*. 2019;139(2):295-298. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439
19. Lip GYH, Wang K-L, Chiang C-E. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *Int J Cardiol*. 2015;180:246-254. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.182
20. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin at Different Levels of INR Control: Analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376(9745):975-983. doi:10.1016/S0140-6736(10)61194-4
21. Shen AYJ, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/Ethnic Differences in the Risk of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):309-315. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.098
22. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Safety and Efficacy of Adjusted Dose of Rivaroxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J*.

2013;77(3):632-638. doi:10.1253/circj.CJ-12-0899

23. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(13):1015-1023. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358

24. Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GYH. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: A cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open*. 2012;2(6). doi:10.1136/bmjopen-2012-001768

25. Yoon CH, Park YK, Kim SJ, et al. Eligibility and preference of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Comparison between patients with versus without stroke. *Stroke*. 2014;45(10):2983-2988. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005599

26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.[Erratum appears in N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561

27. Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H, et al. Post-marketing surveillance on the long-term use of dabigatran in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Preliminary report of the J-dabigatran surveillance. *J Arrhythmia*. 2016;32(2):145-150. doi:10.1016/j.joa.2015.11.008

28. AbuDagga A, Stephenson JJ, Fu A-C, Kwong WJ, Tan H, Weintraub WS. Characteristics affecting oral anticoagulant therapy choice among patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective claims analysis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):310. doi:10.1186/1472-6963-14-310

29. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, et al. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol.* 2005;15(5):194-196. doi:10.2188/jea.15.194
30. Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan - Analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circ J.* 2008;72(6):909-913. doi:10.1253/circj.72.909
31. Chan P-H, Huang D, Hai JJ, et al. Stroke prevention using dabigatran in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):366-373. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.015
32. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(8):1662-1671. doi:10.1111/jgs.15956
33. Akao M, Chun YH, Esato M, et al. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J.* 2014;78(9):2166-2172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976391>. Accessed October 18, 2019.
34. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Nine-year trend of anticoagulation use, thromboembolic events, and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation shinken database analysis. *Circ J.* 2016;80(3):639-649. doi:10.1253/circj.CJ-15-1237
35. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. Beneficial Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - Results of the J-RHYTHM Registry 2. *Circ J.* 2016;80(4):843-851. doi:10.1253/circj.CJ-

16-0066

36. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1272-1274.  
doi:10.1056/NEJMp1302834
37. Graham DJ, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu T-C, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, Macurdy TE, Worrall C, Kelman JA RME. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;131(2):157.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-01079284>.
38. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):1-12. doi:10.1161/JAHA.115.001798
39. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M, et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol*. 2019;73(3):204-209.  
doi:10.1016/j.jjcc.2018.09.004
40. Naganuma M, Shiga T, Nagao T, Suzuki A, Murasaki K, Hagiwara N. Effectiveness and safety of dabigatran versus warfarin in “real-world” Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia*. 2017;33(2):107-110. doi:10.1016/j.joa.2016.07.007
41. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective

nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2264-2273.

doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020

42. Hsieh CY, Chen CH, Li CY, Lai ML. Validating the diagnosis of acute ischemic stroke in a National Health Insurance claims database. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(3):254-259. doi:10.1016/j.jfma.2013.09.009

43. Roumie CL, Mitchel E, Gideon PS, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Griffin MR. Validation of ICD-9 codes with a high positive predictive value for incident strokes resulting in hospitalization using Medicaid health data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(1):20-26. doi:10.1002/pds.1518

44. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28(25):3083-3107. doi:10.1002/sim.3697

45. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2185-2192. doi:10.1016/S0735-1097(03)00465-0

46. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44(6):670-675. doi:10.1038/ng.2261

47. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729. doi:10.1182/blood-2006-10-053736

48. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Inhibition of platelet function: Does it offer a chance of better cancer progression control? *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(7):712-721. doi:10.1055/s-2007-991540

49. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease:

CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.

doi:10.1016/j.chest.2015.11.026

50. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-656.

doi:10.1200/JCO.2014.59.7351

51. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44(7):1891-1896. doi:10.1161/STROKEAHA.113.000990

52. Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, et al. Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients — fushimi AF registry —. *Circ J*. 2017;81(9):1278-1285. doi:10.1253/circj.CJ-16-1337

53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.

doi:10.1056/NEJMoa0905561

54. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-164.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

55. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1290-1298. doi:10.1160/TH15-

06-0453

56. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M, et al. Usefulness of a healthcare

database for epidemiological research in atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017;70(2):169-179. doi:10.1016/j.jjcc.2016.10.015

57. 星野岳郎, 石塚健太郎, 長尾毅彦, 内山真一郎. 当科におけるダビガトランエテキシラートの使用実態. 東京女子医科大学雑誌. 2014;臨時増刊号:E149-E154. <https://app.box.com/file/519941523811>. Accessed January 31, 2020.

58. Amin A, Keshishian A, Dina O, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):240-249. doi:10.1007/s11239-019-01838-5

59. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):142. doi:10.1186/s12872-019-1116-1

60. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. June 2016;i3189. doi:10.1136/bmj.i3189

61. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-2944. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020232

62. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356. doi:10.1136/bmj.j510

63. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1277-1289. doi:10.1160/TH15-06-0497
64. Själander S, Sjögren V, Renlund H, Norrving B, Själander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018;167:113-118. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.022
65. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2017;38(12):907-915. doi:10.1093/eurheartj/ehw496
66. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6). doi:10.1161/JAHA.116.003725
67. 医薬食品局審査管理課. 審査結果報告書 プラザキサ.
68. Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT. Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in the Oldest Adults with Atrial Fibrillation in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(8):1567-1574. doi:10.1111/jgs.15430
69. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264-2273. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.020
70. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch*

*Intern Med.* 2001;161(2):272-276. doi:10.1001/archinte.161.2.272

71. Champion HR, Gill W. Arterial embolus to the upper limb. *Br J Surg.* 1973;60(7):505-508. doi:10.1002/bjs.1800600702
72. 小山照幸, 舟木成樹, 西村晃一, 神野正明, 阿部裕之, 稗方富藏. 上肢急性動脈閉塞症例の検討. *日血外会誌*. 2000;9:479-483.
73. 野村真治, 桂春作, 久我貴之, 河野和明, 加藤智栄. 上肢急性動脈閉塞症の検討. *日臨外会誌*. 2003;64(3):570-574.
74. Karapolat S, Dag Ö, Abanoz M, Aslan M. Arterial embolectomy: A retrospective evaluation of 730 cases over 20 years. *Surg Today.* 2006;36(5):416-419. doi:10.1007/s00595-005-3156-7
75. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: An oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):1885-1889. doi:10.1161/ATVBAHA.110.203604
76. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-2503. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017549
77. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(2):126-134. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369
78. Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias

for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(4):408-414. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.016

79. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J.* 1997;315(7109):629-634.

doi:10.1136/bmj.316.7129.469

80. 平林由広. 初めの一步 メタアナリシス.; 2014.

<http://www.kokuseido.co.jp/book/no-0424/>. Accessed October 27, 2019.

81. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, et al. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1389-1401. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.062

82. Chan YH, Lee HF, See LC, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest.* 2019;156(3):529-543. doi:10.1016/j.chest.2019.04.108

83. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Outcomes After Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2019;50(1):110-118. doi:10.1161/strokeaha.118.023093

84. Lee KH, Park HW, Lee N, et al. Optimal dose of dabigatran for the prevention of thromboembolism with minimal bleeding risk in Korean patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19(suppl\_4):iv1-iv9. doi:10.1093/europace/eux247

85. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2285-2293. doi:10.1056/NEJMoa044503

86. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding

complications. *Lancet*. 1999;353(9154):717-719. doi:10.1016/S0140-6736(98)04474-2

87. 越前宏俊. ワーファリンの抗凝固効果の個人間変動に関する遺伝子多型. 日本血栓止血学会誌. 2001;12(12):111-1118.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsth/12/2/12\\_2\\_111/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsth/12/2/12_2_111/_article/-char/ja/). Accessed January 31, 2020.

88. J-RHYTHM Registry Investigators. Determinants of Warfarin Use and International Normalized Ratio Levels in Atrial Fibrillation Patients in Japan. *Circ J*. 2011;75(10):2357-2362. doi:10.1253/circj.CJ-11-0427

89. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin: A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1370-1377. doi:10.1160/TH14-10-0859

90. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-2289. doi:10.1093/eurheartj/ehr134

## 謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり、多くのご指導とご鞭撻を賜りました、指導教官である岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科狩野光伸教授に心より感謝申し上げます。また、本研究に多くのご指導とご鞭撻を賜りました、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小山敏広助教に心より感謝申し上げます。

本学位論文の審査に当たり主査を務めてくださいました、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科名倉弘哲教授、副査を務めてくださいました、合葉哲也准教授、藤吉正哉准教授に心より感謝申し上げます。

共同研究者である、札幌医科大学樋之津史郎教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科千堂年昭教授、北村佳久准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部座間味義人准教授、東京大学 Michael W. Miller 教授に感謝いたします。

臨床的観点よりご助言頂きました、岡山済生会病院伊勢田恵一医師、倉敷中央病院多田毅医師に感謝いたします。

最後に、大学院入学から修了まで常に傍で支えてくれた家族に心から感謝いたします。