

令和4年3月17日

報道機関 各位

熊本大学  
宮崎大学  
東北大学

## 抗凝固療法では腎機能や、投薬開始からの時間の経過によって出血リスクが変化する

### (ポイント)

- 抗凝固療法による腎機能と出血イベントの関係に着目して解析を行った。
- 抗凝固療法の開始後、腎機能が保たれている症例では、一時的に上がった出血リスクは時間の経過とともに下がり、腎機能が低下した症例では、時間が経過しても出血リスクは高いままであった。
- 出血イベントが生じた後も、多くの場合は抗凝固療法を続けることが望ましいが、その方針を患者と医師が共同して決める際の科学的根拠となることが期待される。

### (概要説明)

熊本大学病院総合診療科松井邦彦教授、熊本大学小川久雄学長(元国立循環器病研究センター理事長)、宮崎大学医学部内科学講座循環器腎臓内科学分野海北幸一教授(元熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学准教授)、東北大学大学院医学系研究科循環器内科学安田聡教授(元国立循環器病研究センター副院長)を主要メンバーとする日本人研究グループは、心房細動を合併した安定冠動脈疾患患者における抗凝固薬の効果を示した大規模臨床研究であるAFIRE研究(Atrial Fibrillation and Ischemic events with Rivaroxaban in patiEnts with stable coronary artery disease Study)のサブ解析結果を公表しました。AFIRE研究は、本邦の294施設が参加して行われた、ランダム化比較試験です。今回の研究では、このうち参加者2,092人のデータを用いて、抗凝固薬(リバーロキサバン)を服用中の患者における腎機能と出血イベントの関係に着目し、さらなる解析を行いました。

急激に高齢化が進む本邦において、不整脈の一種である心房細動の患者数は、100万人を超すと言われていています。抗凝固薬の投与は、心房細動による血栓を防ぐ目的で行われますが、その反面、出血を生じることがあります。出血の重症度は様々ですが、脳出血などの重篤な場合を除き、投与を継続することが望ましいと言われていています。一方で、一部の患者では出血イベントを繰り返すこともあり、投与の継続については慎重な判断が求められます。これまでの抗凝固薬に関する臨床研究では、出血等のイベントが生じると以降の観察が中止されていたため、その後の状況を知ることはできませんでした。本研究では、出血イベントが発生した後も、主治医の判断の下で投薬を続け、観察を継続しました。解析では、繰り返す出血を考慮した(出血を生じても観察を続ける)方法と、考慮しない(最初の出血が

生じた時点で観察を中止する)方法で行いました。これらの結果を比較すると、腎機能の状態による出血イベント発生リスクの差に違いがあることがわかりました。腎機能が低下している場合の抗凝固薬による出血イベント発生リスクは、繰り返す出血を考慮した場合の解析では、腎機能の状態による出血リスクの差がさらに大きくなると推定されることが示されました。また、抗凝固薬による出血のリスクは、腎機能が保たれている症例では時間の経過とともに下がっていきませんが、腎機能低下例では出血リスクは高いまま持続することが確認されました。

本研究論文はオンラインジャーナルである「BMC Medicine」に、2022年2月25日に掲載されました。

## (説明)

### [背景と研究の内容]

抗凝固療法を行う患者さんは、年々増加しつつあります。抗凝固薬療法は、いわゆる血液を“さらさら”にする作用により、体の中で血栓が形成されることを防ぐ目的で行われます。一方で、出血のリスクは高まります。出血の程度は、脳出血等の生命予後に関わる重篤なものから、鼻出血等の軽度のものまで、様々な種類があります。一般的に、腎機能が低下した患者は出血リスクが高まることが知られている上に、腎機能が低下した患者に抗凝固薬を使用すると、出血リスクがさらに高まることがわかっています。そのため使用がためらわれることもあります。リスクを承知の上で、処方が必要と判断される場合も多くあります。

また、抗凝固薬に関する臨床研究のほとんどでは、出血等のイベントが発生した後、以降の観察が中止されるために、その後の状況を知ることはできません。多くの場合は、血栓ができることを防ぐために、出血が生じた後も抗凝固薬の服薬を継続することが望ましいと考えられます。しかしながら、出血のために、患者側、医師側それぞれの考えで、服薬の継続がためらわれてしまうことがあります。また、服薬継続により出血を繰り返してしまうこともあります。今回の研究では、出血等のイベントが発生した後も服薬と観察を続け、腎機能の違いで出血イベントの発生リスクが異なるかということについて、解析を行いました。

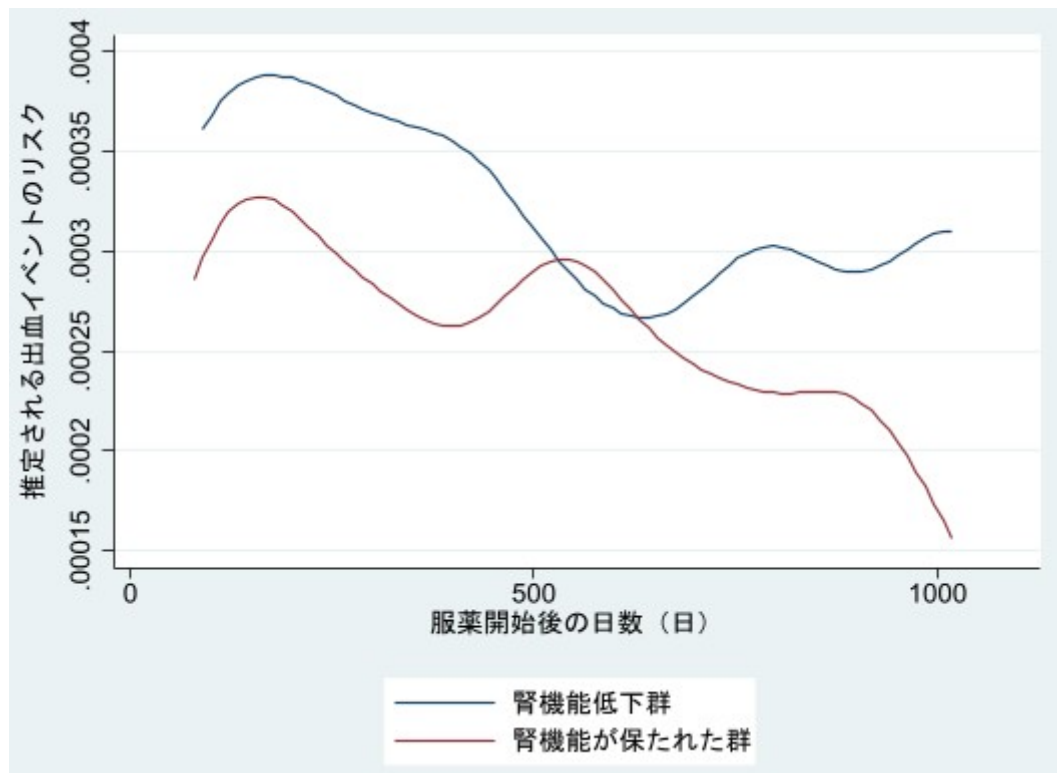
### [成果]

今回の研究により、繰り返す出血を考慮した解析では、考慮しない解析の結果と比べ、腎機能が低下した群と保たれた群での見積もられたイベントリスクの違いが、さらに大きくなることがわかりました。また、投薬開始の時間の経過とともに、出血リスクは変化していくことも示されました。腎機能の状況に関わらず、抗凝固薬の投薬開始後に、出血リスクは一時的に高まります。腎機能が保たれている症例では、投薬開始からの時間の経過とともに、そのリスクは低下していきます。しかしながら腎機能が低下している症例では、時間が経過しても出血リスクは高いままでした。

### [展開]

本研究の結果では、これまで知られていたように、腎機能が抗凝固療法による出血リスクに大きく影響することが確認され、さらに強調されることになりました。抗凝固薬の服用中に出血が生じて、重篤な出血である場合を除き、引き続き抗凝固薬の服用を継続することが望ましいと考えられます。しかしながら、特に腎機能が低下した症例での服薬継続は、出血リスクと期待される利益を比較検討の上、より慎重な判断が求められます。近年、患者さんと医師が一緒になって方針を決めるshared decision making(共同意思決定)の重要性が言

われています。その過程において、本研究の結果は科学的な知見として、重要な役割を果たすことが期待されます。



#### (論文情報)

論文名 : The impact of kidney function in patients on antithrombotic therapy: A post hoc subgroup analysis focusing on recurrent bleeding events from the AFIRE trial

著者 : Kunihiko Matsui, Satoshi Yasuda, Koichi Kaikita, Masaharu Akao, Junya Ako, Tetsuya Matoba, Masato Nakamura, Katsumi Miyauchi, Nobuhisa Hagiwara, Kazuo Kimura, Atsushi Hirayama, Hisao Ogawa.

掲載誌 : BMC Medicine

doi : 10.1186/s12916-022-02268-6

URL : <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02268-6>

#### 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

熊本大学病院 総合診療科 教授

担当 : 松井 邦彦

電話 : 096-373-5794

e-mail : [kmatsui@kumamoto-u.ac.jp](mailto:kmatsui@kumamoto-u.ac.jp)

<報道に関すること>

熊本大学総務部総務課広報戦略室

〒860-8555 熊本市中央区黒髪2丁目  
39番1号

TEL : 096-342-3269

E-mail : sos-koho@jimui.kumamoto-  
u.ac.jp

宮崎大学企画総務部総務広報課広報係

〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西  
1丁目1番地

TEL : 0985-58-7114

E-mail : kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部  
広報室

東北大学病院広報室

TEL : 022-717-8032

E-mail : press@pr.med.tohoku.ac.jp