

冠動脈疾患治療における世界初のエビデンスが世界最高峰の  
医学雑誌 The New England Journal of Medicine に掲載

国立循環器病研究センター 小川久雄理事長、安田聡副院長、熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学 海北幸一准教授、地域医療・総合診療実践学寄附講座 松井邦彦特任教授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新しい治療概念のエビデンスを提唱しました。従来、心房細動を合併した安定冠動脈疾患患者においては、複数の抗血栓療法治療薬が必要と考えられてきましたが、むしろ薬剤を絞り込み単剤とした治療のほうが心血管イベントの発生を増加させることなく出血性イベントを有意に減らすことを世界で初めて明らかにしました。小川理事長は、熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学教授として在職中に、海北准教授、国立循環器病研究センターの安田副院長とともに、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) を立ち上げ、2015 年から症例登録を開始しました。2016 年からは小川前教授の国立循環器病研究センター理事長就任により、安田副院長が主任となり、研究を遂行しました。

この 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、登録総数 2,240 例中熊本大学からは 29 例が登録されました。新規性とエビデンスレベルの高さから、世界医学雑誌ランキング総合医学部門で第 1 位 (2018 年 journal impact factor 70.670) にランクされている The New England Journal of Medicine (NEJM) 誌に 2019 年 9 月 2 日付で掲載されました。NEJM 誌は、日本のすべての医学分野から年間 1~2 本しか採択されない雑誌であり、本研究は循環器多施設大規模臨床研究では日本初の成果です。海北准教授は、本論文の第二著者として貢献しました。

#### ■概要

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、検診で診断される患者さんの数だけでも約 80 万人と推計 (Inoue H, et al. Int J Cardiol 2009;137:102-107)されており、潜在的な患者数を含めると、実際には 100 万人を超すといわれています。これまでの臨床試験から、心房細動に対しては抗凝固療法が、冠動脈疾患に対しては抗血小板療法が各々必要とされており、心房細動を合併した冠動脈疾患症例においては抗凝固療法に加え抗血小板療法を継続するという治療方針がとられてきました。一方で複数の薬剤を組み合わせた抗血栓療法は出血リスクも高めることが懸念されていま

した。このような背景から、欧米や本邦のガイドラインでは、主要な外科的治療である経皮的冠動脈インターベンション(PCI)や冠動脈バイパス術(CABG)後でも 1 年を経過した安定期には抗凝固療法単独が推奨されるようになりました。しかしながら海外の観察研究結果を参考とした経験的な見解 (エキスパートオピニオン) としての位置づけで、大規模臨床試験による検証が待望されていました。

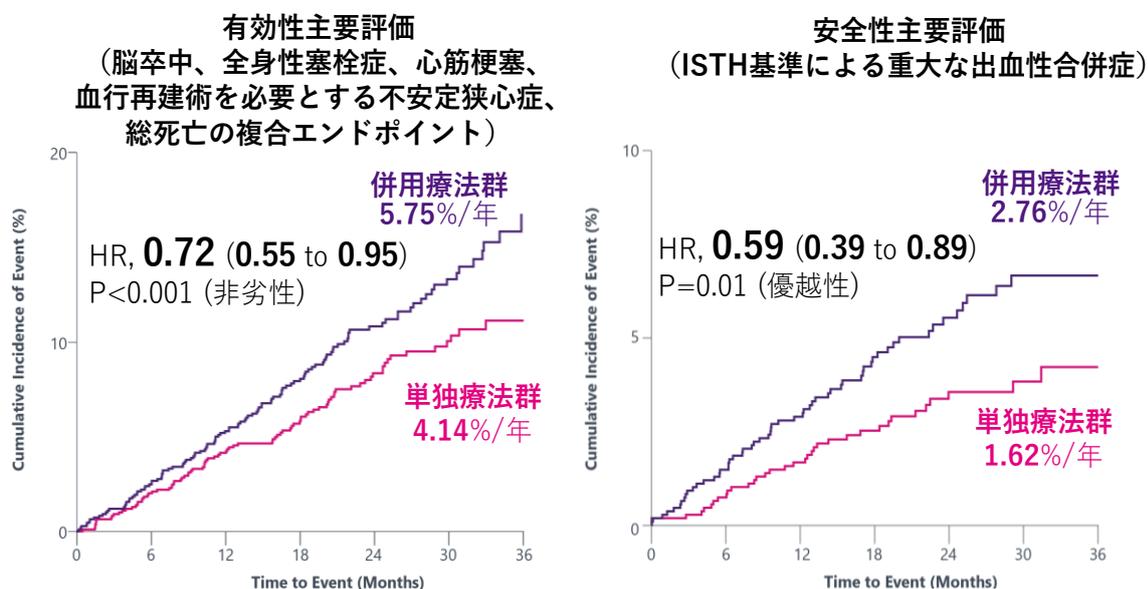
AFIRE 研究は心房細動を合併した安定冠動脈疾患患者を対象に経口抗凝固薬リバーロキサバン単独とリバーロキサバン+抗血小板薬併用との有効性・安全性の比較を行った多施設共同研究です。2015年2月より2,200名を目標に症例登録が開始され、2017年9月末までに2,240例が登録されました。2年以上の観察期間を予定しておりましたが、データ安全性モニタリング委員会の勧告に基づき2018年7月に研究を早期終了、2019年1月にデータを固定し解析を進めて参りました。この度その解析結果がまとまり、2019年9月2日欧州心臓病学会(ESC) Hot Line Sessionでの発表と同時にNEJM誌掲載となりました。

AFIRE 研究では最終的に2,215例(1,107例単独療法 vs. 1,108例併用療法; アスピリン併用70.2%)が研究解析対象となり、平均年齢74歳、男性79%、PCI施行70.6%、CABG施行11.4%でした。約2年間の観察期間において、有効性主要評価(脳卒中、全身性塞栓症、心筋梗塞、血行再建術を必要とする不安定狭心症、総死亡の複合エンドポイント(評価項目))では、リバーロキサバン単剤療法群の併用療法群に対する非劣性が証明されるとともに、事後解析にてリバーロキサバン単剤療法群の優越性も示されました。さらに安全性主要評価(ISTH基準による重大な出血性合併症)においても、リバーロキサバン単剤療法群の併用療法群に対する優越性が証明されました(図)。

## ■本研究の意義

これまで病態に応じて数多くの治療法が開発され、疾患が重なる多疾患罹患の状態では複数の薬剤が組み合わされ診療が行われてきました。高齢化・多疾患罹患に直面する我が国から、All Japanでの研究組織により”薬剤を減らす”冠動脈疾患の新たな治療戦略がエビデンスとして世界に先駆けて創出されたことは大変意義深いものと考えられます。

<図> AFIRE 研究：主要評価項目結果



■論文情報

タイトル:

Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease

著者 :

Satoshi Yasuda, M.D., Ph.D., Koichi Kaikita, M.D., Ph.D., Masaharu Akao, M.D., Ph.D., Junya Ako, M.D., Ph.D., Tetsuya Matoba, M.D., Ph.D., Masato Nakamura, M.D., Ph.D., Katsumi Miyauchi, M.D., Ph.D., Nobuhisa Hagiwara, M.D., Ph.D., Kazuo Kimura, M.D., Ph.D., Atsushi Hirayama, M.D., Ph.D., Kunihiko Matsui, M.D., M.P.H., and Hisao Ogawa, M.D., Ph.D. for the AFIRE Investigators

掲載誌 : The New England Journal of Medicine

Doi : 10.1056/NEJMoa1904143

URL : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904143>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学

担当 : 准教授 海北幸一 (かいきたこういち)

電話 : 096-373-5175

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