

論文内容の要旨

Direct oral anticoagulants versus warfarin for the management of left atrial
appendage thrombus in patients with acute stroke

(訳) 急性期脳卒中患者の左心耳血栓の治療におけるワルファリンと直接経口抗凝固薬の
比較

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野

大学院生 西村拓哉

Journal of the Neurological Sciences 第 473 巻 (2025) 掲載

論文内容の要旨

Direct oral anticoagulants versus warfarin for the management of left atrial appendage thrombus in patients with acute stroke

(訳) 急性期脳卒中患者の左心耳血栓の治療におけるワルファリンと直接経口抗凝固薬の比較

背景・目的

心原性脳塞栓症 (cardioembolic stroke: CES) は、心臓内でできた血栓が脳血管を閉塞して起こる脳梗塞であり、その最大の原因は心房細動 (atrial fibrillation: AF) である。心房内血栓は、AF を有する患者の 31~49% に認めるとされており、そのうち 90% 以上が左心耳に存在する。非弁膜症性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) を有する CES 患者に対する二次予防として抗凝固薬が広く用いられており、有効性が同等で安全性に勝ることから、ワルファリンより直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulation: DOAC) が推奨されている。しかし、NVAF かつ左心耳血栓を有する CES の患者に対する治療として、ワルファリンと DOAC を比較した研究は少ない。CLOT-AF 研究 (後ろ向き研究) において、ワルファリンを 3-12 週間投与した際の左心耳血栓の消失は 96 例中 60 例 (62.5%) であり、X-TRA 研究 (前向き非盲検多施設研究) において、未治療の AF 患者にリバーロキサバンを 6 週間投与した際の左心耳血栓の消失は 53 例中 22 例 (41.5%) だった。単純比較はできないものの DOAC の有用性が示唆された。また、RIVA-TWICE 研究 (前向き非盲検単施設研究) において、リバーロキサバンを 8 週間倍量投与した際の左心耳血栓の消失は 15 例中 7 例 (46.7%) で、DOAC の効果が示された。しかし、これらの研究はカテーテルアブレーションや電氣的除細動を予定していた患者における左心耳血栓の治療の報告であり、脳梗塞患者での多数例での報告はない。

方法

2017 年 4 月から 2022 年 12 月に国内 5 カ所の脳卒中センターに入院した急性期脳梗塞患者のうち、経食道心エコー検査で左心耳血栓が検出され 2 回目をフォローできた患者で、NVAF を有しており、2 回目のフォローまでの期間中 DOAC かワルファリンのいずれかで治療した症例を後ろ向きに検討した。患者を DOAC 群とワルファリン群に分け、患者背景、血栓消失の有無、血栓の性状、3 ヶ月後の転帰と脳卒中再発について比較した。統計解析法として、カイ二乗検定、フィッシャーの正確検定、マン・ホイットニーの U 検定を用いて 2 群間の臨床的特徴を比較した。また抗凝固療法による左心耳血栓の消失に際して関連が報告されている因子を多変量ロジスティック回帰モデルに入力し、左心耳血栓の消失に独立して関連する因子を同定した。

結果

63 例の患者を登録し、男性は 33 例 (52%)、平均年齢は 77 歳だった。DOAC 群 22 例 (35%)、ワルファリン群 41 例 (65%) だった。入院時の性別、年齢、NIHSS スコアに差はなかった。初回の左心耳血栓の大きさは、DOAC 群 0.83 (0.41-1.27) cm²、ワルファリン群 0.88 (0.40-1.56) cm² で差はなかった (P=0.48)。フォローの検査は初回から 10 (7-15) 日後に施行され、左心耳血栓消失率は DOAC 群で有意に高かった (13/22 [59%] vs. 14/41 [34%], P=0.02)。3 カ月以内の脳梗塞再発は DOAC 群 1 例 (5%)、ワルファリン群 3 例 (7%) で差を認めず (P=1.00)、脳出血は両群とも認めなかった。多変量解析では、DOAC による治療が、左心耳血栓の消失において独立した因子だった (オッズ比 3.21, 95%CI 1.07-10.23, P=0.04)。

考察

本研究では NVAF を伴う脳梗塞患者において、左心耳血栓の消失に DOAC が有用である可能性が示された。X-TRA 研究や RIVA-TWICE 研究といった既報告と比較すると、本研究における左心耳血栓の消失率は DOAC 群では同等かむしろ高かったが (本研究: 59.1%、X-TRA 研究: 41.5%、RIVA-TWICE 研究: 46.7%)、ワルファリン群では低かった (本研究: 34.1%、CLOT-AF 研究: 62.5%)。この結果は、TEE の初回から 2 回目までのフォローの期間や、患者背景の違いによるものが考えられる。CLOT-AF 研究ではワルファリン群のフォロー期間が 3-12 週だったのに対し、本研究では 11 (7-14) 日で、ワルファリンが治療域に達するまで 7 (6-11) 日間を要していたため、ワルファリンの効果が認められた期間が数日間にとどまった可能性がある。このことが、本研究でワルファリンの血栓消失率が低かった原因の一つと考えられた。同様に、DOAC 群のフォロー期間は 10 (7-39) 日で、X-TRA 研究の 6 週間、RIVA-TWICE 研究の 8 週間に比して短かったが、DOAC は経口投与後、速やかに効果発現するため血栓消失率が既報と同程度だったと考えられた。本研究はいくつかの限界があった。後ろ向き研究のため症例を無作為に割り付けることができず、治療内容や TEE のタイミングも担当医の裁量に委ねられた。

結語

左心耳血栓と非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞患者において、DOAC はワルファリンと比較して、左心耳血栓の消失により寄与する可能性が示唆された。

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野
大学院生 西村拓哉

Journal of the Neurological Sciences 第 473 巻 (2025) 掲載