

無症候性心房細動におけるアピキサバンの 脳卒中予防効果 アピキサバン vs 低用量アスピリン -ARTESIA trial-

J.S. Healey, R.D. Lopes, C.B. Granger, M. Alings, L. Rivard, W.F. McIntyre, D. Atar, D.H. Birnie, G. Boriani, A.J. Camm, D. Conen, J.W. Erath, M.R. Gold, S.H. Hohnloser, J. Ip, J. Kautzner, V. Kutlyifa, C. Linde, P. Mabo, G. Mairesse, J. Benezet Mazuecos, J. Cosedis Nielsen, F. Philippon, M. Proietti, C. Sticherling, J.A. Wong, D.J. Wright, I.G. Zarraga, S.B. Coutts, A. Kaplan, M. Pombo, F. Ayala-Paredes, L. Xu, K. Simek, S. Nevills, R. Mian, and S.J. Connolly, for the ARTESIA Investigators

N Engl J Med.2023 Nov 12

背景

無症候性心房細動は、持続時間が短く自覚症状にも乏しいことから、通常はペースメーカーや植え込み型除細動器によるデバイスでの長期モニタリングのみで発見される。無症候性心房細動は、脳卒中リスクを 2.5 倍増加させるが、経口抗凝固薬による治療の有用性は明らかでない。

方法

6 分間から 24 時間持続する無症候性心房細動を有する患者を対象とした試験を行った。二重盲検ダブルダミー法で、患者をアピキサバン 5 mg を 1 日 2 回（減量基準に合致すれば 2.5 mg を 1 日 2 回）投与する群と、アスピリン 81 mg を 1 日 1 回投与する群に無作為に割り付けた。24 時間以上持続する無症候性心房細動、もしくは有症候性の心房細動を認めた場合は、試験は中止され、抗凝固療法が開始された。主要有効性評価項目は脳卒中または全身性塞栓症であり、それは intention to treat（無作為割付けされた患者）で評価され、また、主要安全性評価項目は大出血であり、on treatment（無作為割付けを受け、割付けされた試験薬を少なくとも 1 回投与された患者で、何らかの理由で試験薬が中止されてから 5 日後に追跡調査が中止された）で評価された。

結果

4012 人が対象となり、年齢は 76.8 ± 7.6 歳、CHADS-VASc スコアは 3.9 ± 1.1 (0~9 の間で、スコアが高いほど脳卒中リスクが高い) だった。女性は 36.1% だった。追跡期間は 3.5 ± 1.8 年、脳卒中または全身性塞栓症は、アピキサバン群で 55 例 (1 年あたり 0.78%)、アスピリン群は 86 例 (1 年あたり 1.24%) だった (Hazard 比 0.63; 95% 信頼区画 0.45 ~ 0.88 p 値 = 0.007)。治療群では、大出血の発生率はアピキサバン群で 1.71%、アスピリン群で 0.94% だった (Hazard 比 1.80 95% 信頼区画 1.26~2.57; p 値 0.001)。致死性的出血はアピキサバン群で 5 例、アスピリン群で 8 例だった。

結論

無症候性心房細動患者において、アピキサバンはアスピリンよりも脳卒中または全身性塞栓症のリスクは低かったが、大出血のリスクは高い結果となった。

コメント

非弁膜症性心房細動患者において血栓塞栓症のリスクが上昇することは周知の事実であり、日本循環器学会ガイドライン作成の不整脈薬物治療ガイドラインにおいても CHADS2 score を用いて脳梗塞リスクを層別化し、1 点以上での抗凝固療法が推奨されている。今回の報告では CHADS-VASc score を用いているが、本邦においては“VASc”要素が日本人における有意な危険因子ではなかったことから CHADS score が主に引き続き使用されている。

抗凝固療法と無症候性脳梗塞に関する大規模臨床試験としては、エドキサバンを用いた NOAH-AFNET 試験と、アピキサバンを用いた ARTESIA 試験が実施された。NOAH-AFNET 試験は 2023 年の ESC で報告されており、心血管死や脳梗塞、全身塞栓症発生率における有効性は示せなかった。一方、本 ARTESIA 試験の結果は 2023 年 AHA で報告され、上記の通り脳卒中、全身塞栓症のリスクを低下させる結果となった。

しかし、NOAH-AFNET 試験は欧州 18 か国 206 施設で施行されており、本 ARTESIA 試験においても欧米系 16 か国 247 施設で施行されている。アジア人を対象とした大規模臨床試験は行われておらず、この結果をそのまま日本人に適応することは難しいと考えられる。本邦でも、DOAC を用いた大規模臨床試験の施行および結果が待ち望まれる。

文責：吉野 裕