2017年9月19作成

**研究実施計画書**

**成人先天性心疾患患者における**

**直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の有効性に関する検討**

**Effect of Direct Oral Anticoagulant (DOAC)**

**in Adult Congenital Heart Disease Patients**

研究代表者：　青沼　和隆

筑波大学医学医療系　循環器内科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

TEL/FAX: 029-853-3143

**目次**

1. 背景

2. 目的

3. 研究計画

3.1 研究デザイン

3.2 研究実施期間

3.3 対象患者

　3.3.1選択基準

　3.3.2 除外基準

4. 症例登録とデータ収集

4.1 症例登録の依頼先

4.2 データ収集

4.3 データ送付先

5. 登録時調査項目/観察項目

5.1　登録時調査項目

5.2　観察項目

6. エンドポイント

6.1 主要評価項目

6.2 副次評価項目

7. 目標症例数

7.1　目標症例数

7.2　設定根拠

8. 統計解析

9. 倫理

9.1 遵守すべき諸規則

9.2 倫理委員会の承認

9.3 インフォームド・コンセント

9.4 患者の個人情報とプライバシーの保護

10. 予想される利益と不利益

11. 研究に係る記録の保管

12. 研究実施計画書の変更・改訂

13. 研究結果の公表と成果の帰属

14. 研究資金源と利益相反

14.1 研究資金源

14.2 利益相反

15. 研究組織

16. 参考文献

付録：

研究調査票

診断名リスト

症例登録票記載ガイド

追跡調査票

追跡調査票記載ガイド

同意書

同意撤回書

1. 背景

医学の進歩に伴い、先天性心疾患をもつ患者の予後が改善し、成人期に到達した成人先天性心疾患（Adult Congenital Heart Disease, ACHD）患者の数は年々増加している1),2)。ACHD患者は一般成人にはない特異な血行動態や解剖、心臓手術歴を有することが多く、様々な併存疾患のリスクを有しており、血栓塞栓症もその一つと考えられる。実際、ACHD患者は、一般成人に比べて10－100倍脳梗塞を生じやすいとする報告もなされている3)。血栓塞栓症をひとたび発症した時は重篤な転帰をとることも多く、適切な予防と治療が不可欠であるが、そのために抗凝固薬（ワルファリン）の適切な使用を検討する必要がある。特に、ACHD患者にしばしば合併する不整脈4-6)、人工弁7)、Fontan術後8)、チアノーゼ9)などは血栓塞栓症リスクを上昇させる病態であり、ワルファリンの適切な使用を検討することが望ましい。

　ごく最近まで、抗凝固薬といえば「ワルファリン」の一択であったが、2011年より直接作用型経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulant, DOAC）と呼ばれる新しいタイプの抗凝固薬が使用されるようになった。DOACは、一般成人における心房細動の脳梗塞予防として使用されることが多いが、深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の予防と治療など、徐々に適応が拡大している。このDOACをACHD患者においても同じように使用できるかどうかについては、まだ十分なデータがなく、議論の余地が残されている。ACHD患者には、動静脈シャントや心腔内人工構造物、体心室右室など血栓塞栓症のリスクを上昇させる因子がある一方で、チアノーゼや新生血管など出血のリスクを助長する因子も同時に存在することがあり、DOAC投与により、一般成人と同様の有効性が得られるのかどうか、出血など合併症のリスクをむしろ上昇させてしまうのかどうか、まだ明らかにされていないのが現状である。実際、ACHD患者にDOACを使った結果、有効性と安全性が示されたとする報告10),11)がある一方で、我々が主導で行った全国アンケートによる調査では出血イベントがむしろ多くなる傾向を認めており、今後のさらなる研究の蓄積が必要とされる領域と言える。

1. 目的

本研究では、ワルファリン投与例を比較対照として、ACHD患者に投与されたDOACの有効性と安全性を評価することを目的とする。登録患者を1年間以上フォローアップし、主要評価項目と副次評価項目について評価する。

3. 研究計画

3.1 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究

3.2研究実施期間

研究実施期間：2017年6月～2022年3月

登録期間：2017年6月～2020年3月

観察期間：症例登録日から1年間以上

3.3対象患者

以下の選択基準をすべて満たし，かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を，本研究の対象患者とする．

　3.3.1選択基準

* 1. 日本成人先天性心疾患学会の主導によって作成されたACHD患者のデータベース（JNCVD-ACHD）に登録されている、あるいは登録予定である。
  2. 症例登録時に20歳以上である。
  3. 抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンのいずれか）を服用している。

　3.3.2除外基準

1. 症例登録時に20歳未満である。
2. インフォームド・コンセントが得られない。
3. 1年間の経過観察が不能である。
4. 担当医師が医学上，不適当と判断した場合

4. 症例登録とデータ収集

4.1 症例登録の依頼先

　本研究の症例登録依頼先（研究参加施設）は、成人先天性心疾患対策委員会（循環器内科ネットワーク：JNCVD-ACHD）（2017年8月5日現在　39施設）参加施設とする。

　参加施設の詳細、および、各施設の研究責任者の名称は、JNCVD-ACHD公式ホームページを参照（https://www.jncvd-achd.jp/shisetu.html）。

4.2 データ収集

各施設の研究担当者は、選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を登録し、データの収集を行う。収集されたデータは、各参加施設において診療の過程で取得されたものであり、項目5に挙げる検査データ、診療記録等である。配布された「症例登録票」と「追跡調査票」に、症例登録時に症例登録票を、フォローアップ開始1年後およびその後1年ごとに「追跡調査票」を、それぞれ記載する。

4.3 データ送付先

記載した症例登録票と追跡調査票は、主幹施設である筑波大学に郵送あるいはFAXするか、電子メールでExcelファイルを送信する。

データ送信先：

筑波大学医学医療系循環器内科

石津智子（研究分担者）

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

TEL/FAX: 029-853-3143

メールアドレス: tomoco@md.tsukuba.ac.jp

5. 登録時調査項目/観察項目

　各施設の研究担当者は、登録された全ての患者について、以下の項目を調査する

5.1　登録時調査項目

　症例登録時の調査項目は下記の通りである。配布した症例登録票に調査項目を記載する。

(1)患者情報：

・症例番号　（※1）

・生年月

・年齢

・性別

・身長

・体重

・血圧

・脈拍数

・酸素飽和度（SpO2）

※1 症例番号は、「（各研究参加施設に割り当てられた施設番号) -（登録番号）」とする。施設番号は「表2 施設番号一覧」より選択する。登録番号は、各研究参加施設で調査した患者に1から順番に割り当てることとする。番号の割り当ては、各研究参加施設にて行う。

(2)基礎心疾患　（※2）：

・心疾患診断名

・診断追加情報

・手術情報

※2 これらの情報は、別添の「表1 診断名リスト」に基づいて、選択・収集する

(3)合併症・既往歴：

・染色体異常・症候群　（※3）

・肺高血圧　（※4）

・Eisenmenger化　（※5）

・感染性心内膜炎の既往

・蛋白漏出性胃腸症

・悪性腫瘍　（※6）

・塞栓症の既往

・出血性合併症の既往（※7）

・不整脈　（※8）

・現在の喫煙

・現在の妊娠

・デバイス植込み　（※9）

・チアノーゼ

・残存シャント　（※10）

※3 染色体異常・症候群は、①21トリソミー、②Turner症候群、③22q11.2欠失症候群、④無脾症、⑤多脾症、⑥Marfan症候群、⑦その他の染色体異常や症候群、のいずれかに該当する場合と定義する。

※4肺高血圧は、カテーテル検査あるいは心エコーで肺高血圧と診断された場合（平均肺動脈圧25mmHg以上）と定義する。

※5 Eisenmenger化は、もともと大きな左右短絡を伴う先天性心疾患があり、重度の肺動脈性高血圧が生じた結果、右左短絡及びチアノーゼを生じたものと定義する。

※6 悪性腫瘍は、登録時点から1年以内に診断がなされ治療を行った、あるいは治療中のもの、あるいは初発や再発・転移などで癌が残存しているものと定義する12,13)。

※7 出血性合併症は、6.1 主要評価項目の主要出血イベント（major bleeding)に相当する出血性イベントと定義する。

※8 不整脈は、①発作性上室性頻拍（PSVT）（注：房室結節リエントリーと推定されるもの）、②心房頻拍（AT）（注：切開線に関連するものなどPSVT以外の心房性不整脈）、③心房細動（AF）、④心房粗動（AFL）、⑤非持続性心室頻拍（NSVT）、⑥持続性心室頻拍（sustained VT）、⑦心室細動（VF）、⑧その他不整脈と診断されるもの、のいずれかを満たすものと定義する。心房性期外収縮と心室性期外収縮は今回の調査の対象外とするが、多発性や有症状など臨床的に有意と考えられる場合には「⑧その他」に不整脈の名称とともに記載する。

※9 デバイス植込みは、①ペースメーカ（PM）、②埋込型除細動器（ICD）、③両室ペースメーカ（CRTP）、④両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRTD）、⑤その他のもの、と定義する。

※10 残存シャントは、①修復されていないシャント病変、②術後に残存した修復できなかったシャント病変、③術中に新たに作成されたシャント病変、④離開したパッチなどによるリーク、のいずれかと定義する。左→右、あるいは右→左、がわかる場合には記載する。

(4)NYHA分類

NYHA分類は以下のいずれかを選択する

Ⅰ度　心疾患があるが身体活動の制限に至らない患者。

　　　通常の身体活動では,さほどの心不全症状を惹き起こさない。

Ⅱ度　身体活動の軽度の制限を伴う心疾患の患者｡安静時には苦痛がない。

　　　通常の身体活動が心不全症状を惹き起こす。

Ⅲ度　身体活動の著しい制限を来す心疾患の患者｡安静時には苦痛がない。

通常以下の身体活動が心不全症状を惹き起こす。

Ⅳ度　苦痛なしではいかなる身体活動も行うことのできない心疾患の患者。

　　　安静時にも心不全症状を示す可能性がある。

(5)CHA2DS2-VASc score

CHA2DS2-VASc score14)の構成因子である以下の項目を調査する

・心不全　（※11）

・高血圧　（※12）

・75歳以上

・糖尿病　（※13）

・虚血性脳卒中の既往　（※14）

・血管疾患の既往　（※15）

・65歳～75歳

・女性

※11 心不全は、①心不全に伴う臨床症状を有する、②心エコーやMRIなどで計算された体心室駆出率が40％以下である、③心不全のための投薬を受けている、のいずれかを満たすものと定義する。

※12 高血圧は、①高血圧と診断されている、②高血圧のための投薬を受けている、のいずれかを満たすものと定義する。

※13糖尿病は、①糖尿病と診断されている、②糖尿病のための投薬を受けている、③HbA1c 6.5%以上、のいずれかを満たすものと定義する。

※14 虚血性脳卒中の既往は、①脳梗塞、②一過性脳虚血発作（TIA）、のいずれかの既往を有するものと定義する。

※15 血管疾患の既往は、①冠動脈疾患、②末梢動脈疾患、③大動脈プラーク、のいずれかを満たすものと定義する。

(6)HAS-BLED score

HAS-BLED score15, 16)の構成因子である以下の項目を調査する

・登録時高血圧　（※16）

・腎機能障害　（※17）

・肝機能障害　（※18）

・虚血性脳卒中の既往

・出血既往、あるいは出血素因の存在（※19）

・不安定なINR値 (INR3.5以上のエピソード、TTR 60%以下)（※20）

・65歳以上

・抗血小板薬、あるいはNSAIDsの使用

・アルコール中毒　（※21）

※16 症例登録時点での収縮期血圧（140mmHgあるいは160mmHg以上）

※17 ①透析、②腎移植、③血清Cr 2.26mg/dl以上、のいずれかを満たすものと定義する。

※18 ①慢性肝疾患、②T-Bilが正常上限値の2倍以上、③AST/ALT/ALPが正常上下値の3倍以上、のいずれかを満たすものと定義する。

※19出血素因は、血友病や凝固因子異常症など、易出血傾向を示すと判断される疾患を有する場合と定義する。

※20 不安定なINR値は、登録前1年間における①INR 3.5以上のエピソード、②TTR 60%以下、のいずれかと定義する。TTR（Time in Therapeutic Range）17)は登録前の1年間に測定したINR値のうち治療域（INR 2.0～3.0、70歳以上ではINR 1.6～2.6）に入っていた期間の割合とする。TTRが明らかに60％を下回ると判断される時はこの項目を選択し、具体的なTTRの計算を要する場合は主幹施設である筑波大学に連絡をする（計算用ソフトを配布するか、INRのデータを送付して筑波大学が計算を代行する）。

※21 8単位/週の飲酒歴を有するものと定義。ここでいう1単位とは、純アルコール20gに相当する量。おおよそ、ビールは中瓶1本（500ml）、日本酒は1合（180ml）、ワインは1/4本（約180ml）、ウィスキーはダブル1杯（60ml）、程度に相当する。

(7)血液検査：

血液検査のデータは、症例登録日より以前のもので、一番新しいものを採用する。

・血清ヘモグロビン(Hb, g/dL)

・ヘマトクリット(Ht, %)

・血小板（Plt, ×104/μl）

・血清アルブミン(Alb, g/dL)

・血清クレアチニン（Cr, mg/dl)

・推算糸球体濾過量（eGFR, ml/min/1.73m2)

・BNP(pg/ml)あるいはNTproBNP(pg/ml)

(8)画像所見：

画像所見は、心エコー・心臓MRI・心臓カテーテル検査などのmodalityによって得られたデータから収集する。データは、症例登録日より以前のもので、一番新しいものを採用する。

・体心室機能　（※22）

・体心室morphology　（※23）

・体心室駆出率（%）

・左房容積係数(mL/m2)

・moderate以上の弁逆流　（※24）

・moderate以上の弁狭窄　（※25）

（※22）体心室の全体の動きより、①40%以上、②40%以下、③不明、のいずれかに分類する18)。

（※23）体心室の形態より、①左心室、②右心室、③不明、のいずれかに分類する。

（※24）moderate以上の弁逆流が認められた場合、①体心室の半月弁、②体心室の房室弁、③肺動脈下心室の半月弁、④肺動脈下心室の房室弁、のいずれの弁位に認められたかを選択する（複数回答可）。

（※25）moderate以上の弁狭窄が認められた場合、①体心室の半月弁、②体心室の房室弁、③肺動脈下心室の半月弁、④肺動脈下心室の房室弁、のいずれの弁位に認められたかを選択する（複数回答可）。

(9)内服薬：

内服薬は、症例登録日の時点で服用しているもので、以下の分類のいずれかに該当するものすべてを記録する。

・利尿薬

・抗アルドステロン薬

・ACE阻害薬/ARB

・Ca拮抗薬

・肺血管拡張薬

・ジゴキシン

・β遮断薬

・抗不整脈薬

・抗血小板薬

5.2　観察項目

症例登録日から起算して最低1年間フォローアップを行い、主要評価項目と副次評価項目、ワルファリン症例ではINR値を観察し追跡調査票に記載する。また、可能な範囲において、1年間以上のフォローアップも継続し、その後1年ごとに同様に追跡調査票の記載を行う。期間中の定期的な診察と検査のタイミングについては特に取り決めはなく、日常診療の範囲の中で行う。期間中、観察項目として主要評価項目と副次評価項目の有無につき調査を行い、ワルファリン服用中の患者では、TTR（Time in Therapeutic Range）を調査するために採血から得られたINR値とその検査日を調査する。得られた観察項目のデータは、追跡調査票に記載し、主幹施設である筑波大学に送付する（送付先は項目4を参照）。

6. エンドポイント

6.1 主要評価項目

　主要評価項目は以下の2項目とする。

・血栓塞栓イベント

・主要出血イベント（major bleeding)

1. 血栓塞栓イベント

動脈系・静脈系問わず、新たに発症した血栓塞栓に伴う臨床イベントとする。

1. 主要出血イベント（major bleeding）

新たに発症した出血の臨床イベントとする。major bleedingは、①入院治療を要するもの、②赤血球輸血を要するもの、③Hb 2g/dl以下の低下を呈するもの、のいずれかを満たすもの、とする。

6.2 副次評価項目

　副次評価項目は以下の5項目とする。

・軽微な出血イベント（minor bleeding）

・心腔内血栓

・抗凝固薬内服に伴うその他の有害事象

・抗凝固薬の変更（種類の変更、用量変更、中止）

・追跡中止

・死亡

・入院イベント

(1)出血イベント（minor bleeding）

minor bleedingは、major bleeding以外の全ての出血イベントとする。

(2)心腔内血栓

エコーやCT、MRIなどの画像的手段により心腔内（導管内を含む）の血栓の存在を確認した場合とする。

(3)抗凝固薬内服に伴うその他の有害事象

血栓塞栓イベント、および出血イベント以外の、抗凝固薬内服に起因すると思われる全ての有害事象を対象とする（例：消化器症状、肝機能障害、など）。

(4)抗凝固薬の変更（種類の変更、用量変更、中止）

抗凝固薬の種類や用量、中止などが行われた場合、配付した追跡調査票に、日付と内容を記載する。

(5)追跡中止

通院中断などで追跡が中止となった場合、追跡調査票に、日付と内容を記載する。

(6)死亡

日付とその原因を追跡調査票に記載する。

(7)入院イベント

　　上記(1)～(6)に該当しない、入院を要した全てのイベントについて、日付（入院日）と内容を記載する

7. 目標症例数

7.1　目標症例数

600例

7.2　設定根拠

JNCVD-ACHDデータベースには、2016年9月29日時点で18施設から5854人のACHD患者が登録されている。JNCVD-ACHDデータベース参加施設に本研究の参加を呼びかけ、うち半分の施設が参加に了解したとする。抗凝固療法の施行患者は約20％と推定されるため、目標症例数は約600人と推定した。

8. 統計解析

　選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、登録されたすべての研究対象者を対象とする。患者背景の項目のうち、カテゴリ変数と連続変数について要約統計量（例数、割合（%）、平均値、標準偏差）を算出する。ワーファリン群とDOAC群の比較については、カイ二乗検定、Fisherの正確確率検定、t検定などを用いて解析を行う。

　主要評価項目や副次評価項目に相当するイベントについては、集団ごとの発症率を算出し、Cox比例ハザードモデルなどによる単変量及び多変量解析や、Kaplan-Meier曲線による作図を行う。

9. 倫理

9.1 遵守すべき諸規則

　「ヘルシンキ宣言」（2013年）や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2014年）、並びに関連する諸法規を遵守して本研究を実施する。

9.2倫理委員会の承認

多施設共同研究として、主幹施設である筑波大学病院にて倫理委員会の承認を得る。各研究参加施設は、各施設の倫理委員会で個別に審査を行うか、倫理委員会の設置がない場合には、外部の倫理委員会か筑波大学の倫理委員会のいずれかで代行審議を受けることとする。

9.3 インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントは、同時に配布する同意説明文書を用いて、各施設で取得する。必要に応じて、各施設で配布したサンブルを適宜改変して使用する。

9.4 患者の個人情報とプライバシーの保護

個々の患者の識別や照会には症例番号を使用し、患者の個人情報を保護する（連結可能匿名化）。なお、症例番号と患者識別コード(各研究参加施設における患者IDなど)は対応票を使用し、対応票は各研究参加施設の規定に従って厳重に保管する。データセンターである筑波大学へは、患者のカルテ番号・氏名などの個人情報や、個人を特定できる情報を通知しない。

10. 予想される利益と不利益

本研究を施行することにより、ACHD患者に対するDOACの適応、ワルファリンとの比較による有効性・安全性が明らかになる可能性があることが予想される利益と考えられる。また、本研究の調査項目・観察項目は全て通常の診療の中から得られた情報に基づくものであり、患者に新たに追加される診察や検査はなく、実際的な不利益はないものと考えられる

11. 研究に係る記録の保管

・各研究参加機関（提供元）において、患者から取得した同意文書を提供終了後３年間保管する。

・主幹施設である筑波大学（提供先）において、研究計画書を研究終了後５年間保管する。

・主幹施設である筑波大学（提供先）において、提供を受けた資料・情報自体を研究終了後５年間保管する。

・提供先の研究機関の名称：筑波大学　循環器内科

・提供先の研究機関の研究責任者の氏名：青沼和隆

提供元の機関の名称と研究責任者等：成人先天性心疾患対策委員会（循環器内科ネットワーク：JNCVD-ACHD）（2017年8月5日現在　39施設）。参加施設の詳細、および、各施設の研究責任者の名称は、JNCVD-ACHD公式ホームページを参照（https://www.jncvd-achd.jp/shisetu.html）

・資料・情報の項目：検査データ、診療記録

・資料・情報の取得の経緯：参加施設において診療の過程で取得されたもの

12. 研究実施計画書の変更・改訂

研究実施計画書の変更・改訂が必要と判断された場合には、研究代表者が研究分担者と協議し、倫理審査委員会の承認を得る。変更・改訂の内容については、速やかに各研究参加施設の研究責任者に通知し、各施設の倫理委員会で検討を行い、必要があれば患者にも通知する。

13. 研究結果の公表

患者個人を特定する情報の取り扱いには十分に留意して、研究成果を学会や論文で報告する。主要な結果に関する論文の筆頭著者は、研究代表者、あるいは研究分担者とする。共著者は、研究代表者、研究分担者、症例登録数の多い研究参加施設の協力者、その他発表や論文執筆に貢献した者の中から選出する。

14.研究資金源と利益相反

14.1研究資金源

本研究は、研究分担者である筑波大学医学医療系循環器内科医師・石津智子の運営交付金を用いて行う予定である。

14.2 利益相反

研究代表者と研究分担者等は、本研究の計画、結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反の状況を把握し、倫理委員会および利益相反委員会の審査を受ける。その内容については説明文書に記載し、患者への説明後に本研究への参加の同意を取得する。研究成果の公表の際には、該当する指針を遵守し、自己申告によって正確な状況を開示する。

　なお、本研究の代表者である青沼和隆は、本研究で対象としている薬剤を販売する企業（第一三共株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ファイザー株式会社、バイエル薬品株式会社）より奨学寄附金と講演謝礼を得ており、寄附講座（ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社，日本ライフライン株式会社，日本光電工業株式会社，バイオトロニックジャパン株式会社，東レ株式会社，センチュリーメディカル株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）の所属であるが、研究結果を左右する患者選択やデータ解析には関与せず、収集したデータを意図的に修正できる立場にはない。これらの資金については、研究開始時に筑波大学附属病院利益相反委員会及び臨床研究倫理委員会へ申告して審査を既に受けており、患者説明文書にも同内容を記載済である。

15.研究組織

研究代表者：

筑波大学医学医療系　循環器内科　教授

青沼　和隆

メールアドレス: kaonuma@md.tsukuba.ac.jp

研究分担者：

筑波大学医学医療系　循環器内科　講師

石津　智子

メールアドレス: tomoco@md.tsukuba.ac.jp

筑波大学医学医療系　循環器内科　客員研究員

横浜労災病院　循環器内科・不整脈科　医長

増田　慶太

メールアドレス: masuda-k@umin.ac.jp

なお、本研究は、日本成人先天性心疾患学会学術委員会の研究承認を得ており、日本成人先天性心疾患学会が公認した研究として実施される。また、大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN)の臨床試験登録システム（UMIN-CTR）にも登録済である（UMIN試験ID：UMIN000027808）。

16.参考文献

1) P. Khairy, R. Ionescu-Ittu, A.S. Mackie, M. Abrahamowicz, L. Pilote, A.J. Marelli, Changing mortality in congenital heart disease, J. Am. Coll. Cardiol. 56 (2010) 1149–1157.

2) T. van der Bom, A.C. Zomer, A.H. Zwinderman, F.J. Meijboom, B.J. Bouma, B.J. Mulder, The changing epidemiology of congenital heart disease, Nat. Rev. Cardiol. 8 (2011) 50–60.

3) A. Hoffmann, P. Chockalingam, O.H. Balint, et al., Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease, Heart 96 (2010) 1223–1226.

4) Heidendael JF, Bokma JP, de Groot JR, et al. Weighing the risks: Thrombotic and bleeding events in adults with atrial arrhythmias and congenital heart disease. Int J Cardiol. 2015;186:315-320.

5) Masuda K, Ishizu T, Niwa K, et al. Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. Int J Cardiol. 2017.

6) Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, et al. Anticoagulation Therapy in Congenital Heart Disease (TACTIC) investigators and the Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. Int J Cardiol. 2016 ;223:729-735.

7) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（JCS2009）

8) Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al. Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. J Am Coll Cardiol. 2011 ;58:645-651.

9) Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013 ;128:2622-2703.

10) Pujol C, Niesert AC, Engelhardt A, et al. Usefulness of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. Am J Cardiol. 2016 ;117:450-455.

11) Cheng K, Harrogate S, Orchard E. The Use of Novel Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease: A Single Center Experience. Am J Cardiol. 2016 ;117:312-313.

12) Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. Am J Med. 2017; pii:S0002-9343(17)30713-1.

13) van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, at al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. Thromb Haemost. 2015;114:1268-76.

14) Lip GY, 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;137:263-272.

15) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-1100.

16) Okumura K, Inoue H, Atarashi H, et al. Validation of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. Circ J. 2014;78:1593-1599.

17) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69:236-239.

18) Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2016;37:1419-1427.