

氏名（本籍）	橋本 明幸（東京都）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 344 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	医療情報データベースを用いた静脈血栓塞栓症の再発リスク評価のための薬剤疫学研究
論文審査委員	（主査）教授 杉浦 宗敏 教授 益山 光一 教授 下枝 貞彦

療情報データベースを用いた静脈血栓塞栓症の再発リスク評価のための薬剤疫学研究

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）は、主に下肢の深部静脈に形成された病的血栓による深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）と、その静脈血栓が遊離して肺動脈を閉塞することで生じる肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism：PE）の総称である。VTE は欧米において虚血性心疾患、脳血管障害に次ぐ致命的な 3 大血管疾患に位置づけられる。一方、わが国では VTE は稀な疾患と考えられ、認知度は高くなかったが、近年発症者数は年々著しく増加している。その原因として生活習慣の欧米化、高齢社会の到来、癌罹患患者の増加に加え、本疾患に対する認知度向上とともに、診断機器の性能改善による診断率向上などが考えられている。

VTE の薬物療法の中心は抗凝固療法であり、未分画ヘパリンとワルファリンの組み合わせが長く使用されてきた。欧米では、用量調節の必要がない低分子ヘパリンが標準治療とされてきたが、わが国では VTE の治療に対しては現在も保険適応はない。しかし、2014 年には、経口直接作用型 Xa 阻害薬（direct oral anticoagulant: DOAC）であるエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン（Fig. 1）が相次いで承認され、VTE への保険適応を有し使用が可能となった。DOAC は血液検査のモニタリングによる用量調節を行う必要がなく薬物相互作用が少ないなどの利点を有している。また、大規模臨床試験においてヘパリン・ワルファリンの標準治療との比較で頭蓋内出血などの出血合併症が有意に少ないことが報告され、海外主要ガイドラインや国内の肺塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドラインにおいて、VTE の初期・維持治療における DOAC 使用が推奨されている。（Fig. 2）

DOAC の登場からおよそ 10 年が経過した現在、国内でも VTE に対する DOAC の使用経験

が蓄積されてきた。しかし、臨床試験で除外された条件下での VTE に対する DOAC 治療の臨床的評価は未だ明確ではない。このような臨床試験より得られる情報の限界点は Five toos として広く知られている。こうした限界を薬剤の市販後に克服する調査や試験を行うなど情報を補完することが重要とされているが、近年は Real world data (RWD) を利用した薬剤疫学研究に期待が寄せられている。

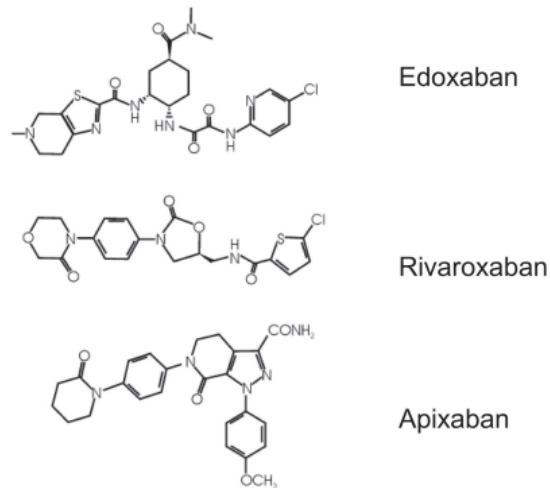


Fig. 1. Direct oral anticoagulants, available for Japanese clinical practice

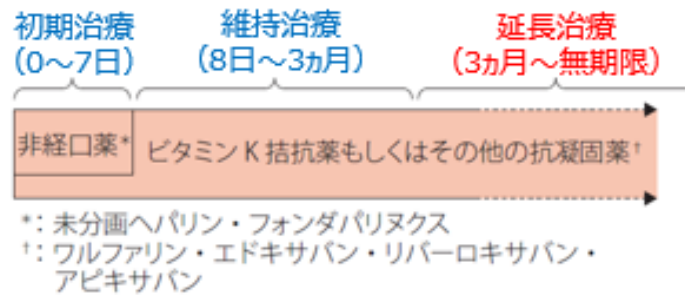


Fig. 2. Duration of anti-coagulation for VTE treatment

第1章 静脈血栓塞栓症における直接経口抗凝固薬の延長治療による再発抑制効果に関する検討

わが国の VTE 診療ガイドラインにおいて DOAC の延長治療の目的は、維持治療後の再発を予防することであるが延長治療についての十分なエビデンスはまだないとされている。そのため、日常診療下における初発 VTE 患者の DOAC の延長治療の再発抑制効果を評価し、VTE 再発の危険因子について考察することを目的として医療情報データベースを利用した後方視的観察研究（コホート研究）を実施した。

医療情報データベースとして、メディカル・データ・ビジョン（MDV）のデータベースを用い、2014 年 10 月から 2018 年 9 月までに、入院契機病名に VTE（ICD-10 コード：I26, I80, I82）を有する患者を抽出し、選択・除外基準を適用した。VTE の画像診断の実施および急性期治療を伴う再入院をイベント発生（再発）、最大 1.5 年間の観察期間を設け、比例ハザードモデルを用いた Cox 回帰分析で比較した。DOAC に特徴的な副作用である出血発生状況は部位別（脳出血、消化管出血、呼吸器出血、腎・尿路出血）の発生割合について比較を行った。

選択・除外基準を適用し最終的に 4,010 例が本研究の解析対象となった（Fig. 3）。延長治療の有無別で有意となった患者背景因子は、年齢、性別（女性）、ADL 低値、癌、うっ血性心不全、重篤な感染症、脳血管障害、肝機能障害、骨折、抗血小板薬使用、抗精神病薬使用であった。Cox 回帰分析による両群間の再発に関するハザード比に有意な差は認められなかった（Table1）。出血の発生割合は、腎・尿路出血のみ、延長治療群で有意に出血の発現割合が高かった（Table2）。

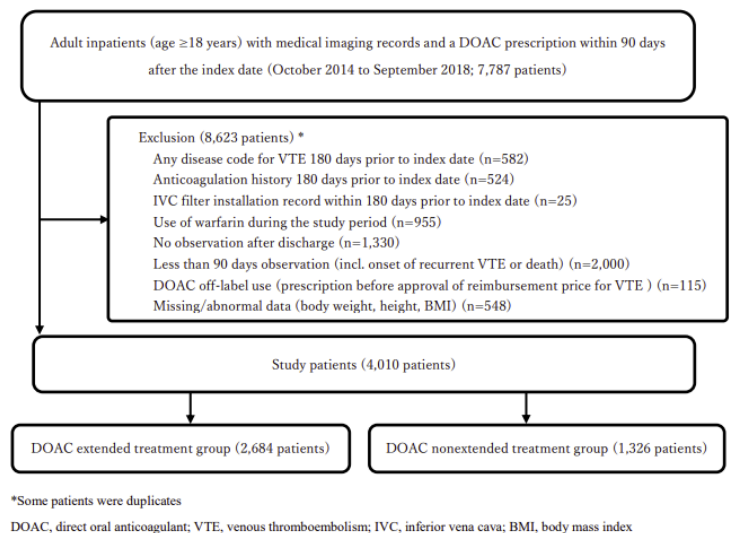


Fig. 3. Patient selection

Table 1. Hazard ratio calculated by Cox regression for VTE recurrence

Type of analysis	Hazard ratio	95% CI	P-value
Unadjusted analysis	1.31	0.81-2.12	0.2762
Adjusted analysis	1.25	0.76-2.05	0.3720
IPTW analysis 1	1.32	0.81-2.15	0.2579
IPTW analysis 2	1.33	0.82-2.16	0.2498

CI, confidence interval; IPTW, Inverse probability treatment weighting

Table 2. Incidence proportion of bleeding (Days 91–548)

Type of bleeding: N (%)	Extended treatment (N=2,684)	Nonextended treatment (N=1,326)	P-value
Intracranial bleeding	79 (2.94)	51 (3.85)	0.1341
Gastrointestinal bleeding	57 (2.12)	30 (2.26)	0.7774
Respiratory bleeding	27 (1.01)	6 (0.45)	0.0546
Renal/Urinary tract bleeding	37 (1.39)	9 (0.68)	0.0405*
Total**	189 (7.04)	95 (7.16)	0.8868

*p<0.05 **Some patients were duplicates

本研究結果より、実臨床下では VTE に対する DOAC の延長治療群および非延長治療群の両方で VTE 再発率が同程度、かつ部位別出血も腎・尿路出血を除き他の部位では同程度であったことから、VTE に対する治療および再発予防効果と抗凝固作用を有する薬剤としての出血リスクの両面を考慮したコントロールが行われ、すなわちリスク・ベネフィット評価が適切に行われていることが示唆された。

第 2 章 抗精神病薬服用による静脈血栓塞栓症再発リスクの評価

2010 年初頭、欧州にて抗精神病薬 (AP) 使用に伴う VTE 発症リスクが提言され、わが国でも AP の重大な副作用に VTE が追加され添付文書の一斉改正が行われた。その後、AP と VTE の関係性を評価した観察研究が海外を中心に行われ、近年複数のシステマティックレビューが公表されている。しかしレビューに含まれるわが国での研究は 2013 年以前に収集された情報による報告であり、その後の報告事例はない。そのため、本研究では VTE 患者において、AP 投与による VTE 再発リスクを評価し、その要因の探索を目的とし、後方視的観察研究 (横断研究) を実施した。

MDV のデータベースを用い、入院契機病名に VTE を有する 18 歳以上の患者を対象に VTE 再発のイベント発生件数を集計した。イベント発生については各種共変量 (年齢、性別、BMI、喫煙歴、併存疾患、骨折、手術、リスク薬の使用、抗凝固薬の使用、AP の使用、精神疾患の有無、14 日を超える AP 使用) による多変量解析を行い、イベント発生要因について評価を行った。

選択・除外基準を適用し最終的に 8,960 例が解析対象となり (Fig. 4)、VTE 再発の有無別に有意となった患者背景因子は、年齢、喫煙歴あり、Charlson 併存疾患指数(CCI)1 以上、骨折あり、手術あり、抗凝固薬の使用、14 日を超える AP 使用であった。VTE 再発に与える要因として有意となった因子は、年齢、併存疾患、骨折、手術、抗凝固薬の服用、14 日を超える AP 使用であった (Table3)。

本研究では VTE の既往を有する患者において若年者 (65 歳未満) は高齢者 (65 歳以上 75 歳未満) および後期高齢者 (75 歳以上) に対して VTE の再発リスクが高かった。また、VTE 既往を有する患者における 14 日超の AP 投与は VTE の再発リスクが高かった。そのため VTE の既往のある若年者および VTE 発症後に AP が長期に使用される患者においては VTE 再発を注意深く観察されるべきと考えられた。

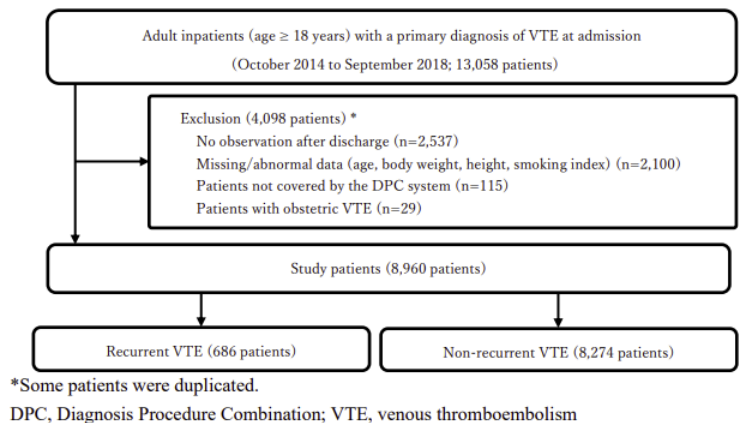


Fig. 4. Patient selection

Table 3. Multivariable logistic regression for VTE recurrence

	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	
Age (%) , years				High-risk drugs use (%)	1.15	0.66–2.02	0.62
<65	Ref			Anticoagulant use (%)	2.25	1.46–3.48	0.01*
65–75	0.81	0.66–0.99	0.04*	Antipsychotic use (%)			
≥75	0.77	0.64–0.94	0.01*	None	Ref		
Female (%)	0.98	0.82–1.18	0.85	Phenothiazine	0.75	0.46–1.22	0.25
BMI (%) , kg/m2				Butyrophenone	0.91	0.56–1.50	0.72
<18.5	Ref			Benzamide	1.79	0.60–5.38	0.30
18.5–25	0.82	0.62–1.09	0.18	SDA	0.92	0.56–1.52	0.75
≥25	0.95	0.71–1.27	0.73	MARTA	0.71	0.39–1.30	0.27
Smoking history (%)	1.12	0.93–1.37	0.23	DPA	2.23	0.80–6.24	0.13
CCI score (≥1) (%)	0.68	0.58–0.81	<0.01*	Multiple APs	0.81	0.52–1.26	0.35
Fracture (%)	0.49	0.26–0.94	0.03*	Psychiatric disease (%)	1.12	0.90–1.40	0.30
Surgery (%)	1.39	1.18–1.65	0.01*	AP prescription (>14 days) (%)	1.56	1.04–2.34	0.03*

*: P<0.05; DPA, dopamine partial agonist; MARTA, multi-acting receptor-targeted antipsychotics; OR, odds ratio; SDA, serotonin-dopamine antagonist

【総括】

本研究結果は VTE 診療ガイドラインが勧める延長治療が必要な患者には DOAC の延長治療を推奨するという、DOAC の延長治療を支持するものとなった。日本を含むいくつかの国において DOAC は VTE の治療が承認されており、VTE 再発予防と出血のリスク・ベネフィット評価が行われながら使用されている。VTE 再発のハイリスク患者における DOAC 延長治療がもたらす長期予後向上への期待が寄せられる。また、日本人患者における AP と VTE 再発との関連を検討した情報は極めて限られていたが、本研究結果より VTE 既往のある若年者において VTE 再発に注意を要すること、14 日を超える AP 投与が VTE 再発に関連があることが示唆された。日本における薬剤疫学研究の実施が限られる当該疾患領域において、海外のメタアナリシスの結果を支持しうる結果が得られた。本疾患領域における薬剤疫学研究がさらに進み、AP 投与が必要な患者に適切な投与方法が選択され治療が行われることが望まれる。

【研究結果の掲載誌】

1. [H. Hashimoto](#), S. Imai, A. Kiyomi, M. Sugiura; Effectiveness and safety of extended treatment with direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in Japan: A retrospective cohort study using claims data. *Thrombosis Update* 8 (2022) 100113
2. [H. Hashimoto](#), S. Imai, R. Yamashita, A. Kiyomi, M. Sugiura; Association of antipsychotic drugs with the risk of recurrent venous thromboembolism: A retrospective study of data from a Japanese inpatient database. *Drugs – Real World Outcomes Original Research Article Open access* Published: 28 November 2023 (2023) <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00401-2>

【論文審査の結果の要旨】

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism : VTE）は主に下肢の深部静脈に形成された病的血栓による深部静脈血栓症（deep vein thrombosis : DVT）とその静脈血栓が遊離して肺動脈を閉塞することで生じる肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism : PE）の総称であり、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害に次ぐ致死的な3大血管疾患に位置づけられる。VTEの薬物療法の中心は抗凝固療法であるが、2014年以降経口直接作用型Xa阻害薬（direct oral anticoagulant: DOAC）が相次いで市販され、海外や国内のガイドラインにおいてVTEの初期・維持治療におけるDOAC使用が推奨されている。橋本明幸氏の博士学位申請論文は、VTEの薬物治療におけるDOACの臨床的評価についてReal world data（RWD）を利用した薬剤疫学研究により明らかにすることを目的とした研究である。

第1章では、初発VTE患者のDOAC延長治療の再発抑制効果を評価しVTE再発の危険因子を考察することを目的として医療情報データベースのメディカル・データ・ビジョン（MDV）を利用して、後方視的観察研究（コホート研究）を実施した。解析対象となった4010例においてDOACの延長治療群と非延長治療群で、年齢、性別（女性）、ADL低値、癌、うっ血性心不全、重篤な感染症、脳血管障害、肝機能障害、骨折、抗血小板薬使用、抗精神病薬使用が有意な患者背景因子であった（ $p<0.05$ ）。一方、Cox回帰分析による両群間の再発に関するハザード比には有意な差は認められなかった。以上から、実臨床下においてDOACのVTEに対する投与は治療および再発予防効果と有害事象の出血リスクとの両面を考慮したコントロールがなされており、リスク・ベネフィット評価が適切に行われていることが示唆された。

第2章では、2010年初頭に欧州で抗精神病薬（AP）使用に伴うVTE発症リスクが注意喚起され、日本でもAPの重大な副作用にVTEが追加され各薬剤の添付文書の一斉改正が行われたが、国内でのAP投与とVTE発症リスクに関する研究は2013年以前に収集された情報による報告のみである。同様にMDVのデータベースを利用して、VTE患者においてAP投与によるVTE再発リスクを評価し、その要因の探索を目的とした後方視的観察研究（横断研究）を実施した。2014年10月から2018年9月の期間でVTEを有する18歳以上の患者を対象に選択・除外基準を適用した。解析対象となった8960例においてVTE再発の有無で、年齢、喫煙歴あり、Charlson併存疾患指数(CCI)1以上、骨折あり、手術あり、抗凝固薬の使用、14日を超えるAP使用が有意な患者背景因子であった（ $p<0.05$ ）。また、VTE再発に与える要因として、年齢、併存疾患、骨折、手術、抗凝固薬の服用、14日を超えるAP使用が有意な因子であった（ $p<0.05$ ）。国内においてAPとVTE再発との関連を検討した情報は極めて限られていたが、本解析からVTEの既往のある若年者およびVTE発症後にAPが長期に使用される患者においてはVTE再発に注意深い観察が必要であることが示唆された。

以上のように、橋本氏は日本における臨床研究の実施が限られる当該疾患領域（VTE）の薬物治療においてDOACの臨床的評価を行う際にReal world data（RWD）を利用した薬学疫学研究が有効であることを明らかとした。

以上から、本論文は博士（薬学）学位論文として相応しい内容を有するものと判断した。

以 上