

タカセ トモキ

氏名(本籍)	高瀬 友貴 (大阪府)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論博第 45 号
学位授与年月日	2021 年 2 月 25 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 2 項該当者
学位論文の題名	抗凝固療法における薬物相互作用および出血リスク因子に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 江本 憲昭 副 査 教 授 加藤 郁夫 副 査 教 授 力武 良行 副 査 教 授 大河原 賢一

論文内容の要旨

緒言

抗凝固薬は、全身性の血栓塞栓症の予防または治療に用いられる。現在、経口抗凝固薬には、ビタミン K 拮抗薬と直接経口抗凝固薬(DOAC)の 2 種類があり、疾患に応じて選択される。ビタミン K 拮抗薬として本邦で唯一使用可能であるワルファリンは、抗凝固作用に個人差があり、食物や他の薬剤との相互作用も多いため、抗凝固作用の指標である **prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)** をモニタリングしながらその都度投与量を調整する必要がある。一方、DOAC は比較的新しい経口抗凝固薬で、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンおよびエドキサバンの 4 種類がある。DOAC はワルファリンと比較して、同等以上の有効性を有すること、副作用で特に問題となる重篤な出血性合併症のリスクが低いこと¹⁾、食物や他の薬剤との相互作用が少ないことが特徴である。しかし、ワルファリンと異なり、DOAC の抗凝固作用において確立されたモニタリング法はなく、各薬剤の投与量は体重や腎機能、P-糖蛋白質(P-gp)を阻害する薬剤の併用などで規定された減量基準に従って、数種類の固定された用量の中から選択される²⁻⁵⁾。

これら抗凝固薬の共通の副作用である出血性合併症として、特に致死的な出血性合併症の発症を予防することが重要である。ワルファリンについては、これまで他の薬剤との薬物相互作用が多数報告されているが⁶⁾、その情報は十分ではない。その一つに集中治療室(ICU)に入室中の重症患者における治療が挙げられる。このような重症患者では、バイタルサインが不安定でかつ多数の併用薬があり、通常よりもワルファリンの作用に影響を与える因子が多い。そこで、これら影響因子のうちの1つを薬物相互作用の観点から明らかにすることで、出血性合併症の発症予防に貢献できると考えた。一方、DOAC はワルファリンと比較して簡便に投与量が決定でき、大出血のリスクも低いという利点があるが、出血性合併症で救急治療を要する例は少なからず存在する。そ

のため、出血性合併症を予防するには、その発症に影響を与える因子と出血との関連を評価することが必要である。DOAC の一つであるエドキサバンの減量基準では、減量基準に関わる因子数に関わらず、因子の有無によって1段階のみの減量が考慮される⁵⁾。しかしながら理論上、減量基準に関わる因子が多い患者では出血リスクがより高くなると考えられるが、その評価は定まっていない。減量基準に関わる因子と出血リスクとの関連を明らかにし、加えて、減量基準に関わる因子以外の、潜在的な出血のリスク因子を明らかにすることで、さらに出血性合併症の発症を抑制できる可能性があると考えた。

そこで本研究では、心臓手術後の ICU 入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用に対するアミオダロン短期静脈内投与の影響について評価した。また、エドキサバン投与患者における減量基準に関わる因子数と出血リスクの関連を評価した。さらに、エドキサバン投与患者における出血のリスク因子を解析した。

第 1 章 心臓手術後の集中治療室入室患者におけるワルファリンの抗凝固作用に及ぼすアミオダロン短期静脈内投与の影響

ワルファリンは、心臓弁膜症の手術後の血栓塞栓症予防に必要な経口抗凝固薬である。心臓手術後は心房細動が約 30%の割合で発症すると言われており、その治療としてアミオダロンを短期間静脈内投与することが多い。しかし、アミオダロンは薬物相互作用を介してワルファリンの抗凝固作用を増強し、出血リスクを増大させることが知られている。これまで、ワルファリンとアミオダロンの薬物相互作用に関するエビデンスは、これら2剤の長期経口投与における報告に基づいている。しかし、ワルファリンと静脈内投与したアミオダロンとの薬物相互作用はほとんど報告されていない。中でも、ICU 入室患者におけるワルファリンと短期静脈内投与したアミオダロンとの薬物相互作用は過去に報告がない。そこで本章では、抗凝固薬であるワルファリンの薬物相互作用に着目し、心臓手術後の ICU 入室患者を対象に、ワルファリンの抗凝固作用に対するアミオダロン短期静脈内投与の影響についてレトロスペクティブに評価した。

対象・方法

神戸市立医療センター中央市民病院(以下、当院)において、2011～2017 年に心臓手術前後にワルファリンが投与された患者のうち、心臓手術後かつ ICU 入室後にアミオダロンが急速静脈内投与された患者群をアミオダロン群(n = 11)、アミオダロンが投与されなかった患者群を対照群(n = 15)とした。評価対象期間は、アミオダロン群はアミオダロンの初回静脈内投与から、対照群は心臓手術後からそれぞれ 15 日間とした。対象者の年齢、性別、ワルファリンおよびアミオダロンの適応疾病と投与量、PT-INR、手術の適応疾病について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。ワルファリンの抗凝固作用に対するアミオダロン短期静脈内投与の影響は、PT-INR をその測定前日のワルファリンの投与量で除した PT-INR/dose を用いて評価した⁷⁾。なお、手術前のワルファリンの投与量、PT-INR および PT-INR/dose は、ワルファリンが長期間投与され、各々が安定した時期の値をベースライン値として評価した。

結果・考察

アミオダロン群と対照群において、ワルファリンの投与量および PT-INR のベースライン値に有意な差はなかった。心臓手術前後における PT-INR の平均値は、対照群 (2.27 ± 0.58 vs 2.25 ± 0.47 , $P = 0.912$, Fig. 1 A) およびアミオダロン群 (2.13 ± 0.58 vs 2.29 ± 0.50 , $P = 0.643$, Fig. 1 A) で有意な差はなかった。一方、心臓手術前後における PT-INR/dose の平均値は、対照群 (0.86 ± 0.36 vs 1.11 ± 0.56 , $P = 0.108$, Fig. 1 B) およびアミオダロン群 (0.92 ± 0.45 vs 1.54 ± 0.62 , $P < 0.05$, Fig. 1 B) であり、PT-INR/dose は対照群では有意な差はなかったが、アミオダロン群ではアミオダロン投与後で有意に高かった。アミオダロン投与後から PT-INR/dose が最高値に達するまでの日数の中央値は 5 日だった。以上の結果から、心臓手術後 ICU 入室中のワルファリン使用者では、アミオダロン静脈内投与数日後に PT-INR が上昇することが示唆された。これら薬物相互作用による出血性合併症を予防するためには、心臓手術後アミオダロンが静脈内投与された後、ワルファリンの投与量を慎重に調節することが必要であると考えられた。

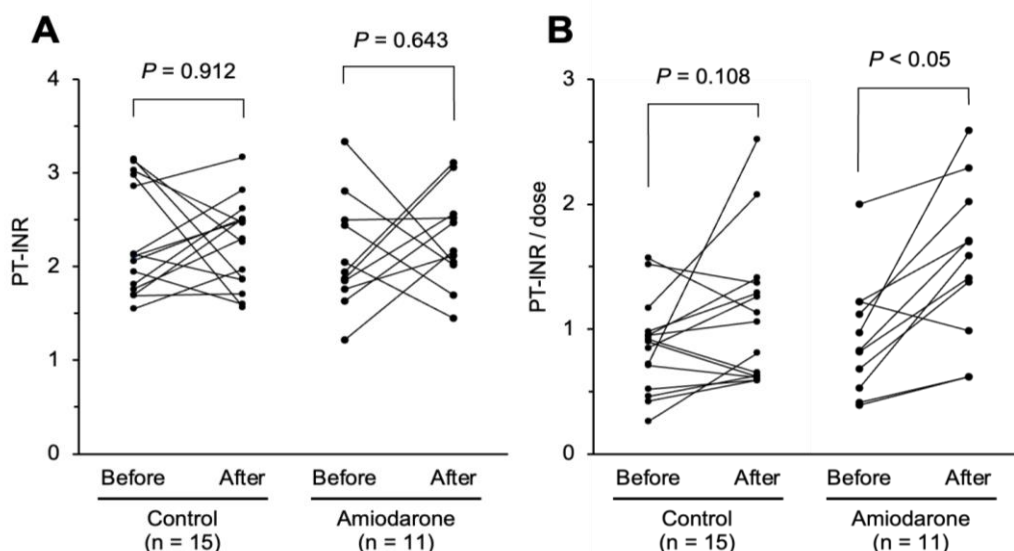


Fig. 1 心臓手術前後の PT-INR (A) および PT-INR/dose (B) の変化

対照群 (n = 15) およびアミオダロン群 (n = 11) における PT-INR (A)、PT-INR/dose (B) の変化を示す。Before は心臓手術前のベースライン値、After は対象期間中における最高値を示す。太字棒線部分は各群の中央値を示す。

第 2 章 エドキサバン投与患者における減量基準に関わる因子数と出血リスクとの関連

DOAC は過剰な抗凝固作用の発現による出血を抑制するために、各薬剤でそれぞれ減量基準が設定されている。DOAC のうち、エドキサバンは 3 つの減量基準に関わる因子 [クレアチニンクリアランス (Ccr) 15~50 mL/分、体重 60 kg 以下、P-gp の阻害作用を有する薬剤の併用] があり⁸⁾、これらの因子はエドキサバンの血中濃度を上昇させ出血リスクを増大させる⁹⁾。そのため、減量基準に関わる因子を 1 つ以上有する心房細動や静脈血栓塞栓症の患者では、エドキサバンの投与量を通常用量の 60 mg/日から 30 mg/日へ 1 段階のみ減量することが推奨されている⁸⁾。しかし、減量基準に関わる因子を複数有する患者では、減量基準に関わる因子が 0 または 1 つの患者と

比較して、潜在的に出血リスクが上昇する可能性がある。現行では画一的に 1 段階のみ減量して 30 mg/日を投与することが推奨されているが、その妥当性は十分評価されていない。そこで本章では、現行のエドキサバンの減量基準に着目し、減量基準に関わる因子数と出血リスクの関連についてレトロスペクティブに評価した。

対象・方法

当院において、2015～2017年にエドキサバン 30 mg/日が投与された患者 198 名を対象とした。対象者の年齢、性別、体重、既往歴、出血性合併症の有無、併用薬および検査値について、電子カルテを用いて調査した。主要評価項目は、出血性合併症の発症率と減量基準に関わる因子数の関連とした。出血性合併症は、(a) major bleeding、(b) clinically relevant non-major bleeding、(c) minor bleeding の 3 種類に分類して評価した¹⁰⁾。調査期間はエドキサバン 30 mg/日の投与開始後から major bleeding 発症までの 1 年間とした。

結果・考察

全対象者 198 名のうち、体重 60 kg 以下の患者は 156 名 (78.8%)、Ccr 15～50 mL/分の患者は 54 名 (27.3%)、P-gp の阻害作用を有する薬剤を併用していた患者は 22 名 (11.1%)、減量基準に関わる因子を 3 つ有する患者は 10 名 (5.1%) だった。また、エドキサバンの適応疾病のうち、深部静脈血栓症が 79 名 (39.9%) で最も多かった。major bleeding の発症率は、減量基準に関わる因子数 0、1、2 および 3 で、それぞれ 0% (0/27)、1.7% (2/120)、7.3% (3/41) および 20.0% (2/10) であり、減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇した (Fig. 2)。

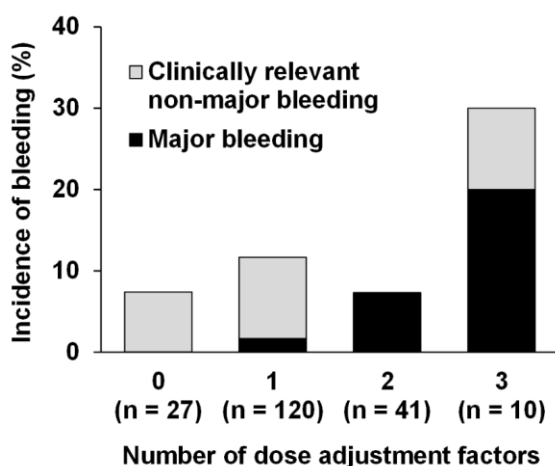


Fig. 2 減量基準に関わる因子数別における major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の発症率
各群の全対象者数を下部に示す。

Kaplan-Meier 法による減量基準に関わる因子数別の major bleeding および clinically relevant non-major bleeding の累積発症率を評価した結果、major bleeding の累積発症率において 3 群間に有意な差が認められた (Fig. 3 A, $P = 0.001$)。

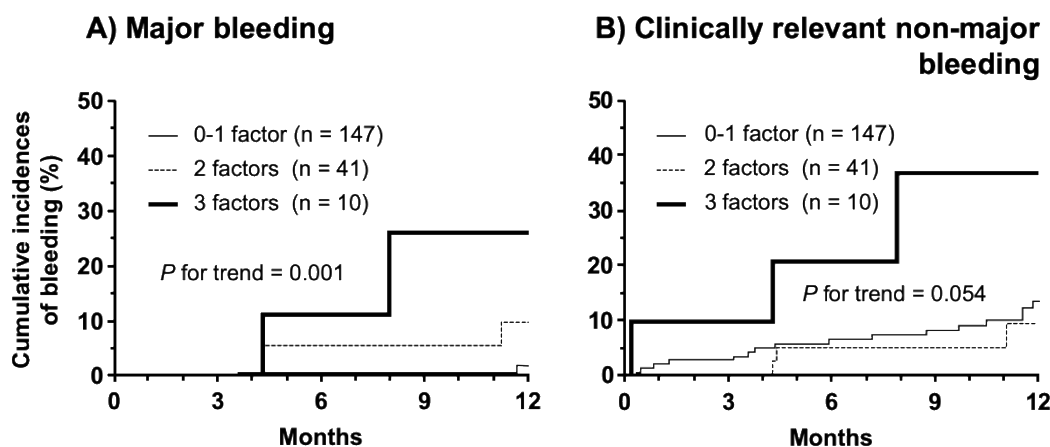


Fig. 3 減量基準に関わる因子数別の major bleeding (A) および clinically relevant non-major bleeding (B) の累積発症率 (Kaplan-Meier 法)
 減量基準に関わる因子数: 細線, 0-1; 点線, 2; 太線, 3

Cox 比例ハザード解析による減量基準に関わる因子数別の major bleeding の発症リスクを評価した結果、減量基準に関わる因子数が 3 つの患者群における major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して有意に高かった[hazard ratio (HR): 17.70, 95% confidence interval (CI): 2.12-147.70, $P = 0.012$]。また、減量基準に関わる因子数が 2 つの患者群における major bleeding の発症リスクは、減量基準に関わる因子数が 0 または 1 つの患者群と比較して有意ではないが、高い傾向にあった (HR: 5.80, 95% CI: 0.96-44.05, $P = 0.055$)。

Table 1. major bleeding 発症のハザード比

Number of dose adjustment factors	Major bleeding		
	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i> -value
0-1	1.00 (reference)	-	-
2	5.80	0.96-44.05	0.055
3	17.70	2.12-147.70	0.012

CI: confidence interval

以上の結果から、エドキサバン 30 mg/日が投与された患者のうち、減量基準に関わる因子を複数有する者は出血性合併症の発症リスクが高いことが明らかとなった。そのため、安全性に関して現行の 1 段階のみの減量が規定された減量基準は不十分であり、さらなる減量用量の規定が必要であることが示唆された。

第3章 エドキサバン投与患者における出血リスク因子の解析

抗凝固療法における安全性を最大限に高めるためには、副作用である出血性合併症のリスク因子を特定することが重要である。これまで、ビタミン K 拮抗薬や DOAC の投与時の出血リスク因子として、貧血、加齢、腎機能障害、抗血小板薬の併用、出血の既往歴および人種差が報告されている¹¹⁻¹³⁾。しかし、これらの報告のほとんどは、日本人を含む東アジア人よりも体格の大きい欧米人を対象としたものである。ワルファリンや DOAC 投与患者における頭蓋内出血の発症リスクは、非アジア人よりもアジア人の方が高く、出血リスク因子も人種間で異なる可能性がある。これまで、東アジア人における DOAC の安全性に関する報告は少なく、中でも日本人のエドキサバン投与患者のみを対象とした出血リスク因子に関する報告はない。そこで本章では、日本人のエドキサバン投与患者における出血リスク因子についてレトロスペクティブに評価した。

対象・方法

当院において、2015～2017年にエドキサバン 30 mg/日が投与された患者 198名を対象とした。対象者の年齢、性別、体重、既往歴、出血性合併症の有無、併用薬および検査値について、電子カルテを用いて調査した。すべての変数はエドキサバン投与前のベースライン値として評価した。出血性合併症は、第2章と同様に (a) major bleeding、(b) clinically relevant non-major bleeding、(c) minor bleeding の3種類に分類して評価した¹⁰⁾。また、major bleeding および clinically relevant non-major bleeding は併せて clinically relevant bleeding として定義した¹⁴⁾。主要評価項目は、エドキサバン 30 mg/日の投与患者における major bleeding のリスク因子とした。調査期間はエドキサバン 30 mg/日の投与開始後から major bleeding 発症までの1年間とした。

結果・考察

major bleeding の発症率は 3.5% (7/198) だった。Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析の結果、major bleeding の発症とヘモグロビン低値 ($P = 0.002$)、および Ccr 低値 ($P = 0.020$) が有意に相関していた (Table 2)。同様に、clinically relevant bleeding の発症とヘモグロビン低値 ($P = 0.006$)、および Ccr 低値 ($P = 0.044$) が有意に相関していた (Table 3)。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、ヘモグロビン低値のみが major bleeding ($P = 0.008$, Table 2) および clinically relevant bleeding ($P = 0.013$, Table 3) の発症と有意に相関していた。

Table 2. major bleeding のリスク因子解析

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Low baseline hemoglobin levels (per 1 g/dL decrease)	1.82	1.23-2.78	0.002	1.67	1.14-2.56	0.008
Low baseline Ccr (per 10 mL/min decrease)	1.67	1.11-2.87	0.020	1.48	0.97-2.56	0.073
Concomitant use of antiplatelet	2.30	0.45-11.90	0.319			
History of bleeding	1.93	0.23-16.02	0.543			
Age (per 10 years increase)	1.48	0.74-3.11	0.242			

CI: confidence interval, Ccr: creatinine clearance, HR: hazard ratio

Table 3. clinically relevant bleeding のリスク因子解析

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Low baseline hemoglobin levels (per 1 g/dL decrease)	1.35	1.09-1.67	0.006	1.31	1.06-1.62	0.013
Low baseline Ccr (per 10 mL/min decrease)	1.22	1.00-1.50	0.044	1.19	0.97-1.50	0.101
Concomitant use of antiplatelet	1.61	0.60-4.38	0.347			
History of bleeding	1.14	0.27-4.86	0.864			
Age (per 10 years increase)	1.10	0.82-1.63	0.528			

CI: confidence interval, Ccr: creatinine clearance, HR: hazard ratio

出血性合併症の発症率とヘモグロビン値の関連を Fig. 4 に示す。出血性合併症の発症率を、ヘモグロビン値の四分位別、すなわち第1四分位群を Q1 群 (≤ 10.7 g/dL)、第2四分位群を Q2 群 (10.8-12.1 g/dL)、第3四分位群を Q3 群 (12.2-13.1 g/dL)、第4四分位群を Q4 群 (>13.1 g/dL) として比較した。major bleeding および clinically relevant bleeding の発症率は、Q1 群、Q2 群、Q3 群、Q4 群でそれぞれ 8.0%、3.8%、2.1%、0% (Fig. 4A)、および 22.0%、9.6%、8.5%、4.1% (Fig. 4B) だった。

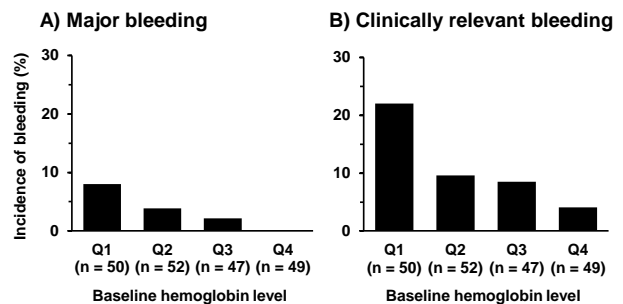


Fig. 4 major bleeding (A) および clinically relevant bleeding (B) の発症率とベースラインのヘモグロビン値の関連

ベースラインのヘモグロビン値は、四分位で4群に層別化した(Q1, ≤ 10.7 g/dL; Q2, 10.8-12.1 g/dL; Q3, 12.2-13.1 g/dL; Q4, >13.1 g/dL)

た。

以上の結果から、日本人のエドキサバン投与患者において、ベースラインのヘモグロビン低値が **major bleeding** および **clinically relevant bleeding** 発症のリスク因子であることが示唆された。これら臨床的に問題となる出血性合併症の発症率を低下させるには、ベースラインのヘモグロビン値を慎重にモニタリングすることが重要であると考えられる。

総括

本研究では、抗凝固療法における薬物相互作用と出血のリスク因子に関する評価を行った。その結果、以下の結論を得た。

1. 心臓手術後の ICU 入室患者において、ワルファリンの抗凝固作用はアミオダロン静脈内投与数日後に増強されることが示された。
2. エドキサバンの投与患者における **major bleeding** の発症リスクは、減量基準に関わる因子数の増加に伴い上昇することが示された。
3. 日本人のエドキサバン投与患者において、ベースラインのヘモグロビン低値が **major bleeding** および **clinically relevant bleeding** 発症のリスク因子であることが示された。

以上、本研究の成果は、今後の抗凝固療法に伴う出血性合併症の予防に対して有用な情報の一つになると考える。

参考文献

- 1) Wang K. L., Lip G. Y., Lin S. J., et al., Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis, *Stroke*, 2015, **46**, 2555-2561.
- 2) Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1139-1151.
- 3) Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N., et al., Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study, *Circ J*, 2012, **76**, 2104-2111.
- 4) Granger Christopher B., Alexander John H., McMurray John J. V., et al., Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med*, 2011, **365**, 981-992.
- 5) Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., et al., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 2013, **369**, 2093-2104.
- 6) Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E., Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update, *J Thromb Thrombolysis*, 2011, **31**, 326-343.
- 7) Halkin H., Shapiro J., Kurnik D., et al., Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching, *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **74**, 215-221.
- 8) LIXIANA (edoxaban) [product information]. Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo; Daiichi Sankyo Co, Ltd; 2018.
- 9) Ruff Christian T., Giugliano Robert P., Braunwald Eugene, et al., Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial, *The Lancet*, 2015, **385**, 2288-2295.
- 10) Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M., et al., Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *Heart*, 2017, **103**, 623-628.
- 11) Hylek E. M., Held C., Alexander J. H., et al., Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes, *J Am Coll Cardiol*, 2014, **63**, 2141-2147.
- 12) Aisenberg J., Chatterjee-Murphy P., Friedman Flack K., et al., Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban Versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction), *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, **11**, e003998.
- 13) Shen A. Y., Yao J. F., Brar S. S., et al., Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 309-315.
- 14) Apostolakis S., Lane D. A., Guo Y., et al., Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients, *J Am Coll Cardiol*, 2013, **61**, 386-387.

論文審査の結果の要旨

全身性の血栓塞栓症の予防または治療に用いられる抗凝固薬には、ビタミンK拮抗薬と直接経口凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) の2種類があり、病態に応じて選択されている。これらの薬剤に共通の副作用として出血があり、使用にあたっては致死的な出血合併症の発症を予防することが重要である。

著者は、抗凝固療法における薬物相互作用と出血のリスク因子に関する評価を行い、心臓手術後の患者において、ビタミンK拮抗薬であるワルファリンの抗凝固作用が抗不整脈薬のアミオダロン静脈内投与数日後に増強されること、DOACのひとつであるエドキサバンが投与された症例における大出血の発症リスクは、減量基準に関わる3つの因子である、クレアチニンクリアランス 15~50 mL/分、体重 60 kg 以下、P糖蛋白質の阻害作用を有する薬剤の併用、の因子数の上昇に伴い増加すること、エドキサバン投与症例において、ベースラインのヘモグロビン低値が大出血および臨床的に有意な出血発症のリスク因子であることを見出した。

本研究成果は、本格的な超高齢化社会を迎える日本において症例数の増加が予想される、抗凝固療法に伴う出血性合併症の予防に対して重要な情報を提供できるという点で臨床的な意義が大きいと考えられる。また、日常臨床活動を通じて得られた本研究成果は、大規模臨床試験では捉きれないリアルワールドの新たな知見を見出す可能性があるという点でさらなる発展が期待されるものである。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。