

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月5日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18944

研究課題名(和文)生活習慣病合併型心房細動における新規抗凝固療法の評価系の構築

研究課題名(英文)Development of evaluation system of new anticoagulation therapy in atrial fibrillation with lifestyle-related disease

研究代表者

小山 敏広 (Koyama, Toshihiro)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：60595106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動罹患者は血栓症のリスクに曝されており、抗凝固療法を必要としている。一方、心房細動患者は生活習慣病を患っていることが多く、これら併存疾患が及ぼす抗凝固作用への影響についてはほとんど不明である。本研究は医療ビッグデータの解析から生活習慣病を合併する心房細動患者における塞栓症および出血などのリスクに対して生活習慣病治療薬が及ぼす軽減効果を明らかにした。さらに、生活習慣病モデルを用いて酸化ストレスおよび血管線維化の抑制がメカニズムである可能性を明らかにした。これらの結果は、生活習慣病治療薬が酸化ストレスの軽減を通して出血や塞栓症のリスクを低下させる新たな可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義はヒトを対象として医療ビッグデータの解析結果を基礎研究によって実証した点である。また、異なる研究領域を融合した結果、全く新しい視点での研究を実現した点にある。さらに社会的意義として、高齢化が進むとともに、心房細動患者は増え、かつ生活習慣病を合併する複雑な背景を有する患者が増加する中、既存の承認医薬品の未知の薬効を再発見することは患者の治療にとっても、新たな創薬のシーズを探索する上でも非常に高い意義を有する。

研究成果の概要(英文)：People with atrial fibrillation are at risk for thrombosis and need anticoagulation therapy. On the other hand, patients with atrial fibrillation often suffer from lifestyle-related diseases, and the effects of these co-morbid diseases on the anticoagulant effect are almost unknown. In this study, analysis of medical big data revealed the alleviation effect of lifestyle medicine on the risk of embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation complicated with lifestyle-related diseases. Furthermore, the possibility of suppression of oxidative stress and vascular fibrosis was clarified using a lifestyle-related disease model. These results indicate that lifestyle-related medicines have new possibilities to reduce the risk of hemorrhage and embolism through the reduction of oxidative stress.

研究分野：薬理学、疫学

キーワード：心房細動 抗凝固療法 生活習慣病 候補化合物

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は心拍リズムの不整や頻脈として現れ、それ自体が命に関わることはほとんどないが、心房内の血流うっ滞により血栓を形成し、心原性脳梗塞を生じさせる。脳梗塞による半身まひや寝たきりなどの後遺症は患者の尊厳や家族への介護負担など精神的側面に加え、医療・介護費用増加、労働人口の損失など医療経済的損失を生じる。したがって、心房細動罹患者だけでなく家族・社会にとっても精神的苦痛や経済的損失が大きく、解決すべき課題の一つとされている。

心房細動に伴う脳卒中予防法の一つとして抗凝固療法が知られている。そこでまず初めに申請者は約 300 万人規模の大規模医療情報を利用し、5243 名の心房細動患者の医療情報を解析した。その結果、新規処方 95% が新規抗凝固薬であることを明らかにした。興味深いことに、心房細動罹患者の多くが生活習慣病を非常に高い割合で合併していることも明らかにされていた。

そこで生活習慣病自体が塞栓症や出血のリスクを高めることが知られているが、心房細動に対する新規抗凝固薬の薬効評価において、生活習慣病の影響を考慮した研究は研究当初ほとんどなかった。さらに、高齢化に伴い生活習慣病合併心房細動の罹患者は増加することが予想される。このことから、生活習慣病が新規抗凝固薬の薬効に及ぼす影響を評価するための、血液凝固能評価系の必要性が改めて問われると考えた。しかしながら、これまで生活習慣病を考慮した血液凝固能の評価系構築は試みられていない。そこで、本研究では生活習慣病が出血や塞栓症リスクに及ぼす影響を明らかにし、メカニズムについても明らかにする必要があった。

## 2. 研究の目的

心房細動患者は出血や塞栓症のリスクに曝されるために抗凝固療法が必要とされる。しかしながら、心房細動患者の多くは糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病を合併しているがその影響は明らかにされていない。したがって、本研究では生活習慣病が心房細動にともなう出血および塞栓症に及ぼす影響とそのメカニズムを明らかにすることを目的としてヒトの医療データの分析による有効な作用を有する治療薬の探索と共にそのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 血液凝固能評価系における血栓・出血モデルの確立

本研究では抗凝固薬の非臨床試験でも実施される右記の血栓モデルおよび出血モデルを組み合わせ、有効性・安全性に関するイベントリスク評価系の構築を目指す。

### (2) 心房細動患者の出血・塞栓リスクに影響を及ぼす候補化合物の探索

心房細動患者の医療情報の解析から生活習慣病を合併する心房細動患者における塞栓症および出血などのリスクに対して様々な併用薬の影響について、出血イベントおよび塞栓症イベントをアウトカムとしてオッズ比を算出する。

### (3) 候補化合物の出血塞栓リスク低減作用メカニズム

心房細動患者において出血・塞栓症リスクを低減する候補化合物のメカニズムを *in vitro* 評価系において検討した。糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病においては、血管内皮細胞障害が起こることが広く知られており、出血・止血においても血管内皮細胞の関与が知られていることから、心房細動患者における出血・塞栓症リスクに血管内皮細胞の関与がある可能性を考え、HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) を用いた検討を行った。

HUVEC を  $5 \times 10^4$  cell/well で 96 well プレートに播種し、control (5.55 mM) と高血糖状態 (33.3 mM) での細胞生存率 (24 時間後および 48 時間後) を WST-8 を用いて評価した。さらに、HUVEC の高血糖状態での細胞生存率に対する尿酸血症治療薬のアロプリノール (1, 10  $\mu$ M) の影響について評価した。

## 4. 研究成果

### (1) 血液凝固能評価系における血栓・出血モデルの確立

抗凝固薬の評価指標として、非臨床試験でも利用される活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、プロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT) を指標とした血液生化学的評価系を構築した。

### (2) 心房細動患者の出血・塞栓リスクに影響を及ぼす候補化合物の探索

生活習慣病を合併する心房細動患者における出血塞栓症など血液凝固系の異常にともなうイベントをリスクとして、これらのリスクに生活習慣病治療薬が及ぼす影響を明らかにした。まず、

出血リスクについては尿酸血症治療薬のアロプリノールがオッズ比 0.81 で有意にリスクを低下させた。さらに、心原性塞栓症リスクについても尿酸血症治療薬のアロプリノールがオッズ比 0.79 と有意に減少させた。これらの結果から、アロプリノールが塞栓症や出血のリスクを低下させる可能性が示唆された。

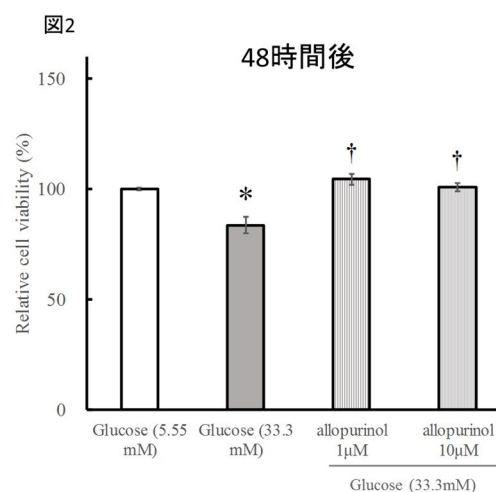
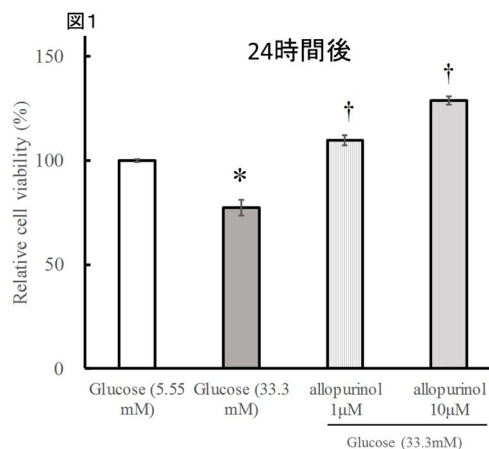
### (3) 候補化合物の出血塞栓リスク低減作用メカニズム

HUVEC の生存率に対する高血糖の影響とアロプリノールの抑制効果を検討した結果、control (5.55 mM) と比較して、高血糖状態 (33.3 mM) では、24 時間後 (図 1) および 48 時間後 (図 2) で有意に細胞生存率が低下した。一方で、アロプリノール (1, 10 μM) との共存により、高血糖状態 (33.3 mM) における HUVEC の細胞生存率の低下が 24, 48 時間後ともに有意に抑制された (図 1, 2)。この結果から、高血糖による内皮細胞障害がアロプリノールによって抑制される可能性が示唆された。

### まとめ

これらの研究成果から、生活習慣病を合併する心房細動患者では血管内皮機能が低下する可能性が示された。しかし、生活習慣病の治療に用いられる医薬品の中に、高血糖による血管機能障害を抑制する可能性が示された。本研究は、患者データを分析した臨床系学研究成果を基礎的研究でそのメカニズムの一端を明らかにしたものである。

本研究成果以外の医薬品においても適応疾患以外の副次的な薬理作用を有する可能性が推察できる。今後は一層、基礎的研究と患者データを活用した臨床疫学研究成果の循環を通して、生活習慣を合併する心房細動に関するエビデンスの構築を進めていく必要がある。



## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文] (計 4 件)

- Ohshima A, **Koyama T**, Ogawa A, Zamami Y, Tanaka, Yoshihisa H, Kitamura Y, Sendo T, Hinotsu S, Michael W. Millerg and Kano M.  
Oral anticoagulants usage in Japanese patients aged 18–74 years with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective analysis based on insurance claims data. *Family Practice*. doi: 10.1093/fampra/cmz016. In press. 査読有
- Niimura T, Zamami Y, **Koyama T**, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano MR, Ishizawa K.  
Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Scientific Reports*. 2017 Dec 20;7(1):17919. doi: 10.1038/s41598-017-17686-3. 査読有
- Zamami Y, Niimura T, Takechi K, Imanishi M, **Koyama T**, Ishizawa K.  
Drug Repositioning Research Utilizing a Large-scale Medical Claims Database to Improve Survival Rates after Cardiopulmonary Arrest. *Yakugaku Zasshi*. 2017;137(12):1439-1442. doi: 10.1248/yakushi.17-00139-3. 査読有
- Sato S, Zamami Y, Imai T, Tanaka S, **Koyama T**, Niimura T, Chuma M, Koga T, Takechi K, Kurata Y, Kondo Y, Izawa-Ishizawa Y, Sendo T, Nakura H, Ishizawa K.  
Meta-analysis of the efficacies of amiodarone and nifekalant in shock-resistant ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia. *Scientific Reports*. 2017 Oct 4;7(1):12683. doi: 10.1038/s41598-017-13073-0. 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 大島礼子、野村和喜、小山敏広、座間味義人、樋之津史郎、狩野光伸。  
非弁膜症性心房細動患者における医療費に関する研究。日本薬学会年会、2018 年
2. 座間味義人、小山敏広、石澤有紀、新村貴博、今西正樹、武智研志、堀ノ内裕也、桐野靖、中村敏己、寺岡和彦、池田康将、藤野裕道、土屋浩一郎、玉置俊晃、石津啓介  
大規模医療情報を活用して心肺停止患者の生存率向上を志向したドラッグリポジショニング研究 S34-2 (招待講演)、2017 年
3. 座間味義人、今西正樹、武智研志、小山敏広、大島礼子、今井徹、樋之津史郎、狩野光伸、石澤啓介  
ドラッグリポジショニングを切り口とした新規心肺蘇生薬の探索研究 - 大規模医療情報を活用した検討 -、医療薬学フォーラム 2016/第 24 回クリニカルファーマシーフォーラム、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

## 6. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：座間味 義人

ローマ字氏名：Zamami Yoshito

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。