

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16443

研究課題名（和文）抗菌薬による腸内フローラの変化が及ぼすCYP3A4代謝薬剤の薬効・安全性への影響

研究課題名（英文）Impact of changes in intestinal flora by antibiotics on safety and efficacy of CYP3A4 substance agents

研究代表者

八木 達也 (Yagi, Tatsuya)

浜松医科大学・医学部附属病院・副薬剤部長

研究者番号：70719575

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗菌薬投与による腸内フローラの変化を介した薬物を代謝する酵素のCYP3A4の活性低下に伴う、CYP3A4により代謝される薬剤の有効・安全性の変化を評価するため、CYP3A4により代謝される薬剤として直接経口抗凝固薬（DOAC）、抗菌薬として動物にて腸内フローラの変動を介したCYP3A4の活性低下が報告されているフルオロキノロン系抗菌薬を用いた。スウェーデンの大規模データベースを用い、DOACを使用した患者を対象にフルオロキノロンの併用と出血の上昇についてコホート研究により検証した。抗菌薬の併用は大幅な出血の増加と関連しなかったが、結果は慎重に解釈する必要があり、さらなる研究の実施が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、ヒトにおいて、抗菌薬投与による腸管フローラの変動を介した薬物代謝酵素への影響を評価した研究や併用薬の有効性、有害作用発現への影響に関する研究は実施されていなかった。本課題では、データベースを用いて臨床薬学的な観点から抗菌薬投与が及ぼすCYP3A4代謝薬剤の安全性への影響を評価した。得られた結果は、抗菌薬の併用をはじめとする腸内フローラの変化による薬剤の有害作用の発現の低減などにつながる臨床上有用な知見を提供する研究になり得る。さらには、世界的に取り組まれている薬物耐性アクションプランとして推進されている「不要な抗菌薬の投与の削減および薬剤耐性菌発現防止」の一助にもつながる。

研究成果の概要（英文）：Antibiotic treatments may, due to a potential drug-drug interaction via changes in the intestinal flora, increase the concentration of any concomitantly administered direct oral anticoagulants (DOACs). DOACs are metabolized in the liver by CYP3A4, and thereby may increase the risk of bleeding events. We conducted a cohort study that included DOAC users using information from Swedish national registers. We compared the incidence of bleeding events associated with use of fluoroquinolones. Cox regression was used to calculate crude and adjusted hazard ratios (aHRs) in time windows of various lengths of follow-up after the start of antibiotic use. The aHR (95%CI) for use of fluoroquinolones ranged from 1.15 (0.79-1.66) at 60 days to 1.34 (0.98-1.81) at 150 days. With regard to fluoroquinolones, we suggest that the risk of bleeding when combined with DOACs, if any, is small, however, the results must be interpreted with caution.

研究分野：臨床薬理

キーワード：抗菌薬 腸内フローラ CYP3A4 薬物間相互作用

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2003年に完了した「ヒトゲノム計画」に続き、ヒトと共生するすべての微生物群のゲノム情報（マイクロバイーム）の解析が世界的に進行している。共生微生物の大部分は腸内に生息し、腸内フローラとして多くの研究領域で注目されている。腸内フローラは、糖尿病、うつ病、認知症、アレルギーをはじめとする疾患の発症や生理機能と密接に関わっていることも近年報告されている。特に、我々は、腸内フローラが現在上市されている多くの医薬品の代謝に関わる薬物代謝酵素・シトクロム C3A4 (CYP3A4) の発現およびその発現に影響しているとの報告に着目した。腸内フローラを構成する細菌の中でも、Clostridium 属などをはじめとするリトコール酸やデオキシコール酸を産生する腸内細菌の変動が、代謝性疾患の発症や薬物代謝酵素の発現に影響することが報告されている。動物実験において、腸内細菌が産生するリトコール酸およびデオキシコール酸により pregnane X receptor (PXR) が活性化され、肝臓中の cyp3a11 (ヒトでは CYP3A4) の発現量が増加することが証明されている。このような報告からも腸内フローラは薬物代謝酵素の発現に大きく関わることを示唆される。さらに、その腸内フローラに大きな影響を与えるのが抗菌薬の投与により、その構成が大きく変動する。Kuno らは、マウスに対して 5 日間の抗菌薬投与を行ったところ、腸内フローラが変動を介して薬物代謝酵素である Cyp3a11 の発現量を 88% 減少させることを報告している。しかしながら、ヒトでの抗菌薬投与による腸内フローラの変化が及ぼす併用薬剤の有効性・有害作用発現率の変化やリトコール酸およびデオキシコール酸産生菌など腸内フローラへの影響、腸内フローラの変動による PXR や CYP3A4 の発現・活性への影響については明らかになっていない

2. 研究の目的

ヒトにおいて抗菌薬投与による腸内フローラの変化が及ぼす CYP3A4 代謝薬剤の有効性・安全性への影響およびそのメカニズムを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、明確かつ確実なアウトカムを評価するため、CYP3A4 代謝薬剤として直接経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulants: DOAC) を用いた。また、抗菌薬には既報の動物を用いた in vivo 研究より CYP3A4 の発現と影響があるとされるフルオロキノロン系抗菌薬 (既報ではシプロフロキサシン) を用いた。さらには、CYP3A4 および P-糖タンパク質を直接阻害するマクロライド系抗菌薬と DOAC の併用も評価した。

3-1 研究デザイン

DOAC フルオロキノロン/マクロライド系抗菌薬を併用している患者群と negative control 群として DOAC とドキシサイクリンを併用している患者群を比較するコホート研究を実施し、出血イベントとの関連性を評価した。

3-2 データソース

医薬品に関するデータは、Swedish Prescribed Drug Register (PDR) から取得した。診断名は、Swedish National Patient Register (NPR) から取得した。死亡日は死亡原因登録簿から取得した。NPR には、1987 年以降のスウェーデンにおけるすべての入院データと、2001 年以降の外來専門医の診察データが含まれている。退院時には、主病名と副病名、処置コード、入院日と退院日に関する情報が記録されている。診断名は、国際疾病分類第 10 改訂版 (ICD-10) に基づいてコード化されている。死亡日は Cause of Death Register から取得した。Cause of Death Register には、スウェーデン国内または国外で発生したスウェーデン居住者のすべての死亡が含まれ、死因は ICD コードで記録されている。

3-3 研究対象

研究対象は、2008 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの間に、ダビガトラン (ATC コード: B01AE07)、アピキサバン (B01AF02)、リバーロキサバン (B01AF01)、エドキサバン (B01AF03) のいずれかの DOAC の初回処方 (first prescription) を確認した 18 歳以上の患者で構成された。最初の DOAC 処方日を、各個人の index date とした。本研究では、index date の 6 か月以内に膝関節または股関節置換術 (NCSP コード: NGB、NFB、NFC、NGC) を受けた患者は、出血リスクや治療期間の違いから除外した。DOAC の適応症は、DOAC の処方開始前に記録された診断から判断した。抗菌薬の併用 (Exposure) は、最初の DOAC 継続処方中に処方されたフルオロキノロン系抗菌薬 (ATC コード: J01MA02、J01MA06、J01MA12、J01MA14)、マクロライド系抗菌薬 (ATC コード: J01FA01、J01FA06、J01FA09、J01FA10) またはドキシサイクリン (ATC コード: J01AA02) のいずれかとした。ドキシサイクリンは、フルオロキノロン/マクロライド系抗菌薬と同様の適応症を有し、フルオロキノロン/マクロライド系抗菌薬のように DOAC との間に相互作用の可能性がないことから本研究では negative control として用いた。また、ヘリコバクター・ピロリ

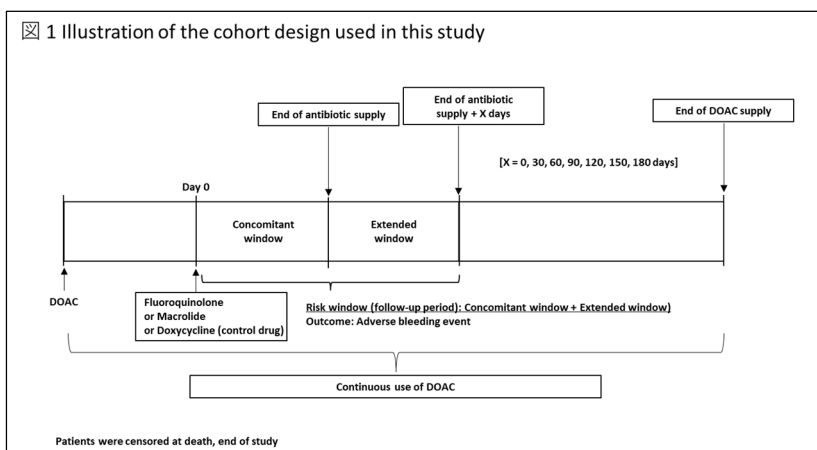
治療の影響を除外するために、一般的なヘリコバクター・ピロリ治療の併用療法である（アモキシシリンまたはメトロニダゾールとクラリスロマイシンの併用、アモキシシリンまたはメトロニダゾールとレボフロキサシンの併用、メトロニダゾールとドキシサイクリンとの併用）を使用した患者を除外した。

3-4 Exposure

DOAC の継続使用は、処方開始日と defined daily dose (DDD) より定義した (allowing gap : 25%)。継続使用の終了 (end date) は、最後の処方箋が調剤された日付+1.25*DDD とした。抗菌薬併用開始は、index date から end date の間の最初の処方日とし、評価期間を抗菌薬併用期間中 (concomitant window) および併用後 30、60、90、120、150 および 180 日 (Extended window) として定義した (図 1)。最初の継続的 DOAC 使用中の最初のフルオロキノロン/マクロライド系抗菌薬またはドキシサイクリンの使用のみを分析に含んだ。

3-5 Outcomes

ICD-10 コードに従って、臨床的に関連するすべての出血イベントを特定した： 頭蓋内出血



(I60-I62)、消化管出血 (I850、I983、K226、K228、K250、K252、K254、K256、K260、K262、K264、K266、K270、K272、K274、K276、K280、K282、K284、K286、K290、K625、K920-K922)、およびその他の出血 (H431、D500、D629、J942、I312)。

3-6 共変量と交絡因子

交絡因子は、DOAC との薬物動態学的相互作用が臨床的に知られている CYP3A4/P-gp 阻害剤/誘導剤または出血に関連する薬剤および診断名 (非ステロイド性抗炎症薬、プロトンポンプ阻害剤、抗血小板薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、アルコール関連診断、出血歴、癌、慢性肺疾患、凝固障害、うっ血性心不全、認知症、糖尿病診断、高血圧、虚血性心疾患、肝疾患、僧帽弁狭窄症、肥満、腎疾患、敗血症、尿路感染症など) を選択した。各薬剤の使用は、1年間の遡及期間を使用し、併存疾患の診断は、過去5年間の ICD-10 コードに基づいて特定した。

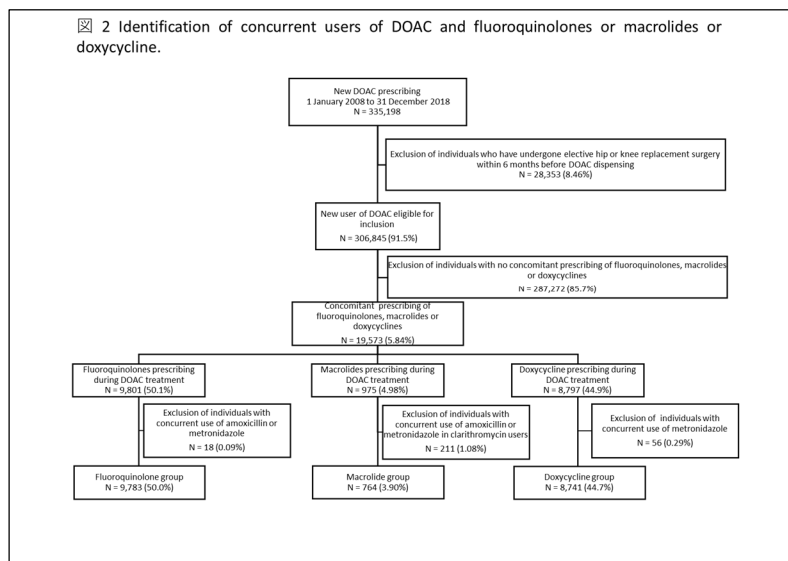
3-6 統計解析

患者特性について、カテゴリ変数は絶対頻度と相対頻度、連続変数は平均値 (SD ; 標準偏差) を記述した。100 人の患者あたりの累積発生率 (%) と 100,000 人日あたりの発生率を推定した。出血イベントとフルオロキノロン/マクロライド系抗菌薬と DOAC の併用との関連性を評価するために、ドキシサイクリンと DOAC の併用を control 群として Cox 比例回帰モデルを用い、ハザード比 (HR) 調整ハザード比 (aHR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を推定した。共変量はベースラインで調整した。年齢 (75 歳以下または 75 歳以上) 性別、CYP3A4/P-gp 阻害剤/誘導剤、非ステロイド性抗炎症薬、プロトンポンプ阻害剤、抗血小板薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、肝機能異常、アルコール関連診断、出血歴、癌、慢性肺疾患、凝固障害、うっ血性心不全、認知症、糖尿病診断、高血圧、虚血性心疾患、肝疾患、僧帽弁狭窄症、心筋梗塞、肥満、腎疾患、敗血症、尿路感染症を用いて HR を調整した。併用薬の使用開始から Extended window の終了、死亡、または試験終了のいずれか早い方までを追跡した。DOAC の適応症 (心房細動、血栓塞栓症、その他) および各抗凝固薬 (ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン) によるサブグループ解析も実施した。すべての解析とデータ管理は、STATA/MP version 15.4 (STATA StataCorp LLC, Lakeway Drive College Station, Texas, USA) および SAS® statistical software version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) を用いた。

4 . 研究成果

2008 年 1 月から 2018 年 12 月までの間に合計 335,198 人の新規 DOAC 使用患者を特定した。Index date から 6 か月以前に股関節または膝関節置換手術を受けた患者 (n=28,353)、今回対象とし

ている抗菌薬を併用していない患者 (n=287,272)、およびヘリコバクター ピロリ感染症治療として抗菌薬を使用した可能性がある患者 (n=285) を除外した。合計 19,288 人の患者が基準を満たし、各抗菌薬で治療を受けた患者はフルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬およびドキシサイクリンでそれぞれ 9,783 人、764 人および 8,741 人であった (図 2)。使用された DOAC の種類は、アピキサバン (n=10,640、55%) で、次いでリバーロキサバン (n=6,342、33%)、平均年齢 73 歳 (SD:11)、フルオロキノロン系抗菌薬併用群の 69% が男性であった。マクロライド系抗菌薬併用群では、平均年齢 67 歳 (SD:14)、男性は 51% と低かった。



併用期間中、フルオロキノロン系抗菌薬併用群では 9,783 人中 26 人 (0.27%、95%CI 0.18-0.39)、マクロライド系抗菌薬併用群では 764 人中 4 人 (0.52%、95%CI 0.20-1.34)、ドキシサイクリン併用群では 8,741 人中 23 人 (0.26%、95%CI 0.18-0.39) に出血イベントを確認した。

30 日間の Extended window を考慮した累積発生率は、フルオロキノロン、マクロライドおよびドキシサイクリン 併用群でそれぞれ 0.6% (59/9,783、95%CI 0.47-0.78)、0.92% (7/764、95%CI 0.44-1.88) および 0.49% (43/8,741、95%CI 0.37-0.66) であった。各群における各期間の出血発生率を表 2 に示す。検討した期間では、フルオロキノロン系抗菌薬では 100,000 人日あたり 12-24 件、マクロライド系抗菌薬では 100,000 人日あたり 12-53 件、ドキシサイクリンでは 100,000 人日あたり 8-19 件の出血イベントが発生した。

フルオロキノロン系薬剤と DOAC の併用 (concomitant window) の出血イベントの HR と aHR は、それぞれ 1.17 (95%CI 0.67-2.08) および 1.26 (95%CI 0.67-2.38) であった。フルオロキノロン系抗菌薬併用後の 30 日、60 日、150 日および 180 日の Extended window の aHR はそれぞれ、1.29 (95%CI 0.83-1.99)、1.15 (95%CI 0.79-1.66)、1.34 (95%CI 0.98-1.81) および 1.29 (95%CI 0.96-1.73) だった。マクロライド系抗菌薬と DOAC の併用 (concomitant window) の出血イベントの HR と aHR は、2.43 (95%CI 0.72-8.23) および 2.68 (95%CI 0.78-9.21) であった。マクロライド系抗菌薬併用後の 30 日、60 日、150 日および 180 日の Extended window の aHR は、それぞれ 1.96 (95%CI 0.82-4.64)、1.39 (95%CI 0.60-3.25)、1.30 (95%CI 0.63-2.68) および 1.26 (95%CI 0.61-2.57) であった (表 1)。

DOAC の適応症別および各 DOAC (ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン) 別のサブグループ分析について、血栓塞栓症に対して DOAC を使用したと推測される患者を除き、すべての HR および aHR はメイン分析と一致した。一方で、血栓塞栓症に対して DOAC を使用したと推測される患者では、フルオロキノロン系抗菌薬および DOAC を投与された患者の出血イベントの aHR は、120 日および 150 日の延長ウィンドウでそれぞれ 1.91 (95%CI 1.01-3.65) および 1.81 (95%CI 1.00-3.27) であった。

本結果より、DOAC とマクロライド/フルオロキノロン系抗菌薬の併用は、大幅な出血リスク上昇と関連しなかったが、DOAC が他の適応症と比較して適応用量が多い血栓塞栓症に対して DOAC を使用する患者ではフルオロキノロン系抗菌薬併用時に出血リスク上昇の可能性を考慮する必要性が示された。

以上、本結果は過去の動物実験で示された抗菌薬 (フルオロキノロン系抗菌薬) 投与に伴う腸内フローラの変化を介した CYP3A4 の発現低下から導く本研究の仮説を否定するものではなかった。一方、本研究では各群での感染症の重症度の偏りを排除しきれていない点、腸内フローラの解析を実施できていない点など、多くの限界が残されている。異なる母集団や研究デザインでの解析、前向き介入研究を含むさらなる研究の必要性が考えられる。

表 1: Hazard ratios for adverse bleeding events compared to doxycycline for concomitant window and extended windows of 30, 60, 90, 120, 150, and 180 days.

Antibiotic	Extended Window ¹ (days)	Number of Bleedings	Person-Time (days)	Incidence rate (per 100,000 person-days)	Crude Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio ² (95% CI)
Fluoroquinolones (N = 9,783)	0	26	106,510	24.4	1.17 (0.67-2.08)	1.26 (0.67-2.38)
	30	59	350,684	16.8	1.29 (0.87-1.92)	1.29 (0.83-1.99)
	60	86	550,998	15.6	1.38 (0.99-1.92)	1.15 (0.79-1.66)
	90	107	719,449	14.9	1.45 (1.07-1.96)	1.22 (0.87-1.70)
	120	116	863,170	13.4	1.48 (1.11-1.98)	1.31 (0.95-1.81)
	150	129	987,668	13.1	1.48 (1.12-1.98)	1.34 (0.98-1.81)
	180	134	1,096,141	12.2	1.46 (1.12-1.92)	1.29 (0.96-1.73)
Macrolides (N = 764)	0	4	7,530	53.1	2.43 (0.72-8.23)	2.68 (0.78-9.21)
	30	7	26,245	26.7	1.74 (0.82-4.64)	1.96 (0.82-4.64)
	60	7	41,765	16.8	1.26 (0.54-2.91)	1.39 (0.60-3.25)
	90	8	55,017	14.5	1.27 (0.58-2.76)	1.22 (0.54-2.76)
	120	9	65,921	13.7	1.34 (0.65-2.79)	1.25 (0.57-2.74)
	150	10	75,259	13.3	1.36 (0.68-2.70)	1.30 (0.63-2.68)
	180	10	83,266	12.0	1.29 (0.65-2.56)	1.26 (0.61-2.57)
Doxycycline (N = 8,741)	0	23	122,131	18.8	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	30	43	343,757	12.5	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	60	59	533,963	11.0	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	90	70	699,982	10.0	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	120	74	845,207	8.8	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	150	84	974,369	8.6	1.00 (ref)	1.00 (ref)
	180	88	1,088,647	8.1	1.00 (ref)	1.00 (ref)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yagi Tatsuya, Mannheimer Buster, Reutfors Johan, Ursing Johan, Giunta Diego Hernan, Kieler Helle, Linder Marie	4. 巻 89
2. 論文標題 Bleeding events among patients concomitantly treated with direct oral anticoagulants and macrolide or fluoroquinolone antibiotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 887 ~ 897
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bcp.15531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 八木達也
2. 発表標題 Adverse bleeding events among patients concomitantly treated with direct anti-coagulants and antibiotics within a Swedish nationwide cohort
3. 学会等名 37th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木達也
2. 発表標題 経口直接抗凝固薬とマクロライド/フルオロキノロン系抗菌薬の併用と出血リスクの関連 : Register-based コホート研究
3. 学会等名 第5回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------