

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08157

研究課題名（和文）呼吸器疾患におけるXa因子阻害薬の出血リスク因子の解析

研究課題名（英文）Analysis of Bleeding Risk Factors for Factor Xa Inhibitors in Respiratory Disease

研究代表者

濱田 昌平（Hamada, Shohei）

熊本大学・病院・特任助教

研究者番号：30833991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：以下の～の解析を目的として行った予備的な後方視的な観察研究結果が、Scientific reports誌に掲載された。薬剤毎の出血イベント発生頻度と特徴の違い、出血イベント発生のリスク因子の同定、PT-INR値と出血イベント発生の関連  
この予備的研究成果により、前向きは無作為化比較試験である本研究を進捗させる根拠となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第Xa因子阻害薬は薬剤毎の出血リスクの違いや、背景疾患毎の安全性が検討不十分なことが問題点である。静脈血栓症、気道出血を呈する頻度が高い呼吸器疾患患者においても出血イベントの頻度と特徴が不明である。また、安全性を担保するためのモニタリングが不要とされているが、第Xa因子阻害薬は血中濃度とPT-INRの相関が報告されている。さらに血中濃度と出血リスクの相関も示唆されているが、PT-INRと出血リスクの相関については検討されていない。本研究により、呼吸器疾患患者における第Xa因子阻害薬の出血リスクの違いと出血予測因子を明らかにし、PT-INRがモニタリングすべき因子となる可能性を示す可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The results of a preliminary backward-looking observational research conducted to analyze the following 1) to 3) were published in Scientific reports.1) Differences in the frequency and characteristics of bleeding events depending on each Xa inhibitors, 2) Identification of risk factors for occurrence of bleeding events, 3) Relationship between PT-INR values and the occurrence of bleeding events.  
The results of this preliminary research provided the rationale for proceeding with this prospective, randomized, controlled this study.

研究分野：Pulmonary medicine

キーワード：Xa inhibitors bleeding risk respiratory disease

### 1. 研究開始当初の背景

静脈血栓症の治療と心原性脳塞栓症予防目的に使用される新規経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants; DOAC) は、以前から用いられていた ビタミン K 拮抗薬と比較して同等以上の有効性と安全性を示す。安全性担保のためのモニタリングが不要とされるが、血液凝固検査結果(とくに PT-INR)と出血リスクの関連は不明である。本研究では、血栓症と出血に注意を要する呼吸器疾患において、DOAC の中でも PT-INR と血中濃度が 相関する第 Xa 因子阻害薬の無作為化比較試験を行う。血中濃度と PT-INR の推移を解析し、薬剤毎の出血リスクの違い、出血予測因子、モニタリングの必要性を明らかにする。

### 2. 研究の目的

新規経口抗凝固薬(DOAC)は薬剤毎の出血リスクの違いや、背景疾患毎の効果と安全性が検討不十分なことが問題点である。静脈血栓症、気道出血を呈する頻度が高い呼吸器疾患患者においても出血イベントの頻度と特徴が不明である。また、安全性を担保するためのモニタリングが不要とされているが、DOAC の中でも第 Xa 因子阻害薬のリバーロキサバン、エドキサバンは血中濃度と PT-INR の相関が報告されている。さらに血中濃度 と出血リスクの相関も示唆されているが、PT-INR と出血リスクの相関については検討されていない。そこで本研究では、無作為化比較試験を行い、薬物血中濃度、PT-INR の推移と出血リスクとの関連を解析することで、呼吸器疾患患者における第 Xa 因子阻害薬の出血リスクの違いと出血 予測因子を明らかにし、PT-INR がモニタリングすべき因子となる可能性を見出すことを目的とする

### 3. 研究の方法

熊本大学病院呼吸器内科の関連施設に協力を依頼し、多施設非盲見の無作為化比較試験を行う。静脈血栓症(VTE)の治療、または心房細動による心原性脳塞栓症予防目的に第 Xa 因子阻害薬内服を要する呼吸器疾患症例を対象とする。研究責任者は研究計画の立案・データ収集・解析・結果解釈、統括を行い、研究分担者はデータ解析・結果解釈を補佐する。研究期間内に明らかとする内容、具体的な研究方法は以下のとおりである。1. 熊本大学病院呼吸器内科の各関連病院(熊本大学病院、熊本中央病院など)で VTE 治療または心房細動による脳梗塞予防目的に第 Xa 因子阻害薬 内服を要する呼吸器疾患症例のうち、本研究への参加の同意を得られた症例を対象とする。第 Xa 因子阻害薬の禁忌症例(腎不全例や併用禁忌薬 剤を使用されている症例、活動性の出血を有する症例など)を除外し、無作為にリバーロキサバン群、エドキサバン群、アピキサバン群に割り付け 12 ヶ月の観察期間で比較検討する。薬物血中濃度測定は抗 FXa 因子アッセイ(Biophen Direct Factor Xa Inhibitors)を用い、最高血中濃度 に達するとされる内服 2 時間前後(1~4 時間までを許容)に行い、投与開始直後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後に測定する。PTINR は毎月 1 回と、治療開始前にも測定する。2. 各群の患者背景(年齢、性別、併用薬、血液検査所見、呼吸器疾患など)を比較検討する。出血イベントの特徴(出血時期、出血部位)を比較 検討する。3. カプランマイヤー曲線を用いて、治療中止を要する出血(出血中止)の出現率を比較する。また、各群間の VTE 増悪または再燃率、脳梗塞の 発症率も比較する。4. 治療開始前後、観察期間中の最高値、出血直前、治療中止後の PT-INR の推移を解析し、同時に採取した薬剤血中濃度と PT-INR の相関を明らかにする。5. COX ハザードモデルを用いた多変量解析により、出血中止の予測因子を同定する。

### 4. 研究成果

以下の ~ の解析を目的として行った予備的な後方視的な観察研究結果を学会発表し<sup>1)</sup>、論文作成し Scientific reports 誌に掲載された<sup>2)</sup>。

薬剤毎の出血イベント発生頻度と特徴の違い

出血イベント発生のリスク因子の同定

PT-INR 値と出血イベント発生の関連

この予備的研究成果により、前向きは無作為化比較試験である本研究を進捗させる根拠となった。

- 1) 濱田昌平、一安秀範、穴井盛靖、赤池公孝、増永愛子、富田雄介、佐伯祥、坂上拓郎. 呼吸器疾患におけるリバーロキサバンとエドキサバンの出血リスクとPT-INRの解析. 第61回日本呼吸器学会学術講演会 2021年
- 2) Hamada, S., Muramoto, K., Akaike, K. et al. The impact of factor Xa inhibitors on bleeding risk in patients with respiratory diseases. *Sci Rep* 14, 4039 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hamada Shohei, Muramoto Kei, Akaike Kimitaka, Okabayashi Hiroko, Masunaga Aiko, Tomita Yusuke, Ichiyasu Hidenori, Sakagami Takuro	4. 巻 14
2. 論文標題 The impact of factor Xa inhibitors on bleeding risk in patients with respiratory diseases	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4039
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-54714-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 濱田 昌平, 一安 秀範, 岡林 比呂子, 赤池 公孝, 増永 愛子, 富田 雄介, 佐伯 祥, 坂上 拓郎
2. 発表標題 間質性肺疾患に併発した肺血栓塞栓症の臨床像
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田昌平、一安秀範、穴井盛靖、赤池公孝、増永愛子、富田雄介、佐伯祥、坂上拓郎
2. 発表標題 呼吸器疾患におけるリバーロキサバンとエドキサバンの出血リスクとPT-INRの解析
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田昌平
2. 発表標題 肺切除術検体におけるシリカの沈着と間質性肺異常影の関連.
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023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
研究 分担者	坂上 拓郎  (Sakagami Takuro)  (00444159)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授   (17401)	
研究 分担者	一安 秀範  (Ichiyasu Hidenori)  (50419636)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授   (17401)	

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
---------	---------