

令和 6 年 4 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16022

研究課題名（和文）静脈血栓塞栓症患者の診療実態と予後を検討する多施設共同観察研究

研究課題名（英文）Study investigating current status and outcomes of venous thromboembolism in the DOAC era

研究代表者

山下 侑吾（Yamashita, Yugo）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10844920

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）：予定通りの多施設の大規模研究を実施する事が出来た。データベース構築する事にも成功し、主解析は予定通り論文発表した。特に日本人での静脈血栓塞栓症の現状の課題も明らかにする事ができ、今後のさらなる研究の必要せやその方向性を提案する事もできた。同研究からは、様々な検討が進捗し、日本の静脈血栓塞栓症の診療向上に役立っている事ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地震の際の車中泊時にも知られるエコノミークラス症候群として重要な静脈血栓塞栓症の現在の治療実態や予後
を明らかにする事ができた。大規模な観察研究は、現在の本領域での問題点に加えて、今後の本領域の研究の進
む方向性なども明らかにする事が出来、大変貴重な研究とする事が出来た。

研究成果の概要（英文）：We were able to conduct a large-scale, multi-center study as planned. We succeeded in constructing a database, and the main analysis was published as planned. This research has led to progress in various studies and has been used to improve the treatment of venous thromboembolism in Japan.

研究分野：循環器内科学

キーワード：静脈血栓塞栓症 抗凝固療法 予後 DOAC

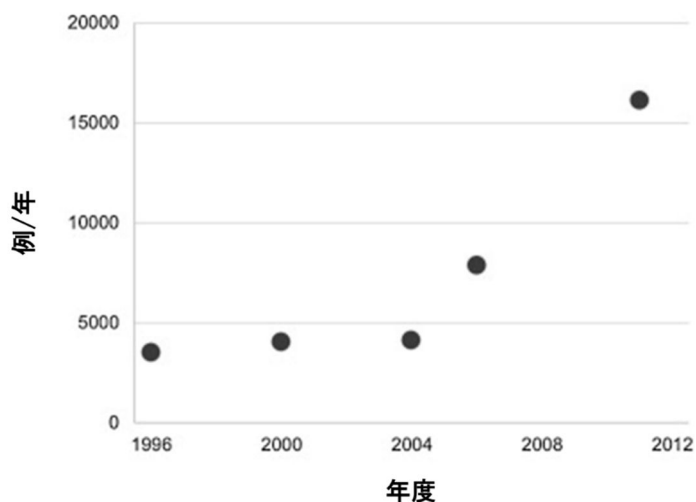
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

深部静脈血栓症と肺塞栓症は、静脈血栓塞栓症と呼ばれ、欧米では心血管病の中で虚血性心疾患、脳血管障害に次いで3番目に罹患率の高い疾患である。欧米と比して、**日本ではこれまで静脈血栓塞栓症は稀な疾患と考えられてきた**が、様々な要因によりその罹患率は増加傾向にあり、**稀な疾患ではなくなっている**。

事実、重症な病型である肺塞栓症と診断される症例は、日本でも経年的に増加傾向である事が報告されている(図1)(*J Cardiol.* 2015)。さらに、静脈血栓塞栓症は、エコノミークラス症候群として、一般人にも広く知られており、地震の発生時の車中泊等によっても容易に発症する事が知られており、臨床にて遭遇する機会の多い身近な疾患として、重要な疾患となっている。

図1. 肺塞栓症の診断件数



これまで、欧米を中心に静脈血栓塞栓症に関する様々研究が行われているが、その重要性にも関わらず、**日本での診療実態や治療指針に関する報告は極めて少ない状況であった**。そこで、我々の研究グループは日本での静脈血栓塞栓症の診療実態を調査した観察研究 (COMMAND VTE Registry) を実施し、日本に於ける静脈血栓塞栓症診療の様々な実態を示した(*Circ J.* 2018)。同疾患に対する治療薬としては、従来は抗凝固薬としてワルファリンが使用されており、上述の先行研究はワルファリン時代のデータであった。一方で、近年日本でも**ワルファリンに代わる新しい経口抗凝固薬 (DOAC) が使用可能となり、診療が大きく変化**しつつある。しかしながら、DOAC 時代における、静脈血栓塞栓症の診療の実態を検討した大規模な研究は、未だ実施されていない状況であった。静脈血栓塞栓症の診療の大きな変換を前にして、現在の日本におけるその診療実態と長期的な予後を明らかにし、また、至適な治療指針の探索を行う事は重要な事と考えられる。

2. 研究の目的

DOAC 時代における「静脈血栓塞栓症」の患者を登録した多施設共同の大規模観察研究を実施し、静脈血栓塞栓症の診療実態や長期的な予後を明らかにする事が本研究の目的であった。

3. 研究の方法

本研究では、目的達成のため下記5項目を実施した。

先行研究の研究基盤を用いて、DOAC が日本で使用可能となった2015年1月から2020年8月までの5000例以上の静脈血栓塞栓症の患者を31施設より登録し、その患者背景、治療実態および長期的な予後を調査し、データベース構築を行った。(2021年上期-2022年上期) 得られたデータベースを元に、先行研究からの治療実態の変化や長期的な予後の変化を探索する統計解析を行った。さらに、DOACを用いた治療によりどのような診療の変化があったか

に関する統計解析を実施した。(2022年上期)

先行研究の結果を参考に、同疾患の患者背景、そして長期的な予後(再発割合・出血割・死亡割合等)が、DOACが使用された症例でも当てはまるのか、また異なるとすればどのような相違が存在するのかを検証した。(2022年上期-2023年上期)

DOAC時代の海外データと比較し人種差に関する検討を行った。比較するデータは最新の海外の学会報告・論文報告を収集し用いた。(2022年上期-2023年上期)

本領域で既に報告されている種々の臨床リスクスコアが、日本人でも妥当であるか検証を行った。(2023年下期)

4. 研究成果

上記の方法に従い、予定通り多施設による大規模な研究データベースを構築し、予定通りの解析を実施する事が出来た。主解析の結果としては、日本のDOAC時代における静脈血栓塞栓症の実態を明らかにする事が出来た。「Anticoagulation strategies and long-term recurrence in patients with venous thromboembolism in the era of direct oral anticoagulants」として Eur J Intern Med. 2023 Dec;118:59-72. に論文報告した。

研究結果の内容としては、最新の世界的な再発リスクの分類に応じて全体の患者群を5群に分けて解析を実施した。各群は、主要な一過性危険因子(N=475、9.1%)、軽度の一過性危険因子(N=788、15%)、原因不明(N=1913、37%)、非悪性の持続的危険因子(N=514、9.9%)、活動性がん(N=1507、29%)グループとなった。治療実態としては、経口抗凝固薬を受けた患者の79%にDOACが投与されており、同疾患に対する治療が大きく時代により変化している事も明らかとなった。そして、1年での抗凝固薬の中止率は、主要な一時的危険因子群で最も多かった(57.2%、46.3%、29.1%、32.0%、および45.6%)。一方で、再発性VTEの5年間の累積発生率は、主要な一過性危険因子群で最も低かった(2.6%、6.4%、11.0%、12.1%、および10.1%、 $P < 0.001$)。さらに、大出血の5年間の累積発生率は活動性がん群で最も高かった(9.8%、11.4%、11.0%、15.5%、20.4%、 $P < 0.001$)。抗凝固療法中止後、再発性VTEの5年間の累積発生率は、非誘発群で最も高かった(3.3%、11.0%、24.9%、17.5%、11.8%、 $P < 0.001$)。

以上の様に、それぞれの群間における特徴が明らかになるとともに、DOAC時代となり、ワルファリン時代より静脈血栓塞栓症の再発リスクの低減が見られる模様であったが、一方で出血リスクに関しては、がん患者を中心に高い事も明らかになり、本領域では引き続き出血に対する適切な対応やさらなる発展・研究が必要となる事が示唆された。特に抗凝固療法中止後の再発リスクに関しては、欧米からの報告と発症率と近似しており、日本でも再発への十分な警戒が必要である事が明らかとなった。同研究からは、さらにサブ解析という形で、複数の検討がさらに進んでおり、特にDOAC時代となり、肺塞栓症の外来治療の可能性に関して深く検討した課題に関しては、すでに解析が進んでおり、DOAC時代となり肺塞栓症の症例でも外来治療は増加したが、しかしながら以前として比較的少数であり、一方で低リスクの患者は安全に外来治療が選択できる事も示唆されており、今後、低リスク肺塞栓症の患者に対する外来治療を直接的に検証する様な研究をさらに進める必要性が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kazuhisa Kaneda, Yugo Yamashita, et al.	4. 巻 118
2. 論文標題 Anticoagulation strategies and long-term recurrence in patients with venous thromboembolism in the era of direct oral anticoagulants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur J Intern Med .	6. 最初と最後の頁 59-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejim.2023.08.007.	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
1. 著者名 Ryuki Chatani, Yugo Yamashita, at al.	4. 巻 234
2. 論文標題 Cancer-associated venous thromboembolism in the direct oral anticoagulants era: Insight from the COMMAND VTE Registry-2	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Thromb Res .	6. 最初と最後の頁 86-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2023.12.016.	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Shinya Ito, Moriaki Inoko, Yugo Yamashita, et al.	4. 巻 122
2. 論文標題 Thrombocytopenia and bleeding events in patients with venous thromboembolism	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Eur J Intern Med .	6. 最初と最後の頁 132-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejim.2024.01.007.	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
1. 著者名 Yoshito Ogihara, Yugo Yamashita, et al.	4. 巻 236
2. 論文標題 Fragility and long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism receiving direct oral anticoagulants: From the COMMAND VTE REGISTRY-2	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Thromb Res .	6. 最初と最後の頁 191-200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2024.02.023. Epub 2024 Feb 29.	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

1. 著者名 Yamashita Yugo, Bickdeli Behnood, Monreal Manuel, Morimoto Takeshi, Kato Takao, Ono Koh, de Ancos Cristina, Lopez-N??ez Juan J., Braester Andrei, Mellado Meritxell, Kimura Takeshi	4. 巻 204
2. 論文標題 Difference between Japanese and White patients with acute pulmonary embolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2021.06.008	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Kimura Takeshi	4. 巻 79
2. 論文標題 Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 79 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.08.026	査読の有無 有
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 1件)

1. 発表者名 金田和久、山下侑吾、他
2. 発表標題 Anticoagulation strategies and long-term recurrence in patients with venous thromboembolism in the era of direct oral anticoagulants
3. 学会等名 日本循環器学会総会2024
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yugo Yamashita, et al.
2. 発表標題 The incidence and risk factors of newly-diagnosed cancer after diagnosis of venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry-2
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金田 和久
2. 発表標題 Anticoagulation Strategies and Clinical Outcomes of Venous Thromboembolism in the Era of Direct Oral Anticoagulant: From the COMMAND VTE Registry-2
3. 学会等名 日本循環器学会総会：2023
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
---------------------------	-----------------------	----

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