様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ５ 月 ２２ 日現在

機関番号：１４１０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2014～2016
課題番号：２６４６１０６７

研究課題名（和文）日本における静脈血栓塞栓症治療に関する疫学調査

研究課題名（英文）Epidemiological study for Japanese patients with venous thromboembolism

研究代表者
中村　真潮（Nakamura, Mashio）

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：４０２９３７７４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：日本人の静脈血栓塞栓症（VTE）に対する新規抗凝固薬と従来治療薬の治療効果と安全性を、各種の重症度や様々な状況下でのVTE患者で前向きに観察研究した。4つの観察研究を実施して、それぞれ観察期間中であるが、多くのVTE患者で新規抗凝固薬が使用されていた。また、これまでのわが国におけるVTE治療、特に抗凝固療法の現状を、報告された論文等を収集してまとめた。これまでのVTE治療の問題点や新規抗凝固薬に期待される点が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We conducted the observational study evaluating the efficacy and the bleeding risk of novel anticoagulants and conventional agents in Japanese patients with venous thromboembolism (VTE) in a variety of situations. Four observational studies have been started and in the period of registration and follow-up. In these study, a lot of VTE patients have been prescribed novel anticoagulants. Furthermore, we reviewed current status of anticoagulation for VTE patients in Japan. It showed the problem of treatment in Japan and the expected benefit of novel anticoagulants.

研究分野：循環器病学

キーワード：静脈血栓塞栓症　抗凝固療法　ワルファリン　新規経口抗凝固薬

１．研究開始当初の背景

肺塞栓症とその原因である深部静脈血栓症（Deep vein thrombosis; DVT）は、併せて静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）と呼称され、一つの連続した病態として診断、治療、予防が行われる。日本人は欧米人と比して VTE の発症頻度が低いと考えられてきたが、食生活の欧米化や高齢社会などを背景に、近年その診断数は急速に増加している。また、震災等の被災地でも発症しやすいことが明らかとなっており、社会的にも VTE への対策は急務となっている[1)]。

VTE、特に肺塞栓症は、急性期に適切な診断治療が行われないと時に致死的となり、その一方で早期診断が難しい疾患でもある。また、一定頻度で VTE の再発が認められ、永続的な治療が必要となる場合も少なくないが[2)]、どのような患者に長期再発予防を実施すべきかの判断は簡単ではない。

VTE 患者に対する治療の中心は抗凝固療法であるが、その目的は血栓の拡大や血栓塞栓の発生・再発を防ぐことである。わが国での従来の VTE 患者に対する抗凝固療法は、初期に未分画ヘパリンを使用し、その後、亜急性期から慢性期にワルファリンを投与していた[3)]。しかし、両薬剤ともに用量調節が困難であるため、欧米で標準薬として使用されている低分子量ヘパリンと比して再発や出血のリスクが高い[4)]。さらに、日本人患者に関するこれらの薬剤の効果と安全性を検討した臨床試験も行われていない。

近年、新しい抗凝固薬が続々開発され、わが国でも 2011 年 3 月に VTE の初期治療として Xa 阻害注射薬であるフォンダパリヌクスが未分画ヘパリンの代替薬として使用可能となった[5)]。また、亜急性期から慢性期治療薬としてワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬の開発も進んでいる[6-8)]。これらの新規抗凝固薬は用量調節が不要で出血等の副作用も少なく、また薬物や食物との交互作用も少ないため、臨床ではより効果的で使用し易く VTE 患者の予後改善に貢献することが予想される。ただし、治療効果を血液検査で確認し難く、高齢者や低体重者、ならびに腎機能障害時等では十分な注意が必要となる。また、簡便な中和薬がないため、侵襲的治療が実施される可能性のある場合には使用し難い。

しかしながら、大規模臨床試験などからは新規抗凝固薬の有用性は明らかに高く、近い将来、VTE 患者に対する治療方法が大きく変化する可能性が高い。一方、最初は新規抗凝固薬に関する大規模臨床試験の成績しかない状況であり、また日本人での試験成績も少ない。

このため、日本人における新規抗凝固薬の効果と安全性の実臨床での確認や、種々の程度や場面での VTE 患者における新規抗凝固薬の使用方法などの情報集積が必要となっている。さらに、新しい VTE 治療に関する臨床的検討に際して、これまでのわが国の VTE 治療の状況を整理し、新しい治療と比較する必要がある。

このような背景から以下の研究を企画・実施した。

２．研究の目的

（1）日本人の VTE 患者に対する新規抗凝固薬と従来治療薬の治療効果と安全性を、種々の重症度の VTE 患者において前向きに観察・評価して、新規抗凝固薬の有用性と安全性、種々の状況における使用方法、さらに従来治療薬との使い分けを明らかにする。

（2）現在までのわが国における VTE 治療、特に抗凝固療法の現状を、報告された論文等を収集してまとめる。

３．研究の方法

（1）以下の 4 つ集団における前向き観察研究を実施して、いろいろな状況における種々の重症度の VTE 患者に対する各種抗凝固療法の有用性や合併症を検討する。

①「VTE 患者に対するワルファリン治療の効果と安全性の検討」

症候性肺塞栓症とすべての DVT を発症してワルファリンを投与された VTE 患者あるいは無治療の患者合計 1000 名を 1 年間観察し、従来治療の効果と安全性を評価する。主要評価項目は症候性 VTE 再発と大出血である。

②「VTE 患者に対する経口 Xa 阻害薬の効果と安全性の検討」

症候性肺塞栓症とすべての DVT を発症して経口 Xa 阻害薬を投与された VTE 患者 1000 名を 3 年間観察し、新規経口抗凝固薬の効果と安全性を評価する。また、研究①の従来治療と有用性を比較する。主要評価項目は症候性 VTE 再発と大出血である。

③「VTE 患者に対する抗凝固薬の効果と安全性に関する三重県内での検討」

症候性 PE とすべての DVT を発症して三重県内の施設で診断された VTE 患者を治療の如何に関わらず 100 名登録して 5 年間観察し、VTE の長期予後を評価する。主要評価項目は症候性 VTE 再発と大出血である。

④「VTE 患者に対する抗凝固薬の効果と安全性に関する多国籍間の比較検討」

症候性 PE とすべての DVT を発症した VTE 患者を治療の如何に関わらず 150 名登録して 3 年間観察し、VTE の予後や治療の有用性の国際比較を行う。主要評価項目は症候性 VTE

再発と大出血である。

（2）これまでのわが国の VTE 治療の状況や治療成績の報告を収集してまとめ、総説として英語論文化する。

４．研究成果

（1）
①386 例の登録で登録期間終了し、現在、観察期間中である。1,000 例の登録を予定したが、登録期間の途中で新規経口抗凝固薬が使用可能となり、ワルファリン使用例が著しく減少した結果、目標症例数に到達できなかった。新規経口抗凝固薬が予想以上に臨床現場で使用されるに至ったことを物語る結果であった。

②現在、登録期間中であるが、新規経口抗凝固薬の使用頻度が著しく増加しているため、登録症例数は順調に増加している。

③研究計画は確定し、今後、登録を開始する予定である。

④本邦での予定登録数 150 例が登録されて登録期間が終了し、現在、観察期間中である。米国や英国に比して登録症例数は少ないが、アジアの他国と比較して同等以上の登録数である。

（2）最近の 15 年間で肺塞栓症の臨床診断数は 4～6 倍に増加し、2011 年には一般人口 10 万人当たり約 13 人の診断数と報告される。一方、院内発症の肺塞栓症の発症数は 2004 年の VTE 予防ガイドライン公開以降、有意に減少している。その結果、以前のわが国の肺塞栓症の診断数は院内発症例と院外発症例が同程度の割合だったが、最近の院内発症数は約 3 割程度に減少している。また、肺塞栓症は非広範型が、また DVT は下腿型の診断数が増加しており、ともに軽症例の診断数率が向上していることが示唆された。

VTE の発症リスクとしては、悪性疾患が全 VTE の 25～30%と多くを占めていた。また、悪性疾患に合併した VTE の死亡率は年間約 30%であり、それ以外の VTE の死亡率 3.7%よりも著しく高率であった。悪性疾患に合併した VTE の再発率は明らかに高値であったが、出血性合併症の発症率も有意に高かった。一方、明らかな発症リスクを持たない特発性の VTE が全体の 4 割以上を占めていた。特発性 VTE の慢性期の再発率は一時的なリスクを有する VTE よりも有意に高く、長期的な対策が必要となる集団と考えられた。VTE 発症の強いリスクとなる先天性血栓性素因の保有率は全人口の約 2%とされる。日本人に特異的な血栓性素因として「Protein S Tokushima」が発見され、日本人の 50 人に一人の割合でヘテロ保因者が存在すると考えられている。悪性疾患、特発性、先天性血栓性素因を有する VTE 患者はより長期の再発予防法が必要と考えられる。

VTE の治療では禁忌でない限り抗凝固療法が第一選択治療となる。従来治療の時代には、初期治療の未分画ヘパリンのコントロールが 3 割以上の症例で困難となっており、初期の VTE 再発率が高かった。一方、慢性期のワルファリン治療実施中の VTE 再発が少なかったが、出血性合併症の頻度は高かった。また、ワルファリン中止後に VTE の再発が多く認められた。一方、下大静脈フィルターの使用率も高率であった。

これらの状況を鑑みると、安全性の高い新規抗凝固薬が使用されるようになれば、慢性期に再発率の高い集団においても確実な効果のもとでより長期の抗凝固療法が行われるようになると考えられる。また、出血性合併症の発生率が低いため、軽症 VTE の段階での治療介入も増加すると予想され、入院期間の短縮や外来での治療開始も行われることが予想された。

<引用文献>

1）Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. Circ J 2014; 78: 708-17.
2）Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of anticoagulation for venous thromboembolism venous thromboembolism in Japan: current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. J Cardiol 2015; 66:451-9.
3）JCS Joint Working Group. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). Circ J 2011; 75: 1258-81.
4）Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, et al; CORTES Investigators. Clivarin: Assessment of Regression of Thrombosis, Efficacy, and Safety. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 626-31.
5）Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, et al. Multidetectorrow computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients. Circ J 2011; 75: 1424-32.
6）Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. J Thromb Haemost 2015;

13: 1606-14.
7) Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism—the J-EINSTEIN DVT and PE program. Thromb J 2015; 13: 2.
8) Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J Study). Circ J 2015; 79: 1230-6.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 7 件）

① Nakamura M, Kamei M, Mito S, et al. Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty. Secondary analysis of a J-PSVT cohort study on anesthesia. Medicine 2017, in press.
② Nakamura M, Yamada N, Ito M. Novel Anticoagulant Therapy of Venous Thrombo-embolism: Current Status and Future Directions. Ann Vasc Dis 2017, in press.
③ Nakamura M, Yamada N, Ito M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism in Japan. J Atheroscler Thromb. 2017 Apr 7. doi:10.5551/jat.RV17005. [Epub ahead of print]
④ Nakamura M, Yamada N, Oda E, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and the bleeding events identified using a Japanese healthcare database. J Cardiol. 2017 Feb 27. pii: S0914-5087(16)30279-9. doi:10.1016/j.jjcc.2016.10.012. [Epub ahead of print]
⑤ Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). Circ J. 2015;79(6):1230-6.
⑥ Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. J Cardiol. 2015 Dec;66(6):451-9.
⑦ Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. J Thromb Haemost. 2015 Sep;13(9):1606-14.

６．研究組織

(1)研究代表者

中村　真潮（NAKAMURA, Mashio）
三重大学・大学院医学系研究科・リサーチアソシエイト
研究者番号：40293774

(2)研究分担者

伊藤　正明（Ito, Masaaki）
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00223181

山田　典一（Yamada, Norikazu）
三重大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60303731