

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「DPCデータを用いた入院医療の評価・検証及びDPCデータベースの利活用に資する研究」
分担研究報告書

オザグレルとファスジルの併用療法が動脈瘤性くも膜下出血患者の予後に与える影響
:DPCデータベースを用いた横断研究

Combination Therapy of Ozagrel Sodium and Fasudil Hydrochloride for Prognosis in Patients with
Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: cross-sectional study using nationwide inpatients database

研究代表者	真柄 弘	東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学教室 博士課程3年
研究協力者	今井 志乃ぶ	昭和医科大学大学院 薬学研究科 薬剤疫学分野 教授
研究協力者	谷 拓朗	昭和医科大学大学院 薬学研究科 薬剤疫学分野 助教
研究協力者	清海 杏奈	東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学教室 助教
研究協力者	伏見 清秀	東京科学大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者	杉浦 宗敏	東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学教室 教授

研究要旨:

○研究目的

オザグレル及びファスジルの単剤投与及び併用投与における両薬剤の有効性に関する見解について、一定の結論は得られていない。そこで本研究では、オザグレルとファスジルの併用投与時の予後への影響を検討するために、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを利用して研究を実施した。

○研究方法

試験デザインは横断研究とし、データソースは DPC のデータベースを用いた。対象は、2016 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までにくも膜下出血で入院し、オザグレル又はファスジルが投与された患者とした(17,590 例)。オザグレル単剤投与群(O 群: 465 例)、ファスジル単剤投与群(F 群: 10,484 例)及びファスジルとオザグレルの併用投与群(FO 群: 6,641 例)を比較検討した。主要評価項目は死亡率、副次的評価項目は退院時の modified Rankin Scale (mRS) スコア ≤ 2 の割合とした。統計処理は多変量で調整したロジスティック回帰分析を行い、有意水準は 5%とした。

○研究結果

年齢、性別等の患者背景に3群間で大きな相違は認められなかった。死亡率はF群が6.0%、O群が 12.9%、FO群が5.7%であり、F群に対する調整後のオッズ比は、O群が2.66(95%CI: 1.96-3.59、 $p<0.01$)、FO群が0.98(95%CI: 0.86-1.12、 $p=0.774$)であった。一方、退院時mRSスコア ≤ 2 の割合は、F群が52.4%、O群が49.5%、FO群が51.9%であり、F群に対する調整後のオッズ比は、O群が0.79(95%CI: 0.63-0.98、 $p=0.033$)、FO群が0.92(95%CI: 0.86-0.99、 $p=0.025$)であった。

○結論

ファスジルとオザグレルは作用メカニズムが異なることから、併用投与による相乗効果が期待されたが、ファスジル単剤投与とファスジル及びオザグレルの併用投与について、予後に対する効果に有意な差は認められず、既報と同様の結果となった。

A. 背景

くも膜下出血(Subarachnoid Hemorrhage: SAH)を発症した4～14 日後に、40～70%の頻度で脳血管攣縮が発現すると報告されている。脳血管攣縮が発現すると、17～40%で遅発性虚血性神経脱落症状を呈し、そのうち約半数の患者が脳梗塞に至ると報告されている。また、日本のくも膜下出血患者では、2000年から2019年において、良好な転帰の割合は変化せず、不良な転帰および死亡の割合は両性で減少したと報告されている。したがって、SAH発症後のさらなる治療法が求められている。

脳血管攣縮に対する治療薬として、Rhoキナーゼ阻害薬のファスジル及びトロンボキサン合成酵素阻害薬のオザグレルが承認されているが「脳卒中治療ガイドライン2021」では、中等度の推奨である。一方、同じ適応症を有する薬剤であるが、オザグレルとファスジルの併用に関する報告は少なく、両薬剤の単剤投与と併用投与の有効性に関する見解には一定の結論は得られていない。

以上のことから、日本人SAH患者を対象に、ファスジルとオザグレルの併用投与による予後の影響を検討するため、Diagnosis Procedure Combination (DPC)データを用いて本横断研究を実施した。

B. 研究方法

研究デザインおよびデータソース

DPCデータベースを用いたcross-sectional studyである。DPCデータベースは、年齢、性別、病名(主傷病名、医療資源病名、入院時併存症、入院後続発症)、退院時転帰、入院期間中に提供されたレセプト請求可能な提供診療情報(手術、処置、投薬等)が含まれている。病名は国際標準であるICD-10に基づき収集されている。なお、本研究の実施について、東京薬科大学の倫理委員会にて研究承認を得ている。

対象患者

2016年4月1日から2020年3月31日までに、SAH(ICD-10コード:I60.0-9)で入院した患者を対象とした。さらに、クリッピング術又はコイリング術を受けた年齢18歳以上、くも膜下出血発症後7日目までに入院した患者とした。入院後24時間以内に死亡した患者、発症前Rankin Scale及び退院時modified Rankin Scale(mRS)が不明であった患者、オザグレル又はファスジルが投与されていない患者は除外した。

統計手法

オザグレル単剤投与群(O群)、ファスジル単剤投与群(F群)ならびにファスジルとオザグレルの併用投与群(FO群)に分類し、比較検討した。主要評価項目は死亡率、副次評価項目は退院時のmRSスコア ≤ 2 の割合とした。患者背景の比較では、カテゴリカル変数はカイ2乗検定、連続変数はt検定を実施した。統計処理は多変量で調整したロジスティック回帰分析を行い、有意水準は5%とした。さらに、感度分析及び選択バイアスの影響を評価するためにサブグループ解析を実施した。サブグループ解析では、75歳未満、75歳以上及びコイリング術、クリッピング術に分類した。すべての統計解析は Rstudio version 4.2ソフトウェアを用いて行った。

C. 研究結果

合計で17,590例のSAH患者(F群: 10,484例、FO群: 6,641例、O群: 465例)が対象となった。年齢の平均値は、F群が63.6歳、FO群が63.0歳、O群が64.4歳であった。O群ではF群及びFO群と比較して、クリッピング術が少なく、コイリング術の比率が高かった。死亡率については、F群が6.0%、FO群が5.7%、O群が12.9%であり、F群及びFO群と比較してO群で高い傾向が認められた。退院時mRSスコア ≤ 2 の割合は、F群が52.

4%、FO群が51.9%、O群が49.5%であった。退院時mRSスコア ≤ 2 の割合について、各群で大きな違いはないものの、O群で低い傾向を示した。

予後に影響を及ぼすと考えられる因子で調整した多変量解析では、死亡率における調整後のオッズ比(OR)は、FO群が0.98(95%CI:0.86-1.12、 $p=0.774$)であり、F群と比較して違いは認められなかった。O群は2.66(95%CI:1.96-3.59、 $p<0.001$)であり、F群と比較してO群で高い傾向が認められた。退院時mRS ≤ 2 の割合におけるF群に対するORは、FO群が0.92(95%CI:0.86-0.99、 $p=0.025$)、O群が0.79(95%CI:0.63-0.98、 $p=0.033$)であり、F群と比較して低下する傾向が認められた。

D. 考察

FO群とO群に着目した場合、退院時mRSスコア ≤ 2 の割合に違いは認められなかったが、死亡率はFO群で低下する傾向が認められた。理由としては、両薬剤の作用メカニズムの違いが考えられた。ファスジルは、Rhoキナーゼ阻害による血管の拡張等、オザグレルは、トロンボキサン合成酵素阻害による血小板凝集ならびに血管平滑筋の収縮抑制等が主な薬理作用である。しかし、イヌにおいて、ファスジルは脳血管攣縮慢性期における動脈狭窄を有意に改善するが、オザグレルでは改善しないとの報告があり、TXA₂はSAH発症後の脳血管攣縮の慢性期の維持に関与せず、蛋白質キナーゼは脳血管攣縮の慢性期中の動脈狭窄の病態に関与することを示唆すると考えられた。

一方、本研究にも限界がある。DPCデータベースは、入院期間中のデータベースである。本研究では、副次評価項目に退院時mRSスコアを採用したことから、退院後の長期予後については評価できなかった。また、脳血管攣縮発現に関する情報は、DPCデータには含まれていないことから、脳血管攣縮に対する効果については

評価できなかった。DPCデータベースは、日本の脳卒中治療病院の多くを網羅していることから、本研究結果は日本の施設において一般化できると考えられた。ただし、米国及び欧州のほとんどの国において、SAH発症後の治療はニモジピンの使用が標準治療となっていることから、他の国々に一般化できない可能性がある。

E. 結論

ファスジルとオザグレルは作用メカニズムが異なることから、併用投与による相乗効果が期待されたが、ファスジル単剤投与とファスジル及びオザグレルの併用投与の比較を行った結果、予後に対する効果に有意な差は認められず、既報と同様の結果となった。将来的な研究として、オザグレル及びファスジルと他の薬剤との併用について、良好な臨床転帰に及ぼす影響のさらなる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

真柄 弘、今井志乃ぶ、伏見清秀、谷 拓朗、清海杏奈、杉浦宗敏、くも膜下出血患者におけるファスジル及びオザグレルの併用における予後の比較検討、第25回日本医薬品情報学会総会 Hiroshi Magara, Takuaki Tani, Shinobu Imai, Anna Kiyomi, Kiyohide Fushimi, Munetoshi Sugiura, Fasudil hydrochloride and ozagrel sodium combination therapy for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cross-sectional study using a nationwide inpatient database. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 2024;10:Article number 49

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし
2. 実用新案登録
特になし

3.その他
特になし