

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

コイル塞栓術施行後の入院患者におけるアスピリン単剤療法とアスピリンとP2Y12阻害剤の併用療法の
安全性の比較:DPCデータベースを用いた横断研究

Comparative Study on the Safety of Antiplatelet Monotherapy and Combination Therapy with Aspirin and P2Y12
Inhibitors in Patients after Coil-Embolization: A 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	中村 佑里	東京薬科大学薬学部	医薬品安全管理学教室	6年
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	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	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	吉田 謙介	東京薬科大学薬学部	医薬品安全管理学教室	講師
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

くも膜下出血発症後のコイル塞栓術後の抗血小板薬の使用方法に関しては明確になっていない部分が多く、一定の結論は得られていない。そこで本研究では、抗血小板薬単剤療法と2剤併用療法における出血性イベントに対する安全性及び予後に対する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、アスピリン単剤療法またはアスピリンとP2Y12阻害剤の併用療法を受けた患者(4,421例)とした。アスピリン単剤療法群(A群、2,848例)とアスピリンとP2Y12阻害剤の併用療法群(AP群、1,573例)を比較検討した。主要評価項目は出血イベントの発現率とし、副次評価項目は退院時のmodified Rankin Scale (mRS)スコア ≤ 2 である患者の割合とした。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

A群に対するAP群のオッズ比は、出血イベントについては0.97(95%信頼区間[95% CI]: 0.75-1.26, $p=0.839$)、退院時のmRSスコア ≤ 2 の患者割合については、1.09(95% CI:0.92-1.29, $p=0.302$)であった。

○結論

アスピリン単剤療法とアスピリンとP2Y12阻害剤の併用療法の間で、出血イベントの発現率または良好な臨床転帰(退院時のmRSスコア ≤ 2 の割合)について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) 発症後の破裂脳動脈瘤の再出血予防措置としてコイル塞栓術が広く行われているが、血栓塞栓性合併症のリスクを伴う。抗血小板薬はこのような合併症を予防する可能性があるため、脳動脈瘤のコイル塞栓術中または術後に使用される。しかし、コイル塞栓術において抗血小板薬としてアスピリンを使用した試験では、アスピリンは遅発性虚血性神経脱落症状発現のリスクを低下させず、不良アウトカム相対リスクの低下は21%であった。日本では、アスピリンとクロピドグレルをはじめとするP2Y12阻害薬の使用が一般的である。しかし、日本の「脳卒中治療ガイドライン2021」では、コイル塞栓術後の周術期管理及び脳血管攣縮に対する抗血小板薬 (アスピリン、ジピリダモール、チクロピジンetc.) の投与について、抗血小板薬の推奨度は明記されていない。

以上のように、本邦におけるコイル塞栓術後の抗血小板薬の使用法に関しては明確になっていない部分が多い。特に、抗血小板薬単剤療法と2剤併用療法のどちらを患者状態に合わせて使用することが推奨されるのか不明である。

そこで本研究では、アスピリン単剤療法とアスピリン及びP2Y12阻害薬2剤併用療法における出血性イベントに対する安全性及び予後に対する影響を検討し、医師に適正使用の情報を提供することを目的として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、東京医科歯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、コイル塞栓術を受け、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、アスピリン又はP2Y12阻害薬が投与されていない患者は除外した。

統計手法

アスピリン単剤投与群 (A群)、ならびにアスピリンとP2Y12阻害薬の併用投与群 (AP群) に分類し、比較検討した。主要評価項目は出血性イベントの発現率、副次的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歳以上及びシロスタゾール併用の有無に分類して実施した。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4,421例のSAH患者（A群: 2,848例、AP群: 1,573例）が対象となった。年齢の平均値は、A群が64.0歳、AP群が63.8歳であった。他のベースライン特性において、群間で有意な差は認められなかった。出血性イベントの発現率は、A群が7.0%、AP群が7.4%であった。退院時mRSスコア ≤ 2 の割合は、A群が53.2%、AP群が50.5%であった。予後に影響を与えると考えられる要因を調整した多変量解析の結果、A群を基準とした出血性イベントの発現率の調整後オッズ比（OR）はAP群で0.97であった（95%信頼区間 [95% CI] : 0.75-1.26, $p=0.839$ ）。退院時mRSスコア ≤ 2 以下の患者割合のORは、AP群で1.09（95% CI : 0.92-1.29, $p=0.302$ ）であった。

D. 考察

抗血小板薬の投与を必要とするコイル塞栓術を行う場合、抗血小板薬の単剤療法は、抗血小板薬2剤併用療法よりも出血の発現率が低いと報告されている。しかし、本邦においては、コイル塞栓術後の抗血小板療法についてはアスピリン単剤療法とアスピリン及びP2Y12 阻害薬の併用療法間で安全性に違いはなく、実臨床においては安全性を確保しながら適切に使用されていると考えられた。

また、副次的評価項目である退院時mRSスコア ≤ 2 の割合について、AP群はA群と比較して違いは認められなかった。くも膜下出血術後にコイル塞栓術を受けた患者において、アスピリン単剤療法と抗血小板薬2剤療法を比較した研究では、アスピリン単剤投与群と抗血小板薬2剤療法間で、症候性脳血管攣縮の発現、死亡率及び良好な臨床転帰について、違いは認められなかったと報告されている。本研究の結果もこの報告と同様であった。

一方、本研究にも限界がある。本研究は入院期間のみから得られたものであり、長期に

渡って患者の状態をフォローできていない。退院後に発症した出血性イベントや脳梗塞は観察していないため、長期に渡る抗血小板療法の安全性、有効性についてさらなる検討が必要である。本研究では、サブグループ解析として、シロスタゾールの影響を検討した。サブグループにおいても、出血性イベント及び退院時mRS スコア ≤ 2 の割合について、全体の結果と方向性は同様であることが確認できたが、シロスタゾール併用において退院時mRSスコア ≤ 2 の割合が多い傾向が認められた。シロスタゾールの影響については、さらなる検討が必要と考えられた。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、日本とは異なる医療資源とシステムを有する他の国々に一般化できない可能性がある。

E. 結論

アスピリンおよびP2Y12阻害薬は、コイル塞栓術後の血栓塞栓性合併症を予防するために術中または術後に使用されるが、アスピリン単剤療法およびアスピリンとP2Y12阻害薬の併用療法については、出血性イベントの発現率及び退院時のmRSスコア ≤ 2 の割合に差は認められず、既報と同様の結果となった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

中村 佑里、今井 志乃ぶ、真柄 弘、谷 拓朗、清海 杏奈、杉浦 宗敏、伏見 清秀、コイル塞栓術施行患者におけるアスピリン及び ADP 受容体 P2Y12 阻害薬による抗血小板単剤療

法と併用療法の安全性に関する比較検討, 日本薬学会第 114 年会

Hiroshi Magara, Yuri Nakamura, Takuaki Tani, Shinobu Imai, Anna Kiyomi, Kensuke Yoshida, Kiyohide Fushimi, Munetoshi Sugiura.
Comparison of the Safety of Aspirin Monotherapy and Aspirin and P2Y12 Inhibitor Combination Therapy in Patients Post Coil Embolization During Admission: A Cross-Sectional Study Using a Nationwide Inpatient Database. Drugs-Real World Outcomes.

2024;11:679-689

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