

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	469号	学位申請者	吉村 あきの
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	井本 浩	副査	石塚 賢治
	副査	高嶋 博	副査	吉浦 敬
<p>主査および副査の5名は、平成30年3月8日、学位申請者 吉村 あきの 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 今回の DOAC 群については、入院中に抗凝固薬が変わった人と変わらない人がいるのか。また、以前行ったダビガトランとワルファリンの研究ではダビガトランは無作為割付であるのか。</p> <p>(回答) DOAC 群は無作為割付のため、入院後に抗凝固薬が変わる人と変わらない人と混在している。以前の研究では、ダビガトランは無作為割付ではなく、ワルファリンを飲んでいない人がダビガトランに割り付けられている。</p> <p>質問2) 微小脳梗塞が起こるメカニズムについてはどのようなメカニズムが考えられるか。また、空気塞栓等の区別は頭部 MRI で区別ができるのか</p> <p>(回答) アブレーションカテーテル先端にできるもの、心内 (特に左心耳) にもともとできていたもの、空気塞栓等考えられる。MRI 上はこれらの判別はつかない。</p> <p>質問3) 今回の研究で、多変量解析で冠動脈造影を独立した因子としてあげていたが、冠動脈造影のみでも微小脳梗塞をみた論文があると思うが、同じぐらい脳梗塞が起こっているのか。</p> <p>(回答) 冠動脈造影でおこる微小脳梗塞の頻度は、文献上は10~22%程度と言われている。</p> <p>質問4) 何回かアブレーションを受ける患者さんもいらっしゃるようだが、今回の研究では、同一人物が入ってダブルカウントしているか。</p> <p>(回答) ダブルカウントはしていない。</p> <p>質問5) 術中の ACT を 300 秒以上に保つためのヘパリン量に関してはワルファリン群で少なく、有意差がついているが、なぜ少なく済んだのか検討しているか。</p> <p>(回答) ヘパリンは、トロンビンとアンチトロンビンに結合し抗凝固の作用を示すという機序がある。ワルファリンは、トロンビンの合成が障害されているため、結合するトロンビンの量自体が少なくなっており、ヘパリン量が少なく済んでいるのではないかと考えられる。一方、Xa 阻害剤では、トロンビンの量自体はあるため、ほぼ正常と同等にヘパリンが必要であると考えられる。</p> <p>質問6) この試験のプライマリーエンドポイントは何か。</p> <p>(回答) 塞栓症イベントである脳梗塞と、出血性イベントである心タンポナーデの発症である。</p> <p>質問7) DOAC に関しては、ランダムイズを行ってから、何日間の猶予があったのか。また、その期間は、薬物動態学的には十分であったのか。</p> <p>(回答) 入院後、DOAC を無作為割付したものに切り替えてから治療まではだいたい1日半から2日ある。今回使用したリバーロキサバンの半減期が5時間、アピキサバンの半減期が8時間であり、ウォッシュアウトは十分と考えられる。また、血中濃度もリバーロキサバンで0.5時間、アピキサバンは1時間で最大血中濃度となる薬剤のため、効果も2日あれば十分に効いていると</p>				

考えられる。

質問 8) 上室性期外収縮が肺静脈や左房からおこると言われているが、その理由はなぜか。

(回答) 肺静脈は、心房筋が複雑に入り組んでいる場所のため、電氣的に不安定な場所になりやすく、異常興奮がおきやすくなると言われている。左房が拡大している患者等は、心房筋に負担がかかり、傷んだ心筋より異常興奮が起こる場合もあると言われている。

質問 9) 微小脳梗塞の原因はどれが一番の原因かは不明と言っていたが、もともとあった血栓であれば、もう少し大きな梗塞巣になりそうな気がする。実際はどのような原因が多いと考えているか。

(回答) 実際はアブレーションカテーテル周囲でできる微小血栓の可能性が高いのではないかと考えられる。

質問 10) 壁在血栓があるとすると、術前に血栓を消失させるために、一時的に抗凝固をヘパリン等で強化してから行う方法等もあると思うが、どうか。

(回答) 出血リスクが高まるため、DOAC にヘパリンの併用は行っていない。実際は、抗凝固薬の内服は少なくともアブレーション1ヶ月以上前から継続している。

質問 11) 頭部 MRI の撮影に関して、論文要旨ではアブレーション3日以内と書いてあるが、論文では翌日と書いてあり、どちらが正しいか。

(回答) 論文に記載しているように、今回の研究の間は全員翌日に撮影されていた。

質問 12) 今回の多変量解析では冠動脈造影が微小脳梗塞の要因として残っているが、メカニズムとしては、冠動脈造影の手技そのものと関連しているということか。

(回答) 文献上は冠動脈造影で脳梗塞が起こる頻度は10~20%程度である。今回は冠動脈造影を行った11症例中6人と、文献より頻度が高く、手技そのもの以外に冠動脈造影を必要とする患者では動脈硬化因子が高いことが要因となっていると考えている。

質問 13) 論文中の Figure 2 について解説せよ。

(回答) 左房の3DCTを覆うようについている淡い色は、カテーテルで左房壁の電位の高さや、CFAE電位がとれる位置を示したものである。左房の中の赤い点は、術中実際に焼灼を行った部位である。CFAEアブレーションを行ったものは、CFAE電位が記録されたところで焼灼しているため、散在している。右図はPVIとCFAEアブレーションを行った症例で、肺静脈を囲う焼灼点が並んでおり、CFAE電位を焼灼した点が表示されている。

質問 14) 肺静脈が心房細動の起源になっていると報告されたのはいつか。

(回答) 1998年が初めての報告である。

質問 15) 術中の除細動は、アピキサバン群と比較し、ワルファリン群で多かったと論文で記載しているが、どのように解釈しているか。

(回答) アピキサバン群で術中の除細動が0人であったのは、偶然の結果と考えている。

質問 16) 微小脳梗塞の頻度を考慮した時に、今後の手技の選択に関与はしてくるか。

(回答) 特に発作性心房細動に関しては、トリガーをしっかり抑えることが重要であるため、PVIは重要と考えているが、現在のところ、脳梗塞の頻度は手技の選択要素にはなっていない。これはCFAE単独で行っていた時期も、無症候性脳梗塞は13%と今回の研究や、他の文献と比較しても、極端な差はないためである。

質問 17) 抗血小板薬を内服していると、微小脳梗塞が多かった理由はなぜか

(回答) 冠動脈疾患や脳梗塞等の動脈硬化の要素が強い人が抗血小板薬を内服している人に多いため、無症候性脳梗塞が多くなったのではないかと考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。