

論文審査の要旨

報告番号	総研第 746 号	学位申請者	岡田 敬史	
審査委員	主査	大石 充	学位	博士(医学)
	副査	橋口 照人	副査	久保田 龍二
	副査	西尾 善彦	副査	曾我 欣治

Intravenous Thrombolysis with Alteplase at 0.6 mg/kg in Patients with Ischemic Stroke Taking Direct Oral Anticoagulant

(直接作用型経口抗凝固薬内服下の脳梗塞患者に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクティベータ静注療法の安全性について)

直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) 内服下における遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクティベータ (rt-PA) 静注療法は、現在わが国においては DOAC の最終内服から 4 時間以上経過している場合に適応を有している。一方、欧米においては症候性頭蓋内出血を含めた出血性合併症のリスクが考慮され、DOAC 内服から 48 時間以内の患者においては推奨されていない。近年欧米の観察研究において、DOAC の最終内服から 48 時間以内であっても抗凝固薬未内服の患者と比較して症候性頭蓋内出血のリスクが同等であるとの報告もあり、DOAC 内服下における rt-PA 静注療法の安全性については一定の見解を得ていない。本研究の目的は DOAC 最終内服から 48 時間以内の急性期脳梗塞患者において、日本の治療指針に即した rt-PA 静注療法の安全性を検討することである。そこで学位申請者らは、国立循環器病研究センターにおいて 2011 年 3 月から 2021 年 5 月に rt-PA 静注療法を行った患者における出血性合併症や転帰について、発症前に DOAC を内服していた患者 (40 例) と、抗凝固薬未内服であった患者 (753 例) の 2 群に分けて解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 症候性頭蓋内出血の発生率は 2 群間で有意差はなかった (DOAC 群 2.5% vs 抗凝固薬未使用群 2.4%, 調整オッズ比 0.95, 95%信頼区間 0.17-5.28)。
- 2) 全頭蓋内出血 (調整オッズ比 0.61, 95%信頼区間 0.24-1.59)、大出血イベント (調整オッズ比 2.70, 95%信頼区間 0.45-16.20)、発症 3 か月以内の死亡 (調整オッズ比 0.56, 95%信頼区間 0.10-3.14) についても 2 群間で有意差はなかった。
- 3) 転帰良好についても 2 群間で有意差は認めなかった (調整オッズ比 1.33, 95%信頼区間 0.62-2.82)。

本研究における DOAC 内服群の患者は全例、DOAC の最終内服から 24 時間以内に rt-PA 静注療法が開始されていた。症候性頭蓋内出血など出血性合併症の発生率は、DOAC 内服群と抗凝固薬未使用群とで同程度であり、DOAC 最終内服から 24 時間以内における rt-PA 投与によって出血性合併症が増加しないことが示唆された。

本研究により学位申請者らは、日本における治療指針に即した急性期脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法が DOAC 内服下においても安全である可能性が高いことを明らかにした。本研究は今後 rt-PA 静注療法の安全性や有効性のさらなる解明に大いに貢献しうるものと考えられる。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。