

## 最終試験の結果の要旨

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

主査および副査の5名は、令和6年5月10日、学位申請者 岡田 敬史 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。

質問1) DOAC 最終内服時間の確認は問診によるものか。

(回答) 問診によるものである。

質問2) イダルシズマブを投与するかどうかの判断はどのようにしたか。

(回答) PT や APTT の値に関わらず、ダビガトランの最終内服から4時間以内の症例に使用した。

質問3) Xa 因子阻害薬についても同様に中和薬を用いた上で rt-PA の投与を行うという話が出てきていないのか。

(回答) 今のところはない。Xa 因子阻害薬の中和薬であるアンデキサネットアルファは投与するのに2時間要する薬剤であるため、後遺症軽減のために rt-PA 静注療法を早く始める上では現実的ではない。

質問4) DOAC の最終内服から12時間以上経過した症例に頭蓋内出血が多い。これらは何に依存しているのか。

(回答) いずれも主幹動脈が閉塞しており、それに伴う虚血巣の広さに依存したものと思われる。

質問5) 参考文献7 "Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke" の結論は何か。

(回答) アルテプラゼ投与90日時点の死亡や後遺症に関して、低用量の標準容量に対する非劣勢が示されるかどうかを検討した試験。非劣勢は示されなかったが、症候性頭蓋内出血は低用量の方が有意に少なかった。

質問6) PT-INR は最短どれくらいで測定することができるか。

(回答) 血液凝固分析装置コアグチェック®を用いることで、PT-INR は約1分で測定可能である。

質問7) Figure 2 では DOAC を内服している患者で PT-INR が延長しているように見えるが、一般的に DOAC を内服すると PT-INR は延長するのか。

(回答) Xa 因子阻害薬は血中濃度上昇により PT-INR が延長する傾向にあると言われている。

質問8) DOAC の血中濃度は内服後約4時間でピークを迎え、半減期が約12時間後。一方、Figure 2 では最終内服から4時間程度の症例よりも12時間以上の症例で PT や APTT が延長しているように見える。これは偶然か。

(回答) DOAC の血中濃度がピークに達するまでの間は、PT-INR や APTT が正常値を示すことが多いと言われているのでその影響があるのかもしれない。ただ、本研究においては DOAC 内服後から4時間以内の症例は4例のみなので、もう少し症例を蓄積する必要がある。

質問9) DOAC の内服確認ができない場合に rt-PA の投与はどのようにしているか。

(回答) 内服情報がはっきりしない場合は rt-PA の投与を行わない。

質問10) Table 1 で病型の一部に p 値の記載がないが大丈夫か。

(回答) 病型の分布を比較したため p 値は1か所のみ記載になっていることは問題ない。

質問11) 脳梗塞の病型によって出血性合併症の起こりやすさに違いはないのか。

(回答) ラクナ梗塞など穿通枝領域の微小な脳梗塞と比較すると、心原性脳塞栓症の方が出血性合併症は生じやすい。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 2) その中で出血性合併症の発生率に両群で差がないのは、DOAC の副作用の少なさを示していると考えて良いか。

(回答) 今回の結果からはそのように判断している。

質問 1 3) rt-PA 投与の有効性は、DOAC の内服の有無で差があるのか。

(回答) DOAC を内服していたことで心原性脳塞栓症の発症頻度が低下したという過去の報告は散見されるが、DOAC 内服の有無による有効性の差については渉猟しうる限り報告はなされていない。今後の検討課題と思われる。

質問 1 4) 糖尿病患者で出血性合併症が生じやすい理由は何か。

(回答) 高血糖により血液脳関門が損傷されることが出血性合併症につながると言われている。

質問 1 5) rt-PA 投与前の画像評価により、出血リスクは評価できるか。

(回答) MRI や CT において虚血性変化が広範囲に出始めている場合は出血リスクが高い。

質問 1 6) ダビガトラン内服患者において出血イベントが生じていない理由は何か。

(回答) その理由ははっきりとしない。ダビガトラン内服患者が 6 例と少なく、今後症例を蓄積することで DOAC 別による出血リスクの特徴が見えてくる可能性はある。

質問 1 7) 大出血イベントはどのようなイベントだったのか。

(回答) rt-PA 投与後にカテーテル治療を行った際の穿刺部トラブルであった。具体的な状態までは把握できていない。

質問 1 8) 大出血イベントが生じた症例は PT-INR は延長しているが APTT は正常というのはどういう状態が考えられるか。Xa 阻害薬で PT が延長する人は稀だと思うが何か体質的な違いがあるのではないか。

(回答) PT-INR は Xa 阻害薬の血中濃度と相関があるとの報告はあるので、PT-INR が延長することに関しては過去の報告に矛盾しない。Xa 阻害薬は体内で P-糖蛋白や CYP3A4 による代謝を受けるため、それらの代謝異常を有している場合や、代謝を阻害する薬剤を内服していた場合に PT-INR がより延長する可能性は考えられる。

質問 1 9) 実臨床で rt-PA 投与の適応はどのように考えているか。

(回答) 症状が重度だが虚血性変化がほとんど生じていない症例がもっとも良い適応と考えている。

質問 2 0) 主幹動脈が閉塞している症例に t-PA 投与と血栓回収するのとどちらが良いのか。

(回答) どちらかというよりは、t-PA 投与と血栓回収を併用するのが一般的である。

質問 2 1) 画像的な再開通率やその再開通率と modified Rankin Scale との関連はどうであったか。

(回答) 本研究では検討していない。血栓回収と併用することで再開通率が上昇し、臨床症状も改善傾向と思われる。

質問 2 2) DOAC 内服後 4 時間以内が適応外となったエビデンスにどのようなものがあるか。

(回答) DOAC 内服後、最大血中濃度到達時間が 1~4 時間程度であることも加味されているが、いずれにしてもエビデンスのレベルとしては低い。DOAC 内服 4 時間以内を適応外としているこの基準は改善の余地があると思われる。

質問 2 3) 心原性脳塞栓症のみに絞って検討するとどうなるのか。

(回答) 心原性のみに絞っても同様の結果となる (DOAC 群 1/34 <2.9%> vs. 抗凝固薬非内服群 15/314 <4.8%>)。

質問 2 4) 梗塞薬内以外に生じた頭蓋内出血はどれくらいの割合か。

(回答) 異所性出血は抗凝固薬非投与群に 5 例 (0.7%) で、DOAC 内服群にはいなかった。

質問 2 5) DOAC 群で症候性頭蓋内出血は 1 例のみ。統計解析で工夫をした点は何か。

(回答) 今回の症候性頭蓋内出血の症例数のように小標本の場合に、対数オッズが無限大となり最終的な解に収束しない場合がある。そのような状態を修正する手法として、Firth の方法によるバイアスを修正したロジスティック回帰分析が知られており、今回はそれを用いて解析を行った。

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。