

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	吉本 武史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Impact of Previous Stroke on Clinical Outcome in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: ANAFIE Registry (高齢非弁膜症性心房細動患者における脳卒中既往の臨床転帰に対する影響: ANAFIE レジストリ)			
論文審査担当者			
主査	教授	中野 由紀子	印
審査委員	教授	堀江 信貴	
審査委員	講師	秋田 智之	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>心原性脳塞栓症の再発予防を目的とした, 非弁膜症性心房細動 (NVAF) を有する患者に対する抗凝固療法の問題点として, 虚血/塞栓性イベントの予防というベネフィットと出血性合併症のリスクとのバランスをいかにとるかが挙げられる。心房細動 (AF) は加齢とともに有病率が増加することが報告されており, 本邦のみならず世界的に高齢化社会を迎えつつある現在, 今後, AF の有病率はますます増加することが予想される。高齢 (75 歳以上) AF 患者の脳卒中既往別のイベント発生率や抗凝固薬別の安全性イベントの発生率を報告した研究は限られている。</p> <p>そこで, 著者らは, 脳卒中/一過性脳虚血発作 (TIA) 既往を有する高齢 AF 患者の虚血性/出血性イベントの発生率を検討し, 適切な抗凝固療法のあり方を明らかにすることとした。まず, NVAF を有する高齢者において脳卒中/TIA 既往別のイベント発現率の差を明らかにし, 次に NVAF を有する虚血性脳卒中/TIA 既往高齢者において, 抗凝固薬別のイベント発現率の差を明らかにすることとした。ANAFIE レジストリ (UMIN Clinical Trials Registry UMIN000024006) は, NVAF を有する日本人高齢者 (75 歳以上) の前向き多施設観察研究である。2016 年 10 月から 2018 年 1 月にかけて, 日本全国の 1,273 医療機関から全参加者を登録し, 2 年間追跡調査した。データはベースライン時, 1 年後, 2 年後に収集された。適格基準は以下の通りであった。1) 登録時年齢が 75 歳以上, 2) 心電図所見により確定診断された NVAF, 3) 外来通院可能, とした。主要評価項目は, 脳卒中/全身性塞栓症の発症率とし, 副次評価項目は, 大出血, 虚血性脳卒中, 頭蓋内出血, 心血管死, 全死亡の発生率とした。統計手法として, 脳卒中/TIA 既往の有無 (脳卒中/TIA 既往群 vs. 脳卒中/TIA 非既往群) 別で 2 群に分類し, 各群の追跡期間における各アウトカムに対して発現率を Kaplan-Meier 法より推定, ハザード比 (HR) を Cox 比例ハザードモデルより解析した。登録された 33,062 人の患者の内, 32,275 人 (女性 13,793 人 [42.7%]), 年齢中央値 81.0 歳) が解析対象患者であり, 内, 7,303 人 (22.6%) が脳卒中/TIA の既往を有していた。</p> <p>脳卒中/TIA 既往群と非既往群の平均追跡期間は, それぞれ 1.86 年と 1.89 年であった。脳卒中/TIA 非既往群と比して, 脳卒中/TIA 群では脳卒中/全身性塞栓症 (主要評価項目; 3.01/100 人年 vs. 1.23/100 人年; 調整 HR 2.25, 95% 信頼区間 [CI] 1.97-2.58), 大出血 (調整 HR 1.25, 95% CI 1.05-1.49), 虚血性脳卒中 (調整 HR 2.39, 95% CI 2.05-2.78), 頭蓋内出血 (調整 HR 1.40, 95% CI 1.14-1.73) 及び全死亡 (調整 HR 1.13, 95% CI 1.02-1.24) が有意に高値であった。虚血性脳卒中/TIA の既往がある 6,446 人のうち, 登録時に直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) 内服群は 4,393 人 (68.2%), ワルファリン内服群は 1,668 人 (25.9%) であった。大出血 (調整 HR 0.67, 95% CI 0.48-0.94), 頭蓋内出血 (調整 HR 0.57, 95% CI 0.39-0.85), 心血管死 (調整 HR 0.71, 95% CI 0.51-</p>			

0.99) が有意に DOAC 群において低かった。一方で、脳卒中/全身性塞栓症、虚血性脳卒中、全死亡のリスクは両群間で同等であった。結論として、脳卒中/TIA 既往を有する日本人 NVAF 合併高齢者は、脳卒中/TIA 非既往群と比して、脳卒中/全身性塞栓症、大出血、全死亡の HR が高かった。脳梗塞/TIA の既往を有する患者において、出血性イベントのリスクはワルファリンに比べ DOAC で治療された患者で低かった。

本研究は NVAF 高齢患者における国内最大規模の登録研究であり、2 年間のフォローアップ期間中の脱落率が 2.3% と極めて低い点にも価値がある。

以上のことから、本邦における、超高齢の脳卒中/TIA 既往を有する患者においても適切に抗凝固療法を行う必要があるとともに、それらの患者群に対して DOAC の安全性が改めて示された。

本研究は、本邦のリアルワールドにおける、高齢かつ脳卒中/TIA の既往を有する心房細動患者患者に対する抗凝固療法の現状を明らかにし、適切な抗凝固療法を行うことの重要性を示した知見であったと評価される。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が吉本武史に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。