





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1458 号	氏 名	長 沼 美 代 子
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>(主査) 北里大学教授</p> <p>(副査) 北里大学教授</p> <p>(副査) 北里大学准教授</p> <p>(副査) 北里大学准教授</p> </div> <div> <p>伊藤 智夫</p> <p>松原 肇</p> <p>尾鳥 勝也</p> <p>成川 衛</p> </div> <div>     </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「日本人心房細動患者におけるワルファリン治療と抗凝固コントロールに関する検討」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>心房細動は日常臨床において経験する頻度の高い頻脈性不整脈であり、心房細動が生じると左房の壁運動低下や拡張から血流のうっ滞を招き、血栓を生じやすくなる。この心内血栓が原因となる心原性脳塞栓は、脳の主幹動脈を閉塞することから、障害が広範囲におよび死亡あるいは生存しても後遺症のために QOL (Quality of Life) を大きく落とす。このため心房細動患者における心原性脳塞栓予防は重要であり、従来、心房細動による塞栓症の予防にはワルファリン (WF) による抗凝固療法がおこなわれてきた。しかしながら、WF の抗凝固効果は個体間変動および個体内変動があることから、固定用量では管理が困難であり、WF が過剰投与となると出血リスクが上昇し、反対に不十分だと血栓塞栓症のリスクが上昇する事になるため、抗凝固効果をモニタリングしながら投与量を調整することが必要となる。抗凝固効果は一般的に、末梢血を用いたプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 検査でモニタリングされる。</p> <p>欧米では一般的に、WF 治療における至適 PT-INR は 2.0~3.0 とされている。しかし、日本人特に 70 歳以上の高齢者では至適 PT-INR が経験的に 1.6~2.6 とされてきたが、これが本当に妥当であるかについては検証されていなかった。そこで、長沼氏は、東京女子医科大学病院循環器内科において 2001 年 5 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日の期間に WF が処方された 70 歳以上の非弁膜性心房細動患者 845 名の治療成績をレトロスペクティブに調査し、日本人高齢心房細動患者における WF 治療時の至適 PT-INR を明らかにすることを目的として検討を行った。</p> <p>その結果、塞栓症の発生は 67 名 72 例に、出血合併症は 36 名 40 例に認められ、72 例の血栓塞栓症のうち 33 例が PT-INR 1.50 未満で発生していた。また、40 例の出血合併症のうち 11 例が PT-INR 2.5 以上で発生し</p>			

ていた。血栓塞栓症、出血合併症の発生は、ともに加齢による増加傾向は認められなかった。血栓塞栓症、出血合併症の発生率は、ともに CHADS₂ (抗凝固療法が必要な患者の発見・診断に使用するスコア化システム) スコア 3 点以上で高率であり、脳梗塞、TIA (Transient Ischemic Attack、一過性脳虚血発作) の既往、糖尿病を有する例で有意に相関があった。出血合併症は HAS-BLED (ワルファリンによる抗凝固療法中の心房細動患者における出血リスクのスコア化システム) スコア 3 以上の例で有意に高率であり、WF の適応のある CHADS₂ スコア 2 点以上例 (618 例) におけるイベントの発生は、塞栓症は PT-INR1.5 未満が最も多く、出血合併症は PT-INR2.5 以上、特に PT-INR3.0 以上で増加することが明らかとなった。以上の結果より、長沼氏は、日本人高齢心房細動患者における WF 治療の至適 PT-INR は 1.5~2.5 であることを明らかにした。

長沼氏の研究が行われる前は、日本人高齢非弁膜症性心房細動患者への抗凝固強度は、欧米のものよりも弱い強度でおこなわれており、「心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2008 年改訂版²³⁾」では、ワルファリン治療の適応がある 70 歳以上の非弁膜症性心房細動患者への PT-INR1.6~2.6 でのコントロールは、クラス IIa、エビデンスレベル C と、エビデンスレベルは低い状況であった。長沼氏の研究は、日本人高齢心房細動患者を対象としたワルファリン治療における臨床アウトカムと PT-INR の関係を示した最初の報告であり、その後、日本心電学会主催の多施設前向きコホート研究である J-RHYTHM Registry が行われ、日本人高齢非弁膜症性心房細動患者における PT-INR でのコントロールは、「心房細動治療 (薬物) ガイドライン 2013 年改訂版²⁴⁾」では、クラス I、エビデンスレベル B と、そのエビデンスレベルは上昇した。

さらに、長沼氏は、臨床場におけるアミオダロン (AMD) と WF の相互作用機序の解明を目的とした研究を行った。心不全や肥大型心筋症に伴う心房細動に対する抗不整脈薬として AMD が第一選択とされ、心房細動患者で WF と AMD の併用例は多い。しかし、AMD による WF の抗凝固効果の増強には、AMD の複雑な薬物動態が関係するため、併用時の WF の用量設定が困難である。そこで、東京女子医科大学病院循環器内科に難治性不整脈治療を目的に入院し、既に WF が維持量で投与され、新規に AMD を導入する患者 25 名を対象としたプロスペクティブな検討を行った。その結果、WF の抗凝固効果の変動は、AMD の血漿中濃度ではなく、AMD の活性代謝物であるデスエチルアミオダロン (DEA) の血漿中濃度と相関していた。そのため、AMD の初期導入時や投与量変更時には、DEA の薬物動態に留意すべきことが明らかとなった。

長沼氏の研究において、日本人高齢心房細動患者におけるワルファリン治療時の至適 PT-INR を、臨床データに基づいて初めて明らかにし、ワルファリン治療のエビデンスレベルの向上に寄与した点は高く評価される。また、アミオダロンとワルファリンの相互作用を、患者において明らかにした点も評価される。以上の研究成果は、今後の効果的かつ安全なワルファリン療法に大きく貢献することが期待され、博士 (薬学) の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上