





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1034号	氏 名	城 戸 和 彦
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> (主査) 北里大学教授  (副査) 北里大学教授  (副査) 北里大学教授  (副査) 北里大学教授 </div> <div> 吉山 友二  岡田 信彦  尾鳥 勝也  成川 衛 </div> <div style="text-align: right;">        </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>Evaluating the appropriate anticoagulation therapy in morbidly obese patients with atrial fibrillation  (致死的肥満な心房細動患者における適切な抗凝固薬治療の評価)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>近年、直接型経口抗凝固薬（以下、DOAC）は、心房細動や静脈性血栓など様々な疾患において使用されている。従来からワルファリン使用時に煩雑であった INR などのモニタリングの必要性がない事、薬物間相互作用の減少、納豆など食事による影響が少ないなどの利点により、DOAC の使用は拡大し、それとともに、ワルファリンの使用は減少してきている。2016 年に国際血栓止血学会（以下 ISTH）が、致死的肥満患者における DOAC の使用に関する指針を発表した。その指針では、ISTH は、BMI が 40 kg/m<sup>2</sup> 以上または体重が 120 kg 以上の致死的肥満患者に DOAC の使用を薦めず、ワルファリンを第一選択薬としている。その根拠として、DOAC の致死的肥満患者での臨床研究が欠如している事、そしていくつかの薬物動態研究のデータにより、体重増加による血中濃度が減少することが示された事を挙げている。本研究は、2016 年の ISTH 指針の発表後に、致死的肥満な心房細動患者における適切な抗凝固薬治療の評価を行い、臨床エビデンスを構築することを目的とした。研究概要を以下に述べる。</p> <p>研究 1 :致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの有効性と安全性に関する比較研究</p> <p>2016 年の ISTH 発表以降、致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの有効性と安全性を比較した臨床研究の論文は発表されていない。研究 1 では、致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンの直接比較を後ろ向きコホート研究で実施した。</p> <p>致死的肥満な心房細動患者において DOAC の使用は、ワルファリン群と比較して、脳卒中または一過性脳虚血発作の罹患率、そして大出血罹患率が統計的に増加しなかった。今後、ワルファリンの代替薬として、DOAC の致死的肥満な心房細動患者における使用の可能性が示唆</p>			

された。さらなる大規模な臨床研究を要すると考えられる。

#### 研究2：致死的肥満な心房細動患者における DOAC とワルファリンのメタアナリシス研究

研究1を含む幾つかの後ろ向き研究や DOAC の臨床試験事後解析など、致死的肥満な心房細動患者における DOAC の臨床エビデンスが構築されてきた。しかしながら、各試験は小規模な研究であることから、研究2では致死的肥満な心房細動患者における DOAC のメタアナリシスを行い、さらなる大規模なエビデンスを構築した。

DOAC とワルファリンの直接比較をした5報の研究がメタアナリシス解析に含まれた。本メタアナリシス研究により、致死的肥満な心房細動患者において、DOAC の使用は、ワルファリン群と比較して、脳卒中または塞栓の増加は示されないことが明らかとなった。さらに、ワルファリンと比較して、DOAC の使用は、大出血率を減少させた。今回の結果から、致死的肥満な心房細動患者において DOAC の使用が強く推奨される。

#### 研究3：致死的肥満な心房細動患者における DOAC の処方選択に関する研究－アピキサバンとリバロキサバンの間接比較－

研究2の結果から、DOAC の使用が致死的肥満な心房細動患者において増加していくと推察される。一方、どの DOAC が致死的肥満な心房細動患者において推奨されるべきか未検証である。現在、致死的肥満な心房細動患者においてアピキサバンとリバロキサバンを直接比較をした研究はなく、通常のメタアナリシスは検証できない。

本研究では、最も使用されている2つの DOAC であるアピキサバンとリバロキサバンの間接比較法によるメタアナリシス（ネットワークメタアナリシス）を用いて、どちらの DOAC が致死的肥満な心房細動患者において適しているかを検証した。

致死的肥満な心房細動患者において、アピキサバンとリバロキサバンは同等な効果が示された。致死的肥満な心房細動患者における DOAC の処方選択においては、アピキサバンまたはリバロキサバンのどちらか一方を臨床使用する妥当性が示唆された。なお、アピキサバンとリバロキサバンを直接比較する臨床研究を要すると考えられる。

以上、有用性と安全性に関する比較研究から、致死的肥満な心房細動患者において、DOAC の使用はワルファリンの適切な代替薬であることが科学的に示された。さらに、致死的肥満な心房細動患者における DOAC のメタアナリシスを行い、大規模なエビデンスを構築された。また、新しい解析手法であるネットワークメタアナリシスを駆使して、代表的な DOAC のアピキサバンとリバロキサバンの両者どちらかの使用が致死的肥満な心房細動患者において妥当な処方選択であるという情報は臨床治療に誠に有用である。致死的肥満な心房細動患者における適切な抗凝固薬治療の臨床的評価に関する新しい知見や検証結果を得られことは、循環器領域における最新の薬物治療の評価を高めていく上で大きな意義を有する内容である。

本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。よって、本研究の論文を提出した城戸和彦氏に、博士（薬学）の学位を授与することは妥当であると判定した。

以上