

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study

門脈血栓症患者に対するアンチトロンビン III を用いた治療の臨床成績
多施設共同後方視点的研究

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
研究生 葉山 惟信
Hepatology Research, volume 53, number 1, 2023 掲載
doi: 10.1111/hepr.13840.

門脈血栓症は肝硬変患者にしばしば合併し、腹水増悪や胃食道静脈瘤出血などの予後不良な肝関連事象の原因となる。門脈血栓症患者を対象とした前向き研究ではヘパリン投与群が食道静脈瘤の発生率を有意に低下させることを示した一方で、約 40%の患者が門脈血栓の自然溶解を経験したとの報告もあり、血栓溶解療法による治療介入については依然として議論の余地がある。ここで門脈血栓に対する ATIII製剤を用いた血栓溶解療法の有効性と安全性は 2018 年に報告され、2023 年現在も ATIII製剤は本邦で保険適応のある門脈血栓症に対する唯一の治療薬となっている。ATIIIを用いた血栓溶解療法の反応性と予後との関連についての報告はなく、今回 ATIII製剤を用いた門脈血栓症への血栓溶解療法が肝関連事象や生存率に及ぼす影響とそれらに関与する因子を明らかにすることを目的として多施設共同後方視点的研究を行った。

2017 年 8 月から 2021 年 12 月まで登録 21 施設において ATIII低下を伴う門脈血栓症に対し、ATIII製剤を用いた血栓溶解療法を行った 240 例を対象とした。ATIII製剤は 1500 単位を 1 日 1 回、5 日連日点滴静注投与を 1 コースとして最大 3 コース投与した。門脈血栓に対する治療効果はカラードップラー超音波もしくは造影 CT を用いて最大寸法を評価し、6 か月毎に実施した。治療効果は完全消失 (CR)・部分奏効 (PR)・軽度奏効 (SR)・無奏効 (NR)・病勢進行 (PD) と定義し、最大面積 75%以下となった CR+PR+SR を奏功とした。肝関連事象は腹水の増悪・胃食道静脈瘤出血・肝肺症候群・細菌性腹膜炎・肝性脳症とした。血栓溶解療法の奏功率を算出後、COX 比例ハザード回帰分析を用いて肝関連事象および生存に関与する因子を抽出し、Kaplan-Meier 法で作成した生存曲線を log-rank 検定により解析した。

患者背景は男性 151 名・女性 89 名で、年齢中央値 69 歳、血中 ATIII値の中央値は 58.0%

であった。ATIII製剤単独療法は69例であり、他の抗血栓薬との併用療法が171例であった。CR49例・PR66例・SR47例であり、奏効率は67.5% (162/240例) であった。奏効率は治療コース数によって有意差はなく、単独療法と併用用法の間においても有意差はなかった。血栓溶解療法後の維持療法は67.9% (163/240例) で施行され、血栓溶解療法後3年以内の門脈血栓の増悪もしくは再発は23.3% (56/240例) で認められた。

血栓溶解療法1年後・2年後・3年後の肝関連事象の累積発生率はそれぞれ38.2%・53.9%・68.5%であった。肝関連事象の関与する因子を検討したところ、単変量解析では高齢・肝細胞癌・Fib-4 index 高値・維持療法の欠如・非奏効・経過中の門脈血栓増悪・MELD-Na score 高値が肝関連事象と関連しており、多変量解析では肝細胞癌・維持療法の欠如・非奏効率・経過中の門脈血栓増悪が肝関連事象の独立因子として抽出された。ここで門脈血栓増悪 (HR 3.05, 95%CI 2.08-4.49) は肝関連事象に関与する最も強い因子であり、門脈血栓増悪を認めない群では肝関連事象の累積発生率が有意に低かった ($p=1.41 \times 10^{-10}$)。門脈血栓増悪に関与する因子を検討したところ、高齢・維持療法の欠如・非奏効率が独立因子として抽出された。

全生存率は血栓溶解療法1年後・2年後・3年後において、それぞれ80.1%・67.7%・59.2%であった。生存に寄与する因子を検討したところ、単変量解析では若年・肝細胞癌なし・維持療法・MELD-Na score 低値が抽出され、多変量解析では同一の因子が独立した寄与因子として同定された。維持療法が因子として挙げられた一方で、血栓溶解療法の奏効は生存率に寄与した因子として抽出されなかった。維持療法の有無別の生存率を検討したところ、維持療法施行群は有意に生存率が高かった ($p=7.19 \times 10^{-5}$)。

第二次審査においては、①門脈血栓の発生する機序、②自然消退する門脈血栓症の特徴、③血栓溶解療法が奏効する因子の解析において凝固系の検討は行われているか、④血栓溶解療法の治療クール数によって予後や肝関連事象発生率などに差があるか、⑤同一症例において血中ATIII値の変動はあるのか、⑥SERPINC1 遺伝子の転写制御領域の変異で起こるATIII欠乏症は肝硬変が起因となるATIIIの低下と症状に違いはあるか、⑦DOACとワルファリンでの維持療法に違いはあるか、などの質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や文献学的考察からの確な回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究では、門脈血栓症に対するATIII製剤を用いた血栓溶解療法の維持療法、血栓溶解療法の良好な奏効、門脈血栓症増悪がないことが、肝関連事象の発症を抑制することを明らかにした。特に維持療法は、肝関連事象の抑制だけでなく門脈血栓増悪も抑制し、さらには予後を改善することを明らかにし、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。