

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Vitamin K antagonists but not non-vitamin K antagonists in addition on antiplatelet therapy should be associated with increase of hematoma volume and mortality in patients with intracerebral hemorrhage:
A sub-analysis of PASTA registry study

ビタミンK拮抗薬と抗血小板薬の併用は、
非ビタミンK拮抗薬と抗血小板薬の併用に比べて、
脳内出血患者の血腫量および死亡の増加と関連する可能性がある：
PASTA登録研究のサブ解析

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野
研究生 野村 浩一

Journal of the Neurological Sciences. 2023 May 15;448,120643 掲載
DOI: 10.1016/j.jns.2023.120643

2011年に新たに登場した非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬（NOAC）は、ビタミンK拮抗薬（VKA）と比べ、塞栓症予防において同等の有効性が証明され、脳内出血（ICH）のリスクを大幅に低下させた。実臨床では、NOACと抗血小板薬（AP）の併用療法がしばしば行われているが、NOACとAPを併用したICH患者の臨床的特徴や患者転帰は不明である。本論文において申請者は、PASTAレジストリからICH患者を抽出し、VKAとNOACにおいてそれぞれAPを併用した際の臨床的特徴を検討した。

PASTA研究は、2016年4月から2019年9月にかけて、我が国の25医療機関における経口抗凝固薬内服中に発症した脳卒中患者1043人が登録された多施設前向き研究であり、本研究は脳梗塞患者（n=827）を除外したICH患者216例が対象となった。NOAC単独群が118人（54.6%）、NOACとAPの併用群が27人（12.5%）、VKA単独群が55人（25.5%）、VKAとAPの併用群が16人（7.4%）であった。発症前modified Rankin Scaleスコア（ $p=0.7301$ ）や入院時National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコア（ $p=0.7827$ ）は、4群間で差はなかった。血腫量は、NOAC単独群（14.4ml）とNOACとAPの併用群（8.6ml）の間には差はなかったが（ $p=0.6487$ ）、VKAとAPの併用群（21.5ml）は、VKA単独群（10ml）と比較し大きかった（ $p=0.0215$ ）。院内死亡は、NOAC単独群（11.9%）とNOACとAPの併用群（7.4%）の間には差はなかったが（ $p=0.5049$ ）、VKAとAPの併用群（31.3%）は、VKA単独群（7.3%）と比較し多かった（ $p=0.0112$ ）。多変量解析では、院内死亡と独立した関連因子は、VKAとAPの併用（オッズ比 [OR]、20.57；95%信頼区間 [CI]、1.75-241.75、 $p=0.0162$ ）、入院時NIHSSスコア（OR、1.21；95%CI、1.10-1.37、 $p < 0.0001$ ）、血腫量（OR、1.41；95%CI、1.10-1.90、 $p=0.066$ ）、収縮期血圧（OR、1.31；95%CI、1.00-1.75、 $p=0.0422$ ）であった。

VKAとAPの併用は、血腫量と院内死亡に影響を与えるが、NOACはAPの併用の有無で血腫量と院内死亡に差がないことが示された。経口抗凝固薬にAPを併用する必要がある場合、VKAではなくNOACを選択した方が、ICHを発症した場合に院内死亡を軽減する可能性がある。

第二次審査では、これまでの既報告の問題点と本論文の新規性、頭部CT画像における血腫量の推定方法および発症からの撮影時間、血腫量増加と死因との関連性、経口抗凝固薬に対する中和剤の使用が今回の結果に与える影響、などの幅広い質疑が行われた。いずれも的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。本研究は、多施設前向き研究のデータを用いて、経口抗凝固薬内服中のICH患者において、VKAとAPの併用は、NOAC内服者と比べ血腫量が大きく、院内死亡が多いことを指摘し、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示している。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。