

京都大学	博士（医学）	氏名	後藤貢士
論文題目	<b>Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention</b> （経皮的冠動脈インターベンションを受けた心房細動患者の抗凝固療法と抗血小板療法）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受ける患者の 5-10%に心房細動（AF）を合併すると報告されている。PCI を受ける AF 患者の多くは、脳卒中予防のために経口抗凝固療法（OAC）が必要である。一方、PCI 後のステント血栓症予防のためには、アスピリンとチエノピリジンの 2 剤による抗血小板療法（DAPT）が重要で、特に薬剤溶出性ステント使用した場合には、日本を含む各国のガイドラインで DAPT を最低 12 ヶ月間行うことが推奨されている。しかし、OAC と DAPT の 3 剤併用療法を長期間行うことは、出血性合併症への懸念が大きい。PCI が施行され DAPT を受けている AF 患者に対して、どの程度 OAC が行われているのか、その治療実態は明らかではなく、OAC+DAPT の 3 剤併用療法の安全性ならびに有効性についても十分には検討されていない。本研究では、PCI の大規模データベースである CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 を用いて、実臨床の PCI 施行 AF 患者における OAC の使用実態ならびに長期予後との関連について検討した。</p> <p>対象は、本邦の 26 施設において 2005 年から 2007 年の間に初回 PCI を受け、生存退院した 12716 例。一次エンドポイントは脳卒中、2 次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、大出血とした。</p> <p>AF 合併例は 1057 例（8.3%）であった。脳卒中の累積 5 年発生率は AF 群で非 AF 群よりも有意に高率であった（12.8% vs. 5.8%、<math>p&lt;0.0001</math>）。AF 群のうち 75.2%の患者で CHADS<sub>2</sub>スコアが 2 点以上であったが、退院時にワルファリンによる OAC を施行されていたのは 506 例（47.9%）に過ぎなかった。</p> <p>脳卒中の累積 5 年発生率は、OAC 群と非 OAC 群の間で全く差を認めず（13.8% vs. 11.8%、<math>p=0.49</math>）、OAC 群におけるワルファリンの治療強度が弱いことが推定された。このため、OAC 群におけるプロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）の治療域内時間割合（TTR）を算出した。TTR 算出に必要な 2 回以上の INR データが PCI 実施施設で入手可能であったのは 409 例（80.8%）であった。治療域を国際標準である INR2.0-3.0 とした場合の TTR は 24.2%で、治療域を INR1.6-2.6 とした場合でも TTR は 52.6%に留まり、やはり OAC 群の治療強度はきわめて弱いことが明らかとなった。次に、治療域を INR1.6-2.6 として TTR<math>\geq</math>65%の 154 例（37.7%）と TTR&lt;65%の 255 例（62.3%）の間で比較を行ったところ、脳卒中の累積 5 年発生率は TTR<math>\geq</math>65%群で有意に低率であった（6.9% vs. 15.1%、<math>p=0.01</math>）。</p> <p>最後に OAC 群のうち 4 ヶ月時点の DAPT 継続の有無でのランドマーク解析を行ったところ、DAPT 継続群（286 例）では DAPT 中止群（173 例）に比べて脳卒中および大出血ともに多い傾向がみられた。</p> <p>本研究の結果、PCI を受けた AF 患者において OAC の使用は不十分であり、OAC が使用されてもその治療強度は多くの場合は不十分である治療実態が明らかとなった。最低限 PT-INR1.6-2.6 にコントロールされている患者群の予後が良好であることが示される一方で、OAC と DAPT の 3 剤併用療法を 4 ヶ月以上継続した場合には、脳卒中および大出血のリスクが高い傾向がみられた。</p> <p>AF 合併 PCI 施行例においては、DAPT の継続期間を出来る限り短くし、OAC の治療強度を最適化することが重要と考えられた。</p>			

（論文審査の結果の要旨）

心房細動（AF）患者に対して経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行する際の抗血栓療法については議論が多い。そこで、AF 合併 PCI 施行例における抗血栓療法の治療実態を明らかにするために、CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 を用いて検討を行った。対象は 2005-2007 年に 26 施設で初回 PCI を受け、生存退院した 12716 例。AF 合併例は 1057 例（8.3%）で、その 75.2%で CHADS<sub>2</sub>スコアが 2 点以上であったが、退院時の OAC 施行率は 47.9%に過ぎなかった。OAC 群と非 OAC 群の間では脳卒中発生率に差を認めなかった。プロトロンビン時間国際標準化比 1.6-2.6 を治療域とした場合の治療域内時間割合（TTR）は 52.6%に過ぎず、OAC の治療強度が弱いために脳卒中予防が不十分になっているものと考えられた。OAC の治療強度で層別化を行ったところ、TTR $\geq$ 65%群では TTR<65%群に比して脳卒中が有意に低率であった。OAC 群において、4 ヶ月時点のアスピリンとチエノピリジンの 2 剤による抗血小板療法（DAPT）継続の有無でランドマーク解析を行ったところ、DAPT 継続群では中止群に比べて脳卒中、大出血ともに多い傾向がみられた。本研究の結果、AF 合併 PCI 施行例では、DAPT の継続期間を出来る限り短くし、OAC の治療強度を最適化することの重要性が示唆された。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 1 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降