

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

冠木敬之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 570 号

学位申請者 : 冠 木 敬 之

学位審査論文 : A treatment strategy using subcutaneous fondaparinux followed by oral rivaroxaban is effective for treating acute venous thromboembolism

(皮下注射フォンダパリヌクスと経口リバーロキサバンを利用した治療ストラテジーは急性静脈血栓症治療において有効である)

著 者 : Takayuki Kabuki, Rine Nakanishi, Shinji Hisatake, Takahiro Fujii, Shintaro Dobashi, Shingo Wakakura, Syunsuke Kiuchi, Tadashi Fujino, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Journal of Cardiology DOI:10.1016/j.jjcc.2016.10.013

論文内容の要旨 :

【背景】 静脈血栓塞栓症 (VTE) は、日本においても、高齢化、肥満、食事の西洋化、診断能力の向上、社会的注目などを要因として、増加傾向にある。VTE に対する未分画ヘパリンとワルファリンを使った従来の治療は十分に効果的で確立された治療方法ではある。しかし頻回の採血や、24 時間を通した持続点滴ルートの確保などを必要とし、食事や多剤との相互作用、そして時にヘパリン起因性血小板減少症が問題になることもある。またこの手間をかけたうえでも、1 週間の治療期間で 40% の患者において、APTT が治療域に達していなかったという報告もある。

新規凝固薬である第 Xa 因子阻害薬は近年 VTE に対して保険適応となり、また海外のガイドラインでも VTE に対し第一選択とされるようになった。第 Xa 因子阻害薬は固定された用量で、採血でのモニタリングも必要なく、また持続的な静脈ルートの確保も必要ない。

しかし、日本人の VTE 患者に対する第 Xa 因子阻害薬の治療効果に関しては十分なエビデンスが存在しない。

【目的】 本研究では、皮下注射フォンダパリヌクスおよび経口リバーロキサバンを用いて、第 Xa 因子阻害薬の VTE 患者への治療効果および合併症を明らかにすることを目的とした。

【方法】2013年1月～2014年12月まで当院でVTEと診断された入院患者87名（平均年齢68.5±12.8歳、女性58名）を後ろ向きに検討した。急性発症した呼吸困難や浮腫などの症状を伴うVTE患者、スクリーニング検査によるDダイマーの上昇をもとに、下肢静脈超音波、造影CT、肺血流シンチグラム検査のいずれかで血栓を指摘され、治療が必要と判断された患者を対象とした。広範囲性（massive-type）肺血栓塞栓症、CCr<30ml/minの腎障害、出血性合併症を伴う患者は除外した。初期治療としてフォンダパリヌクスを7～10日間使用し、その後自覚症状や各画像検査を再評価しVTEの増悪がなければ、引き続きリバーロキサバンに変更し治療を継続した。変更後は7～14日で再度自覚症状、各画像検査で評価を行った。

採血上のDダイマーを評価し、下肢深部静脈血栓に対しては、当施設の独自の血栓定量評価法を用いた（Quantitative Ultrasound Thrombosis(QUT) score）。下肢深部静脈を7つに分割し、それぞれの範囲内で血栓があり完全閉塞を認めれば2点、血栓があるが、血流を認めれば1点、血栓がなければ0点とし、加点した。膝下の静脈に関しては、腓骨静脈、前脛骨静脈、後脛骨静脈の3本に対しそれぞれ評価し加点した（最大22点）。

【結果】対象患者の87名のうち33%にVTE症状を認め、67%は無症状であった。下肢静脈超音波は99%の患者に施行した。51%に肺血栓塞栓を認め、95%に深部下肢静脈血栓を認めた。深部下肢静脈血栓症患者のうち21%に中枢性（膝窩静脈より中枢部）の血栓を認めた。VTEの原因としては外科手術後（28名）、悪性腫瘍（23名）がおおく、2名に先天性の凝固異常を認めた。フォンダパリヌクスの治療期間中、2名が血栓の増悪のため、2名が原疾患の増悪で治療を中止した。この4名はすべて悪性腫瘍の末期で、半年以内に亡くなっている。また2名に出血性合併症を認め、そのうち1名は輸血を必要とした大出血であった。その後81名がリバーロキサバンに変更して治療を続けたが、VTEの増悪を示した患者はいなかった。最終的に80名（92%）に効果的で、1名（1%）は不変であった。Dダイマーは治療前17.8±16.0μg/ml→フォンダパリヌクス後8.3±7.2μg/ml→リバーロキサバン後5.5±4.9μg/mlと有意に改善した（p<0.0001）。またQUTscoreも同様に治療前4.7±2.6→フォンダパリヌクス後2.5±2.5→リバーロキサバン1.9±1.8と有意に改善した（p<0.0001）。

【考察】フォンダパリヌクスおよびリバーロキサバンとも従来のヘパリンおよびワルファリン療法と非劣勢性が示され、本邦でもVTEに対し保険適応となっている。欧米のガイドラインではVTE治療の第一選択薬となっている。本研究は後ろ向き試験で、対象群を設定していないため、従来の治療法と直接比較ができないが、他の報告と比べても治療成績、合併症ともに同様と思われる。VTEに対する有効性を示すことができた。またDダイマーや血栓の定量評価においても、平均7.5日のフォンダパリヌクス治療で良好に改善し、その後の平均10.2日のリバーロキサバンの治療でも同様に改善していることを示すことができた。本試験では4名の末期担癌患者において血栓の治療抵抗症例を認めたが、担癌患者のVTEに対する治療抵抗性は多く報告されている。担癌患者23名を対象とした解析においても、Dダイマー（治療前22.2±24.2μg/ml→治療後4.3±4.8μg/ml, p<0.0001）、QUTscore（治療前4.6±2.6→治療後2.0±2.0, p=0.0006）ともに有意に改善しており、本研究の治療戦略は担癌患者に対しても有効と思われるが、今後より大規模な研究の結果が待たれる。本邦でVTEの治療に対し保険適応となった第Xa因子阻害薬の第3相試験では、平均年齢も若く、担癌患者も少ない。本研究ではより臨床に即した対象群に対し治療効果を報告することができた初めての研究であり、シンプルで患者側にも医療側にも簡便な治療は今後のVTE治療に良い指針を示すことができると思われる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 570 号	氏 名	冠 木 敬 之
学位審査担当者	主 査	東 丸 貴 信
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	並 木 温
	副 査	中 村 正 人
	副 査	杉 山 篤

学位審査論文の審査結果の要旨 :

静脈血栓塞栓症 (VTE) における未分画ヘパリンとワルファリンを使った従来の治療は、食品・他の薬剤との相互作用などが問題になることもある。直接的経口抗凝固薬である第 Xa 因子阻害薬は固定用量で使用できるが、日本人の VTE 患者に対する第 Xa 因子阻害薬の十分なエビデンスが存在しないので、著者らは第 Xa 因子阻害薬の VTE 患者への治療効果および合併症を明らかにすることを検討した。画像診断などで血栓を指摘された症候性の VTE 患者 87 名を対象とし、フォンダパリナクスを点滴、引き続き第 Xa 因子阻害薬リバーロキサバンに変更し治療を継続した。変更後は 1 から 2 週で自覚症状、各画像検査で再評価を行った。下肢深部静脈を 7 つに分割して評価した独自の血栓定量評価法 QUT スコアを用いたそれぞれの範囲内で血栓や完全閉塞の有無で 2 点から 0 点の点数を加点して算出した。

対象患者の 87 名のうち 33% に VTE 症状を認め、67% は無症状であった。下肢静脈超音波は 99% の患者に施行され、51% に肺血栓塞栓を認め、95% に深部下肢静脈血栓を認めた。うち 21% に中枢性の血栓を認めた。VTE の原因としては外科手術後や悪性腫瘍が多く、2 名に先天性の凝固異常を認めた。フォンダパリナクスの治療期間中、2 名が血栓の増悪のため、2 名が原疾患の増悪で治療を中止した。また 2 名に出血性合併症を認め、うち 1 名は大出血であった。その後 81 名がリバーロキサバンに変更して治療を続けたが、VTE の増悪を示した患者はいなかった。最終的に 80 名 (92%) に効果的で、1 名 (1%) は不変であった。平均 D ダイマーは治療前 17.8→フォンダパリナクス後 8.3→リバーロキサバン後 5.5 $\mu\text{g/ml}$ と有意に改善した ($p < 0.0001$)。また平均 QUTscore も同様に治療前 4.7→フォンダパリナクス後 2.5→リバーロキサバン 1.9 と有意に改善した ($p < 0.0001$)。本邦でも VTE に対し第 Xa 因子阻害薬の 3 相試験の報告はあるが、年齢も若く、担癌患者も少ない。本研究は後ろ向きではあるが、担癌患者を含む患者でより臨床に即した治療効果を確認でき、使いやすい第 Xa 因子阻害薬は今後の日本人の VTE 治療に安全かつ有用であると考えられる。

平成 29 年 2 月 28 日に行われた全員出席の学位審査において、申請者により、論文の内容について簡潔、明瞭に説明がなされた。その後、質疑応答が行われた。審査委員から、血栓量の指標に文献的裏づけの有無、ヘパリンでなくフォンダパリナクスを使用した理由、PT、APTT 検査の評価の有無、対照例の必要性、QUT スコアと溶けやすさの関係、重症例における薬剤の有効性などについて質問がなされたが、申請者はすべてに的確に答えられた。以上の結果、本論文は本邦の日常臨床の場でも直接的経口抗凝固薬が VTE の安全かつ有効な治療に有用であること示した価値ある論文と評価し、審査委員全員一致で学位授与に値するものであると判断して、審査を終了した。