

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Impact of cancer on bleeding and ischemic stroke in atrial fibrillation patients taking rivaroxaban, a direct oral anticoagulant
別タイトル	直接経口抗凝固剤であるRivaroxabanを用いた、心房細動患者における出血および虚血性脳卒中に対するがんの影響
作成者(著者)	秋津, 克哉
公開者	東邦大学
発行日	2019.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 62.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 諸井雅男 / タイトル: Impact of cancer on bleeding and ischemic stroke in atrial fibrillation patients taking rivaroxaban, a direct oral anticoagulant / 著者: Katsuya Akitsu, Rine Nakanishi, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Tadashi Fujino, Takanori Ikeda / 掲載誌: Toho Journal of Medicine
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第916号
学位記番号	甲第629号
学位授与年月日	2019.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD91441129

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

秋津克哉より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 629 号

学位申請者 : 秋 津 克 哉

学位審査論文 : Impact of cancer on bleeding and ischemic stroke in atrial fibrillation patients taking rivaroxaban, a direct oral anticoagulant

(直接経口抗凝固剤である Rivaroxaban を用いた、心房細動患者における出血および虚血性脳卒中に対するがんの影響)

著 者 : Katsuya Akitsu, Rine Nakanishi, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Tadashi Fujino, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

【背景】心房細動 (atrial fibrillation: AF) 患者に対する虚血性脳卒中の予防として、直接経口抗凝固剤 (Direct Oral Anticoagulant: DOAC) を用いた抗凝固療法は標準治療となっている。しかし、大規模臨床試験ではがん患者をはじめに登録から除外しているため、がんを罹患している AF 患者における出血リスクに関する報告はほとんどされていない。当研究では、DOAC の一つであるリバーロキサバンを服用している AF 患者において、がんが出血または脳梗塞のリスク増加と関連しているかどうかを調査した。【対象】2012年7月から2016年7月までの間、東邦大学医療センター大森病院において、リバーロキサバンを処方された AF 患者 564 例を対象に行った。経済的な理由、機能的胃腸障害、アレルギー、中止理由不明などの理由で、リバーロキサバンをごく短期でしか内服していない患者を認めたため、内服期間が2週間未満の患者 27 人を当研究から除外した。最終的に 564 人の患者 (95.2%) が研究に登録された。リバーロキサバンによるがんと出血との関係を評価するために、がんの有病率を含む過去の病歴も調査した。がん治療後、5年以上再発しなかったがん患者を治癒した症例として定義した (乳がんについては、10年以上再発していないものを治癒と定義した)。全ての登録患者のうち 87 名 (15.4%) ががんと診断された既往があり、そのうち 57 名 (10.1%) は治療中もしくはフォローアップ中であった。【方法】抗凝固療法としてリバーロキサバンを継続的に投与した。服用ガイドラインに則り、用量はクレアチニンクリアランス (CCr) によって決定し、1日1回15mg または

10mg 内服とした。CCr は Cockcroft-Gault 方程式により計算し、推奨に従って $CCr \leq 50$ ml/分の患者ではリバーロキサバンを 10mg に減量して投与した。患者は外来診療にて 1-3 ヶ月毎の間隔で経過を追った。また、症状の有無、身体検査、血液検査もフォローアップ中に評価した。この研究の主要エンドポイントについては出血の発生と定義した。大出血は、ROCKET 試験（心房細動における脳卒中および塞栓症の予防のための直接経口 Xa 因子阻害薬とビタミン K 阻害薬との比較試験）の基準に従って、致命的な出血、2g/dl 以上のヘモグロビンレベルの減少、または 2 単位以上の輸血が必要なものおよび主要臓器における症候性出血として定義した。出血リスクの推測は HAS-BLED スコアを用いた。また、リバーロキサバンによる抗凝固療法中に発生した虚血性脳卒中の発生率も調べた。虚血性脳卒中に関しては、抗凝固療法中に新規に発症した神経症状に対し、MRI または血管造影によって虚血性脳卒中と確定診断されたものを調査した。【結果】全症例 564 例の平均年齢は 69.1 ± 12.2 歳であり、372 人（66.0%）は男性であった。そのうち大部分の患者は高齢で、65 歳以上で 70.3%、75 歳以上で 35.5%であった。平均 CHADS2 スコア、CHA2DS2 VASc スコア、および HAS-BLED スコアはそれぞれ 1.68 ± 1.25 , 2.88 ± 1.70 および 1.24 ± 1.0 点であった。非がん患者と比較して、がん患者は高齢であり、Body Mass Index が低く、CHADS2 および CHA2DS2-VASC スコアは共に高い傾向にあった（ $P \leq 0.001$ ）。出血事象が 19 例（3.4%）発生し、6 例に重大な出血（0.18%）が発生した。がん患者では出血傾向にあった（HR、7.23; 95%CI、2.48-21.09; $P < 0.001$ ）。また、低血清アルブミン値も出血傾向を示していた（HR、2.87; 95% CI、0.96- 8.57; $P = 0.059$ ）。治療中に 9 例（1.6%）が新規に虚血性脳卒中を発症しており、その内 1 例ががん患者だった。CHA2DS2 VASc スコアは、虚血性脳卒中の発生率と有意に相関していたが、がんの存在の有無では有意差は認められなかった。【結論】リバーロキサバンを投与した AF 患者では、がんの存在は有意に出血事象を増加させたが、虚血性脳卒中に関しては独立したリスク因子とはならなかった。これらの結果は、がんを有する AF 患者への抗凝固療法には、より慎重でなければならぬことを示唆していた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 629 号	氏 名	秋 津 克 哉
学位審査担当者	主 査	諸 井 雅 男
	副 査	中 村 正 人
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	杉 山 篤
	副 査	島 田 英 昭
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>心房細動患者の脳梗塞予防として直接経口抗凝固薬が使用されているが、癌を合併した場合の有効性と出血リスクについてのエビデンスは少ない。癌患者は凝固能が亢進している一方で出血のリスクもある。当研究では、直接経口抗凝固薬であるリバーロキサバンを服用している心房細動患者において、癌の合併が出血または虚血性脳卒中のリスクの増加と関連しているかどうかを後ろ向きに検討した。対象はリバーロキサバンが処方されている心房細動患者 564 例であった。平均年齢は 69 歳（年齢は 65 歳以上が 70%、75 歳以上が 36%）であり、66.0%が男性であった。平均 CHADS2 スコア、CHA2DS2 VASc スコア、および HAS-BLED スコアはそれぞれ 1.68 ± 1.25、2.88 ± 1.70 および 1.24 ± 1.0 であった。87 名（15.4%）が癌と診断されているかその既往があり、そのうち 57 名（10.1%）は治療中もしくは経過観察中であった。この 57 名を癌患者とした。癌患者は非癌患者と比較して、高齢であり、Body Mass Index が低く、CHADS2 および CHA2DS2-VASC スコアは高値であった。出血事象が 19 例（3.4%）発生し、6 例に重大な出血（0.18%）が発生した。癌患者では非癌患者と比較して出血のリスクが高かった（HR, 7.23; 95%CI, 2.48-21.09; $P < 0.001$）。また、低アルブミン血症（3.6mg/dL 未満）患者では出血事象の増加傾向があった（HR, 2.87; 95%CI, 0.96-8.57; $P = 0.059$）。治療中に 9 例（1.6%）が新規に虚血性脳卒中を発症しており、その内 1 例が癌患者であった。虚血性脳卒中の発生は、癌患者と非癌患者では差がなかった。心房細動患者に対するリバーロキサバンの投与は、癌の合併があれば出血に注意する必要があることが示された。また、低アルブミン血症も出血のリスクと関係している傾向が示された。</p> <p>平成 31 年 1 月 22 日に開催された学位審査会において、申請者による研究要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。リバーロキサバンの投与量設定についてはどのようにしたのか、化学療法などの治療中の癌患者はどれくらいいたのか、癌のステージ分類はどうであったのか、などの質問が審査委員からなされた。申請者はそれら 1 つ 1 つに丁寧にかつ誠実に対応し、回答することができた。</p> <p>癌を合併した心房細動患者へのリバーロキサバンによる抗凝固療法においては脳梗塞よりも出血に注意する必要があること、さらに低アルブミン血症患者では出血に注意した方がよいことを示した本研究は、循環器内科学分野における重要な新知見であり、学位論文として適当であるとの結論に達した。</p>		