

氏名	渡邊定克
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第578号
学位授与の日付	2023年9月21日
学位論文題名	The impact of the approval of prothrombin complex concentrates for vitamin K antagonist-related intracerebral hemorrhage: A retrospective study 「ビタミンK拮抗薬に関連した脳内出血に対するプロトロンビン複合体承認の効果：後方視的研究」 Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease. 2022;31:106861
指導教授	廣瀬雄一
論文審査委員	主査 教授 井澤英夫 副査 教授 岩田充永 教授 坪井直毅

論文内容の要旨

【目的】

ビタミンK拮抗抗凝固薬に起因した脳出血(vitamin K antagonists-related intracerebral hemorrhage: VKA-ICH)は血腫増大リスクや死亡率が高く、抗凝固作用の迅速な是正が必要であり、プロトロンビン複合体(prothrombin complex concentrate: PCC)の使用が推奨される。本邦において、VKA-ICHに対するPCCの使用は2017年に保険承認された。保険承認前はPCCの投与量に明確な基準がなく主治医の裁量により決定され、保険承認後は製薬会社の推奨する投与量を使用している。VKA-ICHに対するPCCの使用量、抗凝固作用の是正効果、予後について、保険承認前後での変化を比較した。

【対象・方法】

2010年1月から2021年6月の間にPCCを投与したVKA-ICH患者を対象とした。外傷性や脳動脈瘤等の血管異常による脳出血は除外した。PCC投与量は、保険承認前は500-1000単位を(previous dose group: PG)、保険承認後はPT-INR 2.0-3.9の場合25 IU/kg、PT-INR 4.0-6.0の場合35 IU/kg、PT-INR > 6.0の場合50 IU/kgを投与した(recommended dose group: RG)。症例データを後方視的に検証し、年齢、性別、抗血小板薬内服、高血圧症、来院時PT-INR、PCC投与量、PCC投与後PT-INR、血腫増大の有無、血栓症の有無、退院時modified Rankin Scale(mRS)について比較した。血腫増大については来院時CTとPCC投与後3-24時間後のCTを比較し、体積が10%以上増大した場合を有意な増大と判定した。primary outcomeはPCC投与後のPT-INRとし、secondary outcomesはPCC投与量、PCC投与後のPT-INR<1.5達成率、血腫増大、血栓症、退院時mRS0-3、入院中の死亡とした。PCCの保険適応外使用については倫理委員会の承認を得て施行した。統計ソフトはR statistical software (version 4.2.1)を使用し、p値<0.05を統計学的有意とした。

【結果】

PCCが使用された頭蓋内出血113例のうち外傷や血管異常による脳出血を除外し最終的にPG32例、RG19例を解析の対象とした。患者背景に有意差はなかった。PCC投与後のPT-INRはRGで有意に低値であった(1.4 vs. 1.1, <0.001)。PCC投与量および投与後PT-INR<1.5達成率はRGで有意に高値であった(1500 IU vs. 500 IU, p<0.001 and 100% vs. 68%, p=0.008)。血腫増大(24% vs. 18%, p>0.999)、血栓症(6.2% vs.10.5%, p=0.623)、mRS 0-3(34.4% vs. 26.3%)、入院中の死亡(25% vs. 21%, p>0.999)は両群で差を認めなかった。

【考察】

PCC保険承認後、VKA-ICHに対するPCC使用量は約3倍に増加し、PT-INRは正効果は改善したが、予後に差は認めなかった。両群間でPT-INRは正効果に差はあるものの両群ともPT-INRが迅速に是正されていたことが予後に差を生じなかった一因と考えられた。

【結語】

PCCの最適な投与量についてさらなる研究が求められる。

論文審査結果の要旨

ビタミンK拮抗薬に関連した脳出血の抗凝固作用は正のためプロトロンビン複合体(prothrombin complex concentrate: PCC)の使用について、保険収載前と保険収載後のPCCの使用量、抗凝固作用の是正効果、予後についての研究成果が報告された。主な結果としてPCC保険収載前後で、PCC投与量はおよそ3倍に増加し抗凝固作用の是正効果も強くなっていたが予後に差はなかったことが説明された。これに対して、保険適応前のPCC使用についての倫理的な配慮に関する質問があり、倫理委員会等の認可のものと使用が説明された。また、PCCの投与量が増加したにもかかわらず予後に違いがない結果を受け、PCCの量を少なくできる可能性についての質問があった。これに対して、少量でも迅速に投与すれば治療効果が得られる可能性について報告もあることより、さらなる検討課題であることが説明された。最後に、本研究期間中の新規抗凝固薬の使用の拡大に伴いビタミンK拮抗薬内服患者の臨床背景が変化している可能性に関する質問があった。それに対して本研究では腎機能等が解析因子に入っておらず評価困難であるが、今後の重要な検討課題であることが議論された。

本研究は、ビタミンK拮抗薬に関連した脳出血に対するより安全な抗凝固治療の発展に貢献するものと評価され、学位論文として十分な質をもつものと評価された。