

氏名	田之上 俊 介
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1074号
学位授与の日付	平成27年3月12日
学位論文題名	Does Dabigatran Increase the Risk of Delayed Hematoma Expansion in a Rat Model of Collagenase-Induced Intracerebral Hemorrhage? 「ダビガトラン関連脳出血は遅発性血腫増大のリスクを増加させるか? - ラットコラゲナーゼ脳出血モデルにおける検討」 Journal of stroke and cerebrovascular diseases (in press)
指導教授	廣 瀬 雄 一
論文審査委員	主査 教授 尾 崎 行 男 副査 教授 武 藤 多 津 郎 教授 秦 龍 二

論文内容の要旨

【緒言】

経口抗凝固薬warfarinは副作用として脳出血を誘起しやすくwarfarin関連脳出血の特徴として遅発性血腫増大を来しやすい。新規経口抗凝固薬(NOACs)はwarfarinと同等の有効性を有しながら出血性合併症の頻度が低い薬剤群であるが、NOAC内服患者が脳出血を発症した場合の自然経過は不明である。我々は、ラット脳出血モデルを用いdabigatran(NOACsの一つ)関連脳出血での遅発性血腫増大のリスクについて実験的に検討した。

【方法】

本実験は藤田保健衛生大学疾患モデルセンター承認プロトコールに基づく。絶食状態のラットにdabigatran etexilate(DE)として体重あたり10mg/kg(n=8)、20mg/kg(n=7)、50mg/kg(n=7)、100mg/kg(n=7)、200mg/kg(n=6)を経口投与、コントロール群(n=6)には生食を投与した。DE投与30分後にAPTT値を測定、コントロール群APTT値との比率(APTT ratio)を求めた。その値を基に脳出血を誘起するラットへのDE投与量を決定した。

次に、ラットの右線条体にコラゲナーゼVII_s 0.2U投与し脳出血を誘起、24時間後と48時間後にMRIを撮影した。T2強調画像で他の領域と明らかに異なる信号領域を血腫として血腫量(体積、mm³)を測定。血腫増加量は48時間後と24時間後の血腫量の差、血腫増加率は24時間後に対する48時間後の血腫量の割合とした。

【結果】

コントロール群のAPTTは16.4±0.2秒であった。DE投与30分後APTT ratioは10mg/kg群1.78、20mg/kg群2.04、50mg/kg群2.56、100mg/kg群3.02、200mg/kg群4.52であり用量依存性に延長した。

脳出血モデルにおける24時間後血腫量は；コントロール群(n=5)13.3±3.3、10mg/kg群(n=4)14.9±2.0、20mg/kg群(n=3)18.9±7.6であった(P=0.26、ANOVA解析)。48時間後血腫量(mm³)はコントロール群21.7±4.9、10mg/kg群22.1±5.0、20mg/kg群23.4±5.8(p=0.90)。血腫増加量(mm³)はcontrol群8.4±4.1、10mg/kg群7.2±3.1、20mg/kg群4.4±2.6(p=0.34)、血腫増加率(%)はコントロール群69.3±50.5、10mg/kg群47.1±16.7、20mg/kg群28.3±19.2(p=0.33)であった。各群間で24時間後・48時間後の血腫量に有意差はなく血腫増加量・増加率とも有意差はなかった。

【考察】

dabigatran関連脳出血についての過去の報告では発症～24時間以内の血腫増大がないことが示されたのみであった。我々はMRIを用い継続的・非侵襲的に血腫量を計測、更に遅いタイムフレームでの血腫増大について評価したがdabigatran関連脳出血の遅発性血腫増大は見られなかった。warfarinでは長い血中半減期と第VII凝固因子抑制が遅発性血腫増大に関与するとされるが、dabigatranでは①半減期がより短く②第VII凝固因子の血中濃度には影響しないこと、が遅発性血腫増大を発症しない理由と推測された。

【結語】

ラット脳出血モデルによる実験的研究によりdabigatran関連脳出血では遅発性血腫増大のリスクは低い可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

非弁膜症性心房細動患者に使用する新規抗凝固薬(NOACs)の出血性合併症は臨床的に注目されているものであり、その一つであるdabigatranの問題を実験的に解析した本研究は時流に乗ったものと言える。

動物実験では投与量や回数の観点で実臨床とは条件が異なり、高齢患者に使用する薬剤の実験研究に若年ラットを使用していること、対象がPBSであるため本研究結果からdabigatranとwarfarinとの比較を行うことは難しいことなども指摘されたが、技術的にやむを得ない点があり、概ねよく計画された研究であるとされた。また、コラゲナーゼによる脳出血の機序は、血管基底膜を破壊して血腫を形成させる実験的方法として確立していることが確認された。さらに、他のNOACsや症例を増して同様の検討をしてはどうか、血圧と血腫増大との関係性もみるのも良いのではないかと指摘もあったが、いずれも今後の研究課題であることが確認された。また、dabigatranの血中濃度が実臨床と比べてどうであったか、投与量自体は臨床投与量換算値より多いのではないかと指摘も挙げられたが、それでも遅発性血腫増大を来さなかったことはdabigatranの安全性を示した結果の解釈を変えるものではないことが確認された。

以上より、本研究は、NOACsに関する動物実験で臨床的に重要な問題を検討した研究であり、学位論文としてふさわしい内容と評価された。