

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 齋藤 数正
(論文題目) <b>Clinical Benefits of Oral Anticoagulants for Elderly Patients With Cardioembolic Stroke at High Bleeding Risk</b> (出血高リスクの高齢心原性脳塞栓症患者における経口抗凝固薬の臨床的有用性の検討)	
(内容の要旨) <p>【背景】現在、非弁膜症性心房細動(NVAF)に対しては、脳梗塞発症予防目的に直接経口抗凝固薬(DOAC)による抗凝固療法が推奨されている。ELDERCARE-AF 試験では、出血高リスク因子(クレアチニンクリアランス(CCr):15-30 mL/min、体重 45kg 未満、出血エピソードの既往、抗血小板薬の使用、NSAID の使用)を有する高齢 NVAF 患者において、エドキサバン 15mg の投与はプラセボに比較して、虚血性脳卒中を含む全身塞栓症を有意に減らし、出血イベントを増加させないことが報告された。本研究では、出血高リスクの高齢患者が実際に心原性脳塞栓症を発症した場合に、発症前の抗凝固療法が脳卒中重症度や神経学的機能予後に及ぼす影響について検討した。</p> <p>【方法】2011 年 4 月から 2021 年 3 月までに弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した心原性脳塞栓症患者連続 1,804 名のうち、80 歳以上、発症 48 時間以内かつ発症前の modified Rankin Scale(mRS)スコア 1 点以下の患者 364 名を対象とした。その中で、出血高リスク因子を 1 つ以上有する群を出血高リスク群(H group, n=214)、有さない群を非出血高リスク群(non-H group, n=150)とし、2 群間における脳卒中重症度ならびに神経学的機能予後を比較した。また、H group に関しては抗凝固療法別の脳卒中重症度、神経学的機能予後の解析も行った。脳卒中重症度は National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)スコア、神経学的機能予後は mRS スコアを用いて評価した。</p> <p>【結果】80 歳以上の高齢心原性脳塞栓症患者のうち、半数以上 (58.8%) が H group であった。H group は、高齢で女性が多く、低体重であり、CCr は低値であった。CHADS<sub>2</sub> スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア、HAS-BLED スコアは、いずれも H group で高値であった。入院時の NIHSS スコアと死亡率(mRS=6)は、H group で高値であったが、non-H group と有意差は認めなかった。しかし、退院時の mRS スコアは有意に H group で高値であった(4 [2-5] vs. 3 [1-4]; p = 0.02)。次に H group を抗凝固療法別に、抗凝固療法なし群(n=148)、ワルファリン群(n=46)、DOAC 群(n=20)の 3 群に分類し検討した。入院時の NIHSS スコア≥8 の患者数は、それぞれ 104 名(70%)、30 名(65%)、8 名(40%)であり有意差を認めた(p=0.03)。また退院時の mRS スコアは有意差はないものの、DOAC 群で低い傾向がみられた(4 [2-5] or 5 [1-5] vs. 3 [1-4]; p = 0.06)。さらに多変量解析では、DOAC 群は抗凝固なし群と比較し、入院時の NIHSS ≥8 となるオッズ比が有意に低かった(odds ratio [OR] = 0.22; 95% confidence interval [CI] = 0.08-0.62; p = 0.005)。また mRS score ≥4 となるオッズ比も、DOAC 群では有意に低かった(OR = 0.31; 95% CI = 0.11-0.90; p = 0.03)。</p> <p>【考察】本研究では、80 歳以上の高齢心原性脳塞栓症患者の半数以上が出血高リスクの患者であった。出血高リスクの患者は入院時の NIHSS スコアが高い傾向があり、退院</p>	

時の mRS スコアは有意に高値であった。また出血高リスクの患者群に着目すると、発症前の DOAC による抗凝固療法は、入院時の脳卒中重症度の軽症化と退院時の良好な神経学的機能予後に関連することが示唆された。

これまでの報告では、年齢 80 歳以上、女性、低体重、慢性腎臓病の存在は、それぞれ脳卒中重症化と神経学的機能予後不良と関連するという報告がある。しかし、出血高リスクの高齢 NVAF 患者は脳梗塞発症リスクが高い一方で出血リスクも高いため、実際の臨床現場では抗凝固薬の投与が慎重になる傾向がある。抗凝固療法中に発症した NVAF を有する心原性脳塞栓症患者を比較検討した過去の報告では、発症前の DOAC 内服が脳卒中軽症化と良好な神経学的予後に関連していた。本研究では、80 歳以上の高齢心原性脳塞栓症患者に限定し、さらに出血高リスク因子を有している場合でも、DOAC による抗凝固療法が脳卒中軽症化と良好な神経学的予後に関連することが示された。日本のような超高齢社会における健康寿命を延伸するという観点において、本研究は重要な臨床的意義を持つと考えられる。

【結論】出血高リスクの 80 歳以上の高齢心原性脳塞栓症患者は、出血高リスクではない高齢患者と比較し、脳卒中は重症化し神経学的予後は不良であった。しかし、発症前の DOAC の投与は、発症時の脳卒中軽症化と退院時の良好な神経学的予後と関連していることが示された。