



Title	One - year morbidity and mortality in patients treated with standard - dose and low - dose apixaban after acute large vessel occlusion stroke
Author(s)	村上, 泰隆
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98736">https://hdl.handle.net/11094/98736</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	村上 泰隆
論文題名 Title	<b>One-year morbidity and mortality in patients treated with standard-dose and low-dose apixaban after acute large vessel occlusion stroke</b> (脳主幹動脈閉塞後における直接経口抗凝固薬の用量と発症1年後の再発および死亡との関連)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>直接経口抗凝固薬(DOAC)は、機械弁もしくは中等度以上の僧帽弁狭窄症を有しない心房細動患者に対し使用されている。DOACの1つであるアピキサバンは、ARISTOTLE試験においてワルファリンに比べて脳卒中や全身塞栓症の発症抑制及び大出血リスク低減効果が示されている。アピキサバンは、高齢、低体重、腎機能低下を合併する患者では減量が必要がある。しかし脳主幹動脈閉塞(LVO)による脳梗塞では広範囲かつ重症な脳梗塞を伴い、脳梗塞再発や出血合併症のリスクが高いと考えられる。ハイリスク集団であるLVOに伴う脳梗塞患者に対し、低用量アピキサバンの十分なデータはない。本研究では、LVOによる脳梗塞発症1年後の転帰について、アピキサバンの標準用量と低用量で比較した。</p>	
〔方 法(Methods)〕	
<p>国内38施設で実施した観察研究(ALVO study)のデータ用い解析した。対象は20歳以上で心房細動を有し、主幹動脈閉塞を認め、発症14日以内にアピキサバンを開始した例とした。年齢、性別、脳血管障害に関する併存症、発症後のCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score、発症前mRS score、発症時内服中の抗血栓薬、入院時NIHSS score、血液検査所見、脳血管閉塞部位、血栓溶解療法施行および血管内治療実施の有無について検討した。アピキサバン投与から1年以内の虚血イベント(虚血性脳卒中、全身塞栓症、急性冠症候群)、出血イベント(ISTH大出血基準を満たす出血)、全死亡の発生率について検討した。患者背景および転帰について、アピキサバン10mg/日の通常用量(SD)群と、5mg/日の低用量(LD)群の2群に分けて比較検討を行った。さらに各転帰とアピキサバン用量との関連を検討するため、年齢、性別、高血圧症、糖尿病、慢性心不全、脳梗塞既往、発症時抗血小板薬内服、血清クレアチニン値、血栓溶解療法施行および血管内治療実施の有無で調整し多変量解析を行った。</p>	
〔成 績(Results)〕	
<p>対象は643例(年齢77.4±9.8歳、男性 52.1%)、SD群は336例(52.3%)、LD群は307例(47.6%)であった。SD群はLD群に比し、年齢が若く(71.7±8.5歳 vs 83.6±6.7歳, p&lt;0.001)、女性が少なく(31.0% vs 66.4%, p&lt;0.001)、血栓溶解療法施行率が高く(47.0% vs 34.5%, p=0.001)、血管内治療実施率が高く(60.1% vs 51.1%, p=0.026)、発症前ADLが良かった(発症前mRS 0-1 ; 91.1% vs 68.1%, p&lt;0.001)。SD群とLD群を比較すると、虚血イベントは3.0% vs 6.7%(HR 2.06, 95%CI 0.90-4.72, p=0.086)、出血イベントは6.6% vs 7.6% (HR 1.08, 95%CI 0.56-2.07, p=0.82)、全死亡は3.0% vs 13.8% (HR 4.55, 95%CI 2.17-9.53, p&lt;0.001)であり、LD群で虚血イベントが高い傾向にあり、全死亡が多かった。一方、背景を調整すると、SD群とLD群で、虚血イベント(aHR 2.12, 95%CI 0.75-6.02)、出血イベント(aHR 1.17, 95%CI 0.50-2.73)、全死亡(HR 1.95, 95%CI 0.78-4.89)に有意差はなかった。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>LVOを伴う脳梗塞後では、アピキサバン通常用量と低用量で1年以内の虚血イベント、出血イベント、全死亡に差は無かった。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村上 泰隆			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査 大阪大学教授	望月秀樹	署名
	副 査 大阪大学教授	坂田泰史	署名
副 査 大阪大学教授	脇島直彦	署名	
論文審査の結果の要旨			
<p>2011年に最初の直接経口抗凝固薬(DOAC)が上市されて以降、心房細動患者の脳梗塞予防に使用される薬剤は、従来使用されていたビタミンK拮抗薬からDOACにシフトしている。DOACは細かな用量調節が不要である一方、リスクの高い集団に対しての用量調節ができないという問題がある。またDOACの中でも脳梗塞予防効果がビタミンK拮抗薬に比して優れているとされるアピキサバンは、その承認を受けるに至ったARISTOTLE試験では、実臨床と異なり年齢・体重・腎機能により規定される低用量を使用された割合が極めて少ないとする問題点もあった。本研究は脳主幹動脈閉塞後の患者を対象としその後の脳梗塞リスクが高い集団である。このようなハイリスクの集団でのアピキサバンの予防効果を用量別で検証した研究はこれまで存在しなかった。本研究は、ハイリスク集団において低用量DOACでも出血を増やすことなく一定の虚血イベントの予防効果が示された点において、実臨床での懸念点を一つ解消できており、医学的判断に資する研究と考える。以上から、学位の授与に値すると考えられる。</p>			