

氏名	川松 直人		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10061 号		
学位授与年月	令和 3 年 5 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Fontan 術後患者の抗血栓療法における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性についての研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	久賀 圭祐
副査	筑波大学教授	博士（医学）	野口 恵美子
副査	筑波大学准教授	博士（体育科学）	中田 由夫
副査	筑波大学講師	博士（医学）	松原 宗明

## 論文の内容の要旨

川松直人氏の博士学位論文は、先天性心疾患に対する Fontan 手術後の遠隔期合併症としての血栓塞栓症予防のための抗血栓療法について確立した方法がない事に着目し、Fontan 手術後の適切な血栓予防療法を提唱することを目的として行われた研究である。Fontan 手術を施行された患者に対して行われた血栓予防療法について、直接経口抗凝固薬(Direct oral anticoagulant; DOAC)群、ワルファリン群、抗血小板薬群、抗血小板薬と抗凝固薬の薬剤併用群、無予防薬群の 5 群に分け、主要エンドポイントを血栓性イベントと大出血イベントとして後方視的に追跡し、どの血栓予防療法が適切であるかを検討したものである。その要旨は以下の通りである。

### （目的）

著者は、まず先天性心疾患の術後遠隔期の合併症について概観している。特に Fontan 術後患者には特殊な血行動態のために様々な術後遠隔期合併症が生じうるが、その中の一つに血栓塞栓症が知られている。従って血栓塞栓症予防のための抗血栓療法の必要性は専門医間での共通認識となっている。著者は、この抗血栓療法について確立したプロトコルがないために、担当医による判断で、抗血小板薬、抗凝固薬であるワルファリン、あるいはその併用による抗血栓療法が行われてきている現状を鑑み、いずれの抗血栓療法が優れているかを実証する必要性について指摘した。そして著者は、抗血栓療法として前記の 3 種の薬剤に加えて、近年心房細動の抗血栓療法第一選択薬として推奨されている DOAC を予防に使用し、Fontan 術後患者に対する血栓予防に DOAC を含めた 4 種の抗血栓療法のうちいずれが優れているかを比較検討したものである。

### （対象と方法）

著者は、2015 年 4 月から 2018 年 3 月までの期間、聖路加国際病院、千葉県立循環器センター、筑波大学附属病院の 3 施設のいずれかを受診した 15 歳以上の Fontan 手術後患者の臨床データを電

子カルテから抽出して後方視的に検討を行っている。さらに著者は、選択されていた抗血栓療法に基づき、DOAC群、ワルファリン群、抗血小板薬群、抗血小板薬と抗凝固薬の薬剤併用群、無予防薬群の5群に対象者を分類し、主要エンドポイントを血栓性イベントと大出血イベントとしてそれぞれの群を比較検討している。主要エンドポイント発生率は人年法で算出し、術後経過期間を調整因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて各群のイベント発生率を男女別に比較したものである。

#### (結果)

著者の検討では、15歳以上のFontan手術後患者139例が登録されており(女性50.4%、平均年齢27±7歳、平均観察期間95±64ヶ月)、主要エンドポイントのうち血栓性イベントは10件、出血イベントは18件発生したことを確認している。出血イベントのうち10例が月経に関連したものであった。著者が行った単変量解析の結果から、患者背景のなかでFontan手術後経過期間のみが主要エンドポイントと有意な関係を示した(ハザード比0.88, 95%信頼区間0.83-0.93,  $p < 0.001$ )。DOAC群はワルファリン群および薬剤併用群と比較して、主要エンドポイントにおけるハザード比が有意に低かった(それぞれハザード比0.17, 95%CI 0.01-0.94,  $p=0.041$ 。ハザード比0.13, 95%CI 0.01-0.87,  $p=0.035$ )。主要エンドポイント発生率は、男性ではDOAC群および抗血小板薬群では認められなかったのに対し、ワルファリン群4.44%/patient-year、薬剤併用群1.97%/patient-year、無予防薬群4.26%/patient-yearといずれもDOAC群に比べて有意に高いことを著者は明らかにしている。さらに著者は、女性では統計的な有意差が認められなかったことを明らかにしている。

#### (考察)

著者は、本研究において、主要エンドポイント発生率(すなわち血栓性イベントおよび出血性イベント)が約20%と高かったこと、また特に男性Fontan術後患者においてDOAC群はワルファリン群と比較して複合エンドポイント発生率が低かったことを主に明らかにしている。本研究は、成人期Fontan術後患者に対するDOACの使用が血栓性イベントの予防に効果的かつ安全であることを示した世界で初の研究であり、意義が高い。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

著者の博士学位論文は、先天性心疾患に対するFontan手術後の遠隔期合併症としての血栓塞栓症を予防するための最適な抗血栓療法を確立するために、Fontan手術を受けた患者に対して行われた血栓予防療法について、DOAC群、ワルファリン群、抗血小板薬群、抗血小板薬と抗凝固薬の薬剤併用群、無予防薬群の5群に分け、主要エンドポイント(血栓性イベントと大出血イベント)について後方視的に追跡し、比較検討したものである。その結果、DOACの使用が血栓性イベントの予防に有効かつ安全であることを世界で初めて明らかにしている。

令和3年3月29日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。