

氏名	木全 啓		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10150 号		
学位授与年月	令和 3 年 11 月 30 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	Optimal interruption time of dabigatran oral administration to ablation (O-A time) in patients with atrial fibrillation: Integrated analysis of 2 randomized controlled clinical trials (心房細動アブレーション周術期におけるダビガトラン内服からアブレーション開始迄の至適時間の検討: 2 つの無作為化試験に対する統合解析)		
主査	筑波大学教授	医学博士	久賀 圭祐
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	錦井 秀和
副査	筑波大学講師	博士（医学）	松原 宗明
副査	筑波大学助教	博士（神経科学）	小金澤 禎史

## 論文の内容の要旨

木全 啓氏の博士学位論文は、心房細動のカテーテルアブレーション治療の周術期において、脳梗塞を予防するために抗凝固薬であるダビガトランを継続して使用するのが良いのか、あるいは手技に伴う出血性合併症を減少・軽減するために中止するのが良いのかについて明らかでないことから、先行 2 論文の統合解析を行い、カテーテルアブレーション治療の周術期におけるダビガトランの至適中断時間について検討したものである。

（背景）著者は、心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期において、抗凝固薬ダビガトランを脳梗塞などの塞栓性合併症のリスクを軽減するために継続使用すべきか、あるいは手技に伴う出血性合併症を予防するために中止すべきかについて先行研究を検討している。そして、本邦のガイドラインではダビガトランを中断せずに治療を行うことがクラス 1、出血性合併症を軽減するために治療直前の 1 回あるいは 2 回の直接経口抗凝固薬を中断することがクラス 2a とされている現状について概観している。

（目的）著者は、ガイドラインの元データとなった先行 2 論文の統合解析を行ない、ダビガトランの種々の至適中断時間の出血イベントの発生率を比較検討することにより、カテーテルアブレーション治療の周術期におけるダビガトランの至適中断時間について検討している。

(対象と方法) 著者が検討した2つの論文(1. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation (RE-CIRCUIT ClinicalTrials.gov number, NCT02348723)、2. Safety and efficacy of minimally interrupted dabigatran vs uninterrupted warfarin therapy in adults undergoing atrial fibrillation catheter ablation: A randomized clinical trial (ABRIDGE-J umin.ac.jp Identifier: UMIN000013129))は、現時点で参照可能なアブレーション周術期におけるワルファリンとダビガトランの効果・安全性を直接比較した、ただ2つの前向き無作為化試験である。著者は、両試験におけるダビガトラン服用患者535名を抽出し、患者個人データよりダビガトラン最終内服からアブレーション施行までの時間(Time of dabigatran oral administration to ablation: O-A time)を算出している。そして、O-A timeが8時間未満、8以上24時間未満、24時間以上の3群に分類し、両試験の安全性評価基準である大出血イベントの発生率をエンドポイントとして解析を行っている。

(結果) 2つの論文におけるダビガトラン服用患者についての著者の検討では、大出血イベントはO-A timeが8時間未満群で1.9%、8時間以上24時間未満群で0%、24時間以上群では3.5%であり、3群間に有意差が認められた。また、8時間以上24時間未満群は24時間以上群と比較して優位に大出血イベントが少なかった(リスク差3.5%、95%信頼区間0.5%-10%)。一方で、8時間以上24時間未満群と8時間未満群では、8時間以上24時間未満群でイベントは少ない傾向にあるものの、有意差は認められなかった(リスク差1.9%、95%信頼区間-0.2%-4.5%)。また術中の静注による抗凝固薬(ヘパリン)の使用量は、O-A timeの増加とともに有意に増加することを著者は明らかにしている。

(考察) 本研究の結果から著者は、ダビガトランのO-A timeは24時間以内にすべきであり、出来れば8-24時間が望ましいと考察している。著者は、この理由を、術中に使用したヘパリンの投与量やダビガトランの薬物動態および薬理作用を基に考察している。著者は、過去の侵襲的手術やアブレーションに関する報告を参照し、ヘパリンブリッジを行うと出血性合併症が増加するが、その原因としてヘパリン使用が24時間を超えるとヘパリン投与量が多くなるためと考察している。一方で、ダビガトランの血中濃度は内服後2時間でピークとなり、4-6時間で70%程度が代謝される。また、ダビガトランは、ワルファリンに比して血管損傷時に正常な止血反応が保たれており、出血性合併症が少ないとされている。大出血イベントはO-A timeが8時間以上24時間未満群で認められなかった理由として、著者はダビガトランの血中濃度のピークを避けながらある程度の効果を残すことで、ヘパリンの投与量を抑制するとともにダビガトランの止血作用を残すことが、出血リスクを低減させたのではないかと考察している。

## 審査の結果の要旨

(批評)

心房細動に対するカテーテルアブレーション周術期において、脳梗塞を予防するために抗凝固薬であるダビガトランを継続して使用するのが良いのか、あるいは手技に伴う出血性合併症を減少・軽減するために中止するのが良いのかはこれまで不明であった。本研究は、カテーテルアブレーションの出血イベントを少なくするためには、抗凝固薬であるダビガトランの効果がある程度残っているO-A timeが8時間以上24時間未満での実施が望ましいことを明らかにした点で意義が高い。

令和3年10月4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。