

氏名	田島 大樹		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10151 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	心房細動患者における薬剤性剥離性食道炎の 発生リスクに関する臨床的・基礎的研究		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	野上 昭彦
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高屋敷典生
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	久倉 勝治
副査	筑波大学講師	博士（医学）	山田 武史

論文の内容の要旨

田島大樹氏の博士学位論文は、心房細動患者における経口抗凝固薬による薬剤性剥離性食道炎の発生リスクを検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【背景】高齢化社会の進行により、心房細動の有病率は近年増加している。心房細動に起因する心原性脳梗塞の予防にはカテーテルアブレーションおよび抗凝固薬の内服が有用である。直接作用型経口抗凝固薬（DOAC: Direct Oral Anticoagulants）は従来使用されていたワルファリンに比べて食事制限や薬物併用制限が少なく、PT-INR 等のモニタリングが不要である点、効果発現までの時間が短い点などから、近年その使用頻度が増加している。しかし、DOAC のひとつであるダビガトランにより食道炎や食道潰瘍を引き起こすという報告が散見され、その大部分は軽症であるものの一部では重症化するとされている。抗凝固薬による薬剤性剥離性食道炎の成因は未だ不明な点が多い。著者は、単施設での後ろ向き観察研究により薬剤性剥離性食道炎の頻度を調査し、基礎的実験とともにその発生リスク因子を検討している。

【対象と方法】著者は、筑波大学附属病院にて 2014 年 1 月から 2015 年 12 月までに心房細動に対してカテーテルアブレーションが施行され抗凝固薬が処方されていた 715 症例のうち、術後 28 日以内に上部消化管内視鏡検査が施行された 538 症例を選択し、期間内にアブレーションが複数回施行された患者（8 症例）および末期腎不全の患者（6 症例）を除外した 524 症例を解析対象としている。そして、上部消化管内視鏡検査にて剥離性食道炎が認められた群と認められなかった群において電子診療録を用いて臨床・検査データを抽出し、剥離性食道炎の関連因子を検討している。身体的特徴、服薬内容、併存症、血液学的所見、心臓超音波所見、食道裂孔ヘルニアなどの内視鏡所見に関して両群間で検定を行い、その後各因子が寄与するリスクを検討するためロジスティック回帰分析を施行している。また、著者は、基礎的実験として、各抗凝固薬がいかなる濃度以上で細胞障害性を示すかを、ラット胃粘膜細胞株（RGM1）を用いて検討している。RGM1 細胞培養培地に様々な濃度のダビガトラン、酒石酸（ダビガトラン製剤に添加物として含まれる）、リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン、ワルファリンを投与し、24 時間後の細胞生存率を WST assay 法を用いて測定している。

【結果】著者は、解析対象の 524 症例のうち上部消化管内視鏡検査で 21 症例（4.0%）に剥離性食道炎が認められたことを明らかにしている。剥離性食道炎群の体重および BMI は 72.3 ± 4.7 kg、 25.8 ± 1.6 kg/m²

であったのに対して、剥離性食道炎が認められなかった 503 症例では、それぞれ 66.4 ± 1.2 kg、 24.2 ± 0.3 kg/m² であり、いずれも剥離性食道炎群において有意に高値であった。年齢、性別、身長、併存症(高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心臓弁膜症、心筋症)有病率に関しては両群間に有意差を認めなかった。血液検査値に関する検討でも、治療前後のトロポニン T 値、BNP 値、NT-proBNP 値、hANP 値に関して両群間に有意差は認められなかった。心臓超音波検査結果においても、左房径、左房容積、左房容積係数、左室駆出率に関して両群間に有意差は認められなかった。上部消化管内視鏡所見に関する検討でも、治療から検査までの日数、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニアの検出率は両群間に統計学的な有意差を認めなかった。内服していた抗凝固薬の種類に関しては、ダビガトラン内服患者で剥離性食道炎が最も高率に生じており、その有病率は 8.8%(13/148)であった。次いでエドキサバン内服患者で高く 6.3%(1/16)、ワルファリンが 3.1%(4/131)、リバーロキサバンが 1.6%(2/123)、アピキサバンが最も低く 0.9%(1/106)であった。著者は、多重ロジスティック回帰分析を用いて剥離性食道炎の発生に関連する因子を検討したが、統計学的に関連すると判明した因子は、BMI 高値($p=0.045$)とダビガトラン内服($p=0.007$)であり、それぞれのオッズ比は 1.139 と 10.301 であったことを明らかにしている。著者が行った実験的検討では、ダビガトラン製剤の核として添加されている酒石酸は $100000 \mu\text{M}$ という高濃度で初めて細胞障害性を示したのに対し、製剤主成分であるダビガトランは $25 \mu\text{M}$ の低濃度で細胞障害を惹起することが明らかとなった。また筆者は、リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン、ワルファリンは $300 \mu\text{M}$ 以上の濃度でそれぞれ細胞障害が惹起されることを明らかにしている。以上から、著者は、ダビガトランが最も細胞障害性が高い抗凝固薬であると結論している。

【考察】著者は、ダビガトラン内服および BMI 高値が心房細動患者において薬剤性剥離性食道炎の発生リスクを著明に上昇させる因子であることを明らかにした。本研究は、肥満が薬剤性剥離性食道炎のリスク因子であることを報告した初の研究である。肥満は腹圧上昇や食道運動の異常により食道クリアランスを低下させると考えられており、本研究においては食道運動障害が薬物の停滞に寄与することで肥満患者に剥離性食道炎を発生させている可能性が示唆された。著者は、本研究において薬剤性剥離性食道炎の有病率はダビガトラン内服患者で最も高率であり(8.8%)、他の抗凝固薬と比較して有意差が認められたとしている。ダビガトランは比較的大きな製剤であり、食道粘膜に付着する可能性が高いことが報告されている。また著者は、今回の基礎実験によりダビガトランの細胞障害性が他の抗凝固薬と比較して高いことを明らかにした。

【結論】著者は、肥満とダビガトラン内服が、心房細動患者のカテーテルアブレーション後に発生する薬剤性剥離性食道炎の重要なリスク因子であると結論している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、心房細動に対するカテーテルアブレーションが施行され抗凝固薬を内服していた症例における薬剤性剥離性食道炎の発生リスクを検討したものであり、肥満とダビガトラン内服が重要なリスク因子であることを明らかにした。肥満が薬剤性剥離性食道炎のリスク因子である報告は初めてである。また、従来からダビガトランでその発生率が高いことが指摘され、その原因としてダビガトラン製剤核である酒石酸の関与が疑われていたが、本研究で酒石酸よりもダビガトラン自体に細胞障害性が高いことが明らかになった。以上より、本論文は博士論文として優れている。

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。