

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	塩 見 悠 真
論文審査担当者 主 査 内科学 中 原 仁 国立循環器病研究センター 豊 田 一 則 内科学 家 田 真 樹 衛生学公衆衛生学 岡 村 智 教 脳神経外科学 戸 田 正 博 学力確認担当者： 審査委員長：家田 真樹 試問日：2025年 7月15日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Efficacy and safety of intravenous alteplase for unknown onset stroke on prior antiplatelet therapy: Post hoc analysis of the EOS individual participant data (抗血小板療法施行中の発症時刻不明脳梗塞に対する静注アルテプラーゼの有効性と安全性：EOS個別データの事後解析)				
本研究は、発症時刻不明脳梗塞患者に対するアルテプラーゼ静注療法の有効性と安全性を、抗血小板療法（APT）の有無で検討した。個別患者データの解析により、APTの有無にかかわらず有効性は一貫しており、安全性も許容範囲であることを示した。 審査では、日本人は脳出血リスクが高いことが知られているが、本研究における人種差による影響について検討したか質問された。日本で実施されたTHAWS試験は低用量アルテプラーゼを使用しているため、THAWS試験を除外した感度分析を行ったが、その結果も主要解析と一貫しており、結論は変わらなかったと回答された。APTの有無による患者背景の違いが結果に与えた影響について質問された。APT群は高齢で血管危険因子も多く有しており、脳血管障害既往例も30%程度含まれているため一定の影響は考慮されると回答された。症候性頭蓋内出血（sICH）が生じた症例の特徴や治療経過について質問された。sICH発症例のうち6例は通常量、1例は低用量アルテプラーゼが投与されていたこと、発症から治療開始までの時間はsICHと関連していなかったことが説明された。sICHを発症した全例は90日後の神経学的予後が不良であったが、具体的な治療経過はデータがなく不明であると回答された。治療として血栓回収療法が実施されることも多いが、本研究の実施された時期やその影響について質問された。2010年～2018年に実施された研究であるため、血栓回収療法の有用性が示された過渡期のデータであると回答された。本研究では血栓回収療法を実施した症例が含まれていないため、選択バイアスは考慮されると回答された。抗凝固療法を受けている患者が含まれているかについては、4%程度含まれていると回答された。アルテプラーゼ投与後にsICHが増える傾向があるが、死亡率には差がない原因について質問された。sICHによる死亡は一部にみれたが、全体としてはアルテプラーゼによる機能予後改善効果が死亡率の上昇を打ち消している可能性があるかと回答された。脳梗塞の病型による効果の違い、たとえばアテローム血栓性脳梗塞と塞栓性機序の脳梗塞で効果が異なる可能性があるかについて質問された。本データでは脳梗塞病型が含まれていないため解析はできなかったが、病型による効果差は考えうると回答された。sICH以外の出血合併症、例えば消化管出血や輸血頻度について追加解析を行ったか質問された。今回のデータでは脳以外の出血については解析できていないと回答された。 以上、本研究には、詳細な臨床情報の不足や、選択バイアスなどの限界があるものの、発症時刻不明脳梗塞患者における抗血小板療法とアルテプラーゼ静注療法の安全性と有効性を検討した有意義な研究であり、急性期脳梗塞診療に重要な示唆を与えるものであると評価された。				