論文内容の要旨

Time course of the antiplatelet effect after switching to clopidogrel from initial prasugrel therapy in patients with acute coronary syndrome

急性冠症候群患者における prasugrel から clopidogrel 切り替え時の抗血小板作用の推移

日本医科大学大学院医学研究科　循環器内科学分野

研究生　　古瀬　領人

Heart and Vessels 2017 December; Vol 32, No. 12: 1432-1438 掲載

背景

ステント血栓症は冠動脈ステントを留置する上で致命的な合併症であり、予防するためにはステント留置する際に早期に十分な血小板抑制を行う必要があり、特に急性冠症候群(ACS)の患者において重要であるとされている。prasugrel は、従来の P2Y12 受容体拮抗薬の clopidogrel と比較し作用発現が早く、ACS 患者において周術期の心筋障害のリスク低下に有利とされている。prasugrel は、日本では 2014 年より市販され、特に冠動脈ステント留置が予定される ACS 患者において広く使用されている。一方、日常臨床において, 維持期に出血の合併症を懸念して prasugrel から clopidogrel に変更することがしばしばある。prasugrel より発現効果の遅い clopidogrel にローディングすることなく切り替えることとなるが、血小板抑制効果が保たれているかどうかについては知られていない。そこで、prasugrel で維持されていた血小板抑制効果が、clopidogrel 維持用量に変更する際も持続しているかどうかについて調べるため、切り替え前後での血小板抑制能を測定する前向き研究を行った。

対象と方法

本研究は非盲検、単群の前向き研究である。心臓血管集中治療室(CCU)に入院した ACS 患者で、入院後 24 時間以内に冠動脈造影を行いステント留置術の適応があった患者を対象とした。除外基準は aspirin 以外の抗血小板剤内服中、脳卒中の既往、活動性出血、NYHA Ⅳ の心不全合併、prasugrel、clopidogrel、ステント留置に禁忌がある場合とした。

対象患者は緊急冠動脈造影前に prasugrel 20mg と aspirin 162mg を服用し, PCI 後 1 日目から維持量である prasugrel 3.75mg と aspirin 100mg を 6 日目まで服用し, 7 日目から clopidogrel 75mg、aspirin100mg を服用した。prasugrel、clopidogrel の薬物動態については VerifyNow®により PRU を初療時、1、7、9、11、13、28 日目に測定した。

主要評価項目は P2Y12 reaction unit (PRU)の経時的変化、副次評価項目は PRU<262 達成率、ステント血栓症、BARC 分類による出血、28 日目の PRU<262 群と PRU≥262 群での PRU の経時的変化、プロトンポンプ阻害薬服用群と H2 拮抗薬服用群での PRU の経時的変化とした。

結果

対象患者は 45 人、平均年齢は 63±13 歳、男性 40 名で、31 人が ST 上昇型急性心筋梗塞、11 人が非 ST 上昇型急性心筋梗塞、3 人が不安定狭心症であった。prasugrel により PRU は有意に低下した(初療時 248±59→1 日目 145±65, $P < 0.001$)。clopidogrel に変更後も PRU は継続して低下していた(9 日目 146±60、11 日目 139±54、13 日目 135±60、$P < 0.001$、

初療時と比較)。PRU<262 達成率は、7、9、11、13、28 日においてそれぞれ 90.6、90.9、92.0、92.6、84.6%であった。有害事象は、ステント血栓症を 1 例、出血事象を 13 例認めた。28 日目の PRU≥262 群においても、prasugrel から clopidogrel に切り替え後 7 日間抗血小板作用は変動なく持続していた。プロトンポンプ阻害薬服用群と H2 拮抗薬服用群での prasugrel から clopidogrel に切り替え時の PRU 値の変動はなかった。

考察

45 人の ACS 患者に対し PRU をモニターし、aspirin、prasugrel の投与により速やかに効果的な抗血小板作用を認め、維持用量の aspirin、clopidogrel に切り替えても安定して抑制効果が維持されていることがわかった。

カテーテル周術期 1 週間以内に虚血性イベントを発症することが多い一方、出血リスクは抗血小板療法を続ける限り一定であるため、迅速かつ確実な効果が期待できる prasugrel を急性期に使用し、ある期間で clopidogrel に変更することは臨床上考慮されうる。本試験は、維持量での切り替えは CYP2C19 の代謝や胃酸抑制薬の種類に関わらず抗血小板作用の効果を継続しながら行えることを示した。

本研究の限界として、単施設、単群の非盲検試験、脱落した患者が多いこと、切り替えの安全性を証明するために十分な統計学的パワーがない、CYP2C19 の遺伝子検査を行っていない、抗血小板作用を PRU 単一での評価としていることが挙げられる。

結語

PCI 後に prasugrel から clopidogrel への維持用量での切り替えは、抗血小板作用を維持したままで行えることがわかった。