

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 Vol. 32, No. 12 (2017年12月) 掲載

冠動脈ステント留置後のステント血栓症予防のために aspirin と thienopyridine 系の抗血小板剤の二剤による十分な血小板抑制を行うが、急性冠症候群(ACS)治療時には特に迅速な血小板抑制が必要とされる。prasugrel は、従来の thienopyridine 系薬剤 clopidogrel と比較し作用発現が早く、また個人差がなく効果が安定していることから、ACS 患者に対するステント留置術時に効果的である。日常臨床では、急性期の冠動脈ステント留置術周術期を prasugrel で治療し、一定期間経過後の維持期には出血の合併症を懸念して prasugrel から clopidogrel に変更する機会が多い。prasugrel から、十分な効果発現まで4日間が必要とされる clopidogrel に変更した場合に、抗血小板作用の谷間が出来てステント血栓症のリスクが一時的に上昇する懸念があるが、切り替え時の抗血小板作用の経時的な推移に関する報告はない。本研究の目的は、prasugrel から clopidogrel に切り替えた際の血小板凝集率の経時の変化を、Verify Now を用いた PRU (P2Y12 reaction unit) を指標として検討することである。

2014年7月1日から2015年2月28日までに、日本医科大学付属病院心臓血管集中治療科に入室した ACS 患者 148 人のうち、対象基準を満たす 45 人において検討を行った。prasugrel 投与後 PRU は投与前に比し有意に低下した(初療時 $248 \pm 59 \rightarrow$ 1 日目 145 ± 65 , $P < 0.001$)。clopidogrel に変更後も PRU は谷間なく継続して低下していた(7 日目[切り替え前日] 156 ± 68 , 9 日目[切り替え翌日] 146 ± 60 , 11 日目 139 ± 54 , 13 日目 135 ± 60 、初療時に比しいずれも $P < 0.001$)。ステント血栓症抑制の指標とされる $PRU < 262$ 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。clopidogrel の効果には個人差があることから、慢性期(28 日目)の PRU 値を基準に clopidogrel による抗血小板作用の弱かった 4 例($PRU \geq 262$)を抽出し個別に解析したが、切り替え時の抗血小板作用の谷間はなかった。併用により clopidogrel の効果減弱が報告されているプロトンポンプ阻害薬服用の影響も検討したが、影響がないことを確認した。重大な有害事象として 1 例にステント血栓症が発症したが、切り替え前の prasugrel 服用中の事象であった。本研究から、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 clopidogrel に切

り替えても安定して抗血小板作用が維持されることが判明した。

第二次審査では、ステント血栓症、出血事象発症例と PRU との相関の有無、clopidogrel、prasugrel の薬物動態、clopidogrel 抵抗性患者の割合、血小板凝集能測定の正当性、抗血小板剤切り替えの臨床意義、至適タイミングと今後の展望などの質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察からの確かな回答を得た。本研究は、急性冠症候群患者に対し血小板凝集率を経時的に測定し、詳細に検討したことにより、効果発現の遅い維持用量の clopidogrel に切り替え後も安定した抗血小板作用が維持されることを明らかにした点に新規性がある。よって学位論文として価値のあるものと認定した。