

# 【 1 】

氏 名	古 藪 陽 太
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第739号
学位授与の日付	令和1年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管／循環器）)
学位論文題目	<b>Short-term safety and mid-term efficacy of prasugrel versus clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention</b> <b>（経皮的冠動脈形成術を施行した患者におけるプラスグレルとクロピドグレルの短期の安全性と中期の有効性）</b>
論文審査委員	(主査) 教授 平 田 幸 一 (副査) 教授 田 口 功 教授 藤 田 朋 恵

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【 背 景 】

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention PCI）後の抗血小板療法において中長期でのプラスグレルの安全性と有効性が示されている。しかし、短期の安全性についてのデータは少ない。

### 【 目 的 】

PCI後の抗血小板薬として、プラスグレルの短期の安全性および中期の有効性についてクロピドグレルと比較検討する。

### 【 対象と方法 】

本研究は単施設（獨協医科大学病院）での後ろ向きコホート観察研究である。

PCIを施行した冠動脈疾患患者において、年齢と性別を適合させたプラスグレル群250症例（バイアスピリン+プラスグレル投与、年齢 $67.2 \pm 10.0$ 歳、男性200例）としたクロピドグレル群250症例（バイアスピリン+クロピドグレル投与、年齢 $67.2 \pm 11.2$ 歳、男性199例）を対象に短期（術後72時間）での安全性と中期（術後12カ月）での有効性を比較検討した。急性冠症候群患者における緊急PCIに際しては診断1時間以内に負荷用量であるバイアスピリン200mg+プラスグレル20mgまたはクロピドグレル300mgを、翌日からはバイアスピリン100mg/日+プラスグレル3.75mg/日またはクロピドグレル75mg/日を維持量として内服させた。慢性冠動脈疾患患者における待機的PCIの場合は、負荷容量の内服なしで、PCI施行の96時間以上前に維持量の内服を開始した。

PCIは橈骨動脈または大腿動脈の標準的なアプローチで行った。術前にヘパリン100IU/kgの静注をした。止血は橈骨動脈アプローチでは圧迫デバイスを使用し、大腿動脈アプローチでは閉鎖デバイスを使用した後に圧迫止血したものと、使用せずに圧迫止血のみのものがあった。止血が不十分であった場合は医師の裁量にて用手圧迫による追加止血を行った。

安全性主要評価項目として、まず急性期（72時間以内）のPCI関連出血性イベントとして①PCI直前から翌朝までのヘモグロビン減少量3.0g/dl以上、②穿刺部血腫、③追加圧迫止血処置、④輸血の有無それぞれと、4つの複合イベントを選んだ。またPCI非関連出血性イベントを術後12か月の期間で評価した。PCI非関連出血事象はTIMI (thrombolysis in myocardial infarction) 出血分類を基準に、後腹膜、心膜内、硝子体、骨髄、関節、消化管などの出血、外因的な要因のない肉眼的血尿、耳鼻科処置の必要とする出血、歯科の処置を必要とするような歯肉出血を評価した。

有効性主要評価項目は①全死亡、②主要心血管イベント (major cardiovascular events MACE) (MACE 心血管死、死亡、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳梗塞の総計)、③MACE+再狭窄、④入院を必要とする心不全とした。

## 【結 果】

安全性の主要評価項目である急性期のPCI関連出血性イベントに関しては、追加圧迫止血処置 (11.6% vs 6.0%,  $p=0.027$ ) と複合イベント (22.4% vs 13.2%,  $p=0.007$ ) において、クロピドグレル群に比べプラスグレル群で有意に多かった。PCI後12か月でのPCI非関連出血性イベントは2群間で同等であった。

有効性の主要評価項目に関しては、総死亡はプラスグレル群で3症例、クロピドグレル群ではゼロであった ( $p=0.082$ )。MACE発生率は2群間で同等であったが、MACE+再狭窄はクロピドグレル群に比べプラスグレル群で有意に低率であった (4.0% vs 10.4%,  $p=0.018$ )。入院を必要とする心不全は2群間で同等であった。 Kaplan-Meier生存率分析ではMACEの累積発生率は両群で同等であった (long-rank test ;  $p=0.561$ ) が、MACE+再狭窄の累積発生率はプラスグレル群でより低い結果 (long-rank test ;  $p=0.046$ ) となった。しかしプラスグレル群では再狭窄率の少ない薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent DES) の使用率が多かったことが影響していると考えられたため、DES留置症例と非DES留置症例に分け、サブグループ解析を施行したところ、DES留置症例と非DES留置症でMACE+再狭窄の発生率に差はなかった。またDES留置症例のみでの比較でプラスグレル群とクロピドグレル群で差はなかったが、非DES留置症例のみでの比較においてMACE+再狭窄の発生率がプラスグレル群で低い傾向を示した。Cox比例ハザードモデルではDES使用の有無とMACE+再狭窄の発生に関連のないことが示された。

## 【考 察】

本研究では、PCI後急性期の出血性合併症が、クロピドグレル群に比べ、プラスグレル群でより多いという結果となった。これは酵素活性代謝においてCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいことから、個人差が少なく、より迅速かつ効力が強いといったプラスグレルの薬物動態的特徴に起因するものと考えられる。これら急性期の出血性合併症は直接生命を脅かすものではないが、患者のQOLや医

療者の負担を考えると回避すべき合併症である。したがってプラスグレルの使用にあたっては十分な注意が必要である。

本研究では長期虚血性イベント発症に関して、MACEはクロピドグレル、プラスグレルの2群間で同等であったが、MACE+再狭窄の累積発症率がプラスグレルでより低値であった。プラスグレル群で再狭窄率の低いDESの使用が多かったことが影響したかとも思われたが、DESの使用はイベント発症に関与していないことが示された。また非DES留置症例のみでの検討においてプラスグレル群でMACE+再狭窄が低率傾向を示したことは、非DES留置症例でのプラスグレルの有効性を示唆する結果と考える。DES使用が優先される昨今ではあるが、DESには様々な問題点も指摘されており、あえて留置しない症例も多々ある。こうした非DES留置症例における抗血小板薬の選択を考えた場合、本結果の意義は大と考える。

## 【結 論】

プラスグレルはPCI後の抗血小板薬として有効性の面ではクロピドグレルより優れているという既知の報告と同様の結果が得られた。しかしプラスグレルはPCI後急性期のPCI関連出血合併症を増加させる可能性があるため注意が必要と思われた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

経皮的冠動脈形成術（PCI）後の抗血小板療法において、従来使用されていたクロピドグレルに代わり、近年ではプラスグレルが用いられる機会が多い。プラスグレルに関しては中長期での安全性と有効性は示されているが、短期の安全性についてのデータが少ないことから、申請者らはプラスグレルの短期の安全性および中期の有効性についてクロピドグレルとの比較を後ろ向きに検討している。

PCIを施行した冠動脈疾患患者において、年齢と性別を適合させたプラスグレル群250症例（バイアスピリン+プラスグレル投与、年齢 $67.2 \pm 10.0$ 歳、男性200例）とクロピドグレル群250症例（バイアスピリン+クロピドグレル投与、年齢 $67.2 \pm 11.2$ 歳、男性199例）を対象に、短期（術後72時間）での安全性と中期（術後12か月）での有効性が比較検討された。安全性主要評価項目として、まず急性期（72時間以内）のPCI関連出血性イベントとして①PCI直前から翌朝までのヘモグロビン減少量 $3.0\text{g/dl}$ 以上、②穿刺部血腫、③追加圧迫止血処置、④輸血の有無それぞれと、4つの複合イベントが選ばれた。またPCI非関連出血性イベントを術後12か月の期間で評価した。PCI非関連出血事象はTIMI出血分類を基準に、後腹膜、心膜内、硝子体、骨髄、関節、消化管などの出血、外因的な要因のない肉眼的血尿、耳鼻科処置の必要とする出血、歯科の処置を必要とするような歯肉出血が評価された。有効性主要評価項目は①全死亡、②主要心血管イベント（MACE 心血管死、死亡、非致死的心筋梗塞、非致死性脳梗塞の総計）、③MACE+再血行再建術、④入院を必要とする心不全とした。安全性の主要評価項目である急性期のPCI関連出血性イベントに関しては、追加圧迫止血処置（11.6% vs 6.0%,  $p=0.027$ ）と複合イベント（22.4% vs 13.2%,  $p=0.007$ ）において、クロピドグレル群に比べプラスグレル群で有意に高率であった。有効性の主要評価項目に関しては、総死亡はプラスグレル群で

3症例、クロピドグレル群ではゼロであった ( $p=0.082$ )。MACE発生率は2群間で同等であったが、MACE+再血行再建術はクロピドグレル群に比べプラスグレル群で有意に低率であった (4.0% vs 10.4%,  $p=0.018$ )。 Kaplan-Meier生存率分析ではMACEの累積発生率は両群で同等であった (long-rank test ;  $p=0.561$ ) が、MACE+再血行再建術の累積発生率はプラスグレル群でより低い結果 (long-rank test ;  $p=0.046$ ) となった。DES留置症例と非DES留置症例に分け、サブグループ解析を施行したところ、非DES留置症例のみでの検討においてMACE+再血行再建術の発生率がプラスグレル群で低い傾向を示したが、Cox比例ハザードモデルではDES使用の有無とMACE+再血行再建術の発生に交互作用のないことが示されている。以上の結果から申請者らは、プラスグレルは有用な抗血小板薬であるがPCI関連の出血性合併症を増加させる可能性があるため急性期に注意が必要であると結論づけた。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文は、プラスグレルの短期の安全性と中期の有効性をクロピドグレルと比較検討した研究である。本研究は後ろ向き観察研究ではあるが、得られた結果を客観的に統計解析しており、研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

申請論文では、今まで報告の少なかった急性期のプラスグレルの安全性に関して検討しており、経皮的冠動脈形成術に関連する合併症が多くなる可能性を指摘している。後ろ向き観察研究であることが、むしろ実臨床に即した意義のある結果を導いたといえる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、これまで公表されている大規模臨床試験と比較すると症例数は少ないが、実臨床での結果を統計解析したものであり論理的に矛盾するものではない。これまでの報告されてきた研究を踏まえても妥当なものと判断される。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、経皮的冠動脈形成術における抗血小板薬療法において、出血合併症、主要心血管イベント、主要心血管イベント+再血行再建術、出血リスク因子に関して統計解析し、プラスグレル群で中長期の有効性の再評価と急性期に出血性合併症の多い傾向を指摘している。薬剤溶出性ステントを使用していない症例で、有効性を指摘している点は今後の治療選択に意義の高い結果と考えられ評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Internal Medicine

(58 : 2315-2322, 2019)