

【26】

氏 名	増 山 大 樹 <small>ます やま たい き</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第791号
学位授与の日付	令和3年3月3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	Effects of switching from clopidogrel to prasugrel at the chronic phase after coronary stenting on antiplatelet action and vascular endothelial function : SwitchPras study (プラスグレルの抗血小板作用慢性期治療の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 安 隆 則 (副査) 教授 竹 川 英 宏 教授 藤 田 朋 恵

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

チエノピリジン系薬はアデノシンニリン酸の受容体拮抗薬であり、血小板表面のアデノシンニリン酸受容体を選択的・不可逆的に遮断することで、血小板凝集抑制作用をもたらす。アスピリンにチエノピリジンを加えるDual anti-platelet therapy (DAPT) は、冠動脈ステント留置術後のステント血栓症予防に必須であり、日本循環器学会ガイドラインでも推奨されている。近年第三のチエノピリジン系薬プラスグレルの有効性を示した臨床研究、PRASFIT-ACS、PRASFIT-Electiveが報告された。プラスグレルはクロピドグレルに比べ、急性冠症候群または安定冠動脈疾患患者のpercutaneous coronary intervention (PCI) 施行後、24週における虚血イベントを有意に減少させた。更に、市販後調査であるPRASFIT-PracticeIIにおいて、日本人用量のプラスグレルが国際用量のクロピドグレルに比べ、PCI施行患者で有効性と安全性を示した。プラスグレルはクロピドグレルより投薬早期から血小板凝集抑制作用を示し、代謝酵素であるチトクロームP450、CYP2C19の遺伝子多型による影響が少ないことが要因と考える。しかしながら、プラスグレルのPCI後慢性期における有効性を示した報告は少ない。今回我々はPCI施行後慢性期の患者を対象に、クロピドグレル継続またはクロピドグレルからプラスグレルに変更後の血小板凝集抑制作用や血管内皮機能を測定し、プラスグレルのPCI後慢性期における有効性を検討した。

【目 的】

PCI施行後慢性期の患者を対象に、CYP2C19の遺伝子多型の影響とクロピドグレルからプラスグレ

ルに変更することで、血小板凝集抑制作用や内皮前駆細胞（EPC）の動員、血管内皮機能を測定し、プラスグレルのPCI後慢性期における有効性を検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学病院の生命倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言、厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を全面順守した。また大学病院医療情報ネットワーク UMIN 000027321にも登録した。

本研究は前向きランダム化比較試験である。PCI施行12か月前後の慢性期冠動脈造影検査でPCI治療が必要ない症例を対象に、エソメプラゾール20mgとDAPT（アスピリン100mg、クロピドグレル75mg）が導入されている100症例を登録した。無作為にクロピドグレル継続群（n=50）継続群とプラスグレル（3.75mg）変更群（n=49）に割り付けた。両群ともアスピリン（100mg）とエソメプラゾール（20mg）を併用し24週間観察した。無作為割付前に、患者背景や臨床的特徴のデータを収集し、CYP2C19の遺伝子多型を遺伝子解析した。また無作為割付前と割付後24週時点での血小板凝集抑制作用をP2Y12 reactivity unit（PRU）で測定し、endothelial progenitor cell（EPC）としてフローサイトメトリーを用いてCD34+/CD133+/CD45low細胞を測定し、炎症性バイオマーカーとして高感度C-reactive protein（CRP）を測定し、血管内皮機能をflow-mediated vasodilation（FMD）とreactive hyperemia peripheral arterial tonometry（RH-PAT）を同時測定し評価した。

【結 果】

登録された100症例中、プラスグレル群の1症例はプラスグレルの中止のため脱落した。99症例（クロピドグレル群50例、プラスグレル群49例）を検討した結果、ベースラインにおける血小板凝集抑制作用、CD34+/CD133+/CD45low細胞数、高感度CRP、血管内皮機能両群で有意差を認めなかった。加えて、遺伝子解析の結果、両群でのCYP2C19遺伝子多型の占める比率はほぼ同等であった（クロピドグレル群、extensive metabolizer（EM）：20, intermediate metabolizer（IM）：20, poor metabolizer（PM）：10 プラスグレル群、EM：20, IM：23, PM：7 P=0.684）。

ベースライン値と比べ、24週後のプラスグレル群でPRU値は有意な低下を認めたが、クロピドグレル群では明らかな変化は認めなかった。次に両群のPRU値をEM、IM+PMに分けて比較すると、EMでは両群の24週時点でのPRU値に有意な差を認めなかった。IM+PMではベースライン値と比べ、24週後のプラスグレル群でPRU値は有意な低下を認めた。次に2群間における各種血管内皮機能を検討した。EPC動員の検討では、クロピドグレル群でベースラインに比べCD34+/CD133+/CD45low陽性細胞は24週後有意に増加した。一方プラスグレル群においては有意な変化は認めなかった。炎症バイオマーカーの検討では24週後の高感度CRPは両群で有意な変化を認めなかった。血管内皮機能測定としてFMD、RHI同時測定の結果も両群で有意な差を認めなかった。

【考 察】

本研究はプラスグレル変更群が24週間後に、クロピドグレル継続群に比べ有意な血小板凝集抑制作用を示した。この効果は遺伝子多型IM+PMに特に明らかであった。

クロピドグレルはチトクロームP450、特にCYP2C19によって活性体に生体内変換されるプロド

ラッグである。この酵素の遺伝子多型によって代謝活性や血小板凝集抑制作用が変化する可能性がある。一方、プラスグレルはCYP3A4とCYP2B6が優勢な活性因子であるためCYP2C19の多型の影響を受けにくい。従ってIM+PMではクロピドグレルに比べプラスグレルで血小板凝集抑制作用が増強されたと考える。このため臨床現場において繰り返すPCI施行症例において、血小板凝集抑制作用の強いプラスグレル変更がステント血栓予防に重要と考える。チエノピリジン系薬は血管内皮機能の改善を含む多面的な抗動脈硬化作用が証明されているが、我々の研究では、高感度CRP、血管内皮機能FMD、RHI同時測定の結果は、ベースラインから比較してランダム化から24週後でもクロピドグレル群、プラスグレル群の両群とも変化を認めなかった。しかしながら、EPCとして用いたCD34+/CD133+/CD45low陽性細胞は24週後、プラスグレル群とは異なりクロピドグレル群で有意に増加しており、クロピドグレルがEPCの動員を誘発する可能性が示唆された。アテローム性動脈硬化進展過程において、EPCの減少は、血管内皮障害を示し、循環器疾患の罹患率や死亡率の独立した予測因子であることが報告されている。EPCはステント留置後急性期に動員され、ステントストラットの被覆や内皮再生を促す。薬剤溶出性ステントはステント留置後の再狭窄を抑制するが、EPCの動員も抑制し、生理的血管修復に影響を及ぼす。本研究ではクロピドグレル継続群ではCD34+/CD144+/CD45low cellが増加したため、ステント留置後慢性期の血管修復の視点からは、クロピドグレルがより優れている可能性が示唆された。

【結 論】

本研究はPCI後慢性期にプラスグレルに変更することでより強い血小板凝集抑制作用を示し、クロピドグレル継続はEPCの増加に寄与することが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

申請論文では冠血管形成術（percutaneous coronary intervention：PCI）施行後慢性期の患者を対象に、CYP2C19の遺伝子多型、血小板凝集抑制作用や血管内皮前駆細胞（Endothelial progenitor cells：EPC）の動員、血管内皮機能を検討することで、チエノピリジン系抗血小板薬であるプラスグレルとクロピドグレルの有効性を比較している。本研究は前向きランダム化比較試験であり、PCI施行後12か月前後の100症例が登録され、無作為にクロピドグレル継続群（n=50）とプラスグレルへの変更群（n=50）に割り付けた。無作為割付前にCYP2C19の遺伝子多型を遺伝子解析し、無作為割付前と割付後24週時点で、P2Y12 reactivity unit（PRU）、CD34+/CD133+/CD45low細胞数、高感度C-reactive protein（CRP）を測定した。flow-mediated vasodilation（FMD）とreactive hyperemia-peripheral arterial tonometry（RH-PAT）検査を行い、FMD値とreactive hyperemia index（RHI）を評価した。

登録された100症例中、プラスグレル群の1症例は被験薬の中止のため脱落し、計99症例（クロピドグレル群50例、プラスグレル群49例）を検討した結果、ベースラインにおける血小板凝集抑制作用、CD34+/CD133+/CD45low細胞数、高感度CRP、血管内皮機能は両群で有意差を認めな

かった。CYP2C19遺伝子解析結果では、両群におけるextensive metabolizer (EM)、intermediate metabolizer (IM)、poor metabolizer (PM) の比率はほぼ同等であった。全体ではベースラインに比べ、24週後PRU値はプラスゲレル群で有意に低下したが、クロピドゲレル群では変化はなかった。次に両群をEMアーム、IM+PMアームに分けて検討すると、EMアームでは両群ともベースラインに比べ、24週後PRU値に有意な変化はなかった。一方IM+PMアームではベースラインに比べ、24週後プラスゲレル群でPRU値は有意に低下したが、クロピドゲレル群では変化はなかった。

クロピドゲレル群ではベースラインに比べCD34+/CD133+/CD45low細胞が24週後有意に増加したが、プラスゲレル群では変化はなかった。高感度CRP値、またFMD値、RHIとも両群とも24週後有意な変化を認めなかった。申請論文ではPCI後慢性期にプラスゲレルに変更することでより強い血小板凝集抑制作用を示し、クロピドゲレル継続は血管修復に重要役割を担うEPCの増加に寄与することが示され、申請者らはクロピドゲレルとプラスゲレルは個々の症例によって使い分けていく必要があると結論付けた。

【研究方法の妥当性】

申請論文はPCI施行後、クロピドゲレルが投与されていた慢性期の患者を対象にクロピドゲレル継続群とプラスゲレルへの変更群に無作為に割り付け、両薬の効果を比較検討した研究である。本研究では得られた検査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】

申請論文では慢性期においても、プラスゲレルへの変更によりクロピドゲレルを上回る血小板凝集抑制効果が示された。特にCYP2C19の遺伝子多型IM+PMで顕著であった。一方プラスゲレル変更群に比べ、クロピドゲレル継続によってEPCが増加すること示されたことは、新奇性・独創性のある結果であるといえる。

【結論の妥当性】

申請論文では100症例の比較検討試験であり、確立された実験方法と統計解析を用い、プラスゲレルとクロピドゲレルの比較を行っている。そこから導き出された結論は、論理的な矛盾点もなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文ではクロピドゲレルに比べプラスゲレルは血小板凝集抑制作用が強力であることが示された。臨床現場において繰り返すPCI施行症例では、血小板凝集抑制作用の強いプラスゲレルの方がステント血栓予防により有用である可能性が示唆された。またEPCの減少は、血管内皮障害を示し、循環器疾患の罹患率や死亡率の独立した予測因子であることが報告されている。EPCはステント留置後急性期に動員され、ステント表面の被覆や内皮再生を促す。申請論文ではプラスゲレルに比べ、クロピドゲレルではCD34+/CD144+/CD45low細胞が増加した。このことはステント留置後慢性期の血管修復や動脈硬化進展抑制においてはクロピドゲレルがより有用である可能性が示唆された。これらの結果から、本研究は今後の虚血性心疾患患者の薬物療法の選択において意義のある研究であると評価できる。

【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。その研究結果は頭蓋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】

本研究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）

Heart and Vessels

(36 (4) : 442-451, 2021)