

## 【27】

氏 名	すず き りょうたろう 鈴木 亮太郎
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第823号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Predictors of Clopidogrel hyper-responsiveness in neuro-interventional procedures (脳血管内治療におけるクロピドグレル過反応予測因子)
論文審査委員	(主査) 教授 阿久津 博 義 (副査) 教授 宮 本 智 之 教授 田 口 功

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

抗血小板療法は脳血管内治療において、周術期の血栓塞栓性合併症予防のため広く行われている。特にアスピリンとクロピドグレル2剤併用療法は血栓塞栓性合併症のリスク軽減に有用であるが、一方で出血性合併症のリスクの増加が示唆されている。クロピドグレルは効果に個人間で差があり、cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19 (CYP2C19) 遺伝子多型による過反応、低反応が報告されている。他にクロピドグレルの効果に影響する因子として年齢、糖尿病、腎機能、薬物相互作用（カルシウム拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、スタチン）等が報告されている。

クロピドグレルの効果判定方法は様々あるが最も一般的なものはVerifyNowシステム (Accumetrics, San Diego, California, USA) である。クロピドグレル過反応による出血性合併症の増加が報告されている。

#### 【目 的】

本研究では、脳血管内治療において周術期の出血性合併症を減少させるため、クロピドグレル過反応の頻度、予測因子の検討を行った。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て倫理指針に従って行った。

2012年11月より2018年4月の間、獨協医科大学埼玉医療センター脳神経外科で治療を行った未破裂動脈瘤に対する塞栓術、頸部頸動脈狭窄に対する頸動脈ステント留置術で周術期にクロピドグレル

を使用した224症例を対象とした。いずれの症例も最低7日間以上クロピドグレルを内服し、術前にVerifyNowシステムでP2Y12 reactivity unit (PRU) を測定しクロピドグレルの効果判定を行った。クロピドグレル過反応はPRU<95と定義した。過反応予測因子の検討のため過反応群と非過反応群に分類して年齢、性別、体重、併用薬（カルシウム拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬その他の抗血小板薬、スタチン等）、生化学、血算データ（ヘモグロビン (hemoglobin : Hb)、HbA1c、LDLコレステロール、HDLコレステロール、推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 等) の比較、検討を後視的に行った。全ての統計分析はSPSS for MAC (version 24.0 IBM Corp., Armonk, New York, USA) を使用した。連続変数は平均値±標準偏差で示し、2群間の比較にはフィッシャー正確検定、カイ二乗検定、スチューデントT検定を使用した。単変量解析でP<0.1となった過反応と関連する因子はさらに多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行った。また連続変数（LDLコレステロール、HbA1c、eGFR）とPRUの相関を調べるためにROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成しカットオフ値を算出した。P<0.05を有意差ありとした。

### 【結 果】

未破裂動脈瘤182症例、頸動脈狭窄42症例、計224症例を対象とした。平均年齢63.9±12.0歳、平均PRUは218.2±77.8、併用薬としては他の抗血小板薬（アスピリン、シロスタゾール）、カルシウム拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、スタチンがそれぞれ175人（78.1%）、95人（42.4%）、139人（62.1%）、77人（34.4%）であった。クロピドグレル過反応は12症例（5.4%）で見られた。過反応群12症例と非過反応群212症例での比較で、平均年齢は過反応群で54.75±13.77歳、非過反応群で64.37±11.72歳と過反応群で有意に低い結果となった（P=0.01）。併用薬の内服歴では他の抗血小板薬、プロトンポンプ阻害薬、スタチンの併用は2群間で差がなかったが、カルシウム拮抗薬に関して過反応群で1症例（8.3%）、非過反応群で94症例（44.3%）であり、過反応群で有意に少ない結果となった（P=0.01）。採血データの検討では、平均HbA1c値は過反応群で5.5±0.37、非過反応群で5.8±0.68となり、過反応群で有意に低い結果となった（P<0.01）、また平均LDLコレステロール値は過反応群で123.9±37.56、非反応群で113.3±30.22となり、過反応群で有意に高い結果となった（P<0.01）。LDLコレステロールのカットオフ値は120に設定、年齢<60歳、HbA1c<6、カルシウム拮抗薬内服の有無、eGFR<60、LDLコレステロール>120、HDLコレステロール>40を因子として多変量解析を行い、LDL>120、カルシウム拮抗薬内服無の2因子が有意な過反応予測因子となった（LDLコレステロール：P=0.01、オッズ比6.16、95%信頼区間1.57-20.64、カルシウム拮抗薬内服：P=0.03、オッズ比0.09、95%信頼区間0.01-0.82）。

### 【考 察】

クロピドグレルはプロドラックであり、肝臓で2段階のCYP代謝を受けて活性代謝物に変化して抗血小板作用を呈する。そのためCYP遺伝子多型により効果の個体間差が報告されている。CYP2C19の変異は25種類報告されており、過反応、低反応両方に影響するとされている。本邦においてクロピドグレル過反応の明確なカットオフ値は示されていないため、ACCF/AHA 2011ガイドラインや過去の報告を参考に本研究ではPRU<95を過反応と定義した。過反応の頻度に関して14-

20%との報告があり、冠動脈領域では1/3程度との報告もされている。薬物相互作用による影響が報告されており、特にプロトンポンプ阻害薬によるCYP2C19競合作用の報告がされている。他にも同様にスタチン、カルシウム拮抗薬の競合作用も報告されており、いずれもクロピドグレル低反応の報告となっている。過去に過反応に関する併用薬の報告はなく、本研究では、カルシウム拮抗薬内服無が単変量解析、多変量解析において過反応の有意な予測因子となった。これは、非過反応群では内服割合が多いため全体的にクロピドグレルの作用減弱による影響でベースのPRUが上昇、一方過反応群では内服割合が低いことからベースPRU上昇が軽度になったと推測される。

採血データの検討でLDL>120以上は有意な過反応予測因子となった。LDLコレステロールとクロピドグレルの関連性に関しての報告は少なく、いずれの報告もLDLコレステロール値とクロピドグレルの効果には関連がないと報告されている。LDLコレステロール値がどのような作用でクロピドグレルの効果に影響する機序は不明であるが、LDLコレステロール高値は血小板を活性化させるといった報告がされている。

## 【結 論】

本研究ではVerifyNow systemによるPRU測定によって、クロピドグレル効果判定を行い、過反応予測因子の検討を行った。LDLコレステロール高値、カルシウム拮抗薬内服無が過反応の有意な予測因子となった。この結果は、周術期の出血性合併症の予測を術前に行うために有用であり、周術期の出血性合併症を減少させるため過反応ハイリスク症例ではクロピドグレルの減量、また他剤への変更を検討することが重要である。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

脳血管内治療では、周術期の血栓塞栓性合併症予防のため抗血小板療法が行われる。特にアスピリン、クロピドグレルの2剤併用療法は血栓塞栓性合併症の予防に有用であるが、一方で出血性合併症のリスクの増加が示唆されている。クロピドグレルは効果に個人間で差があり過反応、低反応が報告されている。過反応による周術期出血性合併症の報告がされている。低反応の報告に比べ過反応の報告は少ないことから、申請者らは周術期出血性合併症予防を目的にクロピドグレル過反応について頻度、予測因子を後ろ向きに検討している。周術期にクロピドグレルを使用し脳血管内治療を施行した224症例を対象にしてVerifyNowシステムを用いてP2Y12 reactive unit (PRU) を測定しクロピドグレルの効果判定を施行した。PRU<95をクロピドグレル過反応と定義し、過反応群(12症例)と非過反応群(212症例)の2群間での患者背景、併用薬、採血検査データの比較検討を行った。結果、1) 過反応群の平均年齢が有意に低いこと、2) 過反応群で有意にカルシウム拮抗薬併用の割合が低いこと、3) 過反応群で有意に平均のLDLコレステロール値が高いこと、4) 多変量解析にてカルシウム拮抗薬併用無、LDLコレステロール>120mg/dLの2因子が有意なクロピドグレル過反応予測因子であることを明らかにしている。これらの結果から術前にクロピドグレル過反応のリスク評価が可能であり、周術期の出血性合併症を減少させるため、過反応高リスク症例ではクロピドグレルの減量、ま

た他剤への変更を検討することが重要であると結論付けている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では単一施設のみ症例であるも豊富な症例を用いてクロピドグレルの過反応予測因子を解析している。クロピドグレルの効果判定には抗血小板薬モニター検査として一般的なVerifyNowシステムを用いて判定している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものと判断できる。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

クロピドグレル過反応の報告は少なく、特に予測因子に関する報告は少ない。併用薬に注目した報告があるが併用薬による代謝酵素競合阻害による低反応のみであり、併用薬と過反応を検討した報告はない。コレステロール値とクロピドグレルの関連性の報告は少なく、過去の報告ではコレステロール値とクロピドグレルの効果には関連がないと報告されているが、本研究では高LDLコレステロール値がクロピドグレル過反応の予測因子となることを明らかにした。この点において本研究は新奇性、独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、多数の症例を適切な対象群の設定の下、正しい検査法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また脳神経外科学、循環器内科学、薬理学など関連領域における知見をふまえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

脳血管内治療において周術期出血性合併症は予後に影響する重要な合併症である。現在本邦でVerifyNowシステムによるクロピドグレルの効果判定、PRU測定は保険適用ではなく臨床試験の段階である。全症例でVerifyNowシステムによる薬効評価を行うことは困難であり、過反応予測因子を明らかにすることは非常に重要である。この結果は脳血管内治療領域だけでなく、冠動脈治療領域においても臨床的に大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、脳神経外科、脳血管内治療の専門医、指導医の資格を有しており、脳神経外科、脳血管内治療を実践した上で、本研究を立案、遂行し重要な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際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)**

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

(30 : 105420, 2021)