



## Potent effect of prasugrel on acute phase resolution of intra-stent athero-thrombotic burden after percutaneous intervention to acute coronary syndrome

Tsukiyama, Yoshiro

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7353号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007353>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要旨

Potent effect of prasugrel on acute phase resolution of intra-stent atherosclerotic burden after percutaneous intervention to acute coronary syndrome

急性冠症候群におけるプラスグレルのステント内血栓組織の早期減少効果：  
クロピドグレルとの比較検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
循環器内科学  
指導教員 平田健一教授

築山 義朗

### 【背景と目的】

虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous coronary intervention : PCI) の成績は、薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent: DES) の出現とその進化に伴い、格段に向上了している。しかしながら、DES は新生内膜の増生を抑制する反面、新生内膜によるステントストラットの被覆を遅らせステント血栓症のリスクを高めることが知られている。アスピリンにチエノピリジンを加えた抗血小板二剤併用療法 (Dual antiplatelet therapy : DAPT) がステント血栓症の予防に効果があることが示され、クロピドグレルを用いた DAPT がステント留置後の標準的な治療として広く行われるようになった。しかし、クロピドグレルは代謝されて初めて抗血小板活性が発揮されることから、代謝酵素の遺伝子多型に伴う効果減弱や効果発現速度が遅いことなどいくつかの問題点が知られており、それらがステント血栓症発症に関連するとの報告もある。新規の抗血小板薬であるプラスグレルは代謝酵素の遺伝子多型による影響を受けにくく、また従来のクロピドグレルよりも早期に効果が発現することが確認されている。両者を比較した 2 重盲検試験では、プラスグレルが有意にステント血栓症の発症を抑制することが報告されている。

一方、近年の病理学的研究では、ステント留置後に生じるステント内への血栓と脂質成分の逸脱組織 (intra-stent tissue : IST) が、ステント血栓症の引き金になることが報告されている。プラスグレルはステント血栓症の発症をクロピドグレルより強く抑制することが知られているが、これら抗血小板薬の IST に対する効果は依然不明である。

また、血管内イメージングの一つである血管内光干渉断層法 (optical coherence tomography : OCT) は生体内での IST の観察に有用であると報告されている。今回我々は、OCT を用いて、急性冠症候群患者における IST 早期減少効果について、プラスグレルとクロピドグレルの比較検討を行った。

### 【方法】

#### 患者群

大阪府済生会中津病院で 2012 年 8 月から 2015 年 10 月までに OCT ガイド下に PCI を施行された急性冠症候群患者を対象とした。ステント留置後の DAPT 療法は、2014 年 7 月までに登録された症例においてはバイアスピリンとクロピドグレルを用い (クロピドグレル群)、本邦でプラスグレルが保険償還された 2014 年 8 月からの症例においては、バイアスピリンとプラスグレルを用いた治療が行われた (プラスグレル群)。

#### 研究プロトコル

対象となる患者のうち、急性冠症候群の原因となった責任病変以外の他枝に有意狭窄を認める患者に対し 10 日後に同部位の治療を行った。その際に急性冠症候群の責任病変に留置したステント内を OCT で観察し、PCI 直後と 10 日後の IST の変化について観察した。

#### OCT 所見および評価項目

OCT で観察されたステント内に逸脱する組織を IST と定義し、IST についてステント留置部を 1mm ごとに評価した。OCT 断面における占有角度により grading を行い、IST を認めないものは IST grade 0、90 度未満：IST grade 1、90 度以上 180 度未満：IST grade 2、180 度以上 270 度未満：IST grade 3、270 度以上：IST grade 4 と定義した。IST grade を合計したものを IST score、IST score をステントの長さで除したものを作成 IST score と定義した。10 日後の Averaged IST score から PCI 直後の Averaged IST score を減じたものを Delta Averaged IST score と定義し、本研究の主要評価項目とした。病変ごとに 10 日の期間で Averaged IST score が増加、不变、減少したかについても評価した。また、stent 内の全ての断面における最大の IST の面積を maximum IST area とし、本研究の副次的評価項目とした。安全性評価項目として心血管死、心筋梗塞、ステント血栓症、標的血管の再血行再建、出血について評価した。

#### 残存血小板凝集能

クロピドグレルまたはプラスグレルの効果を評価するために、VerifyNow® point-of-care P2Y12 assay といわれる検査システムを用いて残存血小板凝集能を評価した。過去の報告において、VerifyNow® point-of-care P2Y12 assay を用いて測定した PRU (platelet reactivity units) 値が高値である症例ほどステント血栓症の発生率が高いことが知られている。本試験においては、過去の報告に基づき、PRU 240 以上を残存血小板凝集能高値とした。

### 【結果】

#### 患者背景および手技内容

研究期間内に 385 症例の急性冠症候群患者が治療された。そのうち 245 症例の多枝病変を有する患者が登録可能であったが、64 症例は研究参加の拒否、19 症例は心停止例、11 症例はショック状態もしくは大動脈バルーンパンピングの使用例、10 症例はステント内もしくはバイパス血管が責任病変、12 症例が最終造影で造影遅延、3 症例はステント不使用、2 症例は OCT 画像不良、6 症例は抗凝固薬あるいはアスピリン、クロピドグレル、プラスグレル以外の抗

血小板薬を内服していたため除外された。残る 118 症例のうち、6 症例は感染症、6 症例が重度の心不全、5 症例が急性腎障害、3 症例がステント血栓症、1 症例が脳梗塞、1 症例が活動性の出血を呈したため、更に除外された。最終的に 96 症例（110 病変）が本研究に登録され、32 症例（38 病変）がプラスグレル群、64 症例（72 病変）がクロピドグレル群であった。ベースラインの患者背景、手技内容において、両群間に有意な差は認めなかった。

#### OCT 所見および評価項目

フォローアップの OCT はプラスグレル群で  $10.3 \pm 3.1$  日、クロピドグレル群で  $10.8 \pm 3.1$  日後に施行された ( $p = 0.49$ )。PCI 直後の Averaged IST score は両群間で同等であったが（プラスグレル群： $0.68 \pm 0.41$  vs. クロピドグレル群： $0.68 \pm 0.40$ ,  $p = 0.99$ ）、10 日後の Averaged IST score はプラスグレル群で有意に低値であった（ $0.26 \pm 0.22$  vs.  $0.38 \pm 0.30$ ,  $p = 0.040$ ）。主要評価項目である Delta Averaged IST score はプラスグレル群で有意に大きかった（ $-0.411 \pm 0.288$  vs.  $-0.299 \pm 0.271$ ,  $p = 0.045$ ）。プラスグレル群では全ての病変において Averaged IST score は減少していた。クロピドグレル群では 87.5% で減少していたが、5.6% では 10 日間で変化がなく、6.9% では増加していた ( $p = 0.02$ )。また、PCI 直後の maximum IST area は両群間でほぼ同等であったが（プラスグレル群： $0.73 \pm 0.64 \text{ mm}^2$  vs. クロピドグレル群： $0.69 \pm 0.76 \text{ mm}^2$ ,  $p = 0.75$ ）、10 日後にはプラスグレル群でより低い傾向を示した（プラスグレル群： $0.20 \pm 0.30 \text{ mm}^2$  vs. クロピドグレル群： $0.29 \pm 0.44 \text{ mm}^2$ ,  $p = 0.26$ ）。

#### 残存血小板機能

初回 PCI 10 日後の PRU 値はプラスグレル群で低い傾向で（ $175.9 \pm 78.8$  vs.  $204.6 \pm 73.9$ ,  $p = 0.137$ ）、残存血小板機能高値とされる PRU が 240 以上である症例の割合はクロピドグレル群で有意に多かった（10.0% vs. 32.4%,  $p = 0.028$ ）。

#### 安全性評価項目

早期ステント血栓症はプラスグレル群で 1 症例（3.1%）、クロピドグレル群で 2 症例（3.1%）に発症しており（ $p = 0.74$ ）、小出血はプラスグレル群で 2 症例（6.3%）、クロピドグレル群で 5 症例（7.8%）に認めた。心血管死、心筋梗塞、標的血管の再血行再建、大出血は両群ともに発症を認めなかった。

### 【論考】

本研究の結果から、(1) クロピドグレル群に比してプラスグレル群でより大きな IST 減少効果が示された (2) IST が 10 日間で増加する症例は稀であり、クロピドグレル群においてのみ認められた (3) 残存血小板凝集能高値 (PRU $\geq$  240) はクロピドグレル群においてより頻繁にみられる傾向があった。

今回我々は、IST の定量評価として、IST score と maximum IST area の 2 つの方法を用いた。IST score はステント内全体の IST の量を半定量的に評価する指標である。IST score は、OCT を用いて 1mm 毎に定量評価した IST 量と高い相関性があること ( $r = 0.95$ ) が報告されており、過去のいくつかの試験では、IST 量の測定を行う目的で、主要評価項目として使用されている。また、ステント内最大の IST に対する抗血小板薬の減少効果を評価するために maximum IST area の経時的評価を行ったが、有意差はなかったものの、IST score と同様にプラスグレル群で強い減少傾向を示した。本研究においては IST の定量評価は行っていないものの、上記 2 つの方法によりプラスグレルがクロピドグレルを上回る IST 減少効果を有することを示したものと考える。また、頻度としては稀であったが、クロピドグレル群でのみ IST score が増加した症例を認め、これらの症例は全て残存血小板凝集能高値（クロピドグレル低反応）の症例であった。短期間で IST が増加する症例の臨床的意義に関しては不明であるが、ステント拡張不良や血管解離、残存狭窄など既に報告されている血栓症のリスク因子に重なった場合にステント血栓症を発症する危険があるのではないかと考えられた。

IST が多く残存した際の至適な治療として、これまで様々なカテーテル治療や薬物療法が検討されてきたが、その効果を確立できたものは未だ存在しない。本研究の結果から、今回我々が使用した新規抗血小板薬であるプラスグレルは IST が多く残存した症例において、安全かつ効果的に短期間で IST を減少させる治療戦略となり得ることを示したものと考える。

#### 今後の課題

本研究の問題点としては、1) 単一施設かつ登録症例が少ないとから選択バイアスが結果に影響を及ぼした可能性があること、2) 症例の割り付けが非ランダム化であったこと、3) 本研究の評価項目は病理学的検討や他の血管内イメージングで評価できていないことが挙げられる。本研究では、プラスグレルが IST 減少効果において、クロピドグレルより有効であることを示すことができた。その一方で、こういった IST の短期間での減少が臨床的にどのように患者予後に影響するのかといった点は未だ不明である。今後のさらなる検討が必要と思われる。

#### **【結論】**

急性冠症候群患者においてプラスグレルはクロピドグレルを上回る IST 早期減少効果を有していた。クロピドグレル不応性の症例において頻度は少ないものの、短期間で IST が増加した症例があったことを示した。本研究結果は、プラスグレルがクロピドグレルに比して、ステント血栓症を有意に減少させるとする過去の報告を局所血管所見から支持する結果であり、今後の急性冠症候群患者におけるステント留置後の抗血小板療法を議論する上で有用な研究であると考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2847 号	氏名	築山 義朗
論文題目 Title of Dissertation	Potent effect of prasugrel on acute phase resolution of intra-stent athero-thrombotic burden after percutaneous intervention to acute coronary syndrome  急性冠症候群におけるプラスグレルのステント内血栓組織の早期減少効果：クロピドグレルとの比較検討		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 杉本 幸司 副査 Vice-examiner 関田 建次 副査 Vice-examiner 永井 洋士		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

薬剤溶出性ステントは新生内膜の増生を抑制する反面、ステント血栓症のリスクを高めていることが知られている。アスピリンにクロピドグレルを加えた抗血小板二剤併用療法 (Dual antiplatelet therapy : DAPT) がステント血栓症の予防に効果があることが示され、標準的な治療として行われるようになった。しかし、クロピドグレルには代謝酵素の遺伝子多型に伴う効果減弱や効果発現速度が遅いことなどの問題点があり、それらがステント血栓症の発症に関連するとの報告もある。新規抗血小板薬であるプラスグレルは代謝酵素の遺伝子多型による影響を受けにくく、クロピドグレルよりも早期に効果が発現することから、有意にステント血栓症の発症を抑制することが報告されている。一方、ステント留置後に生じるステント内への血栓と脂質成分の逸脱組織であるステント内組織 (intra-stent tissue : IST) が、ステント血栓症の引き金になることが知られている。プラスグレルはステント血栓症の発症をクロピドグレルより強く抑制するが、これら抗血小板薬の IST に対する効果は依然不明である。そこで本研究では、血管内光干渉断層法 (optical coherence tomography : OCT) を用いて、急性冠症候群患者における IST 早期減少効果について、プラスグレルとクロピドグレルの比較検討を行った。

2012年8月から2015年10月までに OCT ガイド下に経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous coronary intervention : PCI) を施行された急性冠症候群患者を対象とした。2014年7月までに登録された症例をクロピドグレル群、2014年8月からの症例をプラスグレル群に割り付けた。急性冠症候群の原因となった責任病変以外の他枝に有意狭窄を認める患者に対し、10日後に同部位の治療を行い、その際に急性冠症候群の責任病変に留置したステント内を OCT で観察し、PCI 直後と 10 日後の IST の変化について観察した。IST 量の評価は、OCT 断面における占有角度により半定量評価を行った Averaged IST score と、stent 内の全ての断面における最大の IST の面積である maximum IST area を用いた。10 日後の Averaged IST score から PCI 直後の Averaged IST score を減じたものを Delta Averaged IST score と定義し、本研究の主要評価項目とした。病変ごとに 10 日の期間で Averaged IST score が増加、不变、減少したかについても評価した。抗血小板薬の効果を評価するために、VerifyNow® point-of-care P2Y12 assay といわれる検査システムを用いて残存血小板凝集能を評価し、過去の報告に基づき、PRU (platelet reactivity units) 240 以上を残存血小板凝集能高値と定義した。

245症例の多枝病変を有する急性冠症候群患者が登録されたが、除外基準に基づき149例が除外され、最終的に96症例（110病変）が登録された。プラスグレル群は32症例（38病変）、クロピドグレル群は64症例（72病変）であった。PCI直後のAveraged IST scoreは両群間で同等であったが、10日後のAveraged IST scoreはプラスグレル群で有意に低値であった。主要評価項目であるDelta Averaged IST scoreはプラスグレル群で有意に大きかった。プラスグレル群では全ての病変においてAveraged IST scoreが減少していたが、クロピドグレル群では87.5%で減少し、5.6%では変化がなく、6.9%では増加していた。また、PCI直後のmaximum IST areaは両群間でほぼ同等であったが、10日後にはプラスグレル群でより低い傾向を示した。残存血小板凝集能高値とされるPRUが240以上である症例の割合はクロピドグレル群で有意に多かった。

本研究の結果から、(1)クロピドグレル群に比してプラスグレル群でより大きなIST減少効果が示された (2) ISTが10日間で増加する症例は稀であり、クロピドグレル群においてのみ認められた (3) 残存血小板凝集能高値 (PRU $\geq$ 240) はクロピドグレル群においてより頻繁にみられた。また、クロピドグレル群におけるIST scoreの増加例は、全て残存血小板凝集能高値例であった。

以上より、プラスグレルはクロピドグレルを上回るIST早期減少効果を有し、クロピドグレル不応性の症例において短期間でISTが増加する症例があることを示した。これはプラスグレルがクロピドグレルに比して、ステント血栓症を有意に減少させるとする過去の報告を局所血管所見から支持しており、今後の急性冠症候群患者におけるステント留置後の抗血小板療法を議論する上で有用な研究であると考えられた。今後、ISTの短期間での減少が臨床的にどのように患者予後に影響するのかが検討されるべきである。

本研究は、プラスグレルの血小板凝集能抑制作用が急性冠症候群患者に対する冠動脈ステント留置後の急性血栓症を効率的に抑制することを評価したものであるが、従来ほとんど知られていなかった同薬剤によるステント内逸脱組織の減少効果を血管内画像により証明したものである。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。