

審査の結果の要旨

氏名 武田 悦寛

本研究は、全自動血液凝固測定装置 CS-2400 を用い、実臨床での抗血小板療法の効果判定を調べ、その有用性をみたものである。2つのパートから成っている。(1) 健常ボランティアを対象とした CS-2400 による血小板凝集能指標の検者間・検者内誤差の検討（再現性の確認）、(2) アスピリン内服中の労作性狭心症患者が、チエノピリジン系抗血小板薬を追加内服したことによる血小板凝集能の低下効果を、CS-2400 による血小板凝集能指標によって検出できるかの検討、の2つである。それぞれ下記の結果を得ている。

(1) 血小板凝集能指標の検者間・検者内誤差の検討（再現性の確認）

1. 検者間誤差は、血小板惹起物質の種類と濃度により、級内相関係数（Case2 検者間信頼性）は 0.358～0.862 の結果であったが、血小板そのものが示す特異的な血小板凝集反応パターンの経時的変化の影響が考えられた。
2. 検者内誤差は、各血小板惹起物質の各濃度における血小板凝集能変動係数はいずれの濃度でも 10%以下の結果で、同時再現性の面で高い信頼性があることを確認した。

(2) アスピリン内服中の労作性狭心症患者が、チエノピリジン系抗血小板薬を追加内服したことによる血小板凝集能の低下効果を、CS-2400 による血小板凝集能指標によって検出できるかの検討

1. SAPT-SAPT 群と SAPT-DAPT 群との比較：Baseline 時に両群間で患者背景に差はなく、両群間で ADP 惹起、Collagen 惹起による血小板凝集能にも差がないことから、Baseline 時には、両群間でアスピリンの効き具合に有意差はないと考えられた。ADPPATI5 分値および CollagenPATI5 分値は、SAPT-SAPT 群では Baseline 時に対して Follow-up 時に変化しなかったのに対して、SAPT-DAPT 群では有意に上昇した。また、Baseline 時に対する Follow-up 時最大凝集率の低下率を表す抑制率も、ADP 全濃度(10, 3, 2 および $1\mu\text{M}$)、Collagen 各濃度(5, 2 および $1\mu\text{g/ml}$)において、SAPT-SAPT 群と比較して SAPT-DAPT 群で有意に上昇した。以上のことから、アスピリンにチエノピリジン系抗血小板薬を上乗せすることによる血小板凝集能の低下を CS-2400 により検出できたと考えられた。
2. クロピドグレル群とプラスグレル群との比較：Baseline 時に両群間で患者背景に明らかな差はなく、両群間で ADP 惹起、Collagen 惹起による血小板凝集能にも差がないことから、Baseline 時には、両群間でアスピリンの効き具合に有意差はないと考え

られた。ADPPATI5 分値は両群で Baseline 時に対して Follow-up 時に有意に上昇し、両群ともにチエノピリジン系抗血小板薬投与により ADP 惹起による血小板凝集率は低下したことを表している。CollagenPATI5 分値は、クロピドグレル群では Baseline 時と Follow-up 時に有意差は認められなかったが、プラスグレル群では Follow-up 時に有意に上昇し、Collagen 惹起による血小板凝集率においては、クロピドグレルとプラスグレルの薬効の差を検出できた可能性があると考えられた。また、Baseline 時に対する Follow-up 時の最大凝集率の低下率を表す抑制率は、ADP 全濃度(10, 3, 2 および $1\ \mu\text{M}$)、Collagen 各濃度(2,1 および $0.25\ \mu\text{g/ml}$)において、クロピドグレル群と比較して、プラスグレル群で有意に上昇した。以上のことから、クロピドグレルとプラスグレルの薬効の差を CS-2400 により検出できた可能性があると考えられた。

3. ADP は、周りの血小板活性化を引き起こすことで血小板凝集を増幅させる（＝ポジティブ・フィードバックループの形成）。このため、P2Y₁₂ 受容体阻害薬であるチエノピリジン系抗血小板薬の内服追加により、ADP PATI 5 分値の Baseline 時と Follow-up 時との比較(SAPT-DAPT 群)において有意差を認めるのみならず、Collagen PATI 5 分値の Baseline 時と Follow-up 時との比較（SAPT-DAPT 群）においても有意差を認めることは、妥当な結果と思われる。このことは、血小板凝集能抑制率(SAPT-SAPT 群と SAPT-DAPT 群との 2 群間比較)において、ADP のみならず、Collagen を血小板惹起物質として用いた場合にも当てはまる。

4. チエノピリジン系の群間比較では、ADP PATI 5 分値ではクロピドグレルとプラスグレルの両群、Collagen PATI 5 分値ではプラスグレル群のみ有意差を認めている。また、血小板凝集能抑制率(クロピドグレル群とプラスグレル群との 2 群間比較)では ADP の 4 濃度のみならず Collagen の 3 濃度においても有意差を検出している。前者は、プラスグレルはクロピドグレルよりも血小板凝集抑制作用が強いこと、後者は、チエノピリジン系抗血小板薬は、ADP が直接作用する血小板凝集活性経路だけではなく、ADP のポジティブフィードバックループを介して Collagen の作用する血小板凝集抑制経路にも間接的に関与していることを裏付けている。

以上、本研究は、凝固スクリーニング検査機器として多くの病院で汎用されているシスメックス株式会社の全自動血液凝固測定装置 CS-2400 を用いて虚血性心疾患の実臨床における抗血小板療法の効果判定を行った研究であり、2019 年 3 月現在まで、最も症例数が多い研究である。研究では、バイアスピリンにチエノピリジン系抗血小板薬を上乗せ投与することによる血小板凝集能の低下を検出できた。さらに血小板機能抑制のモニタリングに有用であると評価できる上、チエノピリジン系 P2Y₁₂ 受容体阻害薬に関しては、第 2 世代のクロピドグレルと第 3 世代のプラスグレルについて、薬効の差までも検出できる可能性までも合わせて示した。虚血性心疾患の抗血小板療法モニタリングの標準化に向けて一歩前進することが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。