

小野 敬道 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

待機的冠動脈インターベンション施行例における VerifyNow P2Y12 システムを用いた
至適抗血小板療法の決定

(Determination of the Optimal Antiplatelet Therapy Using the VerifyNow system in
Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention)

CYP2C19 機能喪失遺伝子多型は、クロピドグレル投与時の血小板凝集抑制を減弱させ、ステント内血栓症を含む心血管イベントに介入することが報告されている。しかし現在のところ、待機的冠動脈インターベンション(PCI)施行予定症例に対し、CYP2C19 遺伝子多型の有無に基づき至適血小板凝集抑制率を検討した報告はない。申請者は、待機的PCI 予定症例に対し、新規の簡易血小板凝集測定法である VerifyNow P2Y12 システムを用いて、クロピドグレル投与時の至適血小板凝集抑制率を検討した。

運動負荷心電図もしくは運動負荷タリウム心筋シンチグラフィにて心筋虚血が疑われ、アスピリンとクロピドグレルによる抗血小板併用療法施行中の安定労作性狭心症患者(202 例)を対象とし、従来の ADP 20 μ mol 惹起による吸光度法(LTA)と VerifyNow P2Y12 システム法それぞれを用いて、残存血小板凝集(RPA)を測定した。LTAと VerifyNow P2Y12 システムによるそれぞれのRPA測定値は良好な相関を示し、VerifyNow システムによる測定値の信頼性が証明された。CYP2C19 機能喪失遺伝子を有する群(キャリア)は全体の 65%に認められ、機能喪失遺伝子を有さない群(ノンキャリア)と比し RPA は高値であった (P2Y12 Reaction Unit (PRU): 290.0 ± 81.2 vs 217.6 ± 82.4 , $p < 0.001$; %inhibition: 17.9 ± 17.8 vs 35.5 ± 22.8 , $p < 0.001$)。患者背景をもとにキャリアに相関がある因子を多変量解析すると、RPA は唯一の独立した寄与因子であった。ROC 解析によりキャリアを予測する RPA のカットオフ値は、PRU > 256 (AUC 0.736, 感度 67.2%、特異度 67.6%)、%inhibition > 26.5 (AUC 0.727, 感度 62.0%、特異度 76.3%)であった。本研究では対象患者における心血管イベント発症率が少なく、CYP2C19 遺伝子多型と臨床転機との直接的関係は証明できなかった。しかし、安定労作性狭心症例においてCYP2C19 機能喪失遺伝子を有すると PCI 施行後の不顕性ステント内血栓症の頻度が高いということが報告されているので、簡易血小板凝集測定法である VerifyNow P2Y12 システムを用いて残存血小板凝集を測定することはクロピドグレル投与の有効性を予測する上で有用であることが示唆された。

審査の過程で、欧米人より日本人で CYP2C19 の機能喪失遺伝子保有率が高率であることと心血管イベントとの関連、キャリアを予測するカットオフ値の意義、抗血小板剤の今後の開発と展望、クロピドグレルの ADP 受容体における阻害機序、CYP2C19 の遺伝子多型と頻度、VerifyNow システムと従来法である LTA との短所・長所、残存血小板凝集がカットオフ値以上であった場合の治療法、プロトンポンプインヒビター併用の影響、CYP による代謝の影響が少ない薬剤の位置づけ、クロピドグレル活性代謝物血中濃度と残存血小板凝集能の相関性、心血管イベント発症予測因子としての残存血小板凝集能測定の意義について質問がなされ、申請者からほぼ適切な回答がなされた。本研究は、VerifyNow P2Y12 システムを用いた残存血小板凝集の新しい測定法がクロピドグレルの有効性を予測する上で有用であることを示唆した点で、学位に値する研究と評価した。

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶

審査結果

学位申請者名：小野 敬道

分野名またはコース名：循環器病態学

学位論文題：

待機的冠動脈インターベンション施行例における VerifyNow P2Y12 システムを用いた
至適抗血小板療法の決定

(Determination of the Optimal Antiplatelet Therapy Using the VerifyNow system in
Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention)

指導：小川 久雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 2月 2日

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶

審査委員 心臓血管外科学 担当教授

川筋 道雄

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一