

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591079

研究課題名(和文)薬剤溶出ステントの遅発性ステント血栓症におよぼす血小板凝集能の影響の検討

研究課題名(英文) Impact of residual platelet function on late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation

研究代表者

大倉 宏之 (Okura, Hiroyuki)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30425136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗血小板薬二剤併用下で薬剤溶出性ステントを留置した虚血性心疾患74例の152病変を対象とした。ステント留置後慢性期(平均約10ヶ月後)に血小板凝集能を測定し、クロピドグレル耐性の有無を評価するとともに、ステント内血栓の有無を光干渉断層法により評価した。クロピドグレル耐性例ではステント内血栓は有意に多く観察され、血小板凝集能がステント内血栓の形成と関連してきることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To clarify relationship between clopidogrel resistance and intra-stent thrombus formation following drug-eluting stent implantation, 152 stented lesions from 74 patients were enrolled and studied. At follow-up (mean 10 months) after stenting, intra-stent thrombus detected by optical coherence tomography was more frequently found in patients with clopidogrel resistance. In conclusion, clopidogrel resistance may be related to intra-stent thrombus formation after drug-eluting stent implantation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ステント血栓症 光干渉断層法 冠動脈 血小板凝集

1. 研究開始当初の背景

近年、虚血性心疾患に対する、経皮的冠インターベンションは薬剤溶出ステント(DES)の導入により劇的に進化をとげた。DES 留置により従来 30%前後に認められたステント再狭窄の頻度は 10%以下へと劇的に低下した¹。しかしながら、薬剤溶出ステントによる再狭窄が低下した一方で、その劇的な新生内膜抑制効果ゆえに遅発性ステント血栓症のリスク増加という新たな問題点をもたらした²。従来は、ステント血栓症の発症はステント留置 1 週間以内をピークに約一カ月以内にほとんどの発症が集中しており、ステントストラットの内皮化が完成する 1 ヶ月後以降のステント血栓症発症はきわめてまれであった。そのため、抗血小板剤の投与はアスピリンとクロピドグレルの 2 剤を 1 ヶ月間継続したのち、その後はアスピリン単独での治療が推奨されていた。しかしながら、薬剤溶出性ステント留置後にはステントストラットの内皮化が著明に抑制されるため、易血栓状態が長期にわたり持続し、その結果 1 年以上以降の晩期においてもステント血栓症が発症しうる。海外では年間 0.6%の頻度で³、本邦においても年率 0.2%の頻度で遅発性ステント血栓症は発症しているとされている⁴。現在、薬剤溶出ステント留置後は長期(1 年以上)の抗血小板剤 2 剤内服が推奨されているが⁵、抗血小板剤を 2 剤内服継続しているにもかかわらずステント血栓症を発症し、その結果急性心筋梗塞から死亡に至る例も報告されている。

このような、1 年以上以降に発症する超遅発性ステント血栓症の原因については、いくつかの仮説があげられている。(1)ステント留置部(およびその周辺部)における新たなプラーク破裂によって血栓症を起こすとの説⁶、(2)薬剤溶出ステントのポリマーに対する慢性炎症により血栓形成をきたす説^{7,8}、そして、(3)抗血小板剤に対する耐性によりステント血栓症を来すとの説である⁹。

(1)についてはプラーク破裂をきたしやすい病変の形態的特徴が、血管内画像診断法を用いた数々の検討により明らかとなっている。すなわち、冠動脈が陽性リモデリングを呈し、表面を薄い(65 ミクロン以下)線維性被膜によりおおわれた壊死性コアを有している病変である。病理学的にはこのような病変は不安定プラークあるいはその形態的特徴から thin-cap fibroatheroma(TCFA)とも呼ばれている。我々は OCT を用いた検討により、OCT によって生体内で TCFA を診断可能であることを報告し¹⁰⁻¹¹、また、IVUS を用いた組織性状診断によってもその組織性状やリモデリング様式から TCFA の診断が可能であることを明らかにしてきた¹²。そこで、将来プラーク破裂によりステント血栓症をきたしうる病変はこれらの血管内画像診断により予測できる可能性があると考えられる、

次に、(2)についてはすでに病理学的検討でステント血栓症を発症した病変には好酸

球を中心とした炎症細胞浸潤が認められたとの報告がある^{7,8}。

一方、(3)については従来アスピリン耐性の可能性が指摘されていたが、最近クロピドグレル耐性の可能性が問題となっている⁹。現在、ステント留置後に用いられている抗血小板剤は、アスピリンとクロピドグレル(商品名プラビックス)の併用である。クロピドグレルは肝臓においてチトクローム P-450 による代謝を受けて活性体へと変換された後に抗血小板作用を発現するため、チトクローム P-450 の遺伝子多型により代謝が異なり、その効果にも個体差を生じることが報告されている。また、チトクローム P-450 で代謝を拮抗阻害する薬剤として、一部のスタチンやプロトンポンプ阻害剤が知られており、これらの併用例では抗血小板作用の減弱とステント血栓症などの心血管イベントの増加が新たな問題となっている。

最近、血小板機能を簡便に測定可能な方法が開発され¹³、また、抗血小板剤投与後に残存する血小板機能が慢性期のイベントと関連しているとの報告もされている¹⁴。しかしながら、日本人においてもチトクローム P-450 での代謝における個体差や薬剤が抗血小板作用に影響を及ぼすのか否かについては、これまでに検討はなされていない。また、心血管イベントへの影響についても現時点で確固たるデータはない。

近年、OCT を用いた血管内画像診断により、in vivo においてもステント内のわずかな血栓形成についても評価が可能となった¹⁰。

2. 研究の目的

本研究の目的は薬剤溶出ステント留置例において、血管内画像診断法(血管内超音波法、血管内光干渉断層法)により病変部位の冠動脈組織性状診断を行う一方で、抗血小板剤投与前後の抗血小板機能を評価し、慢性期のステントにおける血栓形成(光干渉断層法により診断)と対比することによって、(1)抗血小板作用の個体差や併用薬剤の影響につき明らかにし、(2)抗血小板作用と病変部のプラーク性状の双方がいかにステントの血栓形成とかがかわっているのかを多面的検証することにある。

本研究により、抗血小板剤投与後の残存血小板凝集能と薬剤溶出ステント留置後のステント内血栓との関連が明らかになるものと期待される。さらに、日本人におけるクロピドグレル耐性の実態ならびに耐性に及ぼす併用薬剤の関与についても明らかにできるものと考えられる。結果によっては今後、併用薬剤の影響に関する前向の大規模試験の実施を行う根拠となるかもしれない。さらにはすでに海外の一部の施設で開始されている、チトクローム P-450 の遺伝子多型の調査を行うかどうかの判断材料になることも期待される。

【参考文献】

- 1) Moses JW et al. N Engl J Med. 2003; 349(14): 1315-23.
- 2) McFadden EP et al. Lancet. 2004; 364(9444): 1519-21.
- 3) Daemen J et al. Lancet. 2007; 369(9562): 667-78.
- 4) Kimura T et al. Circulation. 2009; 119(7): 987-95.
- 5) Grines CL et al. Circulation. 2007; 115(6): 813-8.
- 6) Park JS et al. Int J Cardiol. 2009; 134(2): e79-81.
- 7) Virmani R et al. Circulation. 2004; 109(6): 701-5.
- 8) Cook S et al. Circulation. 2009; 120(5): 391-9.
- 9) Pinto Slottow TL et al. Am J Cardiol. 2009; 104(4): 525-30.
- 10) Kume T et al. Am J Cardiol. 2006; 97(12): 1713-7.
- 11) Kume T et al. Am Heart J. 2006; 152(4): 755 e1-4
- 12) Miyamoto Y et al. JACC Cardiovasc. Imaging 2011; 4(6): 638-46.
- 13) Price MJ et al. Circulation 2009; 119(19): 2625-2632.
- 14) Parodi G et al. JAMA 2011; 306(11): 1215-1223.

3. 研究の方法

【対象と方法】：患者登録（大倉・根石・吉田）

(1). 研究対象：研究対象は、虚血性心疾患（急性心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症）症例74例を対象とする。除外基準としては、心筋梗塞の既往、異型狭心症、慢性完全閉塞病変の存在、経皮的冠インターベンションや冠動脈バイパス術の既往例、心原性ショックもしくは血行動態が不安定な症例、消化管出血の存在、冠インターベンションや冠動脈バイパス術が不適当な症例、高度の腎不全、余命6ヶ月以内の症例とする。

(2). 抗血小板剤投与と血小板機能測定（大倉・根石）：対象例全例に、待機的に冠インターベンションをおこなう場合は、2週間前より、緊急で行う場合は術直前より抗血小板剤（アスピリンおよびクロピドグレル）の内服を開始する。クロピドグレルの初回投与量は300mgとし、翌日以後は75mgを維持量とする。インフォームドコンセントを得た後に、心臓カテーテル検査時に血小板機能を測定する。血小板機能は全血血小板凝集能測定装置(VerifyNow)（Accumetrics社製）を用いて行う。抗血小板剤2剤はガイドラインに従って最低12ヶ月間継続することとする。慢性期（9ヶ月後）にも血小板機能を測定する。

(3). 心臓カテーテル検査、冠インターベンション（大倉・根石）

心臓カテーテル検査ならびに、冠インターベンションは標準的方法により行う。インフォ

ームドコンセントを得た後に、心臓カテーテル検査に引き続き、光干渉断層法(OCT)により冠動脈の断層画像を収集する。OCTはILUMIEN™ OCT Imaging system(SJM社製)を用いて行う。得られた画像はデジタル信号で記録され、後の解析に備える。

引き続き、薬剤溶出ステントによる冠インターベンション(ステント留置術)を行い、良好な結果が得られた後に再度、OCTにより画像収集を行う。

(4). 検査後の内服治療（大倉・吉田）

検査後はステント留置施行後の通常の内服治療すなわち、アスピリン100mgとクロピドグレル 75mg内服を最低12ヶ月間継続する。

(5). 臨床フォローアップ（大倉・根石・吉田）および冠動脈造影フォローアップ（根石・大倉）

対象例は9ヶ月後に臨床フォローアップ（死亡、急性心筋梗塞、ステント血栓症、再血行再建の有無）をカルテ記録または電話インタビューにより確認する。また、9ヶ月後に冠動脈造影検査により再狭窄の有無を確認する。

(6). OCTによる冠動脈内血栓の診断（根石・大倉）：PCI施行後9ヶ月後の通常フォローアップ心臓カテーテル検査時に、OCTを用いて冠動脈内血栓（ステント部位、非ステント部位）の有無を診断する。冠動脈内血栓は冠動脈壁あるいはステントに付着し、明らかに境界を有し内腔に突出する腫瘤状構造物と定義する。

(7). データ解析（根石・大倉・吉田）

対象例における血小板機能の推移から、抗血小板剤投与による早期ならびに晩期(6ヶ月後、12ヶ月後)の血小板機能を検討することにより、抗血小板剤の効果における個体差、併用薬剤の影響（スタチン、プロトンポンプ阻害剤）について検討する。慢性期にステント内血栓を認めた例と認めなかった例を比較することによって、治療前のIVUS、OCT所見によるプラーク組織性状とステント内血栓の関連、さらには、血小板機能とステント内血栓との関連について検討する。

【検討項目】

(1). 血小板凝集能検査の結果からクロピドグレル耐性の頻度を明らかにする。

(2). クロピドグレル耐性例と非耐性例の間でステント内血栓の頻度を比較し、クロピドグレル耐性とステント内血栓の関係を明らかにする。

(3). クロピドグレル耐性例と非耐性例の間で心イベントの頻度を比較する。

【研究に際して予想される問題点と対処】

本研究遂行に際して、予想される問題点としては以下の点があげられる。

(1). ステント内血栓の頻度が少ない場合、血小板凝集能や術前病変形態とステント内血栓の関連について十分な検討が行い得ない可能性がある。その場合は、対象例を急性心筋梗塞例や不安定狭心症例といったより血栓

の頻度が高いと予想される例に限定して、検討を行うか、対象症例数を増加して検討を続けることにより対処する。

(2). 薬剤投与の影響については、全例で特定の薬剤(たとえばスタチン)を投与していた場合には、その薬剤の影響を検討できない可能性がある。その場合は、症例数を増やして薬剤非投与例を多く登録するようにして対処する。また、別の薬剤についての検討は可能である。

4. 研究成果

(1). 血小板凝集能とクロピドグレル耐性の頻度

血小板凝集能はVerifyNow assay systemによるP2Y₁₂ reaction unit (PRU)で評価した。過去の報告に準じて、PRU 230をクロピドグレル耐性と定義したところ、74例中24例(32%)がクロピドグレル耐性であった。クロピドグレル耐性例は非耐性例と比較して、高齢で女性の比率が高く、急性冠症候群や高血圧の頻度が高かった。病変背景や使用ステントには両群間に差を認めなかった。

(2). ステント内血栓

OCTにより慢性期のステント留置部を評価した。クロピドグレル耐性例と非耐性例の間には内腔断面積、ステント断面積、新生内膜断面積に差を認めなかった。ステント内血栓はクロピドグレル耐性例の50ステント中9ステントに認められた。一方、クロピドグレル非耐性例では102ステント中4ステントにステント内血栓が認められた(18% vs. 4%, P<0.05)。患者毎の比較では、クロピドグレル耐性例24例中6例(25%)に一カ所以上のステント内血栓が認められたのに対して、非耐性例では50例中3例(6%)のみにステント内血栓が認められた(P<0.05)。

(3). クロピドグレル耐性例と非耐性例の間で心イベントの比較

クロピドグレル耐性例と非耐性例の間にはステント血栓症(0% vs. 0%)や死亡(0% vs. 0%)、心筋梗塞(0% vs. 0%)の頻度に差を認めなかった。

以上より、結論として薬剤溶出性ステント留置後にクロピドグレルを含む抗血小板薬に併用両方中の症例において、血小板凝集能により評価したクロピドグレル耐性はステント内血栓形成と係っていることが示唆された。このことが、臨床的に問題となるステント血栓症や心筋梗塞、死亡との関わりについてはさらに多数例での検証が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Kubo T, Akasaka T, Tanimoto T, Takano M, Seino Y, Nasu K, Itoh T, Mizuno K, Okura H,

Shinke T, Kotani JI, Ito S, Yokoi H, Muramatsu T, Nakamura M, Nanto S. Assessment of vascular response after drug-eluting stents implantation in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography sub-study of the J-DESSERT. Heart Vessels 査読有, 2015 Jan 29 [Epub ahead of print]

(DOI 10.1007/s00380-015-0636-6)

Kubo T, Akasaka T, Kozuma K, Kimura K, Fusazaki T, Okura H, Shinke T, Ino Y, Hasegawa T, Takashima H, Takamisawa I, Yamaguchi H, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, Nakagawa Y, Muramatsu T, Morino Y, Kimura T; NEXT Investigators. Vascular response to drug-eluting stent with biodegradable vs. durable polymer. Optical coherence tomography substudy of the NEXT. Circ J 査読有, Vol.78, No.10, 2014, 2408-14.

(DOI 10.1253/circj.CJ-14-0337)

Kobayashi Y, Okura H, Kume T, Yamada R, Kobayashi Y, Fukiuhara K, Koyama T, Nezu S, Neishi Y, Yoshida K. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion. Circ J 査読有, Vol.78, No. 9, 2014, 2209-2214.

(DOI 10.1253/circj.CJ-14-0108)

Okura H. Vessel response after first- and second-generation drug-eluting stent detected by optical coherence tomography. Circ J 査読有, Vol. 78, No. 11, 2014, 2622-2623.

(DOI 10.1253/circj.CJ-14-1045)

[学会発表](計7件)

Okura H, Fukuhara K, Neishi Y, Yoshida K. Prediction of late neointimal regression after drug-eluting stent implantation by optical coherence tomography. ESC Congress 2014, 2014年9月2日、バルセロナ、Fira de Barcelona, スペイン

Kume T, Okura H, Fukuhara K, Neishi Y, Yoshida K et al. Frequency and natural course of silent plaque rupture. 63rd Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, 2014年4月1日、ワシントン DC, Washington Convention Center, USA

Fukuhara K, Okura H, Neishi Y, Yoshida K, et al. Clopidogrel Resistance And Intra-stent Thrombi Assessed By Optical Coherence Tomography After Drug-eluting Stent Implantation. 63rd Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology, 2014年4月1日、ワシントン DC, Washington Convention Center, USA

Fukuhara K, Okura H, Neishi Y, Yoshida K, et al. Clopidogrel resistance and intra-stent thrombi assessed by optical coherence. 第78回日本循環器学会学術総会、2014年3月23日、東京、東京国際フォーラム

Yamada R, Okura H, Neishi Y, Yoshida K, et al. Optical Coherence Tomography Assessment of 2nd Generation Drug-eluting Stent Expansion

and Apposition. 第 78 回日本循環器学会学術
総会、2014 年 3 月 22 日、東京、東京国際フ
ォーラム

Fukuhara K, Okura H, Neishi Y, Yoshida K, et
al. In-stent neointimal characteristics and late
neointimal response after drug-eluting stent
implantation: a serial optical coherence
tomography study. 第 78 回日本循環器学会学
術総会、2014 年 3 月 22 日、東京、東京国際
フォーラム

Yamada R, Okura H, Neishi Y, Yoshida K, et
al. Impact of Stent Platform on Longitudinal
Stent Deformation: An In Vivo 3-dimensional
Optical Coherence Tomography Study. 第 78 回
日本循環器学会学術総会、2014 年 3 月 22 日、
東京、東京国際フォーラム

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大倉 宏之 (HIROYUKI OKURA)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30425136

(2) 研究分担者

根石 陽二 (YOJI NEISHI)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：80319946

吉田 清 (KIYOSHI YOSHIDA)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：60322583