

氏名(本籍) <sup>たきうち ひろき</sup> 滝内 宏樹 (岡山県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲第630号

学位授与日付 平成28年3月17日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Optimal timing of clopidogrel discontinuation in Japanese patients: platelet aggregation test using the VerifyNow® system

審査委員 教授 八木田 佳樹 教授 和田 秀穂 教授 小野 成紀

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

抗血小板療法の普及にともない、観血的治療を行う際の休薬が問題になっている。抗血小板作用が残存した状態では周術期の出血性合併症リスクが高くなる一方、休薬期間中は血栓塞栓症発症リスクが高くなることから、いたずらに休薬期間を延ばすことは不適切である。抗血小板薬のクロピドグレルは添付文書上、休薬期間として「14日以上」と記載されているが、根拠となる研究データは十分ではない。本研究の目的は VerifyNow®システムを用いて血小板凝集能を評価することにより、適切な休薬期間について検討することである。クロピドグレル休薬後の血小板凝集能は休薬後5日で P2Y12 Reaction Units (PRU) はカットオフ値である 230 を上回り、凝集能の回復が観察された。休薬7日後に大動脈弁置換術、僧帽弁形成術、心拍動下冠動脈バイパス術を施行した患者において PRU と出血量の相関は認めず、PRU がカットオフに達していれば、出血量が増加しないことが示唆された。アスピリン内服下での Aspirin Reaction Units (ARU) と出血量は有意な逆相関がみられ、抗血小板作用が有効な範囲での術前の ARU で示される血小板凝集能と出血量には関連性が示された。

以上の結果から、クロピドグレルの休薬期間は5日間が適切であると考えられる。これは従来考えられてきた期間より短期間であり、この休薬期間を採用することで、術前に発症する血栓塞栓症を最小限にとどめることができる可能性がある。また抗血小板療法継続下での観血的治療を行う場合、術前の血小板凝集能を評価することにより周術期の出血量を予測することが可能であることが示唆された。本論文では抗血小板療法中の観血的治療周術期の血栓塞栓症と出血性合併症のリスクを最小限にするために最適な休薬のタイミングを血小板凝集能から検証したところに意義がある。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては冒頭に抗血小板薬の作用機序、血小板凝集能測定法の原理が示され、本領域において十分な学識を有することが示された。続いて心臓血管外科周術期における抗血小板薬休薬期間の問題点が示され、本研究によりこの点が解決されることは临床上重要であることが述べられた。本研究では VerifyNow<sup>®</sup>システムを用いて血小板凝集能を評価している。生体内の血小板凝集能を採血検体で正確に評価するのは困難を伴うが、本システムの信頼性は高く、国際的にもこの目的のために広く用いられているものである。このような特徴を十分に理解した上で検討が行われたことが述べられた。クロピドグレル休薬後の血小板凝集能は休薬後 5 日で临床上問題のない水準まで回復することが観察された。本研究により確立された研究手法により、アスピリンの抗血小板作用についても同様の評価が可能であると考えられ、研究の発展性が考えられた。血小板凝集能のカットオフについてはそれより高い値では出血性合併症や血栓症のリスクと関連せず、本測定法ではカットオフ値以下の場合に有意な結果であることが述べられた。出血量に関する検討では術式の差などの問題点はあるものの、術前の血小板凝集能から出血量を予測する方法について考察され、临床上有用な知見であることが示された。本検討は抗血小板療法中の症例における外科手術周術期合併症リスクを血小板凝集能の面から評価、予測したものであり、具体的な休薬期間の設定につながるなど、临床上の有用性が高いものである。

申請者は質疑応答に際して、沈着かつ誠実に応答し、その内容も的確なものであった。研究仮説の学術的重要性、研究手法の妥当性、結果の解析・洞察ともに学位論文として十分な水準のものであり、学位授与に値するものと判断された。