

千年 忠祐 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

冠動脈ステント留置患者におけるプロトンポンプ阻害薬併用の有無による臨床転帰の検討

(Impact of Proton Pump Inhibitor on Clinical Outcomes in Patients with Coronary Stenting)

要旨

クロピドグレルとプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor ; PPI) の併用はクロピドグレルの抗血小板作用を減弱させ、急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome: ACS)、また冠動脈ステント留置後の心血管イベントのリスク増加につながる事が報告されている。しかし一方で、両剤の併用はリスク増加とは関連しないといった報告もあり、一定の見解が得られていない。これらの既報は欧米人を対象としたものであり、本研究では本邦におけるエビデンスを得るために、日本人を対象に冠動脈ステント留置後の臨床転帰に上記併用療法が影響するかどうかを検討した。

本研究は熊本大学病院関連施設で冠動脈ステント留置術を施行され、アスピリン、チエノピリジン系の抗血小板剤 2 剤内服による治療を受けている 1270 人 (男性 915 人、平均 69 歳) を研究対象とした観察研究である。主要エンドポイントは心血管死、非致死性心筋梗塞、脳梗塞とし、2 次エンドポイントは消化管イベントとし、患者全体、クロピドグレル内服患者、ACS 患者と 3 つのカテゴリーに分類し、それぞれ PPI 群、非 PPI 群の 2 群間で 18 ヶ月間におたりイベント発生を含めた予後追跡を行い、比較検討を行った。なお、PPI の投与/非投与に関しては、主治医の判断で決められている。PPI 群が 331 人 (26%)、非 PPI 群が 939 人 (74%) であった。クロピドグレル内服患者の内、PPI 群が 187 人 (29.7%)、非 PPI 群が 443 人 (70.3%) であった。ACS 患者での内訳は PPI 群が 171 (27.5%)、非 PPI 群が 450 人 (72.5%) であった。患者全体の内、PPI 群、非 PPI 群両群において、主要エンドポイントである心血管死 (5 vs 11 人 $p=0.43$)、非致死性心筋梗塞 (3 vs 5 人 $p=0.24$)、脳卒中 (3 vs 16 人 $p=0.51$) はそれぞれイベント発生に有意差はなかった。消化管イベントに関しては、PPI 群は非 PPI 群に比べ少ない傾向 (1 vs 17 人、 $p=0.08$) であったが統計学的有意差は認められなかった。さらにクロピドグレル内服群のみを対象に PPI 群と非 PPI 群で臨床転帰の比較を行ったが、主要エンドポイントには有意差は認められなかった (7 vs 16 人 $p=0.75$)。消化管イベントに関しては、PPI 群は非 PPI 群に比べ少ない傾向 (0 vs 9 人 $p=0.06$) であったが統計学的有意差は認められなかった。最後に ACS 患者のみを対象に検討を行ったが、主要エンドポイント (6 vs 17 人 $p=0.55$) および消化管イベント (1 vs 7 人 $p=0.14$) ともに有意差は認められなかった。冠動脈ステント留置後の患者において PPI 併用は心血管イベントのリスク増加とは関連を認めず、消化管出血のリスクが高い患者においては PPI の使用を躊躇すべきではないと考えられた。

審査の過程において、PPI 内服で抗血小板作用が減弱する機序、CYP2C19 遺伝子多型患者での PPI 併用に関する安全性、各 PPI の代謝経路、PPI の種類によるクロピドグレルへの影響の違い、今回登録行った患者背景の詳細、次世代の抗血小板剤と PPI との相互作用、PPI の副作用、H2 ブロッカーの消化管イベント抑制効果、チクロピジンとクロピドグレルの相違点などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な解答と考察が得られた。

本研究の結果は、日本人において冠動脈ステント留置後、抗血小板剤療法 (特にアスピリンとチエノピリジン系抗血小板剤の 2 剤併用療法) を受けている患者にとって、PPI 併用は心血管イベント増悪に影響しないことを示したものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

分子遺伝学担当教授

反池 雄一

審査結果

学位申請者： 千年 忠祐

専攻分野： 循環器病態学

学位論文名：

冠動脈ステント留置患者におけるプロトンポンプ阻害薬併用の有無による臨床転帰の検討
(Impact of Proton Pump Inhibitor on Clinical Outcomes in Patients with Coronary Stenting)

指導： 小川 久雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 24 年 2 月 9 日

審査委員長 分子遺伝学分野担当教授

尾池 雄一

審査委員 生体機能薬理学分野担当教授

光山 勝慶

審査委員 心臓血管外科分野担当教授

川 筋道 雄