

## 論文審査の結果の要旨

冠動脈ステント留置術後における抗血小板薬 2 剤併用療法の安全性と有効性に対する抗潰瘍薬の影響

The Impact of Antiulcer Drugs on Safety and Efficacy of Dual-antiplatelet Therapy after Coronary Stent Implantation

論文提出者 安 武夫 (Yasu, Takeo)

虚血性心疾患の救命と予後改善には、経皮的冠動脈インターベンションによる薬剤溶出性ステント留置術が著効を奏している。しかし、少ない頻度ながら再狭窄が発生し致命的となるため、最低 1 年以上のアスピリンとクロピドグレルによる抗血小板薬 2 剤併用療法が推奨されている。この抗血小板薬 2 剤投与では、消化管出血や脳出血などの重篤な副作用が問題となる。上部消化管出血の発生抑制に対しては、プロトンポンプ阻害薬の併用が 2008 年の米国エキスパートコンセンサスガイドで推奨され、臨床現場でも頻用されていた。しかし、プロトンポンプ阻害薬、特にオメプラゾールが強い CYP2C19 阻害作用を介して、クロピドグレルの抗血小板作用を減弱させて転帰にも影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、相反する報告も存在し、混沌とした状況であった。

安武夫は、上記の点を明確にするため、入院患者を対象に後ろ向きコホート研究を行った。即ち、抗血小板薬 2 剤投与療法下の上部消化管出血発生に対するラベプラゾールの抑制効果、H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ

阻害薬の抑制効果の比較、H2 受容体拮抗薬の効果について研究した。

抗血小板薬 2 剤投与療法のみ群と比較してラベプラゾールを併用した群では、累積上部消化管出血非発生率に差が認められないものの、上部消化管出血における major bleeding の発生を抑制する結果が得られた。一方、ラベプラゾールの併用はステント血栓症を含む主要有害心イベントの発生を増加させず、ラベプラゾールはオメプラゾールと異なり、クロピドグレルの血小板凝集抑制効果を減弱させない可能性が示唆された。

消化性潰瘍または上部消化管出血の既往のない上部消化管出血低リスク症例において、抗血小板薬 2 剤併用療法下に H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の効果と比較したところ、累積上部消化管出血非発生率は 2 群間に差はなく、有害事象の発生率についても差を認めなかった。日本人を対象とした抗血小板薬 2 剤投与による上部消化管出血の発生抑制に対しては、H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の有効性と安全性を比較した報告がなかったが、上部消化管出血低リスク症例において、より安価である H2 受容体拮抗薬がプロトンポンプ阻害薬の代替になり得る可能性が示唆された。

上部消化管出血低リスク症例において、抗血小板薬 2 剤投与下に H2 受容体拮抗薬の効果をも H2 受容体拮抗薬非投与群と比較した。H2 受容体拮抗薬投与群では、累積上部消化管出血非発生率が非投与群よりも有意に高く、上部消化管出血の発生抑制に有益と考えられた。両群間において主要有害心イベント発生に差は認められなかった。

以上の結果から、上部消化管出血高リスク症例ではラベプラゾールの有用性を、上部消化管出血低リスク症例では H2 受容体拮抗薬にプロトンポンプ阻害薬と遜色ない上部消化管出血発生抑制効果を確認した。抗潰瘍薬非併用症例との比較においても、H2 受容体拮抗薬は主要有害心イベントに影響

響を及ぼさず、上部消化管出血の発生を有意に抑制した。2010年の米国コンセンサスガイドの提言が日本においても支持できるものと考えられた。

安武夫のこの研究は、虚血性心疾患の経皮的冠動脈インターベンションによる薬剤溶出性ステント治療後のアスピリンとクロピドグレルによる抗血小板薬2剤併用療法による消化管出血への予防対策に関して、日本における重要な知見を加えたものである。特に、不明であったラベプラゾール併用の上部消化管出血高リスク症例での有用性と上部消化管出血低リスク症例でのH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の併用の有用性を明らかにしたところに意義が深い。よって、この研究は博士（臨床薬学）の学位を授与するにふさわしいものと認めた。

平成26年3月1日

主査 明治薬科大学 教授

庄司 優

副査 明治薬科大学 教授

越前 宏俊

副査 明治薬科大学 教授

高橋 晴美