

論文の内容の要旨

論文題目「非心原性虚血性脳血管障害における血小板機能検査の臨床的有用性について」

学位申請者 植杉 剛

キーワード：非心原性虚血性脳血管障害、再発予防、血小板機能検査、抗血小板薬、
テーラーメイド治療

背景：脳卒中は、本邦の死亡原因第 4 位の疾患である一方で、寝たきり患者及び介護医療対象患者の原因の第 1 位でもあることから、医療経済費上の費用節減という見地からも脳卒中再発予防対策は喫緊な課題である。脳卒中においては脳梗塞が多数を占め、非心原性虚血性脳血管障害患者の再発予防に対しては、抗血小板薬の内服が推奨されている。我々は非心原性虚血性脳血管障害患者に血小板機能検査の結果を基に抗血小板薬を選択する、いわゆるテーラーメイド治療を行ってきた。一方で、血小板機能検査の必要性に関しては必ずしも肯定的でない見解も散見され、一般的には普及していないのが現状である。

目的：これまで非心原性虚血性脳血管障害患者において、血小板機能検査の結果に基づいた薬剤選択後の脳血管障害の再発を検討した報告は極めて少ないことから、我々は血小板機能検査の結果に基づいた抗血小板薬の選択が非心原性虚血性脳血管障害の再発予防に有効であるかを検証するために後ろ向き研究を行った。

方法：2004 年から 2012 年の期間に当科に入院した急性期非心原性虚血性脳血管障害 2708 症例のうち、血小板機能検査を施行した 585 症例を対象に、2014 年 9 月 30 日までの期間を後ろ向きに調査した。なお、抗血小板薬を内服し、内服開始後最低 1 ケ月以上経過を追えた症例で、外科手術症例は除き、年齢や modified Rankin Scale (mRS) にはこだわらないことを選択条件とした。また、ワーファリン使用症例は除き、経過中に他の抗血小板薬に変更もしくは追加があった場合はその時点で追跡終了とした。我々は、光学装置 (PA-200、興和) を用いて惹起物質 (コラーゲン、adenosine diphosphate、アラキドン酸) による血小板凝集を測定し、その結果に基づいて最適な抗血小板薬を選択した。この非心原性虚血性脳血管障害患者 585 症例の臨床転帰の評価として、非心原性虚血性脳血管障害再発率と出血性脳血管障害発症率を検討した。さらに、血小板凝集能検査で薬剤選択を行った後に再度血小板凝集能検査を施行した 160 症例からラクナ梗塞を除外した 124 症例を調査対象とし、十分に抑制されていた場合と抑制されていなかった場合での非心原性虚血性脳血管障害再発率と出血性脳血管障害発症率についても別途検討を行った。

結果：急性期非心原性虚血性脳血管障害入院患者 2708 症例中、前記の条件を満たした 585 症例において、非心原性虚血性脳血管障害の年間再発率は 1.68%、出血性脳血管障害の年

間発症率は 0.35%、非心原性脳血管障害の年間再発率は 2.01%という結果であった。さらに、上記 585 症例中血小板凝集能検査の再検を行っている 124 症例（ラクナ梗塞を除外）も調査対象とした。血小板凝集抑制が充分達成し得た群（inhibition group）113 症例と血小板凝集抑制が充分達成し得なかった群（invariance group）11 症例では非心原性虚血性脳血管障害再発及び出血脳血管障害発症において有意差は認めなかったため、両群を 1 年以内と 1 年を超えた期間に分けて検討した。1 年以内の期間では、inhibition group で有意差をもって出血性脳血管障害が低率であった（ $p=0.030$ ）。1 年を超えた期間では、inhibition group で有意差をもって非心原性虚血性脳血管障害が低率であった（ $p=0.009$ ）。
考察：当院に入院された 585 症例の急性期非心原性虚血性脳血管障害の経過を retrospective に調査し、血小板機能検査の有用性について検討した。また、血小板凝集能検査を再検した 124 症例において、血小板凝集効果による脳血管障害予防効果も検討した。本研究は、久山町研究（脳梗塞年間再発率 10.0%）や REACH Registry（Japan）（全脳卒中年間再発率 2.96%）、EVEREST（非心原性脳梗塞年間再発率 3.81%）などの他の大規模研究とは症例数や患者背景から単純に比較することは出来ないものの、非心原性脳血管障害再発率が低率であった。血小板機能検査に基づいて個々の患者に最適と思われる抗血小板薬を選択することが、虚血性脳血管障害再発の軽減に寄与しうることを示した。血小板機能検査に基づいた適切な抗血小板薬の使用が、血小板凝集を抑制し、長期的な虚血性脳血管障害の再発予防に寄与する可能性が推測され、抗血小板療法に抵抗性を示す不応症患者を見つけ出すことも可能であると考えられた。

結論：本研究は、血小板機能検査を参考にした抗血小板薬の選択が適切であることを立証するための最初のコホート研究である。血小板機能検査は技術的・経済的観点からの解決には至っていないものの、盲目的な薬剤選択ではなく個々の患者に合わせたテーラーメイド治療を行うことで、非心原性虚血性脳血管障害患者の outcome が改善される可能性があり、抗血小板薬不応者への使用軽減や寝たきり患者・介護医療対象者を減少させ、結果として医療経済における費用節減にもつながることが期待できる。