

京都大学	博士（医学）	氏 名	山根 啓一郎
論文題目	Impact of Platelet Reactivity on Long-term Clinical Outcomes and Bleeding Events in Japanese Patients Receiving Antiplatelet Therapy with Aspirin.（アスピリンによる抗血小板療法中の日本人患者における血小板反応性の長期臨床転帰と出血性事象に与える影響）		
（論文内容の要旨）			
【背景】アスピリンは、アテローム血栓症予防目的に広く用いられている抗血小板薬である。アスピリンの血小板機能抑制効果には個人差があり、血小板機能抑制効果が十分でない群をアスピリン抵抗性と定義すると、アスピリン感受性群と比較してアスピリン抵抗性群では有意に心血管事象の発症が多いとの報告があるが、両群間で心血管事象の発症率に差はないとの報告も散見され、一定の見解は得られていない。また、アスピリンを服用することにより出血性事象が増加することが知られている。しかしながら、日本人患者を対象にしてアスピリンの抗血小板効果と臨床成績の関連を評価した臨床研究はほとんどない。今回、アスピリン内服中の日本人患者を対象に血小板反応性が長期臨床転帰と出血性事象に与える影響について検討を行った。 【方法、結果】心血管危険因子を持ち、抗血小板療法を受けている患者 440 人からなるデータベースより、抗血小板薬としてアスピリンのみを内服している患者 239 人を抽出し、その臨床経過を解析した。観察期間は 64 ヶ月（中央値）であった。種々の濃度のコラーゲンを刺激剤として血小板凝集能を比濁法により解析した先行研究で、計算上 50%凝集が得られるコラーゲン濃度 1.0 mg/L をカットオフ値とすると良好にアスピリン内服の有無を検出できることを報告しており（Tabuchi A, et al. Circ J 2008; 72: 420-426）、本研究では、登録時に同様の方法にて測定した血小板凝集能からこのカットオフ値によってアスピリン抵抗性を定義した。 評価項目である主要脳心血管事象（全死亡、急性冠症候群、虚血性脳卒中、血行再建）と重篤な出血（致死性出血性事象、5g/dL 以上のヘモグロビン値低下、出血性ショック、症候性の頭蓋内出血、重大な臓器機能障害、視力喪失につながる眼内出血、輸血を必要とする出血性事象）はそれぞれ年率 3.7%と 0.48%で発症した。アスピリン抵抗性患者は、67 人で全体の 28%であった。主解析では、アスピリン抵抗性群とアスピリン感受性群で主要脳心血管事象の発症に有意差はなかった。しかし、重篤な出血は、アスピリン感受性群（発症数：5 症例）と比較してアスピリン抵抗性群（0 症例）で少ない傾向にあった（p=0.07）。 次に、70 歳未満、70 歳以上の 2 群に分けて副次解析を行った。70 歳以上の患者群でも、アスピリン抵抗性群とアスピリン感受性群で主要脳心血管事象の発症に有意差はなかった。一方、70 歳未満の患者群においては、アスピリン抵抗性群（累積主要脳心血管事象発生率：36.9%）はアスピリン感受性群（14.8%）と比較して、有意に主要脳心血管事象の増加を認めた（log rank p=0.008）。主要脳心血管事象に関して、アスピリン抵抗性、年齢、単変量解析で有意であった因子を元に多変量解析を行ったところ、70 歳未満の患者群においては、アスピリン抵抗性は重要な主要脳心血管事象の予測因子であった（相対危険度 2.58、95%信頼区間 1.04-6.28、p=0.041）。 【結論】アスピリン抵抗性と長期臨床転帰の悪化に相関は認められなかったが、70 歳未満の患者群に限れば相関を認めた。また、アスピリン抵抗性群は重篤な出血を起こしにくい傾向にあった。			

（論文審査の結果の要旨）			
アスピリンは、アテローム血栓症予防目的に広く用いられている抗血小板薬である。アスピリンの血小板機能抑制効果には個人差があり、血小板機能抑制効果が十分でない群をアスピリン抵抗性と定義した場合、感受性群と抵抗性群の間に心血管事象の発症率に関して一定の見解は得られていない。また、アスピリンを服用することにより出血性事象が増加することが知られている。しかしながら、日本人患者を対象にしてアスピリンの抗血小板効果と臨床成績の関連を評価した臨床研究はほとんどない。			
本学位授与申請者は、アスピリン内服中の日本人アテローム血栓症患者において血小板凝集能を測定し、アスピリンの抗血小板効果が長期臨床転帰と出血性事象に与える影響を検討した。その結果、アスピリン抵抗性と長期臨床転帰の悪化に相関は認められなかったが、70歳未満の患者群に限れば相関を認めることを明らかにした。また、アスピリンの服用により重篤な出血が年率0.48%で発症し、アスピリン抵抗性群では重篤な出血を起こしにくい傾向であることも明らかにした。			
以上の研究はアスピリンによる血小板機能抑制効果と臨床成績の関連を解明し、抗血小板療法を要するアテローム血栓症の臨床に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 12 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			