

## 平成 26 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	血小板機能検査からみた糖尿病の病期別での抗血小板薬の反応性	
研究者所属・氏名	研究代表者：上野雅史 共同研究者：藤田晃輔、山本広之、池田智之、菅竜也、山治憲司、生田新一郎、小夫家和宏、岩永善高、Dominick J. Angiolillo、宮崎俊一	

### 1. 研究目的・内容

これまでの血小板機能検査から見た薬力学的評価では糖尿病患者においては、抗血小板薬に対して低反応性を示すことが多く、そのことが心血管イベントを多くしている 1 つの要因であると報告されている。また、糖尿病の前段階である耐糖能異常 (IGT) を示す症例に関しても大規模臨床試験において心血管イベントのリスクは正常例に比べて高いことが報告されているが、IGT においても糖尿病患者と同様に抗血小板療法に対して低反応性を示すかどうかは不明である。

そのため今回我々は、アスピリンとクロピドグレルの 2 剤併用抗血小板療法中の冠動脈疾患患者を対象として 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を行い、IGT 患者での抗血小板薬の反応性を明らかにし、また糖負荷にて経時的変化する血糖値やインスリン値、インスリン抵抗性などと血小板凝集能の変化との関係などを詳細に検討することを目的とした。

## 2. 研究経過及び成果

非糖尿病でアスピリンとクロピドグレルの2剤併用抗血小板療法中の冠動脈疾患患者65名に対して75g OGTTを施行し、その際に3点（負荷前、負荷後1時間、負荷後2時間）で光透過性血小板機能検査（LTA）を使用し、抗血小板薬の反応性に関して評価を行った。LTAではADP $5\mu\text{mol/L}$ と $20\mu\text{mol/L}$ をアゴニストとして使用し、最大血小板凝集値の測定を行った。クロピドグレルに対する低反応性の基準としてはこれまでの研究での報告から、LTAでADP $20\mu\text{mol/L}$ 、ADP $5\mu\text{mol/L}$ を使用時の最大凝集値がそれぞれ59%、46%以上を示す症例と定義した。

今回の研究では計65例の非糖尿病患者に対してOGTTを行い、30例がIGT、35例が正常型を示した。また、そのうち13例でインスリン抵抗性を示した。

血小板機能検査の結果、IGT患者では正常型（NGT）に比べてADP $20\mu\text{mol/L}$ 、 $5\mu\text{mol/L}$ 共に糖負荷前、負荷後1時間、負荷後2時間の3点全てにおいて有意に血小板凝集能が高値を示した（Figure1）。

また、各時点でのクロピドグレルへの低反応性を示した患者の割合はIGT患者で有意に多い結果であった（Figure2）。クロピドグレルの低反応性に対して影響を与える因子に関する多変量解析にてもIGTは最も強く影響を与える因子であった（odds ratio [OR] 7.54, 95% CI 1.95-29.1,  $p=0.003$ ）。

また、インスリンの抵抗性による検討では、インスリン抵抗性のない患者では、インスリン抵抗性のある患者と比較し、糖負荷後の血小板凝集能は有意に低下を示した（Figure3）。

今回我々の研究で、IGTやインスリン抵抗性を示す患者では正常型を示す患者と比較し抗血小板薬に対する反応性が悪いことが明らかになった。それらの結果は、IGTやインスリン抵抗性を示す患者で心血管イベントが多い理由を説明する一つの要因であるかもしれない。

Figure 1

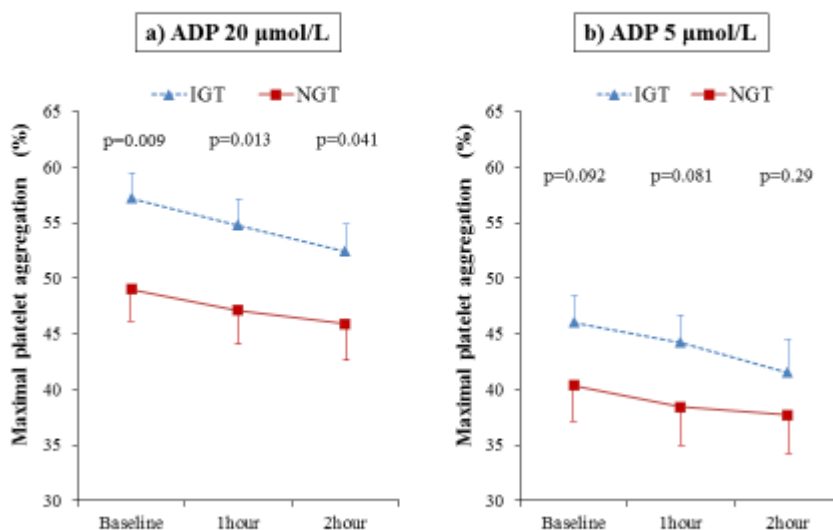


Figure 2

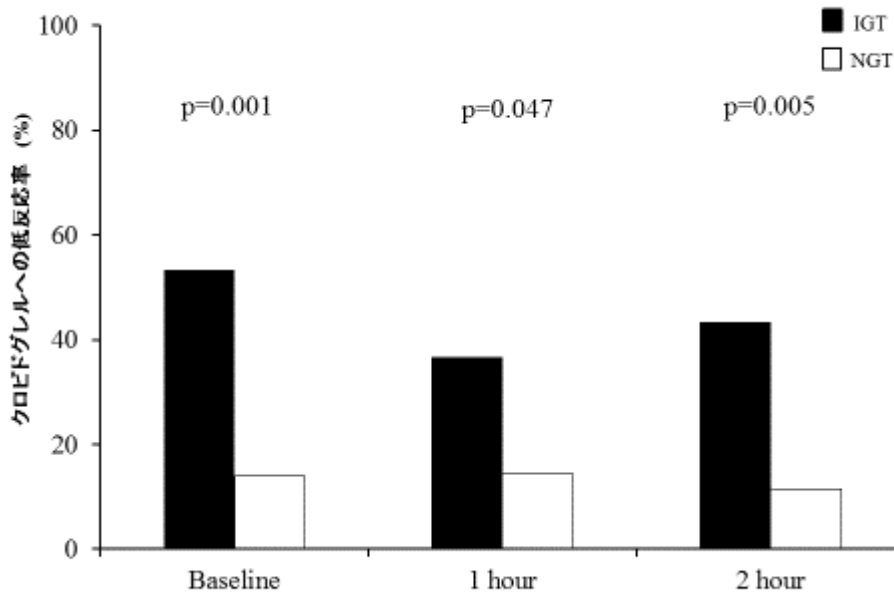
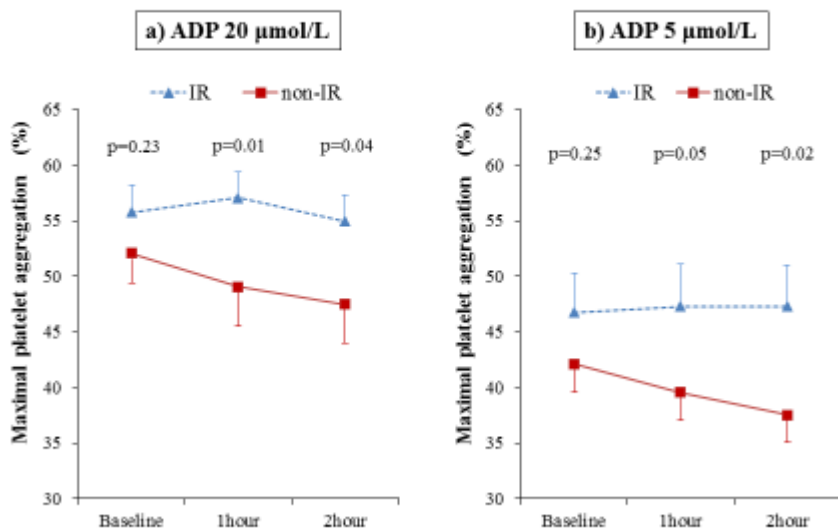


Figure 3



### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

今回はクロピドグレルを使用した検討であるが、今後は更に抗血小板作用が強いことが証明されている新しいチエノピリジン系であるプラスグレルにおいても同様の結果であるかを検討していく予定としている。また CYP2C19 の遺伝子多型が抗血小板薬の効果に与える影響についても今後検討を行っていく予定で考えている。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
2013年米国心臓学会議	ポスター発表	2013年11月18日
2014年欧州心臓学会議	ポスター発表	2014年9月2日
Journal of Thrombosis and Thrombolysis	著書	2015年1月30日