主論文の要約

Association between CYP2C19 genotype and the additional effect of cilostazol to clopidogrel resistance in neuroendovascular therapy

（脳血管内治療におけるクロピドグレルレジスタンスへのシロスタゾール追加効果と CYP2C19 の遺伝子型との関係）

名古屋大学大学院医学系研究科　細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座　脳神経外科学分野
（指導：若林 俊彦　教授）
田島 隼人

【緒言】

脳血管内治療において抗血小板薬は塞栓症予防に使用され、中でもクロピドグレルは多用される。しかし、クロピドグレルレジスタンスは脳血管内治療において血栓塞栓性事象を増加させることが指摘されている。さらにクロピドグレルレジスタンスはCYP2C19の遺伝子型との関連がある。

近年、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加することでクロピドグレルレジスタンスの割合を減少させ、出血性合併症を増加させることなく血栓塞栓性事象を減少させることが報告されている。しかし、CYP2C19の遺伝子型とシロスタゾール追加効果の関連については不明である。

今回、我々は CYP2C19 の遺伝子型とクロピドグレルレジスタンスへのシロスタゾール追加効果について調べた。

【対象及び方法】

2012 年 1 月から 2016 年 1 月までに名古屋大学で術前からクロピドグレル 75mg/日を使用し、脳血管内治療を施行された連続 447 人を対象とした。全患者を VerifyNow System で評価し、P2Y12 reaction units (PRU) > 230 もしくは percentage inhibition of platelet function (%Inhibition) ≤ 20 をクロピドグレルレジスタンスとした。クロピドグレルレジスタンスの内、術者が必要と判断した患者に対し、シロスタゾール 100mg/日もしくは 200mg/日を追加して再度 VerifyNow System で評価した後、血管内治療を行った。患者の基礎疾患、治療法、周術期合併症、diffusion-weighted imaging を記録した。CYP2C19 の遺伝子型は Spartan RX および DNeasy Blood & Tissue Kit で評価し、表現型を extensive metabolizer（EM）、intermediate metabolizer（IM）、poor metabolizer（PM）で分類した。

【結果】

対象とした 447 人のうち 158 人がクロピドグレルレジスタンスであり、そのうち 32 人に術者の判断でシロスタゾール 200mg/日もしくは 100mg/日を追加投与した。31 人に対し再度 VerifyNow System で評価し、表現型の分類では EM 群 3 人、IM 群 12 人、PM 群 16 人であった。1 人は転院したため評価できなかった（Figure 1）。各群の術前背景に有意差はなかった（Table 1）。

IM 群、PM 群ではシロスタゾール追加後の PRU は追加前に比較し有意に低下した(IM 群: 205.6 ± 74.0 vs 254.3 ± 35.0, $p = 0.02$、PM 群: 227.8 ± 52.2 vs 282.1 ± 30.4, $p = 0.003$)（Figure 2A）。EM 群ではシロスタゾール追加後の PRU は追加前に比較し低下したが、有意差はなかった。しかし、PRU の変化率は EM 群の方が IM 群、PM 群より大きかった。

シロスタゾール追加後の％Inhibition は追加前と比較し IM 群、PM 群で有意に上昇した(IM 群: 31.4 ± 18.0 vs 11.8 ± 8.2, $p = 0.001$、PM 群: 24.6 ± 15.0 vs 10.4 ± 9.3, $p = 0.001$)（Figure 2B）。EM 群ではシロスタゾール追加後の％Inhibition は追加前に比

較し上昇したものの、有意差を認めなかった(40.0 ± 27.9 vs 9.3 ± 3.8, $p = 0.25$)。しかし%Inhibition の変化率は IM 群、PM 群より高かった。

クロピドグレル反応性が正常化したのは EM 群で 1/3 人（33.3%）、IM 群で 7/12 人（58.3%）、PM 群で 6/16 人（37.5%）であり、各群間でその割合に有意差は認めなかった。

各群間で血栓塞栓性事象、出血性合併症に有意差は認めなかった。PM 群の 1 人は塞栓性脳梗塞により一過性視床性失語が出現したが、その後回復した。（Table2）

【考察】

本研究では以下の 2 点が示された。第一に、CYP2C19 の遺伝子型にかかわらずクロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加することで有意に PRU が低下、%Inhibition が上昇した。第二に、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加した時の血栓塞栓性事象および出血性合併症の割合は CYP2C19 の遺伝子型で有意差を認めなかった。

今までも、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加することで PRU が低下、%Inhibition が上昇することは知られてきた。しかし、クロピドグレルレジスタンスの原因の因子の一つである CYP2C19 の遺伝子型とシロスタゾールの追加効果の関連は不明であった。PM は通常、血小板阻害作用を減少させるため、PM 群はクロピドグレルレジスタンスになりやすい。本研究でも PM 群がクロピドグレルレジスタンスの中で最も割合が多かった。しかし、シロスタゾールを追加した時のクロピドグレル反応性が正常化する割合は各群間で有意差を認めなかった。したがって、本研究ではクロピドグレルレジスタンスへのシロスタゾールの追加効果は PM 群でより効果的であると考えられた。

クロピドグレルレジスタンスでは脳血管内治療における周術期の塞栓性合併症が増加することが報告されている。一方、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加することで出血性合併症を増加させることなく血栓塞栓性事象を減少させることも報告されている。本研究において、血栓塞栓性事象や出血性合併症の割合は CYP2C19 の遺伝型での間に有意差を認めなかった。したがって、CYP2C19 の遺伝子型にかかわらず、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを加えることで出血性合併症を増加させることなく血栓塞栓性事象が減少することが示唆された。

クロピドグレルは肝臓で様々なチトクローム C により代謝され、クロピドグレル活性代謝物となる。中でも CYP2C19 は特に重要な役割を果たす。そのクロピドグレル活性代謝物は ADP が P2Y12 受容体に結合するのを阻害し、血小板内の cAMP の生成が促進される。その結果血小板作用が抑制される。CYP2C19 の機能を喪失する遺伝子があると、クロピドグレル活性代謝物の産生を抑制し、その抗血小板作用を抑制する。シロスタゾールは肝臓でチトクローム C により代謝され、ホスホジエステラーゼ-3A を阻害することで、血小板内で cAMP が増加し血小板作用機能を抑制する。これらの機能によってシロスタゾールはクロピドグレルの抗血小板作用を増強すると説明されてきた。しかし、シロスタゾール単独では ADP の P2Y12 受容体への結合に影響がな

いため、本研究のようにクロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加した時に PRU や%Inhibition が変化することを説明できない。Kim らは CYP3A5*3/*3 キャリアでは、シロスタゾールによりクロピドグレル活性代謝物の減少を抑制するため、CYP3A5*3/*3 を有する PM 群ではクロピドグレルにシロスタゾールを追加した時の効果が最大化すると指摘した。CYP2C19 遺伝子型の影響を受けない機序を明らかにするには、今後の研究が必要である。

本研究にはいくつかの問題点が挙げられる。まず、症例対象研究であり、サンプルサイズが小さかった。次に、クロピドグレルレジスタンスにシロスタゾールを追加した結果、血栓塞栓症事象が減少したかについてはクロピドグレルレジスタンスと直接比較していないため不明であった。

したがって、クロピドグレルレジスタンスへシロスタゾールを追加した効果をさらに確認するために、前向き試験が検討される。

【結語】

本研究では、有意な PRU の低下および%Inhibition の上昇、クロピドグレル反応性の正常化、血栓塞栓症事象の発生、出血性合併症はいずれも CYP2C19 の遺伝子型に依存しないことが分かった。