

氏名	まえだ あきみつ 前田 章光
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 698号
学位授与年月日	平成 27年 2月 23日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	クロピドグレルとチクロピジンの抗血小板効果に及ぼす <i>CYP2C19</i> 遺伝子多型の影響の相違に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 岩本 禎彦 (委員) 教授 西村 智 准教授 緒方 信彦

論文内容の要旨

1 研究目的

クロピドグレルは経皮的経血管的冠動脈形成術後の心血管系イベント抑制のために使用が推奨されているチエノピリジン誘導体の抗血小板薬である。その薬効発現には、主にシトクロム P450 (*CYP*) 2C19 による代謝が必要であることから、*CYP2C19* 機能喪失型対立遺伝子保持者はその抗血小板効果が減少し、ステント血栓症などの心血管イベントの発症リスクが増大することが報告されている。日本人では *CYP2C19* 遺伝子多型の頻度が高いことから、*CYP2C19* 遺伝子多型に基づく個々の効果的な抗血小板療法を確立する必要がある。

わが国で使用されてきたもう1つのチエノピリジン誘導体であるチクロピジンは、クロピドグレルと同様の抗血小板効果を有し、ステント血栓症など重大な心血管イベントを抑制する効果が認められているが、その薬効に *CYP* 遺伝子多型が影響を及ぼしたとの報告はなく、*CYP2C19* 遺伝子多型患者に対して有効な治療法となる可能性がある。

そこで本研究では、日本人の冠動脈疾患患者に対するクロピドグレルとチクロピジンの血小板凝集抑制効果に及ぼす *CYP2C19* 遺伝子多型の影響を明らかにすることで、チクロピジンが *CYP2C19* 機能喪失型対立遺伝子 (*CYP2C19**2, *3) 保持者においても十分な薬効が得られるか否かを検討した。

2 研究方法

愛知県立循環器呼吸器病センターの入院・外来患者のうち、アスピリン (100 mg/日) 単剤を服用中の成人患者と、アスピリン及びクロピドグレル (75 mg/日) またはチクロピジン (200 mg/日 分2) を4週間以上併用している成人の冠動脈疾患患者を対象とした。なお、対照群として健康人からも検体採取を行った。また、高度の貧血 (ヘモグロビン濃度 < 8 g/dL) を有する者、採血前7日以内の服薬コンプライアンスが不良の者、7日以内に血液凝集に影響のある薬物を服用した者は対象より除外した。文書により同意を取得後、静脈血を採取し ADP (5, 20 μM) による血小板凝集能 (最大血小板凝集及び10分後の残存凝集) を測定するとともに *CYP2C19* 遺伝子多型解析 (*2, *3) を行った。

3 研究成果

被験者は日本人計 165 名であり、アスピリン+クロピドグレル併用群は 97 名、アスピリン+チクロピジン併用群は 47 名、アスピリン単剤服用群は 21 名、健康人は 9 名であった。*CYP2C19* 遺伝子多型の割合は *CYP2C19* *1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3 がそれぞれ 33%, 36%, 14%, 8%, 8%, 0.6%と過去の本邦における構成比率と同程度であった。

抗血小板薬併用群は両群とも、アスピリン単剤服用群と比較し、有意に血小板凝集能は低下していた。しかし、*CYP2C19* 遺伝子多型別のクロピドグレル群の血小板凝集能は、*CYP2C19* extensive metabolizer (EM) : *CYP2C19**1/*1, intermediate metabolizer (IM) : *CYP2C19**1/*2, *1/*3, poor metabolizer (PM) : *CYP2C19**2/*2, *2/*3, *3/*3の順に高値であり、特に PM 患者の最大凝集能はアスピリン単剤群と同等であった。一方、チクロピジン群では血小板凝集能に対する *CYP2C19* 遺伝子多型の影響は認めず、いずれの遺伝子型の患者でも血小板凝集能はクロピドグレル群の PM 患者より有意に低値であった。さらに、クロピドグレル群の PM 患者 7 名においてクロピドグレルをチクロピジンに変更したところ、すべての患者で血小板凝集能の低下を認めた (残存凝集 : $33.4 \pm 9.4\%$ v.s. $17.3 \pm 5.6\%$, $p < 0.01$)。

4 考察

本研究の結果、日本人においても過去の海外での報告と同様に、*CYP2C19* 機能喪失型対立遺伝子 (*CYP2C19**2 or/and *3) を保持している患者では、その他の患者と比較してクロピドグレルによる抗血小板凝集効果は小さいことが明らかとなった。一方、チクロピジン服用患者の血小板凝集能は、*CYP2C19* のすべての遺伝子多型において有意な抗血小板凝集効果を認めた。このことは、*in vivo* において、チクロピジンの活性代謝には *CYP2C19* 活性が必須ではないことを示唆している。また、*CYP2C19* PM 患者においてクロピドグレルからチクロピジンへ服用薬を変更したところ、すべての患者で血小板凝集能が低下した。この結果より、クロピドグレルの効果が減弱する *CYP2C19* PM 患者においても、チクロピジンは強い血小板凝集抑制効果を有しており、*CYP2C19* PM 患者に対するチクロピジン投与は心血管イベントのリスク軽減に寄与するものと考えられた。

5 結論

冠動脈疾患を有する日本人患者において、*CYP2C19* 機能喪失型遺伝子を有する場合にはクロピドグレルの抗血小板凝集効果が減弱することが明らかになった。一方、チクロピジンはクロピドグレルとは異なり、抗血小板作用発現に *CYP2C19* 遺伝子多型の影響はなく、*CYP2C19* PM 患者においても有効であることが示唆された。

審査の結果の要旨

論文は、薬学系の雑誌として評価の高い「Clinical Pharmacology & Therapeutics」に 2011 年 発表した内容を中心に、さらに症例を増やして雑誌「医療薬」に発表した内容を加えて良くまとめられていた。しかし、口頭試問における発表に比べ、研究の背景と方法についての説明が不十分と感じられ、この点、修正を求めた。この求めに対し、発表者は、適切に論文を修正し、審査委員会は全員一致でこれを博士論文として十分な内容であると判定した。

試問の結果の要旨

発表は、チェノピリジン誘導体薬物であるクロピドグレルあるいはチクロピジンを使用している成人の冠動脈疾患患者を対象に、それらプロドラッグの活性化に関わるシクロトム P450 (CYP2C19) の機能喪失型多型が血小板凝集能に及ぼす影響に関する研究の背景、研究デザイン、対象者のリクルート、実験方法、そして、その成績を中心に紹介された。研究の背景を含め丁寧かつ明快に行われ、発表後の質問に対しても適切に応答し、当該分野に対する深い見識を示した。また、CYP2C19 の関与なく直接血小板 P2Y₁₂ 受容体を抑制する薬剤の臨床応用が進んだことによる、本研究の限界についても紹介した。これらの発表と質疑応答に対し、審査委員は満場一致で合格と判定した。