

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2013

課題番号：22591591

研究課題名（和文）頸動脈ステント留置術周術期における抗血小板薬不応症に関連する遺伝子多型の解析

研究課題名（英文）The influence of genetic polymorphism on preoperative platelet function testing in patients undergoing Carotid Artery Stenting

研究代表者

松本 省二 (MATSUMOTO SHOJI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00570772

研究成果の概要（和文）：

日本人の頸動脈ステント留置術患者において CYP2C19 の機能低下型の遺伝子多型 (*2, *3) をもつ割合が高く、機能増強型の遺伝子多型 (*17) を持つ割合が低かった。CYP2C19 の機能低下型の遺伝子多型を有する患者ではクロピドグレルの不応症の割合が高かった。本研究においては頸動脈ステント留置術周術期合併症とクロピドグレル不応症との明らかな関連性を認めなかった。

研究成果の概要（英文）：

The proportion of the CYP2C19 loss-of-function alleles (*2, *3) was relatively high and CYP2C19 gain-of-function allele (*17) was rare in the Japanese patients undergoing carotid artery stenting. The proportion of non-responder of clopidogrel is higher in patients with CYP2C19 LOF allele. There was no significant association between non-responder of clopidogrel and periprocedural complication.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：脳神経外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：頸動脈ステント留置術、抗血小板薬不応性、遺伝子多型、クロピドグレル、CYP2C19、Verify now

1. 研究開始当初の背景

頸動脈ステント留置術（Carotid artery stenting, 以下 CAS）の周術期には、抗血栓治療として抗血小板薬のクロピドグレルが投与されることが多い。近年、肝代謝酵素である CYP2C19 等の遺伝子多型により、クロピドグレルの効果が少ない人が欧米人に比べ日本人に多いことが報告された。

2. 研究の目的

本研究では、CAS 前に抗血栓目的でクロピドグレルを服用している日本人患者において、CAS 当日の術前のクロピドグレルの効果発現状態を測定し、それらと関与する CYP2C19 の遺伝子多型や CAS 周術期合併症との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

研究参加病院で少なくともアスピリンとクロピドグレルを服用し CAS を受ける症例で、

同意の得られたものを対象とする。

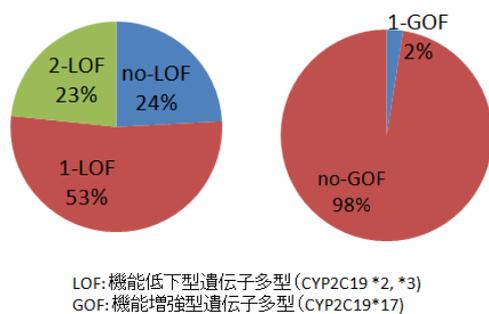
- (1) CYP2C19 の機能低下型遺伝子多型 (LOF; loss of function) として CYP2C19 の*2 と*3 を機能増強型の遺伝子多型 (GOF; gain of function) として CYP2C19*17 をリアルタイム PCR システム (Applied Biosystems 7300) を用いて解析
- (2) CAS 施行当日術前の残存血小板反応性は血小板凝集能測定装置 (Verify Now) を用いて測定し PRU 値 240 以上をクロピドグレル不応症と定義しその頻度を明らかにする。
- (3) クロピドグレル不応症に寄与する因子を検討。
- (4) クロピドグレル不応症と CAS 周術期の合併症 (CAS 後 24 時間以内の MRI DWI での新規虚血病巣出現、虚血性合併症、出血性合併症の有無) との関連を解析する。

4. 研究成果

(1) 機能低下型遺伝子多型および機能増強型遺伝子多型の頻度

2010 年 5 月登録を開始し、対象症例は連続 120 症例 [年齢 71.9±8.0 歳, 男性 85(70.8%)] となった。クロピドグレルの効果が低下し得る CYP2C19 の機能低下型遺伝子多型 (LOF; CYP2C19 *2 もしくは*3) を 1 つ持つものは 53%、2 つ持つものは 23% に及んだ。一方、機能増強型遺伝子多型 (GOF; CYP2C19 *17) を持つ例は 2% のみであった (図. 1)。

図1. 機能低下型および機能増強型遺伝子多型の頻度 (N=120)



(2) 機能低下型遺伝子多型と CAS 当日術前の残存血小板反応性との関連

アスピリンとクロピドグレルに加え CAS 前よりシロスタゾールを服用していた症例および Verify now により残存血小板反応性が測定できなかった症例を除外した群 (N=87) での検討で検討した。機能低下型遺伝子多型を 1 つ以上有する群では有さない群と比較して治療当日術前の残存血小板反応性 (PRU 値) が高値であった (239.2.7±89.8vs. 184.0±89.8, P=0.011) (図. 2)。また、機能低下型遺伝子多型を 1 つ以上有する群では、PRU 値が 240 以上を定義としたクロピドグレル不応

症の頻度も高かった (図. 3)。

図2. 機能低下型機能増強型遺伝子多型の有無と CAS 当日の残存血小板反応性 (N=87)

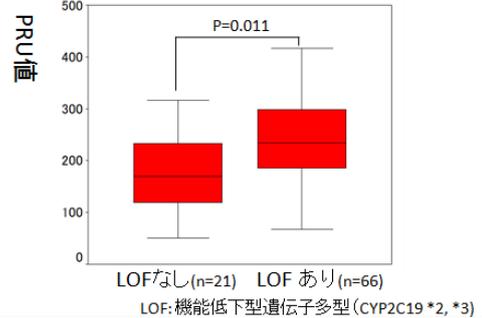
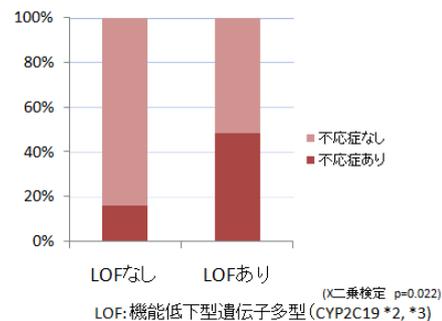


図3. 機能低下型遺伝子多型の有無と クロピドグレル不応症の頻度



(3) クロピドグレル不応症に寄与する因子 年齢、リスクファクター等を含めた多変量解析において CYP2C19 の機能低下型遺伝子多型 (LOF; CYP2C19 *2 もしくは*3) を少なくとも 1 つ有することのみが、クロピドグレル不応症の独立した寄与因子であることが明らかとなった (図. 4)。

図4 クロピドグレル低反応性予見因子 (n=87) ロジスティック回帰分析 (強制投入法)

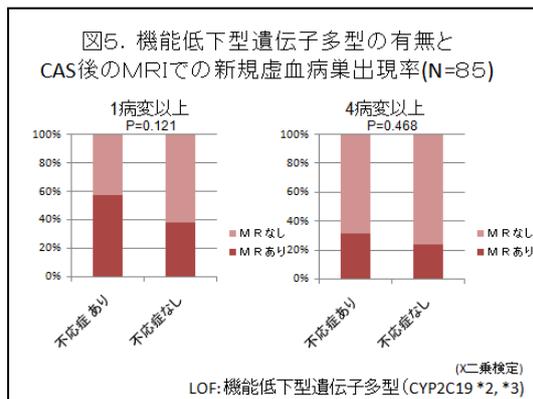
	OR	95%CI	p
性別	0.516	0.167-1.576	0.245
年齢	1.009	0.938-1.085	0.818
体重	0.958	0.904-1.015	0.146
虚血性心疾患の既往	1.706	0.566-5.141	0.342
糖尿病	1.701	0.591-4.897	0.325
高血圧	0.726	0.213-2.482	0.610
高脂血症	1.599	0.532-4.810	0.404
Chronic Kidney Disease	2.763	0.917-8.330	0.071
PPI服用	0.983	0.310-3.123	0.977
喫煙習慣	1.731	0.351-8.526	0.500
CYP2C19 LOF 保有	4.035	1.039-15.675	0.044

LOF: 機能低下型遺伝子多型 (CYP2C19 ; CYP2C19 *2, *3)

(4) クロピドグレル不応症と CAS 後 MR 新規虚血病巣との関連。

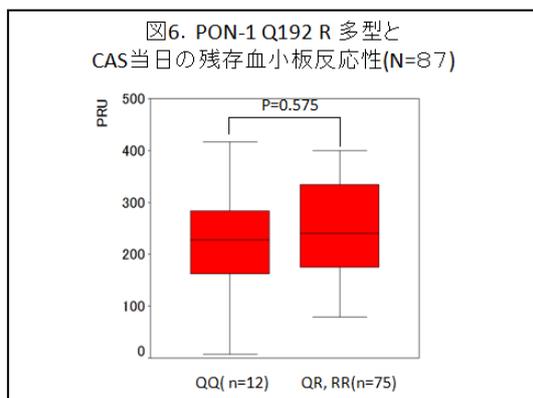
アスピリンとクロピドグレルに加えシロスタゾールを服用していた症例および Verify now による残存血小板反応性が測定できなかった

た症例、術後 MR を施行しなかった症例を除外した群 (N=85) において、クロピドグレル不応症と CAS 周術期 (1 か月以内) の合併症について検討した。脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作は 2 症例 (2.4%) のみであり 1 例のがクロピドグレル不応症症例であった。CAS 翌日施行した MRI で新規虚血病巣 (1 病変以上と 4 病変以上) 出現の有無とクロピドグレル不応症の有無との関連についての検討では、その頻度に明らかな差異を認めなかった (図 5)



(5) paraoxonase-1 (PON-1) Q192R 遺伝子多型の残存血小板反応への影響の検討

最近、クロピドグレル不応症について PON-1Q192R 遺伝子多型の中の PON-1Q192R QQ が関連するという報告もあり追加解析を行った。本研究では PON-1Q192R QQ を持つ群と持たない群で CAS 当日の残存血小板反応性に差異はなかった (図 6)。



(6) 結論

日本人の頸動脈ステント留置術患者においては既報告と同様に CYP2C19 の機能低下型の遺伝子多型 (*2, *3) をもつ割合が高く、機能増強型の遺伝子多型 (*17) を持つ割合が低かった。CYP2C19 の機能低下型の遺伝子多型を有する患者ではクロピドグレルの不応症の割合が高く、CYP2C19 の機能低下型の遺伝子多型を有すること自体が他のリスクファクターよりも強固にクロピドグレル抵抗

性と関係していた。最近報告された PON-1Q192R の遺伝子多型のクロピドグレル抵抗性への影響はあきらかでなかった。また、クロピドグレルの不応症と頸動脈ステント留置術周術期合併症と関連性は明らでなかったが、本研究中の虚血性合併症症例が少数であることによる影響も疑われる。クロピドグレル不応症の CAS 周術期の影響については、今後さらに症例数増やし、慎重に検討していく必要があると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 6 件)

- (1) 松本省二ほか、脳血管内治療周術期の抗血小板薬不応症の解析、第26回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2010. 11. 18、北九州国際会議場 (北九州市)
- (2) 松本省二ほか、脳血管内治療患者における CYP2C19 遺伝子多型解析とクロピドグレル治療効果の関連、第 52 回日本神経学会総会、2011. 5. 19、名古屋国際会議場 (名古屋)
- (3) 松本省二ほか、脳血管内治療周術期の抗血小板薬不応症の解析、第 36 回日本脳卒中学会総会、2011. 7. 31、京都国際会議場 (京都)。
- (4) 松本省二ほか、第 27 回日本脳神経血管内治療学会総会、2011. 11. 24、幕張メッセ (千葉)。
- (5) Shoji Matsumoto et.al, The antiplatelet effect of clopidogrel is associated with CYP2C19 *2 and *3 polymorphism but not with PON-1 Q192R polymorphism in Japanese patients undergoing neurointervention International Stroke Conference 2012、2012. 2. 1、New Orleans (USA) 。
- (6) Shoji Matsumoto et.al, The antiplatelet effect of clopidogrel therapy in Japanese patients undergoing neurointervention Japan not associated with PON-1 Q192R polymorphism. The 10th meeting of Asian-Australasian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (AAFITN 2012) 2012. 6. 14.

Nagoya, Japan

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本省二 (MATSUMOTO SHOJI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：570772

(2) 研究分担者

吉良潤一 (Kira jun-ichi)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40183305

大八木保政 (OHYAGI YASUMASA)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：30301336

古田興之介 (FURUTA KOUNOSKE)

九州大学・大学病院・特任助教

研究者番号：60546571