

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861267

研究課題名(和文)血小板機能検査におけるクロピドグレル不応症の臨床的意義とその対処法

研究課題名(英文)Clinical significance of clopidogrel resistance on platelet function test

研究代表者

榎本 由貴子(ENOMOTO, Yukiko)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20377659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗血小板薬のひとつであるクロピドグレルの不応症は、特に代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型の影響が重要視されていた。しかし、我々の研究では、クロピドグレル投与24時間後の血小板機能検査上の不応症は65.2%に認められたが、これに関連する因子としては、急性期脳卒中と、体格指数のみであり、CYP2C19の遺伝子多型は不応症に何ら影響していなかった。クロピドグレルの効果発現を早める内服方法(ローディングドーズ投与後)は、通常6時間で十分な効果が発現された一方、急性期脳卒中例では48時間以降も効果が発現されず、急性期脳卒中はCYP2C19遺伝子多型を凌駕する、不応症の関連因子であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：We evaluate the pharmacodynamic antiplatelet effects of clopidogrel by VerifyNow system at baseline, 6h, 24h and 48-72h after loading and the clinical and genetic factors associated with high on-treatment platelet reactivity at 24h after administration of loading dose. Clopidogrel resistance was seen in 65.2% patients, and was suspected the relationship with acute stroke ($p=0.0018$) and body mass index ($p=0.005$). However, genetic factor of CYP2C19 was not associated with clopidogrel resistance. The comparison of pharmacodynamic antiplatelet effects of clopidogrel between elective and acute stroke patients, it became sufficient levels at 6h after loading in elective patients but did not become sufficient levels at any points in acute stroke patients. Acute stroke was a factor of clopidogrel resistance which overwhelm genetic factor such as polymorphism of CYP2C19.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：クロピドグレル不応症 血小板機能検査

1. 研究開始当初の背景

脳血管内手術における主な合併症は血栓性合併症であり、これを回避するために術前からの抗血小板療法が重要である。しかし、各種抗血小板薬に対する不応症が報告されており、周術期合併症との関連が示唆されているものの、不応症に対する対処法、介入方法の問題は未だ不明のままである。クロピドグレル (商品名: プラビックス) は、肝臓の薬剤代謝酵素である cytochromeP (CYP) 2C19 により活性化代謝物となるプロドラッグであり、CYP2C19 の遺伝子多型: *2/*2 をもつ患者には十分な抗血小板効果が得られず、周術期の血栓性合併症が多くなることが明らかとなってきたが、この変異をもつ確率は、欧米人より日本人が数倍多いと言われている。

2. 研究の目的

日本人において、本当に*2/*2 の変異がクロピドグレルによる十分な薬剤効果が得られないのか、また、それが脳血管内手術時の周術期合併症に関連するのか、もし関連するのであれば、追加投与、あるいは他剤への変更のどちらが有効なのかについては明らかとする。

3. 研究の方法

① 脳血管内治療術前抗血小板療法として、あらたにクロピドグレルを内服開始する症例を対象に、

- a) CYP2C19 遺伝子多型
- b) ローディング投与前後の経時的 (投与前、投与 6、24、48-72 時間後) な VerifyNow 検査値の推移
- c) 24 時間後の低反応性 (PRU>230, %inhibition<26%) の有無
- d) 周術期合併症との関連についての前向き試験

② 既にクロピドグレルを内服している不応症症例を対象とした、追加療法の前向き無作為化 2 群比較試験:

- a) クロピドグレル追加投与群
- b) シロスタゾール追加投与群

以上、①、②から CYP2C19 遺伝子多型とクロピドグレル不応症、周術期合併症との関連、また、それに対する有効な対処法を明らかとする。

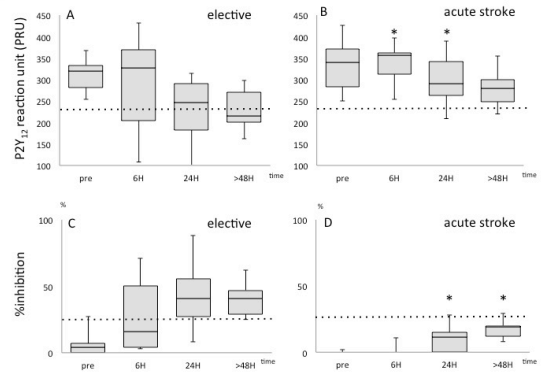
4. 研究成果

① クロピドグレルローディング投与後の経時的な血小板機能検査、CYP2C19 遺伝子多型と、血管内治療周術期合併症との関連についての検討:

慢性期・予定血管内治療群 10 例、緊急血管内治療群 13 例で検討をおこなった。結果は、ローディング投与 24 時間後の不応症は 15/23 (65.2%) 例に認め、これに関連する因子

としては、緊急症例 (p=0.0018) と、体格指数 (p=0.005) が関連していた。CYP2C19 遺伝子多型 poor metabolizer (*2 と *3 のヘテロ接合体、あるいはそれぞれのホモ接合体) は、不応症群で 13.3%、反応群で 12.5% と差がなく、CYP2C19 遺伝子多型は投与 24 時間後のクロピドグレル不応症に何ら影響していなかった。

Fig.1



そこで、慢性期・予定血管内治療群と、緊急血管内治療群の 2 群で経時的 VerifyNow 検査値 (PRU, %inhibition) の推移を比較したところ、投与前の baseline 値は両群で差を認めなかった (323 ± 66.5 vs. 310 ± 34.9, p=0.553) が、慢性期・予定血管内治療群ではローディング投与 6 時間後には十分な効果が発現されており、早期に効果発現が得られる有効な投与方法であった一方、緊急血管内治療群においては 48 時間以上経過しないと十分な効果が発現されないことが判明した (Fig. 1)。

一方、アスピリンについては緊急血管内治療群であっても投与 6 時間後には十分な効果が発現されており、緊急血管内治療群において抗血小板効果が減弱する現象は、クロピドグレルに特有な問題であることが示唆された。

② 既にクロピドグレルを内服している不応症症例を対象とした、追加療法の前向き無作為化 2 群比較試験:

16 例を無作為化した。シロスタゾール追加投与群では翌日の ADP 血小板凝集能値、VerifyNow における PRU 値の低下が得られる傾向にあったが、登録症例数が予定に達せず、有意差は認められなかった。

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 5 件)

- ① Enomoto Y, Yoshimura S, Egashira Y, Takagi T, Tsujimoto M, Iwama T: Long-term magnetic resonance

angiography follow-up for recanalized vessels after mechanical thrombectomy. J Stroke Cerebrovasc Dis 23: 2834-2839, 2014 査読有り

doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.011.

- ② 榎本由貴子, 吉村紳一, 高木俊範, 辻本真範, 石澤錠二, 岩間 亨: 緊急脳血管内治療における抗血小板薬 loading dose 投与後の薬効解析. JNET 8:251-258, 2014 査読あり

<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=cf5jneth/2014/000805/001&name=0251-0258j&UserID=133.66.118.108>

- ③ Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, Asano T, Kanematsu M, Miyai M, Enomoto Y, Egashira Y, Iwama T: Selection of carotid artery stenting or endarterectomy based on magnetic resonance plaque imaging reduced periprocedural adverse events. J Stroke Cerebrovasc Dis 22: 1082-1087, 2013 査読あり

doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.018.

- ④ Enomoto Y, Yoshimura S, Sakai N, Egashira Y: Current perioperative management of anticoagulant and antiplatelet use in neuroendovascular therapy: analysis of JR-NET1 and 2. Neurol Med Chir (Tokyo) 54: 9-16, 2013 査読あり

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/54/1/54_0a2013-0160/_pdf

- ⑤ Enomoto Y, Yoshimura S: Antiplatelet therapy for carotid artery stenting. Intervent Neurol 1: 151-163, 2012 査読有り

[学会発表] (計 6 件)

- ① 榎本由貴子, 村井博文, 高木俊範, 辻本真範, 山内圭太, 江頭裕介, 山田清文, 石澤錠二, 吉村紳一, 岩間 亨: Proximal protection 法は頸動脈ステント留置術において周術期虚血性合併症を減らしたか? 第 40 回日本脳卒中学会総会. リーガロイヤルホテル広島 (広島県・広島市), 2015. 3. 27

- ② 榎本由貴子, 村井博文, 山内圭太, 辻本真範, 高木俊範, 石澤錠二, 吉村紳一, 岩間 亨: ステント支援コイル塞栓術における至適抗血栓療法は何か? - テイラーメイド抗血小板療法の有効性 -. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014. 12. 5

- ③ 辻本真範, 榎本由貴子, 山内圭太, 高木俊範, 石澤錠二, 岩間 亨: アスピリン・チエノピリジン誘導体併用下脳血管

内治療における血小板凝集能の検討. 第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014. 12. 4

- ④ 榎本由貴子, 村井博文, 辻本真範, 山内圭太, 高木俊範, 江頭裕介, 山田清文, 石澤錠二, 吉村紳一, 岩間 亨: 頸動脈ステント留置術における protection と周術期合併症の検討. 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会. グランドプリンスホテル新高輪 (東京都・文京区), 2014. 10. 11

- ⑤ 榎本由貴子, 吉村紳一, 坂井信幸, 江頭裕介, JR-NET investigators: 脳血管内手術周術期における抗血栓療法の変遷とその適切性の評価-JR-NET1&2 の結果から-. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市), 2014. 3. 14

- ⑥ 榎本由貴子, 辻本真範, 吉村紳一, 岩間 亨: 脳梗塞急性期におけるアスピリン・クロピドグレル loading 投与後の経時的効果. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市), 2014. 3. 13

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
岐阜大学医学部脳神経外科
<http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurosurgery/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

榎本 由貴子 (ENOMOTO, Yukiko)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 20377659

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :