

## 学位論文抄録

抗血小板療法中の日本人の冠動脈疾患患者における残存血小板反応に対するCYP2C19遺伝子多型の影響

(Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism on residual platelet reactivity in Japanese patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy)

山本浩一朗

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻循環器病態学

指導教員

小川 久雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器病態学

## 学位論文抄録

[背景] PCI後のステント血栓症を予防するクロピドグレルは、CYP2C19による酵素活性を要求するプロドラッグです。近年、西洋において、CYP2C19の機能喪失遺伝子のキャリアは、クロピドグレルに対する血小板反応の個々のばらつきに関係していると言われており、アジア人と西洋人のCYP2C19の機能喪失遺伝子有する頻度の割合も異なっています。

[目的] この研究の目的は、日本人の抗血小板療法中の心血管疾患患者における残存血小板反応に与えるCYP2C19遺伝子多型の影響を測定した。

[方法] 安定心血管疾患患者201人のCYP2C19遺伝子と血小板凝集能を測定。さらに、ステント留置術を施行した98人の心血管イベントとCYP2C19遺伝子多型の関係についても調査した。

[結果] CYP2C19の遺伝子型は、\*1/\*1が37%、\*1/\*2が33%、\*1/\*3が11%、\*2/\*2が11%、\*2/\*3が7%、\*3/\*3が1%の結果であった。2剤併用血小板療法中(DAT)の患者の残存血小板凝集能は、 $3975 \pm 1569$  vs  $5850 \pm 938$  であり、アスピリン単剤群より抑制されていた。二剤併用血小板療法群における、血小板凝集能は、wild-type homozygotes (CYP2C19\*1/\*1)で有意に抑制されており、次に\*2, or \*3 heterozygotes (\*1/\*2, \*1/\*3)が抑制されていたが、\*2, and/or \*3 homozygotes (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3)は、抑制されていなかった( $3194 \pm 1570$ ,  $4148 \pm 1400$ ,  $5088 \pm 1080$  AU\*min)。しかしながら、内服期間を7日以内、7日以上に分けた時、7日以上の血小板凝集能は、7日以内の凝集能と比較すると有意に減少していたことを示した。また、心血管イベントは、wild-typeより少なくとも1つの機能喪失遺伝子をもつキャリアの方が、高い結果であった。

[考察] 日本人の冠動脈疾患の患者の機能喪失遺伝子を有しているキャリアの頻度は63%と白人と比較して高い割合であった。機能喪失遺伝子のキャリアはノンキャリアと比較すると、血小板凝集能は抑制されていなかった。内服期間が長くなると、キャリアとノンキャリアの凝集能の差は縮まっていた。この結果は、遺伝子多型を測定することで、内服期間を個々によって変える、オーダーメイド治療の可能性を示唆された。

[結論] CYP2C19 遺伝子多型は、高い残存血小板反応性と心血管イベント発生に関係している可能性が示唆された。