

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2979 号	氏名	石松 高
審査担当者	主査	足 達 寿	(印)
	副主査	吉 田 典 子	(印)
	副主査	田 原 宣 広	(印)
主論文題目： Serum interleukin-18 levels as a predictor for patients with genetic dysfunction of cytochrome P450 2C19 in dual antiplatelet therapy with clopidogrel (クロピドグレルによる抗血小板 2 剤併用療法を行った患者において血清 IL-18 値は CYP2C19 代謝不全の予測因子となりうる)			

審査結果の要旨 (意見)

狭心症の治療である PCI 後に、抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) を行った患者に、血清 IL-18 値が、CYP2C19 代謝不全の予測因子になり得ることを示した貴重な臨床研究である。クロピドグレルの代謝酵素である CYP2C19 に代謝不全があると、本剤内服下で PRU 高値の患者は血栓性イベントが増加するとされ、クロピドグレル代謝機序が関与していると考えられているが、CYP2C19 機能不全がある患者の中には、PRU 低値にも関わらず、心血管イベントを発症する患者が存在する。筆者らは、PCI 後にクロピドグレルによる DAPT を受けた 22 人の患者を対象に、炎症性マーカーであるインターロイキン (IL) を数多く測定した。その結果、患者の約 60% に CYP2C19 機能不全があり、IL-18 の血清レベルはこれらの患者で独立して上昇していた。本研究から IL-18 のレベルが CYP2C19 機能不全の患者を診断するための予測因子になり、PCI 後に心血管イベントを予防する可能性を示唆した極めて意義深い優れた研究である。

論文要旨

狭心症の治療である PCI 後には、抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) を行う。抗血小板薬として汎用されているクロピドグレルの血小板活性の指標として、PRU が知られており、PRU を測定することで抗血小板作用が得られているか判定できる。しかし、クロピドグレルの主要な代謝酵素である CYP2C19 に機能不全があると抗血小板作用が発揮できず、クロピドグレル内服下で PRU 高値の患者は血栓性イベントが増加するとされ、これはクロピドグレル代謝依存性機序が関与していると考えられている。一方、CYP2C19 機能不全がある患者の中には、PRU 低値であるにも関わらず、心血管イベントを発症する患者が存在する。そのような患者は CYP2C19 機能不全に直接依存する何らかの機序により、心血管イベントリスクが上昇していると考えられる。CYP2C19 機能不全を調べることで、ハイリスク患者を予測することができるが、CYP2C19 機能不全の診断には、遺伝子検査が必要であり、日常の診療における汎用性に欠ける。そこで、我々はサイトカインの血中レベルを測定することで、CYP2C19 機能不全を予測できないかを検討した。PCI 後にクロピドグレルによる DAPT を受けた 22 人の患者を対象に、PRU、51 種類のサイトカインの血清レベル、CYP2C19 表現型の関係を分析したところ、患者の約 60% に CYP2C19 機能不全があり、IL-18 の血清レベルはこれらの患者で独立して上昇していた。この結果から、IL-18 の血清レベルが CYP2C19 機能不全の患者を診断するための予測因子になる可能性があると考えられた。