

Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease.

Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, Tello-Montoliu A, Rollini F,

Franchi F, Ueno M, Darlington A, Desai B, Moser BA, Sugidachi A, Guzman LA, Bass TA.

J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 9;64(10):1005-14.

【本論文に至る背景】

- 1 これまでの検討からDM患者ではクロピドグレルを用いた標準的DAPTにおいても、虚血性イベントリスクが高く、その機序としてDM患者におけるクロピドグレルの血小板凝集抑制効果減弱が示唆されている。
- 2 TRITON-TIMI 38試験の結果から、新規P2Y12受容体拮抗薬プラスグレルのクロピドグレルに対する虚血性イベント発症抑制における非劣性が示された。しかしながら出血リスクはプラスグレルが高かった。
- 3 TRITON-TIMI 38 Diabetes試験の結果から、クロピドグレルで懸念されるDM患者における抗血小板効果の減弱はプラスグレルでは有意に小さく、またTIMI大出血は、非DM患者ではプラスグレル群の方がクロピドグレル群に比し多かったが、DM患者では有意差は認められなかった。以上よりDM患者においてプラスグレルのnet benefitが大きかった。(=DM患者ではプラスグレルの有効性が示唆される。)

【本研究の仮説と研究目的】 DM患者におけるクロピドグレル不応性のメカニズムを解明するために薬物動態的(PK)および薬物力学的(PD)検討を行った。

【方法】 単施設、前向き研究、ASAを内服中の安定CAD患者の中から、DM群30例、非DM群30例を登録してクロピドグレル600mgをローディングして前後の時系列採血を行い、ex vivo, in vitroにて検討を行った。(Figure 1) 薬物動態ならびにクロピドグレル活性代謝物(Clop-AM)添加の有無での血小板抑制効果の変化を検討した。

【結果】 糖尿病以外には、両群間の年齢、冠危険因子臨床背景に有意差はなかった。DM群のHbA1c $7.45 \pm 1.13\%$ であった。(Table 1)

Figure 2; ex vivo PK assayの結果、VASP方によるPRI、 $20\mu\text{M}$ -ADPによる血小板凝集反応、VerifyNow P2Y12 assayいずれも、DM群では非DM群に比較して高値であった。

Figure 3; クロピドグレル活性代謝産物(Clop-AM)、投与24時間にわたってDM患者で低値であった。

またAUC[0-tlast]はDM群では対照群の62.7%に過ぎなかった。(Table 2)

Figure 4; baselineのサンプルを用いて、Clop-AMを添加して血小板凝集抑制をin vitroで測定した結果、VASPではDM群で有意に高値であったが、他の2法では有意差を認めず、Clop-AM用量依存性に凝集抑制を認めた。

【結語】DM患者群におけるクロピドグレルによる血小板凝集抑制効果の減弱は、Clop-AM濃度およびAUCの低下を介しており、P2Y12を介するシグナル伝達の関与が示唆された。

【本研究の問題点】DM患者のClop-AM濃度の低下が、薬剤の吸収率低下によるものか、代謝の低下によるものか明らかではない。また本研究ではCYP2C19遺伝子多型など、クリティカルにクロピドグレル代謝に関わる要因が解析されていない。

【本論文の解釈と臨床的な意義】

- 1 DM患者におけるクロピドグレル効果減弱は代謝活性物質の少なさに依存する可能性が示唆された。（TRIOTN-TIMI38 Diabetesの結果を裏付けるものである。）これはDM患者におけるプラスグレルやチカグレロールの有用性を間接的に示唆する。
- 2 クロピドグレルのローディング（本研究では600mg、本邦では300mg）は、DM群においては十分有効ではない可能性が考えられる。
- 3 DM患者ではローディングをプラスグレル（あるいはチカグレロール）で行い、慢性期にクロピドグレルへ変更するというレジメンは有効かもしれない。（ただしいわゆるpoor metabolizerも同様であるかは本研究からは明らかではない。）