

PCI 後抗血小板薬 2 剤併用下で早期にステント内血栓症を発症した クロピドグレル耐性患者の 1 例

田村 洋人 岸 宏一 栗本 真吾 吉田 浩一 戸根 沙織
 瀬野 明穂 高藤 広弥 米田 浩平 泉 智子 當別當洋平
 小倉 理代 宮島 等 弓場健一郎 高橋 健文 細川 忍
 大谷 龍治 日浅 芳一

徳島赤十字病院 循環器内科

要 旨

症例は60歳代男性。慢性腎不全のため血液透析，腹膜透析中であつた。2016年に左前下行枝#6の高度狭窄を認めたため，クロピドグレル，バイアスピリンの DAPT を開始し，Rotablator で ablation 後に ZES を留置した。3日後から腹痛，下痢を認めたため，1週間後に近医受診され，腹膜炎が疑われた。その際の心電図で V1－4 の ST 上昇，異常 Q 波を認め，急性心筋梗塞が疑われ，当院に救急搬送された。緊急冠動脈造影検査では，前回留置した ZES の閉塞を認めた。IABP を留置下し血栓吸引と POBA を行い，良好な再灌流を得た。クロピドグレル内服下に血栓症を発症しており，クロピドグレル poor metabolizer が疑われ，プラスグレルへ変更した。また，CAPD 腹膜炎による敗血症を合併しており，術後 ICU で全身管理を行った。低血圧が遷延したが，術後45日目に独歩退院された。以後，明らかなステント血栓症の再発を認めていない。今回 PCI 後早期にステント血栓症を発症したクロピドグレル PM 患者の 1 例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する。

キーワード：ステント血栓症，クロピドグレル poor metabolizer，急性心筋梗塞

はじめに

冠動脈病変に対してステント治療後はステント血栓症予防のために一定期間抗血小板剤を 2 剤内服する。抗血小板剤を正しく内服している症例では，留置 2 年以内のステント血栓症発症率は約 1 % 以下とされている。しかし，クロピドグレルは，CYP 2C19 によって代謝されており，遺伝子型によっては十分に抗血小板作用を得られない例もある¹⁾。今回，PCI 後抗血小板薬 2 剤併用下で早期にステント内血栓症を発症したクロピドグレル耐性患者の 1 例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

【症 例】60歳代 男性

【主 訴】発熱，腹痛

【既往歴】糖尿病，慢性腎不全（CAPD+HD），肝臓

癌（肝切除後），労作性狭心症（PCI 後）

【生活歴】飲酒歴 焼酎500ml/日，喫煙歴 60本/日×35年間

【現病歴】慢性腎不全に対して，血液透析及び腹膜透析を行っている。近医の心エコー検査にて左室心尖部壁運動低下を認めたため，2016年夏頃に近医で冠動脈造影検査が施行された。冠動脈造影検査では，左前下行枝近位部～中間部の高度石灰化を伴う狭窄病変を認め，Rotablator が必要と思われ当院に紹介となった。狭窄病変に対して Rotablator での ablation 後（径1.5→2.0mm），径4.0×30mm の Resolute Integrity ステント（ZES）留置を行った（図1）。当院 PCI 施行1週間後に腹痛，下痢を認め，近医受診し CAPD 腹膜炎と診断された。その際の心電図にて V1－4 に ST 上昇を認め急性心筋梗塞が疑われ当院へ救急搬送された。

【現症】体温 37.9℃，血圧 99/66mmHg，脈拍 98/min，SpO₂ 97%（nasal 4 L），呼吸数24回/分
 心音：整・雑音なし，呼吸音：ラ音聴取せず，腹部：

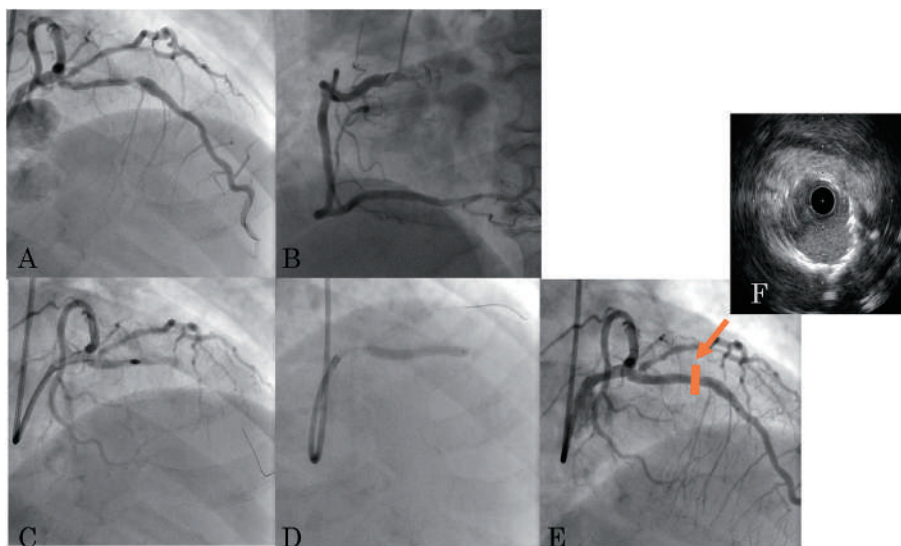


図1 2016年当院での冠動脈インターベンション

- A 左冠動脈中間部に有意狭窄を認める
- B 右冠動脈
- C Roterblater での ablation
- D ZES ステンツ留置
- E 治療後
- F IVUS (血管内エコー) では良好な拡張が得られている

膨満・軟・右下腹部に圧痛を認める，下腿浮腫軽度

【検査】心電図：心拍数 95/分，洞調律．V1－4 に著名な ST 上昇を認める (図2)．

【血液検査】Hb 9.5g/dL, Plt $18.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$, WBC $6110 / \mu\text{L}$, AST 63U/L, LDH 368U/L, CK 1302U/L, BUN 65mg/dL, Cr 11.88mg/dL, Na 126mEq/L, K 2.7mEq/L, Cl 87mEq/L, CRP 36.95mg/dL, FDP 19.6 $\mu\text{g/mL}$, 高感度トロポニン I 1496pg/mL

【心エコー検査】EF 33%, LVDd/Ds 57/48mm, IVC (10mm 呼吸性変動あり), mild-moderate MR, mild TR 32mmHg

左室前壁中隔領域に広範囲な asynergy (+)

【治療および経過】症状・各種検査から CAPD 腹膜炎による敗血症，急性心筋梗塞の合併を疑った．ヘパリン 5000U の静脈投与を行い，緊急冠動脈造影検査を行った．冠動脈造影検査では，1 週間前に留置したステントの血栓閉塞を認めた (図3)．

血行動態が不安定であったため，IABP を挿入後に PCI を行った．病変部の血栓吸引後，バルーン拡張を行い良好な再灌流に成功し，TIMI III にて手技を終了した．Door to Ballon time は 96 分であった．術後引き続き ICU で管理を行い，CAPD 腹膜炎・敗血症に

関しては抗菌剤加療を開始した．低血圧が遷延し，ドブタミンやノルアドレナリン，バソプレシンの持続投与も行った．徐々に全身状態の改善を認め (図4)，カテコラミン離脱が可能となり術後 45 日後に独歩退院が可能となった．

考 察

ZES ステンツ留置後 2 年以内のステント血栓症発症率は 1 % 以下である．しかし，クロピドグレルは，CYP 2 C19 によって代謝されており，遺伝子型によって十分に抗血小板作用を得られない例もある．今回の症例では CYP 2 C19 の遺伝子型は *2 / *3 でクロピドグレル Poor Metabolizer (以下 PM) であった．ステント血栓症発症時に，クロピドグレルの効果が不十分と考え，クロピドグレルからプラスグレルへ抗血小板薬を変更した．抗血小板剤変更後以降，治療後明らかなステント血栓症を認めていない．

クロピドグレル代謝活性を担う遺伝子は *1, *2, *3 が認められている．その中でクロピドグレル代謝活性を持たない遺伝子は *2 や *3 であり，これらをホモで持つ例を PM とされている．アジア・オセアニア

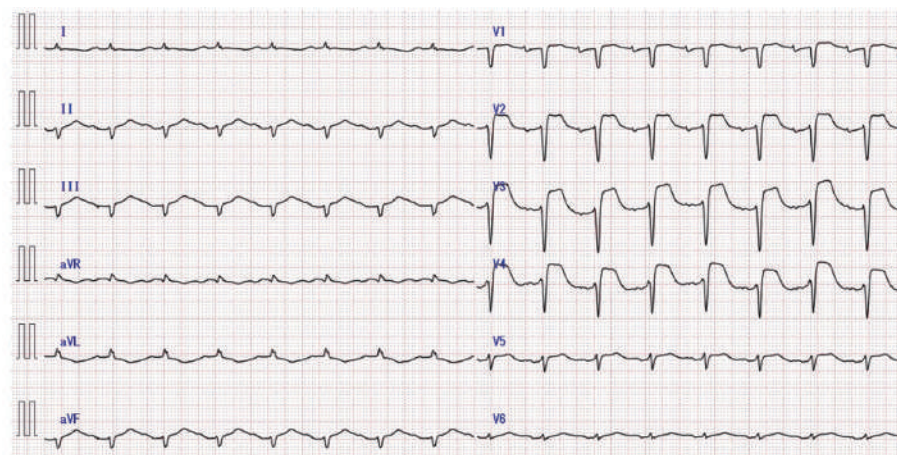


図2 来院時心電図

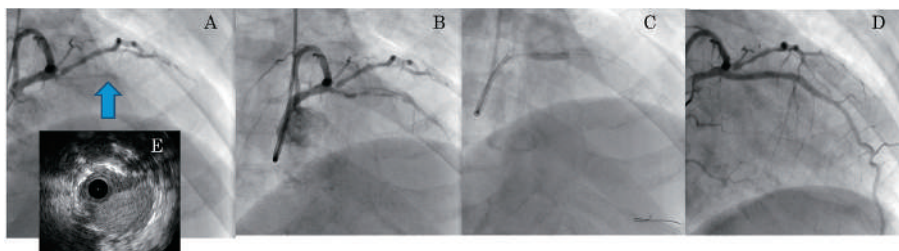


図3 緊急冠動脈インターベンション

- A 左前下降氏の閉塞を認める
- B ガイドワイヤーが通すことに成功
- C バルーン拡張を行った
- D 治療後
- E 3時～8時方向に広範囲に大量の血栓を認める



図4 臨床経過

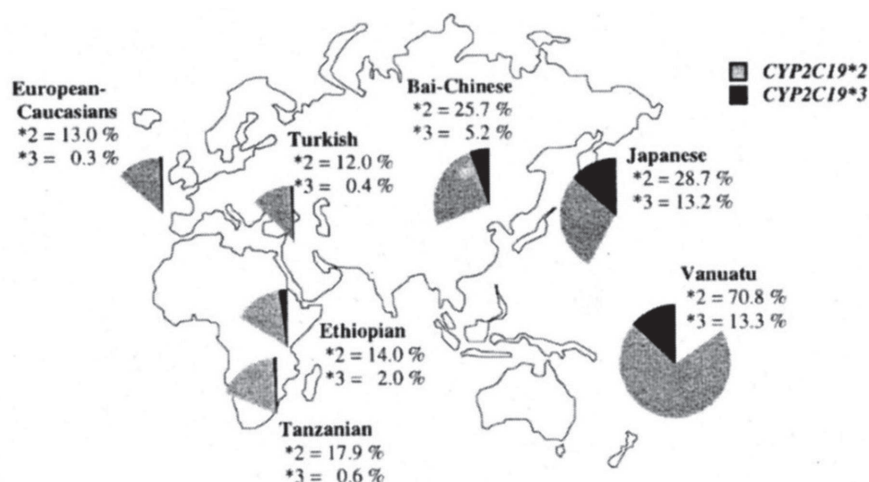


図5 世界におけるクロピドグレル代謝活性を持たない遺伝子型を持つ人の割合^{2), 3)}

地方ではこのPMの割合が世界的に高く、日本人のPMの割合は約19%とされており、世界的に高い割合を占めている^{2)~5)} (図5)。一般的に、クロピドグレルを内服しているPM患者の全例でステント血栓症を発症するわけではない。むしろ一部であり、CYP2C19以外の分子種でも一部代謝されるためである。本症例は、更にCAPD腹膜炎による敗血症に伴う凝固能亢進もステント血栓症の一因であると考えられる。

また、日本人においてはIntermediate Metabolizer (*2/*3をヘテロで持つ例)やPM群ではクロピドグレル内服者はプラスゲレル (エフィエント) 内服者と比較して血小板抑制作用が弱い。Extensive Metabolizer (*1/*1) 群でもプラスゲレル内服者は血小板抑制作用効果発現がクロピドグレル内服者と比較して早いことが報告されている⁶⁾。日本人患者に対して複雑病変のPCI術後抗血小板剤としてクロピドグレルを用いる際は血小板凝集能を測定する方がいいのかもしれない。

結 語

PCI後抗血小板薬2剤併用下で早期にステント内血栓症を発症したクロピドグレル耐性患者の1例を経験した。

日本人の一部にはクロピドグレルの効果が乏しい例がある事を念頭に入れる必要がある。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Doll JA, Neely ML, Roe MT, et al: Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 936-47
- 2) Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al: Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153-67
- 3) Kubota T, Chiba K, Iga T: Frequency Distribution of CYP2C19, CYP2D6, and CYP2C9 Mutant-alleles in Several Different Populations. *Xenobio Metabol And Dispos* 2001; 16: 69-74
- 4) Yamamoto K, Hokimoto S, Chitose T, et al: Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *J cardiol* 2011; 57: 194-201
- 5) Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C¹, Rodrigues-Soares F, et al: Interethnic variation of CYP2C19

alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. Pharmacogenomics J 2016 ; 16 : 113–23
6) Ogawa H, Isshiki T, Kimura T, et al: Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of

platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. J Cardiol 2016 ; 68 (1) : 29–36

A poor metabolizer of clopidogrel with stent thrombosis early after drug-eluting stent implantation despite dual antiplatelet therapy : A case report

Hiroto TAMURA, Koichi KISHI, Shingo KURIMOTO, Koichi YOSHIDA, Saori TONE, Akiho SENO, Hiroya TAKAFUJI, Kohei YONEDA, Tomoko IZUMI, Yohei TOBETTO, Riyo OGURA, Hitoshi MIYAJIMA, Kenichiro YUBA, Takefumi TAKAHASHI, Shinobu HOSOKAWA, Ryuji OTANI, Yoshikazu HIASA

Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital

A 60-year-old man, who was undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis due to chronic renal failure, was started on dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel in 2016, when his coronary angiography (CAG) revealed severe stenosis in the proximal left anterior descending artery. He underwent rotablation followed by zotarolimus-eluting stent implantation. He presented to a nearby hospital with abdominal pain and diarrhea 3 days after treatment. Although peritonitis was suspected, his electrocardiography showed ST elevation and abnormal Q waves in leads V1–4, suggesting an anterior myocardial infarction. He was referred to our hospital for urgent primary coronary intervention (PCI). CAG demonstrated total obstruction of the stent that had been implanted 1 week previously. After aspiration thrombectomy, plain balloon angioplasty was performed under intra-aortic balloon pump support, resulting in TIMI grade 3 flow restoration. Because of stent thrombosis early after PCI despite continuous administration of DAPT, he was suspected to be a poor metabolizer of clopidogrel. Therefore, we decided to change his medication from clopidogrel to prasugrel. His postoperative course was complicated by sepsis due to peritonitis, and he was thus admitted to the intensive care unit for closer observation and treatment. Although hemodynamic instability continued, he was discharged uneventfully 45 days after admission. Since then, he has had no recurrence of stent thrombosis. Herein, we report the case of a patient who suffered stent thrombosis early after stent implantation, probably due to his being a poor metabolizer of clopidogrel.

Key words : stent thrombosis, clopidogrel, poor metabolizer, acute myocardial infarction

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 23:93–97, 2018
