

原著

脳血管内治療後の Delayed Clopidogrel Hyper-response と出血性合併症

Delayed Clopidogrel Hyper-response After Neuroendovascular Therapy Associated with Hemorrhagic Complications

遠藤英樹¹ 片岡丈人² 荻野達也¹ 高平一樹² 山口陽平¹
進藤孝一郎¹ 丸賀庸平¹ 上山憲司¹ 大里俊明¹ 中村博彦¹

1 中村記念病院 脳神経外科

2 北海道大野記念病院 脳神経外科

遠藤英樹 中村記念病院 脳神経外科

札幌市中央区南1条西14丁目

011-231-8555 endo@med.nmh.or.jp

Antiplatelet therapy, Platelet reactivity, Clopidogrel, VerifyNow, Hemorrhagic complication

本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

【目的】脳血管内治療前後における VerifyNow 検査結果の変化と合併症について検討したので報告する。

【方法】2014年6月から2015年6月まで、当院で脳血管内治療を施行した123例のうち、少なくとも術前7日前までにアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による dual antiplatelet therapy (DAPT)を投与し、術後も同薬剤を継続した待機的治療は15例であった。そのうち、治療前と治療後1ヶ月以内の2回、VerifyNow 検査を行った症例を対象とした。VerifyNow 検査結果の変化と合併症について後方視的に検討した。

【結果】13例が対象となった。治療内容は脳動脈瘤コイル塞栓術が5例（ステント併用が4例）、頸動脈ステント留置術が7例、頭蓋内動脈ステント留置術が1例であった。治療前後で Aspirin Reaction Units 値に有意な変化はなかった。治療後、P2Y12 Reaction Units 値は有意に低下した（152 (IQR 126-157) vs 9 (IQR 6-61), $p=0.001$ ）。治療後、8例（61.5%）で出血性イベントを認めた。

【結論】脳血管内治療後に DAPT を継続する場合、遅発性に clopidogrel hyper-response となり、出血性合併症を生じる可能性がある。

緒言

脳血管内治療における抗血栓療法は重要であり、近年ではアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による抗血小板薬2剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）とすることが多い¹⁾。一方、抗血小板薬に抵抗性または過敏性（hyper-response）を

示す症例が存在することが分かっており、それぞれ虚血性合併症、出血性合併症に関与する可能性がある。

脳血管内治療ではステントやフローダイバーターを留置した症例など、術後も DAPT の継続が必要な場合がある。DAPT の継続が長期間になると出血性合併症が問題となってくるが²⁾、その管理については一定の見解がない。脳血管内治療の周術期管理や外来での経過観察において、抗血小板薬の効果を簡便に判定する検査が望まれる。近年、VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA, USA)の有用性が報告されており、抗血小板薬の効果判定を簡便に行うことが可能となった³⁻⁵⁾。

脳血管内治療では治療日の約 1 週間前から抗血小板薬を投与し、効果判定を行う場合は治療前に検査することが多いと思われる。しかしながら、抗血小板薬の効果はその後も一定しているかどうかは不明であり、変動している可能性も考えられる。そこで今回、われわれは脳血管内治療前後にアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による DAPT を投与した症例における VerifyNow 検査結果の変化とそれに伴う合併症について検討したので報告する。

対象と方法

2014 年 6 月から 2015 年 6 月まで、当院で脳血管内治療を施行した 123 例のうち、少なくとも術前 7 日前までにアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による DAPT を投与し、術後

も同薬剤を継続した待機的治療は 15 例であった。そのうち、治療前と治療後 1 ヶ月以内の 2 回、VerifyNow 検査を行った症例を対象とした。

患者背景として、動脈硬化危険因子（高血圧，脂質異常症，糖尿病，喫煙歴）の既往歴を検討した。高血圧は血圧 140/90 mmHg 以上もしくは内服加療歴のあるものと定義した。脂質異常症は総コレステロール値 220 mg/dl 以上もしくは内服加療歴のあるものと定義した。糖尿病は空腹時血糖値 126 mg/dl 以上または随時血糖値 200 mg/dl 以上のいずれかと HbA1c 6.5% 以上もしくは内服加療歴・インスリン治療歴のあるものと定義した。脳血管内治療について、治療手技，使用したステント，ヘパリン総投与量，活性化凝固時間（activated coagulation time: ACT）を検討した。

治療前の VerifyNow 検査は治療前日に行い、治療後は術後 1 週間に施行した。VerifyNow 検査では Aspirin アッセイで Aspirin Reaction Units (ARU) が測定され、P2Y12 アッセイで P2Y12 Reaction Units (PRU), Base, % Inhibition が算出される³⁾。VerifyNow 検査結果の変化と術後 30 日以内の虚血性・出血性合併症について後方視的に検討した。虚血性合併症は症候性の心血管イベントとし、出血性合併症はあらゆる出血性イベントとした。出血性イベントのうち、重篤な出血性合併症は国際血栓止血学会 (International Society of Thrombosis and Hemostasis: ISTH) の基準に準拠して判定した⁶⁾。なお、現時点では VerifyNow は本邦においては保険適応外の検査であるため、院内倫理委員会の承認の上、文書および口頭による十分な説明を行い、文書による同意を取得

した後に施行した。

数値は中央値，四分位範囲 (interquartile range: IQR)で示した。統計解析は Wilcoxon signed rank test で行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析は IBM SPSS Statistics V23 (IBM, Chicago, IL, USA)を用いて行った。

結果

13 例 (平均年齢 66.8 歳，男性 7 例，女性 6 例) が対象となった (Fig. 1)。残りの 2 例は VerifyNow 検査を施行されていなかった。患者背景を Table 1 に示す。既往歴は高血圧 10 例，脂質異常症 8 例，糖尿病 3 例，喫煙歴 6 例 (そのうち現在喫煙 2 例) であった。治療内容は脳動脈瘤コイル塞栓術 5 例 (ステント併用 4 例)，頸動脈ステント留置術 7 例，頭蓋内動脈ステント留置術 1 例であった。使用したステントは、脳動脈瘤コイル塞栓術は Neuroform EZ (Stryker, Fremont, CA, USA)，頸動脈ステント留置術は Precise PRO RX (Cordis, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA)，頭蓋内動脈ステント留置術は Wingspan (Stryker, Fremont, CA, USA)であった。術中のヘパリン投与量は 9000 (IQR 8000-10000)単位であり、ACT 306 (296-330)秒であった。

治療前の VerifyNow 検査の時期は、治療の 1 (1-1)日前であった。アスピリンの内服期間は 8 (7-35)日間であり、総内服用量は 800 (700-3500) mg であった。クロピドグレルの内服期間は 8 (7-23)日間であり、総内服用量は 600 (525-1725) mg であった。治療後

の検査時期は、治療の 8 (6-13) 日後であった。アスピリンの内服期間は 20 (16-41) 日間であり、総内服用量は 2000 (1600-4100) mg であった。クロピドグレルの内服期間は 21 (16-37) 日間であり、総内服用量は 1575 (1200-2775) mg であった。

治療前後の VerifyNow 検査結果を Table 2 に示す。治療前の VerifyNow 検査結果は ARU 407 (395-483), PRU 152 (126-157), % Inhibition 46 (34-56) であった。治療後の VerifyNow 検査結果は ARU 395 (383-440), PRU 9 (6-61), % Inhibition 96 (77-97) であった。治療前後で ARU 値に有意な変化はなかった ($p=0.327$)。治療後、PRU 値は有意に低下し ($p=0.001$)、% Inhibition は有意に増加した ($p=0.001$)。

治療後 8 (6.75-13.5) 日目に 8 例 (61.5%) で出血性イベントを認めた。重篤な出血性合併症はなかったが、8 例で皮下出血を認め、不正性器出血、鼻出血をそれぞれ 1 例ずつで認めた。

経過観察中、虚血性イベントはなかった。

考察

本研究では脳血管内治療前後にアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による DAPT を投与した症例における VerifyNow 検査結果の変化を検討し、治療後に遅れて PRU 値が有意に低下すること (delayed clopidogrel hyper-response) を示した。また、出血性イベントが認められた。著者らの知る限りでは、日本人を対象として同用量の DAPT を継続した場合の VerifyNow 検

査値の変化を検討した研究は本研究が初めてである。

近年、抗血小板薬の効果判定における VerifyNow の有用性が報告されているが、ARU, PRU の基準値については未だ定まっていない。欧米で用いられている ARU の cut off 値 550 や PRU の therapeutic window 95-208 が参考になり得る⁷⁾。しかしながら、日本人を含むアジア人では P2Y₁₂ 阻害薬の代謝酵素の 1 つである CYP2C19 の遺伝子多型が欧米人と異なるなどの問題があり、その指標については今後も検討が必要である^{8,9)}。

脳血管内治療の領域における VerifyNow 検査結果と出血性合併症に関する研究がいくつか報告されている。PRU <60 で出血性合併症が増加することが報告されており、特に脳内出血では PRU <70 という基準も報告されている¹⁰⁻¹³⁾。% Inhibition ≥ 72 や % Inhibition >74 で出血性合併症が増加するという報告もある^{14,15)}。VerifyNow 検査結果の基準値は定まっていないが、PRU 異常低値や % Inhibition 異常高値と出血性合併症は関連があると考えられる。

本研究における治療前の PRU は低値ではなかったが、治療後に有意に低下した (Table 2)。一方、ARU 値は治療前後で著変なく、安定していた (Table 2)。治療後もクロピドグレル 75 mg/day を継続したら遅発性に clopidogrel hyper-response へ転じたという点で同様の報告がある¹⁶⁾。その報告では治療後の VerifyNow 検査は内服 31 日 (中央値) で施行されているが、34 例のうち 20 例 (58.8%) が遅発性に clopidogrel hyper-response (PRU <60) となっており、その 20 例のうち 8 例 (40%) で出血性合併症が起きている。その出

血性合併症には脳内出血 1 例が含まれており、delayed clopidogrel hyper-response は重篤な合併症につながる危険性がある。また、VerifyNow 検査結果により内服用量を調整し、目標値 (PRU 60-240) を目指すという試みも報告されている¹⁷⁾。その報告では、治療日の 17 日前から内服を開始し、治療前に 2 回 (10 日と 17 日) PRU 値を測定して用量を調整している。プロトコルにより 89.3% が目標値に達しているが、治療後 9 日 (中央値) に 62.2% が clopidogrel hyper-response (PRU <60) へ転じていた。本研究では治療後も同用量を継続したが、内服 21 日 (中央値)、治療後 8 日 (中央値) で PRU 低値となり、PRU <60 は 9 例 (69.2%) であった。治療後の clopidogrel hyper-response (PRU <60) の頻度は前述した 2 つの報告と同様であり、また、VerifyNow 検査の時期も同様であった。一方、前述した ADAPT-DES⁷⁾ の基準 (PRU <95) で判定すると、本研究群は全例が術後 clopidogrel hyper-response (PRU <95) となっており、過去の報告より多かった。症例数が少ないことや人種差などが考えられるが、この原因は不明である。

脳血管内治療では治療日の約 1 週間前から抗血小板薬を投与することが多く、本研究でも治療前の VerifyNow 検査はクロピドグレル内服開始から 8 (7-23) 日で施行されていた。治療から 8 (6-13) 日後に再検すると PRU が低値となっていたという本研究の結果 (Table 2) より、クロピドグレル内服開始から 1 週間で治療を施行した場合、治療後に PRU 値は下がり続けている可能性が考えられた。今後、クロピドグレル内服開始からどの時点でプラトーに達するかなど PRU 値の経時的変化を検討する必要がある。経時的変化に関して、

PRASFIT-ACS 試験に参考になり得る研究結果が記載されている¹⁸⁾。クロピドグレル投与群では初回負荷投与量 300 mg を投与され、その後は維持用量 75 mg が投与された。ベースライン、初回負荷投与後 2-4 時間、5-12 時間、冠動脈インターベンション後 4 週、12 週、24 週、36 週、48 週に PRU 値が測定された。PRU 値の経時的変化を示した図を見ると、ベースライン (PRU 325.3 ± 64.4) から経時的に低下し、冠動脈インターベンション後 4 週以降は PRU 200 台で安定している。急性冠症候群という虚血急性期の患者が対象であることや初回負荷投与していることなどには注意を要するが、クロピドグレルは投与開始から約 4 週間で PRU 値が安定する可能性が考えられる。今後、脳血管内治療を施行される患者でも同様であるかどうか検証する必要がある。

本研究では治療後に遅れて PRU が低値となる *delayed clopidogrel hyper-response* が認められた。前述した PRASFIT-ACS 試験のデータから考えると、クロピドグレル内服開始から 4 週間以内に治療を行った場合には治療後にこの現象が起こり得ることになる。しかしながら、全例で PRU 値が下がり続けているわけでもなく、その機序は不明である。全身麻酔や治療の生理学的ストレスによって肝臓でのクロピドグレルの代謝が変化するため、術後に *clopidogrel hyper-response* になるという仮説がある¹⁷⁾。また、独立予測因子を検討した報告もあるが、年齢、性別、Body mass index、喫煙、高血圧、糖尿病、クロピドグレル代謝に影響し得る薬剤 (ステロイド、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、プロトンポンプ阻害薬、スタチン)、血液検査 (クレアチニン、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット) には明らかな因子は認められなかつ

た¹⁷⁾。理論上、クロピドグレル内服開始から約1週間後のPRU値が低い傾向にある症例では delayed clopidogrel hyper-response になる可能性が考えられる。ただし、delayed clopidogrel hyper-response の機序や予測因子は現時点では不明であり、今後、更なる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、症例数が少ないこと、単一施設による後ろ向き研究であることである。当院では原則、術前はアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による DAPT を投与するが、ステントを留置しなかった症例では術後からアスピリン単剤としているため、多くの症例が本研究に組み入れられなかった。次に、全例で術前後に VerifyNow 検査を施行したわけではないことが挙げられる。VerifyNow は現時点では保険適応外の検査であるため、原則、ステント留置を企図した症例で施行した。選択バイアスが術後 clopidogrel hyper-response の頻度 (PRU <60 は過去の報告と同様であったが PRU <95 は高率) に影響した可能性は否定できない。

しかしながら、脳血管内治療後に DAPT を継続する場合、遅発性に clopidogrel hyper-response となる症例が存在する。Delayed clopidogrel hyper-response の検出に VerifyNow 検査は有用であるが、日常診療においては皮下出血の有無などを聴取・診察することが重要である。遅発性に出血性合併症が出現する可能性を念頭に注意深く経過観察することが重要である。

結語

脳血管内治療前後にアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day による DAPT を投与した症例における VerifyNow 検査結果の変化とそれに伴う合併症について検討した。脳血管内治療後に DAPT を継続する場合、遅発性に clopidogrel hyper-response となり、出血性合併症を生じる可能性がある。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) Enomoto Y, Yoshimura S, Sakai N, et al. Current perioperative management of anticoagulant and antiplatelet use in neuroendovascular therapy: analysis of JR-NET1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54: 9-16.
- 2) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740–1745.
- 3) Malinin A, Pokov A, Spergling M, et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: the VERIfy Thrombosis risk ASsessment (VERITAS) study.

Thromb Res 2007; 119: 277-284.

4) Haraguchi K, Miyachi S, Izumi T, et al. Resistance to antiplatelet agents assessed by a point-of-care platelet function test and thromboembolic adverse events in neurointervention. *No Shinkei Geka* 2012; 40: 399-406.

5) Nakagawa I, Wada T, Park HS, et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2014; 59: 761-767.

6) Schulman S and Kearon C on behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-694.

7) Stone GW, Witzenbichler B, Weisz GP, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-623.

8) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 300–307.

9) Nakata T, Miyahara M, Nakatani K, et al. Relationship between CYP2C19 loss-of-function polymorphism and platelet reactivities

with clopidogrel treatment in Japanese patients undergoing coronary stent implantation. *Circ J* 2013; 77: 1436–1444.

10) Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, et al. Last-recorded P2Y12 reaction units value is strongly associated with thromboembolic and hemorrhagic complications occurring up to 6 months after treatment in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 128-135.

11) Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, et al. Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: iii 3-10.

12) Daou B, Starke RM, Chalouhi N, et al. P2Y12 reaction units: effect on hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2016; 78: 27-33.

13) Endo H, Kataoka T, Ogino T, et al. Clopidogrel hyper-response after endovascular treatment. *Jpn J Endovasc Intervent* 2016; 17: 29-33.

14) Goh C, Churilov L, Mitchell P, et al: Clopidogrel hyper-response and bleeding risk in neurointerventional procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 721-726.

15) Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, et al. The roles and

issues of P2Y12 percent inhibition assessed by VerifyNow assay for patients undergoing neurointervention: a prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1830-1836.

16) Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, et al. Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 767-773.

17) Kayan Y, Delgado Almandoz JE, Fease JL, et al. Efficacy of a two-test protocol for achieving a therapeutic response to clopidogrel prior to elective endovascular intracranial aneurysm treatment and an 'induced' postoperative hyper-response. *J Neurointerv Surg* 2016; doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012409. [Epub ahead of print]

18) Nakamura M, Isshiki T, Kimura T, et al. Optimal cutoff value of P2Y12 reaction units to prevent major adverse cardiovascular events in the acute periprocedural period: post-hoc analysis of the randomized PRASFIT-ACS study. *Int J Cardiol* 2015; 182: 541-548.

Figure 1 Flow diagram of patient selection

Table 1 患者背景

Table 2 VerifyNow 検査結果の変化

ARU: Aspirin Reaction Units; PRU: P2Y12 Reaction Units

Table 1

患者背景

	Patients (n=13)
Age (years), mean	66.8
Male, n (%)	7 (53.8)
Hypertension, n (%)	10 (76.9)
Dislipidemia, n (%)	8 (61.5)
Diabetes, n (%)	3 (23.1)
Smoking, n (%)	6 (46.2)
Endovascular procedures, n (%)	
Coil embolization of intracranial aneurysm	5 (38.5)
Carotid artery stenting	7 (53.8)
Angioplasty and stenting for intracranial atherosclerosis	1 (7.7)

Table 2 VerifyNow検査結果の変化

	Initial	Follow-up	p value
ARU	407 (395-483)	395 (383-440)	0.327
PRU	152 (126-157)	9 (6-61)	0.001
% Inhibition	46 (34-56)	96 (77-97)	0.001

