

1) 論文種別

原著

2) 論文タイトル

術前血小板凝集能補正の初期経験

3) 全員の著者名

金丸 拓也^{1,2}、吉村 紳一¹、高木俊範¹、別府幹也¹、木村 和美²
Takuya Kanamaru^{1,2}, Shinichi Yoshimura¹, Toshinori Takagi¹, Mikiya
Beppu¹, Kazumi Kimura²

4) 著者全員の所属施設・部署（論文が執筆された所属）

¹ 兵庫医科大学 脳神経外科

² 日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

¹Department of Neurosurgery, Hyogo college of Medicine, Hyogo,
Japan

²Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine,
Nippon Medical School, Tokyo, Japan

5) 連絡著者の氏名・連絡先

氏名：金丸拓也

所属：日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

住所：東京都文京区千駄木 1-1-5

電話：03-3822-2131

メール：shimotaku@nms.ac.jp

Address correspondence to:

Takuya Kanamaru, MD, PhD

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine,
Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603,
Japan

Telephone: +81-3-3822-2131; Fax: +81-3-3822-4865

E-mail address: shimotaku@nms.ac.jp

6) キーワード 5 個以内

prasugrel, poor metabolizer, clopidogrel, platelet aggregation test,
endovascular treatment

7) 宣言

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。

【要旨】

目的：血管内治療の虚血合併症予防に抗血小板薬を用いる事が多いが、薬剤低反応例が報告されている。我々は以前より血小板凝集能を基に術前に抗血小板剤の調整を行ってきた。本研究の目的は血小板凝集能検査に基づく抗血小板薬の調整と周術期合併症との関連を検討することである。

方法：対象は2015年10月～2016年12月に待機的に血管内治療を行った146例で、全例に2週間前よりアスピリン100mgとクロピドグレル75mgを投与し血管内治療1～2日前に血小板凝集能を測定した。アスピリン低反応例にはシロスタゾールを追加し、クロピドグレル低反応例はprasugrelへ薬剤を変更し、翌朝に血小板凝集能を再検した。

結果：初回検査では、アスピリン低反応52例(35.6%)、クロピドグレル低反応57例(39.0%)と既報告より多かった。抗血小板薬調整後、アスピリン低反応31例(21.2%)、クロピドグレル低反応20例(13.7%)と有意に減少した($p=0.012$, <0.0001 , 各々)。抗血小板薬関連周術期虚血合併症は5例(3.4%)であり、従来の報告(4.6%)より少なかった。

結論：血小板凝集能検査を元にした抗血小板薬に対する低反応例は過去の報告より多かったが、薬剤調整によって有効域に調整されていた。血小板凝集能検査に基づく薬剤調整は周術期合併症予防に有効な可能性があり、更なる検討が必要である。

【緒言】

頸動脈ステント留置術や脳動脈瘤コイル塞栓術などの脳血管内治療において、周術期の虚血性合併症を予防するため、抗血小板剤 2 剤併用療法 (Dual antiplatelet therapy: DAPT) が行われることが一般的となっている。しかし、本邦を含む東アジア人では欧米人と比較し、クロピドグレル不応例が多く^{1,2)}、虚血性合併症との関連が懸念されている。実際、脳血管内治療における血栓塞栓症が、クロピドグレル不応例で有意に多かったと報告されている³⁾。抗血小板薬に対する不応性への対応策として、クロピドグレル不応例では脳血管内治療前のアスピリン 300mg への増量やシロスタゾール 200mg の追加が虚血合併症を有意に減らしたとの報告⁴⁾や、プラスグレルへの変更が有効だったとの報告^{5,6)}がある。

このように抗血小板薬に対する低反応性と周術期虚血性合併症の関係が報告され、抗血小板薬に対する低反応性に対して様々な対応策が試みられているが、未だにどのような対処をするべきであるか、明確な答えは存在しない。本研究の目的は、我々が以前より行ってきた、血小板凝集能検査を元にした抗血小板薬に対する低反応性に対する薬剤調整法と、周術期合併症との関連を明らかにすることである。

【対象と方法】

2015年10月1日～2016年12月31日の期間に当院で待機的に脳血管内治療を行った連続146例(平均65±11歳、女性95例(65.1%))を対象とし、後ろ向きに検討を行った。治療の内訳は、脳動脈瘤コイル塞栓術46例(31.5%)、ステントアシストコイル塞栓術43例(29.5%)、フローダイバーター留置術20例(13.7%)、頸動脈ステント留置術37例(25.3%))であった。

当院では、以前より待機的に脳血管内治療を予定している患者に対して、手術2週間前よりアスピリン 100mg とクロピドグレル 75mg による

DAPT を行い、手術 2 日前又は前日に、凝集惹起物質として collagen (終濃度 2.0 μ g/ml、5.0 μ g/ml)、adenosine diphosphate (ADP) (終濃度 1.0 μ M、10.0 μ M) を用いて、MCM ヘマトレーサー 712 (東京光電、東京、日本) にて透過光検出による比濁法で血小板凝集能を測定し、薬剤調整を行っている。血小板凝集能の判定は、二濃度の凝集惹起物質を用いて得られた凝集能曲線の曲線下面積により抗血小板療法効果を簡易的に判定する凝集曲線下面積 9 クラス分類⁷⁾に基づき、クラス 1~3 を亢進例、クラス 4~6 を適正例、クラス 7~9 を不応例とした (Figure 1)。

亢進例および適正例にはそのまま DAPT を継続し (D 群)、aspirin 不応例 (collagen Class: 7-9) には cilostazol 200mg 追加による TAPT (Triple Antiplatelet Therapy, T 群)、clopidogrel 不応例 (ADP Class: 7-9) には prasugrel への変更 (20mg の loading dose を投与し、翌日より 3.75mg/日 の maintenance dose、P 群) を行い、翌朝に血小板凝集能を再検した (Figure 2)。なお、aspirin および clopidogrel 両剤不応例には、より class の高い方への介入を行った。(collagen class > ADP class の

場合、T群へ含め、collagen class < ADP class の場合、P群へ含め
た)。D群(81例)、T群(26例)、P群(39例)の間の周術期合併症を後ろ
向きに比較検討した。

本研究の主要評価項目を、抗血小板剤に関連した周術期合併症と規
定した。本研究には対照となる抗血小板薬の未変更群が存在しないた
め、周術期合併症を本邦で過去に行われた全国調査(JR-NET)⁸⁾と比較
するため、JR-NETと同様の主要評価項目を設定した。すなわち、本研究
の主要評価項目は、穿刺部の皮下血腫や仮性動脈瘤、動脈穿孔によ
る瘤破裂やくも膜下出血など明らかな手技による合併症を除外した『抗
血小板薬に関連した合併症』と定義した。周術期合併症の内、虚血性
合併症は画像上の無症候性脳梗塞は含まず症候性の虚血性病変のみ
と規定し、出血性合併症については、TIMI出血基準の『significant
bleeding』を基準とした。

統計学的解析は、JMP® 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い
て行った。各群における差異は、Tukey-Kramer の HSD 検定によって有
意差を検討した。比率の比較には Fisher の正確検定を行い、 $p < 0.05$ を

統計学的に有意差があった。

【結果】

補正前の血小板凝集能検査では、aspirin 不応例 (collagen class: 7-9) は 52 例 (35.6%)、clopidogrel 不応例 (ADP class: 7-9) は 57 例 (39.0%) であったが、薬剤補正により、collagen class: 7-9 は 31 例 (21.2%)、ADP class: 7-9 は 20 例 (13.7%) と有意に減少した (collagen $P=0.012$, ADP $P<0.0001$; Figure 3)。

D 群、T 群、P 群の 3 群間で、年齢 ($P=0.94$)、性別比 ($P=0.23$)、術式 ($P=0.31$)、麻酔方法 ($P=0.30$)、既往歴 (高血圧 ($P=0.39$)、糖尿病 ($P=0.45$)、脂質異常症 ($P=0.77$))、喫煙歴 ($P=0.41$)、抗凝固薬の併用 ($P=0.67$) に関しては、いずれも有意差を認めなかった (Table 1)。

主要評価項目 (抗血小板薬に関連した周術期合併症) は、虚血性合併症が 5 例 (3.4%)、出血性合併症が 3 例 (2.1%) であった。虚血性合併症の内訳は、症候性脳梗塞が 3 例 (2.1%)、網膜中心動脈閉塞症が 1 例 (0.7%)、一過性黒内障が 1 例 (0.7%) であった。出血性合併症の内訳は、3 例とも消化管出血であった (Table 2)。抗血小板剤に関連した周術

性合併症の発生は、3群間での有意差を認めなかった。

虚血性合併症を生じた5例に関しては、補正後のADPおよびCollagenはともにClass4-6に属していた(Table 3)。一方で、出血性合併症はClass 1-3において高率であったが、有意差は認めなかった。周術期合併症と術式(Table 4)との間に、有意な関連は認めなかった。

【考察】

脳血管内治療における周術期の虚血性合併症予防のため、抗血小板薬の投与が推奨されている。特に、頸動脈ステント留置術^{9,10)}やステント併用コイル塞栓術¹¹⁻¹³⁾、flow diverter留置術¹⁴⁾においてはDAPTが有用とされており、一般的にアスピリンとチエノピリジン系(最近は副作用の少ないクロピドグレルが第一選択)が用いられることが多い。

クロピドグレルは、殆どが肝臓のCYP2C19によって代謝され活性型となり抗血小板作用を発揮するため、CYP2C19の遺伝子多型によってその効果が異なる。CYP2C19代謝不全型の割合は、欧米人の3-5%に対して日本を含む東アジア人では12-23%と高値であるため¹⁵⁾、クロピドグレル

不応例が多いと報告されている^{1,2)}。

今回の検討では、クロピドグレル不応例 (ADP class 7-9) は 39.0% にのぼり、過去の報告よりも多かった。しかし、プラスグレルへの変更によって ADP class 7-9 の症例は 13.7% まで有意に低下させることができている (Figure 3A)。

アスピリン不応例に関しては、単に COX-1 の問題ではなく、糖尿病の合併や腸管からの吸収率、ほかの薬剤との相互作用など、様々な要因が関係しているといわれている。本研究では、アスピリン不応例は 35.6% に認められたが、過去の報告では、—頻度は 5.2~60% と報告によって大きく異なっている。不応例に対しては、アスピリンの増加のみでは無効であり、他剤の併用を勧める報告がある¹⁶⁾。今回の検討でも、シロスタゾールの追加によって collagen class 7-9 の症例は、21.2% まで有意に低下させることができている (Figure 3B)

新規チエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレルは、クロピドグレルと同様にプロドラックではあるが、プラスグレルは複数の CYP で活性化されるため、CYP2C19 の遺伝子多型による血小板凝集能への影響が少ない

と言われている¹⁷⁾。—プラスゲレル—は 60mg の loading dose と 10mg の maintenance dose で用いられることが標準的だが、日本人を対象に行われた無作為化試験において、20mg の loading dose と 3.75mg の maintenance dose では、クロピドグレルと比較して PCI での虚血性合併症および出血性合併症は同程度だった¹⁸⁾。これらのことから、プラスゲレルは PCI において日本でも 20mg の loading dose と 3.75mg の maintenance dose で広く使用されるようになってきている。

以前より、冠動脈疾患における経皮的冠動脈形成術 (PCI) ではクロピドグレル不応例において虚血性合併症が多いことが報告されている¹⁹⁻²¹⁾。また、PCI を施行した急性冠症候群患者において、クロピドグレルと比較してプラスゲレルは虚血性イベントを抑制したが、致死性的出血を含む大出血のリスクが上昇したとの報告があったが²²⁾、そのサブ解析において、クロピドグレル不応例に限っては、プラスゲレルは虚血イベントを抑制し、出血リスクも上昇させなかった²³⁾。クロピドグレル不応例に対して、クロピドグレルの増量やプラスゲレルへの変更で PCI の合併症を減らせるかどうかを検討されたが、2つの無作為化試験で有効性は認められなかった^{24,25)}。

脳血管内治療でもプラスグレルを使用した報告が散見されるようになってきている^{5,6)}。一方で、アスピリンとプラスグレルの併用は、アスピリンとクロピドグレルの併用と比較して出血性合併症を有意に増加させたとの研究²⁶⁾もある(19.4% vs 3.6%)。過去の報告によると、クロピドグレル不応例に対する脳血管内治療では、血栓性合併症が16.7~17.4%にも上ると言われているが^{3,27)}、適切な薬剤変更によって2.7%まで減少させることができている²⁷⁾。

本研究では、抗血小板剤に関連した周術期合併症は、虚血性合併症が5例(3.4%)、出血性合併症が3例(2.1%)のみであった。—JR-NET1&2(未破裂脳動脈瘤に限る)では、虚血性合併症が4.6%、出血性合併症が2.0%であった⁸⁾。同一条件ではないため直接の比較はできないが、薬剤調整により出血性合併症を増やすことなく虚血性合併症を予防できた可能性がある。

ただし、今回、虚血性合併症を生じた5例に関しては、補正後のADPおよびCollagenとともにClass4-6に属しており(Table 3)、薬剤調整後の

不応例に多いわけではなかった。対象期間内に、薬剤調整後にも不応症であったため治療自体が延期となった症例が存在すること、また不応例に対する非介入群が設定されていないため、不応例はあくまで少数であり、虚血性合併症を正しく評価できていない可能性が存在する。

一方で出血性合併症は、Class 1-3において高率であった。対象期間内に、亢進例であるため治療自体が延期となった症例が存在すること、またClass 1-3の亢進例は非常に少数であることから、統計学的な評価が困難であるが、亢進例では出血性合併症が増える可能性が示唆され、大規模臨床試験での追加検討が必要である。

本研究のlimitationとして、単施設の後向き観察研究のため症例数が多くはなく、かつ合併症を起こした症例も少ないため、合併症に関する検討において統計学的な有意差を検出することには限界がある。2つ目の限界としては、不応例に対し全例に薬剤調整をしているため、薬剤調整をしなかった群(対照群)が設定されていないことである。その結果、本研究のみで薬剤調整の有効性を直接検証することはできず、背景の異なる過去の報告との合併症の割合の差を比較するに留まっている。これらの問題を解決し、

真に術前血小板凝集能検査に基づいた抗血小板剤薬剤調整の有効性を検討するためには、薬剤調整を行わない群を対照とした、より大規模な比較対照試験が必要である。

【結語】

今回、血小板凝集能検査を元にした各薬剤に対する低反応例は従来の報告より多かったが、薬剤調整によって血小板凝集能は良好に制御されていた。本研究における、手技によらない合併症の割合は以前の報告より低いことから、血小板凝集能を元にした薬剤調整は、周術期合併症の減少に寄与する可能性がある。血小板凝集能を元にした抗血小板薬調整による周術期合併症に与える効果を検証するためには、大規模なランダム化比較試験が必要である。

【利益相反開示】

筆頭著者および共著者全員は、本研究に関する利益相反はない。

【文献】

- 1) Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al.: Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J* 2009; 73: 1498-1503.
- 2) Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al.: Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958.
- 3) Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al.: Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications on patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 716-720.
- 4) Hwang G, Hnh W, Lee JS, et al.: Standard vs Modified Antiplatelet Preparation for Preventing Thromboembolic Events in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity Undergoing Coil Embolization for an Unruptured Intracranial Aneurysm: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2015; 72: 764-772.
- 5) Stetler WR, Chaudhary N, Thompson BG, et al: Prasugrel is effective and safe for neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 332-336.
- 6) Arimura K, Imamura H, Sakai C, et al.: Safety and Efficacy of Prasugrel with Endovascular Treatment for Unruptured Cerebral Aneurysm. *JNET* 2017; 11: 553-557.
- 7) 目黒嵩, 志賀久仁子, 高山成伸, 他: Aggregation size(凝集面積)解析法を取り入れた新しい血小板凝集能検査の有用性. *臨床検査機器・試薬* 1993; 16: 1307-1312.

- 8) Shigematsu T, Fujinaka T, Yoshimine T, et al.: Endovascular Therapy for Asymptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms: JR-NET and JR-NET2 Findings. *Stroke* 2013; 44: 2735-2742.
- 9) McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al.: The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 522-527.
- 10) Dalainas I, Nano G, Bianchi P, et al.: Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 519-521.
- 11) Mocco J, Fargen KM, Albuquerque FC, et al.: Delayed thrombosis or stenosis following enterprise-assisted stent-coiling: is it safe? Midterm results of the interstate collaboration of enterprise stent coiling. *Neurosurgery* 2011; 69: 908-913.
- 12) Rossen JD, Chalouhi N, Wassef SN, et al.: Incidence of cerebral ischemic events after discontinuation of clopidogrel in patients with intracranial aneurysms treated with stent-assisted techniques. *J Neurosurg* 2012; 117: 929-933.
- 13) Hwang G, Kim JG, Song KS, et al.: Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy. *Radiology* 2014; 273: 194-201.
- 14) Skukalek SL, Winkler AM, Kang J, et al.: Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the

- pipeline embolization device: a review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 58-65.
- 15) Goldstein JA: Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-355.
- 16) 高野勝弘, 尾崎由基男: 抗血小板療法のモニタリングと薬剤抵抗性. *脳卒中* 2008; 30: 953-959.
- 17) Angiolillo DJ, Capranzano P: Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008; 156: S10-S15.
- 18) Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al.: Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78: 1684-1692.
- 19) 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.
- 20) Sawada T, Shinke T, Shite J, et al.: Impact of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J* 2011; 75: 99-105.
- 21) Nishio R, Shinke T, Otake H, et al.: Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J*

2012; 76: 2348–2355.

22) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.

23) Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, et al.: Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1678-1684.

24) Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al.: Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.

25) Trenk D1, Stone GW, Gawaz M, et al.: A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159-2164.

26) Akbari SH, Reynolds MR, Kadkhodayan Y, et al.: Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 337-343.

27) Adeeb N, Griessenauer CJ, Foreman PM, et al.: Use of Platelet

Function Testing Before Pipeline Embolization Device Placement: A Multicenter Cohort Study. *Stroke* 2017; 48: 1322-1330.

28) ヘマトレーサーは血小板凝集能検査の代名詞！http://www.tokyokoden.com/img/pdf/K09502_LMS712omote.pdf (アクセス日:2017年5月23日)

【図表の説明】

Figure 1: The classification of platelet aggregation²⁸⁾

二濃度の凝集惹起物質を用いて得られた凝集能曲線の曲線下面積パターンに基づき、9クラスに分類する。クラス1~3を亢進例、クラス4~6を適正例、クラス7~9を不応例とした。

Figure 2: Flow diagram of correction of antiplatelet agent

※1: TAPT (aspirin 100mg + clopidogrel 75mg + Cilostazol 200mg)

※2: aspirin 100mg + prasugrel 20mg (loading dose) → aspirin 100mg + prasugrel 3.75mg (maintenance dose)

CC: collagen class, AC: ADP class

Figure 3: The ratio of the classes of platelet aggregation

抗血小板剤不応例に対する薬剤調整前後での血小板凝集能の変化

(A)ADP、(B)collagen

Table 1 Demographic and cerebrovascular characteristics of the study population

	Total (n=146)	Group D (n=81)	Group T (n=26)	Group P (n=39)	P value
Age (y.o.)	65±11	65±12	66±9	67±11	0.94
Sex (female)	95 (65.1%)	52 (64.2%)	14 (53.8%)	29 (74.4%)	0.23
Procedure					0.31
CE	46 (31.5%)	28 (34.6%)	7 (26.9%)	11 (28.2%)	
SACE	43 (29.5%)	26 (32.1%)	5 (19.2%)	12 (30.8%)	
FDP	20 (13.7%)	9 (11.1%)	3 (11.5%)	8 (20.5%)	
CAS	37 (25.3%)	18 (22.2%)	11(42.3%)	8 (20.5%)	
Anesthesia					0.30
General	76 (52.1%)	44 (54.3%)	10 (38.5%)	22 (56.4%)	
Local	70 (47.9%)	37 (45.7%)	16 (61.5%)	17 (43.6%)	
Past History					
HT	83 (56.8%)	42 (51.9%)	16 (61.5%)	25 (64.1%)	0.39
DM	22 (15.1%)	11 (13.6%)	6 (23.1%)	5 (12.8%)	0.45
DL	65 (44.5%)	36 (44.4%)	13 (50.0%)	16 (41.0%)	0.77
Smoking	58 (39.7%)	35 (43.2%)	11 (42.3%)	12 (30.8%)	0.41
Combined with AC	12 (8.2%)	8 (9.9%)	2 (7.7%)	2 (5.1%)	0.67

CE: coil embolization, **SACE:** stent-assisted coil embolization, **FDP:** flow diverter placement, **CAS:** carotid artery stenting, **HT:** hypertension, **DM:** diabetes mellitus, **DL:** dyslipidemia, **AC:** anticoagulant

Table 2 Antiplatelet drug-related perioperative complications

	Total (n=146)	Group D (n=81)	Group T (n=26)	Group P (n=39)	<i>P</i> value
Ischemic Complication	5 (3.4%)	2 (2.5%)	1 (3.8%)	2 (5.1%)	0.748
symptomatic stroke	3 (2.1%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (5.1%)	0.266
CRAO	1 (0.7%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.668
amaurosis fugax	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (3.9%)	0 (0.0%)	0.098
Hemorrhagic Complication*					
gastrointestinal bleeding	3 (2.1%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (5.1%)	0.266

* Based on “significant bleeding” in the TIMI criteria

CRAO: central retinal artery occlusion

Table 3 The relation between antiplatelet drug-related complications and platelet aggregation after modification of antiplatelet agent

ADP	Total (n=146)	class 1-3 (n=4)	class 4-6 (n=113)	class 7-9 (n=20)	N.D. (n=9)	P value
Ischemic complications	5 (3.4%)	0 (0.0%)	5 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.455
Hemorrhagic complications	3 (2.1%)	1 (25.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.670
Collagen	Total (n=146)	class 1-3 (n=7)	class 4-6 (n=99)	class 7-9 (n=31)	N.D. (n=9)	P value
Ischemic complications	5 (3.4%)	0 (0.0%)	5 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.265
Hemorrhagic complications	3 (2.1%)	1 (14.3%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.501

N.D.: not determined

Table 4 The relation between antiplatelet drug-related complications and procedures

	CE (n=46)	SACE (n=43)	FDP (n=20)	CAS (n=37)	<i>P</i> value
Ischemic Complication	0 (0.0%)	2 (4.6%)	1 (5.0%)	2 (5.4%)	0.274
symptomatic stroke	0 (0.0%)	2 (4.6%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0.163
CRAO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.429
amaurosis fugax	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	0.429
Hemorrhagic Complication*					
gastrointestinal bleeding	0 (0.0%)	1 (2.3%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0.081

CE: coil embolization, **SACE:** stent-assisted coil embolization, **FDP:** flow diverter placement, **CAS:** carotid artery stenting,

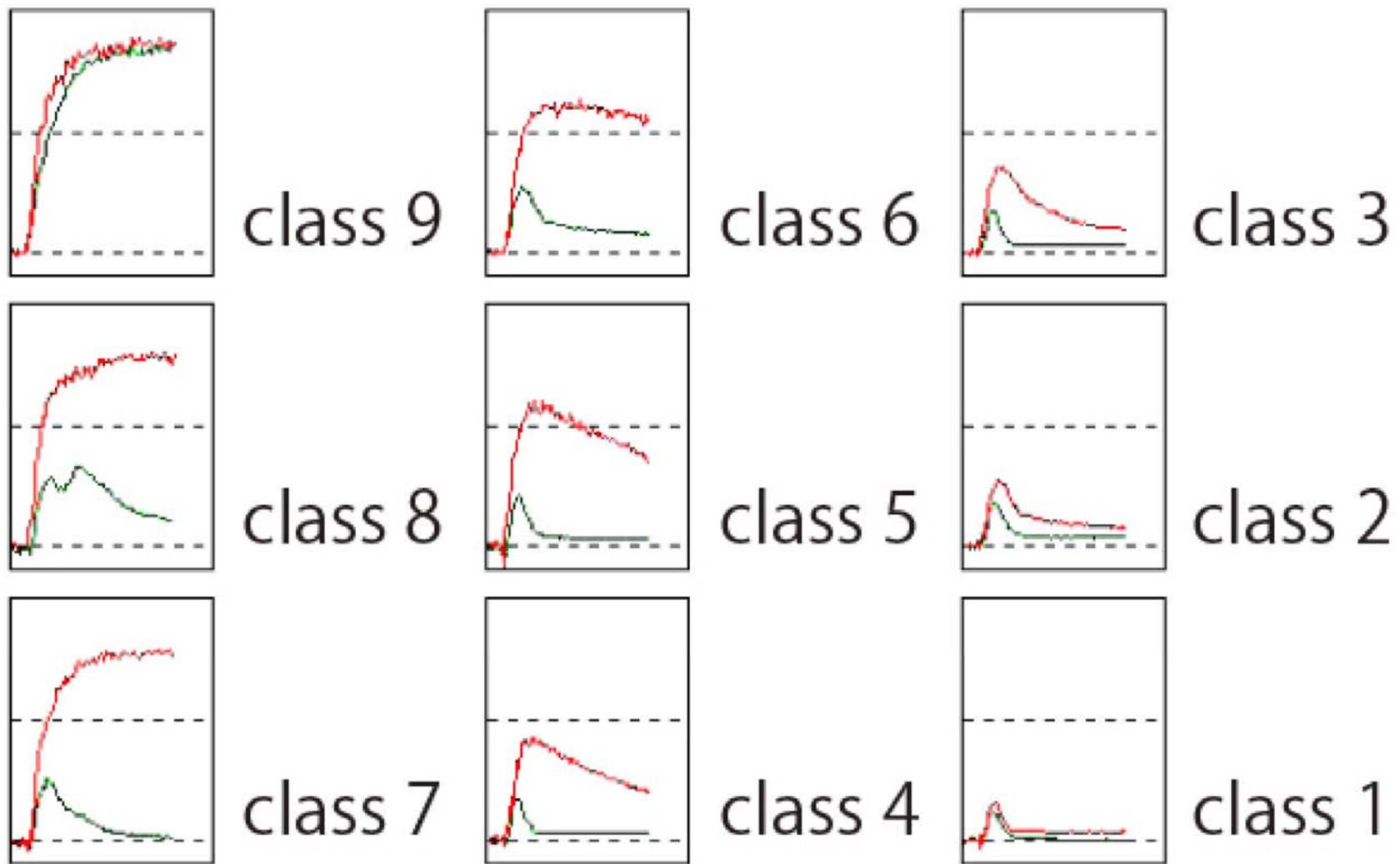


Fig.1

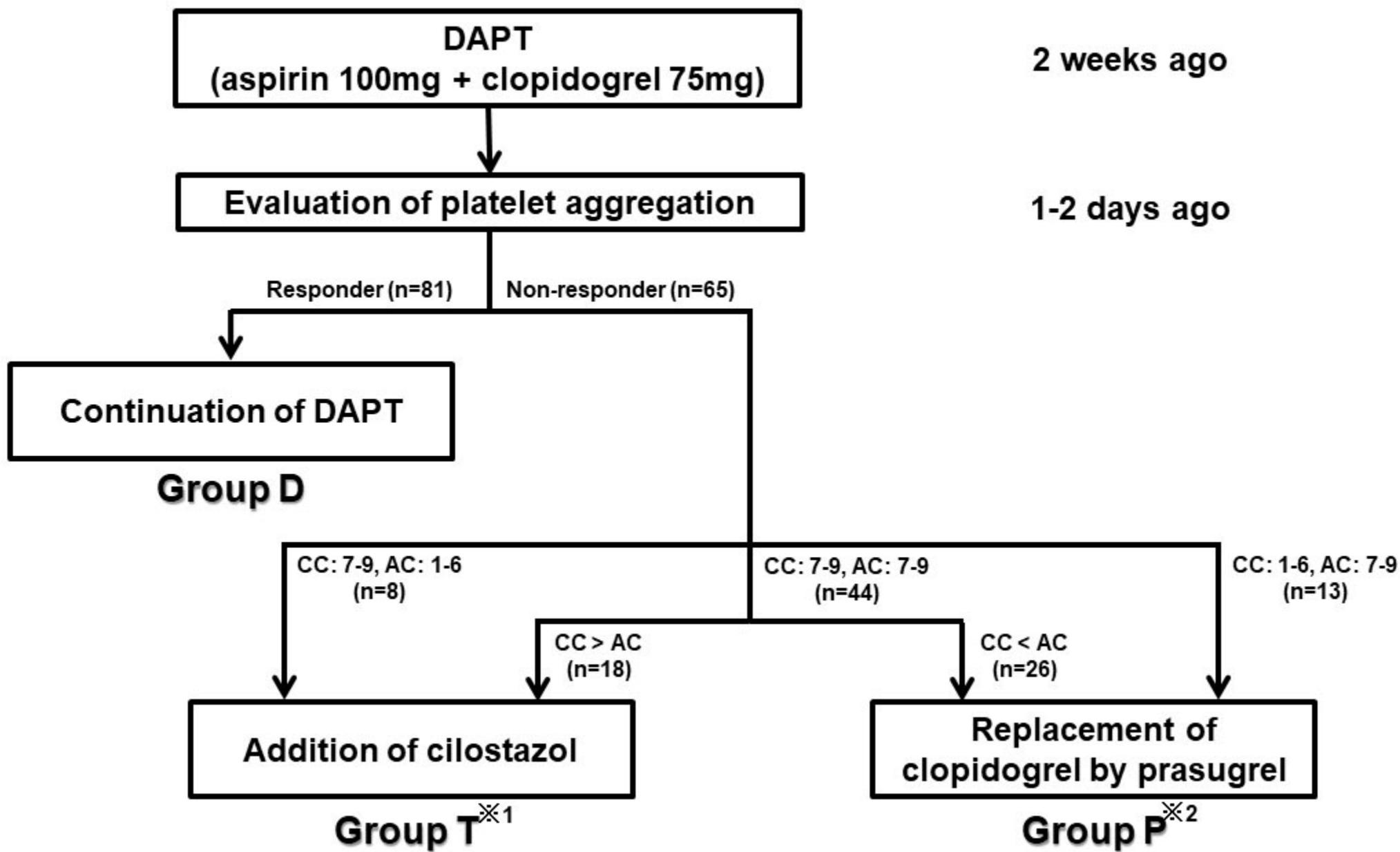


Fig.2

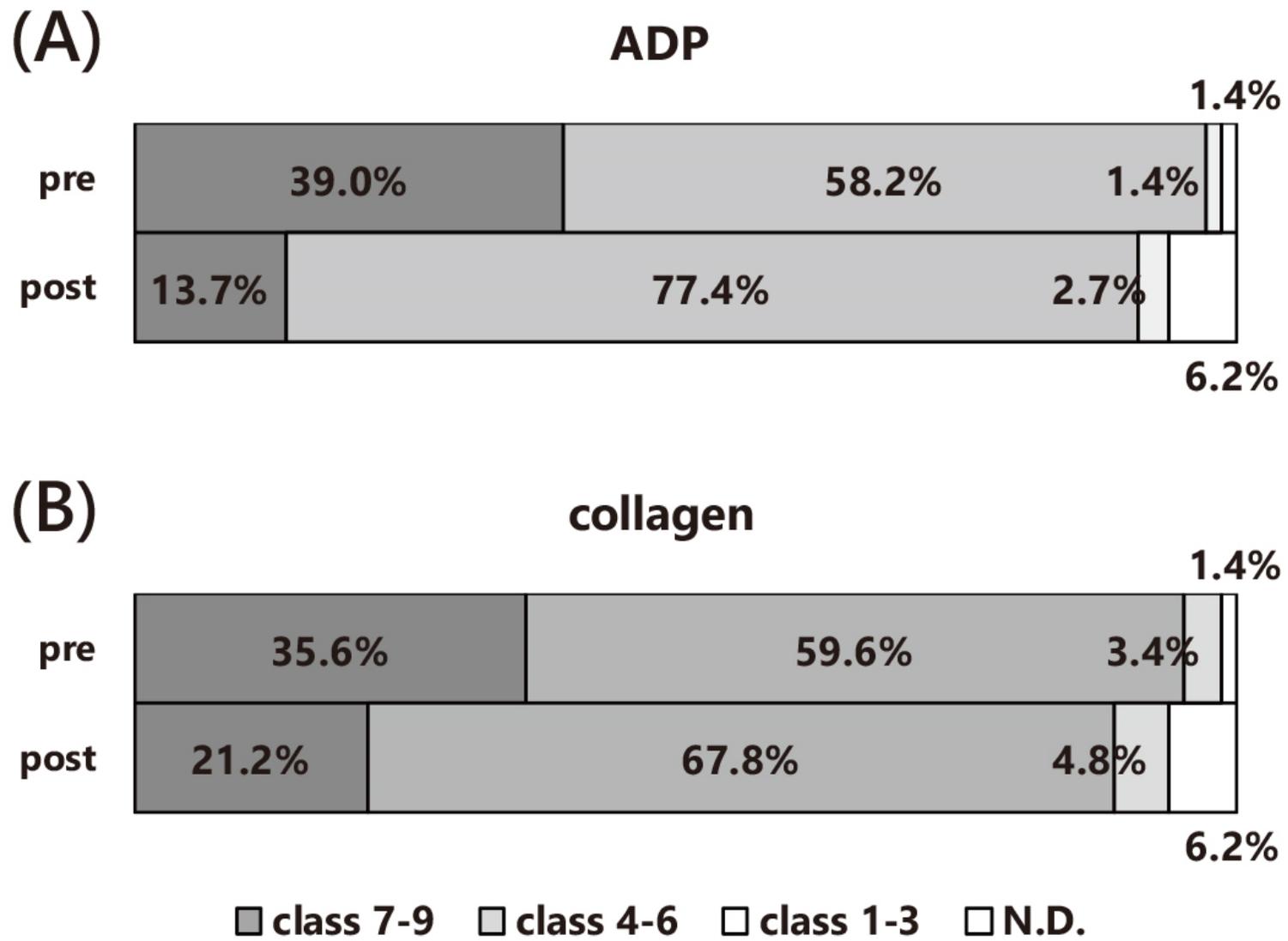


Fig.3