

原著

脳血管内治療におけるヘマトレーサーZENを用いた周術期血小板凝集能検査の初期経験

小川正太郎、佐藤大介、大垣福太郎、虎澤誠英、藤本蒼、齋藤浩史、鈴木健也、太田貴裕

東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科

連絡先

小川正太郎 Shotaro Ogawa

東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科

住所：東京都府中市武蔵台 2-8-29

電話番号：042-323-5111

Mail: brachiocephalic.t.gm@gmail.com

キーワード

Neuroendovascular Therapy, Platelet aggregation test, Clopidogrel, Hematracer ZEN, Flow diverter stent

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。

脳血管内治療におけるヘマトレーサーZENを用いた周術期血小板凝集能検査の初期経験

【和文要旨】

「目的」脳血管内治療の周術期抗血小板療法の薬効評価法として、新規血小板凝集能検査法ヘマトレーサーZEN(DSメディカル, 東京都, 日本, 以下HTZ)初期経験を報告する。

「方法」2019年6月~2020年6月に施行した脳血管内治療のうち、アスピリン(ASA)81mgとクロピドグレル(CLP)75mgを内服し待機的に治療した連続42例につき、HTZを用いて周術期血小板凝集能を評価した。

「結果」全例で血小板凝集能を評価できた。術前検査ではCLPの薬効不足判定が1例(2.4%)、至適判定が16例(38.1%)、軽度過剰判定が10例(23.8%)、高度過剰判定が15例(35.7%)であった。20例で術後再評価を行い、術前薬効不足であった1例はCLPをプラスグレルに変更、高度過剰の7例はCLPの減量を行い、全例が至適範囲に到達した。術前に至適もしくは軽度過剰であった12例は内服を変更しなかったが、うち4例で薬効の過剰化を認めCLPの減量を要した。術後症候性脳梗塞や頭蓋内出血は認めなかった(平均観察期間11か月, 4-16か月)。

「結論」HTZを用いた血小板凝集能検査は簡便安価に施行することができ、抗血小板薬の調整に利用可能であったが、検査の有用性評価のためには今後の症例の蓄積が必要である。

【緒言】

脳血管内治療周術期において、塞栓性合併症予防に抗血小板薬を使用することが一般的である。^{1,2)}治療の1-2週間前から抗血小板薬2剤の内服(Dual antiplatelet therapy, 以下DAPT)を開始することが一般的であるが、使用頻度の高いアスピリン(Acetylsalicylic acid, 以下ASA)やクロピドグレル(Clopidogrel, 以下CLP)については血小板機能抑制効果に個人差があることが知られている。^{3,4,5)}

抗血小板薬に対する過反応性は出血性合併症と関係し、⁶⁾抵抗性は塞栓性合併症と関係するとされ、⁷⁾術前の血小板凝集能検査は重要である。また内服開始後に徐々に薬効が過剰化していくことも知られてきた。^{8,9)}特に大型動脈瘤に対する血流改変ステント(Flow Diverter, 以下FD)を用いた治療では長期のDAPT継続が推奨され、血小板凝集能の定期的なモニタリングによる合併症予防が必要とされる。¹⁰⁾

ヘマトレーサーZEN(DSメディカル, 東京都, 日本, 以下HTZ)は、細口吸引圧(Screen Filtration Pressure, 以下SFP)法を用いて血小板凝集能を評価する新規機器である。比較的簡便に検査が可能でLTA法との高い相関があるが、^{11,12)}脳血管内治療における抗血小板薬の調整に使用された報告はない。脳血管内治療の周術期抗血小板療法薬の薬効評価法として、HTZを用いた初期経験を報告する。

【対象と方法】

2019年6月~2020年6月に当院で施行した脳血管内治療のうち術前にDAPT(ASA+CLP)を導入した連続42症例を対象とした。患者の平均年齢は 62.4 ± 12.6 歳で女性が27名(64.3%)であった。スタチン製剤およびエイコサペンタエン酸(Eicosapentaenoic acid, 以下EPA)製剤を内服していた症例はそれぞれ14例と7例であった。治療の内訳は動脈瘤治療が30例(コイル塞栓術12例, ステント併用コイル塞栓術7例, FD10例, 親血管閉塞1例), 頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術(CAS)が11例(症候性2例, 無症候性9例), 頭蓋内内頸動脈狭窄症に対するステント留置術が1例であった。血小板凝集能の評価には, 全例HTZを使用した。HTZを用いた血小板凝集能検査は本邦で保険収載されており, 本研究で行った全測定は保険診療の範囲内であった。本研究は院内の倫理委員会の承認を受けており, 患者からの同意を得て行った。CLPの薬効が不足していると考えられた場合のプラスグレルの内服についても, 倫理審査を経て施行した。

・当院における周術期抗血栓療法

治療7日前(FDについては14日前)からASA 81mgとCLP 75mgの内服を開始し, 治療前日(FDは2日前)に血小板凝集能を測定した。CLPの継続が必要な症例について, 判定結果から症例ごとに以下の通り内服調整を行った。(1)薬効不足: CLPからプラスグレルへ変更。(2)至適範囲, 軽度過剰: CLP 75mgを継続。(3)高度過剰: 検査直後からCLP 50mgもしくはCLP 75mg隔日

投与へ減量．本研究では ASA については術前測定結果にかかわらず，内服の変更は行わなかった．頭蓋内ステントを留置した症例および術前に CLP 内服量を調整した症例で，術後に血小板凝集能検査の再評価を行った．

ステントを併用しないコイル塞栓術および親血管閉塞術を行った症例は，塞栓性合併症がないことを確認して術翌日に CLP の内服を終了とし，ASA の内服を 1 か月継続した．

・検体採取と測定方法

以下の手順で行った．(1) 抗凝固剤(クエン酸ナトリウム 3.2%)入り採血管に，通常の静脈採血で末梢全血 2mL を採取．(2) 1 時間室温に静置した後に 200 μ L ずつ 4 本の専用容器に分注．(3) 4 段階に希釈した血小板凝集誘起物質をそれぞれ 22 μ L 添加し測定した．血小板凝集誘起物質としては ASA の薬効検査の場合はコラーゲン(「MCM」コラーゲン H, LMS, 東京, 日本)を用い，濃度を 2.5 μ g/mL, 5 μ g/mL, 10 μ g/mL, 20 μ g/mL の 4 段階に調整して使用した．CLP の薬効検査の場合は ADP (「MCM」ADP, LMS, 東京, 日本)を用い，濃度を 10 μ M, 20 μ M, 40 μ M, 80 μ M の 4 段階に調整して使用した．加温時間は 1 分, 反応時間は 5 分に設定した．

・血小板凝集能の評価方法

HTZ からは 6 段階の G type 判定，PATI(Platelet Aggregatory Threshold Index)値，凝集率を得ることができた．G type 2 もしくは G type 1 となった場合を薬効不足と判定し，G type 0 もしく

は G type -1 を至適範囲とした。本検査系では PATI が 8 より大きくなる症例では具体的な PATI 値が算出できないため、最高濃度の血小板凝集誘起物質での凝集率 (Channel 4 での凝集率) によって分類した。すなわち Channel 4 での凝集率が 25-49%であったものを G type -2(薬効軽度過剰判定)、Channel 4 での凝集率が 0-24%を G type -3(薬効高度過剰判定)とした。(Table1)

【結果】

42 例全例に術前血小板凝集能検査を施行した。20 例に対しては術後にも血小板凝集能の再評価を 1 症例あたり平均 3.8 回 (計 76 回) 施行し、全体で 118 回の測定が問題なく可能であった。1 回の検査に要した時間は試薬の調整を含めて全例で 1 時間以内であった。42 例の術前検査の結果は、CLP 薬効不足 1 例 (2.4%)、至適範囲 16 例 (38.1%)、薬効軽度過剰 10 例 (23.8%)、高度過剰 15 例 (35.7%)であった。ASA は薬効不足 2 例 (4.8%)、至適範囲 23 例 (54.8%)、軽度過剰 8 例 (19.0%)、高度過剰 9 例 (21.4%)であった。

術前に CLP 薬効不足判定となった 1 例は CLP を中止の上で術前日にプラスグレル 20mg を投与し術日から 3.75mg/day の内服を継続した。術前評価で高度過剰判定となった 7 例は術前日もしくは当日から CLP の減量を行い、全例で至適範囲に到達したことを確認した。(Figure1)

全症例において術後経過で症候性脳梗塞や頭蓋内出血は認めなかったが(平均観察期間 11 か月, 4-16 か月), 術前に至適もし

くは軽度過剰判定であった 12 例中 4 例では薬効の過剰化傾向を認め、術後に減量投与への切り替えを必要とした。(Figure2)

スタチン製剤の内服は治療前検査における CLP の薬効過剰群 (25 例) では 9 例、至適群 (16 例) では 5 例に認め、2 群間に有意差は無かった ($p=0.13 > 0.05$)。また EPA 製剤は薬効過剰群の 4 例、至適群の 3 例に認め、こちらも有意差は無かった ($p=1.0 > 0.05$)。薬効不足群は 1 例のみであったが EPA およびスタチンの内服は無かった。

以下に血小板凝集能検査の結果をもとに CLP の内服量調整を行った代表症例を提示する。

・症例 78 歳女性

右内頸動脈瘤 (最大径 15.8mm, neck 8.1mm) に対して FD 留置術を行った。(Figure3) 治療 14 日前より ASA 81mg と CLP 75mg の内服を開始した。入院時 (治療 2 日前) の術前評価では高度過剰判定 (G type -3, PATI > 8, Ch 4 での凝集率 5%) であり、CLP 50mg に減量した。POD5 での再評価は至適範囲に近づいたものの高度過剰判定 (G type -3, PATI > 8, Ch 4 での凝集率 17%) であった。CLP 50mg の隔日投与としたところ POD 13 でのフォローで至適範囲 (G type 0, PATI 2.8, Ch 4 での凝集率 100%) に至った。(Figure4) その後 13 か月のフォロー期間で虚血および出血性合併症は認めなかった。

【考察】

術前に DAPT(ASA+CLP)を導入した連続 42 例全例で HTZ を用いた血小板凝集能検査が可能であり，術後 CLP を継続した 20 例について，検査結果に応じた内服調整を行った．術前評価では薬効過剰判定となる症例が多かったが，Figure1, 2 のように CLP の減量を行うことによって至適範囲に調整することができた．現時点では出血性および塞栓性合併症は認めていない．

これまで血小板凝集能検査として，透過光血小板凝集検査 (Light Transmission Aggregometry, 以下 LTA 法) が用いられることが多かった．しかし一般的な LTA 法は検査に用いる多血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma, 以下 PRP) の作成のために遠心分離が必要であり，検査手順が複雑で検査に要する時間が多い (2-3 時間) という課題があった．また血液中の脂肪成分が影響するため空腹時の採血が推奨され採血量も 10ml 程度が必要であった．¹³⁾ VerifyNow は原理としては LTA 法と同様だが，血小板凝集誘起剤が添加済みのカートリッジを使用することで，簡便に検査を行うことを可能にした (所要時間 1 時間以内)．¹⁴⁾ しかし本邦では保険適応がなくランニングコストが非常に高いため，定期的なモニタリングには不向きである．

本研究で使用した HTZ は細口吸引圧 (Screen Filtration Pressure, 以下 SFP) 法を用いて血小板凝集能を評価する．SFP 法では全血に血小板凝集惹起物質 (ADP・コラーゲン) を添加後に直径 30 μ m のマイクロメッシュフィルターを通して吸引し，血小板凝集塊による目詰まりで生じる吸引圧を測定する．4 濃度の惹起

物質を添付し得られたグレーディングカーブと 50%凝集率の交点から，二次凝集を得る誘起物質の最低必要濃度である PATI (Platelet Aggregatory Threshold Index)を算出する．PATI の値から 6 段階の薬効判定 (G type 判定)を行う．従来用いられてきた光透過法と異なり，血液中の脂肪分の影響を受けないため空腹時採血を行う必要はなく，PRP 作成のための遠心分離も不要であるため 2ml ほどの末梢全血で短時間に検査が可能である (Table2)．

SFP 法は LTA 法との高い相関があり，抗血小板薬の服用効果を評価するのに有用な方法とされているが，^{11,12)} これまで血管内治療での抗血小板薬の調整に使用された報告はない．PATI 値による 6 段階判定 (G type 判定)についてはあくまでこれまでの LTA 法から得られたデータとの比較で分類されたものであり，その臨床的意義については確立されたものではないと考えている．そのため本研究においては，薬効軽度過剰判定症例についてはその時点では CLP 減量を行わず，フォローにて薬効過剰化傾向を認めたもののみ減量を検討した．当院での実際の薬剤調整は HTZ の結果のみで決定しているわけではなく，個々の症例ごとの塞栓リスク，出血リスクを総合的に判断して行った．また，HTZ から得られた PATI および凝集率と VerifyNow における PRU 値を直接比較した報告は存在しない．したがって今後 HTZ での至適判定症例に塞栓性合併症が疑われる場合，術中の血栓形成が見られた場合などは，PATI や凝集率のカットオフ値を変更する必要があると考えている．

HTZ は VerifyNow に比べてランニングコストが低いこと，従

来の LTA 法に比べて検査手順が簡便であることから、1 症例に対して頻回の測定を行うことができることが最大の利点である。本研究でも 20 症例に対して 76 測定(平均 3.8 回/症例)を行い、血小板凝集能を評価した。近年抗血小板薬内服開始後に薬効が変化していく現象、いわゆる Delayed conversion があることが報告されている。Delgado らは FD 留置を行った 48 症例に対して VerifyNow を用いた血小板凝集能評価を行った。術前に P2Y12 reaction unit(以下 PRU)が至適範囲 ($80 < \text{PRU} < 200$) に含まれた症例の 77% に、治療後 1 か月程度での CLP の薬効過剰化を認め、最終的に全体の 62% で P2Y12 receptor の過剰抑制があった。⁹⁾ また中川らも脳動脈瘤コイル塞栓術を行った 61 例の検討で VerifyNow を用いた評価を行っており、術前の CLP 過反応性 ($\text{PRU} < 95$) が 9 例 (15%) に認められていたのに対し術 7 日後の評価では 25 例 (41%) と有意に増加したことを報告している。¹⁵⁾ 本研究でも術前評価の結果から CLP の内服変更を行わなかった 12 例中、4 例 (33%) で薬効の過剰化傾向を認め CLP の減量を要した。過剰化を確認した検査のタイミングとしては 4 例中 2 例が内服開始から 21 日、2 例が 14 日であり、治療直前の単回測定のみでは不十分である可能性が示唆された。また、CLP の薬効の低下傾向を認めた症例は無かった。

本研究では、薬効不足判定となったのは 1 例 (2.4%) のみであった。VerifyNow を用いた既存の研究では CLP の低反応性は 9.8-36.5% に認められ、本研究より多い。^{7,8,15)} HTZ が VerifyNow における CLP 低反応症例をとらえられていない可能性はあるが、本研

究で CLP の継続や減量を行った症例において、抗血小板薬に起因する塞栓性合併症をきたした症例はなかった。薬効不足判定となった 1 例についてはプラスグレルの内服に変更した。プラスグレルは、本邦では心血管領域での PCI 症例でかつ ASA との併用に適応が限られているが、遺伝的多型の多い CYP2C19 に依存する割合が低いとされ、脳血管内治療において安全かつ有効であるという報告も多い。^{16,17)}

VerifyNow を用いた血小板凝集能検査において CLP の反応性に影響する要素として、エイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid, 以下 EPA) 製剤併用で PRU が低下する可能性があること¹⁸⁾ やスタチン製剤で PRU が上昇する可能性があること^{19,20)} が報告されている。本研究において術前評価での CLP の薬効過剰群と、至適群での比較では、2 群間で EPA 製剤およびスタチン製剤内服について有意差は無かったが、症例数が少なく、さらに症例の蓄積が必要である。

本研究の limitation は症例が少ないこと、非内服時の測定を行っておらず CLP 内服有無での比較が困難なこと、また VerifyNow をはじめとした他の検査法との直接比較ができていないことである。HTZ が脳血管内治療周術期の抗血小板薬調整に使用されたとする報告は我々が渉猟する限りなく、HTZ から得られた、PATI および G type 判定の臨床的意義については今後の検討課題である。当院での使用開始以降、抗血小板薬に由来する塞栓性および出血性合併症は認めていないが、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

【結語】

脳血管内治療において、HTZを用いた血小板凝集能検査は安価・簡便で繰り返し行うことができ、抗血小板薬の適切な調整のため有用と考えられた。一方で、結果の解釈や薬剤の調整方法についてはまだ定見が得られておらず、さらなる症例の蓄積が必要である。

【利益相反開示】

筆頭著者および共著者全員に利益相反はない。

【文献】

- 1) Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, et al. Antiplatelet Therapy in Neuroendovascular Therapeutics. *Neurosurgery Clin N Am* 2005; 16: 517-540.
- 2) Hwang G, Jung C, Park SQ, et al. Thromboembolic Complications of Elective Coil Embolization of Unruptured Aneurysms: The Effect of Oral Antiplatelet Preparation on Periprocedural Thromboembolic Complication. *Neurosurgery*. 2010; 67(3): 743-748.
- 3) Fukushima-Ueaska H, Saito Y, Maekawa K, et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; 20(4): 300-307.
- 4) Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, et al. Clopidogrel Resistance in Japanese Patients Scheduled for Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2009; 73: 336-342.
- 5) Jeong YH, Koh JS, Kang MK, et al. The impact of generic clopidogrel bisulfate on platelet inhibition in patients with coronary artery stents: results of the ACCEL-GENERIC study. *Korean Journal of Intern Med* 2010; 25: 154-161.
- 6) 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.
- 7) Fifi JT, Brockington C, J Narang et al. Clopidogrel Resistance Is Associated with Thromboembolic Complications in

Patients Undergoing Neurovascular Stenting. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2012; 34: 716-720.

8) 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.

9) 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.

10) Oishi H, Teranishi K, Nonaka S, et al. Symptomatic Very Delayed Parent Artery Occlusion After Flow Diversion Stent Embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016; 56: 350-353.

11) Tabuchi A, Taniguchi R, Takahashi K, et al. Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method. *Circ J.* 2008; 72: 420-426.

12) Mikami H, Terasawa F, Nakanishi K, et al. Utility of Monitoring Antiplatelet Drug with a Whole Blood Aggregation Meter. *J Jpn Coll Angiol.* 2005; 45: 1019-1025.

- 13) Tomiyama Y, Satoh K, Ozaki Y, et al. Outline of "Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH". *Jpn J Thromb Hemost.* 2016; 27: 365-369.
- 14) Enomoto Y. Monitoring and optimizing antiplatelet therapy in patients with cerebrovascular disease. *Curr Pract Neurosurg.* 2018; 28: 694-700.
- 15) Nakagawa I, Yokoyama S, Park HS, et al. Possibility of active management of the target P2Y12 reaction unit range in patients undergoing aneurysmal neurointerventional procedures. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 28: 241-247.
- 16) Podlasek A, Al Sultan AA, Assis Z, et al. Outcome of intracranial flow diversion according to the antiplatelet regimen used: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2020; 12: 148-155.
- 17) Arimura K, Imamura H, Sakai C, Safety and Efficacy of Prasugrel with Endovascular Treatment for Unruptured Cerebral Aneurysm. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2017; 11: 553-557.
- 18) Hosogoe N, Ishikawa S, Yokoyama N, et al. Add-on Antiplatelet Effects of Eicosapentaenoic Acid With Tailored Dose Setting in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *Int Heart J* 2017; 58: 481-485.

19) Suh JW, Cha MJ, Lee SP, et al. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21: 140-150.

20) Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003; 107: 32-37.

【図表の説明】

Figure 1. CLP dose adjustment to optimal range with cases who initially included in severe excessive range.

CLP dose was reduced to 50 mg and platelet aggregation ratio reached to the optimal range in 4 cases (solid line). The dose was reduced to 50 mg and then to 50 mg every other day to reach the optimum range in 3 cases (dotted line). CLP: clopidogrel

Figure 2. Delayed conversion to CLP hyper response and oral dose adjustment to optimal range.

CLP dose was reduced to 50 mg 5 days after surgery in 2 cases (solid line). The dose was reduced to 50 mg 14 days after surgery in 2 cases (dotted line). 3 out of 4 cases reached the optimum range. One case finally reached mild excess range, but no further dose reduction was performed because the risk of stent occlusion was considered to be high. CLP: clopidogrel

Figure 3. Perioperative images and angiographical follow-up.

A: Pipeline Flex 5.0 x 16.0 mm was placed for the unruptured aneurysm of ICA C4 portion. B: We confirmed good crimping of the stent by CBCT. C: Postoperative MRI showed no hyperintensity area on DWI. D: The aneurysm had almost disappeared angiographically one year after the treatment. ICA: internal carotid artery, CBCT: cone beam computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, DWI: diffusion weighted images.

Figure 4. Representative case of oral dose adjustment of clopidogrel according to platelet aggregation ability.

Preoperative evaluation revealed G type -3, PATI>8, 5% aggregation rate in Ch4 (black circle marker). Re-evaluation at POD5 with CLP 50mg showed G type -3, PATI>8, agglutination rate 17% at Ch4 (white square marker). The result of re-evaluation following POD 13 with CLP 50mg taking every other day was G type 0, PATI 2.8, 100% aggregation rate at Ch 4 (black triangle marker).

Table1. Evaluation of drug effects using G type classification according to PATI and Platelet aggregation rate at Channel 4.

G type	Drug effects	PATI (CLP)	PATI (ASA)
2	insufficient	< 1.0	< 0.2
1	insufficient	1.0 – 2.0	0.3 – 0.5
0	optimum	2.0 – 4.0	0.5 – 1.0
-1	optimum	4.0 – 8.0	1.0 – 2.0
-2	mild excess	> 8.0 (Ch4 < 50%)	> 2.0 (Ch4 < 50%)
-3	high excess	> 8.0 (Ch4 < 25%)	> 2.0 (Ch4 < 25%)

PATI: Platelet Aggregatory Threshold Index, CLP: Clopidogrel, ASA: Acetylsalicylic acid

Table 2. Comparison with other inspection methods.

	Traditional methods	VerifyNow	HTZ
Measuring method	LTA	LTA	SFP
Sample	PRP	Whole blood	Whole blood
Requirement	10ml	2ml	1ml
Timing of blood collection	fasting state	any time	any time
Procedure	complicated (required centrifugal separation)	easy	a little complicated (reagent preparation)
The time required	2-3 hours	within an hour	within an hour
Reports	many	many	few

VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA, USA), HTZ: Hematracer ZEN (DS medical, Tokyo, Japan), LTA: light transmission aggregometry, SFP: screen filtration pressure, PRP: platelet rich plasma

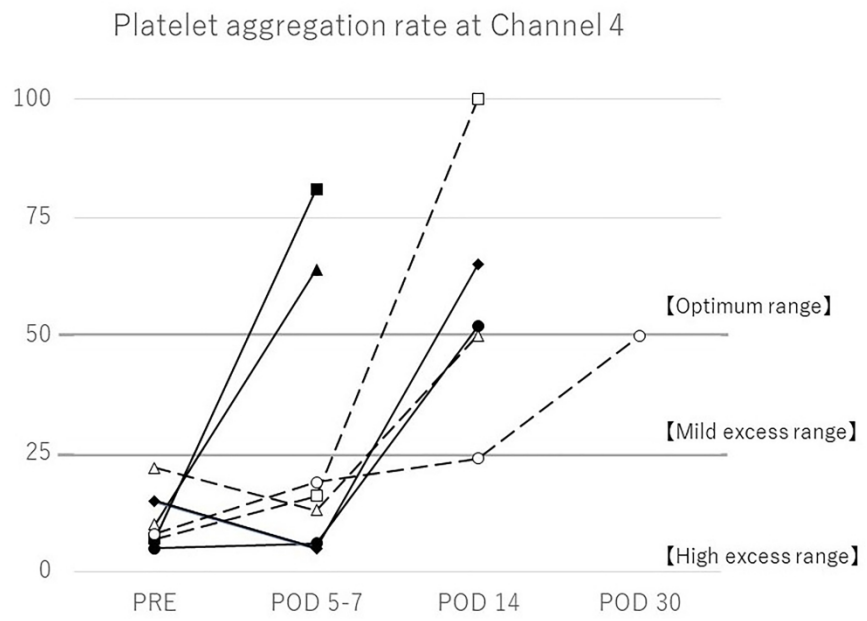


Figure1

148x105mm (600 x 600 DPI)

Platelet aggregation rate at Channel 4

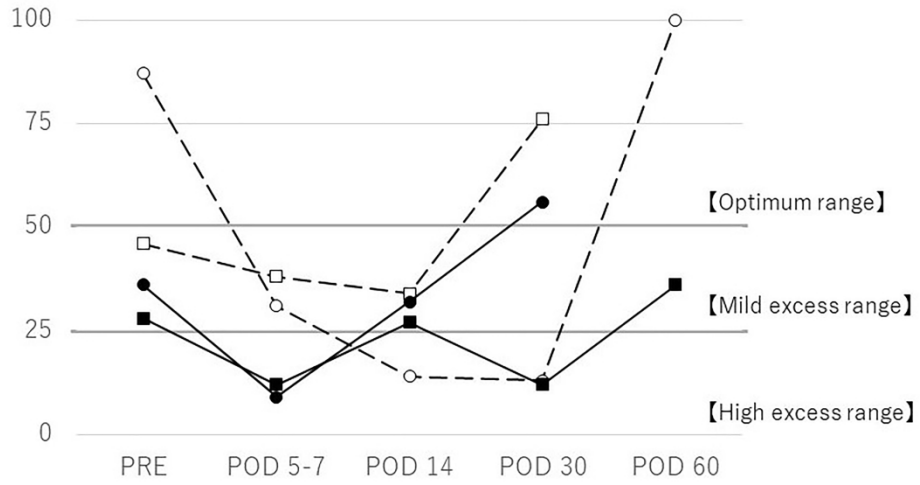


Figure2

158x105mm (600 x 600 DPI)

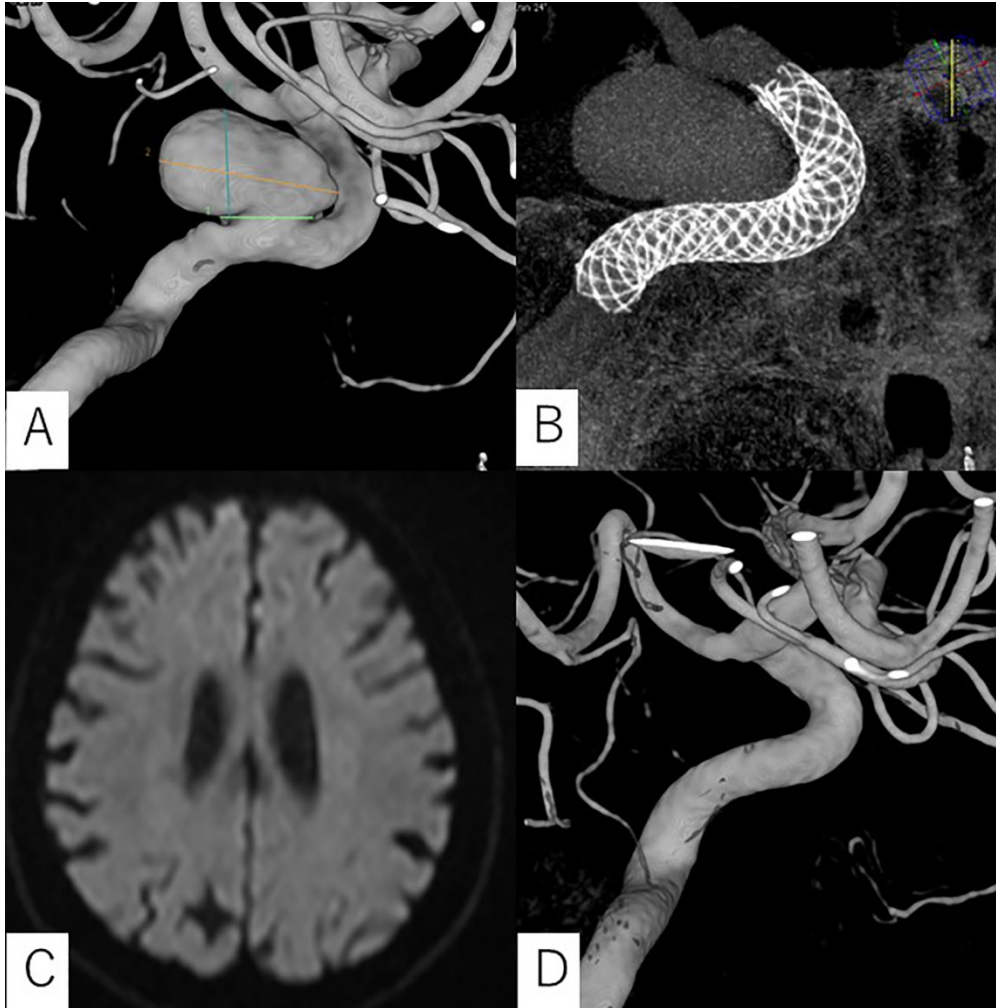


Figure3

166x167mm (300 x 300 DPI)

GRADING CURVE

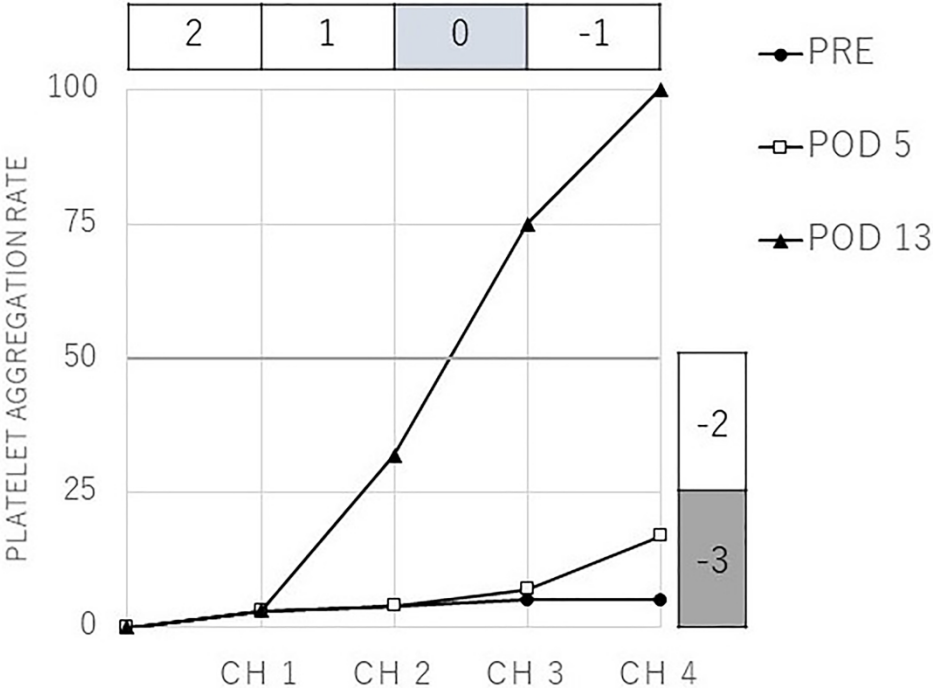


Figure4

120x105mm (1200 x 1200 DPI)