

原著

脳血管内治療におけるクロピドグレル不応性と周術期塞栓性合併症

Clopidogrel Resistance and periprocedural thromboembolic complications in  
neuroendovascular treatment

設楽智史 秋山義典

Satoshi SHITARA Yoshinori AKIYAMA

公益財団法人 天理よろづ相談所病院 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Tenri Hospital

Correspondence Address:

設楽智史 Satoshi SHITARA

〒632-8552 奈良県天理市三島 200

200 Mishima-cho, Tenri City, Nara 632-8552, Japan.

TEL: 0743-63-5611

FAX: 0743-63-1530

E-mail: [s-shitara@umin.ac.jp](mailto:s-shitara@umin.ac.jp)

Keywords: Antiplatelet Therapy、Neuroendovascular Therapy、VerifyNow  
assay system

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「Journal of Neuroendovascular  
Therapy (脳神経血管内治療)」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。

## 和文要旨

【目的】脳血管内治療において clopidogrel (CLP) 不応性と予定治療症例における周術期塞栓性合併症との関連を VerifyNow system を用いて検討する。【方法】周術期抗血小板療法として CLP を用いた、2013 年 3 月から 2015 年 2 月までの間に当科で脳血管内治療を行った連続 72 例（頸動脈ステント留置術 42 例／未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術 30 例）で、シースから採取した全血採血により P2Y12 Reaction Units (PRU) を測定し、手術施行 24～96 時間後に撮影した MRI Diffusion Weighed Image (DWI) による Hyper-intensity area (HIA) と PRU の関連を検討した。【結果】症候性塞栓性合併症は 3 例で認められ、その全てが PRU 226 以上の CLP hypo-response の患者であった。CLP 不応率は PRU 208 以上と定義すれば 46 例 (63.8%) で、PRU 230 以上としても 37 例 (51.3%) であった。術後 DWI HIA 陽性率と PRU の相関は PRU 208 以上を CLP hypo-responder と定義した場合に Fisher の正確確率検定で  $P=0.0001$  となり、PRU 230 以上と定義すると  $P=0.2457$  であったため、PRU 208 以上と定義した場合のみに有意に DWI HIA 陽性率と CLP response の相関が見られ、CLP hypo-responder としての cut-off 値は PRU 208 とすることが妥当となる可能性があると言える。【結論】VerifyNow system を用いての PRU と術後 DWI 陽性率との相関が見られ、個人の CLP に対する反応性により出血性合併症や塞栓性合併症が発生する可能性を鑑みて、今後脳神経血管内治療においてオーダーメイドの抗血小板療法を行っていく必要があると考える。

英文抄録

Objective: Antiplatelet therapy is essential in neuroendovascular therapy to avoid periprocedural thromboembolic events. The purpose of our study was to evaluate the relationship between platelet aggregation analysis by VerifyNow assay system (Accumetrics, San Diego, CA, USA) and thromboembolic complications.

Methods: Seventy-two neuroendovascular procedures were performed between March 2013 and February 2015 in this institution. There were 41 males (56.9%) and mean age was 69.9 years. Meanwhile, there were 31 females (43.0%) and mean age was 62.7 years. In all cases, clopidogrel (CLP) was used as one of the periprocedural antiplatelet therapy. All patients were measured CLP response as P2Y12 Reaction Units (PRU) value using VerifyNow assay system (Accumetrics, San Diego, CA, USA) with the whole blood sample collected from the long sheath located at the femoral artery. All patients received diffusion-weighted image (DWI) on MRI at 1-4 days after the procedure. The occurrence of thromboembolic events was recorded and the relationship between CLP response and DWI hyper-intensity area (HIA) positive was analyzed. Appropriate cut-off value to predict thromboembolic events was examined.

Results: Symptomatic thromboembolic complications occur in 3 patients (4.1%), and each PRU value were all over 226. CLP hypo-responder in our study recognized 46 patients (63.8%) as cut-off PRU value set 208. As the result of cut-off value defined as CLP hypo-responder, with regard to PRU over 208, a significant difference

appear in DWI HIA positive or negative, but with regard to PRU over 230, a significant difference is not recognized.

Conclusion: In our study, CLP response measured by VerifyNow assay system is well correlated with the periprocedural thromboembolic events in neuroendovascular procedure. The cut-off value of PRU in neuroendovascular therapy is not still defined, but CLP hypo-responder defined PRU value over 208 might be meaningful in neuroendovascular therapy performed to Japanese. We should make the custom-made periprocedural anti-platelet therapy according to personal response.

## 本文

### 緒言

昨今、脳血管内治療において様々なテクニックやデバイスが出現し、血管内膜が損傷を受ける機会が多くなってきている。そのため抗血小板療法は脳血管内治療において、特に塞栓性合併症回避に不可欠であり、そのモニタリングとして簡便な測定方法である VerifyNow system (Accumetrics, San Diego, CA, USA) が注目されている<sup>1-12)</sup>。近年アジア人の clopidogrel (CLP) に対する不応性が高いことが明らかとなっており<sup>13,14)</sup>、今回当院での VerifyNow system 導入後の脳血管内治療症例でのその測定結果と塞栓性合併症の関連および臨床的意義について検討する。

### 対象と方法

VerifyNow system が当施設に導入された 2013 年 3 月から 2015 年 2 月末までの 24 ヶ月の間に当院で脳血管内治療を施行した 105 症例のうち、周術期抗血小板療法として CLP を用いた連続 72 症例において、P2Y12 Reaction Units (PRU) と術後 30 日以内の周術期虚血性合併症や MRI 拡散強調画像 (diffusion weighed image, DWI) 上の hyper-intensity area (HIA) の出現との関連について後方視的に検討を行った。DWI は SIEMENS 社製 MAGNETOM Skyra 3 tesla (Segmented-EPI-DWI, TR/TE 5100/68 and 112, FOV 220mm, matrix 160 X 136, 5.0mm/1.0mm, scan time 93sec) を使用し、HIA が 1 箇所でも確認されれば陽性とした。

連続 72 症例の内訳は 42 症例の頸動脈ステント留置術 (CAS) と 30 症

例の未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術 (Coiling) で患者背景は別表の通りであった (Table 1). 全例、局所麻酔下に大腿動脈を穿刺し、CAS は 8Fr シース・Coiling は 7Fr シースを留置し、ヘパリン 5000 単位静注する前にシースより全血採血を行い、30 分放置後に VerifyNow system で PRU 測定を行った。CAS では遠位塞栓防止デバイスとして全例で FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA, USA) を用い、ステントは PRECISE (Cordis, Johnson & Johnson, Fremont, CA, USA) を 35 例で Carotid WALLSTENT (Boston Scientific, Natick, MA, USA) が 1 例、PROTÉGÉ (eV3 Covidien, Irvine, CA, USA) を 6 例で deploy した。術前の各種 modality で不安定 plaque が強く予想された症例では proximal protection を用いたため、今回の対象からは除外している。条件を揃えるために、前拡張には Rx-Genity (カネカメディックス, 大阪) ならびに後拡張には AVIATOR Plus (Cordis, Johnson & Johnson, Fremont, CA, USA) を PTA 用バルーンとして使用し、全例で留置前後の拡張術を行った。

Coiling では全例で、HyperForm (eV3 Covidien, Irvine, CA, USA) を用いた balloon assisted technique で手技を行った。

全 72 症例で抗血小板剤は少なくとも術予定 5 日前から内服開始とし、術中は activated clotting time (ACT) = 300 を目標に全身ヘパリン化を行った。また、術後は 48 時間の argatroban 持続投与 (60mg/日) ならびにそれに続く朝夕 3 時間ずつの argatroban 分割投与 (20mg/日) を 5 日間継続した。

CLP hypo-responder としての定義を、ACCF/AHA 2011 guideline での PRU 208 以上と Accumetrics 社主導で行われた GRAVITAS trial で検討された PRU 230 以上を cut-off 値として使用し、全症例での症候性周術期

合併症の出現と PRU との値の相関ならびに術後 MRI DWI での HIA 陽性率と PRU との相関を Fisher 検定を用いて検討を行った<sup>15,16)</sup>。

## 結果

出血性合併症は 2 例に見られ、それぞれ血胸と穿刺部血腫でありともに PRU 95 未満となる CLP hyper-responder であったが、ともに modified Ranking Scale (mRS) 0 で独歩退院されている。塞栓性合併症は 3 例 (4.1%、Coiling 2 例：症例 1、2、CAS 1 例：症例 3)に見られ、すべて PRU 208 以上となる CLP hypo-responder であった。症例 1 (PRU 296) は右内頸動脈 C3 部未破裂瘤で Coiling 終了時に造影を行うと、動脈瘤 neck 近傍に陰影欠損を認め、ヘパリン 2000 単位を追加静注ならびに Ozagrel Na 5mg をゆっくりと動注し、血栓消失を認めた症例であり、術当日より CSZ 200mg/day を追加とし、mRS 0 で独歩退院となっている (Fig. 1)。症例 2 (PRU 226) は左内頸動脈 C3 部動脈瘤で術終了数時間後より右手指巧緻運動機能障害が出現し、MRI で左大脳半球運動領域に DWI HIA を認め、最終的にリハビリテーションを必要とし mRS 2 でリハビリテーション目的に転院された (Fig. 2)。症例 3 (PRU 259) は口腔底癌放射線療法後の放射線誘発性と考えられる左内頸動脈狭窄症に対して、Carotid WALLSTENT を deploy した症例であり、術後徐々に右手指の巧緻運動機能障害を認めたが症状は軽く、CSZ 200mg/day を追加し mRS 2 で独歩退院されている (Fig. 3)。

全 72 症例での DWI HIA 陽性率は PRU 208 ならびに 230 をそれぞれ cut-off 値とした場合において Table 2 の結果となり、CLP 不応率は PRU 208 以上とすれば 46 症例 (63.8%) で、PRU 230 以上としても 37 症例

(51.3%) となり高い不応率となるが、同時に測定していた Aspirin Reaction Units (ARU) では 550 以上を cut-off 値とした不応率は 70 症例でわずか 1 例 (1.4%) のみであった。DWI HIA 陽性率と PRU での相関は、PRU 208 以上を CLP hypo-responder と定義した場合に Fisher の正確確率検定で  $P=0.0001$  となり、PRU 230 以上と定義すると  $P=0.2457$  であったため、PRU 208 と定義した場合のみに有意に DWI HIA 陽性率と CLP response の相関が見られた (Table 2)。CAS と Coiling で分けた場合でも、PRU 208 以上と定義した場合にはそれぞれ  $P=0.0101$  と  $P=0.0109$  となり、PRU 230 以上とした場合は  $P=0.7579$  と  $P=0.2602$  となり、PRU 208 以上と定義した場合に有意な相関関係が見られた (Table 2)。

## 考察

CLP は脳血管治療領域において日本でも非常に多く使用されているが、血小板凝集抑制作用において個体差があることがよく知られている<sup>7)</sup>。その原因として薬物代謝酵素の一つである CYP2C19 遺伝子の機能喪失アレルが outcome に寄与することが分かっており、またそのアレル頻度は特にアジア人に多いことも合わせて知られている<sup>13,14,17)</sup>。

CLP に対する抵抗性に寄与する因子として、患者の服薬コンプライアンス不良、過少量投与、薬物相互作用、腸管吸収や肝代謝の個人差、糖尿病・急性冠障害や急性期梗塞による血小板機能亢進、また上記した CYP2C19 遺伝子の多様性などが挙げられる。そのため、CLP hypo-responder について、多角的な側面から考慮する必要があると考えるが、今回の研究では症例数が少なく、今後大規模な本邦での臨床試験で検討が必要と考える。



我々の計 72 例での CLP hypo-responder は PRU 208 以上を cut-off 値とすれば 46 症例 (63.8%) であり、以前の報告でも 5~65%と幅はあるが今回の data も妥当なものと解釈できる。CLP hypo-responder と塞栓性合併症の相関も Lee らが報告しており、CLP hypo-responder がアジア人で高率に見られることから、本邦での脳血管内治療周術期抗血小板療法の一剤として使用するにはリスクが高いと言える。その一方で 2009 年に欧米と米国で承認された Prasugrel は CLP と同様にチエノピリジン系に属する ADP 受容体阻害薬であるが、CLP と比較して ADP 誘導性の血小板凝集抑制作用は速やかで確実と言われ、CYP2C19 欠損下でも作用をほぼ発現すると言われており、本邦でも 2014 年 5 月に循環器領域で使用可能となったが、今後脳血管領域での使用認可が待たれる。CLP とは対照的に aspirin は今回同時に計測していた ARU で判断すると、不応例が 70 例中 1 例 (1.4%) であり、ほぼ普遍的に抗血小板作用を発揮していると言え、本邦での周術期抗血小板剤の一剤として使用するにふさわしいと言える。

光干渉凝集能測定法 Light transmittance aggregometry (LTA) は血小板凝集能測定における他の測定法の基準とされている。Breet らは 1 年間の死亡・心筋梗塞・ステント内血栓、虚血性脳卒中の発生予測に対しては VerifyNow system は LTA に勝る可能性があるとして述べており、VerifyNow system は簡易的な測定方法でもあり、今後本邦の臨床で頻用されるべき血小板凝集能測定器として有用であると考え<sup>9)</sup>。

これまでに循環器領域では ACCF/AHA 2011 guideline での PRU 95 未満 208 以上で、合併症 risk が有意に多いとされていたが、本邦においては未だ明確な cut-off 値は示されていないのが現状である<sup>15)</sup>。今回我々は、ACCF/AHA 2011 guideline での PRU 208 と Accumetrics 社主導で行われた

GRAVITAS trial で検討された PRU 230 を cut-off 値として比較することとした<sup>15,16)</sup>。臨床的に脳血管内治療後での無症候性の DWI HIA は 30%強の患者で見られると報告されているが、今回我々の研究では手技をなるべく同一化した上で検討したところ、cut-off 値を PRU 208 以上とした場合において、術後 DWI HIA 陽性率に有意差が見られた<sup>18)</sup>。術後塞栓性合併症ならびに出血性合併症もそれぞれ PRU 95 未満と 208 以上を cut-off 値と定義した場合の CLP hypo-responder と hyper-responder に限って見られ、VerifyNow system による測定値は術後合併症を予測する上での良い指標となることが考えられる。

今回の解析で PRU 値と術後 DWI 陽性率の間に有意な相関が見られたことから、塞栓性合併症の低減の観点からは周術期の VerifyNow system を用いた血小板凝集能測定は有用であることが示唆された。症例数が少ないこと、既往歴やプロトンポンプ阻害剤、動脈瘤の大きさ・部位や頸動脈 plaque 性状などの様々な因子との交絡について解析がなされていないことが本研究の限界である。しかしながら今後は、術当日のデータで術後を予測するのではなく治療前日までに計測を行い、周術期抗血小板療法が有効でないと判断した場合には治療を延期した上で、使用薬剤の変更を行うといった VerifyNow system の計測をもとにテーラーメイドな周術期抗血小板療法が行える可能性がある。

## 結語

VerifyNow system で CLP hypo-responder としての cut-off 値を PRU 208 以上とした場合、CAS と Coiling で DWI 陽性率に有意差を認め、術後 DWI 所見や塞栓性合併症の発生が予測できる可能性が示された。

VerifyNow systemを用いて個々人の CLP の response を計測することは本邦の全施設で可能なものではないが、今後本邦での明確な cut-off 値を設定するためにも大規模な本邦での臨床試験で検討が必要と考える。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

## 文献

1) Delgado Almandoz JB , 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.

2) Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34: 716-720.

3) Pandya DJ, Fitzsimmons BF, Wolfe TJ, et al. Measurement of antiplatelet inhibition during neurointerventional procedures: the effect of antithrombotic duration and loading dose. J Neuroimaging 2010; 20: 64-69.

4) Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, et al. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29: 281-285.

5) Lee DH, Arat A, Morsi H, et al. Dual antiplatelet therapy

monitoring for neurointerventional procedures using a point-of-care platelet function test: a single-center experience. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29: 1389-94.

6) Goh C, Churilov L, Mitchell P, et al. Clopidogrel Hyper-Response and Bleeding Risk in Neurointerventional Procedures. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34:721-26.

7) 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.

8) Kang HS, Kwon BJ, Kim JE, et al. Preinterventional clopidogrel response variability for coil embolization of intracranial aneurysms: clinical implications. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 1206-10.

9) Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. Heart 2011; 97: 983-90.

10) Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, et al. Comparison of methods

for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point-of-care tests on whole blood in high-risk patients. *Thromb Haemost* 2010; 104: 287-92.

11) Feher G, Feher A, Pusch G, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol* 2010; 2: 171-86.

12) Lee DH, Arat A, Morsi H, et al. Dual antiplatelet therapy monitoring for neurointerventional procedures using a point-of-care platelet function test: a single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1389-94.

13) Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 59-64.

14) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 60: 661-6.

15) Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007

guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1920-59.

16) Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097-105.

17) Alván G, Bechtel P, Iselius L, et al. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-7.

18) Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, et al. Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2005; 47: 855-73.



## Figure Legends

### Figure 1

表題:A case of intraprocedural thrombosis during coiling to right internal carotid artery unruptured aneurysm.

説明:Thrombus formation was seen at the distal portion of the aneurysmal neck.

### Figure 2

表題:A case of thromboembolic events seen in coiling procedure.

説明:Hyper-intensity signal were seen at the motor hand cortex after few hours later when coiling finished.

### Figure 3

表題:A case of thromboembolic events seen in carotid artery stenting procedure.

説明:Hyper-intensity signal were seen at the motor hand cortex, and disorder of coordinated movement gradually appeared.

Table Legends

Table 1

表題: Baseline Demographic and Clinical Characteristics

説明: CAS; Carotid Artery Stenting, TAPT; triple antiplatelet therapy, DAPT; dual antiplatelet therapy, CLP; clopidogrel 75mg/day, ASA; aspirin 100mg/day, CSZ; cilostazol 200mg/day

Table 2

表題: Incidence of hyper-intensity areas on DWI

説明: DWI; diffusion weighted image, PRU; P2Y12 Reaction Units, \*; statistically signify ( $P < 0.05$ ), CAS; Carotid Artery Stenting

Table 1

	CAS N=42	Aneurysm N=30
Age (y.o.)	71.3±6.92	60.7±11.0
Sex Female –no. (%)	6 (14.2)	25 (83.3)
Hypertension – no.(%)	32 (76.1)	7 (23.3)
Diabetes Mellitus – no.(%)	14 (33.3)	2 (6.6)
Hyperlipidemia – no.(%)	25 (59.5)	5 (16.6)
<Antiplatelets>		
TAPT – no.(%)	3 (7.1)	0 (0)
DAPT      CLP+ASA – no.(%)	37 (88.0)	30 (100)
CLP+CSZ – no.(%)	2 (4.7)	0 (0)

Table 2

Total	DWI positive		DWI positive
PRU<208	4/26 (15.3%)	PRU<230	13/35 (37.1%)
PRU>208	28/46 (60.8%)	PRU>230	19/37 (51.3%)
p=0.0001*	32/72	p=0.2457	32/72
CAS series	DWI positive		DWI positive
PRU<208	4/16 (25.0%)	PRU<230	10/21 (47.6%)
PRU>208	18/26 (69.2%)	PRU>230	12/21 (57.1%)
p=0.0101*	22/42	p=0.7579	22/42
Coiling series	DWI positive		DWI positive
PRU<208	0/10 (0.0%)	PRU<230	3/14 (21.4%)
PRU>208	10/20 (50.0%)	PRU>230	7/16 (43.7%)
p=0.0109*	10/30	p=0.2602	10/30

Fig.1



Fig.2

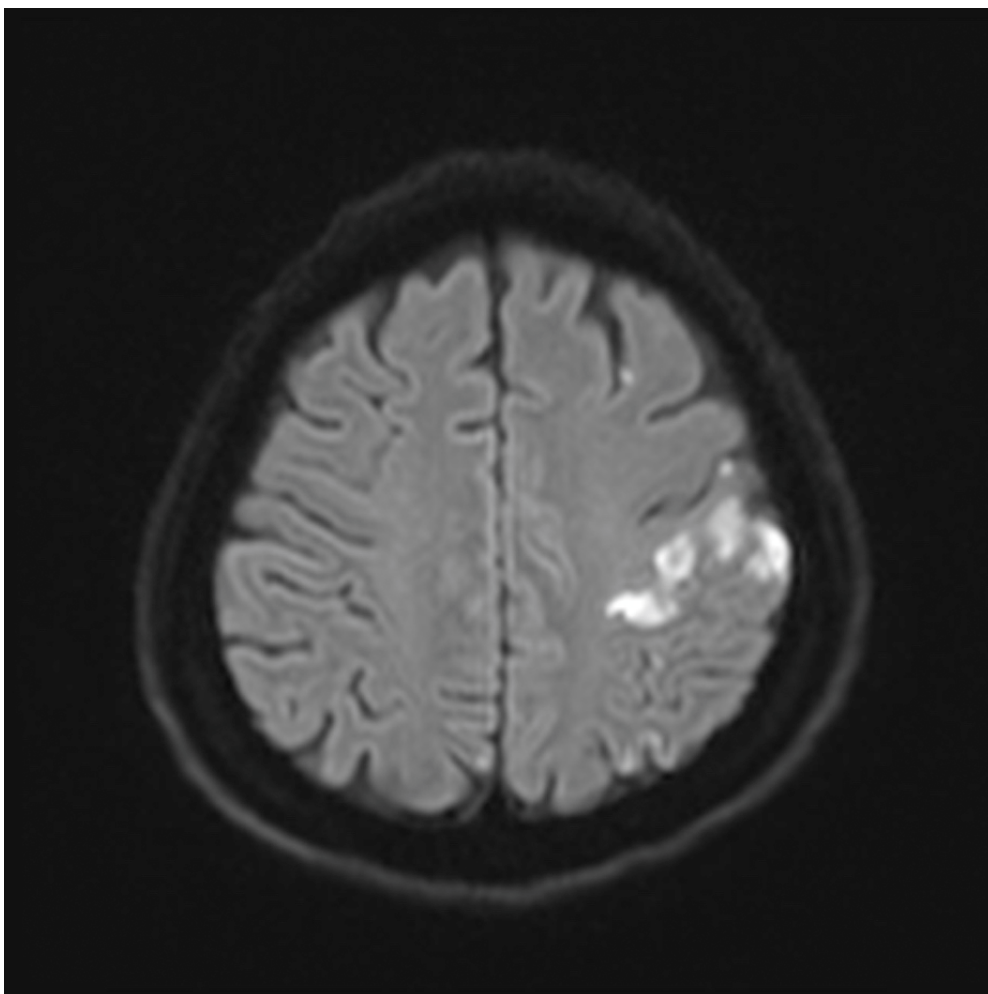


Fig.3

