

主論文の要旨

**Relationship between low response to clopidogrel  
and periprocedural ischemic events with coil  
embolization for intracranial aneurysms**

〔 脳動脈瘤コイル塞栓術におけるクロピドグレル低反応性と  
周術期虚血性イベントとの関連について 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻  
脳神経病態制御学講座 脳神経外科学分野

(指導：若林 俊彦 教授)

浅井 琢美

## 【諸言】

近年、脳神経血管内治療は血管撮影装置やデバイスの進化によって広く行われるようになってきた。脳動脈瘤に対するコイル塞栓術はその代表的な手技であり、その進化に伴い良好な治療成績が報告されているが、術中の血栓塞栓性合併症は無視できない重要な事象である。その機序はカテーテルによる血管内皮損傷部位や留置されたコイルやステントへの血小板凝集が原因と考えられており、経験的に抗血小板薬が予防的に使用されている。しかし、抗血小板薬の効果は個人差があり、効果が得られない低反応例が存在することが報告され、循環器領域を中心に抗血小板薬低反応性と虚血性イベントとの関連が報告されているが、脳神経領域では少数の報告のみである。今回当院で施行した脳動脈瘤コイル塞栓術の周術期における虚血性イベントとクロピドグレル低反応性との関連を後方視的に検討した。

## 【対象・方法】

2010年8月から2013年7月に当院で脳動脈瘤コイル塞栓術を施行した症例のうち術5日以上前からクロピドグレルを投与した181患者189病変を対象とした。血小板機能は手術直前にVerifyNowを用いて測定した。その原理は患者から採取した全血サンプルと血小板凝集のアゴニスト(ADP/アラキドン酸)とを反応させ、血小板凝集によって生じる光透過性の変化を測定することで抗血小板薬への反応の程度を判定するものである。クロピドグレルはP2Y12 reaction unit (PRU)、アスピリンはAspirin reaction unit (ARU)として結果が表示され、高値ほど抗血小板薬の効果が低いことを意味している。本研究ではPRU $\geq$ 230をクロピドグレル低反応性、ARU $\geq$ 550をアスピリン低反応性と定義した。抗血小板薬は一般的に術前にクロピドグレルとアスピリンの2剤を術7日前から投与し、術後も継続した。

コイル塞栓術は189例に対して行われ、うち60例(32%)でステントを併用した。術4日後にはほぼ全例で頭部MRIを施行し、拡散強調画像(DWI)により新規脳梗塞巣の有無を確認した。症候性虚血性イベントは術後30日以内に生じた24時間以上症状の持続する虚血性合併症と定義した。また、MRIによる新規病変の有無、その病変数、5mm以上のサイズの新規病変の有無について評価した。クロピドグレル反応性群と低反応性群について統計学的に差を検討し、p値が0.05未満の場合に有意差があるものと判断した。また、虚血性イベントの独立した危険因子を解析するために多変量解析を行った。

## 【結果】

全189例における平均PRUは189.9 $\pm$ 80.4であり、66例(34.9%)がクロピドグレル低反応性(PRU $\geq$ 230)であった。患者背景では男性、喫煙者が反応性群に多く、ヘモグロビン値は反応性群で有意に高かった(Table 1)。抗血小板薬については83.6%の症例で2剤使用されており、その組み合わせについては両群間で差はみられなかった。

VerifyNowの結果においてPRU値が低反応性群で有意に高かったが、脳動脈瘤塞

栓術の手技、MRI 検査については両群間に差はみられなかった (Table 2)

症候性虚血性イベントは低反応性群で 2 例(3.0%)に、反応性群で 6 例(4.9%)に生じており、両群に有意差はなかった( $p=0.72$ )。また、MRI-DWI による新規梗塞巣は低反応性群 66.7%、反応性群 57.0% ( $p=0.26$ ) にみられ、5mm 以上の新規梗塞巣については低反応性群 39.4%、反応性群 21.2%と有意に低反応性群で多くみられた ( $p=0.01$ )。また、梗塞巣の数については低反応性群  $6.2 \pm 10.5$  個、反応性群  $4.4 \pm 8.5$  個と低反応性群に多く検出されたが、有意差はみられなかった。 ( $p=0.09$ )。 (Table 3)

多変量解析の結果、症候性虚血性イベントに関する独立した危険因子は後方循環 (OR 17.5, 95% CI 1.99-154,  $p=0.01$ )、長い手技時間 (OR 2.34, 95% CI 1.10-4.93,  $p=0.03$ )であった。5mm 以上の新規梗塞巣についてはクロピドグレル低反応性 (OR 3.35, 95% CI 1.53-7.32,  $p=0.002$ )、喫煙者 (OR 3.29, 95% CI 1.40-7.74,  $p=0.006$ )、後方循環 (OR 2.59, 95% CI 1.10-6.14,  $p=0.03$ )、広頸瘤 (OR 1.35, 95% CI 1.15-1.58,  $p<0.001$ )であった。(Table 4) アスピリン低反応性については虚血性合併症および MRI 新規梗塞巣に対する関連はみられなかった。

## 【考察】

脳動脈瘤コイル塞栓術における虚血性合併症はデバイスや血管撮影装置の発展により技術が進歩した現在でも重要な事象である。術中血栓塞栓症予防に対しては経験的に抗血小板薬の投与を行っているが、6.9%に虚血性イベントが生じるとの報告もある。その原因の一つとして薬剤低反応性が近年注目されており、循環器領域における PCI 関連の報告は多数みられる。

抗血小板薬反応性の検査としては、簡便かつ迅速に結果が得られることから VerifyNow が広く臨床で用いられるようになったが、本邦では未承認の状況である。しかし、その精度はゴールドスタンダードの抗血小板機能検査である光透過型血小板凝集能測定法と比較して許容される程度であるとの報告がみられる。また、PCI の領域においても虚血性イベントとクロピドグレル低反応性との相関を示す報告と示さない報告が混在しており、一定した見解は得られていない。また、本症例ではクロピドグレル低反応性のカットオフ値として GRAVITAS 研究で用いられた PRU=230 を採用したが、文献ごとに異なるカットオフ値が用いられており、確立されたコンセンサスがない状況である。

脳神経領域からの報告は少数のみであり、Kang らは 189 例の脳動脈コイル塞栓術において PRU により 4 群に分けて解析したところ最も低反応であった群で有意に虚血性イベントが多かったと報告している。

我々の研究ではクロピドグレル低反応性と症候性虚血性イベントとの関連はみられなかった。多変量解析の結果から後方循環に位置する動脈瘤や長時間の治療を要する症例に虚血性イベントのリスクが高かった。その理由として、ガイディングカテーテル留置時におけるトラブルや瘤近位に存在する穿通枝の閉塞など、薬物の効果以上に強く虚血性イベントを引き起こすファクターが働いていることが示唆された。一方

で MRI-DWI における 5mm 以上の大きな新規梗塞巣はクロピドグレル低反応性群で有意に多く観察されており、血小板凝集能の抑制効果に差があり、薬剤の効果が少ない症例では梗塞巣が拡大する傾向にあると考えられた。

**【結語】**

VerifyNow PRU=230 をカットオフとしたクロピドグレル低反応性と症候性虚血性合併症については関連がみられなかったが、5mm 以上の MRI-DWI 新規梗塞巣は低反応性群でより多くみられ、潜在的に症状軽減に寄与している可能性が示唆された。