

頸部頸動脈ステント留置術における術前血小板凝集能測定の有用性

榎本由貴子¹⁾ 吉村紳一¹⁾ 山田清文¹⁾ 高木俊範¹⁾ 岩間 亨¹⁾

The usefulness of platelet aggregation analysis before carotid artery stenting.

Yukiko ENOMOTO¹⁾ Shinichi YOSHIMURA¹⁾ Kiyofumi YAMADA¹⁾ Toshinori TAKAGI¹⁾ Toru IWAMA¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Gifu University

●Abstract●

Objective: To determine whether platelet aggregation analysis is predictive of periprocedural ischemic or hemorrhagic events in patients undergoing carotid artery stenting (CAS), preoperative platelet aggregation in 18 patients scheduled for CAS was analyzed.

Methods: Blood samples were obtained from patients just before measurement of platelet aggregation with adenosine-diphosphoric acid (ADP) and collagen. All patients received diffusion-weighted image (DWI) on MRI at 1-3 days after the procedure.

Results: Maximum platelet aggregation rate was statistically higher in patients with ischemic events. In contrast, there was no difference in the positive rate of asymptomatic high intensity spots on DWI.

Conclusion: Preoperative platelet aggregation correlated with periprocedural ischemic events after CAS.

●Key Words●

antiplatelet therapy, carotid artery stenting, platelet aggregation

1) 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野
 <連絡先: 榎本由貴 〒501-1194 岐阜市柳戸1-1 E-mail:enomoto@gifu-u.ac.jp>

(Received May 1, 2008 : Accepted August 4, 2008)

緒言

経皮的脳血管形成術や動脈瘤コイル塞栓術などの脳神経血管内治療において、虚血性合併症を回避するため術前からの抗血小板療法が重要視されている。しかし、ワルファリンによる抗凝固療法ではプロトロンビン時間-国際標準化比 (International normalized ratio=INR) 値測定による薬剤効果のモニタリングが確立されているのに対し、抗血小板療法においては薬剤効果の客観的指標に乏しく、主治医の経験に基づき投与されているのが現状である。そこで今回我々は、術前より抗血小板療法を開始した頸部内頸動脈ステント留置術 (Carotid artery stenting, 以下CAS) 症例において、術当日の血小板凝集能を測定し、周術期合併症との関連について検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は2007年5月から2008年6月に当院にてCASを

施行した18例。男性15例、女性3例、平均年齢73.3歳であった。12例が症候性、6例が無症候性あり、平均狭窄率は68.2%であった。ステントは全例でPRECISE (Johnson&Johnson Co., Miami, FL, USA) を使用し、遠位塞栓防止デバイスは9例でfilter protection法 (Angioguard XP: Johnson & Johnson Co., Miami, FL, USA) を、9例でballoon protection法 (Percusurge: Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA) を用い、手技開始から終了まで連続して使用した。なお、術前のMRI black-blood法、頸動脈エコーにて不安定プラークが予想された症例や偽閉塞の症例はproximal protection法を用いたため、今回の対象から除外した。術中はactivated clotting time=ACT 300を目標に全身ヘパリン化を行い、術後は48時間のアルガトロバン投与を行った。

抗血小板剤は全例で術1週間以上前より投与し、単剤投与が3例、2剤投与は15例でアスピリンとクロピドグレルの組み合わせが最も多かった (Table 1)。

血小板凝集能測定においては術当日午前の安静時に肘

Table 1 Anti-platelet agent variables

anti-platelet agent	No. of patients
single	3 (16.7%)
aspirin 100mg	2
clopidogrel 75mg	1
dual	15 (83.3%)
aspirin 100mg + clopidogrel 75mg	10
aspirin 100mg + cilostazol 200mg	4
aspirin 100mg + ticlopidine 200mg	1
total	18

Table 2 Grading of patients based on a 9-class classification⁸⁾

	ADP class 1 - 3	ADP class 4 - 6	ADP class 7 - 9
collagen class 1 - 3	grade A	grade B	grade C
collagen class 4 - 6	grade B	grade C	grade C
collagen class 7 - 9	grade C	grade C	grade C

Table 3 Incidence of ischemic, hemorrhagic complications, and asymptomatic high intensity spots on DWI.

		hemorrhagic complication	ischemic complication	high intensity spot on DWI
grade A	n = 6	0	0	2 (33.3%) *NS
grade B	n = 8	0	0	4 (50.0%) *NS
grade C	n = 4	0	2 (50.0%) *NS	3 (72.5%) *NS

Abbreviations: DWI; diffusion weighted image, NS; not significant *2-tailed χ^2 test

静脈より採血を行い、二濃度法抗血小板剤効果判定システムNSR-II Hema Tracer (エムシーメディカル, 東京)にて、凝集惹起物質としてadenosine-diphosphoric acid (ADP) (終濃度: 1.0, 10.0 μ M), collagen (終濃度: 1.0, 2.0 μ g/dl) を用いて測定した。

血小板凝集能の判定は2方法を用いて行い、①各濃度における最大凝集率と、②二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(クラス1: 低下-クラス9: 亢進)¹²⁾に基づき、ADP, collagen凝集の両者がクラス1~3である群をgrade A (低下), いずれかのみがクラス1~3である群をgrade B (適正), それ以外の群をgrade C (亢進) としたgrade分類 (Table 2) を用いて判定した。

これらの判定方法によって得られた術前の凝集能と、術後30日以内の周術期虚血性、出血性合併症とMRI拡散強調画像 (MR diffusion weighted image, 以下DWI) 上の無症候性high intensity spot (以下HIS) 陽性率につき検討した。DWIはPhillips社製Achieva Nova Dual 1.5 tesla (single shot-EPI, TR/TE 2066/67, FOV 240mm, matrix 144 X 60%, 5/1.5mm, scan time 31sec) を用いて撮像し、無症候性HISが1カ所でも認められれば陽性とした。

結 果

周術期虚血性合併症は2例 (TIA: 1例, minor

stroke: 1例) に認め、DWI上の無症候性HISは9例で陽性であった。出血性合併症は認められなかった。術前血小板凝集能と周術期合併症については、①最大凝集率についてはcollagen 1.0 μ g/mlで非合併症群20.2 \pm 12.8%。虚血性合併症群56.0 \pm 22.6%, collagen 2.0 μ g/mlで非合併症群33.2 \pm 17.4%。虚血性合併症群75.0 \pm 21.2%であり、虚血性合併症群において有意に高値であった。ADPにおいても同様にADP 1 μ Mでは非合併症群26.1 \pm 7.4%。虚血性合併症群52.5 \pm 21.9%, ADP 10 μ Mでは非合併症群62.6 \pm 12.6%。虚血性合併症83.0 \pm 8.5%と虚血性合併症群は非合併症群に対し有意に高値であった (Fig. 1)。無症候性HIS陽性群と陰性群については、collagen 1.0 μ g/mlでは陰性群17.1 \pm 13.2%。陽性群32.3 \pm 19.8%, collagen 2.0 μ g/mlでは陰性群30.8 \pm 18.5%。陽性群46.1 \pm 26.2%, ADP 10 μ Mでは陰性群61.8 \pm 8.3%。陽性群68.5 \pm 12.9%と無症候性HIS陽性群と陰性群の間に差を認めなかったが、ADP 1 μ Mでは陰性群23.0 \pm 7.3%に対し陽性群35.8 \pm 14.1%と有意に高値であった (Fig. 2)。

②grade分類においては、grade Aが6例, grade Bが8例, grade Cが4例であった。虚血性合併症の2例はいずれもgrade Cの症例であったが、対象症例数が少ないため有意な相関は得られなかった (p=0.077)。DWI上の無症候性HIS陽性群はgrade Cに多い傾向がみられたが、有意な相関は認められなかった (p=0.463) (Table 3)。

血小板凝集能以外の因子と周術期合併症との関連につ

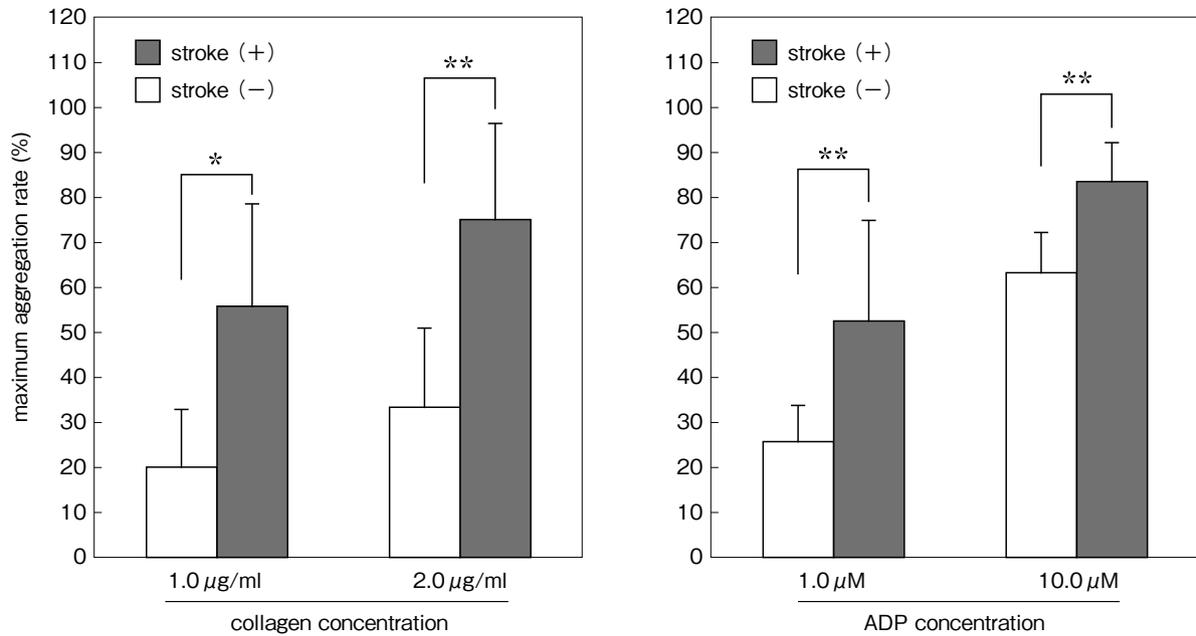


Fig. 1 Relationship between periprocedural ischemic events and maximum aggregation rate in response to agonists
 Maximum platelet aggregation rate in response to collagen (1.0, 2.0 µg/ml) and ADP (1.0, 10.0 µM) is higher in patients with (■) than without (□) ischemic events (n=2 and n=16, respectively). Data are shown as mean ± SD. **p<0.01, *p<0.05.

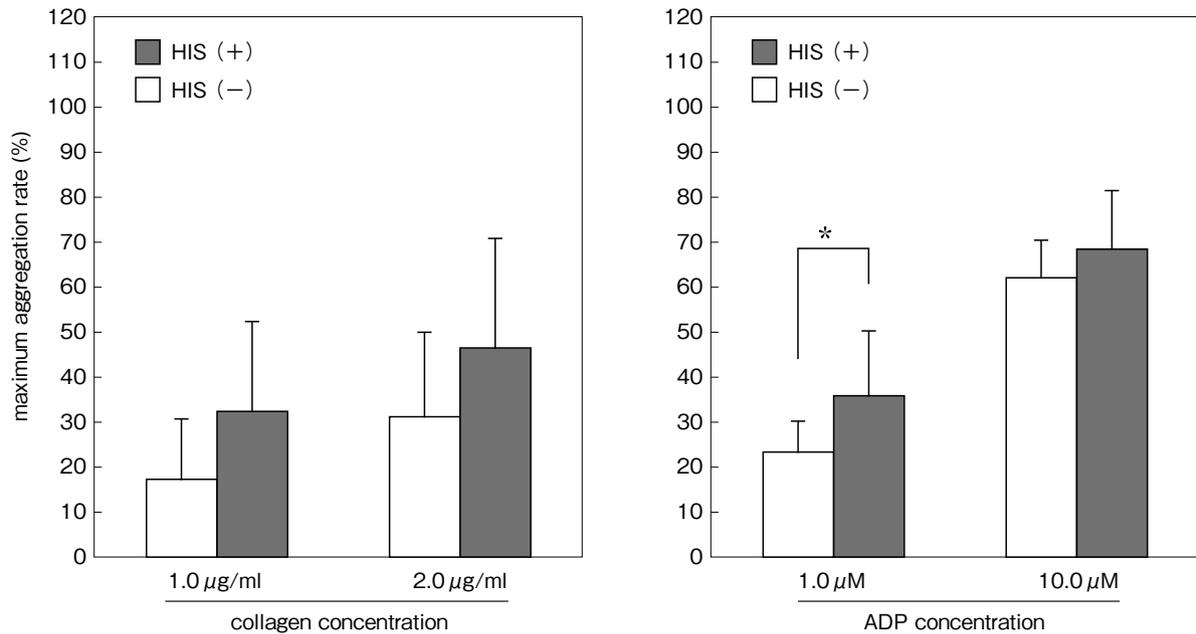


Fig. 2 Relationship between asymptomatic high intensity spots (HIS) on DWI and maximum aggregation rate in response to agonists
 Maximum platelet aggregation rate in response to collagen (1.0, 2.0 µg/ml) and ADP (1.0, 10.0 µM) is not statistically different between asymptomatic HIS-positive patients (■) and -negative patients (□) (n=9 and n=9, respectively). Data are shown as mean ± SD.

いては、虚血性合併症群の2例と、無症候性HIS陽性群9例のうち7例が症候性狭窄病変であったが、症候性狭窄病変 (n=12) と無症候性狭窄病変 (n=6) の間に虚

血性合併症 (p=0.79), 無症候性HIS陽性率 (p=0.61) の差を認めなかった。また、Filter protection法 (n=9) における虚血性合併症は1例、無症候性HIS陽性は6例

(うち2例は術中slow flowを呈した症例), balloon protection法 (n=9) における虚血性合併症は1例, 無症候性HIS陽性は血行遮断時の一過性神経症状を呈した3例で認められたが, 遠位塞栓防止デバイスの種類によって虚血性合併症 (p=0.45)・無症候性HIS陽性率 (p=0.34) には差を認めなかった。

考 察

今回の検討では術前血小板凝集能grade分類と周術期合併症, DWI上の無症候性HIS陽性率にはgrade Cに多い傾向があるものの有意な関連が得られなかった。しかし, 虚血性合併症群では各濃度における最大凝集率が非合併症群に対し有意に高値であった。

文献的には術前ADP凝集能と頸動脈内膜剥離術後のmicroembolismsが相関するとの報告⁷⁾や, percutaneous coronary intervention (PCI) 領域において活性化血小板マーカー, 高感度CRPなどの炎症性マーカーがPCI術後予後・再狭窄に関与するとの報告⁶⁾等が散見されており, 血小板凝集能と虚血性合併症は何らの関連があると思われる。

血小板凝集能は未投薬時, 各種抗血小板剤投与後においても個人差が大きいことが知られており^{1,15)}, 当科の解析でも同様の結果が得られている (data not shown)。その原因として, 各種抗血小板剤に対する抵抗性または低反応性が考えられているが, その頻度も8~24%⁸⁾とばらつきが多く, 定義を含め議論の多いところである。原因としては, 内服コンプライアンス不良や薬量不足, 薬物代謝や薬剤相互作用などのextrinsic factorが関与する場合⁴⁾と, 血小板膜受容体の遺伝子異常を原因^{9, 10)}とする, いわゆる“真の”抵抗性であるintrinsic factorの関与が想定されている^{3,8,14)}。

また, 血小板凝集能の測定方法に関しては, ADP¹⁵⁻¹⁷⁾, collagen¹⁶⁾, thrombin¹¹⁾, arachidonic acid¹⁵⁾, epinephrine²⁾など種々の凝集惹起物質を用いた方法が報告されており, その評価方法は確立されていない。アスピリンはcollagen刺激による凝集を濃度依存性に抑制するとともに, 高濃度ADP刺激による二次凝集を抑制する¹⁶⁾。一方, クロピドグレルはcollagen刺激による凝集を抑制しないが, ADP凝集を濃度依存性に抑制する¹⁷⁾。また, シロスタゾールは必ず応力下凝集抑制作用¹³⁾とcollagen, ADP, thrombin刺激による凝集を抑制する^{5,11)}とされている。今回, ADP, collagen刺激による血小板凝集能を用いて検討を行ったが, その他の因

子の関与も想定されるため, 今後の更なる検討, 症例数の蓄積が必要と考えられた。

抗血小板剤においては, これまでの大規模臨床試験でも血小板凝集能測定を行わない定量投与が行われているが, 個人の反応性の違いにより虚血性合併症, 出血性合併症が起こりうる。血小板凝集能測定により適切な薬量調節や薬剤変更を行うことで, 周術期合併症のリスクを減少できる可能性があり, 今後更なる解析を行っていく予定である。

文 献

- 1) Dichiaro J, Bliden KP, Tantry US, et al: The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 56:3014-3019, 2007.
- 2) Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, et al: Increased platelet aggregability associated with platelet GP IIIa P1A2 polymorphism, The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1142-1147,1999.
- 3) Fitzgerald DJ, Maree A: Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 114-120, 2007.
- 4) Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD, et al: Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1-and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 113:2888-2896, 2007.
- 5) Goto S: Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 6:3-11, 2005.
- 6) Groschel K, Ernemann U, Larsen J, et al: Preprocedural C-reactive protein levels predict stroke and death in patients undergoing carotid stenting. *AJNR* 28:1743-1746, 2007.
- 7) Hayes PD, Box H, Tull S, et al: Patients' thromboembolic potential after carotid endarterectomy is related to the platelets' sensitivity to adenosine diophosphate. *J Vasc Surg* 38:1226-1231, 2003.
- 8) Hohlfeld T, Weber AA, Junghans U, et al: Variable platelet response to aspirin in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 24:43-50, 2007.
- 9) Lepantalo A, Mikkelsson J, Resendiz JC, et al: Polymorphisms of COX-1 and GP VI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 95:253-259, 2006.
- 10) Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al: Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese

- population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 8:577-586, 2007.
- 11) Matsumoto Y, Marukawa K, Okumura H, et al: Comparative study of antiplatelet drugs in vitro: distinct effects of cAMP-elevating drugs and GPIIb/IIIa antagonists on thrombin-induced platelet responses. *Thromb Res* 95:19-29, 1999.
 - 12) 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. *機器・試薬* 16:1307-1312, 1993.
 - 13) Minami N, Suzuki Y, Yamamoto M, et al: Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci* 61:383-389, 1997.
 - 14) 中溝 玲, 井上 亨, 卯田 健ら: CEA 術前血小板凝集能検査の有用性. *脳卒中の外科* 35:192-197, 2007.
 - 15) Payne DA, Jones CI, Hayes PD, et al: Therapeutic benefit of low-dose clopidogrel in patients undergoing carotid surgery is linked to variability in the platelet adenosine diphosphate response and patients' weight. *Stroke* 38:2464-2469, 2007.
 - 16) Tohgi H, Konno S, Tamura K, et al: Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke* 23:1400-1403, 1992.
 - 17) Weber AA, Reimann S, Schror K: Specific inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel in vitro. *Br J Pharmacol* 126:415-420, 1999.

JNET 2:188-192, 2008

要 旨

【目的】 頸部内頸動脈ステント留置術を施行した18例において血小板凝集能と周術期合併症について検討する。 **【方法】** adenosine-diphosphoric acid (ADP), collagen各濃度における最大凝集率と, ADP, collagen凝集能の組み合わせによるgrade分類により術当日の血小板凝集能を評価し, 周術期合併症とMRI拡散強調画像 (diffusion weighted image, 以下DWI) 上の無症候性high intensity spot陽性率との関連について検討した。 **【結果】** 虚血性合併症を来した2例では, ADP, collagenのいずれにおいても最大凝集率が非合併症群に対し有意に高値であった。 grade分類と周術期合併症, DWI上での無症候性high intensity spot陽性率との間に統計学的に有意な相関は得られなかったが, grade Cに多い傾向が認められた。 **【結論】** 術前血小板凝集能と周術期虚血性合併症には関連があることが示唆され, 今後さらなる解析が必要と考えられた。