

1) 論文種別：原著

2) 論文タイトル：

脳血管内治療における rescue medication としてのプラスグレルの有用性

3) 全員の著者名：

新美淳<sup>1</sup>、高橋祐里香<sup>3</sup>、上田浩太郎<sup>1</sup>、田坂研太<sup>1</sup>、鶴岡淳<sup>2</sup>、根本文夫<sup>1</sup>、森脇拓也<sup>1</sup>、畑山和己<sup>1</sup>、大竹満博<sup>3</sup>、内藤博道<sup>1</sup>

4) 著者全員の所属施設・部署：

船橋市立医療センター 脳神経外科<sup>1</sup>

船橋市立医療センター 脳神経内科<sup>2</sup>

船橋市立医療センター 薬剤局<sup>3</sup>

5) 連絡著者の氏名・連絡先：

新美 淳

所属；船橋市立医療センター 脳神経外科

住所；〒273-8588 千葉県船橋市金杉 1-21-1

電話番号；047-438-3321

メールアドレス；juniimi@hotmail.com

6) キーワード：

脳血管内治療、プラスグレル、クロピドグレル不応症、血栓症、抗血小板薬ローディング

7) 宣言：

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関紙 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。

和文要旨：

【目的】脳血管内治療においてはクロピドグレル不応症や血栓症が問題となる。当院では rescue medication としてプラスグレルを使用しており、その有用性を明らかにする。

【方法】2016年4月からの2年間、当院で施行された脳血管内治療連続199例を対象とし、プラスグレルの使用状況を後方視的に調査、その安全性と有効性について検討した。

【結果】rescue medication としてのプラスグレル投与は14例、脳血管内治療内容は脳動脈瘤コイル塞栓術6例、CAS5例、他3例であった。投与理由は緊急stent使用が4例、コイル塞栓術中血栓症が3例、CAS後stent内血栓症が3例、他4例であった。全例でアスピリンとの併用で、プラスグレル投与期間の中央値は212日であった。安全性に関しては、プラスグレルの関与が否定できない穿刺部出血性合併症を1例に認めたが、他に頭蓋内出血等は認めなかった。有効性に関しては、全14例でプラスグレル投与中の新たな血栓症は認めなかった。ただし、脳動脈瘤コイル塞栓術中血栓症の1例でプラスグレル投与によっても血栓消失が得られず追加の機械的血栓破碎を要した。

【結論】脳血管内治療の少数例の経験において、プラスグレルは rescue medication として有用であった。

諸言

脳血管内治療の発展は目覚ましいものがある。脳血管内治療は低侵襲で施行可能であるが、デバイスの発展と共に複雑な手術手技も増加してきており、特に周術期の血栓症には注意を要する<sup>1,2)</sup>。血栓症予防のために術前より抗

血小板薬 2 剤が投与される事が多いが、stent 使用例などでは術後に長期の抗血小板薬投与を要する事があり、出血性合併症にも注意を要する<sup>1,2)</sup>。そのため、脳血管内治療周術期の抗血小板薬管理は極めて重要である。

抗血小板薬としては、アスピリンとクロピドグレルが使用される事が一般的であるが、特にクロピドグレルには不応症の問題が存在する。クロピドグレル不応症では脳動脈瘤コイル塞栓術時に血栓塞栓症が増加する事が報告されている<sup>3,4)</sup>。また、抗血小板薬が投与されていない緊急の症例等で、術中に迅速かつ確実な抗血小板薬のローディングを要する症例にも遭遇する。

近年、脳血管内治療におけるクロピドグレル不応症や血栓症に対し、プラスグレルの有効性と安全性の報告が散見される<sup>5,6,7)</sup>。プラスグレルは不応症が少なく効果発現が迅速とされているが、脳血管領域では未承認の薬剤である。

当院では、脳血管内治療時のクロピドグレル不応症、抗血小板薬投与下での血栓症、緊急で抗血小板薬のローディングを要する症例において、**rescue medication** としてプラスグレルを積極的に使用している。本研究では、当院におけるプラスグレルの使用状況を後方視的に調査し、その有用性を明らかにする事を目的とした。

#### 対象と方法

2016 年 4 月から 2018 年 3 月までの 2 年間、当院で施行された脳血管内治療連続 199 例を対象とした。

当院における脳血管治療周術期の抗血小板薬投与は下記の通りに使用される事が基本である。予定の未破裂脳動脈瘤塞栓術および頸動脈ステント留置術 (Carotid Artery Stenting: CAS) の際には、手術 7~10 日前にはアスピリン 100mg とクロピドグレル 75mg の DAPT (Dual Anti-Platelet Therapy)

投与を開始し、術前日に血小板凝集能検査（透過光血小板凝集能検査）を施行している。破裂脳動脈瘤に対する緊急のコイル塞栓術の際には、麻酔導入後に胃管を挿入し、framing coilの挿入後ないし出血点が造影されなくなった時点で粉碎したアスピリン 100-200mg を胃管から投与する。

プラスグレルは、予定治療前日の血小板凝集能検査にてクロピドグレル不応症と判断された症例、予定治療（DAPT 投与下）中の血栓症例、破裂脳動脈瘤治療中でアスピリン投与後に発生したかアスピリン投与後も改善しない血栓症例、DAPT が投与されていない緊急症例で頭蓋内および頸部に stent 留置が必要となった症例、CAS 後の stent 内血栓症例等において rescue medication として積極的に使用している（Table.1）。初回はプラスグレル 20mg を投与し、基本的にはアスピリンが先行投与されているため、術翌日からはアスピリン 100mg とプラスグレル 3.75mg を継続している。最終的な投与の判断や継続および中止のタイミングは主治医に委ねられている。

今回、当院の脳血管内治療におけるプラスグレルの使用状況を後方視的に調査し、その安全性と有効性について検討した。

なお、プラスグレルの適応外使用に関しては、当院の倫理委員会により承認済みである。患者および家族に、その副作用や合併症の危険性について文書を用いて説明し、同意を得ている。

## 結果

対象となった当院における脳血管内治療連続 199 例の内訳は、脳動脈瘤コイル塞栓術 58 例（未破裂 24 例、破裂 34 例）、CAS 41 例、急性期血行再建術 62 例、動静脈瘻および動静脈奇形塞栓術 12 例、腫瘍栄養血管塞栓術 5 例、その他 21 例であった。

そのうちプラスグレルが投与されていたのは 15 例（7.5%）であったが、1

例は経皮的冠動脈形成術（Percutaneous Coronary Intervention：PCI）後の継続内服であり、除外した。Rescue medicationとしてプラスグレルが投与されたのは14例（7.0%）で、平均年齢は67.6歳、男性が7例（50.0%）であった（Table.2）。

プラスグレル投与例の治療内容の内訳は、脳動脈瘤コイル塞栓術6例（未破裂1例、破裂4例、破裂慢性期1例）、CAS5例（うち1例は緊急）、急性期血行再建術1例、海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻塞栓術1例、内頸動脈海綿静脈洞瘻塞栓術1例であった。

プラスグレル投与理由は、CAS術前血小板凝集能検査でクロピドグレル不応症と判断された1例、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中血栓症が3例、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中の緊急stent使用が2例、急性期血行再建術中の緊急stent使用が1例、内頸動脈海綿状静脈洞瘻塞栓術中の緊急stent使用が1例、急性期血行再建術中のアテローム硬化性病変再狭窄（elastic recoil）が1例、CAS後stent内血栓症が3例（いずれも無症候性で、術後5、6、42日目の頸動脈エコーで診断）、術後血栓塞栓症が2例、であった。

投与開始時は全例でアスピリンとの併用であり、プラスグレルの投与期間の中央値は212日（interquartile range21-300）であった。CAS術前にクロピドグレル不応症と判断されたcase11は186日でDAPTからアスピリン単剤へ変更されていた。破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中血栓症の3例（case2、8、9）および急性期血行再建術中再狭窄例のcase4での投与期間は3、11、14、24日であり、術後速やかに中止されていた。また、緊急stent使用4例のうち2例（Case5、6）では投与36、20日で早期にクロピドグレルへ変更されていた。破裂脳底動脈本幹動脈瘤に対してstent支援下コイル塞栓術でstent内コイル逸脱が疑われた1例（case1）、内頸動脈海綿状静脈洞瘻

塞栓術中の緊急 stent 使用の 1 例 (case12) ではプラスグレルが長期投与されていた。また CAS 後 stent 内血栓症 3 例では 238、267、382 日、術後血栓症の 2 例 (case10、13) においても 309、359 日と長期であった。

安全性に関しては、プラスグレルの関与が否定できない合併症は 1 例 (case 12) に認めた。内頸動脈海綿静脈洞瘻塞栓術後の右大腿静脈穿刺部からの出血による後腹膜血腫であったが、輸血は要さず保存的加療で軽快した。

有効性に関しては、緊急 stent 使用 4 例では全例で stent に起因する血栓塞栓症は認めなかった。術中血栓症の 1 例 (case9) では、術中血栓がプラスグレル投与によっても完全には消失せず、追加の機械的血栓破碎を要した。

CAS 後 stent 内血栓症 3 例では全例で stent 内血栓は外来フォローアップ中に消失した。case10 は海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻に対する経静脈的コイル塞栓術後に、海綿静脈洞部の内頸動脈狭窄により血栓塞栓症を認めた。アスピリンおよびクロピドグレルを投与開始後にも再度新たな血栓塞栓症を認め、クロピドグレルをプラスグレルへ変更し、その後は血栓塞栓症を認めずに経過している。他 5 例も含め、全 14 例でプラスグレル投与中の新たな血栓塞栓症を認めなかった。

## 考察

脳血管内治療時の DAPT は、アスピリンとクロピドグレルが使用される事が多い<sup>3)</sup>。しかし、アスピリン不応症は約 5%に認められ、クロピドグレル不応症は 20~40%とも報告されている<sup>3,4)</sup>。クロピドグレルは薬物代謝酵素チトクローム P (CYP) で代謝された活性代謝物が P2Y<sub>12</sub> 受容体に結合し、抗血小板作用を発揮する。クロピドグレルは主に CYP2C19 で代謝されるが、その遺伝子多型による PM (Poor Metabolizer) が西洋人では 3~5%、アジア人では約 20%と報告されている<sup>8,9,10)</sup>。この PM の存在がクロピドグレル

不応症に大きく影響し、そのような症例では PCI や脳血管内治療時の血栓塞栓症が増加する事が報告されており<sup>3,4,11)</sup>、患者予後にも大きな影響を与える。

循環器領域では、クロピドグレルに代わる薬剤として第 3 世代のチエノピリジン系薬剤であるプラスグレルが、PCI が適用される虚血性心疾患で承認されており、良好な成績を残している。プラスグレルの国際共同試験（ローディング量 60mg、維持量 10mg）では、75 歳以上、60kg 以下や虚血性脳卒中既往が大出血合併の危険因子と報告されている<sup>12)</sup>。そのため、本邦での第Ⅲ相試験や臨床試験では減量（ローディング量 20mg、維持量 3.75mg）し、重篤な出血性合併症の増加を認めなかった<sup>13,14)</sup>。また、本邦での脳梗塞再発予防についてのプラスグレル 3.75mg とクロピドグレル 75mg との比較試験では、プラスグレルの非劣性は証明されなかったものの、同等の安全性と有効性が示された<sup>15)</sup>。

プラスグレルは、クロピドグレルと同様の作用機序を有するが、複数の酵素で代謝されるため、CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けにくく不応症が少ないと共に他剤の影響も受けにくいと考えられる。プラスグレルは CYP2C19 の遺伝子多型に関わらず、血中濃度が迅速に上昇し、安定した血小板凝集抑制効果を発揮する事が示されている<sup>10,16,17)</sup>。

脳血管内治療においては、プラスグレル（ローディング量 60mg、維持量 10mg）がクロピドグレルに比して出血性合併症を増加させるとの報告も認めるが<sup>18)</sup>、出血性合併症を増加させないとの報告も認める<sup>19)</sup>。近年では本邦から未破裂脳動脈瘤のクロピドグレル不応症患者にプラスグレル（ローディング量 20mg、維持量 3.75mg）を用いて安全かつ有効であったと報告されている<sup>5)</sup>。また、海外からも脳動脈瘤治療時に low-dose プラスグレル（ロ

ローディング量 20mg、維持量 5mg) が有用であるとの報告が散見され<sup>7,20)</sup>、それらのメタアナライシスにおいても low-dose プラスグレルは血栓症を減少させ、出血性合併症を増加させないと報告されている<sup>21,22)</sup>。

また、プラスグレルは投与後約 30 分で血中濃度がピークとなり、クロピドグレルの約 1 時間に比して効果発現が早い事が報告されている<sup>10,16)</sup>。また前述の様に CYP2C19 の遺伝子多型によらず、クロピドグレルより安定した抗血小板作用が期待できる<sup>10,17)</sup>。そのため、迅速かつ確実な抗血小板薬のローディングが求められる、DAPT が投与されていない緊急手術例で stent を使用する様な症例においては、プラスグレルは極めて有用であると考えられる。

本研究の 14 例では、1 例 (case12) でのみ静脈穿刺部の出血性合併症を認めしたが、プラスグレルとの直接的な関連性は定かではない。

また全 14 例においてプラスグレル投与中の血栓塞栓症は認めなかった。そのため、脳血管内治療において、プラスグレルはローディング量 20mg、維持量 3.75mg で安全かつ有用であると考えられた。投与期間に関しては、中央値で 212 日と長期に及んでいた。クロピドグレル不応症での CAS 例については、当院では CAS 後 6 ヶ月間の DAPT としており、186 日に及んだ。CAS 後 stent 内血栓症の 3 例は、アスピリンとクロピドグレル投与下での血栓症であり、血栓が消失して安定するまでの投与を要し、長期間に及んだ。これらの症例においては、プラスグレルの中止やクロピドグレルへの再変更は困難であり、長期投与がやむを得ないと考えられた。しかし、CAS 後 stent 内血栓症の 1 例 (case7) と case1 では、途中でアスピリンが中止されプラスグレル単剤となっており、本来であればプラスグレルを中止してアスピリン単剤にすべきであったと考えられる。

以上より、プラスグレルは脳血管内治療においても安全かつ有効に使用可能であると考えられた。しかし、本邦において脳血管内治療では未承認の薬剤である事を忘れてはならず、長期投与では出血性合併症の危険性が否定は出来ず、クロピドグレル不応症例や stent 内血栓症例以外では、可能な限り早期に中止ないし他剤への変更が望ましいと考えられた。

本研究は単一施設における少数例が対象である。本来であればさらなる randomized control study が望まれるが、rescue medication という使用方法では現実的に困難である。そのため、現時点では当院の様に、十分な説明の上で rescue medication としての役割に留める事が妥当であると考えられた。

#### 結語

脳血管内治療の少数例の経験において、プラスグレルは rescue medication として有用であった。しかし、脳血管内治療においては未承認の薬剤であり、その本当の有用性については今後の症例の集積によって明らかにしていく必要がある。

#### 利益相反開示

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) Enomoto Y, Yoshimura S, Sakai N, et al: Current Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Use in Neuroendovascular Therapy: Analysis of JR-NET1 and 2. Neurol Med Chir(Tokyo) 2014; 54: 9-16.

- 2) Kim KS, Fraser JF, Grupke S, et al: Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 2018; 129: 890-905.
- 3) 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.
- 4) Kim B, Kim K, Jeon P, et al: Thromboembolic complications in patients with clopidogrel resistance after coil embolization for unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1786-1792.
- 5) Arimura K, Imamura H, Sakai C, et al: Safety and Efficacy of Prasugrel with Endovascular Treatment for Unruptured Cerebral Aneurysm. *JNET* 2017; 11: 353-357.
- 6) Kobayashi N, Mano k: Two Cases In-stent Thrombosis Treated with Prasugrel Administration: A Case Report. *NKC* 2017; 2: 6-10.
- 7) Lee D, Song Y, Han M, et al: Low-Dose Prasugrel in Patients with Resistance to Clopidogrel for the Treatment of Cerebral Aneurysms. *Neurointervention* 2018; 13: 124-127.
- 8) Goldstein JA: Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-355.
- 9) Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, et al: Prasugrel, a third-generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014; 78: 2926-2934.
- 10) Umemura K, Iwaki T: The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

of Prasugrel and Clopidogrel in Healthy Japanese Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016; 5: 480-487.

11) Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al: Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849-858.

12) 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.

13) 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.

14) Nakamura M, Iizuka T, Sagawa K, et al: Prasugrel for Japanese patients with acute coronary syndrome in short-term clinical practice (PRASFIT-Practice I): a postmarketing observational study. *Cardiovasc Interv Ther* 2018; 33: 135-145.

15) Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al: Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol.* 2019; 18: 238-247.

16) Dobesh PP: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1089-1102.

17) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to

pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-2560.

18) 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.

19) Sedat J, Chau Y, Gaudart J, et al: Prasugrel versus clopidogrel in stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2017; 23: 52-59.

20) Cho WS, Lee J, Ha EJ, et al: Low-Dose Prasugrel vs Clopidogrel-Based Tailored Premedication for Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms. *Neurosurgery* 2018; 0: 1-8.

21) Cagnazzo F, Perrini P, Lefevre PH, et al: Comparison of Prasugrel and Clopidogrel Used as Antiplatelet Medication for Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019; 10.3174/ajnr.A6004

22) Xia P, He C, Chen L, et al: Efficacy and safety of prasugrel therapy for intracranial aneurysms with endovascular treatment: A meta-analysis. 2019; 397: 174-178.

#### 図表の説明

Table 1: Situations of Prasugrel administration as a rescue medication

Table 2: Characteristics of Prasugrel administration cases

Table.1 Situations of Prasugrel administration as a rescue medication

▪ Clopidogrel resistance in preoperative platelet aggregation test
▪ Intraoperative and postoperative thrombosis under other antiplatelet drugs administration
▪ Emergent stent placement in cases without antiplatelet drugs administration

Table.2 Characteristics of Prasugrel administration cases

Case	Age (y.o.)	Sex	Diagnosis	Neurovascular therapy	Reasons for Prasugrel administration	Administration period (days)	Complication
1	83	female	ruptured BA trunk AN. chronic phase	coil embolization (stent assist)	emergency stent use	630*	none
2	72	male	ruptured VA-PICA AN. acute phase	coil embolization	intraoperative thrombus	24	none
3	64	male	symptomatic CCA stenosis	CAS	postoperative in-stent thrombus	267	none
4	63	male	BA occlusion	thrombectomy, PTA	intraoperative restenosis	11	none
5	49	female	ruptured dissecting VA AN.	parent artery occlusion (stent assist)	emergency stent use	36	none
6	63	male	ICA occlusion	thrombectomy, CAS	emergency stent use	20	none
7	79	male	symptomatic ICA stenosis	CAS	postoperative in-stent thrombus	382*	none
8	43	male	ruptured Acom.A. AN.	coil embolization	intraoperative thrombus	3	none
9	66	female	ruptured BA top AN.	coil embolization	intraoperative thrombus	14	none (need to thrombus crushing)
10	78	female	CS dAVF	TVE (coil)	postoperative ICA stenosis, thrombosis	309	none
11	88	male	symptomatic ICA stenosis	CAS	clopidogrel resistance	186	none
12	45	female	direct CCF	TVE + TAE (coil, stent assist)	emergency stent use	274	bleeding from the puncture site
13	73	female	unruptured MCA AN.	coil embolization	postoperative thrombosis	359	none
14	81	female	symptomatic ICA stenosis	CAS	postoperative in-stent thrombus	238	none

BA:basilar artery VA:vertebral artery PICA:posterior inferior cerebellar artery CCA:common carotid artery ICA:internal carotid artery Acom.A:anterior communicating artery MCA:middle cerebral artery CS:cavernous sinus  
dAVF:dural arteriovenous fistula CCF:carotid-cavernous fistula CAS:carotid artery stenting PTA:percutaneous transluminal angioplasty TVE:transvenous embolization TAE:transarterial embolization PCI:percutaneous coronary intervention  
\* : administration continues on the survey day