原 著

緊急脳血管内治療時における抗血小板薬 loading dose 投与後の薬効解析

榎本由貴子¹⁾ 吉村紳一²⁾ 高木俊範¹⁾ 辻本真範¹⁾ 石澤錠二¹⁾ 岩間 亨¹⁾

Pharmacodynamic effects of loading of antiplatelets in acute stroke patients

Yukiko ENOMOTO¹⁾ Shinichi YOSHIMURA²⁾ Toshinori TAKAGI¹⁾
Masanori TSUJIMOTO¹⁾ Jouji KOKUZAWA¹⁾ Toru IWAMA¹⁾

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

²⁾Department of Neurosurgery, Hyogo Collage of Medicine

● Abstract ●

Objective: Little is known about the pharmacodynamic antiplatelet effects of clopidogrel loading in acute ischemic stroke. This study is aimed to evaluate the pharmacodynamic antiplatelet effects of clopidogrel loading dose in patients with acute ischemic stroke.

Methods: We evaluated 23 consecutive patients who received a loading dose of antiplatelets including ≥ 300 mg clopidogrel from June 2011 to December 2013 at our institution (13 with acute ischemic stroke and 10 with non-acute ischemic stroke undergoing elective neuroendovascular treatment). The VerifyNow system was used to assess antiplatelet effects in terms of aspirin reaction unit (ARU), P2Y₁₂ reaction unit (PRU), and % inhibition at baseline, 6 h, 24 h, and 48–72 h after loading. We also evaluated the clinical and genetic factors associated with high on-treatment platelet reactivity at 24 h after antiplatelet administration.

Results: Aspirin provided a sufficient antiplatelet effect at 6 h after loading (ARU < 550). In contrast, the antiplatelet effect of clopidogrel was insufficient even at 48 h after loading (PRU > 230 , % inhibition $< 26\%$). Significant differences were observed in PRU levels between elective and acute stroke patients at 6 h (338.4 ± 49.9 vs 251.3 ± 89.9 , $p = 0.032$) and 24 h (298.9 ± 54.2 vs 224.1 ± 83.4 , $p = 0.028$) after loading. Moreover, % inhibition levels were significantly lower in acute stroke patients at all points ($p = 0.025$ at baseline, 0.020 at 6 h, 0.013 at 24 h, and 0.017 at 48 h). Acute stroke ($p = 0.0018$) and body mass index ($p = 0.005$) were identified as independent factors for clopidogrel resistance, which was observed in 15 (65.2%) patients.

Conclusion: The antiplatelet effect of clopidogrel given in a loading dose reached a sufficient level within 24 h in elective patients but not in acute stroke patients. Furthermore, acute stroke was found to be correlated with clopidogrel resistance.

● Key words ●

antiplatelet therapy, neuroendovascular treatment

1) 岐阜大学医学部 脳神経外科

2) 兵庫医科大学 脳神経外科

<連絡先: 榎本由貴子 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1 E-mail: enomoto@gifu-u.ac.jp >

(Received May 2, 2014 : Accepted July 23, 2014)

doi: 10.5797/jnet.or.2014-0011

緒 言

脳血管内治療時における頻度が高い合併症として、血栓症による虚血性合併症がある。内皮損傷や

異物であるコイルやステントそのものにより血小板凝集が惹起されやすく、場合によってはステント内閉塞などの重篤な合併症に至る可能性もあるため、これらを回避するため術前からの十分な抗血小板剤

の内服が推奨されている¹⁾。しかし、各種抗血小板薬を内服しているにもかかわらず、十分な抗血小板効果を発揮されない低反応性患者が存在し、特にクロピドグレルに関しては肝チトクローム；cytochrome p-450 (CYP) 2C19 遺伝子多型に起因する低反応性と周術期虚血性合併症との関連性が問題視されている²⁾。このような背景から、最近では抗血小板薬の薬効モニタリングが注目されるようになり、予定治療症例においては術前に至適量を調節するテーラーメイド治療の有効性が報告されている³⁾。

しかし、日常診療においても急性脳主幹動脈閉塞に対する緊急ステント留置術など抗血小板効果の急速飽和を必要とする場面にしばしば遭遇する。この際、抗血小板薬の薬効発現時間を短縮させるため、通常投与量の数倍を内服させるローディングドーズ投与法が行われているが、投与後にいつ・どの程度の効果が発現するのかについてはよく知られていない。

そこで、今回我々は、緊急脳血管内治療術前患者を対象に、抗血小板薬ローディングドーズ投与後の血小板反応性の経時的変化と、それに影響する因子について予定治療症例と比較検討したので報告する。

対象と方法

対象は2011年6月から2013年12月の間に当院にて脳血管内治療術前あるいは術中に少なくともクロピドグレル 300 mg を含む抗血小板薬のローディングドーズ投与を行った連続23例(男性13例、女性10例、平均年齢 69.2 ± 12.4 歳)。内訳は、急性期脳主幹動脈閉塞症に対する脳血管内治療術前あるいは術中緊急ローディングドーズ投与：acute群が13例(男性7例、女性6例、平均年齢 70.9 ± 13.4 歳)、脳血管内治療が予定されている症例に対し、数日前にローディングドーズ投与を行ったelective群が10例(男性6例、女性4例、平均年齢 $67 \text{ 歳} \pm 13.4$ 歳)。Acute群については、術前投与の7例では術平均 8.1 ± 14.9 時間前にアスピリン 200 mg とクロピドグレル 300 mg のローディングドーズ投与を行い、術中に頭蓋内ステント留置を必要とした4例ではさらにプレタール 200 mg を追加し、翌日からアスピリン 100 mg とブラビックス 75 mg の維持投与を行った。Elective群については、術平均 7.6 ± 10.4 日前にクロピドグレル 300 mg のみをローディングドーズ投与し、その後ク

ロピドグレルの 75 mg の維持投与を行った。

血小板反応性は、VerifyNow system (Accumetrics Inc., San Diego, CA, USA) を用い、ローディングドーズ投与前、投与6時間後、24時間、48～72時間後の、aspirin-reaction unit (ARU), P2Y₁₂ reaction unit (PRU), % inhibition を測定した。アスピリン低反応性のカットオフ値として、過去の報告を参考に、ARU 550⁴⁾、クロピドグレル低反応性のカットオフ値としてPRUは230^{5,6)}、% inhibition は26%⁷⁾と設定した。

また、CYP2C19 遺伝子多型を全例で計測し、*2と*3のヘテロ接合体(*2/*3)、あるいはそれぞれのホモ接合体(*2/*2, *3/*3)をpoor metabolizer 群とし、正常型とのヘテロ接合体はintermediate metabolizer 群(*1/*2 or *1/*3)、正常型はextensive metabolizer 群(*1/*1)とした⁸⁾。

ローディングドーズ投与から薬効発現までの時間をacute群、elective群で比較検討するとともに、24時間後の低反応性とCYP2C19 遺伝子多型を含む患者因子(原疾患、既往症、術中ステント留置の有無、血小板数、血中ヘモグロビン値、内服薬、体格指数)との関連を検討した。なお、本研究は当院倫理委員会により承認を受け、十分な説明のもとに全ての患者から同意を得て施行した。統計学的検定はSPSS statistics software ver.17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) を使用し、カイ二乗検定またはt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

1. Acute 群、elective 群の2群間におけるローディングドーズ投与後の血小板反応性の経時的変化の比較

緊急脳血管内治療時におけるクロピドグレルローディングドーズ投与後の血小板反応性の推移を検討するため、PRUと% inhibition 平均値の経時的変化をelective群とacute群の2群間で比較した。

Acute群のPRUの経時的変化においては、baseline (323 ± 66.5 vs 310.2 ± 34.9 , $p = 0.553$)はelective群と比較して差を認めなかったものの、6時間後(323.7 ± 62.1 vs 229.9 ± 102.9 , $p = 0.044$)、24時間後(283.7 ± 67.1 vs 212.5 ± 87.2 , $p = 0.039$)は有意に高く、48時間後以降もクロピドグレルの十分な抗血小板効果が発現されていなかった。一方、elective群では24時間後には低

Fig. 1

Comparison of time-dependent on-treatment platelet reactivity after administration of loading-dose of clopidogrel in elective patients and acute stroke patients. Dotted line indicates the border of high on-treatment reactivity (230 in P2Y₁₂ reaction unit, 26% in % inhibition). *: statistically significant in comparison with baseline ($p < 0.05$), **: ($p < 0.001$), NS: not significant

反応性のカットオフ値を下回り、クロピドグレルの十分な抗血小板効果が発現されていた。

% inhibition の経時的変化においても, baseline (0.2 ± 0.6 vs 7.6 ± 9.5 , $p = 0.025$), 6 時間後 (1.2 ± 3.7 vs 33.1 ± 29.9 , $p = 0.02$), 24 時間後 (11.0 ± 9.3 vs 38.5 ± 24.8 , $p = 0.002$), 48 時間後以降 (17.9 ± 7.0 vs 36.8 ± 13.6 , $p = 0.004$) のいずれのタイミングにおいても acute 群では elective 群に比べ有意に低く, 十分な抗血小板効果が発現されていなかった。Elective 群では 24 時間後には低反応性のカットオフ値を上回り, クロピドグレルの十分な抗血小板効果が発現されていたが, 6 時間後でも平均値については低反応性のカットオフ値を上回っており, すでに 6 時間後には抗血小板効果がある程度発現されていた (Fig. 1)。

一方, アスピリン 200 mg のローディングドーズ投与後の血小板反応性の推移に関しては, acute 群のみが対象であるにもかかわらず, 内服後から経時的な減少を認め, 既に投与 6 時間後の時点でカットオフ値を下回り, 十分な抗血小板効果が発現されていた (Fig. 2)。

2. 24 時間後の低反応性

クロピドグレル低反応性と判断されたものは, 全体の 23 例中, 15 例 (65.2%) であった。クロピドグレル低反応性に関連する因子につき, 低反応性群 15 例と, それ以外の 8 例の 2 群間で各因子を検討したところ, acute 群 (92.3% vs 30% , $p = 0.0018$) と body mass index (23.8 ± 1.9 vs 21.5 ± 1.3 , $p = 0.005$) に有意な差を認め, CYP2C19 遺伝子多型には有意差がみられなかつ

Fig. 2

Time-dependent on-treatment platelet reactivity after administration of loading-dose of aspirin in acute stroke patients. Dotted line indicates the border of high on-treatment reactivity (550 in Aspirin reaction unit). *: statistically significant in comparison with baseline ($p<0.05$), **: ($p<0.001$).

Table 1 Factors related to low responder of clopidogrel

Variables	Poor responder	Responder	<i>p</i> value
No. of patients	n=15	n=8	
Age (yrs, mean $\pm$ SD)	71.5 $\pm$ 12.6	65.0 $\pm$ 11.8	0.243
Female	7 (46.7)	3 (37.5)	0.672
Acute stroke	12 (80)	1 (12.5)	0.002*
Hypertension	13 (86.7)	5 (62.5)	0.124
Diabetes	6 (40)	3 (37.5)	0.907
Dyslipidemia	5 (66.7)	2 (25)	0.679
Coronary artery diseases	2 (13.3)	3 (37.5)	0.181
Statin	3 (20)	1 (12.5)	0.651
ARB	8 (53.3)	5 (62.5)	0.672
Calcium blocker	11 (73.3)	3 (37.5)	0.090
Current smoker	4 (26.7)	3 (37.5)	0.591
Body mass index (mean $\pm$ SD)	23.8 $\pm$ 1.9	21.5 $\pm$ 1.3	0.005*
Platelets counts ($\times 10^4$)	21.4 $\pm$ 5.2	19.3 $\pm$ 4.5	0.351
Hemoglobin (g/dl)	11.9 $\pm$ 2.6	12.7 $\pm$ 1.7	0.376
C-reactive protein	0.7 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.2	0.053
Poor metabolizer	2 (13.3)	1 (12.5)	0.955

Laboratory parameters are shown as mean $\pm$ SD. ARB: angiotensin II receptor blocker, *: statistically significant ($p<0.05$)

た($p=0.955$) (Table 1). アスピリン低反応性と判断されたものは, acute 群の 13 例中 3 例(23.1%)であった. アスピリン低反応性に関連する因子を低反応性群 3 例と非低反応性群 10 例で検討したところ, 年齢 (79 ± 1.73 vs 68.5 ± 14.5 , $p=0.049$) のみに有意な差を認めた (Table 2).

基礎疾患, 常用薬, 血小板数などの血液検査データ, CYP2C19 遺伝子型のいずれも acute 群と elective 群の間に差を認めなかった (Table 3). また, 脳血管内治療後の転帰については, acute 群の 2 例が心不全の悪化により術 2 週間以降に死亡したが, 全例でステント内閉塞等の重篤な血栓虚血性イベントはみら

Table 2 Factors related to low responder of aspirin

Variables	Poor responder	Responder	<i>p</i> value
No. of patients	n=3	n=10	
Age (yrs, mean $\pm$ SD)	79 $\pm$ 1.73	68.5 $\pm$ 14.5	0.049*
Female	2 (66.7)	4 (40)	0.416
Hypertension	3 (100)	7 (70)	0.279
Diabetes	1 (33.3)	2 (20)	0.631
Dyslipidemia	0	3 (30)	0.279
Statin	0	2 (20)	0.399
ARB	2 (66.7)	5 (50)	0.611
Calcium blocker	1 (33.3)	6 (60)	0.416
Current smoker	1 (33.3)	2 (20)	0.631
Body mass index (mean $\pm$ SD)	23.6 $\pm$ 1.9	23.5 $\pm$ 2.2	0.957
Platelets counts ($\times 10^4$)	19.7 $\pm$ 5.5	23.1 $\pm$ 5.0	0.334
Hemoglobin (g/dl)	11.1 $\pm$ 0.1	12.8 $\pm$ 2.4	0.069
C-reactive protein	0.7 $\pm$ 1.0	0.6 $\pm$ 0.8	0.823

Laboratory parameters are shown as mean $\pm$ SD

Table 3 Characteristics of patients in the acute and elective groups

Variables	Total	Acute	Elective	<i>p</i> value
No. of patients	n=23	n=13	n=10	
Age (yrs, mean $\pm$ SD)	69.2 $\pm$ 12.4	70.9 $\pm$ 13.4	67.0 $\pm$ 11.3	0.466
Female	10 (43.5)	6 (46.2%)	4 (71.2%)	0.767
Medical history				
Hypertension	18 (78.3%)	11 (84.6%)	7 (70%)	0.400
Diabetes	9 (39.1%)	4 (30.8%)	5 (50%)	0.349
Dyslipidemia	7 (30.4%)	4 (30.8%)	3 (30%)	0.968
Coronary artery diseases	5 (21.7%)	2 (15.4%)	3 (30%)	0.399
Peripheral artery diseases	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (20%)	0.09
Past cerebrovascular diseases	8 (34.8%)	4 (30.8%)	4 (40%)	0.645
Prior medication				
Aspirin	1 (4.3%)	1 (7.7%)	0	—
Statin	4 (17.4%)	2 (15.4%)	2 (20%)	0.772
ARB	13 (56.5%)	7 (53.8%)	6 (60%)	0.768
Calcium blocker	13 (56.5%)	7 (53.8%)	6 (60%)	0.768
Current smoker	7 (30.4%)	3 (23.1%)	4 (40%)	0.382
Body mass index (mean $\pm$ SD)	23.0 $\pm$ 2.0	23.6 $\pm$ 2.1	21.9 $\pm$ 1.4	0.174
Platelets counts ($\times 10^4$)	20.7 $\pm$ 5.0	22.3 $\pm$ 5.1	18.8 $\pm$ 4.3	0.103
Hemoglobin (g/dl)	12.2 $\pm$ 2.3	12.4 $\pm$ 2.2	12.5 $\pm$ 1.6	0.651
C-reactive protein	0.5 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.8	0.4 $\pm$ 0.7	0.757
Interventional treatment				
Extracranial stenting	12 (52.2%)	7 (53.8%)	5 (50%)	0.854
Intracranial stenting	2 (8.7%)	2 (15.4%)	—	—
Balloon angioplasty	4 (17.4%)	4 (30.8%)	—	—
Coil embolization	5 (21.7%)	—	5 (50%)	—
Genotype of CYP2C19				
Extensive metabolizer	6 (26.1%)	3 (23.1%)	3 (30%)	0.708
Intermediate metabolizer	14 (60.9%)	9 (69.2%)	5 (50%)	0.349
Poor metabolizer	3 (13.0%)	1 (7.7%)	2 (20%)	0.385

Laboratory parameters are shown as mean $\pm$ SD. ARB: angiotensin II receptor blocker, CYP: cytochrome p-450

れなかった。

考 察

現在国内では、クロピドグレルのローディングドーズ投与は急性冠動脈症候群に対する冠動脈インターベンションに対してのみ適応が認められている投与方法であり⁹⁾、既にアスピリン・クロピドグレルのローディングドーズ投与の有効性が冠動脈領域では多数報告されている¹⁰⁻¹²⁾。最近では急性期脳梗塞においても有意な脳卒中再発・心血管イベント抑制効果が報告されており¹³⁾、脳領域でもその有効性が認識されつつある。特に日本人においては、欧米人と比較して poor metabolizer の原因である CYP2C19 の *2, *3 変異の保有率が高いことが知られており¹⁴⁾、場合によっては致死的血栓性合併症に至ることもあるため術者としては抗血小板薬効果がいつ・どの程度発現されるかについては最も気になるところであった。

今回の研究において、アスピリンについてはローディングドーズ投与6時間後には十分な抗血小板効果が発現されていたのに対し、クロピドグレルについては elective 群ではローディングドーズ投与24時間後には十分な抗血小板効果が得られていた一方、acute 群では48時間以降も十分な抗血小板効果が得られておらず、クロピドグレル低反応性に関連する因子として CYP2C19 遺伝子多型よりも急性期脳梗塞の因子が強く関与している可能性が示唆された。

冠動脈インターベンション領域(PCI)では、急性冠動脈症候群の急性期にはクロピドグレルに対する血小板反応性が低くなることが知られている^{15,16)}。発症前の血小板反応性を測定されていないため推測に過ぎないが、プラーク破綻などによる血栓塞栓性イベント、炎症反応などにより血小板が活性化すると考えられている。急性期には亢進した血小板凝集能も、発症30日以上を経過した慢性期になると改善された報告は興味深く¹⁶⁾、急性期における低反応性は一時的な血小板活性化より修飾されている可能性がある。安易に急性期の一点だけの結果だけで低反応性と判断し、慢性期にも漫然と多剤併用を継続していると知らぬ間に過量投与となっている可能性があり注意を要する。また、糖尿病¹⁷⁾、特にインスリンの使用¹⁸⁾や腎不全¹⁹⁾、ヘマトクリット値やヘモグロビン濃度²⁰⁾などの背景因子がクロピドグレル低反応

性と関連することもよく知られている。本研究では body mass index がクロピドグレル低反応性と関連がみられたが、体格が大きい場合には活性代謝物の濃度が低くなり、クロピドグレル低反応性を来しやすいことが原因として考えられる²¹⁾。

抗血小板薬の薬効モニタリング法については、煩雑な従来の光透過法に比べて簡便に測定できる簡易血小板凝集能検査法(point-of-care analysis)が普及し、特に VerifyNow system は、大規模臨床試験でも低反応性を決定するツールとして広く用いられている^{22,23)}。クロピドグレル低反応性を判断する方法として、PRU と % inhibition の2つの測定方法があるが、PRU 230 前後が低反応性のカットオフ値として用いられることが多い一方、% inhibition はカットオフ値の設定にばらつきが多く、最近ではあまり使用されていない。一方で % inhibition は PRU が影響を受けやすいヘマトクリット値やヘモグロビン濃度の影響を受けにくいとも報告されており、血液検査データを参考にこれらの値を考慮する必要性がある²¹⁾。

本研究でクロピドグレル不応症と判断された緊急ステント留置12症例の転帰はいずれも良好であり、ステント内閉塞等の重篤な血栓虚血性イベントはみられていなかった。同時に投与されたアスピリンや、12例中4例で追加投与されたプレタールの効果の影響も考えられるが、臨床的にはクロピドグレルの効果があったと判断される。また、一方で PCI 時のクロピドグレル低反応性症例に対し、総量 600 mg の追加投与を行うランダム化試験では、心血管イベントの抑制効果は認められなかった²²⁾。これら検査上の低反応性の有無と臨床的転帰との直接的な関係はないとする報告も多く¹⁸⁾、合併する基礎疾患そのものがリスクとも言えるため²⁴⁾、あくまで血小板反応性検査法はいずれも ex vivo の検査法であり、多数の因子が関与する生体内における血栓形成現象をすべて反映できる検査法ではないことに注意が必要である。

本研究は症例数も少なく、また elective 群では術平均7.6日前にローディングドーズ投与されている一方、acute 群ではローディング投与開始から低反応性を測定する24時間後の血小板反応性測定までの間に脳血管内治療の介入がされているため、これらインターベンション時の血管内皮損傷やステントなどの異物留置により血小板が活性化される影響も否定で

きない。しかし、同じ acute 群に対してアスピリンは早期に十分な効果が発現されており、更に今後も症例数を重ねた検討が必要と考えられた。

結 語

ローディングドーズ投与法は、予定治療症例においては早期にクロピドグレルの効果が発現された一方、急性期脳梗塞例においては投与 24 時間後になっても十分な効果が発現されておらず、急性期脳梗塞はクロピドグレル不応症の重要な関連因子である可能性が示唆された。

<謝辞>

本研究は、「JSPS 科学研究費助成事業研究課題番号 25861267：血小板機能検査におけるクロピドグレル不応症の臨床的意義とその対処法」の助成による研究である。

著者吉村紳一は、大塚製薬、サノフィ株式会社から講演料などの謝金を受け、アステラス株式会社から研究資金の援助を受けている。その他の著者は NPO 日本脳神経血管内治療学会医学研究の COI に関する指針、同細則に基づいて、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) American College of Cardiology Foundation; American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 126–170.
- 2) Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1945–1954.
- 3) Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance—the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med* 2011; 9: 3.
- 4) Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122–1126.
- 5) Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992–1000.
- 6) Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
- 7) Ono T, Kaikita K, Hokimoto S, et al. Determination of cut-off levels for on-clopidogrel platelet aggregation based on functional CYP2C19 gene variants in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2011; 128: e130–e136.
- 8) Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704–1714.
- 9) 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 日本循環器学会, 2012.
- 10) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- 11) Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1339–1345.
- 12) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
- 13) Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–19.
- 14) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, et al. Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22: 212–219.
- 15) Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 54–61.
- 16) Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2474–2483.
- 17) Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430–2435.
- 18) Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 417–422.
- 19) Park SH, Kim W, Park CS, et al. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1292–1295.
- 20) Voisin S, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y12 reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent

- for the expression of P2Y₁₂ inhibition by the VerifyNow assay? Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost* 2011; 106: 227–229.
- 21) Wagner H, Angiolillo DJ, Ten Berg JM, et al. Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 127–136.
- 22) Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–1105.
- 23) Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614–623.
- 24) Mangiacapra F, Cavallari I, Barbato E, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet reactivity and outcomes of patients receiving clopidogrel and undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1124–1129.

JNET 8:251–258, 2014

要 旨

【目的】緊急脳血管内治療時における抗血小板薬のローディングドーズ投与後の血小板反応性の経時的变化を VerifyNow system を用いて測定し、予定治療症例と比較検討する。【方法】2011 年 6 月から 2013 年 12 月の間にクロピドグレル 300 mg とアスピリン 200 mg のローディングドーズ投与を行った急性期脳主幹動脈閉塞症；acute 群 13 例と、クロピドグレル 300 mg のローディングドーズ投与のみを行った予定治療群；elective 群 10 例。投与前、投与 6・24・48～72 時間後に VerifyNow を用いて aspirin reaction unit (ARU), P2Y₁₂ reaction unit (PRU), % inhibition を測定し、その経時的变化を検討するとともに、24 時間後の低反応性 (PRU>230, % inhibition<26%, ARU>550) に関連する因子について検討した。【結果】クロピドグレルの効果は elective 群では 24 時間後に十分得られていたが、acute 群では 48 時間後以降も不十分であった。一方、アスピリンの効果は内服 6 時間後には十分発現されていた。クロピドグレル低反応性 (15/23 例：65.2%) は acute 群 (p=0.0018) と body mass index (p=0.005) に関連が認められた。アスピリン低反応性は acute 群の 13 例中 3 例 (23.1%) に認め、年齢 (79±1.73 vs 68.5±14.5, p=0.049) のみ関連が認められた。【結論】ローディングドーズ投与法は早期に効果が発現される投与方法であるが、急性期脳梗塞においてはクロピドグレルの効果が発現されにくい可能性が示唆された。