

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 23 日現在

機関番号：13701  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23791590  
 研究課題名（和文） 血小板凝集能・血小板活性化マーカーを用いた抗血小板療法  
 研究課題名（英文） antiplatelet therapy using with platelet function tests  
 研究代表者  
 榎本 由貴子（ENOMOTO YUKIKO）  
 岐阜大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：20377659

研究成果の概要（和文）： 頚動脈ステント留置術における周術期の抗血小板薬療法を 2 群に無作為割り付けを行い、周術期合併症との関連を検討した。対象となった 54 例の検討において、抗血小板薬の種類と周術期合併症との関連は認められなかった。周術期合併症に関連する因子を検討したところ、術前の血小板凝集能亢進（ADP,collagen 凝集能がいずれも全体平均より上回る場合）が関連していた。活性化血小板マーカーはいずれも関連性がみとめられなかった。

研究成果の概要（英文）： We reviewed the data prospectively collected from 54 patients who were randomized to clopidogrel/ aspirin or cilostazol / aspirin therapy before CAS. Blood samples had been obtained on the day of CAS to measure platelet aggregability in response to adenosine diphosphate (ADP) and collagen, VerifyNow® assay and activate platelets markers. We examined the impact of the difference of the antiplatelet therapy or platelet aggregability on the incidence of perioperative complications. There was no difference in the rate of perioperative complications after carotid artery stenting between clopidogrel/ aspirin group and cilostazol / aspirin group. The factors associated with perioperative complications were preoperative increased platelet aggregability for ADP and collagen. Activated platelets markers were not associated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：抗血小板薬, 頚動脈狭窄症, 血小板凝集能

## 1. 研究開始当初の背景

頸部内頚動脈狭窄症では脳梗塞を回避するため抗血小板療法の投与が必須であり、頚動脈ステント留置術（CAS）時には術後虚血性合

併症を回避するため抗血小板薬2剤の投与が勧められている（Bates et al, JACC 2007）。しかし、現在までに抗血小板剤の効果を客観的に判定する明確な検査法・指標が確立され

ておらず、薬剤の選択・投与量は主治医の経験で決定されているのが現状である。また、各種抗血小板剤に対する不応症が8-25%存在すると報告されているが (Hohlfeld T et al, *Cerebrovasc Dis* 2007, Desmond J et al, *Hematology* 2007)、その評価方法についても未だ確立されていない。そこで、頸動脈狭窄症症例において、血小板凝集能、活性化血小板マーカ―と薬剤抵抗性の経時的測定を行い、その後の心血管性イベントの発生率・CAS 術後の周術期合併症・再狭窄の発生率を検討することにより、抗血小板剤の至適投与量を決定できるのではないかと考え、本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

頸動脈狭窄症症例に対する頸動脈ステント留置術において、周術期に必須である抗血小板療法の薬効評価方法を確立するため、血小板凝集能値・活性化血小板マーカ―・薬剤抵抗性を経時的に測定し、頸動脈ステント留置術後の周術期合併症・再狭窄の発生率・その後の脳虚血イベントの発生率を検討する。

## 3. 研究の方法

①頸動脈ステント留置術の対象とならない軽～中等度(NASCET 30-50%)の頸動脈狭窄症例において、血小板凝集能検査、活性化血小板マーカ―を3ヶ月ごと定期的に測定し、MRI拡散強調画像での高信号病変の増加の有無、心血管イベントの出現との関連につき観察研究を行う。

②頸動脈ステント留置術を施行予定の頸動脈狭窄症症例を対象に、抗血小板薬を

- 1) アスピリン 100mg (1回/日) +クロピドグレル 75mg (1回/日) 群と
- 2) アスピリン 100mg (1回/日) +シロスタゾール 200mg (100mg×2/日) 群

の2群にランダム化振り分けし、術前の血小板凝集能・活性化マーカ―値の抑制効果、薬剤抵抗性評価と、CAS 周術期合併症・MRI 拡散強調画像での高信号病変出現率・術後再狭窄率との関連につき解析を行う。

①②いずれも、採血にて測定する項目は以下の通り：血小板凝集能（光透過法：ADP, collagen, ristocetin、カートリッジ法）、血小板活性化マーカ― (sCD40L, PDMP, serotonin, IL-6, IL-1b, PDGF)、薬剤抵抗性 (VerifyNow®aspirin, VerifyNow®P2Y12)。

## 4. 研究成果

①頸動脈ステント留置術の対象とならない軽～中等度に対する124例の観察研究においては、MRI拡散強調画像での高信号新規病変の出現・心血管イベントの発症頻度が低く（アスピリン/シロスタゾールを内服中で血小板凝集能が充分抑制されていなかった一例で major stroke)、そのため血小板凝集能や活性化血小板マーカ―の値とは有意な関連はみられなかった。

②前向き無作為化2群比較試験では、55例が参加し、解離性頸動脈狭窄症であった1例を除外した54症例(73±7.8歳、女性5例、男性49例)で検討をおこなった。

2群間では背景因子に特に差を認めなかった。MRI 拡散強調画像における無症候性脳梗塞を含めた周術期合併症の頻度は、1)アスピリン・クロピドグレル群で36.8%、2)アスピリン・シロスタゾール群で44.4%例であり、有意な差は認めず(p=0.677)、抗血小板薬の種類の間では周術期合併症との関連性はないことがわかった。また、血小板凝集能や薬剤抵抗性、活性化血小板マーカ―においても、2群間で有意な差は認められなかった。

	クロピドグレル群	シロスタゾール群	p value
ADP 凝集能 (μM)	6.83 ± 3.62	6.62 ± 5.72	0.896
Collagen 凝集能(μg/ml)	4.82 ± 2.13	5.65 ± 3.3	0.373
IL-6 pg/ml	4.8 ± 10.4	1.36 ± 0.83	0.179
PDGF-AB pg/ml	847 ± 616	1356 ± 2201	0.496
sCD40L pg/ml	74.2 ± 29.4	206 ± 364	0.257
PDMP U/ml	20.6 ± 12.6	62.2 ± 126	0.349

周術期合併症に関連する因子の検討では、単変量解析において術前のADP, collagen 血小板凝集能が亢進(平均値を上回る)の2因子が関連し、これらは多変量解析でも有意性が認められた。活性化血小板マーカ―については、sCD40L, PDMP, serotonin, IL-6, IL-1b, PDGF のいずれも ELISA 法で得られた定量値に個体間のばらつきが多く、いずれも周術期合併症に関連しなかった。

	合併症 (+)	合併症 (-)	p value
ADP 凝集能 (μM)	4.13 ± 2.38	7.56 ± 4.97	<0.01
Collagen 凝集能(μg/ml)	3.03 ± 2.08	5.92 ± 2.58	<0.01
IL-6 pg/ml	1.35 ± 1.44	6.49 ± 13.90	0.160
PDGF-AB pg/ml	1765 ± 2667	780 ± 568	0.410
sCD40L pg/ml	334 ± 471	67.4 ± 27.6	0.224
PDMP U/ml	77.9 ± 153	22.2 ± 24.0	0.416
VerifyNow (%inhibition)	10.5 ± 12.1	34.1 ± 27.0	0.266

活性化血小板マーカ―のばらつきの原因に

おいては、特に糖尿病患者で亢進しているなど基礎疾患の影響が強く、今回の研究課題である頸動脈ステント留置術における周術期合併症とは直接的な因果関係がないものと考えられた。

本研究結果は「Increased periprocedural platelet aggregability, but not difference in the combination of dual antiplatelet therapy, affects perioperative thromboembolic complications after carotid artery stenting」として、関係雑誌に投稿予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, Asano T, Kanematsu M, Miyai M, Enomoto Y, Egashira Y, Iwama T: Selection of carotid artery stenting or endarterectomy based on magnetic resonance plaque imaging reduced periprocedural adverse events. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print] 査読あり
- ② Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, Asano T, Kanematsu M, Miyai M, Enomoto Y, Egashira Y, Iwama T. Selection of Carotid Artery Stenting or Endarterectomy Based on Magnetic Resonance Plaque Imaging Reduced Periprocedural Adverse Events. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Aug 29. 査読あり
- ③ Yoshimura S, Kawasaki M, Yamada K, Enomoto Y, Egashira Y, Hattori A, Nishigaki K, Minatoguchi S, Iwama T. Visualization of internal carotid artery atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients: a comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(2):308-13. 査読あり
- ④ Enomoto Y, Adachi S, Doi T, Natsume H, Kato K, Matsushima N, Nishiwaki R, Akamatsu S, Tokuda H, Yoshimura S, Otsuka T, Ogura S, Kozawa O, Iwama T: cAMP regulates ADP-induced HSP27 phosphorylation in human platelets. Int J Mol Med 27: 695-700, 2011 査読あり
- ⑤ Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S, Enomoto Y, Asano T, Minatoguchi S, Iwama T. Evaluation of symptomatic carotid plaques by tissue characterization

using integrated backscatter ultrasound and magnetic resonance imaging. Cerebrovasc Dis. 2011;31(3):305-12. 査読あり

- ⑥ Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Asano T, Hara A, Minatoguchi S, Iwama T. Embolic complications after carotid artery stenting or carotid endarterectomy are associated with tissue characteristics of carotid plaques evaluated by magnetic resonance imaging. Atherosclerosis. 2011 Apr;215(2):399-404. 査読あり
- ⑦ Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Takano K, Asano T, Minatoguchi S, Iwama T. Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using virtual histology intravascular ultrasound. Cerebrovasc Dis. 2011;32(2):106-13. 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

- ① 渡會祐隆, 吉村紳一, 村井博文, 榎本由貴子, 岩間 亨: 近位閉塞法はCAS後脳塞栓症を減らすか?—術前TOF所見と使用デバイスとの関連. 第28回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 仙台, 2012.11.16
- ② 榎本由貴子, 吉村紳一, 江頭裕介, 石黒光紀, 宮居雅文, 澤田重信, 岩間 亨: 頸部内頸動脈閉塞に対する超急性期血行再建術. 第71回日本脳神経外科学会学術総会. 大阪, 2012.10.19
- ③ Enomoto Y, Yoshimura S, Iwama T (Free paper): Correlation between light transmission aggregometry and VerifyNow assay in the patients undergoing neuroendovascular therapy. 10th Meeting of Asian-Australasian federation of interventional and therapeutic neuroradiology. Nagoya, 2012.6.14
- ④ 榎本由貴子, 吉村紳一, 岩間 亨: VerifyNow system と血小板凝集能検査における測定値の比較検討. 第27回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 千葉, 2011.11.24
- ⑤ 榎本由貴子, 吉村紳一, 山田清文, 岩間 亨: CAS症例における積極CADスクリーニング. 第70回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 2011.10.12
- ⑥ 榎本由貴子, 吉村紳一, 山田清文, 江頭裕介, 岩間 亨: 頸動脈ステント留置術 (CAS) における周術期抗血小板療法. 第40回日本脳卒中の外科学会. 京都, 2011.7.30
- ⑦ 榎本由貴子, 吉村紳一, 山田清文, 岩間

亨: CAS症例における積極CADスクリーニング. 第10回日本頸部脳血管治療学会. 大阪, 2011.6.10

[図書] (計5件)

- ① 榎本由貴子: 抗血小板療法マスター講座. 脳血管内治療の進歩2013. 坂井信幸, 瓢子敏夫, 松丸祐司, 宮地 茂, 吉村紳一編. P124-129, 診断と治療社, 東京, 2012
- ② 榎本由貴子, 吉村紳一: 頸動脈ステント留置患者の抗血小板療法. 月刊循環器 12月号: P44-51, 医学出版, 東京, 2012
- ③ 榎本由貴子: 抗血小板療法マスター講座. 脳血管内治療の進歩2011. 坂井信幸, 瓢子敏夫, 松丸祐司, 宮地 茂, 吉村紳一編. P136-142, 東京, 2011
- ④ 榎本由貴子: 抗血小板療法マスター講座. 脳血管内治療の進歩2012. 坂井信幸, 瓢子敏夫, 松丸祐司, 宮地 茂, 吉村紳一編. P124-129, 診断と治療社, 東京, 2011
- ⑤ 榎本由貴子: 知っておくべき薬剤の基礎知識. 脳動脈瘤血管内治療のすべて. 根来眞, 中原一郎, 入江恵子, 吉村紳一編. P117-123. メジカルレビュー社, 東京, 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurosurgery/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

榎本 由貴子 (ENOMOTO YUKIKO)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 20377659

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号: