

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592077

研究課題名(和文) VerifyNowを用いた血小板機能からみた術前抗血小板剤中止のタイミング

研究課題名(英文) Optimal timing of Clopidogrel cessation before cardiac surgeries assessed by VerifyNow system.

研究代表者

種本 和雄 (TANEMOTO, Kazuo)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：90330547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：チエノピリジン系抗血小板剤であるクロピドグレルの術前至適中止タイミングについてVerifyNowシステムを用いて検討した。同薬剤中止後の血小板機能回復曲線から検討したところ、中止後3～5日でカットオフラインを越えて血小板機能が回復していた。同薬剤術前中止時期としては従来言われている14日に比べて大幅に短縮することが可能である。

VerifyNowを用いて評価した術前血小板凝集能と術後ドレーン出血量との関係は有意ではなかったが、血小板凝集能が低い症例でドレーン出血量が多い傾向がみられた。

研究成果の概要(英文)：The optimal timing of Clopidogrel cessation was studied by means of the VerifyNow platelet function evaluation system. The platelet function had already recovered above cut-off line by 3-5 days after stopping Clopidogrel. The interval, fourteen days, which was recommended in the 'instruction for use', can be shortened after this research results.

The postoperative drainage volume was higher in cases with low preoperative platelet function with no statistical significance.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：血小板 血小板機能 心臓手術 出血量 硫酸クロピドグレル チエノピリジン

## 1. 研究開始当初の背景

現在、各種抗血小板剤の投与を受けている患者が増加している。本邦におけるガイドラインでは、それらの患者が外科手術を受ける場合には 7-14 日の休薬が推奨されており、薬剤添付文書にも 14 日以上休薬が望ましいと記載されている。しかし、休薬するタイミングに関して明らかなエビデンスは示されておらず、臨床においては経験的に 7 日間の休薬が一般的となっている。

抗血小板療法において、薬剤による血小板の抑制効果は凝集能を測定する必要がある。従来の比濁法は操作が煩雑で検査時間も長く、データの安定性などの問題点があり、臨床応用には至っていない。近年、欧米では迅速で簡便かつ正確な血小板凝集能測定装置 VerifyNow® システムが普及しており、Aspirin Reaction Units (ARU) または P2Y12 Reaction Units (PRU) を測定することにより抗血小板療法中のモニタリングが可能となっている。

VerifyNow® システムは薬事未承認であり、臨床研究での使用に限定されるため、測定コストは高額となる。外科領域におけるデータ収集は困難と推測され、本研究データは日本人のデータとして貴重なものである。

## 2. 研究の目的

本研究は VerifyNow® システムを用いて、抗血小板剤の内服を中止した後の血小板機能を測定し、その回復曲線を示すことによって、日本人における術前の抗血小板剤の休薬至適時期を明らかにすることである。また、術直前の血小板機能と術後出血量の相関関係についても併せて検討を行うものである。

## 3. 研究の方法

2012 年 6 月から 2015 年 6 月までに心臓血管外科において予定手術を受ける患者の中で、抗血小板剤（一般名 クロピドグレル）の内服治療を受けている患者を対象とし、術前に従来の基準（最低 7 日間の休薬）で抗血小板剤の投与を中止する。休薬前を Day0 と

し、以後 Day0 から Day7（手術当日）まで VerifyNow® システム P2Y12 キットを用いて PRU 値を経時的に測定し、血小板機能回復曲線を作成する。休薬後何日目にカットオフ値（PRU 230）を上回るか観察し、至適中止時期を検討した。

さらに同期間中に行った心臓待機手術（大動脈弁置換術、僧帽弁形成術、心拍動下冠動脈バイパス術）において、手術当日の血小板凝集能（ARU および PRU）を測定し、術後 24 時間のドレーン出血量と相関があるかどうかについて検討した。

## 4. 研究成果

術前休薬至適時期の検討については、34 例を対象にデータ収集を行なったが、Day0 の時点ですでにカットオフ（PRU230）以上であった 8 症例はクロピドグレルの poor metabolizer と考え、対象から除外した。残りの 24 症例について血小板機能回復曲線を作成したところ、休薬 3 日でカットオフを上回ることが示された。さらに Day0 とその後の PRU で t 検定を行い、Day3 で  $p=0.004$  と有意差を認め、Day5 以後も有意差を認めた。

結果としてクロピドグレル休薬後、約 3 日で PRU 値が cut off 値（PRU 230）を上回り、血小板凝集能は回復していると考えられた。よって、日本人における抗血小板剤の術前休薬期間は添付文書に記載されている「14 日以上」に比べて大幅に短縮可能と思われた。今後、本研究結果を用いた術前管理導入につなげていきたい。

また、本研究の目的ではないが日本人におけるクロピドグレル低反応性患者、いわゆる poor metabolizer の割合は約 20%とされている。本研究でもクロピドグレル 75mg を長期内服していたにも関わらず、PRU が 230 以上とカットオフを上回っていた患者は 23.5%であった。

次に同期間中に行った VerifyNow® で測

定した術前の血小板機能と術後出血量の相関を調べる研究においては、大動脈弁置換術 (AVR) 54 例、僧帽弁形成術 (MVP) 37 例、心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) 34 例を対象に検討を行った。各術式において ARU 値で軽度の逆相関 (AVR :  $rS=-0.37$ 、MVP :  $rS=-0.26$ 、OPCAB :  $rS=-0.21$ ) を認めしたが、AVR 以外は明らかな有意差は認められなかった (AVR :  $P=0.008$ 、MVP :  $P=0.131$ 、OPCAB :  $P=0.268$ )。PRU 値では相関は認められなかった。

この結果から、術前の血小板凝集能から術後出血が推測可能ではないかと考えられたが、周術期の輸血量の評価、体外循環時間、ACT、APTT、術中開胸の有無などドレーン出血量に影響を与える因子について、追加の検討も必要であると考えられた。

本研究において、休薬から手術まで血栓形成等による合併症は認められなかった。

#### 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 1 件)

Hiroki Takiuchi, Kazuo Tanemoto: Optimal Timing of Clopidogrel Discontinuation in Japanese patients Platelet Aggregation Test Using the VerifyNow® system. General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 査読有, 63(11) : 601 - 601, 2015  
DOI 10.1007/s11748-015-0583-2

〔学会発表〕(計 7 件)

滝内宏樹、VerifyNow®システムを用いた抗血小板薬休薬のタイミングおよび術前血小板凝集能と術後出血の相関に関する検討、第 58 回 関西胸部外科学会、2015 年 6 月 12 日、岡山コンベンションセンター (岡山県)

Hiroki Takiuchi, The Optimal Timing of Discontinuation of Clopidogrel in

Japanese Patients - Assessing the Platelet Aggregation Ability by VerifyNow® System, 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2015 年 5 月 12 日、香港 (中国)

滝内宏樹、日本人における術前クロピドグレル中止のタイミング-Verify Now システムによる評価-、第 45 回 日本心臓血管外科学会、2015 年 2 月 18 日、国立京都国際会館 (京都府)

滝内宏樹、VerifyNow®システムによる術前抗血小板薬中止のタイミングの検討および術前血小板機能と術後出血量の相関、第 114 回 日本外科学会、2014 年 4 月 3 日、国立京都国際会館 (京都府)

滝内宏樹、VerifyNow®システムで評価した術前抗血小板薬中止のタイミングと術後出血量、第 44 回 日本心臓血管外科学会、2014 年 2 月 21 日、熊本県民交流館パレア (熊本県)

滝内宏樹、VerifyNow®システムで評価した心臓手術前抗血小板薬中止のタイミングと術後出血量、第 66 回 日本胸部外科学会 定期学術集会、2013 年 10 月 19 日、仙台国際センター (宮城県)

滝内宏樹、VerifyNow®システムを用いた術前血小板機能評価と術後出血量との関連性、第 102 回 日本循環器学会 中国・四国合同地方会、2013 年 5 月 10 日、サンポートホール高松 (香川県)

〔図書〕(計 0 件)

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

種本 和雄 (TANEMOTO, Kazuo)

川崎医科大学・心臓血管外科学・教授

研究者番号：90330547

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：