

血小板凝集能の個体差を考慮した 至適抗血小板療法

— 心臓血管外科手術後遠隔期における検討 —

岡山大学医学部第一外科学教室 (指導: 折田薫三教授)

津 島 義 正

(平成3年12月27日受稿)

Key words : 血小板凝集能, 抗血小板薬, ADP, アラキドン酸, 術後遠隔期

緒 言

近年, 各種抗血小板剤の臨床応用の拡大にと
もない, 抗血小板療法は warfarin による抗凝
固療法以上にその頻度が増していると考えられ
る。しかし抗血小板剤の適応と効果判定におい
ては, warfarin における Thrombo test,
Prothrombin time のごとき臨床での簡便で信
頼できる指標がない。このため適応および投与
量の決定はほとんど盲目的に行われているのが
現状である。

心臓血管外科手術後の抗血栓療法においても,
従来から抗血小板剤の使用の意義を検討してき
た報告は少なくない。しかしその多くは, 抗血
小板剤投与治験群のほうが対照群に比して血栓
性合併症発生が少ない, あるいは少ない傾向が
あったとするものである^{1)~9)}。また血小板凝集能
測定は以前から用いられてきた検査であるが,
血小板機能障害患者に対する評価や, 特定の抗
血小板剤に対する群としての評価^{9)~15)}であり,
その適応と投与量を定めるにあたり, 血小板機
能の個体差を考慮した報告は皆無であった。

しかし, 抗血栓療法を行っている症例の中
には, 血小板機能の亢進した症例や低下した症例
が混在する可能性があり, また抗血小板剤の効
果に関しても症例ごとの個体差が否定できない。

したがって, 個々の症例において, 簡便にし
て信頼できる血小板機能評価法の導入が急務で
ある。

本研究では, 個体差を考慮した抗血小板療法
の必要性の有無を検討する一助として, 心臓血
管外科手術後の臨床例に広く血小板凝集能を測
定し, その個体差の存在を示すとともに, 血栓
性合併症や出血性合併症の発生頻度と比較して
検討したので報告する。

対 象

1987年から1990年6月までの期間に国立岩国
病院検査科で行われた血小板凝集能測定検査は,
355例, 1,250件であった。

このうち完全な follow-up が可能であり, 術
後3カ月以上を経過した人工弁置換術後58例 (I
群), 冠動脈バイパス術後83例 (II群), 末梢動
脈血行再建術後79例 (III群), 体内式ペースメー
カー植え込み術後59例 (IV群), およびコントロ
ールとして定期検診で異常を認めなかった病院
職員20例 (C群) の計299例, 670件を対象とし
た (表1)。

表1 対 象

I群: 人工弁置換術後	58例
II群: 冠動脈バイパス術後	83例
III群: 末梢動脈血行再建術後	79例
IV群: 体内式ペースメーカー植え込み術後	59例
C群: 健常者コントロール	20例
合計	299例
検査件数合計	670件

各群の年齢は、C群 39.1 ± 14.0 歳、I群 55.0 ± 11.2 歳、II群 59.6 ± 9.0 歳、III群 63.5 ± 7.7 歳、IV群 64.6 ± 13.0 歳であった。

方 法

1. 投与抗血小板剤：各疾患の性質上、多種類の併用薬を有するものがあったが、抗血小板剤としては aspirin, ticlopidine, cilostazol, trapidil, dipyridamole, dilazep, tocopherol nicotinate 等に限定し、 β 遮断剤、Ca拮抗剤、頓用の消炎鎮痛剤は、これに含めなかった。

2. 血小板凝集能測定法：採血時刻は昼食前の午前11時から12時の空腹時とし、血液9mlに対して抗凝固剤として1/10容の3.1%クエン酸ナトリウム1mlを加えた。多血小板血漿は血小板数 25 万/mm³に調整し、測定は採血後1～2時間後とした。

測定装置は BIO DATA 社 platelet aggregation profiler model PAP2A を用いて比濁法にて最大凝集率 (%) を測定した。血小板凝集惹起物質としては ADP(終濃度 $2 \mu\text{M}$, $0.5 \mu\text{M}$)、およびアラキドン酸 (以下 AA と略す、終濃度 2mM) の3種類とした。なお、それぞれの血小板凝集惹起物質に対して最大凝集率を2回測定してその平均値を求めて、最終的な最大凝集率とした。

3. 検討項目：以下の項目について検討した。

a. C群において、3種類の血小板凝集惹起物質に対する最大凝集率の平均値 \pm 標準偏差を設定した。この基準値を越えるものを凝集能亢進、基準値以下のものを凝集能低下とした。

b. 抗血小板剤非投与症例 (抗血小板剤投与前の症例も含む) における各 I～IV 群の最大凝集率の平均値の比較。

c. 約1～6カ月の間隔において2度検査できた同一被検者での最大凝集率の再現性の検討。

d. 抗血小板剤投与前後での最大凝集率の比較。

抗血小板剤としては 1) aspirin 81mg/day (23例), 2) ticlopidine 200mg/day (23例), 3) aspirin 81mg/day +ticlopidine 200mg/day 併用 (10例), 4) cilostazol 200mg/day (18例)。

e. Ticlopidine 投与症例における投与量別にみた最大凝集率の比較。

Ticlopidine 100mg/day (18例), 200mg/day (39例), 300mg/day (19例)。

f. 血栓性合併症および出血性合併症をおこした症例の検討。

なお、有意差検定は Student t-test によった。

結 果

1. 健常者20例の最大凝集率 (図1, 表2) は ADP $2 \mu\text{M}$ で $68.7 \pm 22.1\%$ (平均 \pm 標準偏差, 以下同様), ADP $0.5 \mu\text{M}$ で $10.1 \pm 7.6\%$, AA 2mM で $89.4 \pm 11.1\%$ であった。基準値 (平均 \pm 標準偏差) の範囲は ADP $2 \mu\text{M}$ で $90.8 \sim 46.6\%$, ADP $0.5 \mu\text{M}$ で $17.7 \sim 2.5\%$, AA 2mM で $100 \sim 78.3\%$ となった。この範囲には ADP $2 \mu\text{M}$ で13例 (65%), ADP $0.5 \mu\text{M}$ で14 (70%), AA 2mM で17例 (85%) が含まれていた。

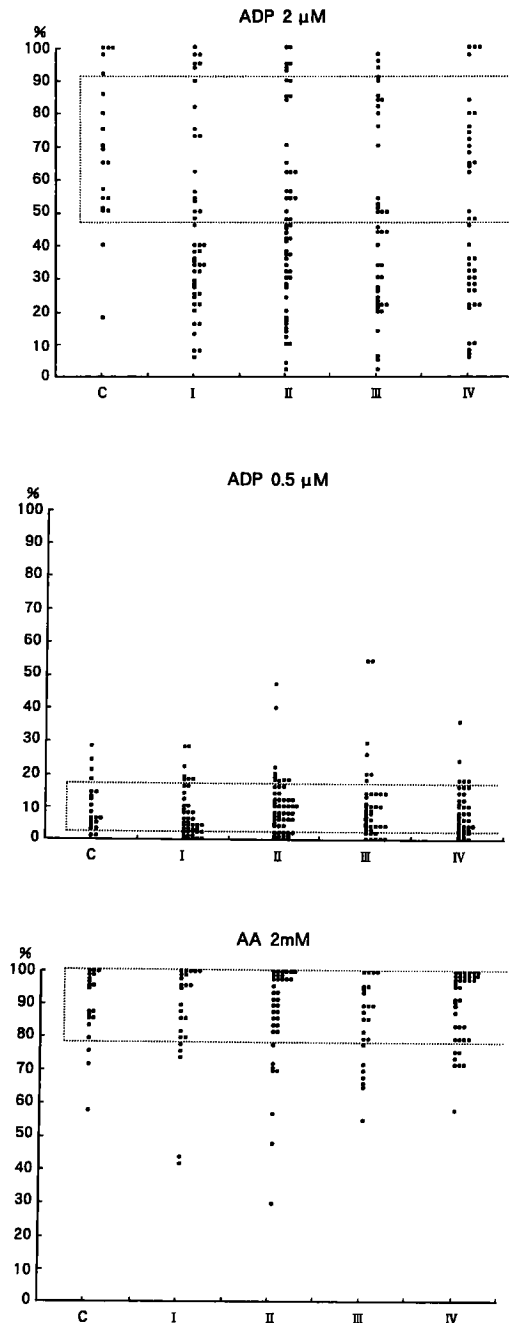
2. 抗血小板剤非投与症例における各 I～IV 群の最大凝集率の分布 (図1) と平均値の比較 (表2) を示す。

最大凝集率は、抗血小板剤非投与症例のみにもかかわらず、各群とも極めて広範に分布していた。また、その平均値は各群間で有意差を認めなかった。ADP $2 \mu\text{M}$ でC群に比較して各疾患群で低く、AA 2mM でII, III群が低い傾向を認めたが、有意ではなかった。

表2 抗血小板剤非投与症例における最大凝集率 (%) の平均値の比較。

群	C	I	II	III	IV
症例数	20	46	55	41	41
ADP 2	68.7 ± 22.1	57.7 ± 28.1	58.3 ± 26.2	63.3 ± 26.2	58.1 ± 27.9
ADP 0.5	10.1 ± 7.6	8.2 ± 7.9	9.8 ± 8.9	10.9 ± 12.0	10.1 ± 12.0
AA 2	89.4 ± 11.1	85.3 ± 21.5	78.2 ± 28.9	79.9 ± 22.2	90.4 ± 11.3

図1 抗血小板剤非投与症例における最大凝集率(%)の分布：波線はC群(コントロール)の平均値±標準偏差から求めた基準値を示す



3. 同一被検者での最大凝集率の再現性の検討は、抗血小板剤非投与症例で1~6カ月(平均2.1カ月)の間隔をおいて2度検査できた47例

において行なった。

1回目と2回目の最大凝集率を散布図に示す(図2)。1回目と2回目の測定値間の相関係数は、ADP2 μMで0.858, ADP0.5 μMで0.794, AA2mMで0.657で有意な相関を認めた(各々P<0.01)。

各症例での個体差は、再現性を有しており、その個体での測定値に一定の傾向があることが示された。

4. 抗血小板剤投与前後での最大凝集率の比較(図3)。抗血小板剤投与前後で血小板凝集能の測定された症例は74例であった。投与後の測定までの服用期間は1~6カ月(平均2.5カ月)であった。

抗血小板剤としては1) aspirin81/day (23例), 2) ticlopidine 200mg/day (23例), 3) aspirin81/day+ticlopidine 200mg/day 併用(10例), 4) cilostazol 200mg/day (18例)。

AsprinではADP2 μM, ADP0.5 μMでも最大凝集率が低下したが(P<0.05), AA2mMで著明に低下し(P<0.01), ticlopidineではADP2 μMとADP0.5 μMで有意に低下したもののAA2mMでは変化を認めなかった。asprinとticlopidine併用では、ADP2 μM, ADP0.5 μM, AA2mMのすべてで著明に低下した(P<0.01)。

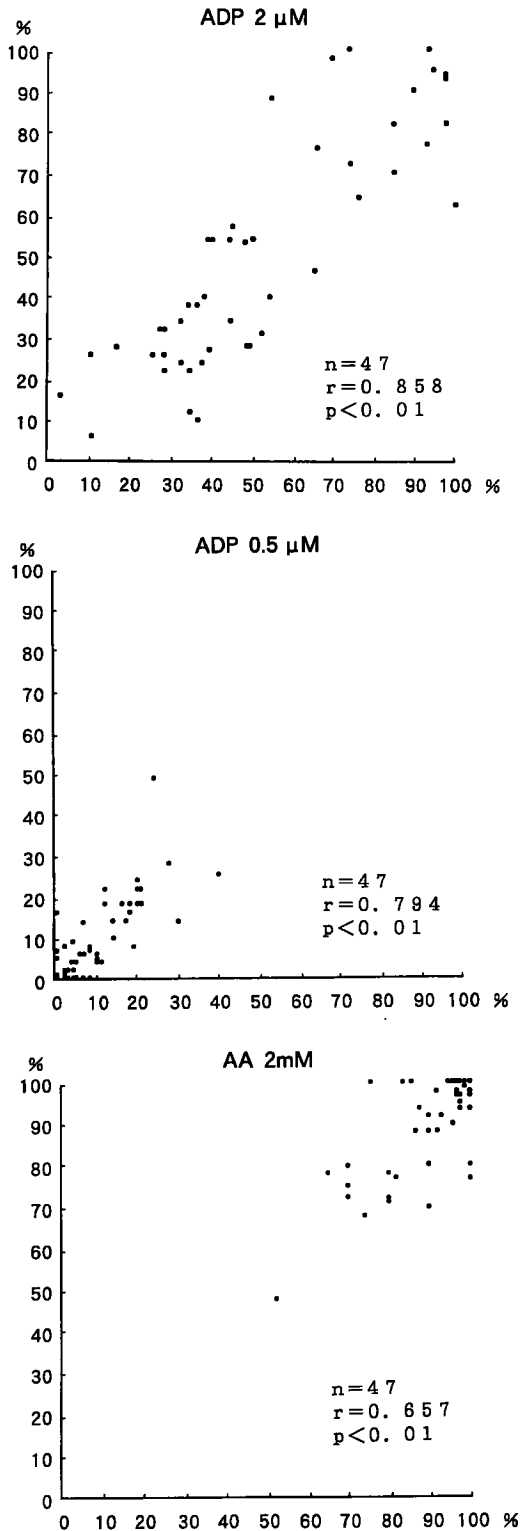
Cilostazolでは、ADP2 μM, ADP0.5 μM, AA2mMのすべてで著明に低下した(P<0.01)。

5. Ticlopidine投与症例における投与量別にみた最大凝集率の比較(図4)。前項と異なり、同一症例間の比較ではない。症例間のバラツキが多く、投与量の増加とともに最大凝集率の低下傾向にあるも、平均値はADP0.5 μMの100mg対300mg(P<0.05)以外は有意差を認めなかった。ADP0.5 μMにみる凝集能亢進例は300mgでは認められないが、200mgで2例に認められた。一方ADP2 μMにおいて凝集能低下をきたしていないものが、200mgで7例、300mgで2例認められた。

6. 血栓性合併症および出血性合併症をおこした症例の検討。

対象とした症例のうち、観察期間中に血栓性または出血性合併症をおこした症例は、11例(表

図2 各症例での最大凝集率(%)の再現性(抗血小板剤非投与症例で2回測定)



3)であった。

このうち症例番号10, 11は、ともに肉眼的血尿がみられたが、それを契機に腎癌が発見されており、抗血栓療法における合併症として問題となるものではないと判断される。この2例を除き、各症例の血小板凝集能を先の図1(抗血小板剤非投与症例の最大凝集率)に重ねてプロットし、図5に示す。血栓性合併症7例中4例(症例番号1, 2, 5, 6)はADP0.5 μ Mで凝集能亢進を示し、2例(症例番号3, 4)は基準値の範囲であり、ADP2 μ M, AA2mMで凝集能低下を示したのは1例(症例番号7)のみであった。逆に、出血性合併症2例はともに、ADP0.5 μ M, ADP2 μ M, AA2mMすべてで凝集能低下を示した。

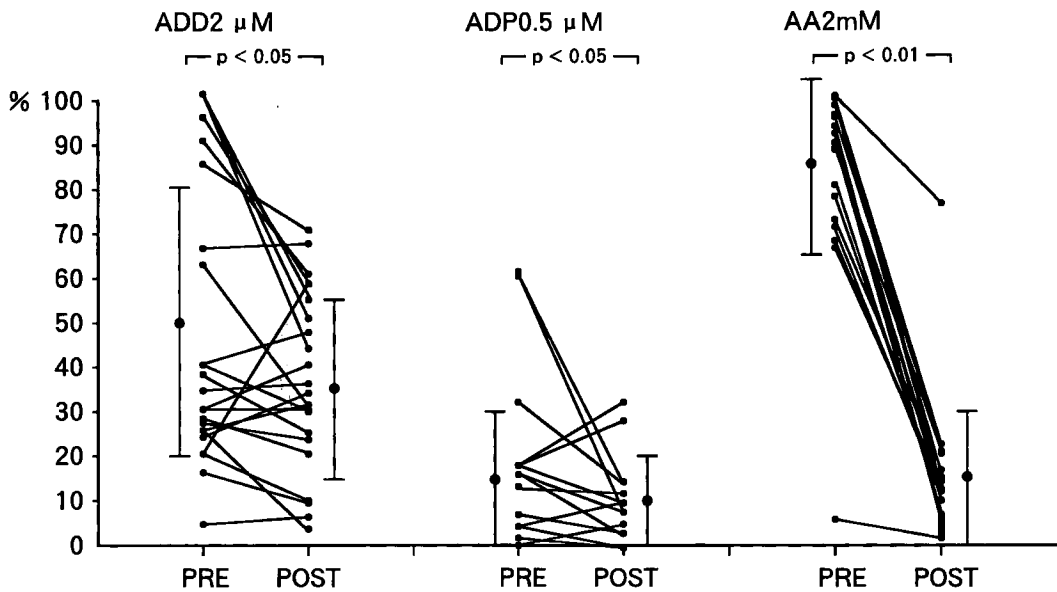
考 察

血栓形成における血小板の働きが漸次解明され、また各種抗血小板剤が登場すると共に、心臓血管外科領域でも抗血栓療法における抗血小板療法の重要性が強まってきた⁸⁾⁻¹⁵⁾。しかし warfarin における Thrombo test のごとき日常臨床での簡便で信頼できる指標がない¹⁶⁾¹⁷⁾ため、適応および投与量の決定はほとんど盲目的に行われてきた。血液検査をせずに投与できることが利点として、その適応は warfarin をはるかに上回って広く用いられるに至っている。

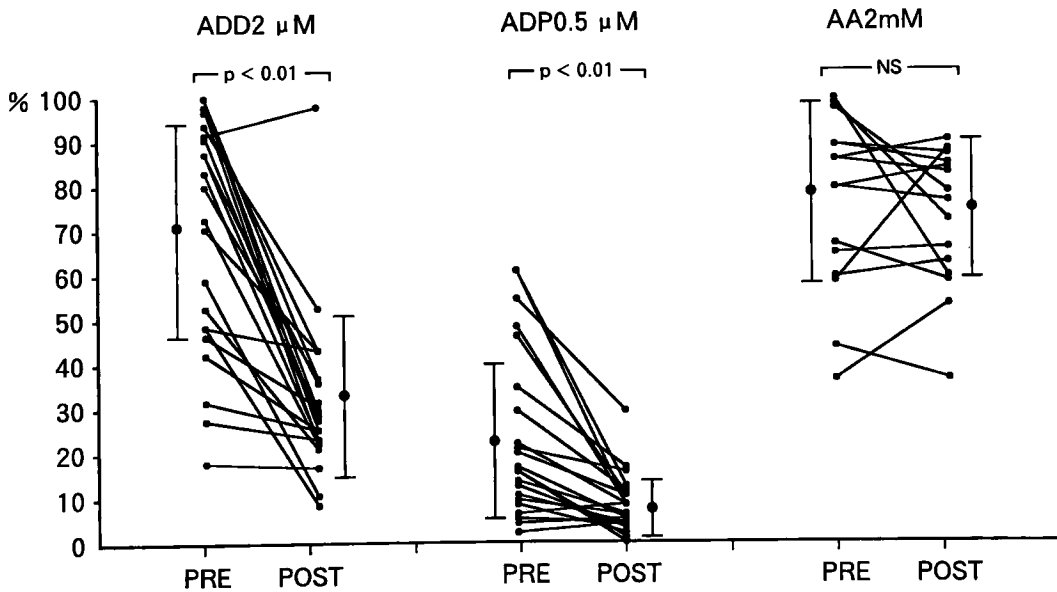
心臓血管外科領域における抗血小板療法の報告は人工弁置換術後⁹⁾⁻¹⁴⁾、冠動脈バイパス術後¹⁾⁻⁶⁾、末梢血管バイパス術後⁷⁾¹⁵⁾が主なものである。その論点のひとつは、warfarin 単独よりも抗血小板剤を併用した方が人工弁の血栓性合併症が少なかった⁹⁾⁻¹²⁾とするもの、あるいは抗血小板剤投与群が非投与群よりもバイパス開存率が高かった¹⁾⁻⁶⁾とするものである。もう一つは、抗血小板剤投与前後における血小板凝集能の変化を、特定症例において検討したものである⁸⁾¹²⁾⁻¹⁴⁾。

しかし血小板機能の個体差を検討し、抗血小板療法の適応を各症例毎に考慮する意図は認められない。まして抗血栓療法を必要とする全症例に対して、血小板機能検査をスクリーニングとして行ない、個体差を考慮した治療を行なお

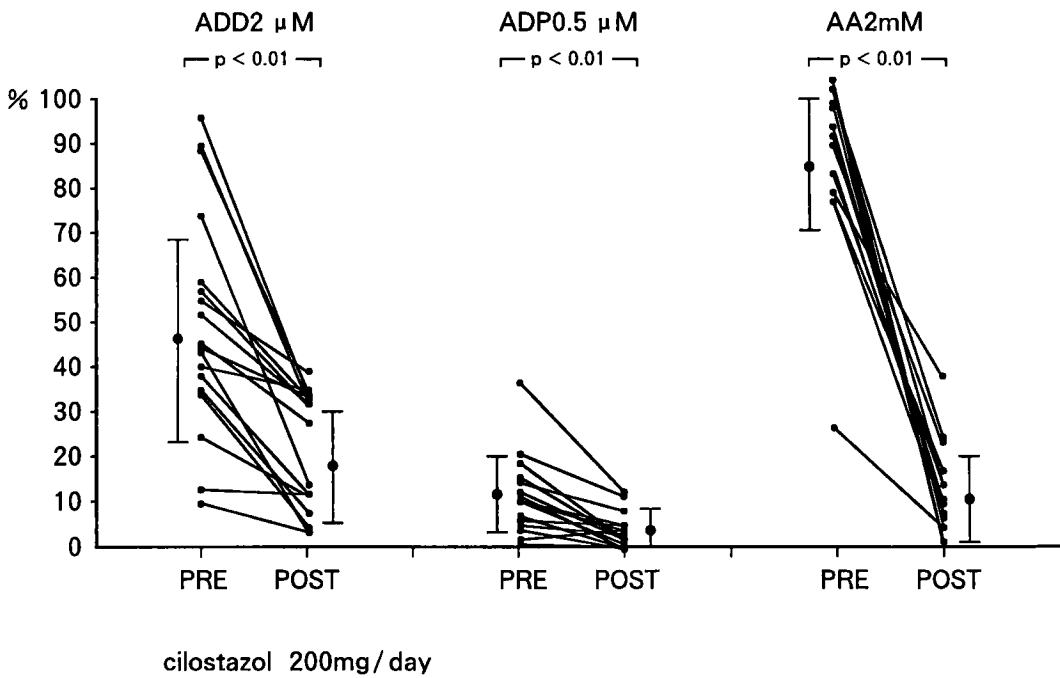
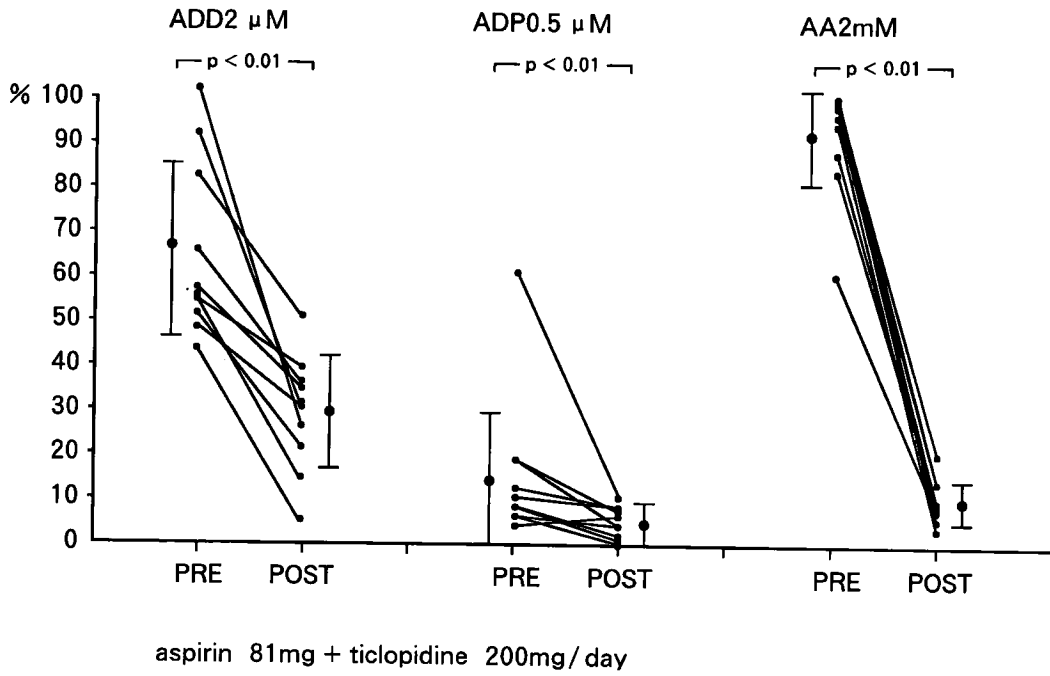
図3 抗血小板剤投与前後での最大凝集率(%)の比較



aspirin 81 mg/day



ticlopidine 200mg/day



うとする報告は、心臓血管外科領域では全く認められなかった。

一方、虚血性脳血管障害の抗血小板療法に関しては、無作為、二重盲検法の大規模な研究が数多く行なわれ、その有効性が確認されている¹⁸⁾¹⁹⁾。本邦での報告も少なくないが²⁰⁾、少数ではあるが血小板凝集能の検討から血小板凝集亢進状態を判定し²¹⁾²²⁾、さらに患者別コントロールを試みる報告がみられるようになった²³⁾²⁴⁾。

臨床での血小板機能測定法の条件としては、

1) 精度、再現性、簡便さの他に、2) 機能亢進や機能低下チェックが可能、3) 抗血小板剤の効果が表現できる、4) 血栓性合併症を起こした症例での差異がある等が要求される。これらの観点から本研究を検討する。

1. 血小板凝集能 (ADP 2 μM, ADP0.5 μM, AA2mM) の選択理由。

外来患者の個体差を推測し、簡便にかつ経過に応じて繰り返して行うためには、多種類の血小板機能測定法を研究的に施行する事は適当で

図4 Ticlopidine 投与量別の最大凝集率(%)の比較

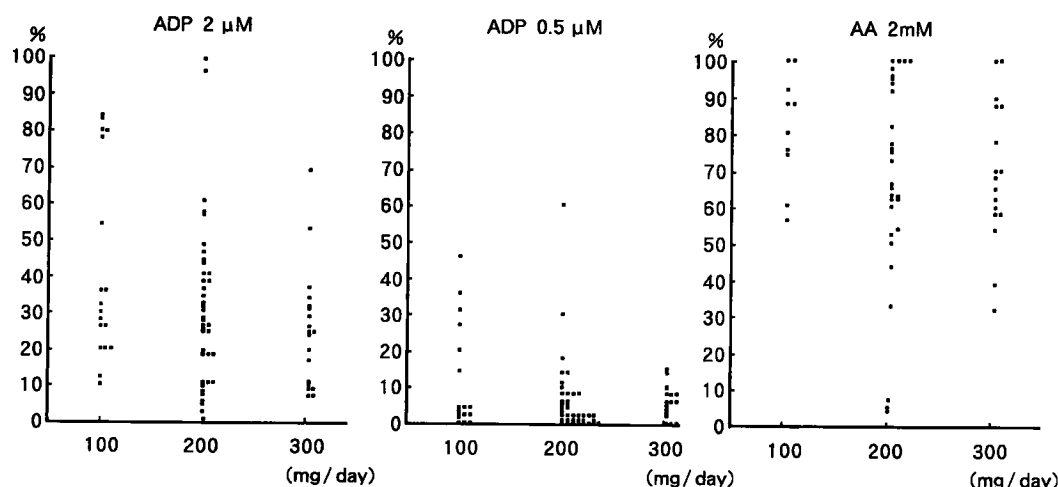


表3 血栓性合併症および出血性合併症をおこした症例

症例	年齢	性	術式	warfarin	抗血小板剤	合併症	血小板凝集能 (%)			備考
							ADP 2 μM	ADP 0.5 μM	AA 2 mM	
1 TK	61	女	MVR (BS弁)	+	+	血栓弁	80	31	-	
2 SY	51	女	MVR (BS弁)	+	-	TIA	95	28	-	
3 KA	48	男	Bentall (BS弁)	+	+	一過性黒内障	54	13	-	
4 MM	69	男	MVR (SJM弁)	+	-	total global amnesia	48	6	100	
5 KA	67	男	CABG	-	+	グラフト閉塞	99	60	-	
6 GK	78	男	FPバイパス	+	-	グラフト閉塞	94	54	-	
7 MI	59	男	腰部交感神経切除	-	+	下肢動脈塞栓症	8	4	6	心房細動
8 EM	52	女	MVR+AVR	+	+	鼻出血, 歯肉出血	30	0	8	
9 HG	63	男	CABG+Ax-Fバイパス	+	+	眼底出血	4	2	52	重症糖尿病
10 AS	56	男	CABG	-	+	血尿	30	0	6	腎癌
11 KI	72	男	FFバイパス	-	+	血尿	24	10	30	腎癌

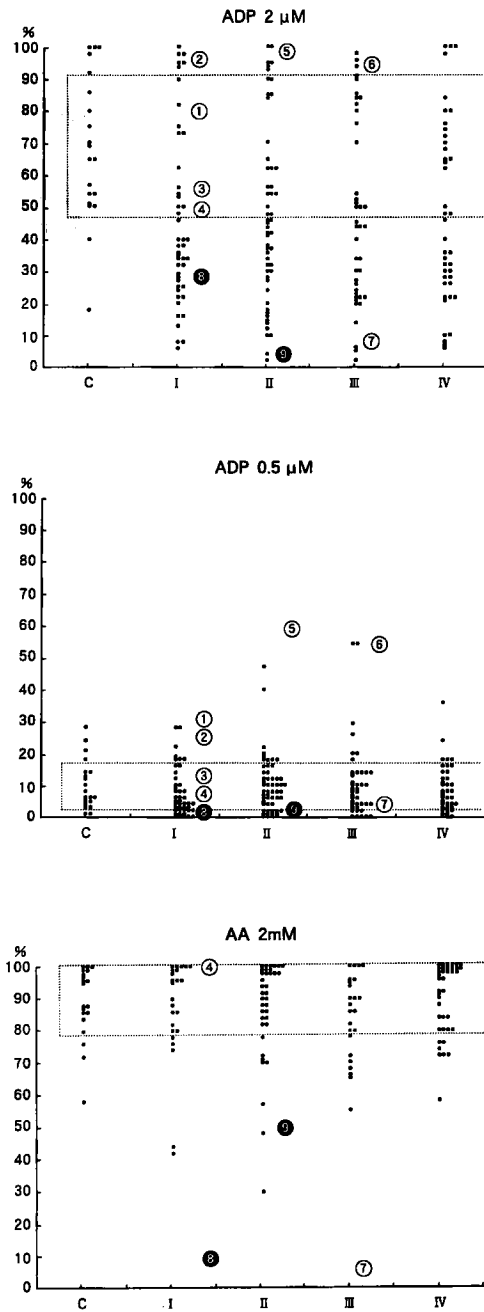
症例1~7は血栓性合併症、症例8~11は出血性合併症。

MVR: 僧帽弁置換術, AVR: 大動脈弁置換術, BS弁: Björk-Shiley 弁, CABG: 冠動脈バイパス術

FPバイパス: 大腿動脈-膝窩動脈バイパス, Ax-Fバイパス: 腋窩動脈-大腿動脈バイパス

FFバイパス: 大腿動脈-大腿動脈バイパス

図5 血栓性合併症(1~7)および出血性合併症(8~9)をおこした症例の最大凝集率の分布



ない。どれか1種類の血小板機能測定法を採用するとすれば、何が適切であるかを、過去の研究報告の中で検討してみた。この結果、多くの研究で採用され⁹⁾⁻¹¹⁾¹³⁾⁻¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾⁻²⁴⁾、詳細に検討さ

れ²¹⁾²²⁾、しかも現時点で最も強力な抗血小板剤のひとつである ticlopidine の投与を反映できる¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾ことから、ADPによる血小板凝集能を採用した。

本検査では ADP の濃度が最も問題となる。遠藤²²⁾は 2, 1, 0.5, 0.25 μM の4濃度で検討し、1 μM 以下の濃度で脳血管障害例、TIA 例が健常者より有意に最大凝集率が高かったと報告した。飯野²¹⁾は0.25 μM 以下で二次凝集の起こるものを亢進、4 μM 以上を低下とし、亢進例が50歳未満健常者で2%に対し同年齢の脳血栓症例では亢進例が20%と多いことを示した。このことから著者らは0.5 μM で凝集能亢進を判定することにした。一方、ticlopidine に対する変化は ADP の0.25~10 μM まで広く認められるが、5~10 μM では大部分の症例が高値をとってしまい¹⁰⁾¹⁵⁾、凝集能の低下傾向をみるためにはそれ以下の濃度が適切と考えられ、2 μM で抗血小板剤による意図的な抑制を含めた凝集能低下を判定することにした。

Aspirin により血小板の thromboxane A₂ (TXA₂)のみならず血管内皮の prostaglandin I₂ (PGI₂) の合成も抑制されることが“アスピリンジレンマ”として知られている。しかし少量の aspirin は選択的に TXA₂ を抑制し得るという Weksler⁶⁾の報告以来、近年 aspirin 少量投与の症例が増加した。aspirin の冠動脈バイパス¹⁾²⁾⁴⁾、一過性脳虚血発作¹⁶⁾に対する無作為二重盲検法での有用性の報告も多い。アラキドン酸凝集能はこの aspirin 少量投与で有意に低下するが、300mgの ticlopidine では低下が軽度である¹⁰⁾²⁵⁾とされる。抗血小板剤の投与を反映し得ることが必要条件である点から、この2mMのアラキドン酸¹⁰⁾を追加した。Vargafig^ら²⁶⁾が記述した血小板凝集の3経路においても、final mediator として ADP、アラキドン酸(最終的には TXA₂)、platelet activating factor (PAF)があげられていることから、ADP とアラキドン酸を併用して測定する必要性が推測される。

2. 対象症例の検討。

術後急性期は手術そのものの影響や、食事内容と摂取量の変化、病状に応じて短期間で投与

される各種薬剤の影響などを考慮して、除外した。また、薬剤の内服状態の不確実なもの、心臓血管外科手術を行っていないものも除外した。

各疾患の性質上、多種類の併用薬を有するものがあつたが、抗血小板剤として aspirin, ticlopidine, cilostazol, trapidil, dipyridamole, dilazep, tocopherol nicotinate 等に限定し、 β 遮断剤, Ca拮抗剤, 頓用の消炎鎮痛剤は、これに含めなかつた。

すなわち理論的には抗血小板作用を有す²⁷⁾²⁸⁾と言われる β 遮断剤, Ca拮抗剤, 頓用の消炎鎮痛剤などの内服の有無は問わなかつた。また、食事内容の評価も行なわなかつた。これは、日常臨床でそれらを細かく評価することが実際的ではなく、それらを含したうでの血小板機能の評価による抗血栓療法の指針が求められると考へたからである。

3. 個体差とその再現性について。

コントロール群も抗血小板剤を投与されていない各群も、最大凝集率は極めて広範に分布していた。これのみでは検査値の信頼性の問題が否定できないが、同一被検者での再現性は高く、各被検者における個体差と判断すべきであろう。この最大凝集率の個体差は、血小板凝集能の亢進例と低下例を表現していると考えられる。

血小板凝集能亢進例では、たとえば人工弁置換術後で warfarin コントロールしている症例では抗血小板剤の併用が必要となり、逆に低下例では warfarin 単独で十分であると判断できよう。

コントロール群に比較して各群の ADP $2\mu\text{M}$ での最大凝集率が、有意差はないものの低い傾向を示したことは、各種薬剤による修飾があつたのではないかと考へられる。高血圧、狭心症に対する β 遮断剤, Ca拮抗剤, あるいは頭痛や腰背部痛、感冒症状を訴えて、比較的容易に消炎鎮痛剤、感冒薬などが使用されていた。すなわち健常コントロール群では、まったく無投薬であるのに対して、各種疾患群ではこうした薬剤が複雑に影響しているものと推測された。これら薬剤のひとつひとつを除外して患者管理をすることは現実的ではなく、こうした複数の

薬剤投与下で血小板機能を評価していくことが望ましいと考えられる。

4. 抗血小板剤投与前後の比較。

術後急性期からならんらかの抗血小板剤が投与してあるものや、warfarin 単独例なども少なくないため、投与前後で血小板凝集能が測定できた症例は比較的少なかつた。

工藤ら¹⁸⁾の指摘と同様、ticlopidine では ADP に対して aspirin ではアラキドン酸に対して、投与前後で有意に変化した。また、Uchiyama ら²⁵⁾の結果と同様 aspirin と ticlopidine の併用では、ADP とアラキドン酸の両者に対して有意の抑制を認めた。

抗血小板剤の効果を表現できることは、血小板機能検査の必要条件のひとつである。ticlopidine と aspirin はともに抗血小板剤として有効性が指摘され、かつ広く用いられているため、今後も ADP とアラキドン酸は併用して測定されるべきであろうと考へる。cilostazol は ADP とアラキドン酸の両者で有意に最大凝集率が低下し、ticlopidine と aspirin の併用に匹敵することが期待できる。

5. Ticlopidine 投与量別にみた最大凝集率の比較。

Ticlopidine における投与量別の比較でも、投与量増量とともに ADP 凝集能は抑制される傾向であつたが、300mg でも抑制を免れた症例があり、個体差が示された。一方 100mg でも十分抑制されている症例もあり、こうした症例における ticlopidine の常用量 (200~300mg) への増量は不必要と考えられる。

なお aspirin では 81mg (小児用バファリン® 1錠), cilostazol では 200mg と投与量が均一であつたため、投与量別には比較できなかった。

6. 血栓性合併症および出血性合併症の検討。

今回の観察期間中の血栓性合併症と出血性合併症はわずか 9 例であり、母集団規模も小さいが発生頻度はさらに低い。対象症例の基礎疾患のちがいや実施された術式の多様性を考慮すれば、統計学的検討は不可能であつた。しかし、血栓性合併症 7 例中 4 例が凝集能亢進を示し、凝集能低下を示したのは 1 例のみで、逆に、出血性合併症 2 例はともに凝集能低下を示したこ

とは、注目すべき結果と考えられる。この妥当性はさらに多数例にわたって検証しなければならない。心臓血管外科外来で慎重に follow-up されている症例においては血栓性合併症そのものが少ないため、相当数の母集団が必要となる。しかも、人工弁置換術後に例をとっても機械弁か生体弁か、僧帽弁か大動脈弁か、心房細動か洞調律か、心不全の有無などの各種条件を考慮²⁹⁾しなければ、にわかに血小板機能に原因を求めることはできない。

人工弁 Cineradiography による Björk-Shiley 弁の disc 開放角測定法と、血栓弁に対する線溶療法の有用性に関してはすでに報告した³⁰⁾。こうした臨床場においては、warfarin コントロールが十分であっても血栓弁や血栓塞栓症に至る症例や、その逆の症例が少なからず経験される場所である。warfarin による抗凝固療法以外の血液学的差異、すなわち血小板機能の差異の可能性は十分有り得ると考えられる。

7. その他の血小板機能検査法について。

その他の血小板機能をみる検査法としては、血小板膜糖蛋白、血小板粘着凝集蛋白、血小板放出因子、血小板容積、血小板寿命、血小板粘着能、出血時間などがあげられる。

血小板 α 顆粒から放出される固有蛋白である PF4 と β TG は血小板の活性化を示すとして注目されており、ongoing thrombosis の血液生化学検査において、血小板の特異的指標としてその有用性が認められている³¹⁾。しかし静脈内血栓症で急性期高値をとったが、慢性期にはコントロールと差がなかったとする報告がある³²⁾。また採血条件や測定までの条件により誤差を生じやすく³³⁾、今回の対象症例の一部でも検討したが症例毎の再現性に不安が感じられた。しかし、末梢動脈閉塞症に対する aspirin 療法において、血小板寿命の延長とともに β TG 値の低下を認めた報告や³⁴⁾、虚血性脳血管障害患者において急性期上昇のみならず、慢性期にも高値をとるとの報告もあり³⁵⁾。今後、複数の指標で血小板の機能をチェックするには、その併用の有用性が推測される。

血小板膜糖蛋白、血小板粘着凝集蛋白の測定は臨床検査としてはまだ一般的ではなく、血小

板寿命も検査に手間と一定期間が必要で routine work として適さない。出血時間は Ivy 法では前腕部に幅 5 mm、深さ 1 mm の切創を作り測定するため、定量的で再現性もよいとされる。しかし外来での定期的な採血以外に新たに前腕に切創を作らなければならないため、日常的には患者に負担感がある。血小板粘着能は、ガラスビーズのキットの種類により変わり、自験的では各個体での再現性が乏しいことを認めたため、今回の検討には採用しなかった。

抗血小板療法に必要な検査は、臨床経過に応じて簡便にできる検査が望ましく、したがって現時点では出血時間 (Ivy 法) と血小板凝集能の組合せがよいという最近の報告¹⁷⁾もみられる。

以上の点を踏まえ、今後の抗血小板療法の実施に当たっては、1) 血小板凝集能の亢進状態があるかどうかで、各症例毎に適応を決め、2) 抗血小板剤の効果に個人差を考慮して投与量を決めていく必要があると考えられる。しかも、そうして血小板凝集能を測定しながら抗血小板療法の適応を決めていった結果が、臨床において実際の血栓性合併症の発生パターンを変えうるか否かを、症例を重ね時間をかけて検証して行かなければならない。

結 論

1. 心臓血管外科手術後遠隔期 279 例と健常者 20 例の 299 例 670 件に ADP 0.5 μ M, ADP 2 μ M, AA 2 mM を用いて血小板凝集能を測定し、以下の結果を得た。

1) 健常者 20 例の最大凝集率から、ADP 0.5 μ M 18% 以上を凝集能亢進、ADP 2 μ M 47% 以下、AA 2 mM 78% 以下を凝集能低下とした。

2) 抗血小板剤非投与症例における最大凝集率は凝集能亢進から低下まで広範に分布していた。平均 2 カ月の間隔をおいた同一被検者における 2 回の検査値の再現性は高く、血小板凝集能の個体差の存在が推定された。

3) Ticlopidine では ADP に対して、aspirin ではアラキドン酸に対して、投与前後で有意に変化した。血小板凝集能測定に当たっては ADP とアラキドン酸は併用して測定されるべきであると考えられた。

4) Ticlopidine の投与量別比較から、各症例毎に投与量を定める必要性が推測された。

5) 観察期間中の血栓性合併症と出血性合併症はわずか9例であり、統計学的検討はできなかった。しかし血栓性合併症7例中4例が凝集能亢進を示し、凝集能低下を示したのは1例のみで、逆に、出血性合併症2例はともに凝集能低下を示したことは、本検査の抗血小板療法における有用性を示唆すると考えられる。

2. 以上の結果より、抗血栓療法においては血小板凝集能を測定し、その個体差を考慮した

上で抗血小板療法の適応選択と抗血小板剤投与量の決定をすべきであると考えられた。

稿み終えるに臨み、御校閲いただいた折田薫三教授に深甚なる謝意を表するとともに、御懇篤なご指導をいただいた心臓病センター榊原病院心臓血管外科の畑隆登医長に深謝いたします。また本研究に際し、直接ご協力いただいた国立岩国病院外科および研究検査科の皆様は厚く御礼申し上げます。

(本論文の要旨は第18回日本心臓血管外科学会総会、第41回日本胸部外科学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W and Zadina K : Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy : results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* (1988) **77**, 1324—1332.
- 2) Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W and Zadina K : Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effect of antiplatelet therapy : results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* (1989) **80**, 1190—1197.
- 3) 中沢 聰, 林 純一, 藤田康雄, 土田昌一, 金沢 宏, 福田純一, 横沢忠夫, 山崎芳彦, 江口昭治 : 早期グラフト開存率におよぼす抗血小板療法の効果. *日心外会誌* (1987) **17**, 177—179.
- 4) Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, Meister W and Kotzur J : Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100mg daily) : effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet* (1984) **1**, 1261—1264.
- 5) Pfisterer M, Burkart F, Jockers G, Meyer B, Regenass S, Burckhard D and Schmitt HE : Trial of low-dose aspirin plus dipyridamole versus anticoagulants for prevention of aortocoronary vein graft occlusion. *Lancet* (1989) **2**, 1—7.
- 6) Weksler BB, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, Tack-Goldman K and Gay WA : Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* (1983) **308**, 800—805.
- 7) Shionoya S, Sakurai T, Ueyama T, Kusakawa M, Sakaguchi S, Tsuchioka H, Numata M, Hirose H and Yoshizaki S : Effect of ticlopidine on graft patency following arterial reconstructive surgery in the lower extremity : A multicenter three-year prospective study. *Vasc Surg* (1990) **24**, 541—571.
- 8) 工藤龍彦, 北村信夫, 小柳 仁, 橋本明政 : 人工弁置換手術後の dipyridamole (Persantin) 使用経験. *新薬と臨床* (1977) **26**, 887—890.
- 9) 志熊 肅, 立花秀一, 麻田邦夫, 大関道麿, 佐々木進次郎, 武内敦郎 : 心臓外科領域における抗凝血療法—とくに人工弁置換術後チクロピジン投与の有効性について—. *胸部外科* (1987) **40**, 466—469.
- 10) 工藤龍彦, 古川欽一 : 人工弁置換症例における抗血小板療法の臨床的評価. *人工臓器* (1987) **16**, 1240—1243.
- 11) 高山鉄郎 : 人工弁置換術後早期の血栓形成要因とその抑制—抗血小板薬併用療法について—. *日胸外会誌* (1985) **33**, 14—24.
- 12) 笠原 卓 : 人工弁置換術後における Dipyridamole 投与の臨床的效果に関する研究 (特に血液凝固能におよぼす影響について). *日胸外会誌* (1977) **25**, 1007—1021.

- 13) 斉藤寛文, 松本博志, 柳生邦良, 宮脇富士夫, 井手博文, 古瀬 彰: 人工弁置換術後の血栓塞栓症と抗血栓療法. 胸部外科 (1988) 41, 97—102.
- 14) 斉藤寛文: 抗血小板薬併用による人工弁置換術後抗血栓療法—Dipyridamole と Ticlopidine の長期投与における比較検討. 日胸外会誌 (1988) 36, 2396—2407.
- 15) 藤永 裕: 血管外科領域における Panalidine の長期間投与症例の検討. 医学と薬学 (1986) 15, 360—368.
- 16) 塚田理康: 抗血小板療法の効果判定. 最新医学 (1980) 35, 2247—2253.
- 17) 井原章裕, 藤村欣吾, 蔵本 淳: 血栓症の診断と抗血小板療法上に必要な臨床検査と意義. 臨床成人病 (1990) 20, 1971—1976.
- 18) UK-TIA study group: United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. Br Med J (1988) 296, 316—320.
- 19) Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC and the CATS group: The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet (1989) 1, 1215—1220.
- 20) 丸山勝一, 片山宗一, 吉田充男, 江沢健一郎, 宮原 正, 新城之助, 大友英一: TIA・RIND に対する抗血小板剤の治療成績. 臨床と研究 (1981) 58, 3617—3626.
- 21) 飯野耕三, 中富康夫, 西野 康, 吉田富士雄, 竹之山利夫: 脳血管障害患者における血小板凝集能—ADP 二次凝集閾値判定法の意義—. 医療 (1988) 42, 21—27.
- 22) 遠藤隆二, 下地武義, 伊藤和文, 石井昌三: 血小板凝集能測定の基礎的検討と臨床的応用—ADP 3 濃度波形表示法—. 薬理と治療 (1985) 13, 877—894.
- 23) 服部 晃, 長山礼三, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡辺 透, 本間義明, 飯泉俊雄, 栗林和敏, 矢沢良光: 血栓予防のためのアスピリン・チクロジン併用患者別コントロールによる抗血小板療法の研究. 第1報 多施設での臨床応用における問題点と出血傾向. 新潟医誌 (1987) 101, 642—649.
- 24) 服部 晃, 布施一郎, 帯刀 亘, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡辺 透, 真田えい, 小田勇司, 滝沢慎一郎, 矢沢良光, 本間義明, 飯泉俊雄, 栗林和敏: 微量アスピリン・チクロピジン併用・患者別コントロールによる抗血小板療法の研究—第2報 脳梗塞再発防止についての中間報告. 新潟医誌 (1990) 104, 381—386.
- 25) Uchiyama S, Sone R, Nagayama T, Shibagaki Y, Kobayashi I, Murayama S and Kusakabe K: Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. Stroke (1989) 20, 1643—1647.
- 26) Vargaftig BB, Chignard M and Benveniste J: Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. Biochem Pharmacol (1981) 30, 263—271.
- 27) 大熊 稔, 牛首文隆, 金地研二, 杉山建生, 千先茂樹, 内野治人: 血小板凝集阻止薬. 総合臨床 (1985) 34, 2306—2312.
- 28) 石崎高志: 第9章II・抗血小板薬の臨床薬理学; 循環器疾患の薬物療法, 南江堂, 東京 (1986) pp258—263.
- 29) 畑 隆登, 津島義正, 種本和雄, 桑原正知, 高須伸二, 羽井佐実, 荒田 敦, 小長英二, 井出愛邦, 大林直嗣, 丸谷盛雄, 庵谷和夫, 湊 武: 心臓血管外科術後抗血栓療法の問題点. 医療 (1987) 41, 716—720.
- 30) 津島義正, 堺 裕, 谷口 亮, 仲原純一, 難波宏文, 高 英成, 丁野真太郎, 榊原 宏: Björk-Shiley 弁における Cineradiography による disc 開放角測定の簡便化および血栓弁線溶療法の見直し. 日心外会誌 (1984) 13, 350—352.
- 31) Harker LA: Disorders of hemostasis: Thrombosis. In Hematology (Williams WJ et al. ed.) McGraw-Hill, New York (1990) pp 1559—1581.
- 32) Cella G, Zahavi H, Haas A and Kakkar VV: β -Thromboglobulin, plate production time and platelet function in vascular disease. Br J Haematol (1979) 43, 127—136.
- 33) Kaplan KL, Owen J: Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. Blood (1981) 57, 199—202.

- 34) Minar E, Ehringer H: Influence of acetylsalicylic acid (1.0g/day) on platelet survival time, β -thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Thromb Res* (1987) **45**, 791—802.
- 35) 岩本俊彦, 羽田野展由, 勝沼英字: 虚血性脳血管障害における β -トロンボグロブリン (β -TG) の臨床的研究. *脈管学* (1990) **30**, 1109—1115.

**Adequate antiplatelet therapy on the basis of individual variation
in platelet aggregation in the late period
after cardiovascular surgery**

Yoshimasa TSUSHIMA

First Department of Surgery,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. K. Orita)

Platelet aggregation was studied in 670 samples of 20 healthy controls and 279 patients in the late period after cardiovascular surgery.

Aggregating agents used were 0.5 and 2.0 μ M ADP as well as 2mM arachidonic acid (AA).

Among the healthy controls, a maximum aggregation rate over 18% (ADP 0.5 μ M) was considered hyperaggregability, those under 47% (ADP 2 μ M) or under 78% (AA 2mM) considered hypoaggregability.

Maximum aggregation rate in patients not given antiplatelet agents widely varied from hyperaggregability to hypoaggregability. There was a positive correlation between the first sample and the second one gained from each patient. This suggested that individual variation existed on platelet aggregation.

Maximum aggregation rate significantly decreased by ticlopidine for ADP and by aspirin for AA. Both ADP and AA should be used for platelet aggregation.

Comparison among three groups of different ticlopidine doses revealed that the doses should be decided on the basis of platelet aggregation for each patient.

Thrombotic or hemorrhagic complications were observed in only 9 cases. Four of 7 cases of thrombotic complication showed hyperaggregability and only 1 case showed hypoaggregability. Both cases of hemorrhagic complication showed hypoaggregability.

These findings suggest that indication for antiplatelet therapy and doses of antiplatelet agent should be decided in consideration of individual variation on platelet aggregation.