

◎原 著

## 人工弁置換後の抗凝血療法

— 血小板凝集抑制剤の効果 —

曾田 益弘, 萬 秀憲, 鈴鹿伊智雄, 森末 真八,  
平井 俊一, 古元 嘉昭, 梶谷 伸顕<sup>1)</sup>, 吉實 憲<sup>1)</sup>,  
浪花 宏幸<sup>1)</sup>, 古城 昌義<sup>1)</sup>, 寺本 滋<sup>1)</sup>

岡山大学医学部附属環境病態研究施設リハビリテーション外科学分野

<sup>1)</sup>岡山大学医学部附属病院第二外科

要旨：人工弁置換患者の血栓塞栓症（TE）は、長期予後の成績を左右する。TEを減少させるために凝固因子を抑制するwarfarinと抗血小板剤による抗血栓療法が行われている。人工弁置換患者103例を対象に、抗血小板剤であるtrapidil（TP）とdipyridamole（DP）の血小板凝集能に与える効果を検討した。36カ月間検討したが、warfarin単独群は血小板凝集能に変化がなく、TP、DP共にADP凝集能を抑制した。しかし有意差の見られたのは全経過ではなく、凝集能抑制は強力かつ持続的ではなかった。またコラーゲン誘導凝集能は変化を認めなかった。TPとDPの抗血小板効果は同等と思われる。期間中の血栓塞栓発生は、warfarin単独群9.5%、TP群4.3%、DP群7.7%であった。臨床的に抗血小板剤の併用は有効と思われるが、血小板凝集抑制には投与量の増量、あるいは他の薬剤の検討が必要であろう。

索引用語：人工弁置換術，血栓塞栓症，血小板凝集，抗血小板剤

Key words : Heart valve replacement, Thromboembolism, Platelet aggregation, Anti-thrombotic drug

## 緒 言

弁膜疾患にたいし人工弁置換術は有効な治療法として確立されている。この手術成績を左右するのは血栓塞栓症(thromboembolism; TE)であり、その予防はきわめて重要である。TEの発生には人工弁の種類、弁の解剖学的位置、心房細動の有無などが関係するが、抗凝血療法が最も影響が大きい<sup>1,2)</sup>。抗凝血療法としてはwarfarinによる凝固因子を抑制する方法が一般的であるが、最近抗血小板療法が注目され、両者の併用が有効との報告が多い<sup>3,4)</sup>。血小板凝集抑制剤としてはアスピリンが知られているが、冠拡張剤であるdipyridamole (DP) が人工弁置換後に用いられてい

る。またticlopidineも弁置換後に使用されて効果が報告されている<sup>5)</sup>。さらに最近trapidil, cilostazolなども血小板凝集抑制効果があるとされている。trapidil (TP) は、DPと同様に冠動脈拡張作用と血小板機能抑制作用をもつが、その作用機序は異なるとされる。TPの人工弁置換術後の血小板抑制に関する報告はみられない。今回人工弁置換後の抗凝血療法においてwarfarinと血小板凝集抑制剤を併用し、TPとDPの効果を検討したので報告する。

## 研究材料と方法

## 1. 対象 (表1)

岡山大学第二外科の外来で、人工弁置換術後の

定期検診患者103名中50例を対象とした。I群はwarfarin単独投与した20例を対象とし、II群はTPを併用した20例、III群はDPを併用した10例の三群に分けた。I群はAVRや生体弁置換患者が多く、II群およびIII群はat randomに分けた。各群の年齢、性別に差がなく、手術術式はII、III群共にMVRがほとんどである。使用された弁はI群は生体弁が含まれるが、II群およびIII群は機械弁である。全例warfarinによりコントロールされ、抗血小板剤はDP（ペルサンチン®）300mg/日またはTP（ロコルナル®）300mg/日を投与した。

表1 対象症例

	Control	Trapidil	Dipyridamole
症例数	20	20	10
年齢	47±10	44±11	46±9
性			
男	9	12	6
女	11	8	4
手術			
DVR	0	2	0
MVR	6	17	8
AVR	11	1	2
TVR	1	0	0
OMC	2	0	0
人工弁			
B-S	8	18	7
L-K	5	3	2
S-E	0	1	0
Hancock	2	0	0
Omniscience	3	0	1

## 2. 測定項目

a. 血液検査：赤血球，白血球，ヘモグロビン，ヘマトクリットおよび血小板数を自動血球測定器で測定した。

b. 血小板凝集能：血小板凝集能は血小板凝集メーターで、ADPおよびコラーゲンを惹起物質として測定した。

ADP凝集液はADP（シグマ社）43mgを生食100mlに溶解し、さらにこれを50倍に希釈した $2 \times 10^{-5}$ モル液を用いた。コラーゲンは、collagen reagent holm（1mg/ml）をSKF Holm緩衝液にて10倍に希釈し、さらに5倍希釈した

$2 \times 10^{-5}$  g/ml液を使用した。

血小板凝集能の測定はClonolog aggregometerを用いて測定した。凝集曲線の解析はADPあるいはコラーゲン添加直後の多血小板血漿の透過率を0%とし乏血小板血漿にペロナール生食水を加えた時の透過率を100%とした。

検査は3カ月毎に施行し、最長36カ月まで行った。その間の血栓発生率および副作用につき検討した。

データは平均値±標準偏差（SD）であらわし、student-t検定で5%以下を有意とした。

## 結 果

## 1. 血小板数（図1, 2, 3）

I群は3カ月後は $19.7 \pm 4.8$ 万で、以後変動はなく36カ月後は $20.0 \pm 4.6$ 万であった。II群は3カ月後は $20.0 \pm 4.6$ 万で、以後変動はなく36カ月後は $21.2 \pm 5.1$ 万であった。III群は3カ月後は $22.8 \pm 4.8$ 万で、以後軽度上昇したが有意差はなく、36カ月後は $25.6 \pm 5.9$ 万であった。三群とも同じ推移を示した。

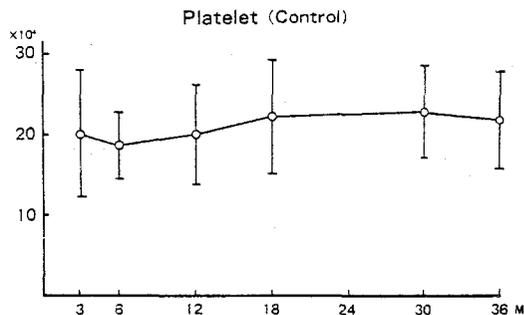


図 1

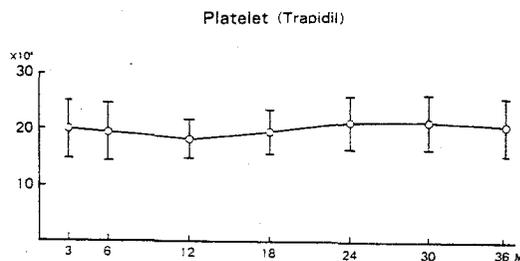


図 2

## Platelet (Dipyridamole)

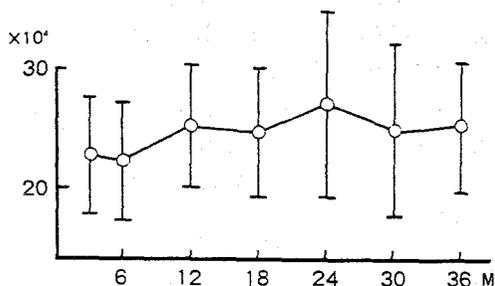


図 3

## 2. 血小板凝集能 (図4, 5, 6)

I 群の経過は図1のごとく、投与前のADP凝集能は $71.4 \pm 23.6\%$ であり、投与後やや低下したが有意差はなく、以後ほとんど変動しなかった。コラーゲン凝集能はほとんど一定で変化は認められなかった。

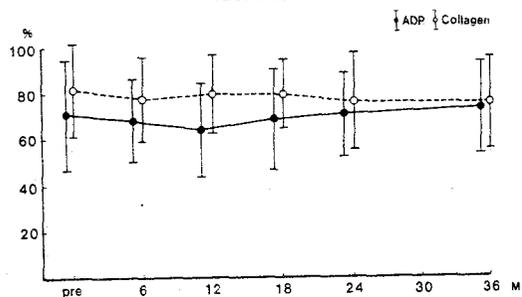
Platelet aggregation  
(Control)

図 4

II 群は図5のごとくADP凝集能は、投与前 $72.0 \pm 24.6\%$ であったが、6カ月後には $59.6 \pm 32.5\%$ に低下したが有意差は認められなかった。12カ月後には投与前値に復したが、24カ月後には $45.8 \pm 22.1\%$ 、30カ月後には $48.8 \pm 22.1\%$ と投与前と比較して有意に低下した ( $p < 0.05$ )。30カ月後にはI群との間にも有意差が見られた ( $p < 0.05$ )。コラーゲン凝集能は投与前 $81.5 \pm 20.9\%$ が3カ月後には $62.8 \pm 32.0\%$ に低下したが、有意差はなかった。以後やや上昇傾向をとり9カ月後には前値に復し、その後は変化がみられなかった。

## Effect of trapidil

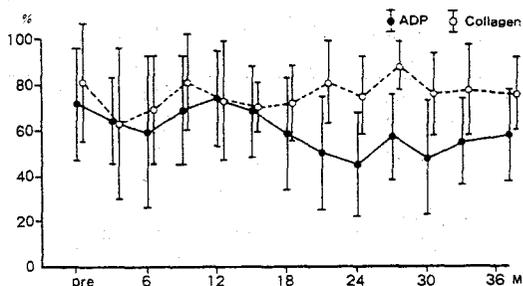


図 5

III 群は図6のごとく、ADP凝集能は投与前 $71.2 \pm 28.2\%$ は6カ月には $51.8 \pm 17.1\%$ 、24カ月後には $50.1 \pm 8.9\%$ と有意に低下した ( $p < 0.05$ )。その他の期間は低値であるが有意差はない。コラーゲン凝集能は低下はみられず、ほとんど変化しなかった。

II 群とIII 群間にはADP, コラーゲン凝集能には差が認められなかった。

## Effect of dipyridamole

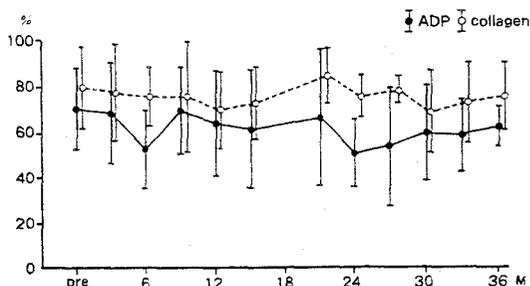


図 6

## 3. 血栓発生率

調査期間の40カ月間の血栓発生率は、表2のごとく、103例中8例(7.8%)であった。僧帽弁置換術が61例中7例で最も多く、大動脈弁置換術は36例中1例のみであった。血栓塞栓8例中6例は脳血栓で死亡し、2例は下肢で、生存している。

血栓発生と抗凝血療法との関連は表3のごとく、warfarin単独群は67例中6例(9.0%)、抗血小板剤併用では、TP群23例中1例(4.3%)、DP群

13例中1例(7.7%)であった。

表2 血栓発生率(56年6月~59年10月)

コントロール数	103
MVR	61
AVR	36
DVR	4
Cabrol	2
血栓発生	8 (7.8%)
生	2
死	6
MVR	7
AVR	1

表3 血栓発生と抗凝血療法

Warfarin 単独	(67)	6
血小板凝集剤併用	(36)	2
Dipyridamole	(13)	1
Trepidil	(23)	1

### 考 察

人工弁置換術の長期予後を左右するのは血栓塞栓症(TE)であり、これを防ぐためにいろいろ試みがなされている。一つは人工弁の改良であり、Starr-Edward弁ではnon cloth-coveredからcloth-covered弁になりTEの減少を認め<sup>6)</sup>、Björk-Shiley弁もconvex弁に改良された。その他St-Jude弁など抗血栓性にすぐれたものや、生体弁も開発され、TEの発生率は著しく減少している<sup>7,8)</sup>。弁の抗血栓性の向上と共に重要なのは抗凝血療法であり、これがTEの発生の減少に大きく貢献している<sup>9~11)</sup>。抗凝血療法は凝固因子を抑制する方法が一般的で、warfarinが用いられている。最近抗血小板作用を有する薬剤の研究が進み、warfarinとの併用がすすめられている。血小板凝集を抑制する薬剤としてはaspirinがあり、人工弁置換術後にも使用されている<sup>12)</sup>。しかし出血をおこしたり、消化器症状が

強いこともあり本邦では使用されていない。これにたいしDPは冠動脈拡張作用を合わせもつので、心疾患に有利である。人工弁置換術後の抗血栓のためにDPを最初に使用したのはSullivan<sup>3)</sup>で、DPを400mg/日を投与し、TEの発生率はプラセボの14%にたいし、1.3%の有効性を認めた。その後もDPの有効性は認められ最も多く使用されている<sup>13,14)</sup>。

最近開発されたtrapidilも冠動脈拡張作用を有し、血小板凝集抑制作用をもつ<sup>15)</sup>。また血小板粘着能もASPやDPと同様であるとされる<sup>16)</sup>。臨床的には、虚血性心疾患や脳梗塞の患者でADP誘導の血小板凝集能をアスピリンと同程度に抑制する<sup>17)</sup>。

人工弁置換術後の抗血栓療法としてwarfarin併用で、血小板凝集抑制剤の効果を検討した。TPはDPと同様にADP誘導の血小板凝集を抑制したが、コラーゲン誘導のそれは影響がなかった。Warfarin単独群に比べて、凝集能を抑制する傾向を示し、血栓発生の減少を示唆する結果が得られた。久保田らはAVR、MVRの術後10症例にTPを投与しADP、コラーゲンによる血小板凝集の抑制を認めている<sup>18)</sup>。TPの人工弁にたいする抗血栓効果の報告は少ないが、DPと同程度と考えられる。これらの薬剤は冠動脈拡張作用をもち、虚血性心疾患にも使用されるので、人工弁置換術後には適当であろう。しかし血小板凝集抑制作用の点では、今回投与した300mg/日では不十分と思われる。欧米では400mgが投与されており、MVRでは300mgでは血小板凝集抑制は不十分との報告もあり<sup>19)</sup>、投与量の再検討も必要であろう。しかし投与量が増えると副作用が出現することも考えられる。最近開発されたより強力な抗血小板薬とされる、ticlopidine<sup>20,21)</sup>、cilostazolなどの検討も必要であろう。

### 文 献

1. Moggio, R. A., Hammond, G. L., Stancel, H. C. Jr and Glenn, W. W. L. : Incidence of emboli with cloth covered Starr-Edwards valve without antcoagulation

- and with varying form of anticoagulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75 : 296 - 299, 1978.
2. 田中信行, 大野猛, 山口保, 数井暉久, 大堀克己, 北野一郎, 安倍十三夫, 小松作蔵, 和田寿郎: 心臓弁置換術455例の遠隔成績 - 弁種別並びに抗凝血剤の投与の有無からみた検討. *日胸外会誌*, 31 : 152 - 160, 1983.
  3. Sullivan, J. M., Harken, D. E. and Corlin, R. : Effect of dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement. *Circulation*, 39 / 40 Supple. I : 149 - 153, 1969.
  4. 笠原卓: 人工弁置換術後におけるDipyridamole投与の臨床的効果に関する研究 (特に血液凝固能におよぼす影響について). *日胸外会誌*, 25 : 1007 - 1021, 1977.
  5. 青崎正彦, 大木勝義, 小松作雄, 阿部光樹, 北村信夫, 広沢広一郎: 人工弁置換患者における新しい血小板機能抑制剤Ticropidineの使用経験. *血液と脈管*, 10 : 478 - 483, 1979.
  6. Starr, A., Gruckenmeier, G. L., Lambert, L. E., Thomas, D. R., Sugimura, S. and Lefrak, E. : Aortic Valve replacement, a ten year follow up of noncloth vs cloth covered-caged ball prosthesis. *Circulation*, 56 : Suppl II 133 - 139, 1977.
  7. Oyer, P. E., Stinson, E. B., Reiz, B. A., Miller, D. C., Rossisster, S. J. and Shumway, N. E. : Long term evaluation of the porcine xenograft biosynthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78 : 343 - 350, 1979.
  8. Becker, R. M., Sandor, L., Tindel, M. and Frater, R. W. M. : Medium term follow up of the Inoescu heterograft valve. *Ann. Thorac. Surg.*, 32 : 120 - 126, 1981.
  9. Friedli, B., Aerichide, A., Grondin, P. and Campeau, L. : Thromboembolic complication of heart valve prosthesis. *Am. Heart J.*, 81 : 702 - 708, 1981.
  10. Bjork, V. O. and Heinz, A. : Ten years experience with the Bjork-Shiley tilting disc valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78 : 331 - 342, 1979.
  11. 坂下勲: 人工弁置換術. *最新医学*, 35 : 2269 - 2273, 1980.
  12. Dole, J., Myhre, E., Storestein, Stormorken, D. and Efskin, L. : Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. *Am. Heart J.*, 94 : 101 - 111, 1977.
  13. Chesbro, J. H., Fuster, V., Pumphery, C. W., Mcgoon, D. C., Pluth, J. R., Puga, F. S., Orszulack, T. A., Piehler, J. M., Schaff, H. V. and Danidson, G. K. : Combined warfarin-platelet inhibitor antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement. *Circulation*, 64 : Suppl 4 - 76, 1981.
  14. Sutton, M. G. S. Jr, Millr, M. G. H., Oldershaw, P. J. and Paneth, M. : Anticoagulants and Bjork-Shiley prosthesis. Experience of 390 patients. *Brit. Heart J.*, 40 : 558 - 562, 1978.
  15. 平山亮夫: ロコルナールの抗血小板薬としての臨床的意義. *循環*, 10 : 10 - 16, 1980.
  16. 稲垣稔, 福本哲夫, 山田兼雄, 目黒高: 各種血小板抑制剤の血小板粘着能に与える影響. *血液と脈管*, 11 : 415 - 417, 1980.
  17. 井上富夫: 虚血性心疾患ならびに脳梗塞におけるthromboxan A<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> 値, 血小板リン脂質構成脂肪酸比の動向 - 抗血小板の影響を中心として -. *日老年医会誌*, 20 : 294 - 304, 1983.
  18. 久保田宏, 黒田広, 青木秀俊, 村上忠司: 人工弁置換術後症例におけるtrapidilの使用経験. *Prog. Med.*, 6 : 1649 - 1653, 1986.
  19. 徳毛誠雄: 人口弁置換術後の抗凝固療法に関する臨床的研究. *岡山医会誌*, 89 : 1119 - 1135, 1977.
  20. 志熊肅, 立花秀一, 麻田邦夫, 大関道磨,

佐々木信次郎, 竹内敦郎: 心臓外科領域における抗凝血療法および抗血小板療法—とくに人工弁置換術後チクロピジン投与の有用性について—, 胸部外科, 40: 466-469, 1987.

21. 斎藤寛文: 抗血小板薬併用による人口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, 34: 56-67, 1988.

**Antithrombogenic therapy after heart valve replacement — Effect of anti-platelet drug on aggregation—**

Mitsuhiro Soda, Hidenori Yorozu,  
Ichio Suzuka, Shinhachi Morisue,  
Shunnichi Hirai, Yoshiaki Komoto  
Nobuaki Kajitani<sup>1)</sup>, Ken Yoshizane<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki Naniwa<sup>1)</sup>, Masayoshi Kojo<sup>1)</sup>,  
Shigeru Teramoto<sup>1)</sup>

Division of Rehabilitation Surgery, The  
Institute for Environmental Medicine,  
Department of Surgery, Okayama  
University Medical School

To evaluate the effect of anti-thrombotic therapy after valve replacement, serial platelet aggregation measurements were carried out in 103 patients. Patients were divided into

three groups. e. i. warfarin alone (control), warfarin with trapidil (TP) of 300mg/day and dipyridamole (DP) of 300mg/day. The aggregation of platelet of the control group did not change through 36 months.

TP group showed a decrease in platelet aggregation at 24 and 30 months from the pre-treatment value. The aggregation of 24 month in TP was significantly lower than that of control. There was no difference of platelet aggregation between TP and DP group.

The incidence of thromboembolism of control, TP and DP group were 9.5%, 4.3% and 7.7%, respectively.

These data suggest that the suppression of platelet aggregation by TP and DP is not adequate to continue for long time and TP has similar anti-thrombotic effect to DP.