
原 著

新しい抗血小板療法による冠動脈バイパス
術後の閉塞防止の研究

—— 第一報：微量アスピリンとチクロピジン
併用による血小板機能抑制 ——

新潟こぼり病院血液内科

水 戸 将 郎

厚生連佐渡総合病院内科

服 部 晃

新潟大学医学部内科学第一教室

花野 政晴・布施 一郎・帯刀 亘・滝沢慎一郎

藤田 俊夫・山添 優・和泉 徹・柴田 昭

新潟大学医学部外科学第二教室

林 純一・江口 昭治

新潟 GATS (Graft Aspirin Ticlopidine Study) グループ

Trial of New Antiplatelet Therapy
Using Low-Dose Aspirin with Ticlopidine
on Reocclusion after Aorto-Coronary
Bypass Surgery

Masao MITO

Niigata Kobary Hospital

Akira HATTORI

Sado General Hospital

Masaharu HANANO, Ichiro FUSE, Wataru TATEWAKI,
Shin-ichirou TAKIZAWA, Toshio FUJITA, Yutaka YAMAZOE,
Tohru IZUMI and Akira SHIBATA

Reprint requests to: Masao MITO,
Niigata Kobary Hospital, Kobary
3-27-11, Niigata City, 950-21,
JAPAN.

別刷請求先：〒950-21 新潟市小針3丁目27番11号
新潟こぼり病院 水戸将郎

The 1st Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

Jun-ichi HAYASHI and Shoji EGUCHI

The 2nd Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

and Niigata GATS (Graft Aspirin Ticlopidine Study) Group

Anticoagulant therapy (warfarin) with or without antiplatelet therapy was given to the patients who had encountered aorto-coronary surgery for the prevention of restenosis.

The antiplatelet therapy consisted of low-dose aspirin and ticlopidine. The dosage of the anti-platelet drugs were variable in individual patients since we tried to adjust the inhibition of the platelet aggregation by them to be appropriate levels. The control range of platelet maximum aggregation rate (MAR) was 30~50% for ADP and 20~55% for collagen. Warfarin with this antiplatelet therapy was more effective than warfarin alone for the prevention of restenosis and the adverse effect was minimal.

Key words: low-dose aspirin with ticlopidine, aorto-coronary bypass, graft patency
微量アスピリン・チクロピジン併用療法, A-C bypass 術, グラフト開存率

はじめに

冠動脈硬化に基づく狭心症または心筋梗塞例において、狭窄動脈を saphenous vein などによりバイパスする AC bypass 術は本邦でも盛んに行われている。しかし、術後早期あるいは晩期の閉塞を防止する抗血栓療法あるいは抗動脈硬化療法についてはまだ多くの問題が残されている。抗血栓療法としては術中の線溶療法および術後の warfarin による抗凝固療法が一般的に行われているが、近年 aspirin などによる抗血小板療法の併用が有効との報告がなされている^{1)~7)}。しかしその方法については、基礎的理論や一定の戦略がないのが現状である。そこで我々は、我々が開発した、作用機序の異なる aspirin (微量) と ticlopidine を併用し、さらに症例ごとに血小板凝集能を一定目標内にコントロールする抗血小板療法⁸⁾⁹⁾ (GATS: Graft Aspirin Ticlopidine study) を行ったのでその成績について報告する。

I. 対 象

1987年1月から1991年3月までに新潟大学医学部附属病院、および新潟こばり病院において大伏在静脈を用いた A-C bypass 術を施行された135例を登録し、第二および第三報で述べる脱落例を除いた、GATS 群 (G 群) 59例、control 群 (C 群) 39例を対象とした。

II. 方 法

a) 血小板凝集能の検査は血小板多血漿 (PRP; 血小板数30万/ μ l) を用いて Born 法¹⁰⁾ により行った。Agonist は ADP 10 μ M (終濃度) (Sigma), および collagen 2 μ g/ml (Horn), arachidonic acid (AA) (sigma) 2 mM, トロンボキサン・アナログ (STA₂) 2 μ M (小野製薬) であり最大凝集率 (%) を測定した。出血時間は Duke 法で行い、一般の凝固線溶系検査を術前に施行した。これらの検査は A-C bypass 術の前 (原則として1ヶ月前) および後に施行した。

b) 術直後の抗血栓療法: 術後第1病日より urokinase 2.4 \times 10⁴ IU, dipyridamole 80 mg を静脈内投与し、第2病日~第3病日に止血を確認後、G 群には aspirin 10 mg を静脈内投与した。その後 dipyridamole を中止し、warfarin 投与を開始しトロンボテストが25%に低下した時点で urokinase を中止し、抗以下にのべるような血小板療法を開始した。C 群は warfarin 投与のみで経過観察とした。

c) 抗血小板療法: GATS 群: aspirin 10~20 mg (連日1回経口投与), ticlopidine 100~200 mg (連日経口投与) とし、術後1週間後に血小板凝集能検査とトロンボテストを施行し、その結果により投与量を変更し、約1ヶ月後の退院時まで以下に述べる治療目標域に入れるようにした。血小板凝集能検査による凝集抑制の目

標は、我々の一次性血小板凝集異常症の長期観察の解析¹¹⁾
¹²⁾ から導き出したもので¹³⁾ collagen (Horm 社 2 μ g/ml)
 凝集での最大凝集率は20~55%であり、また今回 ADP
 凝集では最大凝集率は30~55%とした。実際には血小板
 凝集能検査で ADP 凝集の抑制が不十分な場合は
 ticlopidine 100 mg/日を増量し collagen 凝集の抑制が
 不十分な場合は aspirin 10 mg/日を増量した。抗凝固
 療法としては warfarin 1.0~1.5 mg/日および Bucolome
 300 mg/day を投与しトロンボテストが20%前後になる
 ように warfarin 量を調節した。

III. 結 果

a) A-C bypass 施行前の血小板凝集能

術前の血小板凝集能検査では ADP 凝集（正常値：
 76.1 \pm 6.7 (SD) %）でG群11例，C群7例に凝集能の
 亢進がみられ，同様に collagen 凝集（正常値：62.0 \pm
 18.0 %）ではG群10例，C群7例に，また AA 凝集
 （正常値：73.0 \pm 12.0 %）ではG群8例，C群5例に，
 また STA₂ 凝集（正常値：69.0 \pm 15.0 %）でもG群4
 例，C群5例に凝集能の亢進がみられた（図 1，表 1）。

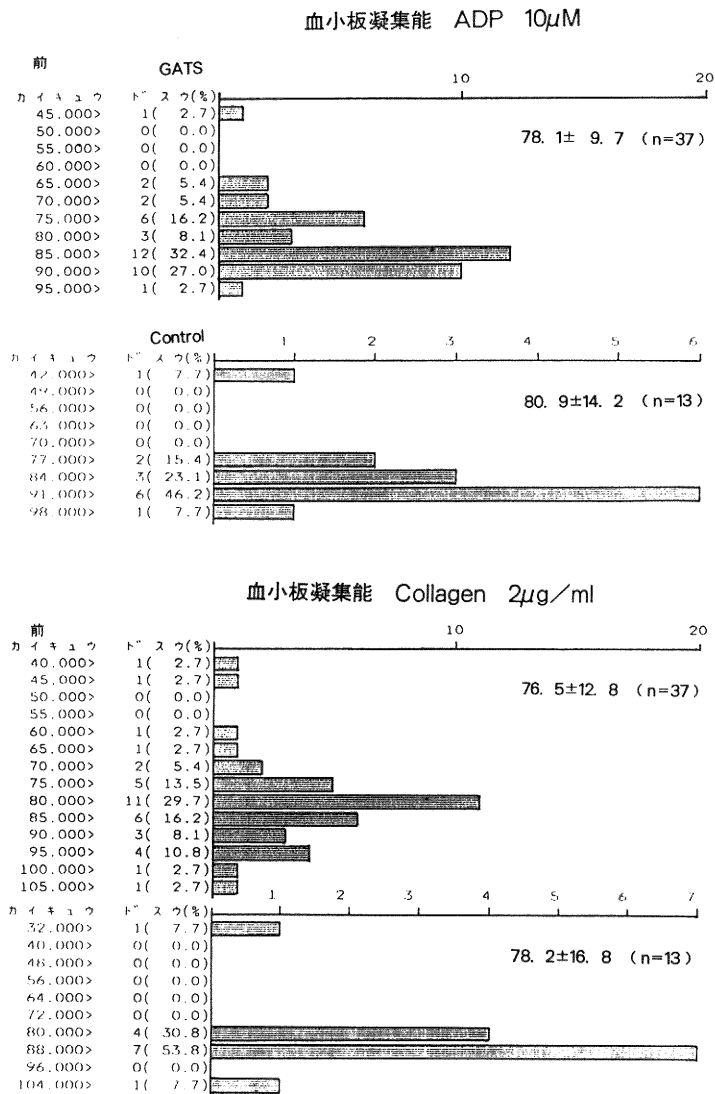


図 1 A-C bypass 施行前の血小板凝集能

b) 薬剤投与量

aspirin 及び ticlopidine の薬剤投与量は投与後1週、1ヶ月、1年とも aspirin 20 mg/日と ticlopidine 200 mg/日の組み合わせがもっとも多く、投与量の変更では1週後から1ヶ月後にかけて、aspirin 増量が3名、ticlopidine 増量が3名、1ヶ月後から1年後にかけては aspirin 増量が4名、ticlopidine 増量が3名であり、aspirin 減量が2名であった(表2)。

c) 抗血小板療法施行前後の血小板凝集能

血小板凝集能は投与前の ADP 凝集がG群で78.0±9.7%，C群で80.9±14.2%であり、collagen 凝集はG群76.5±12.8%，C群78.2±16.8%で、両群間に有意差は認めなかった。

G群における1週後、1ヶ月後、1年後の検討では、ADP 凝集で各々64.1±13.8%，64.4±13.6%，64.4±12.2%であり、collagen 凝集では各々51.0±25.3%，59.0±24.3%，59.7±25.0%であり、前値および正常値に比べ低下していたが(表3)、当初の目標値には達しなかった。

G群における AA 凝集および STA₂ 凝集の投与前と1ヶ月後の検討で AA 凝集では有意の低下が認められたが、STA₂ 凝集では明らかな変動は認められなかった(表4)。

目標値に達した症例数は ADP 凝集では1週後10例(29.4%)、1ヶ月11例(39.3%)、1年後3例(14.3%) collagen 凝集では1週後19例(55.9%)、1ヶ月13例(46.4%)、4例(19.0%)であった。しかし目標値に達しない症例との薬剤投与量に差は認めなかった(図2,3)。

抗凝固療法の1年後の検討ではトロンボテストはG群34.0±25.0%，C群23.9±11.5%で明らかな差は認められなかった(図4)。

d) 副作用

副作用については重大な出血合併症は認めなかったが、女性1例で紫斑を認めた。この時の薬剤投与量は、aspirin 20 mg/日、ticlopidine 150 mg/日、warfarin 3.0 mg/日であり、検査成績では ADP 凝集：55%，collagen 凝集：40%，AA 凝集：10%，トロンボテスト：44%であった。

また男性1例で血尿を認めた。この時の薬剤投与量は aspirin 20 mg/日 Ticlopidine 200 mg/日、warfarin 1.5 mg/日であり、検査成績では ADP 凝集：38%，collagen 凝集：17%，AA 凝集：10%，トロンボテスト：5%であった。しかし2例とも薬剤中止により速やかに症状は改善した。

表1 A-C bypass 施行前の血小板凝集能
血小板凝集能(治療前)

	Arachidonate 2 mM	STA ₂ 2 μM
GATS	72.1±25.7 (n=28)	77.0±14.7 (n=19)
Control	77.3±25.0 (n=11)	86.0±7.0 (n=7)
正常値	(73.0±12.0)	(69.0±15.0)

表2 薬剤投与量の変化

A 1週間後

*ASA	0	10	20	30	40	50	
*TPD 0							
50							
100		8					8
150		1	1				2
200		4	17	1			22
250							
300			1	1			2
		13	19	2			34

B 1ヶ月後

ASA	0	10	20	30	40	50	
TPD 0							
50							
100		2					2
150		2	1				3
200		3	15	1	2		21
250							
300				3			3
		7	16	4	2		29

C 1年後

ASA	0	10	20	30	40	50		
TPD 0								
50								
100								
150			2	1			3	
200		2	1	8	1	1	13	
250					1		1	
300			2	1			3	
		2	1	12	3	1	1	20

*: mg/day, ASA: aspirin, TPD: ticlopidine

表 3 抗血小板療法施行前後の血小板凝集能の変化
(ADP 10 μM, Collagen 2 μg/ml)

血小板凝集能		ADP 10 μM		Collagen 2 μg/ml	
		GATS	Control	GATS	Control
前		78.0±9.7 (n=37)	80.9±14.2 (n=13)	76.5±12.8 (n=37)	78.2±16.8 (n=13)
P		NS		NS	
1 週後		64.1±13.8 (n=34)		51.0±25.3 (n=34)	
P		0.01		0.01	
1 月後		64.4±13.6 (n=28)		59.0±24.3 (n=28)	
P		0.01		0.01	
1 年後		64.4±12.2 (n=21)		59.7±25.0 (n=21)	
P		0.01		0.01	
正常値		(76.1±6.7%)		(62.0±18.0%)	

表 4 G 群における抗血小板療法施行前後の血小板凝集能の変化 (AA 2 ml, STA_a 2 μM)

血小板凝集能 (対応のあるデータ)

	Arachidonate 2 mM	STA _a 2 μM
GATS 前	69.0±27.0 (n=19)	71.2±14.7 (n=11)
1 月後	32.5±32.0 (n=19)	74.1±11.4 (n=11)
P	0.01	NS
正常値	(73.0±12.0)	(69.0±15.0)

考 察

大伏在静脈を用いて A-C bypass 術を施行した場合、その閉塞の原因として手術操作、グラフトの変化 (内膜の脱落、中膜平滑筋細胞増殖による内膜肥厚にもとづく血栓形成)、およびグラフトの硬化性変化が重要である。このうち内膜脱落に続く血小板粘着凝集による血栓形成は術後早期の閉塞に強く関与し、また硬化性変化による術後後期の閉塞にも血小板凝集が関与すると考えられている。そのため術後に抗血小板薬の投与が検討され aspirin, aspirin+dipyridamole, ticlopidine などの使用によりグラフト閉塞率が改善すると報告されている¹⁾⁻⁷⁾。しかしこれまでの報告では抗血小板剤の単独投与が多くそのため作用機序が面的であり、また投与量の根拠が不明確で一定で、その効果が症例ごとに評価されていない

などの問題があった。

そこで望ましい抗血小板療法としては、

- 1) 血小板機能を全般的に抑える。
- 2) 抑制は重症な出血合併症を起こさない範囲にとどめる。
- 3) そのために症例ごとに薬剤効果を判定し投与量を調節する。

ことが考えられる。そのため薬剤の選択にあたっては in vitro の検査で効果判定が可能となることが必要となる。我々はこれまでの検討¹¹⁾⁻¹⁶⁾から、本研究にあたり aspirin と ticlopidine を選択した。

aspirin は血小板 cyclo-oxygenase の非可逆的阻害により、thromboxane (TX) A₂ 産生を抑え TXA₂ を介する二次凝集 (放出反応) を抑制する。ticlopidine は血小板 c-AMP の上昇、フィブリノゲンの結合抑制などにより血小板機能を全般的に抑え、aspirin では抑えられない ADP 一次凝集をも抑制する、両者とも collagen 凝集、ADP 凝集の測定により薬剤判定が可能である。凝集抑制目標としては各種の血小板機能異常症の解析結果から collagen (2 μg/ml) 凝集：最大凝集率20~55%、ADP (10 μM) 凝集：最大凝集率30~55%、とした。実際の投与量としては長期投与で薬効が現れうる最少量、すなわち aspirin は 10~20 mg/日の超微量投与とし、ticlopidine は 100 mg/日より開始した。

本研究結果から抗血小板剤投与により最大凝集率は前値に比べ抑制されたが、目標値に達した症例は少なかつ

血小板凝集能 ADP 10 μ M

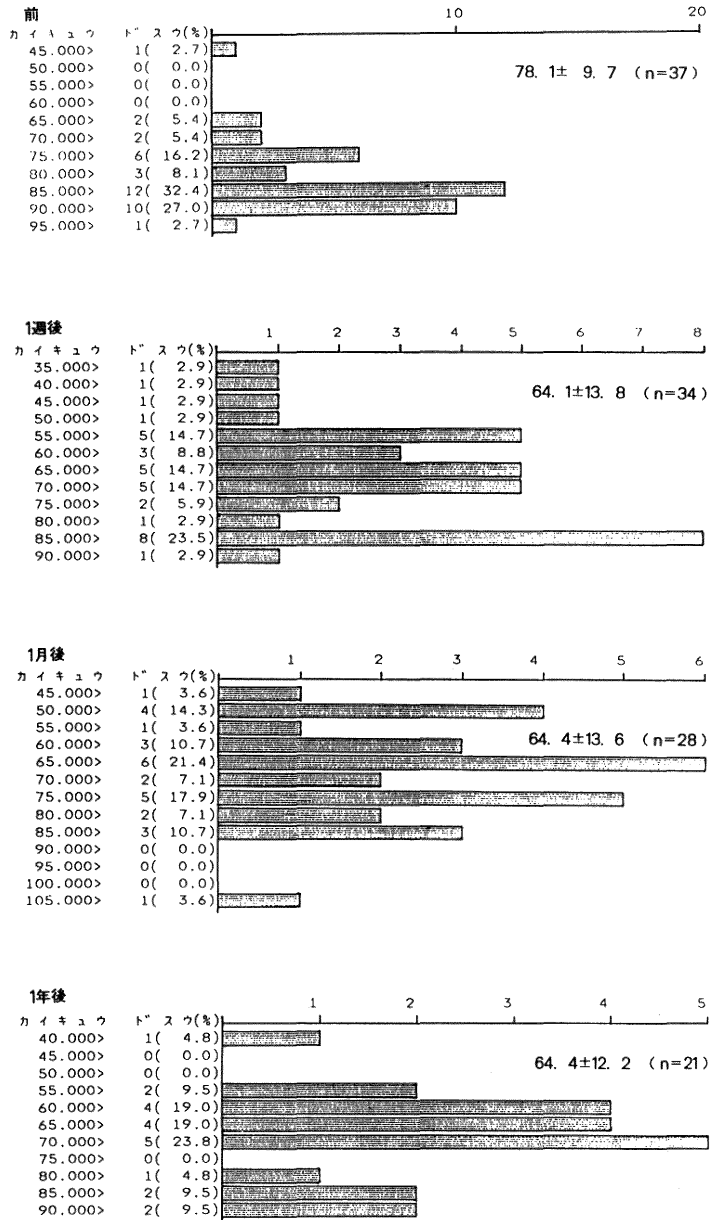


図2 G群における抗血小板療法施行前後の血小板凝集能 (ADP 10 μ M) の変化

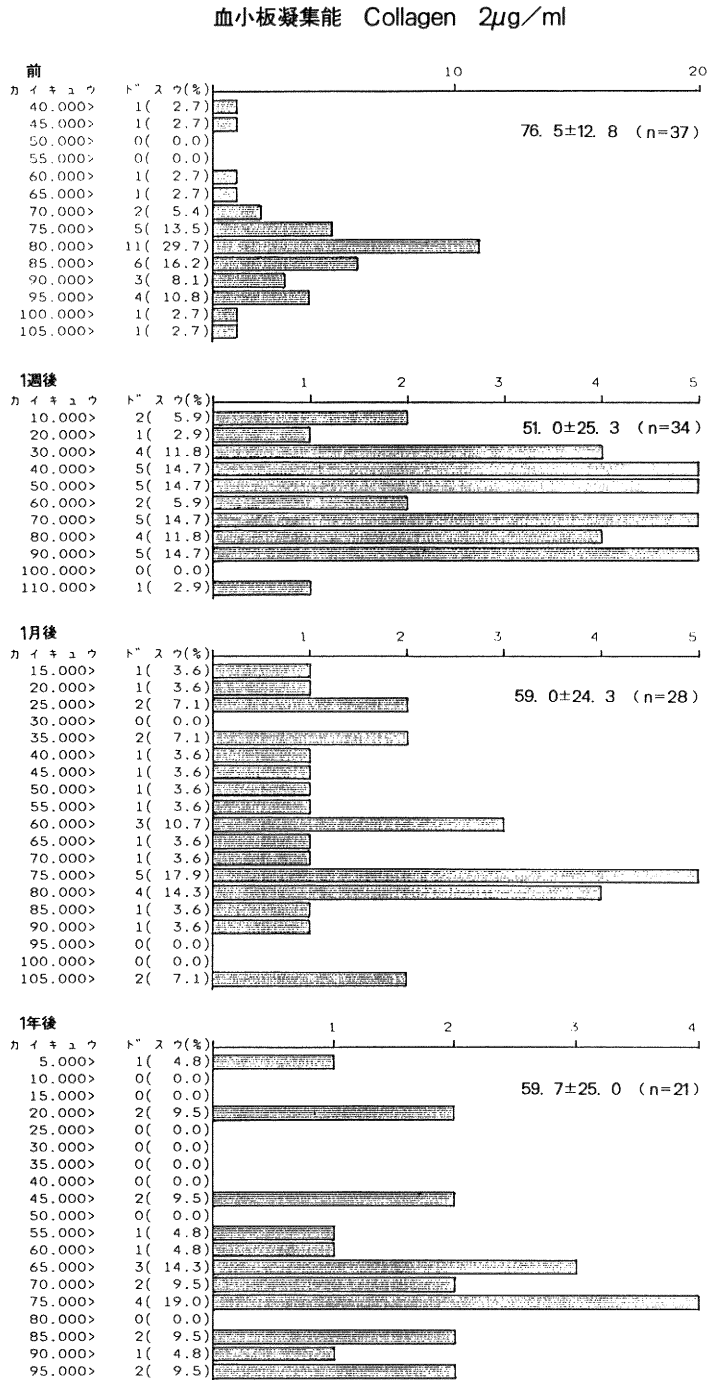


図 3 G 群における抗血小板療法施行前後の血小板凝集能 (collagen 2 μ /ml) の変化

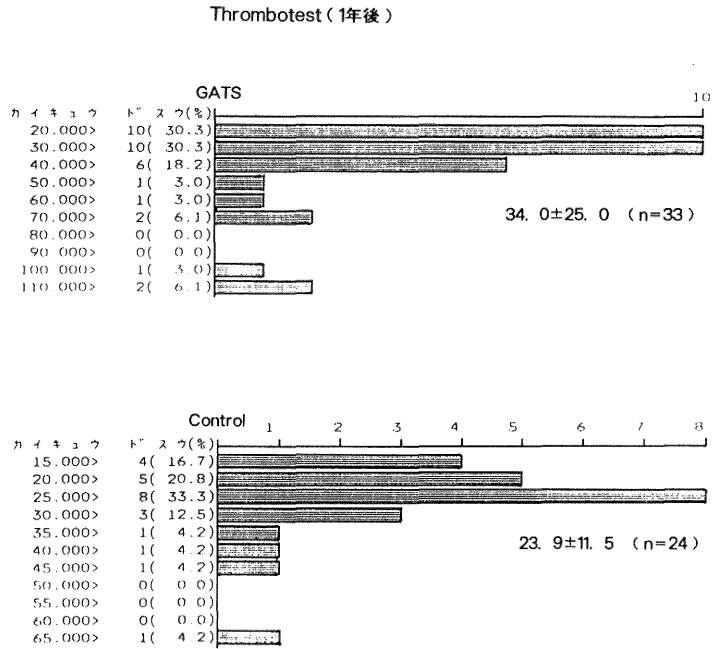


図4 1年後の Thrombotest

た。投与薬剤量は aspirin, ticlopidine, warfarin と
も目標値に達した症例とその他の症例間で差は認めず、
GATS 群と control 群での閉塞率も1ヶ月後、1年後
ともに有意差は認めなかった。また抗凝固療法に
関しては1年後の検討で差は認めなかった。

aspirin と ticlopidine の併用は我々はすでに抗凝固
療法を行わない脳梗塞で行い、その安全性、有効性はあ
る程度証明されている¹⁷⁾。今回の抗凝固療法との併用
で血小板凝集能の結果による投与量の調節は可能であり、
目標値に達した症例2例で出血症状を認めたがコントロー
ル可能であった。本研究終了後も数例であるが最長4.5
年にわたり抗血小板剤投与を継続している例もあり長期
観察は可能と考えられた。本研究で目標値に達しなかつ
た理由としては全症例を手術施行病院で管理不能であり、
そのため頻回な血小板凝集検査を施行できなかったこと、
また抗凝固療法と抗血小板剤の併用による過剰抑制を危
惧し薬剤量の変更回数が少なかったことが考えられる。
しかし今回の検討より aspirin, ticlopidine, warfarin
の併用が安全に使用できることが明らかになった。G群
は第二・第三報でふれる如く再閉塞がC群より有意に抑
制されたことより、G群の抗血小板療法は全体として当
初の目標値に達した症例が少ないにもかかわらず有効と

考えられる。今後の課題として、より術後早期の薬剤投
与と頻回な血小板凝集能の測定による目標値の達成症例
の積み重ねによる本療法の有効性、安全性の検討が必要
と考えられた。

謝 辞

本研究の実施にあたり昭和63年度新潟大学医学研
究助成を受けたことを記し謝意を表します。

参 考 文 献

1) Chesebor, J.H.M.D., Clements, I.P.M.D., Fuster, V.M.D., Elveback, L.R.Ph.D., Smith, H.G.M.D., Bardsley, W.T.M.D., Frye, R.L.M.D., Holmes, D.R.JrM.D., Vlietstra, R.E.M.D., Pluth, J.R.M.D., Wallace, R.B., M.D., Puga, F.J.M.D., Orszulak, T.A.M.D., Piehler, J.M.M.D., Schaff, H.V.M.D. and Danielson, G.K.M.D.: A Platelet-Inhibitor-drug Trial in Coronary-artery Bypass Operations Benefit of Perioperative Dipyridamole and Aspirin Therapy on Early Postoperative Vein-Graft Patency. N. Engl. J. Med., 307: 73~78, 1982.

- 2) Chesebor, J.H.M.D., Fuster, V.M.D., Elveback, L.R.P.H.D., Clements, I.P.M.D., Smith, H.G.M.D., Holmes, D.R.Jr.M.D., Bardsley, W.T.M.D., Pluth, J.R.M.D., Wallace, R.B., M.D., Puga, F.J.M.D., Orszulak, T.A.M.D., Piehler, J.M.M.D., Danielson, G.K.M.D., Schaff, H.V.M.D. and Frye, R.L.M.D.: Effect of Dipyridamole and Aspirin on Late Vein-Graft Patency after Coronary-artery Bypass Operations. *N. Engl. J. Med.*, **310**: 209~214, 1984.
- 3) Brown, B.G.M.D.P.H.D., Cukingnan, R.A.M.D., DeRouen, T.P.H.D., Goede, L.V.B.S., Wong, M.D., Fee, H.J.M.D., Roth, J.A.M.D. and Cary, S.C.M.D.: Improved graft patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation.*, **72**: 138~146, 1985.
- 4) Limet, L.M.D., David, J.L.M.D., Maggotteaux, P.M.D., Larock, M.P.M.D. and Rigo, P.M.D. Liege, Belgium: Prevention of sorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: A double-blind study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **94**: 773~783, 1987.
- 5) Goldman, S.M.D., Copeland, J.M.D., Moritz, T.M.S., Henderson, W.P.H.D., Zadina, K.R.N.M.A., Ovitt, T.M.D., Doherty, J.M.D., Read, R.M.D., Chesler, E.M.D., Sako, Y.M.D., Lancaster, L.M.D., Eniry, R.M.D., Sharma, G.V.R.K.M.D., Josa, M.M.D., Pacold, I.M.D., Montota, A.M.D., Parikh, D.M.D., Sethi, G.M.D., Holt, J.M.D., Kilkin, J.M.D., Shabetai, R.M.D., Moores, W.M.D., Ardrice, J.M.D., Masud, Z.M.D., Demots, H.M.D., Floten, S.M.D., Haakenson, C.R.P.H. and Harker, L.A.M.D.: Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation.*, **77**: 1324~1332, 1988.
- 6) Sanz, G.M.D., Pajaron, A.M.D., Alegria, E.M.D., Coello, I.M.D., Cadona, M.M.D., Fournier, J.A.M.D., Gomez-Recio, M.M.D., Ruano, J.M.D., Hidalgo, A.M.D., Medina, A.M.D., Oller, G.M.D., Colman, T.M.D., Malpartida, F.M.D., Bosch, X.M.D. and the Grupo Espanol para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC): *Circulation.*, **82**: 765~773, 1990.
- 7) Goldman, S.M.D., Copeland, J.M.D., Moritz, T.M.S., Henderson, W.P.H.D., Zadina, K.R.N.M.A., Ovitt, T.M.D., Kern, K.B.M.D., Sethi, G.M.D., Sharma, G.V.R.K.M.D., Khuri, S.M.D., Richards, K.M.D., Grover, F.M.D., Morrison, D.M.D., Johnston, M.M.D., Chesler, E.M.D., Sako, Y.M.D., Pacold, I.M.D., Montoya, A.M.D., DeMets, H.M.D., Floten, S.M.D., Doherty, J.M.D., Read, R.M.D., Scott, S.M.D., Spooner, T.M.D., Masud, Z.M.D., Haakenson, C.M.D. and Harker, L.A.M.D.: Internal mammary artery and saphenous vein graft patency effects of aspirin. *Circulation.*, **82**: 237~242, 1990.
- 8) 服部 晃, 長山礼三, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡部透, 本間義章, 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. 第一報: 新潟医学会誌., **101**: 642~649, 1988.
- 9) 服部 晃, 布施一郎, 帯刀 亘, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡部 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. 第二報: 新潟医学会誌., **104**: 381~386, 1990.
- 10) Born, G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.: *Nature.*, **194**: 927~929, 1962.
- 11) 服部 晃, 長山礼三, 布施一郎, 滝沢慎一郎, 竹重富雄, 花野政晴, 帯刀 亘, 和田 研, 樋口 涉, 柴田 昭: 抗血小板(機能抑制)療法における血小板機能抑制の限度: 医学のあゆみ., **152**: 349~350, 1990.
- 12) Akira, H., Hanano, M., Fuse, I., Tatewaki, W., Mito, M., Izumi, T. and Shibata, A.: Studies on antiplatelet therapy a Drug-fixed method and a Suppression-fixed Method: Recent advances in thrombosis and fibrinolysis, Academic Press, 1991.

- 13) 服部 晃：凝集抑制目標と患者別コントロールを導入した抗血小板療法の試み：チクロピジン・シンポジウム報告集：49～58，1990.
- 14) 伊藤稔子，真田えい，渡部 透，布施一郎，服部 晃：正常人と血栓性疾患におけるアスピリン超微量投与の血小板機能に対する影響。血液と脈管，15：230～233，1984.
- 15) 伊藤稔子，真田えい，小田勇司，渡部 透，布施一郎，服部 晃，柴田 昭：アスピリンの超微量投与について：新潟医学会誌，98：607～611，1984.
- 17) 伊藤稔子，真田えい，小田勇司，渡部 透，滝沢慎一郎，服部 晃：脳梗塞の再発予防効果に対する抗血小板剤と抗凝固剤の検討について：新潟医学会誌，100：201～203，1986.

(平成6年2月15日受付)
