

新しい抗血小板療法による冠状動脈バイパス  
術後の閉塞防止の研究

—— 第二報：外科治療と早期成績 ——

新潟大学医学部第二外科

林 純一・小熊 文昭・中沢 聡・江口 昭治

新潟こばり病院心臓血管外科

丸 山 行 夫

新潟大学医学部第一内科

山添 優・和泉 徹・柴田 昭

佐渡総合病院

服 部 晃

The Effect of New Antiplatelet Treatment on  
Saphenous Vein Graft in Coronary Bypass Surgery

—— The 2nd Report: Surgical Aspect and Early Results ——

Jun-ichi HAYASHI, Humiaki OGUMA,  
Satoshi NAKAZAWA and Shoji EGUCHI

*The Second Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine*

Yukio MARUYAMA

*Niigata Kobari Hospital*

Masaru YAMAZOE, Tohru IZUMI and Akira SHIBATA

*The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

Akira HATTORI

*Sado General Hospital*

In order to clarify the benefit of treatment using ticlopidine with low-dose aspirin on

Reprint requests to: Jun-ichi HAYASHI,  
The Second Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第二外科 林 純一

saphenous vein graft patency after aorto-coronary bypass, a randomized study was performed on 135 patients who were operated between January 1987 and March 1991 at Niigata University Hospital or Niigata Kobari Hospital. Among them, 38 patients were excluded from the study because they didn't meet the protocol requirements. Subjects were divided into antiplatelet therapy (AT) group (n=58) and control group (n=39). Saphenous vein graft patency was evaluated by coronary angiography 1 month after the operation. Although the overall graft patency rate was 86.5% in the AT group and 81.4% in the control group (N.S.), higher patency rate were noticed in the AT group than those in the control group in grafts on the left anterior descending and the right coronary arteries. The present study suggest that the antiplatelet treatment will play a favorable role on maintaining the graft patency.

Key words: aspirin, ticlopidine, saphenous vein graft, graft patency

アスピリン, チクロピジン, 大不在静脈グラフト, グラフト開存率

## 序 文

狭心症や心筋梗塞に対する冠状動脈バイパス術は1970年頃より全世界に広く普及し、今日では本邦でも毎年8,000人以上の患者が本手術を受けている。本手術の予後は言うまでもなく冠状動脈の動脈硬化性病変の進展により基本的に規定されるが、バイパスに用いたグラフトに発生する病変の影響も少なくない。その主なものはグラフトと冠状動脈吻合部の血栓性閉塞、グラフトの材質や抗血栓性と血液レオロジー異常がもたらす血栓形成であり、静脈グラフトではこれらの発生頻度が高いことから、近年ではグラフト材料として内胸動脈、胃大網動脈などの動脈グラフトが多く用いられるようになった。欧米では大伏在静脈によるグラフト(SVG)の閉塞は、術後1カ月で10%前後、その後経年的に増加し10年後の開存率は50~60%と報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、静脈グラフトの閉塞率やグラフト内動脈硬化性病変の進展は、本邦では欧米諸国と比べ、比較的軽度と言われ、動脈グラフトほどではないにしても長期開存例の報告も少なくない<sup>2)-5)</sup>。

1986年の1年間に新潟大学第二外科教室及び新潟こばり病院心臓血管外科で手術した冠状動脈バイパス症例に対し術後抗凝血療法とともにチクロピジンを用いた抗血小板療法を施行したところ、静脈グラフトの早期開存率は95%と、抗凝血療法単独例と比べ良好であった<sup>6)</sup>。そこで、これら静脈グラフトの開存率向上、遠隔期の閉塞予防をめざし、チクロピジンとアスピリンによる抗血小板療法がどの程度効果があるか、randomized studyで検討することになった。

## 研究対象と方法

1987年1月から1991年3月までの4年3カ月間に新潟大学第2外科及び新潟こばり病院心臓血管外科にて冠状動脈バイパス手術を施行した症例を対象とした。

あらかじめ、本研究対象の除外基準として以下を定めた。

- 1) 75歳以上の高齢者(当初は70歳以上)
- 2) 治療にても高血圧をコントロールしえない例
- 3) 重篤な肝・腎障害合併例
- 4) 薬剤アレルギー
- 5) 血液疾患合併例
- 6) 出血性素因があるもの
- 7) 緊急手術、再手術、複雑な他手術併用例
- 8) その他、本治療法が不適当と考えられる例(主治医判断)

この結果、上記期間中の135例のうち38例が、本研究対象から除外された。その理由は、75歳以上の高齢者4例、緊急手術6例、再手術3例、合併他手術5例、胃潰瘍合併1例、動脈グラフトのみの症例10例、術中術後の重篤な合併症発生(大動脈解離、術中心筋梗塞、GVHDなど)5例、主治医判断1例であり、他に薬物投与プロトコール違反3例(ワーファリン未投与2例、アスピリン未投与1例)であった。従って、97例が本研究対象となった。

症例はワーファリンによる抗凝血療法のみ群(対照群、n=39)と、更に抗血小板剤を併用した抗凝血療法群(AT群、n=58)へと無作為に振り分けられた。薬物投与のプロトコールは以下の通りである。手術後第1~

3 病日、ドレーンからの出血が減少・消失したのを確認し、ワーファリンの投与を開始し、すみやかにトロンボテスト値10~25%程度となるよう投与量を調節する。抗血小板剤は、チクロピジン 100 mg を朝、夕2回投与、アスピリン 20 mg を1日1回投与し、血小板凝集能検査を施行し、調節域となるよう投与量を調節した。

血小板凝集能抑制目標は<sup>7)</sup>、Collagen 2 μg/mL 凝集：最大凝集率20~55%，ADP 10 μMol 凝集：最大凝集率30~50%とした。

退院後はトロンボテスト値を4週に1回測定、血小板凝集能を2カ月に1回測定し、上記目標の維持をめざした。

本治療法の効果の判定は、術後1カ月及び1年における冠状動脈造影並びにグラフト造影によって行った。なお、輸血を要する出血或は顆粒球減少、肝機能障害が発生した場合は抗血小板剤投与を中止することとした。

両群の差の検定は unpaired-t test で行い出現率の差の検定は χ<sup>2</sup>-test で行った。

結 果

AT 群では、輸血を要した出血性合併症は認めず、肝炎のため2例で、肝障害のため2例で1カ月以内に抗血小板剤が中止された。したがって、評価の対象となった AT 群症例数は54例であった。

表 1 に AT 群と対照群の主要な臨床像を示した。

表 1 対象例の主な臨床像

	AT 群	対照群	
症例数	54	39	
年齢 (歳)	39~69 59±7	42~72 61±7	N.S.
男/女	44/11	34/5	N.S.*
ITA 本数	24	17	} N.S.*
SVG 本数	96	70	
1例当り本数	2.2	2.2	

SVG 設置動脈

LAD	31	22	} N.S.*
LCX	30	17	
LDX	9	4	
RCA	26	26	
SVG 流量	56±28 mL/分	62±39 mL/分	N.S.
冠状動脈径	1.76±0.42 mm	1.80±0.46 mm	N.S.

\*=χ<sup>2</sup> 検定

性別、年齢分布とも、両群は等価と考えられた。SVG 総数はそれぞれ96本、70本で、動脈グラフトを含めた患者1人当りのバイパス本数はともに平均2.2本であった。更に、SVG 設置動脈、SVG 流量、吻合部冠状動脈径は両群で有意差を認めなかった。

術後1カ月の冠状動脈造影で AT 群のうち13本で、また対照群のうち13本の SVG の閉塞が確認された。したがって、早期開存率は対象症例全体で AT 群 86.5%，対照群 81.4%であり、両群に有意差を認めなかった。

次いで、バイパスを設置した冠状動脈別に検討を加えた。左冠状動脈前下行枝 (LAD) においては (表 2)、AT 群の冠状動脈径、SVG 流量は対照群のそれに比べ有意に (p<0.05) 低値であったにもかかわらず早期開存率は AT 群が 90.3%と対照群と比べ高値を示した (p=0.309)。左冠状動脈回旋枝 (LCX) においては (表 3)、冠状動脈径、SVG 流量、早期開存率とも両群間に有意差を認めなかった。更に、右冠状動脈 (RCA) におい

表 2 LAD に対する SVG の成績

	AT 群	対照群
評価 SVG 本数	31	22
冠状動脈径	1.70±0.24 mm	1.87±0.31 mm p<0.05
SVG 流量	55±23 mL/分	79±49 mL/分 p<0.05
開存数 (率)	28 (90.3%)	18 (81.8%) p=0.309*

\*=χ<sup>2</sup> 検定

表 3 LCX に対する SVG の成績

	AT 群	対照群
評価 SVG 本数	30	16
冠状動脈径	1.70±0.25 mm	1.65±0.37 mm N.S.
SVG 流量	56±33 mL/分	52±40 mL/分 N.S.
開存数 (率)	22 (73.3%)	12 (75.0%) N.S.*

\*=χ<sup>2</sup> 検定

表 4 RCA に対する SVG の成績

	AT 群	対照群
評価 SVG 本数	25	25
冠状動脈径	2.02±0.62 mm	1.93±0.60 mm N.S.
SVG 流量	59±28 mL/分	64±37 mL/分 N.S.
開存数 (率)	24 (96%)	21 (84.0%) p=0.174*

\*=χ<sup>2</sup> 検定

ては(表4), 冠状動脈径, SVG 流量に有意差を認めないものの, 早期開存率は AT 群が96%と対照群と比べ高値を示した ( $p=0.174$ ).

## 考 察

冠状動脈バイパス術後のグラフト開存率は, 冠状動脈そのものに於ける動脈硬化性病変の進展と相俟って, 予後に大きな影響を与える. 一般にグラフト開存率に影響を与える因子としては

1) 冠状動脈の状態—即ち狭窄または閉塞より末梢の run off (概ね灌流域の広さに相当する), 冠状動脈狭窄の程度, バイパスグラフトと冠状動脈の吻合部の大きさと形態, バイパスを設置した冠状動脈の部位, 径など.

2) グラフトの内径, 種類などグラフトそのものの性質.

3) 吻合手技, 術中術後管理, 抗血栓療法, 等が考えられている.

したがって異なった抗血栓療法によるグラフト開存率を比較する場合, 同一グラフト材料を用い同一手術手技で行った手術について冠状動脈の狭窄の程度, 冠状動脈径, run off の程度, グラフトの長さ, 内径などの条件を揃えて評価する必要がある. しかしながら, これらの要因を定量化して, その比較可能性をあらかじめ検討することは至難であり, 実際には, ある一定の症例数があれば無作為な治療法の選択によりこれらの諸条件は均質化していると仮定して比較検討されている. 著者らは, 年齢, 性とともによりバイパス設置部位, 吻合部の冠状動脈径, run off の程度等により規定されるグラフト流量を冠状動脈の状態とグラフトの状態を表現する指標として計測しこれらの指標と開存率との関係も検討した.

冠状動脈バイパス術後の抗血栓療法としては, アスピリン, ジピリダモール等の抗血小板剤の単独投与で無治療例と比べて開存率が高かった<sup>8)</sup>, 変わらない<sup>9)</sup>等の報告がある. スペインにおける二重盲検の多施設共同研究では, アスピリン 150 mg 単独, アスピリン 150 mg + ジピリダモール 225 mg, プラセボの3群比較で, 病院死や再手術率に有意差はなく, アスピリン+ジピリダモール群の早期(術後平均10日) 静脈グラフト閉塞率は 12.9%とプラセボ群18%と比べ有意に低値であった<sup>8)</sup>. 他方, LAD への SVG と内胸動脈グラフト例に対し, アスピリン 325 mg とプラセボで比較した研究では, アスピリンはどちらのグラフト例でも術後1年でのグラフト開存率を改善しなかった<sup>9)</sup>. このように見解が別れた原因として, これまでの研究では血小板粘着能や凝集能が測

定されておらず, 従って凝集抑制の程度が不明であること, 用いられた抗血小板剤はアスピリンやジピリダモール等 ADP 凝集抑制効果が比較的乏しい薬剤が多いことも一因であろう.

一方, 冠状動脈バイパスが施行されていない不安定狭心症に対するチクロピジンやアスピリンの投与で心筋梗塞発生が30~50%へと有意に低下したと報告されている<sup>10)</sup><sup>11)</sup>. この理由は未解明であるが, 血流の煎断力による血小板凝集が抗血小板剤により抑制される<sup>12)</sup>といわれており, こうした作用もひとつの理由と考えられる. すなわち, 狭窄や血流速度の低下をとまなり状態では血栓形成の第一段階である血管内皮への血小板粘着・凝集が抗血小板剤により抑制される可能性を示している.

本研究対象例においては, 症例全体では抗血小板剤投与の効果は明らかにしえなかった. しかし, バイパス設置部位別に検討したところ, LAD へのバイパスでは, 冠状動脈径と SVG 流量が AT 群で有意に低値であったにもかかわらず, 開存率は対照群と比べ8.5%高く, また RCA へのバイパスでは冠状動脈径と SVG 流量は AT 群と対照群ではほぼ同値であったが, 開存率は AT 群が13.4%高かった. これらの結果は, 比較的グラフト長の短い LAD や RCA へのバイパスでは抗血小板剤の凝集抑制作用が有利に働いたことを示唆している.

一方, CX へのバイパスは比較的長く, 心臓の裏面を通り, また途中で静脈弁を含む確率が高く, グラフトの性状が一定しない等不利な条件をしばしばみる. 更に, SVG 流量が 40 mL/分以下の例での比較検討でもグラフト開存率は AT 群88%, 対照群73%と有意差を認めなかった ( $p=0.241$ ). これらの結果から, 著明な低流量やグラフトの条件が不良の場合は, 自己冠状動脈の場合と異なり抗血小板剤の効果にも限界があることが, 明らかになった.

## 結 語

SVG による冠状動脈バイパスの開存率をワーファリン単独群と更にアスピリン, チクロピジンによる抗血小板療法併用群とで比較検討したところ, その早期開存率は全体では有意差を認めなかった. しかし, LAD, RCA へのバイパスでは抗血小板剤が開存率向上に寄与している可能性が認められた. 今後, 抗血小板剤による凝集抑制の程度との関係, 長期開存率との関係について検討をくわえる予定である.

尚, 本研究は新潟大学第一内科, 第二外科及び下

記の施設，医師の協力により施行された。

新潟こばり病院：矢沢良光，土谷 厚，大塚英明，水戸将郎，丸山行夫。桑名病院：政二文明。新発田病院：熊倉 真。佐渡総合病院：本田康征。燕労災病院：渡辺賢一。県立中央病院：高野 諭。新潟市民病院：樋熊紀雄。

### 謝 辞

本研究の遂行にあたり昭和63年度新潟大学医学研究助成を受けたことを記し，ここに謝意を表します。

### 参 考 文 献

- 1) Campeau, L., Enjalbert, M. and Lesperance, J.: Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. *Circulation* 68, Suppl II: 1~7, 1983.
- 2) 中井義広，片岡善彦，坂東正章，滝 浩樹，日浅芳一，和田達也，森本真二，浜井一人，相原 令：A-C バイパス術後遠隔期のグラフト開存に関する検討。日胸外会誌，37: 123~129, 1989.
- 3) 藤井英樹，牧野茂行，木下肇彦：冠動脈バイパス手術の遠隔成績。日心外会誌，21: 367~370, 1992.
- 4) 奥 孝彦，須磨久善，佐藤晴瑞，蓑原靖一良，小池龍，澤田吉英，武内敦郎：Sequential Aorto-Coronary Bypass Grafting 70例の検討。日胸外会誌，38: 613~617, 1990.
- 5) 城間賢二，須磨幸蔵，井上健治，小山雄次，金子秀実，河合 靖，宮脇富士雄，今西 薫，鳥井晋造，竹内靖夫：大伏在静脈による A-C バイパスグラフトの遠隔期開存性の検討。日胸外会誌，38: 2353~2357, 1990.
- 6) 中沢 聡，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及ぼす抗血小板療法の効果。日心外会誌，17: 177~179, 1987.
- 7) 伊藤粋子，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比較検討について。新医会誌，100: 201~203, 1985.
- 8) Sanz, G., Pajaron, A., Alegria, E., Coelle, I., Cardona, M., Fournier, J.A., Gomez-Recio, M., Ruano, J., Hidalgo, R., Medina, A., Oller, G., Colman, T., Malpartida, F. and Bosch, X.: Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. *Circulation*, 82: 765~773, 1990.
- 9) Goldman, S., Copeland, J., Moritz, T., Henderson, W., Zadina, K., Ovitt, T., Kern, K.B., Sethi, G., Sharma, G.V.R.K., Khuri, S., Richards, K., Grover, F., Morrison, D., Johnston, M., Chesler, E., Sako, Y., Pacold, I., Montoya, A., DeMets, H., Floten, S., Doherty, J., Read, R., Scott, S., Spooner, T., Masud, Z., Haakenson, C. and Harker, L.A.: Internal mammary artery and saphenous vein graft patency—Effects of aspirin. *Circulation* 82, Suppl IV: 237~242, 1990.
- 10) Balsano, F., Rizzon, P., Violi, F., Scrutinio, D., Cimminiello, C., Aguglia, F., Pasotti, C. and Rudelli, G.: Antiplatelet treatment with ticlopidine in nustasble angina—A controlled multicenter clinical trial. *Circulation*, 82: 17~26, 1990.
- 11) Cairns, J.A., Gent, M., Singen, J., Finnie, K.J., Froggatt, G.M., Holder, D.A., Jablonsky, G., Kostuk, W.J., Melendez, L.J., Myers, M.G., Sackett, D.L., Sealey, B.J. and Tanser, P.H.: Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina—Results of a Canadian multicenter trial. *New Engl J Med*, 313: 1369~1375, 1985.
- 12) Ratnatunga, C.P., Edmondson, S.F., Rees, G.M. and Kovacs, I.B.: High-dose aspirin inhibits sheer-induced platelet reaction involving thrombin generation. *Circulation*, 85: 1077~1082, 1992.

(平成6年2月15日受付)