<原 著>

少量アスピリンの抗血小板療法について
—血小板凝集能からの検討—

谷口 直樹 山内 一信 近藤 照夫
横田 充弘 外畑 巖

<要 約> aspirin は抗血小板薬として従来より各種血栓症の治療に使用されている。近年 aspirin の大量投与は prostacyclin 合成を阻害し、血栓生成に作用すると指摘され、その投与量が再検討されつつある。本研究の目的は aspirin の種々の単回および連日投与における血小板凝集能抑制効果を検討することより、その至適投与量を決定することである。対象は虚血性心疾患、弁膜症および大動脈炎症候群などの心疾患患者71名であり、健常人13名を対照とした。aspirin 1日80, 160, 330, 660および990mg 連日投与群における $4\mu\text{M}$ ADP 最大凝集率には有意差は認められず、いずれの群の凝集率も aspirin 投与を受けていない健常群のそれに比して低値を示した。aspirin 160mg 以上の単回投与では投与後1時間以内に凝集能抑制効果が出現した。単回投与の凝集能抑制効果持続日数の平均値は330mg 投与では4日、660mg では5.5日、1320mg では6日であった。aspirin による胃腸障害、出血等の副作用の出現頻度は dose dependent であることを考慮すると、本薬を長く投与する必要がある場合、可及的少量が望ましい。ADP 凝集抑制効果の観点からは1日量80mg の連日投与または160mg の隔日投与が至適投与法と考えられた。

Key words: 血小板凝集能, 少量アスピリン

緒 言

抗血小板薬の1つであるアスピリンは、血小板凝集能抑制効果により血栓形成を抑制するが、大量投与ではプロスタサイクリン生成をも抑制し¹⁾、かえって血栓形成促進的に作用するとされ²⁾、アスピリンの至適投与量が再検討されつつある。今回、我々はアスピリンを各種循環器疾患患者に種々の用量用法で投与し、その血小板凝集能抑制効果より至適投与量を検討した。

方 法

対象は健常人13名(26~38歳, 平均年齢31.2歳), 心房細動患者9名(31~70歳, 平均年齢55.6歳), 狭心症患者18名(40~68歳, 平均年齢51.5歳), 心筋梗塞症患者26名(43~77歳, 平均年齢58.2歳), 大動脈炎症候群患者6名(19~55歳, 平均年齢32.4歳), 僧帽弁狭窄症患者6名(29~62歳, 平均年齢40.8歳)および他の心疾

患患者6名である。血栓塞栓症急性期の患者は本研究の対象から除外した(表1)。

血小板凝集能測定のための採血は、20G の注射針を連結したポリスチレン注射器を用い、血管および皮下組織の損傷を最小限に抑えるよう細心の注意を払い、肘静脈より9ml 採取した。血液検体をあらかじめ冷却した3.8%クエン酸ナトリウム 1ml を入れたポリスチレンチューブに直ちに投入し、静かに混和した。

採取した血液検体に800回転、10分間の遠心操作を加え、多血小板血漿 (PRP) を作製し、更に3,000回転、20分間の遠心操作にて乏血小板血漿 (PPP) を作製し

表1 対象

内 訳	数 (女性)	年齢 (平均)
健 常 者	13 (2)	26~38 (31.2)
心 房 細 動	9 (2)	31~70 (55.6)
狭 心 症	18 (4)	40~68 (51.5)
心 筋 梗 塞 症	26 (0)	43~77 (58.2)
大動脈炎症候群	6 (6)	19~55 (32.4)
僧帽弁狭窄症	6 (6)	29~62 (40.8)
そ の 他	6 (4)	55~68 (62.3)

N. Taniguchi, K. Yamauchi, T. Kondo, M. Yokota,

I. Sotobata 名古屋大学医学部第一内科

受付日1981. 7. 6.

た. 血小板凝集計 (Bio/Data 社製 Platelet Aggregation Profiler-2A 型) を用い, PRP に凝集惹起物質を加えて攪拌し, 凝集によって生ずる透過光の増大を記録した. 凝集惹起物質として $4\mu\text{M}$ ADP, $2\mu\text{g}$ コラゲンおよび $1\mu\text{M}$ エピネフリンを用い, 凝集曲線より最大凝集率を求めた.

各種心疾患患者にアスピリン 80, 160, 330, 660 または 990mg のいずれかを 4 週間以上連日投与し, $4\mu\text{M}$ ADP による最大凝集率を求めた. またアスピリン投与を受けていない心疾患患者に 80, 160, 330 または 660mg のいずれかのアスピリン単回投与を行ない, 投与後 1 時間および 2 時間の $4\mu\text{M}$ ADP 最大凝集率とアスピリン血漿濃度を求めた. 更に 330, 660 または 1,320mg のいずれかのアスピリン単回投与を行ない, 投与後 1 時間, 2 時間, 1~9 日の $2\mu\text{g}$ コラゲンおよび $1\mu\text{M}$ エピネフリンによる最大凝集率を求めた.

成 績

アスピリン 1 日量 80, 160, 330, 660 および 990mg 連日投与群における $4\mu\text{M}$ ADP による最大凝集率の平均値 (±標準偏差) はそれぞれ $56.9 (\pm 7.0) \%$, $56.1 (\pm 12.7) \%$, $49.7 (\pm 18.8) \%$, $51.5 (\pm 11.2) \%$ および $54.2 (\pm 14.3) \%$ であり各群間に有意差を示さず, アスピリン無投与健常群の $58.8 (\pm 27.7) \%$ に比して低い傾向を示した (図 1).

アスピリン 80mg 単回投与における $4\mu\text{M}$ ADP 最大凝集率の平均値は投与前 $73.8 (\pm 17.5) \%$, 投与後 60 分 $57.2 (\pm 14.7) \%$, 投与後 120 分 $65.0 (\pm 13.0) \%$ であり, 投与前後に有意な凝集率の変化は認められなかった. しかしながら 160mg 単回投与のそれは $87.1 (\pm 11.2) \%$, $61.4 (\pm 11.6) \%$ および $61.1 (\pm 14.0) \%$ であり, 投与後 60 分および 120 分値は投与前値に比して有意に低下した ($p < 0.005$) (図 2). 330mg 単回投与では投与前 $79.1 (\pm 11.7) \%$, 投与後 60 分 $65.9 (\pm 13.1) \%$ および 投与後 120 分 $62.2 (\pm 14.9) \%$ であり, 投与後 60 分および 120 分値は投与前値に比して有意に低下した ($p < 0.005$) (図 3). 660mg 単回投与では $73.4 (\pm 10.0) \%$, $61.8 (\pm 12.8) \%$ および $63.8 (\pm 11.4) \%$ であり, 160 および 330mg 投与と同様に, 投与後 60 分および 120 分値は投与前値に比して有意に低下した ($p < 0.025$).

アスピリン 80, 160, 330 および 660mg 単回投与におけるアスピリン平均血漿濃度は投与後 60 分ではそれぞれ

図 1 アスピリン連日投与群における $4\mu\text{M}$ ADP による血小板最大凝集率

図 2 アスピリン 160mg 単回投与における $4\mu\text{M}$ ADP による血小板最大凝集率の変動

図3 アスピリン 330mg 単回投与における4 μ M ADP による血小板最大凝集率の変動

図4 アスピリン単回投与60分後の血漿濃度

0.3 (± 0.2), 1.4 (± 0.9), 2.4 (± 1.5) および 4.7 (± 1.9) mg/dl (図4), 投与後120分ではそれぞれ 0.4 (± 0.2), 1.6 (± 0.8), 2.9 (± 2.0) および 5.2 (± 1.4) mg/dl であり, 投与量の増加と共に血漿濃度は増加した

図5 アスピリン 330mg 単回投与におけるエピネフリン最大凝集率の経日的変動

図6 アスピリン 330mg 単回投与におけるコラゲン最大凝集率の経日的変動

が, 24時間後ではいずれの投与量でも血漿中にアスピリンは検出されなかった。

アスピリン単回投与における凝集抑制効果持続日数(投与前最大凝集率の75%以上に回復する日数)を2 μ g コラゲンおよび1 μ M エピネフリンを用い求めた。1, 320 mg 単回投与における効果持続日数の平均値は6日であり, 660mg のそれは5.5日, および330mg のそれは4日であった(図5, 図6)。

考 察

最近, 各種循環器疾患, 特に虚血性心疾患, 大動脈炎

症候群、僧帽弁狭窄症において血小板凝集能の亢進している症例が多いことが報告されており³⁾⁴⁾、これらの疾患では活性化された血小板機能を抑制するためにアスピリンを投与することが多い。

アスピリンは血小板内アラキドン酸代謝経路のサイクロオキシゲナーゼを非可逆的に阻害することにより⁵⁾、血小板凝集および血管収縮作用を有するトロンボキサン A_2 ⁶⁾の合成を低下させ、血小板機能を抑制する。しかしながらアスピリン投与量が大であると、同時に血管内皮細胞のサイクロオキシゲナーゼも阻害し、血小板凝集抑制および血管拡張作用を有するプロスタサイクリン⁷⁾の合成を低下させる¹⁾。故にアスピリンは大量投与ではむしろ血栓生成促進作用を有すると危惧され²⁾、その至適投与量が再検討されつつある。

Masotti らは25名の健常人でアスピリン単回投与における血小板凝集抑制率およびプロスタサイクリン産生抑制率の経時的变化を検討した。彼らは血小板凝集抑制効果およびプロスタサイクリン産生抑制効果がほぼ最大に達するとされる単回投与後2時間においてADP、コラーゲンおよびエピネフリンによる血小板凝集率を50%抑制するアスピリン単回投与量はそれぞれ3.4mg/kg、3.2mg/kg および3.2mg/kg であり、これに対してプロスタサイクリン産生を50%抑制する量は4.9mg/kg であると報告した。5mg/kg 程度の少量アスピリン単回投与では、プロスタサイクリン産生抑制効果持続時間はほぼ24時間であり、これに対して凝集抑制効果は2~3日持続するという⁸⁾。

前川⁹⁾は各種血栓症10例を対象としてアスピリン300~1,500mg 単回投与後のコラーゲン血小板凝集率の変化を検討した。投与後1時間以内にコラーゲン凝集抑制が認められたが、その程度は各投与量間で有意差がなかった。アスピリンを300mg 2日おき投与、750mg 連日投与、1,500mg 2日おき投与した場合、いずれの群にも凝集抑制効果が認められた。300mg を1~2日おきに投与すれば多くの症例でコラーゲン凝集を充分抑制できるが、時に750mg 連日投与しても抑制が不十分な症例のあることを報告した。小林ら¹⁰⁾も多くの血栓症患者で、アスピリン330mg の2日おき投与により十分なコラーゲン凝集抑制を観察した。

以上の報告より、血栓塞栓症予防のためには血小板凝集能を充分抑制し、プロスタサイクリン合成阻害を最少限とする用量用法でアスピリンを投与すべきである。

本研究においてはアスピリン1日量80~990mg を連

日投与した各群間で血小板凝集率に有意差が認められず、いずれの群の血小板凝集率も健常群のそれよりも低値で、1日量80mg という極めて少量でも十分血小板凝集能が抑制されうることが示された。このような少量においてプロスタサイクリン合成阻害は極めて少ないと考えられる。抗血小板薬としてのアスピリン投与量は従来1g 前後といわれていたが、この量では胃腸症状などの副作用が発現しやすい。この研究で示されたように1日量80mg の少量投与で充分な血小板凝集抑制効果が得られれば臨床使用に極めて好都合と考えられる。しかし330~990mg の連日投与によって血小板凝集能が充分抑制されえない症例が存在することにも留意すべきである。これらの症例では血小板凝集能を頻回に測定し、アスピリン投与量の増量または逆に減量、あるいは他の抗血小板薬との併用をも考慮すべきである。

アスピリンの血小板凝集能抑制効果は不可逆的で、血小板寿命と密接に関係するとされる。我々の研究において330mg 単回投与による血小板凝集抑制効果は4日間以上持続したことより隔日または2日おきに、更には週2回の投与でも十分血小板凝集能を抑制しうられる。

単回投与における凝集抑制効果発現は160mg 以上では経口投与後1時間以内であった。前川らによれば300mg 以上の経口投与では1時間以内に効果が発現したという。これらのことより、不安定狭心症等のように早急に抗血小板療法を必要とする場合には、初日に160mg を、翌日からは毎日80mg のアスピリンを投与する方法も考えられる。

アスピリン血漿濃度はアスピリン経口投与後1時間以内に急速に上昇したが、血漿濃度と血小板凝集抑制率とは相関しなかった。血漿中のアスピリンが血小板内に取り込まれて効果が発現することを考慮すれば、血小板内アスピリン濃度あるいはサイクロオキシゲナーゼ活性との相関の検討が必要であろう。

本研究では、アスピリンの投与方法および投与量を *in vitro* における血小板凝集抑制の観点から検討した。1日量80~160mg の少量アスピリンの維持量が適正であるかどうかは、今後アスピリン投与例における心筋梗塞の初回または再発作、心房細動や弁膜症の血栓塞栓症の発症がアスピリン非投与群に比較して少ないかどうかを追跡調査することにより明らかにされると考えられる。

結 語

アスピリンの種々の用量用法における血小板凝集能抑制効果よりその至適投与量を検討した。

- 1) アスピリン 80~160mg/日の連日投与により有意な血小板凝集能抑制効果が得られた。
- 2) アスピリン 160mg 以上の単回投与では60分以内に凝集能抑制効果が出現した。その効果は330mg 投与では約4日間持続した。
- 3) *in vitro* における血小板凝集能抑制効果よりみて、アスピリン維持投与量は通常、80mg/日連日、または160mg/日隔日が適当と考えられた。

文 献

- 1) Baenziger, N.L. et al.: Cultured human skin fibroblasts and arterial cell produce a labile platelet-inhibitory prostaglandins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **78**: 294, 1977.
- 2) Kelton, J.G. et al.: Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbits. *J. Clin. Invest.*, **62**: 892, 1978.
- 3) 谷口直樹, 山内一信: 虚血性心疾患における血小板凝集能の検討, 第52回日本循環器学会東海地方会にて発表, 岐阜, 1980—7.
- 4) O'Brien, J.R. et al.: The quantitation of

platelet aggregation induced by four compounds: A study in relation to myocardial infarction. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica.*, **16**: 752, 1966.

- 5) Weiss, H.J. et al.: Prostaglandin E₂ potentiation of platelet aggregation induced by Lass endoperoxide, Absent in storage pool disease: Normal after aspirin ingestion. *Brit. J. Haematol.*, **32**: 257, 1976.
- 6) Hamberg, M. et al.: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **72**: 2994, 1975.
- 7) Moncada, S. et al.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, **263**: 663, 1976.
- 8) Masotti, G. et al.: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet*, **8**: 1213, 1979.
- 9) 前川 正: 心筋硬塞予防としてのアスピリン療法. *最新医学*, **33**: 1379, 1978.
- 10) 小林紀夫: アスピリンとアスピリン様薬剤. *最新医学*, **35**: 2216, 1980.

Abstract

Studies on Antiplatelet Therapy of Low Dosage of Aspirin from the View Point of Its Effect on Platelet Aggregation

Naoki Taniguchi, Kazunobu Yamauchi, Teruo Kondo, Mitsuhiro Yokota and
Iwao Sotobata

Aspirin has been widely used as a potent antithrombotic drug in clinical practice. However, the optimal dosage for the prevention of thrombo-embolic events is still controversial because high-dose aspirin inhibits PGI_2 production in vessel walls as well as TXB_2 production in platelets. This study was designed to investigate the optimal clinical aspirin dosage from the view point of its effects on ADP-induced platelet aggregation.

The materials were composed of 13 normal subjects (control group) and 71 patients with cardiovascular diseases. Various daily doses of aspirin (80, 160, 330, 660 and 990 mg) were given to patients (aspirin group) for more than 4 weeks, and percent ADP aggregation was studied.

There was no significant difference in percent aggr-

egation between any two of the aspirin-treated groups, all of which showed a tendency to have lowered percent aggregation as compared with the control group. A single dose of 160 mg of aspirin inhibited ADP platelet aggregation within one hour after oral ingestion. The inhibitory effect of aspirin on collagen- and epinephrine-induced aggregation persisted for 4 days when 330 mg of aspirin was given and for 5.5 days when 660 mg was administered. No significant correlation was observed between plasma concentration of aspirin and its effects on platelet aggregation.

The present study showed that a daily dose of as small as 80 mg of aspirin was sufficient to inhibit platelet aggregation. However, further clinical trials should be made to ascertain that this low daily dosage of aspirin will effectively prevent future thrombo-embolic events.

Key words: Platelet aggregation, low dosage of aspirin

First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine