人工弁置換術後の抗凝血薬療法に関する 多施設間レトロスペクティブ調査について (TAS-Trial)

工藤 龍彦¹⁾ 川瀬 光彦¹⁾ 川田 志明²⁾ 黒澤 博身³⁾
小柳 仁⁴⁾ 竹内 靖夫⁵⁾ 細田 泰之⁶⁾ 鰐 淵 康彦⁷⁾

東京地区の心臓血管外科の8施設において、過去5年間に発生した機械弁置換症例の血栓塞栓症と出血性合併症について検討した。血栓塞栓症は21例、出血性合併症は15例であった。これらの症例を抗凝血薬療法の面から分析した結果によるとイベント発生時にトロンボテストが10～25%の治療域内にあった症例が、血栓塞栓症の71%、出血性合併症の47%に認められた。したがって、人工弁症例に関しては、トロンボテストの治療域についての再検討が必要であると思われた。本調査はTAS trialのレトロスペクティブ調査であるがわれわれは今後、プロスペクティブ調査により、トロンボテストとPT-INRの治療域について検討する予定である。日心外会誌 26 巻 3 号：169-174 (1997)

Keywords：人工弁置換術，抗凝血薬療法，血栓塞栓症，出血性合併症，トロンボテスト

A Multicenter Trial of Anticoagulant Therapy after Cardiac Valve Replacement

Tatsuhiko Kudo, Mitsuhiko Kawase¹⁾, Shiaki Kawada²⁾, Hiromi Kurosawa³⁾, Hitoshi Koyanagi⁴⁾, Yasuo Takeuchi⁵⁾, Yasuyuki Hosoda⁶⁾ and Yasuhiko Wanibuchi⁷⁾ (Department of Cardiovascular Surgery, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical College, Tokyo, Japan, Department of Surgery, Sakakibara Memorial Hospital¹⁾, Tokyo, Japan, Department of Surgery, Keio University Hospital²⁾, Tokyo, Japan, Department of Cardiac Surgery, Jikei Medical College³⁾, Tokyo, Japan, Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Women's Medical College⁴⁾, Tokyo, Japan, Department of Cardiovascular Surgery, Kanto Teishin Hospital⁵⁾, Tokyo, Japan, Department of Thoracic Surgery, Juntendo Medical College⁶⁾, Tokyo, Japan and Department of Cardiovascular Surgery, Mitsui Memorial Hospital⁷⁾, Tokyo, Japan)

The authors examined the frequency of thromboembolism and bleeding complications in cases of mechanical valve replacement during the past 5 years in the Tokyo area. There were 21 cases of thromboembolism and 15 cases of bleeding complications. Analyzing these cases with regard to anticoagulant therapy, 71% of the thromboembolism cases and 47% of the bleeding complication cases had 10～25% result on the thrombotest at the time of the event. Consequently, in cases of mechanical valve replacement it is necessary to reevaluate the therapeutic range of the thrombotest results. This was a retrospective study of a TAS (The Tokyo area anticoagulation study for cardiac valve replacement by using PT-INR) trial and we intend to carry out a prospective study on the therapeutic range of the thrombotest and PT-INR. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 26: 169-174 (1997)

最近、わが国においても抗凝血薬療法の指標として、Prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) が使用されるようになってきた。しかし、人工弁置換術後の場合、現在使用されている PT-INR の治療域は欧米の基準値

であり、わが国に適した治療域はまだ決められていない。そこで、われわれは人工弁置換術後の抗凝血薬療法の現状を把握するためのレトロスペクティブ調査と、最終的に PT-INR の治療域を求めることを目的としたプロスペクティブ調査を多施設間で実施することにした。まず今回は、術後の血栓塞栓症と抗凝血薬療法に起因する出血性合併症を主体に検討したレトロスペクティブ調査について報告する。

1996年8月6日受付，1996年11月28日採用
東京医大八王子医療センター心臓血管外科 〒193 八王子市館町1163

¹⁾ 榊原記念病院，²⁾ 慶應義塾大学病院，³⁾ 東京慈恵会医大，⁴⁾ 東京女子医大，⁵⁾ 関東連信病院，⁶⁾ 順天堂大学病院，⁷⁾ 三井記念病院
本論文の要旨は，第26回日本心臓血管外科学会学術総会（1996年2月，京都）において発表した。

対象と方法

1990 年 1 月から 1994 年 12 月までの期間に、東京地区の 8 か所の心臓血管外科施設で発生した人工弁置換術後の血栓塞栓症（血栓弁を含む）と抗凝血薬が影響したと思われる出血性合併症の症例を対象とした。今回のレトロスペクティブ調査に続いて、現在はプロスペクティブ調査が進行中であり、この調査の名称を、The Tokyo area anticoagulation study for cardiac valve replacement by using PT-INR, (省略 TAS) とした。参加した 8 施設は、榊原記念病院、慶応義塾大学病院、東京慈恵会医大、東京女子医大、関東逋信病院、順天堂大学病院、三井記念病院、東京医大八王子医療センター（順不同）である。

今回の調査については次のような条件で、対象を制限することにした。

(1) 機械弁の症例を対象とし、生体弁の症例は除外する。

(2) 年齢は 18 歳以上とする。

(3) イベント発生時の前後 1~2 か月間の検査データが明らかな症例を対象とする。（この場合のイベントとは血栓塞栓症と出血性合併症を指す）。

以上の条件より、各施設に血栓塞栓症と出血性合併症の症例呈示を求めた。

イベント発生時または発生当日のトロンボテスト値の記載がある症例を最優先としたが、イベント発生時の数日前から最低一週間前の検査値までを登録有効症例とした。

その他は、心房細動の合併、抗血小板剤の併用状況、とくに血栓塞栓症例では、術前の血栓塞栓症の既往歴についても調査した。

合併症の重症度については、生命にかかわるほど重症で、入院の必要があったものを major 症例、比較的軽症で、後遺症がなかったものを minor 症例と分類した。

なお、この調査では、イベントの発症率や発症時の病態について調査したものではなく、あくまでもイベント発症例を詳細に分析することにより、現在の抗凝血薬療法のガイドラインに、どのような問題があるかについて検討したものである。

結 果

血栓塞栓症では、major 症例が 9 例、minor 症例が 12 例で、合計 21 例であり、手術方法は大動脈弁置換術 (AVR) が 10 例、僧帽弁置換術 (MVR) が 11 例であった。

人工弁の種類は St. Jude Medical (SJM) 弁が 13 例、Björk-Shiley (BS) 弁が 3 例、Hall-Kaster (HK) 弁が 2 例、Carbomedics (CM) 弁が 1 例、Starr-Edwards (SE) 弁が 1 例、Duromedics (DM) 弁が 1 例であった。

心房細動の合併は 10 例 (47%) で、術前に血栓塞栓症に既往があったのは 3 例 (14%) であった。抗血小板剤の併用状況は、アスピリン (ASA) 81~660 mg/日 が 5 例、ticlopidine 200~300 mg/日 が 2 例、ASA 81 mg + dipyridamole 150 mg/日 が 1 例で合計 8 例

表 1 血栓塞栓症の患者背景

	Major 合併症	Minor 合併症	総数
年齢(歳)	43~69 (56.3±7.4)	30~66 (55.6±10.5)	
男女比	3 : 6	6 : 6	21
心房細動の合併	4	6	10 (47 %)
血栓塞栓症の既往	1	2	3 (14 %)
抗血小板薬の併用	4 { ASA... (3) ASA +dipyridamole (1)	4 { ASA... (2) ticlopidine (2)	8 (39 %)
脳塞栓症	7	12	19
人工弁血栓	2	0	2

(39%)であった。血栓塞栓症の発生部位は脳塞栓が19例、血栓弁が2例であった。脳塞栓症の7例に、片麻痺などの後遺症が残ったが、その他の症例は軽快退院した(表1)。

トロンボテストが血栓塞栓症の発生日に測定された症例9例、発生日より数日前が1例、一週間前が11例であった。全体のトロンボテスト値は11~100%、平均で27.4%であった。このうち、10~25%内の治療域内にあった症例は15例(71%)であった(図1)。

ここで、トロンボテスト値が安定していたにもかかわらず、脳塞栓のmajor合併症が発生した症例の経過について提示する。症例は69歳の男性で、1983年6月にSJM弁にてMVRを受けていた。過去に血栓塞栓症の既往はなかったが、心

胸比は63%と心肥大があり、心調律は心房細動で、心拍数は70/分であった。抗凝血薬療法はwarfarin 1.5 mg と bucolome 300 mg の併用で、トロンボテストは25%前後に安定していた。抗血小板剤は併用されていなかった。

1994年10月12日に突然、言語障害を伴う右片麻痺が出現し、緊急入院となった。脳塞栓と診断され、直ちに治療が開始されたが、入院時のトロンボテストは23%であった。現在は、右片麻痺と言語障害が残り、リハビリテーションを続けている(図2)。

つぎに出血性合併症では、major 症例が10例、minor 症例が5例で合計15例であり、手術方法はAVRが2例、MVRが9例、AVR+MVRが

図1 血栓塞栓症発生時のトロンボテスト値

図2 脳塞栓発生時のトロンボテストの推移

表2 出血性合併症の患者背景

	Major 合併症	Minor 合併症	総数
年齢(歳)	46~62 (54.8±6.5)	24~60 (52.7±10.2)	
男女比	5:5	2:3	15
心房細動の合併	8	1	9 (60%)
抗血小板薬の併用	3 { ASA (1) dipyridamole (2)	5 { ASA (2) ticlopidine (2) dipyridamole (1)	8 (53%)
脳出血	8	0	8
消化管出血	1	0	1
鼻出血	0	2	2
下腿皮下出血	0	2	2
歯肉出血	0	1	1
性器異常出血	0	1	1

4 例であった。人工弁の種類は SJM 弁が 13 例、CM 弁が 2 例、BS 弁が 1 例であった。

心房細動の合併は 9 例 (60%) であり、抗血小板剤の併用状況は、ASA 81 mg/日 が 3 例、dipyridamole 150~300 mg/日 が 3 例、ticlopidine 200 mg/日 が 2 例で合計 8 例 (53%) であった。出血部位は脳出血が 8 例と最も多く、ついで鼻出血 2 例、皮下出血 2 例、消化管出血 1 例、歯肉出血が 1 例、性器異常出血 1 例であった。経過中に、脳出血を合併した 3 例が死亡したが、そのほかの症例は後遺症もなく、軽快退院した (表 2)。

トロンボテストが発生日に測定された症例が 10 例、発生日より数日前が 2 例、一週間前が 3 例であった。全体のトロンボテスト値は 4~50%、平均で 20.9% であった。このうち治療

域内にあった症例は 7 例 (47%) であったが、とくにトロンボテストが 10% 以下の症例に major 合併症が多かった (図 3)。

ここで、薬物相互作用と思われる出血性合併症の major 症例について提示する。症例は 57 歳の男性で、1984 年 1 月に SJM 弁にて MVR を受けていた。心胸比は 60% で、心調律は心房細動で、心拍数は 64/分 であった。抗凝血薬療法は warfarin 4 mg/日 でトロンボテストは 25% 前後に安定しており、抗血小板剤は ASA 81 mg/日 を併用していた。1994 年 1 月に尿酸値が 8.2 mg/ml と上昇し、下肢の疼痛がみられたため痛風治療薬の benzbromarone 50 mg/日の投与を開始した。その結果、benzbromarone 開始と同時にトロンボテストが徐々に低下し、warfarin を 2.5~1.5 mg/日 と減量したにもかかわらず、1 月 24 日にはトロンボテスト 5% まで低下し、1 月 26 日に吐血のため入院した。胃潰瘍による出血であったが、内科的治療にて約 2 週間の入院後、無事退院した (図 4)。

考 察

人工弁置換術後に抗凝血薬療法を実施する場合には、至適治療域の範囲内でコントロールすることが血栓塞栓症の予防に最も効果的であり、また出血性合併症の発生率も低いといわれている¹⁾。欧米では、機械弁症例の場合、PT-INR の治療域は当初、3.0~4.5 と定められていたが、この値では出血傾向をきたす症例が多かったことから、1992 年からは 2.5~3.5 とやや低い治療域に変更になった²⁾。

しかし、この値でもトロンボテストに換算すると約 8~15% となり、トロンボテストの治療域である 10~25% と比較しても、まだ低値である。最近、わが国でも PT-INR が徐々に普及し、機械弁については、1.6~2.8³⁾ または 2.1~2.8⁴⁾ が良いという報告もみられるが、いずれにしる欧米の治療域と比較するとかなりの低値である。

実際にわが国で、欧米に比べてこのように低い値でも良いのかという疑問が、TAS 調査を開始するきっかけとなった。

PT-INR の治療域についてのガイドラインを

図 3 出血性合併症発生時のトロンボテスト値

図 4 出血性合併症発生時のトロンボテストの推移

作成するためには、レトロスペクティブとプロスペクティブの両面から調査を行う必要があるといわれている¹⁾。われわれはTASで、まずレトロスペクティブ調査を先行させたが、引続いて、現在は多施設間のプロスペクティブ調査を実施しているところである。

今回の調査では、血栓塞栓症の症例で、(1)心房細動の合併率が49%と多かった。(2)抗血小板剤の併用率は39%であった。(3)発生時ないし、発生前のトロンボテストが治療域内にあった症例が71%と多かった。(4)発生部位は脳血管が最も多かったという特徴がみられた。

一般に血栓塞栓症のrisk-factorとしては、心房細動、巨大左房、血栓塞栓症の既往歴そしてうっ血心不全の合併などが知られている⁵⁾。このなかでは、とくに血栓塞栓症の既往がある症例に、弁置換後の血栓塞栓症の発生率が高かったとの報告もみられるが⁶⁾、われわれの調査では、わずかに13%にすぎず、むしろ心房細動を有する症例の発生率のほうが高かった。

米国のガイドラインによると、血栓塞栓症のなかでは、とくに弁置換術後の急性心筋梗塞に注意が払われていたが⁸⁾、今回の調査では心筋梗塞の症例は1例もなかった。

Warfarinの単独投与と比べ、抗血小板剤を併用したほうが、血栓塞栓症の予防効果が良いといわれており、ASA, dipyridamole, ticlopidineなどが使用されている^{4,6)}。抗血小板剤のなかでは、とくにASA併用例の成績が優れているとの報告もあるが⁷⁾、今回は抗血小板併用例で血栓塞栓症を合併した8例中、6例までがASA併用例であり、必ずしもASAが優れているとはいきれないと思われた。

血栓塞栓症の発生日にトロンボテストが測定できたのは9例であり、他の12例は数日から一週間前の測定値であった時間的な問題はあったとしても、全体の71%のトロンボテストが10~25%の治療域内にあったことは意外であった。血栓塞栓症が治療域を逸脱した症例に多くみられることは当然であるが、トロンボテストが治療域内にコントロールされていても、血栓塞栓症が発生することがわかった。したがって、今後は、血栓塞栓症

の発生時の血行動態をはじめ、血小板機能やトロンビアンチトロンビンIII複合体(TAT)など他の凝固系の検索も必要と思われた⁸⁾。

一方、出血性合併症については、(1)心房細動の合併症が60%と多かった。(2)抗血小板剤の併用率は53%であった。(3)トロンボテストが治療域内にあった症例は47%であった。(4)出血部位は脳血管が多かったなどの特徴がみられた。

このうち心房細動の合併症が多かったことは、血栓塞栓症を予防するために抗凝血薬療法が、むしろ徹底して行われていたためと考えられる。

また抗血小板剤の併用例が多かったことは、血小板機能の低下が出血傾向を助長したと思われるが、どの薬剤がとくに目立つといったことはなかった。なお、major出血例は、トロンボテストが10%以下に低下した症例に多くみられ、warfarinの過剰投与や併用薬による薬剤相互作用が影響したと思われた⁹⁾。

血栓塞栓症の場合と同様に、トロンボテストが治療域内にあった症例が47%と多かった。この場合にも、単にトロンボテスト値だけでなく、高血圧症の合併、高齢者かどうか、また他の出血性素因についてもあわせて検討する必要がある¹⁰⁾。

PT-INRの国際基準値はすでに定められているが、欧米においても機械弁の治療域についてはまだ確定したとはいえない。ドイツでは1.75~2.75でも血栓塞栓症を十分に予防できるとの意見がみられ¹¹⁾、一方、オランダでは3.0~4.0を推奨している¹²⁾。

欧州のガイドラインによると¹³⁾、機械弁の症例をボール弁、一葉弁のfirst generationと二葉弁のsecond generationとに分けており、PT-INRの基準値を、first generationは3.0~4.5, second generationは2.5~3.0と規定している¹⁴⁾。

TASの最終目的はわが国におけるPT-INRの治療域を検討することにある。今回のレトロスペクティブ調査はトロンボテストを指標としたが、従来の治療域内でイベントの発生例が意外に多いことがわかった。この経験から、われわれはTAS trialにおいて、TAT, Dダイマー、フラグメント1+2などの新しいパラメーターを導入

し、またトロンボテストと PT-INR を同時に測定するプロスペクティブ調査を実施中である。

抗凝血薬療法といえば現在なおトロンボテストが主流のわが国において、TAS trial 終了後に PT-INR でどのような結果がもたされるかに注目したい。

結 語

TAS のレトロスペクティブ調査として東京地区の 8 施設において、過去 5 年間に於ける機械弁症例の血栓塞栓症と出血性合併症について検討した。抗凝血薬療法を主体とした分析で、イベント発症例のトロンボテストが 10~25% の治療域内にあった症例が血栓塞栓症では 71%、出血性合併症では 47% に認められた。したがって、従来より治療域と定められているトロンボテスト値についても、再検討が必要と思われた。今後は TAS のプロスペクティブ調査により、わが国の機械弁症例におけるトロンボテストと PT-INR の治療域について検討する予定である。

文 献

- 1) Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R. and Briet, E.: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* **89**: 635-641, 1994.
- 2) Hirsh, I.: Oral anticoagulant therapy—urgent need for standardization—. *Circulation* **86**: 1332-1335, 1992.
- 3) 上塚芳郎, 細田瑛一, 青崎正彦ほか: 経口抗凝血薬療法におけるトロンボテストとプロトロンビン時間の臨床的意義について. *血栓止血誌* **3**: 123-130, 1992.
- 4) 近田正英, 柳生邦良, 小塚 裕ほか: 人工弁置換症例の INR による抗凝固療法の管理. *胸部外科* **47**: 895-897, 1994.
- 5) Wilson, D. B., Dunn, M. I. and Hassamein, K.: Low-intensity anticoagulation in mechanical cardiac prosthetic valves. *Chest* **100**: 1553-1557, 1991.
- 6) Cortelazzo, S., Finazzi, G., Galli, M. et al.: Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thrombo Haemostas* **69**: 316-320, 1993.
- 7) Edmunds, L. H.: Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann. Thorac. Surg.* **44**: 430-445, 1987.
- 8) Edmunds, L. H., Clark, R. E., Cohn, H. L. et al.: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Sug.* **96**: 351-353, 1988.
- 9) 豊平 均, 中村和男, 仮屋蘭博子ほか: 人工弁置換術後早期における抗凝固剤と抗血小板剤併用の意義. *胸部外科* **48**: 749-755, 1995.
- 10) Shimodaira, H., Takahashi, K., Kano, K. et al.: Enhancement of anticoagulant action by warfarin-benzbromarone interaction. *J. Clin. Pharmacol.* **36**: 168-174, 1996.
- 11) Eberlein, U., Emde, J., Rein, J. et al.: Thromboembolic and bleeding complications after mitral valve replacement. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **4**: 605-612, 1990.
- 12) Horstkotte, D., Schulte, H. D., Bircks, W. et al.: Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **107**: 1136-1145, 1994.
- 13) Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., Wintzen, A. R. et al.: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* **333**: 11-17, 1995.
- 14) Barwolf, C. G., Acar, J., Burckhardt, D. et al.: Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *J. Heart Valve Dis.* **2**: 398-410, 1993.