出血時間測定による抗血小板剤の効力評価の試み

谷沢克弥^{*1}, 岡本光美², 土屋照雄³県立岐阜病院薬剤部¹名城大学薬学部²岐阜薬科大学薬学研究室³Evaluation of Effectiveness of Anti-Platelet Medicines
with Respect to Bleeding TimeKatsumi Tanizawa^{*1}, Mitsuyoshi Okamoto² and Teruo Tuchiya³Department of Pharmacy, Gifu Prefectural Gifu Hospital¹Faculty of Pharmacy, Meijo University²Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University³〔Received September 5, 2005〕
〔Accepted June 13, 2006〕

We examined the relationship between bleeding time and anti-platelet medicines prescribed to 472 ischemic heart disease patients in Gifu Prefectural Gifu Hospital. The average bleeding time of the patients taking aspirin (81-200 mg) and ticlopidine (100-200 mg) concomitantly was significantly longer than that of those in the control group, while that for patients taking aspirin alone or cilostazol (100-200 mg) and aspirin concomitantly was not significantly different from that of control. There was no significant correlation between the dosage (mg/kg) of each medicine and the bleeding time. In 14 patients, the bleeding time was not prolonged when the administration of platelet medicines was started or additional anti-platelet medicines were given. The presence of patients who did not respond to anti-platelet medicines, and the difficulty of achieving reproducibility in measured bleeding times might have lead to the absence of a significant correlation between the dosage of medicines and the bleeding time. Our findings therefore suggest that it may be difficult to evaluate the effectiveness of adjusting dosages of anti-platelet medicines from the bleeding time.

Key words — anti-platelet medicine, bleeding time, aspirin, ticlopidine, cilostazol, ischemic heart disease

緒 言

抗血小板剤は、虚血性心疾患患者の冠動脈血栓症予防の目的で常用されているが、過量投与になると脳出血や消化管出血などの重大な出血の発現頻度が高まり、逆に過少投与の場合は血小板凝集抑制効果が不十分で血栓症の発現を抑止できない可能性がある。そのため抗血小板剤は、患者個々の状態に合わせて慎重に投与量を調節すべき薬剤と思われるが、実際はワルファリンのように緻密な用量の調節が行われることが少ない。その理由として、抗血小板剤は他の薬剤や食物との相互作用が少ないため作用が安定し、一般的に効果に個人差が小さいと認識されていること、投与量調節の指標となる検査項目が

確定していないこと等が考えられる。しかし、Mohri¹⁾、花籠²⁾、勝村³⁾らの報告では、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールの血小板凝集能抑制率は、いずれも約20%程度の個人差が生じることが示されている。したがって、抗血小板剤の投与中は何らかの方法で薬効をモニターし、投与量を適正に調節すべきと思われる。しかし、最適な指標と考えられる血小板凝集能抑制試験は、特殊な検査のため実施する施設が少なく、投与量調節の指標とするには現実性がない。そこで、血液検査項目の中で、広く普及している出血時間に関して調査を行い、常用される抗血小板剤3剤(アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール)の薬効の簡便な指標としての可能性を検討した。

* 岐阜市野一色4-6-1; 4-6-1, Noishiki, Gifu-shi, 500-8717 Japan

対象および方法

平成15年5月から16年3月の期間内に、虚血性心疾患またはその疑いで当院の循環器科病棟に入院して冠動脈造影を受けた患者で、下記の①～⑤の除外条件に該当しない472名(男性256名, 女性216名, 平均年齢 63.9 ± 11.4 歳)を調査の対象とした。

- ①血小板数が正常範囲($161 \sim 360 \times 10^3/\text{mm}^3$)から逸脱した患者
- ②アスピリン, チクロピジン, シロスタゾール以外の抗血小板作用を有する薬剤を投与されている患者
- ③ワルファリンを投与されている患者
- ④服薬コンプライアンスが不良と思われた患者
- ⑤その他, 何らかの理由で明らかな出血傾向または凝固亢進が認められた患者

抗血小板剤の投与量はアスピリンは81mg, 100mg, 200mgのいずれか, チクロピジンとシロスタゾールは100mg または200mg であった。

対象患者は抗血小板剤の処方内容により, アスピリン単独投与群76名, アスピリン・チクロピジン併用群72名, アスピリン・シロスタゾール併用群68名, 非投与(コントロール)群256名の4群に分け, 入院時に測定された出血時間(Duke法)を各群間で比較した。統計手法はKruskal-Wallis testおよびGames-Howell testを用いた。また, 調査期間中にアスピリン, チクロピジン, シロスタゾールのいずれかの投与が新たに開始された患者

14名の投与前後の出血時間を比較し, Wilcoxon 符号付順位和検定により有意差を検定した。

結 果

対象患者の出血時間の分布は図1のように正規分布を示さなかった。

アスピリン群, アスピリン・チクロピジン群, アスピリン・シロスタゾール群, 非投与群の平均年齢と男女構成を表1に示した。各群の平均年齢に有意差はみられず, 男女の比率は非投与群で女性:男性がほぼ1:1であったが, 他の群では男性が女性の約1.5倍を占めていた。

各群の出血時間(mean $\pm$ S.D.)は, アスピリン群 $151.2 \pm 104.4\text{sec}$, アスピリン・チクロピジン群 $187.9 \pm 120.5\text{sec}$, アスピリン・シロスタゾール群 $172.5 \pm 121.9\text{sec}$, 非投与群 $133.2 \pm 80.5\text{sec}$ で, 表1に示すように抗血小板剤投与群はいずれも非投与群と比較して出血時間が延長する傾向がみられ, アスピリン・チクロピジン群と非投与群との間に有意差が認められた($p < 0.05$)。また, 各群の男女別の比較では, 男性では全体的場合と同様に, アスピリン・チクロピジン群の出血時間が非投与群と比較して有意に延長していた($p < 0.05$)が, 女性では各群間に有意差がみられなかった。また, 二元配置分散分析法により解析したところ, 各群の出血時間は男女間で有意差が認められなかった(図2)。

次に, 各薬剤の体重当たりの投与量(mg/kg)と出血時

図1. 出血時間の分布

表 1. 抗血小板剤の処方により分類した4群の比較

抗血小板剤	症例数	性 別 (F/M)*	平均年齢 (mean±SD)	出血時間(sec)			
				範囲	中央値	平均(mean±SD)	有意差** (vs非投与)
非 投 与	256	126/130	62.2±12.5	60～570	120	133.2±80.5	—
アスピリン	76	31/45	68.7±8.8	60～480	120	151.2±104.4	N.S.
アスピリン チクロピジン	72	29/43	65.9±10.0	60～600	150	187.9±120.5	p<0.05
アスピリン シロスタゾール	68	23/45	65.5±10.6	60～600	120	172.5±121.9	N.S.

* F:female M:male

** Kruskal-Wallis test

図 2. 出血時間の男女比較

間の相関(Spearman の順位相関)を調べたところ、アスピリンは相関係数(R_s) $=-0.0373$, $p=0.5284$, シロスタゾールは $R_s=-0.0386$, $p=0.6621$, チクロピジンは $R_s=-0.0122$, $p=0.8589$ で、いずれの薬剤も投与量と出血時間の間に有意な相関が認められなかった。各薬剤の投与量と出血時間の散布図を図 3, 4, 5 に示した。

調査期間中に新たに抗血小板剤の投与が開始された14名の患者の背景を表 2 に示した。処方変更のパターンは、抗血小板剤が初めて投与された患者が12名(アスピリン1名, アスピリン・シロスタゾール8名, アスピリン・チクロピジン3名), 以前から投与されていたアスピリンに別の1剤が追加投与された患者が2名(シロスタゾール1名, チクロピジン1名)であった。追加投与から出血時間の再測定までの期間は1～33週(平均 10.0 ± 11.7 週)とかなりの幅がみられた。これらの14名の出血時間は追加投与後に 165 ± 134 sec から 191 ± 148 sec に延長する傾向がみられたが、有意差は認められなかった(図 6)。

考 察

アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼを非可逆的に阻害してトロンボキサン A_2 産生を抑制⁴⁾し、チクロピジンはアデニレートシクラーゼ活性の増強により血小板の cAMP 産生を高める⁵⁾。また、シロスタゾールは血小板の cGMP-inhibited phosphodiesterase 活性の阻害⁶⁾により、それぞれ血小板凝集を抑制することが知られている。アスピリンはアメリカ心臓病学会のガイドラインでは、急性心筋梗塞発症後の $160 \sim 325$ mg/day 投与、冠動脈インターベンション後の $80 \sim 325$ mg/day 投与が推奨されている^{7,8)}。このようなアスピリン投与による心血管イベントの抑制効果は、急性心筋梗塞後患者で30%, PTCA 後の患者で53%⁹⁾と報告されており、わが国でも冠動脈血栓症患者へのアスピリン $81 \sim 324$ mg/day 投与が保険適応になっている。一方、チクロピジンは冠動脈血栓症には保険適応になっていないが、石川ら¹⁰⁾の調査などでアスピリンとチクロピジンの併用による心血管イベ

図3. アスピリン投与量と出血時間の相関

図4. シロスタゾール投与量と出血時間の相関

図5. チクロピジン投与量と出血時間の相関

ントの抑制効果が報告され、冠動脈インターベンション後の患者に常用されている。しかし、その投与量は脳梗塞患者への投与量¹¹⁾を流用したもので、心血管イベント抑制効果の検討から得られた用量ではない。シロスタゾールも同様に、脳血管障害に対する投与量が冠動脈血栓症患者にアスピリンと併用投与される¹²⁾が、適正用量

の検討は行われていない。このように、チクロピジンとシロスタゾールは心血管領域でのエビデンスが確認されないまま、脳血管領域での投与量が経験的に使用されているのが現状である。

抗血小板剤は過剰投与により致死的な出血をきたすおそれがあり、逆に過少投与では血栓症が発現する可能性があるため、適正な投与量調節が必要な薬剤と思われる。今井¹³⁾、井村¹⁴⁾、Thebault¹⁵⁾らが、アスピリンとチクロピジンは投与量の増加とともに出血時間が延長することを報告していることから、出血時間が抗血小板剤の用量調節の指標となる可能性があるが、現在までこれを検討した報告はみられない。そして、他にも有効な投与量の指標が確定していないためか、抗血小板剤は大柄な体格の中年男性にも、高齢で小柄な女性にも同量が投与される場合が多い。

出血時間の値は皮膚に加えた切創からの出血が止まるまでの時間を測定する検査で、血管損傷に起因する血小板血栓の形成能を反映するが、その他にも凝固因子、毛細血管脆弱性等の複数の要因が重なり合った結果として、患者の止血能力に相関するといわれる¹⁶⁾。そのため、出血時間の延長は抗血小板剤の過量投与以外の原因による可能性もあり、これを詳しく鑑別する検査はほとんど行われていないため、原因を特定することは困難である。しかし、出血時間が異常に延長した場合は、原因が何であるかに関わらず、出血事故を防止する目的で抗血小板剤を中止または減量すべきと思われる。その意味では、出血時間は患者の安全性を確保するための有用な指標となる可能性がある。

当院での出血時間の測定は耳朶を穿刺する Duke 法で行っており、本法での基準値は1～3分とされ、10分以上の延長は異常といわれている¹⁶⁾。また、抗血小板剤投与時の出血時間の許容範囲に明確な基準は定められていない。

今回の調査の結果、アスピリン・チクロピジン併用群の出血時間は非投与群と比較して有意な延長がみられたが、体重(kg)あたりの投与量と出血時間の間には有意な相関が認められなかった。また、抗血小板剤が追加投与された14名の患者においても、出血時間の有意な延長は認められなかった。以上の結果から、出血時間の測定により抗血小板剤の効力を評価して、投与量を適正に調節することは困難と思われた。出血時間のデータは偏差が大きく、薬剤投与前後の有意差が得られなかったことが原因と思われる。偏差が大きくなる理由として、出血時間の基準値の幅が広いこと、測定の再現性不良などが考えられる。

尾崎は、抗血小板剤投与中の血小板機能検査の必要性を提唱している¹⁷⁾が、その理由として、アスピリン投与により血小板凝集能が抑制されない薬剤耐性の患者が

表2. 抗血小板剤が追加処方された患者の背景

患 者			変更前		変更後		投与期間* (week)
番 号	年 齢	性 別	薬 剤	出血時間 (sec)	薬 剤	出血時間 (sec)	
①	70	F	—	60	A・C	60	2
②	74	F	—	210	A・C	150	12
③	66	F	A	270	A・T	150	33
④	63	F	—	90	A・C	60	2
⑤	53	F	—	570	A・C	420	3
⑥	65	F	—	60	A	90	3
⑦	67	M	A	120	A・C	180	4
⑧	62	M	—	60	A・C	90	28
⑨	55	M	—	150	A・T	120	2
⑩	46	M	—	90	A・C	270	2
⑪	63	F	—	150	A・C	240	4
⑫	65	F	—	240	A・T	210	30
⑬	63	M	—	120	A・T	570	1
⑭	57	M	—	120	A・C	60	14
mean ± S.D.				165 ± 134		191 ± 148	10.0 ± 11.7

薬剤 A:アスピリン C:シロスタゾール T:チクロピジン
*処方変更から出血時間測定までの期間

図6. 抗血小板剤投与前後の出血時間の比較

20~60%存在すること¹⁸⁾, そしてこのアスピリン耐性を有する患者は心筋梗塞, 脳梗塞などによる血管死の発症率が有意に高いこと¹⁹⁾を挙げている. また, Hobikoglu²⁰⁾の調査でも, 同様にアスピリン投与を受けた虚血性心疾患患者で, 冠動脈閉塞を繰り返し発症する群(ACS: acute coronary syndrome)と3カ月以上症状の安定したstable群の血小板機能を比較したところ, アスピリン耐性患者がstable群の27%に存在していたのに対し, ACS群では40.3%と有意に多く認められたことが報告されている. アスピリンは冠動脈疾患患者に対する基礎治療薬として広く用いられているが, 薬剤耐性を有する患者が多く, それにより患者の予後が左右される可能性がある

ため, やはりアスピリン投与後は効果を確認すべきと思われる. 血小板凝集能検査は採血後血液の迅速な処理および測定が必須で, 外部検査機関への依頼が不可能なため, 専用の測定機器を有する限られた施設しか実施しておらず, これに代わる簡便なアスピリンの効力確認検査の確立が望まれる. そこで今回, 出血時間の意義に着目して調査を行ったが, よい結果は得られなかった.

出血時間の手法に関して高見, 玉井は, 欧米では再現性が高い切創作製の型板(template)を用いた template-Ivy 法が主流であるのに対し, わが国の大多数の施設では, 簡便だが再現性が劣ると考えられる, Duke 法が行われていることを問題視している²¹⁾.

このような背景と今回の調査結果を合わせて考えると, 出血時間の測定により抗血小板剤の効力を評価することは, さまざまなバイアスが存在して困難と思われる. 出血時間以外の適切な検査を組み合わせることにより, 凝固因子の異常, 毛細血管の脆弱性, 薬剤不応症などのバイアスを取り除いて抗血小板剤の効力評価が可能となるかもしれないが, 多くの検討を加える必要がある.

また, 出血時間を出血イベントからの回避を目的とした安全性評価のツールと考えるには, 抗血小板剤の減量または中止後の出血時間の変動, 出血時間の延長と肉眼的出血症状(皮下出血, 歯肉出血等)発生頻度の相関などを調査する必要があるが, これらも今後検討すべき課題である.

さらに, わが国の出血時間測定法の主流となっている Duke法のデータ再現性についても検討すべきと思われる.

引用文献

- 1) H. Mohri, T. Ohkubo, Single-dose effect of enteric-coated aspirin on platelet function and thromboxane generation in middle-aged men, *Ann. Pharmacother.*, **27**, 405-410 (1993).
- 2) 花籠良一, 脳血管障害その他血栓性疾患に対する Ticlopidine の血小板凝集抑制効果の検討, *医学と薬学*, **9**, 295-306 (1983).
- 3) 勝村達喜, 動脈硬化性疾患におけるシロスタゾール (OPC-13013) の血小板凝集能に及ぼす影響の検討, *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **14**, 1531-1536 (1986).
- 4) “グッドマン・ギルマン薬理書”, 第9版, 高折修二, 福田英臣, 藤原元始, 大森義仁, 高木敬次郎, 上條一也監訳, 廣川書店, 東京, 1999, pp. 825-882.
- 5) S. Ashida, Y. Abiko, Mode of Action of Ticlopidine in Inhibition of Platelet Aggregation in the Rat, *Thrombos. Haemostas.*, **41**, 436-449 (1979).
- 6) T. Sudo, K. Tachibana, K. Toga, S. Tochizawa, Y. Inoue, Y. Kimura, H. Hidaka, Potent Effects of Novel Anti-platelet Aggregatory Cilostamide Analogues on Recombinant Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Isozyme Activity, *Biochem. Pharmacol.*, **59**, 347-356 (2000).
- 7) T.J. Ryan, E.M. Antman, N.H. Brooks, R.M. Califf, L.D. Hills, L.F. Hiratzka, E. Rapaport, B. Riegel, R.O. Russell, E.E. Smith, W.D. Weaver, 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations, *Circulation*, **100**, 1016-1030 (1999).
- 8) S.C. Smith, J.T. Dove, M.J. Kern, A.K. Jacobs, R.E. Kuntz, J.W. Kennedy, J.J. Popma, D. Kereiakes, H.V. Schaff, D.O. Williams, ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines), *Journal of the American College of Cardiology*, **37**, 2239 i-lxvi (2001).
- 9) G. Mead, C. Baigent, C. Sudlow, R. Collins, R. Peto, Collaborative: meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ*, **324**, 71-86 (2002).
- 10) 石川欽司, 金政健, 浜純吉, 小川巖, 竹中俊彦, 内藤武夫, 鎌田勲昭, 中井章至, 山本忠彦, 小柳津美樹, 木村彰男, 山本健太郎, 香取瞭, 薬剤による心筋梗塞再発予防効果, *Japanese Circulation Journal*, **58**(Suppl. IV), 1288-1292 (1995).
- 11) 今井恭男, 脳梗塞患者における抗血小板剤(Ticlopidine)の投与法の検討, 診断と治療, **72**, 856-860 (1984).
- 12) H. Kamishirado, T. Inoue, K. Mizoguchi, T. Uchida, T. Nakata, M. Sakuma, K. Takayanagi, S. Morooka, Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis, *American Heart Journal*, **144**, 303-308 (2002).
- 13) 今井恭男, 長峯隆, 岡田方子, 笠井祥子, 白木重義, 脳梗塞に対する ticlopidine の臨床経験, 神経内科臨床, **4**, 399-404 (1987).
- 14) 井村良規, 守谷教彦, 寺下善一, CV 4151(イスボグレール), トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬のラット出血時間におよぼす影響, 日本血栓止血学会誌, **7**, 11-20 (1996).
- 15) J.J. Thebault, G.K. Gordon, D.O. Lowe, W.S. Nimmo, R. Cariou, Repeated-Dose Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Subjects, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **25**, suppl. 2, 9-14 (1999).
- 16) 塚田理康, “臨床検査ガイド”, 和田攻, 大久保昭行, 永田直一, 矢崎義雄編, 文光堂, 東京, 1997, pp. 622-627.
- 17) 尾崎由基男, 抗血小板薬投与中は機能検査が必要か? -積極的な立場から-, 脳と循環, **8**, 325-328 (2003).
- 18) S.A. McKee, D.C. Sane, E.N. Deliargyris, Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance, *Thromb Haemost*, **88**, 711-715 (2002).
- 19) J.W. Eikelboom, J. Hirsh, J.I. Weitz, M. Johnston, Qilong Yi, S. Yusuf, Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients, *Circulation*, **105**, 1650-1655 (2002).
- 20) G.F. Hobikoglu, T. Norgaz, H. Aksu, O. Ozer, M. Erturk, Z. Nurkalbm, and A. Narin, High Frequency of Aspirin Resistance in Patients with Acute Coronary Syndrome, *Tohoku J. Exp. Med.*, **207**, 59-64 (2005).
- 21) 高見秀樹, 玉井佳子, 血小板の臨床 II. 検査の進め方 (3)出血時間の有用性, 日本内科学会雑誌, **89**, 31-34 (2000).