原 著

人工弁置換患者における新しい血小板機能
抑制剤 Ticlopidine の使用経験青 崎 正 彦* 大 木 勝 義** 小 松 行 雄*
阿 部 光 樹* 北 村 信 夫*** 広 沢 弘七郎*Effects of Ticlopidine, a new platelet function suppressing
drug in patients with prosthetic heart valvesMasahiko AOSAKI*, Katsuyoshi OHKI**, Yukio KOMATSU*,
Mitsuki ABE*, Nobuo KITAMURA*** and Koshichiro HIROSAWA*

Key words : ticlopidine, a new platelet function suppressing
drug, prosthetic heart valve

The effect of ticlopidine (fig. 1), a new platelet aggregation inhibitor, was studied in 15 patients with Björk-Shiley prosthetic heart valves (6 aortic, 6 mitral, 3 aortic and mitral). The patients were 9 men and 6 women, aged 22 to 55 years old, who had had valve prostheses placed 2 to 43 months (mean 23.7 months) prior to entry into the study. They received 200 mg of ticlopidine, divided into two oral doses, daily, and were followed up for more than 3 months. Platelet adhesiveness and aggregation were examined 1, 2, and 4 weeks, and 3 months after the treatment, and the values were compared to those obtained before the treatment. Platelet adhesiveness was determined by a modified technique of Salzman. A Sienco dual sample aggregation meter was used to measure changes of platelet aggregation through light transmission of citrated platelet-rich plasma to which adenosine diphosphate (ADP) had been added. The platelet count of the plasma sample was adjusted to a range of 250—350,000/mm³. Student's paired t-test was used for statistical significance.

Platelet adhesiveness decreased significantly at 1 week, 2 weeks, and 3 months after the treatment, but no significant change was found at 4 weeks (fig. 2).

In every patient, platelet aggregation induced by 4 μ M ADP (final concentration) showed an obvious reduction one week after the treatment, and this effect continued for more than 3 months (fig. 3). A similar reduction in the aggregation caused by 20 μ M ADP (final concentration) was observed. In many cases,

* 東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所内科〔〒162 東京都新宿区河田町10〕, Division of Cardiology, The Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

** 同 研究部, Research Laboratory, The Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

*** 同 外科, Division of Surgery, The Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan.

the aggregation caused by $20\mu\text{M}$ ADP, which showed the second phase of aggregation, changed after the treatment to show only the first phase of aggregation (fig. 4). Ticlopidine inhibited both the first and the second phase of ADP-induced aggregation. This dosage seemed to cause a reduction in platelet aggregation about 3 days after the start of the treatment.

We did not observe any interaction between ticlopidine and warfarin in this study.

None of the patients had clinical symptoms or side effects due to ticlopidine and no episodes of thromboembolism occurred during the examination period. Bleeding time increased slightly at 4 weeks after the treatment. No abnormal alteration was observed in the white blood cell counts, coagulation time, fibrinogen level, fasting blood sugar, serum electrolytes, total protein, hepatic and renal function tests at 4 weeks and 3 months after the treatment.

Ticlopidine seems to be a useful platelet function suppressing drug for patients with prosthetic heart valves.

はじめに

人工弁置換術後患者では血栓塞栓症の合併を防止するため、warfarin とともに、最近では dipyridamole などの血小板機能抑制剤が併用されることが多い¹⁾。著者らは今回、新しい血小板機能抑制剤である ticlopidine²⁾ (図1) を人工弁置換術後患者に投与し、その効果を血小板粘着・凝集能を中心に比較的長期間にわたり検討したところ、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

対象は外来通院中の Björk-Shiley 人工弁置換術後患者15例で、置換弁の部位別では大動脈弁が6例、僧帽弁が6例、大動脈弁と僧帽弁の両弁が3例であった。年齢は22歳から55歳、平均33.3歳、性別では男9例、女6例であった。この15例において、ticlopidine 投与以前より服用されていた抗凝血薬・血小板機能抑制剤は、warfarin が12例で、このうち7例では clofibrate が、2例では dipyridamole が、1例では dipyridamole と aspirin が併用されていた。したがって warfarin 単独例は2例で、このほか clofibrate 単独例が2例、dipyridamole 単独例が1例であった。これらの薬剤は、ticlopidine の効果を明らかにするためには本来中止すべき

5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno [3,2-C]pyridine hydrochloride

Fig. 1 Structural formula for ticlopidine.

であると考えられたが、臨床的見地から中止は不適当と考え、ticlopidine 投与前後を通じて同量の投与を継続した。薬剤の1日投与量は、warfarin はトロンボテスト値で10%~25%を目標に1.25mg~5.5mg が、clofibrate は1,500mg~2,250mg, dipyridamole は300mg, aspirin は400mg が投与された。人工弁置換手術日より検査開始までの期間は、2か月から43か月、平均23.7か月であった。健常者対照群は15例で、22歳から36歳、平均27.5歳、男8例、女7例であった。

最初に ticlopidine 投与前の人工弁例と健常者について血小板粘着能、血小板凝集能、血小板数を測定し、両者の成績を比較した。次に人工弁15症例に ticlopidine 1日量200mg (朝、夕各100mg) を、以前より服用していた抗凝血薬・血小板機能抑制剤と同じ時刻に経口投与し、投与後1週、2週、4週および3か月の時

Fig. 2 Changes in platelet adhesiveness produced by Ticlopidine in patients with prosthetic heart valves.

点で検査し、それぞれ投与前値との比較を行なった。なお、投与前の検査は8例では3回、7例では2回、2日から17日の間隔で行ない、その平均値をもって投与前値とした。採血は薬剤のみ服用後のできるだけ一定の空腹時に行なうように努めた結果、服薬より採血までの時間(平均値)は、ticlopidine 投与前は2.8時間、ticlopidine 投与後1週、2週、4週、3か月ではそれぞれ、2.8、2.8、2.3、2.6時間であった。

血小板粘着能の測定は Salzman 変法³⁾⁴⁾によった。血小板凝集能の測定には、血小板数を25万から35万の間に調整した多血小板血漿に最終濃度2、4、20および200 μ MになるようにSigma社製 adenosine diphosphate (ADP)を加え、Sienco社製 dual sample aggregation meterを用いて吸光度法による凝集曲線を求めた。この凝集曲線について、4および20 μ Mでの最大凝集率と20 μ Mでの6分値を計測した。

採血より凝集能測定までの平均時間は100.5分であった。血小板数の測定には Coulter counterを用いた。

Ticlopidine 投与前と投与4週および3か月後に出血時間(Duke法)、凝固時間(Lee-White法)、トロンボテスト値、フィブリノゲン量、白血球数、血清総蛋白、黄疸指数、GOT、GPT、LDH、Al-Pase、ZST、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、空腹時血糖値についても調べ、薬剤の影響の有無を検討した。なお、以上の検査を投与3か月後まで施行しえたのは15例中12例であった。成績の比較検討には Student の t-test を用いた。

II. 結 果

1. Ticlopidine 投与前の人工弁例と健常者との血小板粘着能、凝集能、血小板数の比較成績

人工弁例は15例中4例が dipyridamole を、

Fig. 3 Changes in platelet ADP aggregation produced by Ticlopidine in patients with prosthetic heart valves.

9 例が clofibrate を服用していたが、今回の成績では人工弁例と健常者との間にはいずれについても有意な差異を認めなかった。

2. 血小板粘着能 (図 2)

Ticlopidine 投与 1 週, 2 週および 3 か月後では paired t-test で投与前値に比し有意の低下を示したが, 4 週後では差異を認めなかった。

3. 血小板凝集能 (図 3)

Ticlopidine 投与後の $4\mu\text{M}$ ADP による血小板凝集反応は, 各症例ともすでに 1 週後の時点で最大凝集の明らかな抑制が認められ, 3 か月後にもなお抑制の持続が認められた。 $20\mu\text{M}$ ADP での最大凝集率と 6 分値も $4\mu\text{M}$ ADP の場合と同様, ticlopidine 投与 1 週から 3 か月に至る明らかな抑制を示した。そして, ticlopidine は ADP による 1 次および 2 次凝集をも抑制した。なお, この変化は, ticlopidine 投与前後を通じて服用されていた warfarin, clofibrate, dipyridamole, aspirin の単独ないしは併用いずれのグループでも共通して認められ

た。図 4 は以上の 15 症例のうちの 1 例の成績で, $20\mu\text{M}$ ADP での凝集曲線は, 投与前の非解離型が投与後解離型に変化するなど, その抑制効果が明らかであった。Ticlopidine の血小板 ADP 凝集反応の抑制効果は, 別の人工弁 3 症例での検討成績から, $4\mu\text{M}$, $20\mu\text{M}$ ADP 凝集能とも, 薬剤 1 日量 200mg 投与約 3 日後に生じると考えられた。

4. Ticlopidine と warfarin との相互作用

Warfarin 併用 12 例について, ticlopidine 投与前と投与後 1, 2, 4 週および 3 か月後における warfarin 投与量とトロンボテスト値を調べた結果, 両者の間に相互作用は認め難かった。

5. 臨床症状

Ticlopidine 投与による 3 か月間の検査期間中, 薬剤の副作用によると考えられる臨床症状の変化を認めた症例はなかった。

6. その他の検査成績

Ticlopidine 投与 4 週後で出血時間のわずかに延長する傾向を認めた。凝固時間, フィブリ

Fig. 4 Effect of Ticlopidine on platelet aggregation induced by ADP. Case. H.K. 32 y.o. male with Björk-Shiley mitral valve.

ノゲン量, 血清総蛋白, 黄疸指数, Na, K, Cl 値, 空腹時血糖値には投与前後で差異を認めず, また白血球数; GOT, GPT, LDH, Al-Pase, ZST でみた肝機能; 尿素窒素, クレアチニンでみた腎機能; 血清尿酸値にも投与後に異常を認めた症例はなかった。

以上の15症例は今回の検査期間中, さらに投与開始後約1年を経過した今日に至るまで, 血栓塞栓症を合併することなく経過している。

III. 考 案

Ticlopidine はフランスで発見された持続的な血小板凝集抑制作用を有する経口剤で, 実験および若干の臨床成績上, 本剤は血小板のADP, コラゲン, アドレナリンなどによる凝集を抑制し, ガラスビーズへの血小板の粘着をも抑制するとされている²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。その機序として, Ashidaら⁸⁾はラットにおける実験から, ①プロスタグランディン (PG)E₁ による adenylyate cyclase 活性化の促進, ②adenylyate cyclase に直接作用して活性化を促進する, ③PGE₂ の adenylyate cyclase 阻害作用のブロックによるものと考えた。またラットでは経口投与でそのほ

とんどが吸収され, 約70%は胆汁より, 約30%が尿より排泄されている⁹⁾。

ヒトでの血中濃度は, 500mg 1回服用では2時間後にピークを生じ, 8時間後には消失している⁶⁾。一方, 凝集抑制効果は服薬中止後3日以上持続することが認められている²⁾。本剤の投与量と血小板凝集能抑制率との間には相関があり²⁾, またその最少有効服用量は約150mgと推定されている¹⁰⁾。今回の著者らの成績では, 1日投与量が200mgと比較的少量ではあったが, ADP 1次および2次凝集の抑制が長期間にわたり明らかに認められた。血小板粘着能の抑制は, ADP凝集に比べると明らかではなく, これは一つには著者らの症例では投与量が少量であったためかとも推測された。

本剤による凝集能の抑制は1回500mg 1日2回投与開始後24時間で生じるとされる⁶⁾。著者らの1回量100mg, 朝, 夕2回投与による方法では, 服用開始約3日後にADP凝集の抑制を認めた。

人工弁置換例では, 血小板機能抑制剤がwarfarinと併用される場合も多く, 本剤はwarfarinとの相互作用を認め難かったことか

ら, warfarin との併用も容易な薬剤の一つと考
える。

本剤の1日量300mg~600mg 1か月間服用に
よる成績では, 出血時間, 凝固時間, フィブリ
ノゲン量には変化をみないとされる¹⁰⁾。著者ら
の成績でも凝固時間, フィブリノゲン量には変
化を認めなかったが, 出血時間が投与4週後に
若干延長する傾向を示した。

本剤の副作用としては, 1日量500mg投与例
で一過性の食欲不振, 下腹部痛が少数例に認め
られている¹⁰⁾。著者らの症例では投与量が少量
であったためか, かかる副作用を認めなかった。
本剤は肝・腎機能, 白血球数, 尿酸値, 空腹時
血糖値に異常を生じないとされ²⁾¹⁰⁾, 著者らも
同じ成績を得た。

結 語

Ticlopidine は比較的少量の投与で血小板粘
着・凝集能を抑制した。トロンボテストでみた
warfarin との相互作用は認め難かった。副作用
による臨床症状や, 肝・腎機能障害も認められ
なかったことから, 本剤は有用な血小板機能
抑制剤であると考えらる。

文 献

- 1) Genton, E. and Steele, P.: Platelets, drugs,
and heart disease. In "Platelets, drugs
and thrombosis" (edited by Hirsh, J., Cade,
J. F., Gallus A. S., and Schönbaum. E.),
Basel, S. Karger, p. 263~275, 1975.
- 2) Thebault, J.J., Blatrix, C.E., Blanchard, J.
F. and Panak, E.A.: Effects of ticlopidine,
a new platelet aggregation inhibitor in man.
Clin. Pharmacol. Ther., 18; 485~490, 1975.
- 3) 安永幸二郎: 血小板粘着能検査。ガラスビー
ズ法。臨床検査, 20; 135~140, 1976.
- 4) 青崎正彦, 小林 明, 肥田敏比古, 阿部光樹,
工藤龍彦, 北村信夫, 小柳 仁, 広沢弘七郎:
人工弁置換症例の血小板粘着能の検討。血液
と脈管, 8; 205~210, 1977.
- 5) Abiko, Y., Ashida, S., Tomikawa, M.,
Ogawa, H., Kakihata, K. and Panak, E.:
Ticlopidine, a new inhibitor of platelet ag-
gregation, and its antithrombotic effect.
16th international congress of hematology,
Kyoto, 5-11, Sept. 1976.
- 6) 海老原昭夫, 青木延雄, 佐野光司, 鈴木忠生:
新しい抗血栓薬 Ticlopidine-Phase 1 Study.
臨床薬理, 8; 63~64, 1977.
- 7) Johnson, M., Walton, P. L., Cotton, R. C.
and Strachen, C.J.L.: Pharmacological eva-
luation of ticlopidine, a novel inhibitor of
platelet function. Thrombos. Haemostas.,
38; 64, 1977.
- 8) Ashida, S. and Abiko, Y.: Thrombos. Hae-
mostas., in press.
- 9) 竹越敏夫, 他: Ticlopidine の代謝研究 I。ラ
ットにおける吸収・分布・排泄。未発表。
- 10) Thebault, J.J.: Personal communication.