原 著

インジウム-111-標識血小板シンチグラフィーを用いた塩酸チクロピジンの抗血栓効果の評価

花野 政晴* 木村 道夫* 小島 研司* 津田 隆司*
 和泉 徹* 服部 晃* 柴田 昭*
 小田野幾男** 酒井 邦夫**

In vivo analysis of platelet deposition on thrombi using Indium-111-labeled platelets —Effect of ticlopidine hydrochloride—

Masaharu HANANO*, Michio KIMURA*, Kenji OJIMA*, Takashi TSUDA*,
 Tohru IZUMI*, Akira HATTORI*, Ikuo ODANO**,
 Kunio SAKAI** and Akira SHIBATA*

Key words: Indium-111, platelet scintigraphy, ticlopidine hydrochloride, thrombosis, platelet survival time

Indium-111-labeled platelet scintigraphy was performed before and 4 weeks after the administration of ticlopidine hydrochloride in 3 thrombotic patients with positive studies on initial imaging. Although the suppression of platelet aggregability was mild, the second imaging showed decreased platelet accumulation on the surface of thrombi and platelet survival times prolonged after the administration of ticlopidine in two patients; one with giant leg varix and one with dacron patch in the left ventricle. Although Indium-111-labeled platelet scintigraphy was equivocal before and after ticlopidine in another patient with mural thrombi in the abdominal aorta, abdominal CT scan revealed a moderate decrease in the size of the mural thrombi after ticlopidine therapy. Thus, we conclude that Indium-111-labeled platelet scintigraphy is useful in the evaluation of the effect of antithrombotic drugs in some patients, and that ticlopidine hydrochloride, in a dosage which mildly suppresses the platelet aggregability, inhibits platelet depo-

* 新潟大学医学部第一内科〔〒951 新潟市旭町通1番町754番地〕, The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan.

** 同 放射線科, Department of Radiology, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan.
 受付: 1987.5.22. 受理: 1988.1.7.

sition on thrombi. These antithrombotic treatment may facilitate the resolution of thrombi.

緒 言

血栓症の治療法としては、その発生あるいは進展の抑制を目的とする抗凝固療法と抗血小板療法があり、さらに直接血栓を溶解しようとする線溶療法があるが、それらの治療効果の判定は臨床経過ならびにCT スキャン、血管造影などの間接的所見に頼らざるを得ず、実際に血栓の形成が抑制されているか、血栓が溶解されているかについての情報を得ることは困難であった。

近年 Thakur らにより開発された血小板を標識して血栓を描出する方法¹⁾は、すでに臨床的に血栓の描出に有用であるとの報告が多くみられ²⁾³⁾⁴⁾、その診断的価値は確立されている。さらにその大きな特徴である血栓形成への直接的関与を利用することにより、血栓の活動性の程度を捕えうる可能性が指摘されている⁵⁾。このことは治療効果をみる上で好都合と考えられ、実際動物実験においても高単位のヘパリンにて集積が抑制されたという報告⁶⁾⁷⁾もあり、また臨床例において薬剤の効果を解析した報告もみられる⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

今回3例の静脈および動脈血栓症症例に塩酸チクロピジンを投与し、その前後でインジウム-111-標識血小板シンチグラフィ（以下インジウムシンチ）を施行し、塩酸チクロピジンの血栓抑制効果につき検討したので報告する。

I. 対 象

以下に症例の概略を記す。

＜症例1＞ Y. A. 22歳、女性。

診断：右下肢巨大静脈瘤。主訴：出血傾向、右下腿腫脹。家族歴、既往歴に特記事項なし。現病歴：小学校入学頃に右下腿外側に膨隆が出現し、その後徐々に増大し、本学第二外科にて静脈瘤の診断を受けた。その後漸増大、19歳時に静脈枝去術を施行されたが、再発し、しばしば静脈瘤部位の腫脹、疼痛が出没していた。昭和

58年鼻出血出現し、当科初診。インジウムシンチにて、腫脹、疼痛の出現部位に一致して、静脈瘤内に血栓が指摘され、ワーファリン 1 mg、ブコローム 300 mg の投与が開始され、その後塩酸チクロピジン 300 mg/日の投与が追加された。

＜症例2＞ M. S. 57歳、男性。

診断：大動脈壁に血栓症、閉塞性動脈硬化症、アルコール性肝障害、高血圧症。主訴：めまい、間歇性跛行。家族歴：特記事項なし。既往歴：昭和57年退職後連日アルコールを摂取していた。現病歴：昭和57年5月頃めまい出現、翌年3月頃より嘔声、嚥下困難が一過性に認められた。同年11月より間歇性跛行が出現し、12月当科初診。インジウムシンチおよび腹部CT スキャンにて大動脈壁に血栓症の診断を受け、さらに digital subtraction angiography にて左腸骨動脈の完全閉塞の所見が認められ、塩酸チクロピジン 200 mg/日の投与が開始された。

＜症例3＞ J. T. 54歳、男性。

診断：陳旧性心筋梗塞症、心室中隔穿孔閉鎖術、心室瘤切除およびパッチ閉鎖術後。主訴：胸痛。家族歴、既往歴に特記事項なし。現病歴：昭和58年6月23日胸痛にて某病院受診、急性心筋梗塞症（広範囲前壁）の診断。その後心外膜炎、心室中隔穿孔を併発し、7月8日当院第二外科にて心室中隔穿孔閉鎖術、心室瘤切除術およびダクロンパッチ閉鎖術を受けた。8月インジウムシンチにてパッチ部に集積を指摘され、塩酸チクロピジン 300 mg/日の投与が開始された。

II. 方 法

血小板の標識はアマーシャム社製インジウム-111-オキシンをを用い、油井らの方法¹¹⁾に準じて行った。イメージングは輪注翌日および4日後に中エネルギー平行多孔コリメータを装置したシンチレーションカメラ (Searle LFOV) を用い、24時間後に胸部正面像あるいは血栓の存

Table 1 Labeling efficiency, injected dose and platelet kinetics before and after the administration of ticlopidine.

	Case 1		Case 2		Case 3	
	before	after	before	after	before	after
Labeling Efficiency (%)	71.4	89.1	83.2	86.4	68.5	71.5
Injected Dose (μ Ci)	524	726	654	558	603	594
Platelet Number ($\times 10^4/\mu$ l)	25.2	25.1	29.3	25.0	17.8	21.3
Platelet Survival Time (day)	7.8	9.7	8.6	8.8	6.6	9.8
Maximal Recovery (%)	71.4	89.1	83.2	86.4	44.4	59.7
Platelet Turnover Rate ($\times 10^4/\mu$ l/day)	4.1	3.1	3.1	2.6	4.4	3.3

Table 2 Changes in platelet aggregability before and after the administration of ticlopidine.

	Case 1		Case 2		Case 3	
	before	after	before	after	before	after
ADP (10 μ M)	75 I *	50R	75 I	20R	72 I	50R
Collagen (2 μ g/ml)	77 I (1.0m**)	55R (0.1m)	70 I (1.2m)	0 (5.0m)	60 I (1.5m)	70 I (0.7m)
Arachidonate (2 mM)	7R***	55R	70 I	50R	70 I	63R

* : irreversible ** : minute; lag time *** : reversible

在が疑われる部位を標準とし、20万カウントにて撮影した。次に輸注4日後に撮影時間を輸注24時間後に要した時間に ^{111}In の自然減衰率の逆数を乗じた時間で撮影した。

血小板寿命は国際基準委員会の推奨法¹²⁾に準じ、標識血小板輸注当日より10日目まで連日採血し、同一日に γ 線の放射能を測定し、求めた。

塩酸クロピジン投与前後で血小板凝集能 (ADP 10 μ M, Collagen 2 μ g/ml, アラキドン酸 2 mM) を Niko Hematracer 1 を用いて測定した。

抗凝固療法が併用されたのは症例1のみで、塩酸クロピジン 300 mg とワーファリン 1 mg, プコローム 300 mg が併用され、塩酸クロピジン投与4週間後インジウムシンチを再検した。

III. 結 果

1. 血小板標識率および投与総放射活性

インジウムの血小板標識率は計6回の手技で68.5~89.1%と良好な値を示した。投与総放射活性は、症例1では塩酸クロピジン投与後、

症例2では投与前が高く、症例3ではほぼ同程度であった(表1)。

2. トロンボテストおよび血小板凝集能の変動

抗凝固療法が併用された症例1では、トロンボテスト値は投与前65%、後84%で抗凝固療法の効果が期待できる範囲にはなかった。

血小板凝集能は塩酸クロピジン投与後のADP凝集の抑制が共通して認められた所見であった(表2)。

3. 血小板寿命

塩酸クロピジン投与前の血小板寿命は、症例3で軽度の短縮を認めた以外正常範囲と考えられたが、症例3とともに症例1でも塩酸クロピジン投与後延長効果がみられ、血小板回転率も低下傾向にあった(表1)。

4. 血小板シンチグラフィー

症例1(図1)では静脈瘤内に血栓が認められたが、塩酸クロピジン投与4週間後(図1-b)では集積の程度は減弱していた。

症例2(図2)では判定困難であったが、自覚的には間歇性跛行の消失が認められ、さらに腹部CTスキャンにて大動脈壁に血栓の菲薄化

Fig. 1 Indium-111-labeled platelet scintigraphy before(a) and after(b) the administration of ticlopidine in a patient with right leg varix. Arrows indicate accumulation of $^{111}\text{Indium}$ -labeled platelets.

Fig. 2 Indium-111-labeled platelet scintigraphy before(a) and after(b) the administration of ticlopidine in a patient with a mural thrombus of abdominal aorta. Arrows indicate accumulation of $^{111}\text{Indium}$ -labeled platelets.

も観察された(図3)。

症例3(図4)は集積の減弱が明らかであった。

IV. 考 案

抗血小板剤の臨床効果に関するインジウムシ

ンチによる評価では、アスピリン・ペルサンチン併用で心腔内血栓⁸⁾¹³⁾, prosthetic femoropopliteal graft¹⁴⁾に対して有効の報告があるが、塩酸クロピジンに関しては、dacron aortic bifurcation grafts¹⁰⁾での無効、大動脈瘤内血

Fig. 3 Abdominal CT scan before(a) and after (b) the administration of ticlopidine in a patient with a mural thrombi of abdominal aorta.
Arrows indicate the mural thrombus of abdominal aorta.

栓¹⁵⁾に対し有効の報告が混在している。

今回3例の動脈あるいは静脈血栓症症例にインジウムシンチを用いて、塩酸チクロピジン投与前後での集積に対する影響を検討した。症例1の下肢巨大静脈瘤例では、集積部位の放射活性の低下がみられ、症例2ではインジウムシンチでは、判定は困難であったが、臨床症状の改善、およびCTスキャンにより、血栓の縮小が確認された。また症例3の心室瘤パッチ閉鎖術後患者では、インジウムシンチの集積の低下とともに血小板寿命の正常化を認めた。

インジウム集積の低下に関しては肉眼的所見での判定は主観的な要素が絡み、さらに症例1では投与後の放射活性が高く、症例3ではほぼ同程度、症例2では塩酸チクロピジン投与前の方が投与放射活性が高いなどの不均一な条件となってしまうが、撮影を2回行ない、同一条件を設定し撮影することで、前後での比較はある程度可能と考えられる。また症例2のように初回の集積の程度が低く判定が困難な例では、コンピュータを用いた定量的解析あるいは subtraction の併用などを考慮する必要があると考えられた。

抗血小板薬投与中での血小板シンチに関して

Fig. 4 Indium-111-labeled platelet scintigraphy before(a) and after(b) the administration of ticlopidine in a patient with a mural thrombus of dacron patch in the left ventricle.
Arrows indicate accumulation of ¹¹¹Indium-labeled platelets.

は、単に機能低下した血小板を反映するに過ぎないとの批判もあるが、症例2でCTスキャンにて血栓の縮小が確認されたことは、塩酸チクロピジンが新たな血栓形成を予防し、その間に生理的修復機転により、ある程度血栓の消褪が起こったと考えられ、今回の成績は塩酸チクロピジンが血栓への血小板の関与を抑制した所見として評価したい。

動脈血栓症に対する抗血小板剤の効果に関しては、アスピリンなどの効果に関しては相反する成績が報告されている^{16)~19)}が、否定的見解が強いのが現状である。また静脈血栓は自然経過²⁰⁾²¹⁾および抗凝固療法⁶⁾⁷⁾により、インジウム標識血小板の集積が影響されることが知られているが、症例1に関しては、巨大静脈瘤内という容易に血栓を生じやすい部位でもあり、また無治療放置にて血栓存在部位に一致して腫脹、疼痛を繰り返していることから、常に血栓はある程度活動性を有していると思われ、また抗凝固療法のコントロールも不良であったことから、症例1の集積の低下は血栓の自然経過、あるいは抗凝固療法の関与というよりは、塩酸チクロピジンの血栓抑制効果が最も考えられる。塩酸チクロピジン：5-(O-Chlorobenzyl)-4, 5, 6, 7-tetra-hydrothieno-[3, 2-c] pyridine HCl は、血小板膜アデニルサイクラーゼ活性を増強し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させるとともに、GP IIb-IIIa 複合体を量的に影響することなく血小板無力症様変化を起こしフィブリノゲンとの結合を特異的に抑制すること、また活性型代謝産物の方が抗血小板作用が強いとされる²²⁾強力な抗血小板薬であり、今後多数例での検討が待たれる。

結 語

右下腿静脈瘤患者、大動脈壁在血栓症患者および左心室瘤切除ダクロンパッチ閉鎖術後患者に塩酸チクロピジンを4週間投与し、その前後で¹¹¹In-標識血小板シンチグラフィーを行ない、その有用性とチクロピジンの抗血栓効果について検討した。

チクロピジン投与後の血小板凝集能の抑制は軽度であったが、2例で集積の減弱と血小板寿

命の延長を認めた。またインジウムシンチでは判定不能の大動脈壁在血栓症患者では、チクロピジン投与前後のCTスキャンで大動脈血栓の菲薄化が観察された。

以上より、一部の例で抗血栓効果の判定にインジウムシンチは有用で、かつ今回経験した症例においては、チクロピジンは血栓症の治療に有効と思われ、さらに血栓の新生を予防することで、その縮小が期待できることが推定された。

文 献

- 1) Thakur, M.L., Welch, M.J., Joist, J.H., Coleman, R.E.: Indium-111-labeled platelets: Studies on preparation and evaluation of *in vitro* and *in vivo* functions. *Thromb. Res.*, **9**; 345~357, 1976.
- 2) Goodwin, D.A., Bushberg, J.T., Doherty, P. W., Lipton, M.J., Conley, F.K., Diamanti, C.I., Meares, C.F.: Indium-111-labeled autologous platelets for location of vascular thrombi in humans. *J. Nucl. Med.*, **19**; 626~634, 1978.
- 3) Ezekowitz, M.D., Pope, C.F., Sostman, H.D., Smith, E.O., Glickman, M., Rapoport, S., Sniderman, K.W., Friedlaender, G., Pelker, R.R., Taylor, F.B. Zaret, B.L.: Indium-111 platelet scintigraphy for the diagnosis of acute venous thrombosis. *Circulation*, **73**; 668~674, 1986.
- 4) 木村道夫, 小島研司, 津田隆志, 和泉 徹, 花野政晴, 長山礼三, 服部 晃, 柴田 昭, 小田野幾雄, 酒井邦夫: Indium-111-oxine 標識血小板シンチグラフィーによる心腔内および血管内血栓の描出. *臨床心臓図学会誌*, **13**: 499~509, 1983.
- 5) Moser, K.M., Fedullo, P.F.: Imaging of venous thromboemboli with labeled platelets. *Semin. Nucl. Med.*, **14**; 188~197, 1984.
- 6) Moser, K.M., Spragg, R.G., Bender, F., Konopka, R., Hartman, M.T., Feddulo, P.: Study of factors that may condition scintigraphic detection of venous thrombi and pulmonary emboli with indium-111-labeled platelets. *J. Nucl. Med.*, **21**; 1051~1058, 1980.

- 7) Fedullo, P.F., Moser, K.M., Moser, K.S., Konopka, R., Hartman, M.T.: Indium-111-labeled platelets: Effect of heparin on uptake by venous thrombi and relationship to the activated partial thromboplastin time. *Circulation*, **66**; 632~637, 1982.
- 8) 油井徳雄, 内田立身, 松田 信, 室井秀一, 佐藤 信, 木島幹博, 蛸谷 勲, 岩谷恭子, 待井一男, 刈米 重夫, 岩谷 文夫, 星野 俊一: ¹¹¹In 標識血小板による心腔内血栓の検索. 呼吸と循環, **30**(4); 401~410, 1982.
- 9) Ezekowitz, M.D., Cox, A.C., Smith, E.O., Taylor, F.B.: Failure of aspirin to prevent incorporation of indium-111 labelled platelets into cardiac thrombi in man. *Lancet*, **ii**; 440~443, 1981.
- 10) Stratton, J.R., Ritchie, J.L.: Failure of ticlopidine to inhibit deposition of indium-labeled platelets on dacron prosthetic surfaces in humans. *Circulation*, **69**; 677~683, 1984.
- 11) 油井徳雄, 内田立身, 松田 信, 室井秀一, 田中鉄五郎, 斉藤 勝, 刈米 重夫: ¹¹¹In-oxine による血小板標識の基礎的検討. 核医学, **18**; 463~472, 1981.
- 12) The panel on diagnostic application of radioisotopes in hematology. Internal Committee for Standardization in Hematology.: Recommended methods for radioisotope platelet survival studies. *Blood*, **50**; 1137~1144, 1977.
- 13) Stratton, J.R., Ritchie, J.L.: The effects of antithrombotic drugs in patients with left ventricular thrombi: assesment with indium-111 platelet imaging and two-dimensional echocardiography. *Circulation*, **69**; 561~568, 1983.
- 14) Pumphrey, C.W., Chesebro, J.H., Dewanjee, M.K., Wahner, H.W., Hollier, L.H., Pairon, P.C., Fuster, V.: *In vivo* quantitation of platelet deposition on human peripheral arterial bypass grafts using indium-111-labeled platelets. *Am. J. Cardiol.*, **51**; 796~801, 1982.
- 15) 榑原 謙, 武田 徹, 井島 宏, 堀原 一: 大動脈瘤内血栓における血小板消費—¹¹¹In-oxine 標識血小板シンチグラフィーによる検討—. 外科, **46**; 1061~1064, 1984.
- 16) Salzman, E.W., Harris, W.H., DeSanctis, R., M.: Rebutcion in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *N. Engl. J. Med.*, **284**; 1287~1292, 1971.
- 17) Harris, W.H., Salzman, E.W., Athanasoulis, C.A., Waltman, A.C., DeSanctis, R.W.: Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.*, **297**; 1246~1248, 1977.
- 18) Fume, M., Eiermaum, B., Kuriakose, T.X., Spenant, J.: Prevention of post-operative thrombosis by aspirin. *Am. J. Surg.*, **133**; 410~412, 1977.
- 19) Stamatakis, J.D., Kakkar, V.V., Lawrence, D., Bentley, P.G., Nairn, D., Ward, V.: Failure of aspirin to prevent postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement. *Br. Med. J.*, **1**; 1031, 1978.
- 20) Knight, L.C., Primeau, J.L., Siegel, B.A., Welch, M.J.: Comparison of In-111-labeled platelets and iodinated fibrinogen for the detection of deep vein thrombosis. *J. Nucl. Med.*, **19**; 891~894, 1978.
- 21) Grossman, Z.D., Winstow, B.W., McAfee, J.G., Subramanian, G., Thomas, F.D., Henderson, R.W., Rohner, R.F., Roskopf, M.L.: Platelets labeled with oxine complexes of Tc-99m and In-111. Part 2. Localization of experimentally induced vascular lesions. *J. Nucl. Med.*, **19**; 488~491, 1978.
- 22) Di Minno, G., Cerbone, A.M., Mattioli, P.L., Turco, S., Iovine, C., Mancini, M.: Functionally thrombasthenic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J. Clin. Invest.*, **75**; 328~338, 1985.