Warfarin, Bucolome 併用による人工弁置換症例 の抗凝固療法*

坂 下 勲** 浅 野 献 一** 鷲 尾 正 彦***

Key words : Starr-Edwards ball valve, thromboembolism
combined therapy, per patient months.

はじめに

人工弁置換を受けた症例にとって、術後遠隔期の重大な合併症の一つに血栓塞栓の発生があり、対策として人工弁の使用素材やその表面処理の工夫による人工弁自体の改善と術後の抗凝固療法の実施がある。

ことに術後短期間の抗凝固療法の使用あるいは無使用でこの合併症の発生を最小限にとどめ得る人工弁の出現が望まれるが、ここに述べる Starr-Edwards ボール弁置換患者にとって血栓塞栓発生予防に依然として問題があり、したがって過去における抗凝固療法の実情を明かにするとともに適切な手段の開発も要求されてくる。

ここでは人工弁置換症例のうち、僧帽弁置換例を対象とし、従来行なわれてきた Warfarin 療法に加え、必要に応じてわれわれが実施している Warfarin の Bucolome 併用療法につき、その有効性を実験的根拠と臨床上の成績から検討を加えたので報告する。また、血栓塞栓の発生に置換人工弁の種類が影響をおよぼすことが知られ、Starr-Edwards ボール弁で非被覆弁と被覆弁に分け検討した。

I. 臨床成績

昭和40年9月以降昭和50年9月まで教室およ

び関連病院で145例に僧帽弁置換を行ない、病院死亡および晩期死亡はそれぞれ10例、6.9%の比率であった。145例中126例が Starr-Edwards ボール弁で置換され、このうち術後1年以上を経過した生存例109例が今回の調査対象である。

これら109例を置換した人工弁と術直後から開始した抗凝固療法の種類に応じ3期に分け検討した。

1期は Starr-Edwards 非被覆ボール弁と Warfarin のみを術直後から抗凝固剤として使用した46例の群で、病院死亡1例、3例の血栓塞栓による死亡を含む5例が遠隔期に死亡した。追跡期間は6年から11年で、この期間に Type I, すなわち transient ischemic cerebral attack の発作を15例に、Type II, いわゆる脳塞栓を8例に経験した。これらは表1のごとく、Warfarin 単独使用中に4例、Warfarin の一定使用後中止してから15例、残り4例は Warfarin 再開後に血栓塞栓発作を生じた。また、Warfarin 継続群(1)、Warfarin の一定期間使用後中止した群(2)、中止後 Warfarin を再開した群(3)、および Warfarin 継続あるいは中止後再開し、さらに Bucolome を併用した群につき、血栓塞栓発生の頻度を patient month を基準に比較すると、平均追跡期間に差があるが、Warfarin 中止群は継続使用群の3倍、中

* A Study on Thromboembolic Complication of the Mitral Valve with Starr-Edwards Ball Valve Prostheses with Reference to a Combined Anticoagulation Utilizing Warfarin and Bucolome. (The 5th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976).

** 新潟大学医学部第二外科〔〒951 新潟市旭町通一番町〕, Isao SAKASHITA and Kenichi ASANO: Department of Surgery University of Niigata School of Medicine, Niigata, Japan.

*** 山形大学医学部第二外科〔〒990-23 山形市蔵王飯田字西ノ前〕, Masahiko WASHIO: Department of Surgery University of Yamagata School of Medicine, Yamagata, Japan.

止後 Warfarin を再開した群で2倍の頻度に血栓塞栓が発生した。Bucolome 併用群では平均追跡期間は1年6か月であるが発作を認めていない。

Ⅱ期は術直後から使用した抗凝固剤は Warfarin 単独で、1期と異なるのは置換人工弁が非被覆弁から被覆弁となった点である。追跡期間は2年4か月から6年3か月で、この間 Type I 5例、Type II 4例、さらに末梢動脈塞栓を2例経験した。表2はⅠ期同様抗凝固療法により patient month を基準に血栓塞栓発生頻度を検討したもので、11例のうち Warfarin 継続使用中に3例、Warfarin を一定期間使用後中止してから6例、Warfarin に Bucolome を併用してから2例に発作を認め、頻度として Warfarin 単独継続使用例に比して Warfarin 中止例で5倍高くなった。表1から Starr-Edwards ボール弁で、非被覆あるいは被覆を問わず Warfarin の使用中止は好ましくないことを示唆しており、Warfarin 単独継続使用群および Bucolome 併用群では、

平均追跡期間がいずれも短いことからこのまま血栓塞栓発生なく推移するなら非被覆弁の場合より良好な成績が期待され得る。

Ⅲ期、すなわち MVR 被覆弁(2)では置換人工弁はⅡ期同様 Starr-Edwards 被覆弁で、異なる点は Warfarin 単独使用で適切な T.T.O 値が得られない場合積極的に Bucolome を併用したことである。追跡期間1年から2年3か月に Type I 2例、Type II 1例を経験した。表3に示すごとく29例中現在は Bucolome は21例

Table 1 Incidence of Thromboembolism MVR noncloth-covered(40cases)

Anticoagulant	No. of Patients	Mean followup periods (months)	Patients months	Thromboembolism	
				No. patients	Incidence per patient month
(1) Warfarin	14	92.6	1,297	4	0.003
(2) Withdrawal Warfarin	25	58.2	1,456	15	0.01
(3) (2)→ Readministration Warfarin	18	38.9	700	4	0.006
(1), (3)→ Supplement Bucolome to Warfarin	12	18.3	219	0	0.000

Table 2 Incidence of Thromboembolism MVR cloth-covered(40 Cases)

Anticoagulant	No. of patients	Mean followup periods (months)	Patients months	Thromboembolism	
				No. patients	Incidence per patient month
(1) Warfarin	28	42.5	1,190	3	0.003
(2) Withdrawal Warfarin	10	40.3	403	6	0.015
(3) (2)→ Readministration Warfarin	7	20.7	145	0	0.000
(1), (3)→ Supplement Bucolome to Warfarin	24	21.3	512	2	0.004

Table 3 Incidence of Thromboembolism MVR cloth-covered(29 Cases)

Anticoagulant	No. of patients	Mean followup periods (months)	Patients months	Thromboembolism	
				No. patients	Incidence per patient month
(1) Warfarin	18	20.3	366	2*	0.006
(1)→ Supplement Bucolome to Warfarin	11	11.6	183	0	0.000
Warfarin and Bucolome	10	25.5	255	0	0.000

* 1 case was excluded because of immediate postop.

に併用され、Warfarin 単独継続は8例である。Warfarin 単独使用中に3例の脳症状を呈する発作をみたが、1例は術直後のため他の原因を除外できず、したがって2例の血栓塞栓発生の patient month 当りの頻度は0.006と高い。他の Warfarin 単独使用群に比較して、平均追跡期間は4.5分の1ないし半分であり、今後の経過が重要である。Warfarin への Bucolome 追加併用例や最初から Bucolome の併用された群では、平均追跡期間は11.6か月および25.5か月

Fig. 1 Binding of Warfarin to human serum albumin in the presence of bucolome

であるが血栓塞栓の発生は認めていない。

II. “in vitro” 実験成績

Warfarin への Bucolome 併用の抗凝固効果は、Bucolome と Warfarin の蛋白結合における相互作用によることが明らかにされ、in vitro で 1) Bucolome が蛋白と結合している状態で Warfarin を添加すると、Warfarin の蛋白結合が著しく阻害されること、2) 蛋白と結合している Warfarin は Bucolome の添加で遊離し、いわゆる蛋白置換、すなわち Displacement が行なわれることが示された。

図1は Bucolome 存在下の Warfarin の蛋白結合の状態を示し、0.2% ヒトアルブミン溶液中に Bucolome 0 の系および Bucolome の通常臨床上得られる血中濃度範囲、すなわち $1.88 \times 10^{-4} \text{M}$ (5mg%), $3.75 \times 10^{-4} \text{M}$ (10mg%) および $5.63 \times 10^{-4} \text{M}$ (15mg%) の4系を作製し、それぞれの系に Warfarin を 0.868×10^{-5} から $6.07 \times 10^{-5} \text{M}$ (0.262から1.87mg%) の濃度で添加し、[Df], すなわち遊離の Warfarin 濃度を X 軸, Y 軸に遊離型 Warfarin 濃度を蛋白1分子当りに結合している Warfarin モル数で除した $\frac{[Df]}{r}$ としてプロットした結果、いずれも $\frac{[Df]}{r} = \left(\frac{1}{n}\right)[Df] + \frac{1}{Kn}$ で表現され

Fig. 2 Displacement of warfarin from human serum albumin by bucolome

る直線上に並ぶことが明らかとなり、またこの式は勾配が n の逆数であり、Y 軸との切片は結合部位数と結合常数 K の積の逆数であることから、Bucolome の存在で勾配は増し、切片の値が大きくなったことは n が減少し、かつ K (結合力) が低下したことを意味する。

図2は Bucolome による Warfarin の蛋白結合置換の状態を示し、Warfarin を 1.73×10^{-5} から $6.07 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度範囲で蛋白に結合させた系に Bucolome を添加し、非結合型 Warfarin 濃度 [Df] を測定した結果で、いずれも n は Bucolome の添加で減少して勾配を増し、Bucolome により displace されることを示している。

以上われわれは人工弁置換症例の遠隔期における血栓塞栓発生を予防する一つの手段として、Warfarin 単独療法で適切な T.T.O. 値を治療域に安定できない場合、真島らの創案による Warfarin と蛋白結合で競合する薬剤として Bucolome を取り上げ、その併用療法を行ない僧帽弁置換症例109例の臨床成績と in vitro 実験により有効性を示した。他方、置換人工弁が非被覆弁から被覆弁に代ったことで本合併症の

頻度の減少が期待されることを述べたが、被覆弁に cloth wear の問題があり、さらにボール弁の宿命として左室腔内占居による血行動態におよぼす悪影響は、ボール弁適応症例では非被覆弁を使用することとなり、しからざる症例では他種人工弁を置換する結果となったため、Warfarin の Bucolome 併用療法は再び出発点に引きもどされたともいい得るし、再評価される立場となっている。

多くのこの領域における先駆者は本合併症の予防のため、誘因の解明やより望ましい対策の開発に努力を続けているが、現時点では適切な抗凝固療法を半永久的に継続する以外に手段はないと考える。このため、長期間にわたり安定性の維持できる抗凝固療法の出現も望まれるが、少なくともわれわれの現在実施している Warfarin の Bucolome 併用療法はこの目的にかなうものと推賞できる。

<ABSTRACT>

A study on thromboembolic complication of the mitral valve with Starr-Edwards ball valve prostheses with reference to a combined anticoagulation utilizing Warfarin and Bucolome

by

Isao SAKASHITA, Kenichi ASANO and Masahiko WASHIO*

from

Department of Surgery, University of Niigata School of Medicine, Niigata, and *Department of Surgery, University of Yamagata School of Medicine, Yamagata, Japan.

Since September 1965 mitral valve replacement has been performed in 145 patients at the University Hospital and affiliated hospital. Hospital and late deaths were noted in respectively 10 patients.

One hundred and nine survivors out of the remaining 125 patients were replaced with various Starr-Edwards ball valve prostheses and have elapsed more than one year after surgery.

In this report, these 109 patients were divided

into 3 parts depending on the sort of the replaced ball valves and of anticoagulation immediately after operation.

The first part was consisted of 40 patients with the noncloth-covered ball valve and anticoagulated using Warfarin. Follow-up period ranged from 6 to 11 years and during the time, transient ischemic cerebral attack (Type I) and cerebral embolism (Type II) were experienced in 15 and 8 patients respectively indicating the rates of 37.5 and 20 per cent.

The second part included 40 patients who were implanted by the cloth-covered ball valve, and Warfarin was given to them as an anticoagulation after surgery. Episodes of Type I and II were noted in 5 and 4 patients rating 12.5 and 10.3 per cent respectively. Peripheral arterial embolism was also recognized in another 2 patients. Follow-up period in this part ranged from 28 to 72 months.

The third part contained 29 patients with the cloth-covered ball valve and a combined anticoagulation of Warfarin and Bucolome which was supplemented in case of being unsatisfied with Warfarin alone. During the time of 12 to 27 months, episode of Type I was noted in 2 patients (6.9%) and that of Type II in 1 patient (3.4%).

The results showed that implantation of the cloth-covered ball valve instead of the noncloth-covered one decreased the incidence of thromboembolic complication in the follow-up period when the incidence was expressed as per patient months, and also supplement of Bucolome to Warfarin to obtain more long-term stabilization of anticoagulation was expected to be promising from the data disclosed between the second and third part with the same sort of the cloth-covered ball valve. Effect of Bucolome on Warfarin as an anticoagulation is attributed by 1) preventing the combination of Warfarin and albumin and 2) displacing previously combined Warfarin to albumin into the blood as free Warfarin.