

人工弁置換後の抗血栓療法の研究

一とくに血小板凝集抑制剤の効果について一

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

古 城 昌 義

(平成2年4月4日受稿)

Key words: 人工弁置換術, 血栓塞栓症, 抗血栓療法, 血小板凝集抑制剤

緒 言

弁膜疾患にたいし人工弁置換術が施行されるようになってから、30年経過した。この間人工弁の改良、心筋保護などの技術の進歩により安全性は高まり、人工弁置換術は有効な治療法として確立されてきた。この手術成績を左右するのは、血栓塞栓症であり、血流の中に人工弁が存在することによる避けられぬ合併症である。血栓塞栓症の発生には人工弁の種類、弁の解剖学的位置、心房細動の有無などが関係するが、最も影響の大きいのは抗血栓療法の有無である^{1)~3)}。抗血栓療法として一般に凝固因子を抑制するクマリン系薬剤が使用されているが、最近血小板凝集抑制剤による作用が目され、両者の併用は人工弁置換術後の血栓形成予防に効果のある事が報告されている^{4)~6)}。血小板凝集抑制剤としては aspirin が古くから知られており^{7),9),10)}、その他抗炎症剤である sulfinpyrazone^{11),12)}、indomethacin¹²⁾、clofibrate^{13),14)}、さらに冠拡張剤である dipyridamole^{15)~17)} などが知られている。人工弁置換後の抗血小板療法としては、dipyridamole (DIP) と aspirin (ASP) が使用されているが、最近では血小板凝集抑制作用を持つものとして、ticlopidine¹⁸⁾ や trapidil、cilostazol などが注目されている。trapidil (TP) は DIP と同様に冠状動脈拡張作用と血小板凝集抑制作用を合わせもつが、その作用機序は異なると言われる。このたび著者は人工弁置換後の抗血栓療法において warfarin と抗血小板剤を併用し、TP と DIP の効果を比較検討したので

報告する。

研 究 方 法

対 象

1981年10月より1984年9月までの3年間に岡山大学医学部第二外科の外来にて、人工弁置換術後の定期検診患者103名中、50例を対象とした。これを三群に分け、I群を対照として warfarin を単独投与した20例とし、II群は TP を併用した20例、III群は DIP を併用した10例とした。II群およびIII群は at random に分けたが、I群は AVR、生体弁など抗血栓療法が厳格に行われない症例が多く含まれている。薬剤は dipyridamole (ペルサンチン) 300mg または trapidil (ロコルナール) 300mg を検査期間中投与した。

表1に示すごとく、各群の年齢、性別に差はなく手術術式はII、III群ともに僧帽弁置換術が主体である。使用された弁はI群は生体弁が含まれるが、II群およびIII群はすべて機械弁で、Björk-Shiley 弁が多い。測定項目は、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値および血小板数を自動血球測定器で測定した。

血小板凝集能は血小板凝集メーターにて、ADP およびコラーゲンを惹起物質として用い次のごとく行った。

採血 3.8%クエン酸ソーダと血液を1:9の割合で採血し混和した。多血小板血漿 (PRP) は、1,000回転で10分間遠沈し上澄をとり、乏血小板血漿 (PPP) は3,000回転、20分後の上澄をとり作成した。

試薬の調整 ADP 凝集液は、ADP (シグマ

表1 対象症例

	Control	Trapidil	Dipyridamole
症 例 数	20	20	10
年 齢	47±10	44±11	46±9
性 {			
男	9	12	6
女	11	8	4
手 術			
DVR	0	2	0
MVR	6	17	8
AVR	11	1	2
TVR	1	0	0
OMC	2	0	0
人工弁			
B-S	8	18	7
L-K	5	3	2
S-E	0	1	0
Hancock	2	0	0
Omniscience	3	0	1

注 DVR : Double Valve Replacement
MVR : Mitral Valve Replacement
AVR : Aortic Valve Replacement
TVR : Tricuspid Valve Replacement
OMC : Open Mitral Commissurotomy
B-S : Björk-Shiley Valve
L-K : Lillehei-Kaster Valve
S-E : Starr-Edwards Valve

社製)43mgを生食100mlに溶解しADP原液(10^{-5} M)を作成し凍結保存した。使用時に原液を50倍に希釈して 2×10^{-6} MのADPにて測定した。コラーゲンは、Collagen Reagent Horm(1mg/ml)をSKF Horm緩衝液にて10倍に希釈後冷蔵庫に保存し、検査時にはpH7.4トリス緩衝液にて5倍に希釈し 2×10^{-8} g/mlのコラーゲン液を使用した。

血小板凝集能の測定 ADPおよびコラーゲンによる血小板凝集能の測定は、Clonolog血小板凝集メーターおよびUnicorder(U-228)にて測定した。PRP0.6mlをポリエチレンチューブにとり、37°Cでaggregometerの目盛り80の速度で攪拌し、3分後にADPおよびコラーゲンを添加、その後の透過率を2.5cm/分で記録した。凝集曲線の解析は凝集惹起物添加直後のPRPの透過率を0%とし、PPPにペロナール生食水を加えた時の透過率を100%として計算した。測定は採血後2時間以内に行った。

検査は3ヵ月毎に施行し、最長36ヵ月まで行った。その間血栓発生および副作用についても

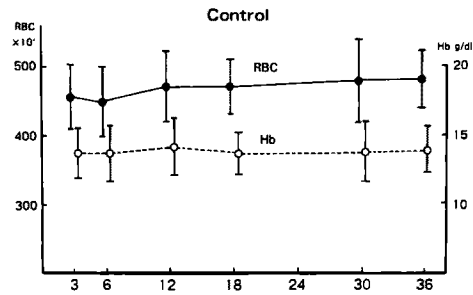


図1 赤血球数、ヘモグロビン値

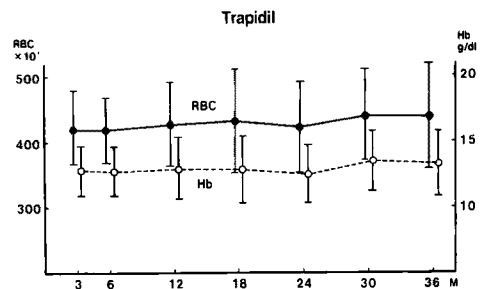


図2 赤血球数、ヘモグロビン値

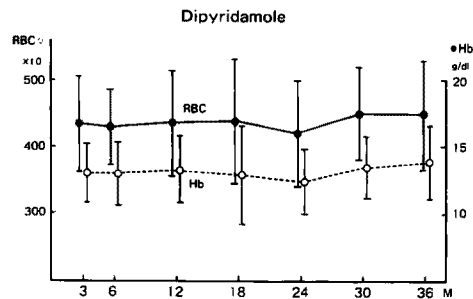


図3 赤血球数、ヘモグロビン値

検討した。

データは平均値±標準偏差(SD)であらわし、student-t検定で、5%以下を有意と判定した。

結 果

1. 血液検査

1) 赤血球数、ヘモグロビン値

対照のI群、TrapidilのII群、DipyridamoleのIII群ともに全経過を通じ、正常域内で推移し、三群間に差は認められなかった(図1, 2, 3)

2) 血小板数

血小板数はI群は3ヵ月で $(19.7 \pm 4.8) \times 10^4$ 個で経過中の変動はなく、36ヵ月後は $(20.8 \pm 4.6) \times 10^4$ 個であった。II群は3ヵ月後で $(20.0 \pm 4.5) \times 10^4$ 個でI群とほぼ同じく変動はなく、36ヵ月後は $(21.2 \pm 5.1) \times 10^4$ 個であった。III群は3ヵ月後で $(22.8 \pm 4.8) \times 10^4$ 個で経過中軽度上昇し、36ヵ月後は $(25.6 \pm 5.9) \times 10^4$ 個であった。(図4, 5, 6)

2. 血小板凝集能

1) 症 例

血小板凝集能が抑制された典型的な症例を呈示する。

図7はMVRの術後3年目の56歳の男性で、

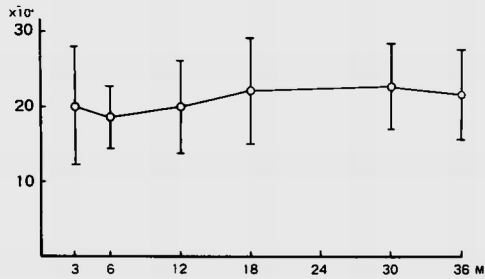


図4 Platelet (Control)

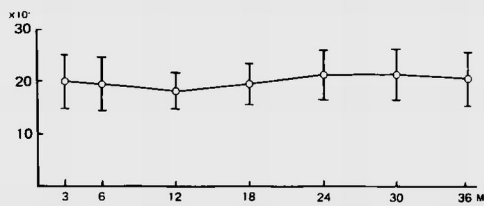


図5 Platelet (Trapidil)

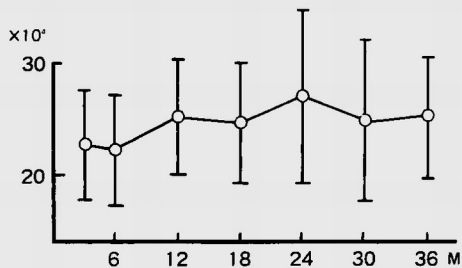


図6 Platelet (Dipyridamole)

warfarin 投与中であるが、血小板凝集能はADPが85%でコラーゲン70%であった。dipyridamole投与後1ヵ月で、血小板凝集能はそれぞれ、30%、50%に低下した。

図8は53歳の男性でMVR術後でwarfarin投与中の患者である。血小板凝集能はADPが90%、コラーゲンが92%と亢進していたが、trapidil 300mg投与後3ヵ月後には、それぞれ56%、50%に低下し、血小板凝集能抑制効果が認められた。

2) 血小板凝集能の変化(図9, 10, 11)

投与前の血小板凝集能はADPではI群 $(71.4 \pm 23.6)\%$ (n=5)、II群 $(72.0 \pm 24.6)\%$ (n=18)、III群 $(71.2 \pm 28.2)\%$ (n=10)であり、差は認められなかった。コラーゲンによる凝集能はI群 $(81.5 \pm 20.9)\%$ 、II群 $(82.7 \pm 25.0)\%$ 、III群 $(80.6 \pm 19.1)\%$ と各群間に差はなかった。

I群の経過は図9のごとく、ADP凝集能は30、36ヵ月後には、軽度上昇した。コラーゲン凝集能は逆にやや低下したが、有意差は見られなかった。

II群は図10のごとくADP凝集能は、投与前 $(72.0 \pm 24.6)\%$ であった。6ヵ月後には $(59.6 \pm 32.5)\%$ に低下したが、有意差は認め

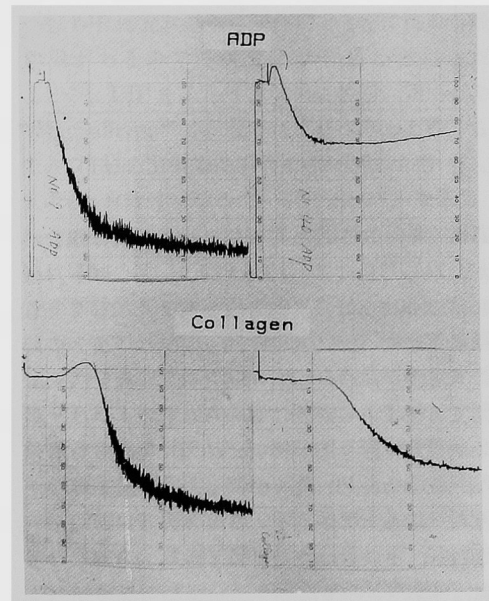


図7 Y. T. 56ys M MVR, Dipyridamole

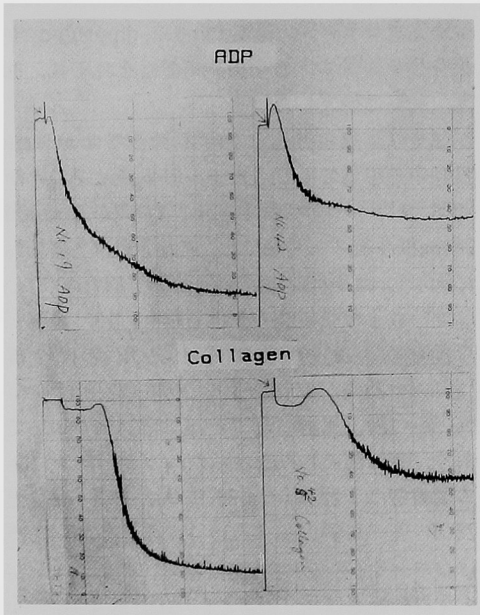


図8 O. T. 53ys M MVR, Trapidil

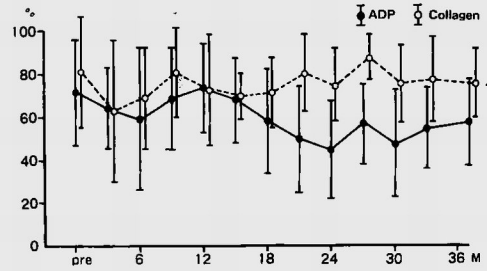


図10 Effect of trapidil

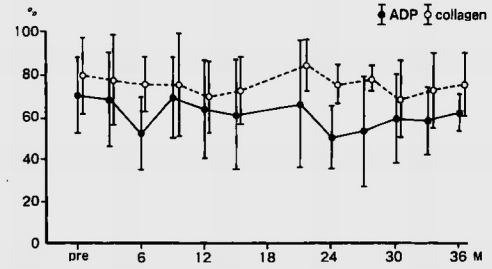


図11 Effect of dipyridamole

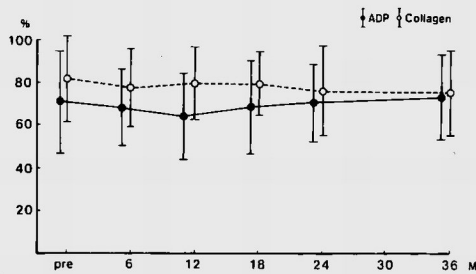


図9 Platelet aggregation (Control)

られなかった。12ヵ月後には投与前値に復したが、24ヵ月後には(45.8±22.1)%, 30ヵ月後には(48.8±22.1)%と投与前と比較して有意に低下した(p<0.05)。30ヵ月後はI群との間に有意差が認められた。36ヵ月後は(57.6±19.8)%で低値であるが差は認められない。コラーゲン凝集能は投与前(81.5±20.9)%が3ヵ月後は(62.8±32.0)%に低下したが有意差はなかった。以後上昇傾向をとり9ヵ月後には投与前に復し、その後は有意の低下は認められなかった。

III群は図11に示すが ADP 凝集能は6ヵ月後

に(71.2±28.2)%より(51.8±17.1)%に低下し、24ヵ月後は(50.1±8.9)%と有意に低下した(p<0.05)。その他の月は投与前よりは低値であるが有意差は認められない。コラーゲン凝集能はほぼ一定の値で推移した。

3. 血栓発生率

岡山大学第二外科における、昭和56年6月より59年10月までの40ヵ月間の人工弁置換患者の血栓塞栓発生率は、表2のごとく103例中8例(7.8%)であった。MVRがもっとも多く、61例中7例で、AVRは36例中1例であった。DVRおよびCabrol手術は血栓発生は認められなかった。血栓塞栓症発生8例中6例は脳塞栓で死亡し、2例は下肢の塞栓症をきたしたが生命予後には関係なかった。

血栓塞栓発生と抗血栓療法の関係は、表3に示すごとくwarfarin単独群は67例中6例(9.0%)、抗血小板剤併用では、trapidil群23例中1例(4.3%)、dipyridamole群13例中1例(7.7%)であった。

4. 副作用

trapidil投与症例において、発疹、皮膚掻痒感、胃腸障害にて3例投薬を中止した、DIPは投与

表2 血栓発生率(昭和56年6月~59年10月)

コントロール数	103
MVR	61
AVR	36
DVR	4
Cabrol	2
血栓発生	8 (7.8%)
生	2
死	6
MVR	7
AVR	1

表3 血栓発生と抗血栓療法の関係

Warfarin 単独	(67)	6
血小板凝集抑制剤併用	(36)	2
Dipyridamole	(13)	1
Trepidil	(23)	1

中のものがほとんどで、とくに中止例は認められなかった。

考 察

人工弁置換術後の成績を左右する合併症は血栓塞栓症 (thromboembolism, 以下 TE) であり、これを減少させるためにいろいろな努力がなされてきた。一つは人工弁の改良であり、Starr-Edwards (SE) 弁では初期の non cloth-covered から cloth-covered 弁になり、TE の減少を認めた¹⁹⁾。Björk-Shiley (B-S) 弁も B-S convex 弁に改良され、その他 Hall Kaster tilting disc 弁、St-Jude 弁など抗血栓性にすぐれたものが考案されている。また耐久性に問題が残るが、抗血栓性にすぐれた生体弁も開発され、TE の発生減少の報告もされている^{20),21)}。しかしいかなる弁にも TE の危険性は存在するので、生体の側からの抗血栓療法が重要となる。

弁置換後の TE の発生頻度は100患者・年あたり大動脈弁置換で0-12.2、僧帽弁置換で2.3-17.5であり、5年間の血栓塞栓症の無発生率は大動脈弁は78-98%、僧帽弁では29-96%と施設によって差がある²²⁾。これは年代、弁の種類、抗

血栓療法の有無などにより異なり、最近の成績では抗血栓療法を行っている場合、100患者・年あたりの TE 発生は5%前後である。TE の発生には人工弁の材質、種類、場所などの因子が関与するが、抗血栓療法がもっとも重要である。抗血栓療法が満足に行われていることが TE の合併症を少なくすることは広く認められている^{6),8),23)-27)}。大動脈弁置換術後で抗血栓療法を行っていない場合は、TE は3倍-6倍に増加する^{28),29)}。また一時的に抗血栓療法を中断しても TE は増加する^{30),31)}。抗血栓療法には凝固因子を抑制する方法が一般的に行われ、warfarin が用いられている。一方血栓形成には血小板も関与しており、最近血小板凝集能を抑制する薬剤の研究が進むにつれて、これらの併用の有効性が検討されている。血小板凝集抑制作用をもつものとしては、aspirin (ASP) が古くから知られているが、その後 dipyridamole (DIP)、各種の消炎剤、trapidil, ticlopidine, cilostazol などが同様の作用を持つことが認められている。ASP の抗血小板作用はすぐれており、抗凝固療法との併用で効果を認める報告もあるが³²⁾、出血をおこすのですすめられないとするものもある⁸⁾。また300mg/日の投与では消化器症状が強いこともあり、本邦では使用されていない。これにたいし DIP は冠状動脈拡張作用とともに抗血小板作用があるので心疾患には有利と考えられる^{33),34)}。DIP を人工弁置換後に最初に使用したのは Sullivan⁴⁾ で、彼等は DIP 400mg を投与したが、TE の発生率はプラセボが14%にたいし、1.3%と有効性を認めた。以後田口¹⁴⁾、笠原⁵⁾、Sutton³⁵⁾、Chesebro⁸⁾らにより同様の効果が報告されている。

その他の抗血小板剤については sulfinpyrazone¹¹⁾、clofibrate¹³⁾ などについても有効な臨床効果が報告されているが、心疾患にたいしては一般的とはいえない。

最近開発された ticlopidine (TCP)^{36),37)} も血小板凝集抑制作用が認められ、人工弁置換患者にも有効との報告もある。TCP は末梢血管障害に用いられ、潰瘍縮小などの効果は認められるが、心疾患には安全性が確立されていない。そこで著者は DIP と同様に冠状動脈拡張作用を持

ち、抗血小板作用の認められる trapidil について検討を試みた。

trapidil は東ドイツにおいて、S-triazolopyrimidin 誘導体より発見された冠状動脈拡張作用を有する薬剤であり、強心作用とともに血小板凝集抑制作用をもつ³⁸⁾。また血小板粘着能抑制も ASP や DIP と等しく³⁹⁾、抗血栓作用をもつものと考えられる。臨床的には虚血性心疾患および脳梗塞の患者において ADP 誘導血小板凝集能を ASP と同程度に抑制するといわれる⁴⁰⁾。trapidil の血小板凝集抑制作用の機序は、ASP や DIP に比較して未解決である。血小板凝集には血小板膜の性状、cyclic AMP (cAMP) および prostaglandin の3因子が関与している。cAMP の増加は血小板凝集を抑制する方向に働き、ticlopidine の作用はこれによるとされる。プロスタグランジン系では cyclooxygenase はアラキドン酸からトロンボキサン (TXB₂) 生成を促進する。TXB₂ は強力な凝集惹起物であり、血管平滑筋を収縮させるが、ASP は cyclooxygenase を阻害することにより血小板凝集を抑制する。ASP は TXB₂ と反対の作用をもつプロスタサイクリン (PGI₂) をも同時に抑制するので問題があると指摘されている⁴¹⁾。

今回検討した trapidil は TXB₂ を抑制するという報告⁴²⁾や、PGI₂ を優位性を示唆するものもあるが、血小板凝集抑制の機序は明らかにされていない。trapidil は冠状動脈拡張作用を有するので後天性心疾患には有利でもあり、人工弁置換後の抗血栓療法には適当と考えられる。

今回抗血栓療法として warfarin に血小板凝集抑制剤を併用し、その効果を主として血小板凝集能の面から検討した。血小板数は warfarin 単独群、TP、DIP 併用群ともに変わらず、血小板凝集能の測定には影響はないと考えられる。血小板凝集抑制剤投与前の凝集能は三群間には差がなかったものの、個々の症例でばらつきがあり、すでに血小板凝集能が抑制されている症例もみられた。利尿剤やその他の薬剤の影響も考えられるが、今回はその検討は行わなかった。

人工弁置換後の血小板凝集能の検討は行われているが短期間のものがほとんどで、著者のごとく3年間に亙ったものはない。松本ら⁴³⁾は各

種弁置換術後に DIP 300mg を投与し、3ヵ月間の検討を行い、warfarin 単独群と血小板凝集能に差を認めなかった。教室の徳毛⁴⁴⁾は DIP 投与1ヵ月後の血小板凝集能をみているが、AVR では有意に抑制されたものの、MVR では差を認めていない。著者の場合は DIP では3ヵ月後では差を認めず、6ヵ月、24ヵ月後に抑制された。したがって抗血小板剤の投与時期によって、凝集能は一定に抑制されず、変動があると思われる。また血小板凝集能は、術直後には抑制されるが3日後には回復する⁴⁵⁾。早期に抗血小板療法の必要性を示唆するが、一般的には術後早期におこる血栓塞栓症 (TE) はフィブリノーゲンが関与しているので warfarin あるいは経口ができない場合はヘパリンが有効である。抗血小板剤の投与開始時期については早期が望ましいが、開始時期には一定の見解はないようである。今回の検討では術後早期の血小板凝集能は行っていないのでこの点については今後の研究が必要である。

trapidil の血小板凝集能抑制効果に関する報告は脳血管障害、虚血性心疾患などには多いが、人工弁置換後に使用した報告は少ない。久保田ら⁴⁶⁾は AVR、MVR の術後の10症例に trapidil を warfarin と併用し、6-12ヵ月の間に血小板凝集能の測定をしたが ADP、コラーゲン凝集ともに有意の抑制を認めた。著者の研究では、24、30ヵ月後に有意差がみられたがそれ以前は低値であるが差は認められなかった。warfarin 単独群とは30ヵ月のみ差があり、その他は TP 群、DIP 群とも血小板凝集能抑制効果は顕著ではない。その原因は明らかでないが、測定値にバラツキが大きいのは、凝集能測定時の条件の変化、血小板機能に影響を与える食事、薬剤などが関係している可能性もある。また徳毛の報告⁴⁴⁾によれば、DIP の投与量は AVR では300mg で血小板凝集能を抑制するが、MVR ではその効果は見られず、450mg を必要とした。今回の対象が MVR であり、抗血小板剤の投与量が少ないためとも考えられ、今後の検討を要する。血栓塞栓症 (TE) の発生は人工弁置換患者にとっては重要な問題であり、人工弁の改良、より有効な抗血栓療法の開発など努力が続けられている。

TEの頻度は報告により大きな差がみられるが、多くの因子が関与していることによる。弁の位置、人工弁の種類、抗血栓療法の有無などにより発生頻度は異なり、TEの定義が報告者により一定でないことも関係している²²⁾。一般にTE頻度は過小評価されるが、著者の場合も致命的なものをとり上げており、一過性の意識喪失や、末梢の塞栓などは調査の困難なこともあり含まれていない。また頻度のあらし方も標準化されていないので比較しにくく、100・患者・年で統一することも提唱されている²²⁾。

弁の位置ではAVRの方がMVRより血栓発生率は少ない。弁の種類や年代で異なるので、多施設の比較は困難であるが、青崎の359例の検討では、TEの発生率はAVR 1.8%、MVR 6.0%、DVR 1.6%である⁴⁷⁾。今回の検討では3年3ヵ月でMVRは5.8%、AVRは0.1%だった。弁の種類、弁置換後の年数に差があるので他施設との比較は行っていない。

TEの発生には弁の種類が大きな要素をもつことはよく知られている。また弁の改良によりTEが減少することも事実である。僧帽弁ではStarr-Edwards Model 6000は広く使われてきたが、17.5%のTEがみられ、現在は製造されていない。この人工弁の改良型のS-E6100は同じ施設で0.8%に減少している^{48),49)}。最近では機械弁、生体弁ともに、5%以下のTE発生率に低下している。

TEの減少は人工弁の改良だけでなく、LOSの減少、術中トラブルの減少などの要因にもよるが⁵⁰⁾、なかでも長期の抗血栓療法が重要と思われる。Fusterの報告⁵¹⁾では、MVRにおいて十分な抗血栓療法が行なわれたものが6.4%にたいし、不十分な場合は倍の14.2%のTEの発生をみている。また抗血栓療法を行わなかった場合は、弁の種類にかかわらずTEの発生率は数倍となり^{35),52)}、一時的に中止したときも同様に高くなる^{1),52)}。したがって出血、手術などやむを得ない場合を除き、抗血栓療法は続行しなければならない。

人工弁置換後の血栓形成には血小板が関係しており、血小板機能を抑制することは、血栓予防のために理に適っている。前に述べたごとく

血小板凝集能を抑制するASP、DIP併用により、人工弁置換後のTEの発生が抑えられることは広く認められている。ASPは消化器症状のため長期投与は難しく、出血の副作用もあり、本邦ではほとんど使用されていない。

DIPの併用は血栓発生を抑制する効果があるとの報告は多く、もっとも普及している。trapidilに関しては人工弁の抗血栓療法としての長期使用の報告はなく、血栓発生の頻度は不明であるが、本研究から推察すれば、DIPと大差はないものと思われる。

薬剤の副作用については、DIPでは血管拡張作用によるめまい、頭痛が時にみられたが、中止したり減量は不必要であった。TPでは発疹、頭痛、胃部不快感がみられたものが3例あった。

投与量に関しては、DIP、TPともに300mgを投与したが、外国では400mgが投与されている。MVRでは300mgでは血小板凝集抑制は不十分との報告もあり再検討も必要と思われる⁴⁴⁾。しかし投与量が増えれば副作用の出現も増加することも考えられ問題は残る。

最近血小板凝集抑制剤として ticlopidine, cilostazolなどが開発され、凝集抑制力が強いとの報告も散見される^{37),53)}。より安全で、効力のある薬剤の開発は望ましいが、長期の検討が必要であろう。

結 語

人工弁置換術後の血栓塞栓症の予防の目的で、warfarinと各種血小板凝集抑制剤の併用による抗血栓療法を施行し、血小板機能の面から比較検討した。

1. 人工弁置換患者50例を対象に、血小板凝集抑制剤として、trapidil (TP)とdipyridamole (DIP)を3年間投与し比較した。

2. 血小板数は全経過を通じ変化はなく、3群間にも差が認められなかった。

3. 血小板凝集能は、warfarin単独群に比べて、trapidil群で30ヵ月後のADP誘導凝集能が有意に抑制された。投与前後の比較では、warfarin単独群では、変化はなく、TP、DIP群で、ADP誘導凝集能が抑制される傾向が認められた。コラーゲン誘導凝集能は低下したが、有

意差は認められなかった。

4. 調査期間中の血栓塞栓 (TE) 発生率は, warfarin 単独群 6/67 (9.0%), TP 群 1/23 (4.3%) DIP 群 1/13 (7.7%) であった。全体の TE 発生率は, 8/103 (7.8%) で MVR 7例, AVR 1例であった。

稿を終えるに臨み, 終始ご指導下さり, ご校閲の労を賜った寺本 滋教授に深甚なる感謝の意を捧げると共に, 本研究の完成にひとかたならぬお世話をいただいた岡山大学医学部付属環境病態研究施設の曾田益弘助教授に対しても心より深謝の意を表する次第である。

文 献

- 1) Moggio RA, Hammond GL, Stancel HC Jr and GlennWWL : Incidence of emboli with cloth-covered Starr-Edwards valve without anticoagulation and with varying form of anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1978) **75**, 296—299.
- 2) Starr A, Gruckemeier GL, Lambert LE, Thomas DR, Sugimura S and Lefrak E : Aortic valve replacement : A ten-year follow up of non-cloth vs cloth-covered cagedball prosthesis. *Circulation* (1977) **56**, Suppl II, 133—139.
- 3) 田中知行, 大野 猛, 山口 保, 数井暉久, 大堀克己, 北野一郎, 安倍十三夫, 小松作蔵, 和田寿郎 : 心臓弁置換術455例の遠隔成績—弁種別並びに抗凝血剤の投与の有無からみた検討—. *日胸外会誌* (1983) **31**, 152—160.
- 4) Sullivan JM, Harken DE and Corlin R : Effect of dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement. *Circulation* (1969) **39/40** Supple I, 149—153.
- 5) 笠原 卓 : 人工弁置換術後における Dipyridamole 投与の臨床的効果に関する研究 (特に血液凝固能におよぼす影響について). *日胸外会誌* (1977) **25**, 1007—1021.
- 6) Altman R, Bouillon F, Rouvier J, Fuente L and Favalaro R : Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1976) **72**, 127—132.
- 7) Dalé J, Myhre E, Storstein H, Stormorken H and Efskind L : Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic valves. *Am Heart J* (1977) **94**, 101—111.
- 8) Chsebro JH, Fuster V, Pumphrey CW, McGoan DC, Pluth JR, Puga FS, Orszulack TA, Piehler JM, Schaff HV and Danidson GK : Combined warfarin-platelet inhibitor antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement. *Circulation* (1981) **64**, Supple 4—76.
- 9) O' Brien, JR : Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* (1968) **1**, 779.
- 10) Mills DCB, Robb IA and Roberts GCK : The release of nucleotides, 5 hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation. *J Physiol* (1968) **195**, 715—728.
- 11) Weily HS and Genton E : Altered platelet function in patients with prosthetic mitral valves. Effects of sulfinpyrazone therapy. *Circulation* (1970) **42**, 967—972.
- 12) O' Brien JR : Effect of anti-inflammatory agents on platelet. *Lancet* (1968) **1**, 894—896.
- 13) Davis JW, Wilson SJ and McFidd JR : The in vitro effect of clofibrate on platelet aggregation. *Am J Med Sci* (1966) 697—700.
- 14) 田口一美, 平尾 勝, 加藤肇三 : 人工弁移植後の platelet behavior changing factor (PBCF 9 の大量療法による血栓塞栓症の防止) —特に Clofibrate と Dipyridamole を中心に—. *臨床と研究* (1974) **51**, 231—237.
- 15) Harker LA and Slichter SJ : Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic

- heart valves. *N Engl J Med* (1970) **283**, 1302—1305.
- 16) Philip RB and Lemeux JPV : Interactions of dipyridamole and adenosine on platelet aggregation. *Nature* (1969) **221**, 1162—1163.
 - 17) Gray GR, Wilson DA and Douglas AS : The effect of dipyridamole on platelet aggregation and adhesiveness. *Scott Med J* (1968) **13**, 409—415.
 - 18) 青埜正彦, 大木勝義, 小松作雄, 安部光樹, 北村信夫, 広沢広七郎 : 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. *血と脈管* (1979) **10**, 478—483.
 - 19) Starr A, Grucklenmeier GL, Lambert LE, Thomas DR, Sugimura S and Lefrak E : Aortic valve replacement, a ten year follow up of non-cloth vs cloth covered caged-ball prosthesis. *Circulation* (1977) **56**, Suppl II, 133—139.
 - 20) Oyer PE, Stinson EB, Reiz BA, Miller DC, Rossister SJ and Shumway NE : Long term evaluation of the porcine xenograft biosynthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1979) **78**, 343—350.
 - 21) Becker RM, Sandor L, Tindel M, Frater RWM : Medium term follow up of the Inoescu heterograft valve. *Ann Thorac Surg* (1981) **32**, 120—126.
 - 22) Edmunds Jr, LH : Thromboembolic complication of current cardiac valvular porosthesis. *Ann Thorac Surg* (1982) **34**, 96—106.
 - 23) Friedli, B, Aerichide A, Grondin P, Campeau L : Thromboembolic complication of heart valve prosthesis. *Am Heart J* (1981) **81**, 702—708.
 - 24) Barnhost DA, Oxman HA and Conolly DC : Long term follow up of isolated replacement of the aortic or mitral valve replacement of the Starr-Edwards prosthesis. *Am J Cardiol* (1975) **35**, 228—233.
 - 25) Björk VO and Heinz A : Ten years experience with the Björk-Shiley tilting disc valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1979) **78**, 331—342.
 - 26) Sullivan JM, Harken DE and Gorlin R : Pharmacological control of thromboembolic complication of cardiac valve replacement. *N Engl J Med* (1971) **284**, 1391—1394.
 - 27) 坂下 勲 : 人工弁置換術 *最新医学* (1980) **35**, 2269—2273.
 - 28) Larsen W, Alexander JA and Stanford W : Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *Ann Thorac Surg* (1977) **23**, 323—326.
 - 29) Stein DW, Rahimtoola SH, Koster FF, Seldon R and Starr A : Thrombotic phenomena with nonanticoagulated, composit-strut aortic prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1976) **71**, 680—684.
 - 30) Malloff JM, Collins JJ, Jr, Sullivan JM, Gorlin R and Harken DE : Control of thromboembolism from prosthetic heart valve. *Ann Thorac Surg* (1969) **8**, 133—145.
 - 31) Katholi RE, Noran SP and McGuine LB : Living with prosthetic heart Valves subsequent non-cardiac operation and risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J* (1976) **92**, 162—167.
 - 32) Dole J, Myhre E, Storestein D, Stormorken and Efskind L : Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. *Am Heart J* (1977) **94**, 101—111.
 - 33) Philip RB and Lemieux V : Comparison of some effects of dipyridamole and adenosine on thrombus formation, platelet adhesiveness and blood pressure in rabbits and rats. *Nature (London)* (1968) **218**, 1072—1074.
 - 34) Didisheim P : Inhibition by dipyridamole of arterial thrombosis in rats. *Tromb Diath Haemorrh* (1968) **20**, 257—266.
 - 35) Sutton MGS, Miller GAH, Oldershaw PJ and Paneth M : Anticoagulants and the Björk-Sheiley prosthesis. Experience of 390 patients. *Br Heart J* (1978) **40**, 558—562.

- 36) 青崎正彦, 大木勝義, 小松行雄, 阿部光樹, 北村信夫, 広沢広七郎: 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. 血と脈管 (1979) **10**, 478—483.
- 37) 志熊 肅, 立花秀一, 麻田邦夫, 大関道麿, 佐々木進次郎, 竹内敦郎: 心臓外科領域における抗凝血療法および抗血小板療法—とくに人工弁置換術後チクロピジン投与の有用性について—. 胸部外科 (1987) **40**, 466—469.
- 38) 平山亮夫: ロコルナールの抗血小板薬としての臨床的意義 循環: (1980) **10**, 10—16.
- 39) 稲垣 稔, 福本哲夫, 山田兼雄, 目黒 嵩: 各種血小板抑制剤の血小板粘着能に与える影響 血と脈管 (1980) **11**, 415—417.
- 40) 井上富夫: 虚血性心疾患ならびに脳梗塞における血中 thromboxan A₂, prostaglandin e₂値, 血小板リン脂質構成脂肪酸比の動向—抗血小板薬の影響を中心として—. 日老年医学会誌 (1983) **20**, 294—304.
- 41) Vermynen J, Defreyn G, Carreras L, Machin SJ, Schaeren JV and Verstraete: Thromboxane synthesis inhibition as antithrombotic strategy. Lancet (1981) **I**, 1073—1074.
- 42) 川村経博, 岡嶋 泰, 浦野澄郎, 奥田聖介, 西沢明彦, 木谷輝夫, 和多田光朗, 中川雅夫, 伊地知浜夫: 新薬と臨床 (1980) **29**, 659—662.
- 43) 松本博志, 高山鉄郎, 松永 仁, 古田直樹, 吉武 毅, 三枝正裕: 弁置換患者の抗凝血療法—とくに血液凝固因子および血小板凝集能よりみた治療指針—. 日胸外会誌 (1981) **29**, 1164—1171.
- 44) 徳毛誠雄: 人工弁置換術後の抗凝固療法に関する臨床的研究. 岡山医誌 (1977) **89**, 1119—1135.
- 45) 高山鉄郎, 松本博志, 浅野猷一: 弁置換早期の抗血栓療法に関する研究—特に術後早期の血液凝固能亢進について—. 血と脈管 (1983) **14**, 203—206.
- 46) 久保田宏, 黒田 広, 青木秀俊, 村上忠司: 人工弁置換術後症例における trapidil の使用経験. Prog Med (1986) **6**, 1649—1653.
- 47) 青崎正彦, 大木勝義, 松村研二, 上塚芳郎: 人工臓器と抗血栓療法—人工弁を中心として—. 治療学 (1985) **15**, 357—363.
- 48) Macmanas Q, Grucklenmeier G, Thomas D: The Starr-Edwards Model 6000 valve. Circulation (1977) **56**, 623—625.
- 49) Macmanas Q, Grucklenmeier G, Lambert LE: Year of operation as a risk factor in the late results of valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg (1980) **80**, 834—839.
- 50) Teply JF, Grucklenmeier GL, Sutherland HD: The ultimate prognosis after valve replacement: an assessment at twenty years. Ann Thorac Surg (1981) **32**, 111—119.
- 51) Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD, Chesbro JH, Pluth JR and McGoon DC: Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prosthesis. Circulation (1982) **66** Suppl I, 157—161.
- 52) Limet R, Lepage G, Grondin GM: Thromboembolic complications with the clothcovered Starr-Edwards aortic prosthesis in patients not receiving antioagulants. Ann Thorac Surg (1977) **23**, 529—533.
- 53) 斎藤寛文: 抗血小板薬併用による人工弁置換術後抗血栓療法—Dipyridamole と Ticlopidine の長期投与における比較検討. 日胸外会誌 (1988) **34**, 56—67.

**Antithrombotic therapy after heart valve replacement
—Especially on the clinical effect of antithrombogenic drugs—**

Masayoshi KOJO

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Director : Prof. S. Teramoto)

To evaluate the effect of antithrombotic therapy, serial changes in platelet aggregability were investigated in 103 patients who had received heart valve replacement. All patients received warfarin and were divided into three groups: warfarin alone (control), and combined with trapidil and dipyridamole. Both antithrombogenic drugs were given at a dose of 300 mg/day. Platelet count and aggregation were evaluated out every three months for 36 months.

Antiplatelet drugs had no affect on the platelet count during the course. The platelet aggregation did not change in the control group, but were decreased at 24 and 30 months in the trapidil group and 24 months in the dipyridamole group. The platelet aggregation was significantly suppressed by trapidil compared to the control at 30 months. The incidence of thromboembolism in control, trapidil and dipyridamole groups was 9.0%, 4.3% and 7.7% respectively. These results indicate that anti-platelet drugs given with warfarin are safe and effective for patients with a prosthetic valve to prevent thromboembolism.