

冠動脈インターベンション施行患者での血小板凝集能検査による チクロピジンの薬効評価

大嶋 秀一, 野田 勝生, 掃本 誠治, 西村 寿章

【目的】チクロピジンの効果発現時期とその抵抗性について明らかにする。【対象と方法】227人の経皮的インターベンションを施行された安定狭心症患者を対象に、レーザー散乱粒子計測法および screen filtration pressure 法による血小板凝集能検査を施行した。【結果】レーザー散乱粒子法では、チクロピジンとアスピリンの併用療法開始後2日では無効例が40%存在し、15日以上投与例では無効例が2.4%、効果十分例が42.5%であった。2週間以上併用療法を受けた125人に対して全血血小板凝集能検査にてPATI (platelet aggregatory threshold index) 値を測定したところ、72%は十分な効果があったが28%は無効ないし効果不十分であり無効例が8.8%存在した。【結語】チクロピジンの十分な効果発現には2週間以上が必要であり、またチクロピジン抵抗性の患者が存在することが明らかとなった。

KEY WORDS: platelet aggregation, ticlopidine resistance, percutaneous coronary intervention

Oshima S, Noda K, Hokimoto S, Nishimura T: **Estimation of the effect of ticlopidine on human platelet aggregation in patients underwent percutaneous coronary intervention.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 9-11

I. はじめに

欧米諸国ではアスピリンとクロピドグレルはステントを使用したPCI (percutaneous coronary intervention) 患者の標準治療となっている。しかしながら、これらの薬剤に対する個々の患者の反応性はかなり個人差があると報告されている^{1,2)}。これまで、服薬をしているにもかかわらず適正な抗血小板効果が達成できていない治療抵抗性の患者が、アスピリンで5~45%、クロピドグレルが4~30%あると報告されている¹⁻⁴⁾。日本では未だPCI時にはクロピドグレルが使用できず、同じチエノピリジン系の薬剤であるチクロピジンがアスピリンとの併用療法として使用されている。2年前より薬物溶出型ステントが日本で使用可能となり、血栓性ステント閉塞予防の点からチクロピジンの前投与が推奨されてきた。市販後調査の結果では、ステント血栓症の発症は従来のbare metal stent (BMS) と比べて同等であるが、チクロピジンの前投与のないサイファーステント留置症例にステント血栓症が多く出現している。これまでチクロピジンの効果発現時期についての報告はなく、またその抵抗性についての報告は少ない⁵⁾。チクロピジンの効果発現時期とその抵抗性について明らかにすることが本研究の目的である。

II. 対象と方法

PCI前よりチクロピジンを投与されていた安定狭心症患者227人を対象に、PCI時に3.8%クエン酸Na加真空採血管に採血し血小板凝集能検査を施行した。今回はチクロピジンの薬効評価のためにアゴニストとしてadenosine diphosphate (ADP)を使用したADP凝集能検査を施行した。採血はカテ室で行われ、シースイントロデューサー挿入時にダブルシリンジ法でヘパリン投与前に施行した。採血から測定までの時間は60分から90の間であった。チクロピジンの投与量は一日200mgであり、全例にアスピリン200mg/日を併用した。

1)初期の102人はチクロピジンの効果発現時期の検討を行うため、多血小板血漿を用い血小板凝集能検査はレーザー散乱粒子計測型血小板凝集能検査 (PA-20, Kowa, Tokyo) で施行した。効果発現時期は、投与後1~2日、3~14日および15日以上3群で検討したが、対象患者は同一患者ではなく投与期間の異なる患者間の比較検討とした。

レーザー散乱粒子計測型血小板凝集能検査 (PA-20): 尾崎らによって開発された方法⁶⁾、ADP 2 μ M 添加における測定時間7分間での全凝集塊に占める小凝集 (S)、大凝集 (L) の割合にて血小板の機能評価や抗血小板薬の効果判定を行った。抗血小板薬の効果判定を以下のように定義した。Strong: S>55% and/or L<15%, Moderate: S 15-55% and/or L 15-55%, None: S<15% and/or L>55% (図1)。

2)後期の125人は2週以上のチクロピジン内服継続患者を対象にチクロピジン抵抗性を検討するために、全血血小板

熊本中央病院循環器科 (〒862-0965 熊本市田井島1-5-1) (本論文の要旨は第19回日本冠疾患学会学術集会, 2005年12月・大阪で発表した)

(2006.7.19 受付, 2006.11.29 受理)

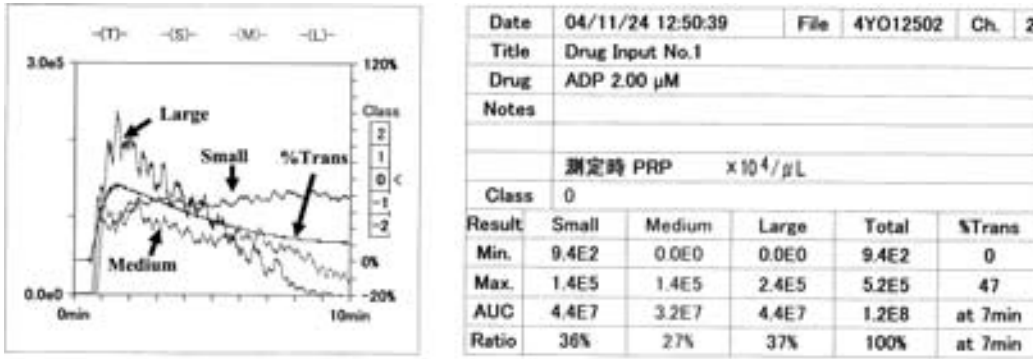


図1 レーザー散乱粒子計測型血小板凝集能検査の代表例
全凝集塊に占める小凝集(small), 大凝集(large)の割合にて抗血小板薬の効果判定を行った。本例は小凝集が36%, 大凝集が37%であり moderate と判定される。

	Small	Large	Class
Strong	55%以上	15%以下	-1~-2
Moderate	25~55%	15~55%	0~+1
None	15%以下	55%以上	+2

板凝集能検査(WBA-Neo, ISK, Tokyo)を施行した。

Screen filtration pressure(SFP)法による全血血小板凝集検査(WBA-Neo): 従来報告されているように⁷⁾, クエン酸添加全血採血 60 分後に凝集惹起物質として ADP を使用し, 4 濃度添加によるグレーディングカーブにより 50%凝集における血小板凝集閾値(platelet aggregatory threshold index; PATI)を求め, 抗血小板薬の効果判定は以下のように定義した。Effective: 4 μM 以上, Insufficiency: 2-4 μM, None: 2 μM 以下

統計: 統計処理された数値は平均±標準偏差(SD)により表示し, 統計学的解析はχ²検定および unpaired t 検定を用い, いずれも p<0.05 を有意差とした。

III. 結果

PCI を施行した 102 人の安定狭心症患者について PA-20 にて血小板凝集能検査を施行した。この 102 人の PCI の内訳は BMS 留置が 56 人, sirolimus eluting stent (SES) が 36 人および balloon angioplasty が 10 人であった。アスピリン 200 mg/日 + パナルジン 200 mg/日の併用療法開始後経

過日数が, 1~2 日の患者は 30 名, 3~14 日 32 名, 15 日以上 40 名であった。図 2 に投与日数で分けた 3 群間での抗血小板薬の効果発現を検討した結果を示す。併用療法開始後 2 日では無効例が 40%存在し, 15 日以上投与例では無効例が 2.4%, 効果十分例が 42.5%であった。図 3 に 2 週間以上併用療法を受けた 125 人(18 人: 2 週間, 107 人: 4 週間以上)を対象に, PATI 値を測定した結果を示す。この 125 人の PCI の内訳は SES が 103 人, BMS が 22 人であった。対象患者の 72%はチクロピジンの十分な効果があった(effective)が, 28%は無効(none)ないし効果不十分(insufficiency)であり無効症例が 8.8%存在した。SES 留置例と BMS 留置例での PATI 値には差はなかった。チクロピジンの無効ないし効果不十分症例 31 例と, 効果十分例 69 例とで患者背景や検査所見を比較検討したが, PATI 値以外は特に有意な差はなかった(表 1)。

IV. 考察

本研究ではチクロピジン開始からその薬効発現を光散乱法による血小板凝集能検査⁶⁾で評価した。本法は ADP 2 μM により惹起された血小板が, 7 分間の凝集計測にて小凝集塊, 中凝集塊, 大凝集塊それぞれが全凝集塊に占める割合により血小板機能の強弱の評価を行う方法である。本法による冠動脈疾患での血小板機能亢進の評価の報告は散見されるが^{8,9)}, 冠動脈疾患での抗血小板薬の効果判定に使用した報告はない。そこで, 小凝集塊および大凝集塊の割合で評価された血小板機能評価基準を便宜上薬効評価に利用した。血小板機能低下を薬効十分(strong), 血小板機能亢進を薬効なし(none), その中間を薬効中等度(moderate)とした。この定義によれば, 投与 3~14 日の症例群では約 90%が効果十分ないし中等度の効果があり, 無効例は 9.4%であり, 15 日以上投与した場合無効例は 2.4%となった。したがって, チクロピジンを 3 日以上投与すればある程度の効果が期待でき, 2 週間以上投与すれば十分な

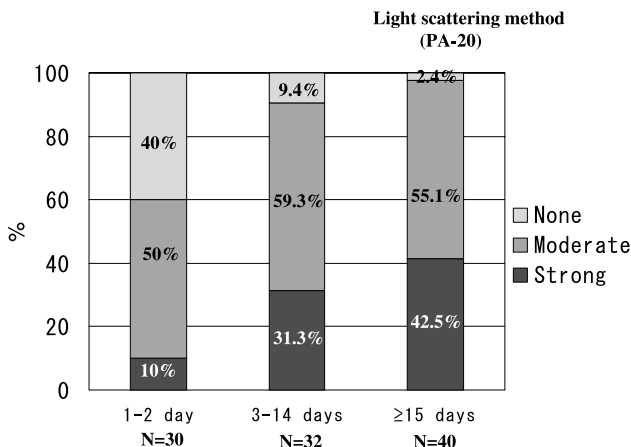


図2 チクロピジン前投与期間と血小板凝集能検査による薬効

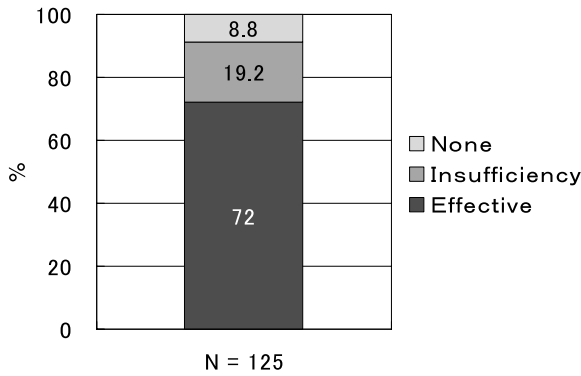


図3 2週間以上チクロピジンを用いた患者でのWBA-Neoによる全血血小板凝集能検査結果

表1 両群間の患者背景と検査所見

	None/Insufficiency (n=31)	Effective (n=69)	P
Age (yr)	68.0±8.3	67.9±9.1	NS
Male	12	38	NS
T-CHO (mg/dl)	190.6±34.1	182.8±37.2	NS
LDL-C (mg/dl)	117.8±31.6	110.1±29.1	NS
TG (mg/dl)	156.5±74.5	153.1±109.9	NS
HDL (mg/dl)	41.4±10.5	43.9±10.7	NS
HbA1C (%)	6.2±1.1	5.9±1.1	NS
PATI	2.71±0.86	9.35±3.93	p<0.0001
Platelet (×10 ⁴)	23.2±5.2	23.4±4.9	NS

効果が期待できると考えられた。

チクロピジンを2週間以上投与した症例での全血血小板凝集能検査を施行した。全血血小板凝集能検査は簡便で抗血小板剤の効果判定には有用な方法だと報告されている^{7,10}。PATI値による効果判定には個人差があり1ポイントだけでは評価が難しいが、抗血小板薬非服用者の当施設でのPATI値は2μM以下であり、服用後も2μM以下を効果なし(none)、4μM以上を効果あり(effective)、2~4μMを効果不十分(insufficiency)とした。この測定法では2週間以上服用した患者で8.8%に無効例を認めた。光散乱法では2.4%であり測定法により差はあるが、これまで血小板凝集能検査での薬効評価の一定した基準がないためと考えられる。クロピドグレル抵抗性の患者は報告により異なるが4~45%に認められ¹⁻⁴、チクロピジンも同じチエノピリジン系薬剤であり同程度の抵抗性があると推測されるが、これまでわれわれが報告した症例⁵以外は未だ報告はなされていない。本研究ではチクロピジン感受性低下症例とその予後については検討していないが、本研究の対象患者では重急性血栓症は発症しておらず、感受性低下例や効果不十分例とステント血栓症の関係は不明である。ステント血栓症の既往のある半数にアスピリンとクロピドグレルの抵抗性があるとの報告があり¹¹、今後の慎重なフォローが必要であり症例の蓄積が必要と考えられる。

Study limitations: チクロピジンの薬効発現時期の検討は同一患者で血小板凝集能検査を複数回実施し比較検討することが方法的にはよいと考えられる。しかし、同一患者での複数回検査は実際ではなく、本研究では投与期間の異なる患者群での比較検討とした。

V. まとめ

本研究によりクロピドグレルと同様にチクロピジン抵抗性の存在が示唆され、長期予後との関係についてさらなる検討が必要と考えられる。

文 献

- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM: Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; **107**: 2908-2913
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ: Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 246-251
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ: A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 961-965
- Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M: Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 783-787
- Fuchigami S, Oshima S, Hokimoto S, Noda K, Fukushima H, Yoshida T, Takushi Y, Ogawa H: Subacute thrombosis after coronary stenting occurring with resistance of ticlopidine. *Intern Med* 2006; **45**: 675-678
- Ozaki Y, Satoh K, Yatomi Y, Yamamoto T, Shirasawa Y, Kume S: Detection of platelet aggregates with a particle counting method using light scattering. *Anal Biochem* 1994; **218**: 284-294
- Ozeki Y, Sudo T, Toga K, Nagamura Y, Ito H, Ogawa T, Kimura Y: Characterization of whole blood aggregation with a new type of aggregometer by a screen filtration pressure method. *Thromb Res* 2001; **101**: 65-72
- Miyamoto S, Sakamoto T, Soejima H, Shimomura H, Kajiwara I, Kojima S, Hokamaki J, Sugiyama S, Yoshimura M, Ozaki Y, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H: Plasma thioredoxin levels and platelet aggregability in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; **146**: 465-471
- Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, Soejima H, Kugiyama K, Yoshimura M, Yasue H: Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 475-479
- Sudo T, Ito H, Ozeki Y, Kimura Y: Estimation of antiplatelet drugs on human platelet aggregation with a novel whole blood aggregometer by a screen filtration pressure method. *Br J Pharmacol* 2001; **133**: 1396-1404
- Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haerberli A, Hess OM: Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1748-1752