

微量アスピリン・チクロピデン併用・患者別
コントロールによる抗血小板療法の研究

— 第二報 脳梗塞再発防止についての中間報告 —

新潟大学第一内科

服部 晃・布施 一郎・帯刀 亘・柴田 昭

新潟南病院

伊藤 粹子・渡部 透・真田 えい・小田 勇司

新潟こばり病院

滝沢慎一郎・矢沢 光良

厚生連佐渡病院 本間 義章

県立吉田病院 飯泉 俊雄

新潟聖園病院 栗林 和敏

Studies on Antiplatelet Therapy by Combination of Low-dose
Aspirin and Ticlopidine, and by Control of Individual Patients.
2nd Report. Preliminary Report on Secondary
Prevention of Cerebral Infarction.

Akira HATTORI, Ichiro FUSE, Wataru TATEWAKI and Akira SHIBATA
*1st Department of Internal Medicine, Niigata
University School of Medicine*

Suiko ITOH, Tohru WATANABE, Yuji ODA and Ei SANADA
Niigata Minami Hospital

Shin-ichiro TAKIZAWA and Yosimitu YAZAWA
Kobari Hospital

Yoshiaki HONMA
Sado Hospital

Toshio IHZUMI
Yoshida Prefectural Hospital

Kazutosi KURIBAYASI
Niigata Misono Hospital

Reprint requests to: Akira HATTORI,
The First Department of Internal
Medicine, Niigata University School
of Medicine, Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科

服部 晃

We have studied antiplatelet therapy by low-dose aspirin combined with ticlopidine under the control of platelet aggregation individually for secondary prevention of cerebral infarction (CI) and a preliminary results were reported. Eighty six patients (9 with TIA, 2 with RIND or 75 with CI) were treated by our protocol (Niigata Med. J. 101;642, 1987) for an average of 22 months. The doses of drugs were for aspirin at 10-75 (median 30) mg/day and for ticlopidine at 50-300 (median 200) mg/day. Cerebrovascular reattacks in all and recurrence of CI were 3.18% and 2.08% (patient x year), respectively. Mild non-fatal bleeding occurred in 4 patients. None of patients died during this study. In conclusion our method is turned out, at least, as effective as those reported by others, and seems safe in clinical application.

Key words: antiplatelet therapy, cerebral infarction, aspirin, ticlopidine
抗血小板療法, 脳梗塞, アスピリン, チクロピデン

要 約 対 象

微量アスピリンとチクロピジンの併用（最頻組合わせは 30mg/日と 200mg/日）により，患者毎に出血の起きない範囲で血小板機能を強く抑制する抗血小板療法による，TIA 9，RIND 2 を含む脳梗塞86例の再発防止の中間成績を報告した．治療期間 22.0 月で，年間再発率は全体で 3.13%，脳梗塞例の脳梗塞再発に限れば 2.08% であり，副作用は脳出血 1，他の出血が 3 例（4 回）にみられたが，死亡はなく，諸家の成績と比較して同等かやや良いと考えられた．

新潟市近郊の 6 病院に入院した 86 名の脳梗塞，RIND (reversible ischemic neurological deficit, 完全回復性脳梗塞)，TIA (transient ischemic attack, 一過性脳虚血発作) の患者．なお診断は臨床所見と CT 所見によった．梗塞の血管域の区別はおこなわなかった．その内訳は表 1 のように，男 53，女 33，計 86 例．年齢 68.6 ± 10.8 歳，発作（最終発作）から治療開始までの期間は 10.8 ± 19.5 月であった．脳梗塞に限ると，男 46，女 29，計 75 名で，年齢 69.1 ± 10.5 歳，治療開始までの期間は 11.2 ± 20.3 月であった．

はじめに

脳梗塞再発防止における抗血小板療法の有効性は，1988 年の総括的評価の試み¹⁾，あるいは最近のカナダ・アメリカの対照群をおいた研究 CATS²⁾ により，世界的にも一般に承認されたと考えられる．しかし抗血小板療法をどのように行なうべきかの戦術はなおざりにされている³⁾⁴⁾．第一報で著者らは，患者毎に，出血の起こらぬ範囲で血小板機能を強く抑制する抗血小板療法を微量アスピリン (ASA) とチクロピジン (T) の併用で少数例ながら各種血栓症に試み，その場合の多施設で行なう問題点と，出血の問題，実際の薬剤用量を報告した⁴⁾．今回は，対象を脳梗塞の再発防止に限り，これまでの成績をまとめた．従来の国内の成績と比較して良好な成績と考えられたので，中間集計であるが，第二報として報告する．なお，前報⁵⁾ および第一報⁴⁾ 以来，著者らのような方式による抗血小板療法は報告されていない．

方 法

ASA 10mg/日，T 100mg/日を最低量として，投与を開始した．第一報⁴⁾ では，ASA 20mg/日，T 200mg/日の組み合わせで目標域に達する例が多かったので，最初からこの組み合わせで始めた症例もあった．凝集抑制目標は第一報のように，血小板数 30万/cmm に調整した血小板多血漿を用い，比濁法による一般の凝集計—二光バイオサイエンス，Hematracer などによる凝集の最大凝集率が ADP (Sigma 社) 10 μ M で 40~50%，コラゲン (Horm 社) 2 μ g/ml で 20~50% となるように，薬剤量を調整した．具体的には，理論的ではないが，ADP の抑制が弱い時には T を 100mg/日増量し，コラゲンでの抑制が不十分の時には ASA を 10mg/日増加した．症例によっては上記の中間量（例えば ASA 20 と 30mg/日交互）となった．血小板機能検査は，薬剤投与開始あるいは変更後，その効果が安定する 1 週間以

上経過してから行なった。凝集抑制が目標域以下に低下した場合は薬剤を一時中止か減量した。他の血小板機能障害が強い薬剤—dipyridamole, rocorinal, dilazep, cilostazol, halidor など—, またワーファリンは使用しなかった。ただし抗 Ca 剤は必要があれば認めた。

再発があった時は治療（観察）を打ち切り, 他の組み合わせか, ワーファリンの併用を行なった。

結 果

1. 治療期間

治療観察期間は全体では 22.0±18.1 月, 脳梗塞に限ると 23.1±19.3 月であった。

2. 薬剤投与量と組合わせ

何回か血小板機能をチェックした後に落ち着いた, 76 例における組合わせを表 2 に示す。少量では ASA 10 mg/日, T 50mg/日 (2 日に 1 回 100mg) が 2 例あり, 一方大量では ASA 70mg/日, T 300mg/日が 1 例あった。最も多かったのは ASA 30mg/日, T 200mg/日であった。

3. 再発および死亡 (表 1)

脳梗塞 75 例中で 2 例に脳梗塞, 2 例で TIA が発症し, RIND 1 例中で脳梗塞, 計 86 例中 5 例で再発した。TIA では再発は見られなかった。年間再発率は 3.18%, TIA を除くと 1.91% であった。また脳梗塞群のみでは 3.46%, その脳梗塞再発に限ると 2.08% であった。再発例を含め全例を通じ, 死亡はなかった。

4. 副作用

皮膚の紫斑, 吐血及び下血 2 回 (同 1 例), 外傷後の広範な皮下出血 1, 脳出血 1 (軽症) (0.6%/年間) が計 5 回 (4 例) (3.0%/年間) にみられた。また皮膚発疹が 3 例にみられた。これらは薬剤の中断あるいは中止により消失した。好中球減少症, 他のアレルギー所見はみられず, 出血死はなかった。

表 1 症例と成績

	男	女	計	再 発			
				脳梗塞	RIND	TIA	計
脳 梗 塞	46	29	75	2	0	2	4
RIND	1	1	2	1	0	0	1
TIA	6	3	9	0	0	0	0
計	53	33	86	3	0	2	5

表 2 薬剤使用量

ASA (mg/日)	10	20	30	40	50	60	70	75	計
Ticlopidine 50	2								2
100	10	3	4	2	1				16
150								1	1
200	7	7	14	2	6		2		38
250									
(mg/日) 300		4	10	2	2		1		19
計	19	14	28	6	9		3	1	

考 案

初めに述べた如く現在まで抗血小板療法では ASA 大量, 最近では T 200~500mg/日が画一的に, 凝集能のコントロールなしに使われており, 著者らのような方法⁴⁾⁵⁾は世界的にも未だ試みられていない。最近欧米での前向き調査 prospective study の 1 つ⁶⁾では ASA (1 日 1g 強) が心筋梗塞予防には有効であることが証明された。しかし有意水準に達していないが脳出血を若干助長することが知られ, 安全性の点で大量 ASA 療法に問題があることが再認識された。

対照群を欠く今回の我々の成績一年間再発率 3.18%, 脳梗塞の再発率 2.08%—の評価のため, 本邦の無治療群 (ここでは抗血小板療法や抗凝固療法が行われない群) もしくは治療群の成績を表 3 に略示した。脳梗塞の再発は, 厳密でないが, 年を追ってほぼ直線的に増加する⁷⁾⁸⁾ことから, 年間再発率での比較が行なわれる。もちろん発症から治療開始迄の期間や, 病態 (TIA を含む場合はその比率), 年齢, 男女比, 高血圧などの合併症, また治療研究の行なわれた時期, 場所も問題になるため, 厳密な比較は困難である。久山町での 1,621 名の 18 年間の追跡調査 (輪田ら⁷⁾) では, 年間平均再発率は約 5.4% であったが, これは治療の有無を問わない成績である。無治療群 (ここでは抗血小板療法や抗凝固療法が行われない群) (表 3-A) では年間再発率が, 本邦例では, TIA を含む平均は 17.5%⁹⁾, 伊藤ら⁵⁾は 15.8%, 東海林ら¹⁰⁾は 9.5%, 西丸ら¹¹⁾は 5.5%, 伊藤ら¹²⁾は 4.1%, 大西ら¹³⁾は 16.5% と報じている。死亡は 0~2.3% である。なお欧米では, 例えば Gent ら¹⁴⁾によれば 2 年間で再発作, 心筋梗塞, あるいは血管死は 25% (年間再発率とすれば 12.5%), 先の CATS²⁾では死亡率は, 対照群で 7.2%, T 群で 5.5% であり, 本邦例に比べ高く, 比較にならない。

表3 脳梗塞など脳虚血性疾患の再発

A. 無治療群

報告者	対象	症例数 (男/女)	年齢	薬 剤	観察期間 (月)	年間再発率		脳出血(死), 他出血率
						脳梗塞	TIAを含む	
伊藤ら ⁵⁾	CS	25(20/5)	69.8 [#]	/	21.6 [#]	15.8	/	0%(0%), 0%
平井 ⁹⁾	CS	185(?)	66.8 [#]	/	18.2 [#]	17.5	/	/, /
東海林ら ¹⁰⁾	CS	168(103/65)	70 [#]	/	30 [#]	9.5	/	0.5%(0%), 0.6%/30m
西丸ら ¹¹⁾	CT	151(115/36)	58.6 [#]	(-) ?	36 [#]	5.5	6.7	/ (2.3%)
伊藤ら ¹²⁾	CS+他	125(?)	/	/	40 [#]	4.1	4.8	1.4%(/), /
大西ら ¹³⁾	CS+他	63(54/9)	64.5 ^{**}	/	53.5 [*]	/	16.7 [*]	2.9%*(/), /

B. 治療群—抗血小板療法

山之内ら ¹⁵⁾	CS	56		ASA ^a		5.4	10.8	/
	CS, 他	74(49/25)	71.8±7.0	ASA ^a (^a 630mg/d~930mg, 2/w)	19.9 [#]	4.9	12.2	4.1%(0.8%), 4.9%
東儀ら ¹⁷⁾	CS	37		SC	21.6±11.1	0		
	CS, 他	58(42/16)	60~69	SC	20.1±11.1	1.0	7.2	0%(0%), 0%
	CS	39		SC+ASA ^b	20.9±10.92	0	5.9	
	CS+他	49(37/12)	50~59	SC+ASA ^b (^b 200~750mg/d~750mg/2/w)	20.0±11.3	0	6.1	0%(0%), 2episode/49
東海林ら ¹¹⁾	CS	108(66/42)	66 [#]	ASA 0.25~1.5/d	30 [#]	5.6	/	1.9%/30m(0%), /
	CS+他	199(132/67)	66 [#]	T 200~300mg/d	30 [#]	3.6	/	0.5%/30m(0%), /
伊藤ら ⁵⁾	CS	39(27/12)	68.1 [#]	ASA 10~50mg/d T 100~400mg/d	15.6 [#]	6.3	/	0%(0%), 5.9%
鈴木ら ¹⁶⁾	CS	42		ASA(660mg/d-	30 [#]	1.9	6.5	/
	CS+他	76(56/20)	59±10	ASA 160mg/2d)	31 [#]	1.0	5.5	0.5%(/), 1.0%
伊藤ら ¹²⁾	CS+他	105(?)	/	ASA /	34.4 [#]	1.7	2.0	0%(?), /
大西ら ¹³⁾	CS+他	70(58/12)	63 ^{**}	ASA(500mg, 2/w)	43.4 ^{**}	/	4.8 [*]	2.8%*(/), /
著者ら	CS	75(46/29)		ASA+T 本文参照	23.1±19.3	2.08	3.46	0.7%(0), 2.2%
	CS+他	86(53/33)	68.6 [#]	ASA+T	22.0±18.1	1.90	3.18	0.6%(0), 2.4%

C. 治療群—抗凝固療法

山之内ら ¹⁵⁾	CS, 他	27(19/8)	71.6±7.3	Warfarin	24.7 [#]	5.4	7.2	1.8(1.8), 1.8(3.6)
	CS	22		Warfarin	24.7 [#]	6.6	6.6	

CS: 完全脳梗塞, CT: 脳血栓, 他: TIA, RIND, #: 平均あるいは中央値, *: 男女別値より計算値

本邦の抗血小板療法あるいは抗凝固療法使用群での成績(表 3-B, C) から, 脳梗塞例の年間脳梗塞再発率(脳梗塞と TIA の再発率) をみると, 山之内ら¹⁵⁾ の 5.4 (10.8) %, 伊藤ら⁵⁾ の 6.3 %, 東海林ら¹⁰⁾ の 5.6 %, 鈴木ら¹⁶⁾ の 1.9 (6.5) %, 伊藤ら¹²⁾ の 1.7 (2.0) % 程度である. 東儀ら¹⁷⁾ の例外的な成績では脳梗塞の再発に限れば 0 % であるが, TIA の形での再発を加えると 5.9 % (cerocral+ASA 群), 7.2 % (cerocral 群) と上昇する. 同様に疾患および再発率に TIA, RIND を加えた場合の成績は, 山之内ら¹⁵⁾ の 12.2 %, 鈴木ら¹⁶⁾ の 5.5 %, 伊藤ら¹²⁾ の 2.0 %, 大西ら¹³⁾ の 4.8 % である. これらのうち, 東儀ら¹⁷⁾, 伊藤ら⁵⁾, 鈴木ら¹⁶⁾ の成績は症例が 50 例に満たない不十分な検討と言わざるを得ない. TIA のみでは村上ら¹⁸⁾ の 30.5 %, TIA/RIND では山之内ら¹⁵⁾ の 16.8 % と高率になる. まとめとして, 今回の我々の成績は従来の治療群のそれに少なくとも同等か多少はより有効である可能性があると考えられる. なお症例数, 期間は十分でなく, 今後検討を継続したい.

抗血小板療法に伴う出血の危険性は一部に強く危く⁶⁾ 19) されており, 出血が必ずしも血小板機能の低下例に見られないことが指摘されている. 第一報⁴⁾ で出血の問題に触れたが, 今回の成績でも, 致命的なものではなく, 死亡はなかった. 脳出血が 1 例に観察されたが, 軽症で軽快した. これらは, 我々の使用法で, 2 種類の強力な機能抑制剤を使用しているにもかかわらず, 血小板機能の抑制が過度でないことを示していると考えたい.

なお本研究の一部は新潟県労働衛生協会医学研究助成金による.

参 考 文 献

- 1) **Antiplatelet trial' collaboration:** Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. *Br. Med. J.*, **296**: 320~331, 1988.
- 2) **Gent, M., Blakely, J.A., Easton, J.D., Ellis, D.J., Hachinski, V.C., Harbison, J.W., Panak, E., Roberts, R.S., Sicurella, J., Turpie, A.G.G. and CATS group:** The canadian american ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, **1**: 1215~1220, 1989.
- 3) **Kelton, J.G.:** Antithrombotic therapy in coronary artery disease and other thrombotic disorders.

In (ed by Colman RW et al.) Hemostasis and thrombosis-Basic principles and clinical practise. JB Lippincott Co., Philadelphia, 1982 p. 1068~1081.

- 4) 服部 見, 長山礼三, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡部透, 本間義章, 飯泉俊雄, 栗林和敏, 矢沢良光: 血栓予防のためのアスピリン・チクロピデン併用・患者別コントロールによる抗血小板療法の研究. 第一報 多施設での臨床応用における問題点と出血傾向. *新潟医学会雑誌*, **101**: 642~649, 1987.
- 5) 伊藤粹子, 真田えい, 小田勇司, 渡部 透, 滝沢慎一郎, 服部 見: 脳梗塞の再発予防効果に対する抗血小板剤と抗凝固剤の検討について. *新潟医学会誌*, **100**: 201~203, 1986.
- 6) **The steering committee of the physicians' health study research group:** Preliminary report; Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N. Engl. J. Med.*, **318**: 262~264, 1988.
- 7) 輪田順一, 上田一雄, 尾前照雄: 脳梗塞例の長期予後と再発作—久山町18年間の追跡調査—. *脳卒中*, **5**: 124~130, 1983.
- 8) **The ESPS group:** The european stroke prevention study (ESPS). Princial end-points. *Lancet*, **2**: 1351~1354, 1987.
- 9) 平井俊策: 脳血管障害. *脈管学*, **24**: 279~283, 1984.
- 10) 東海林幹夫, 針谷康夫, 岡本幸市, 平井俊作, 高玉真光: 虚血性脳血管障害における再発例の検討—主に抗血小板薬使用例の解析. *脳卒中*, **9**: 246~2153, 1987.
- 11) 西丸雄也, 尾前照雄: 脳血栓の死亡と再発—151例の3年間の追跡調査—. *日老医学会誌*, **9**: 42~50, 1972.
- 12) 伊藤栄一, 池田 隆, 浅野康彦: 一次予防と二次予防. *臨床と研究*, **62**: 3541~3549, 1985.
- 13) 大西洋司, 小池亮子, 宮下光太郎, 星 充: 虚血性脳血管障害にたいするアスピリン療法の検討. *神経内科*, **27**: 42~46, 1987.
- 14) **Gent, M., Blakely, J.A., Hachinski, V., Roberts, R.S., Barnett, H.J.M., Bayer, N.H., Carruthers, S.G., Collins, S.M., Gawel, M.G., Girouz-Klimek, M., Hopkins, M., Jain, P., Lamy, M., Meloche, J.P., Saerens, E., Sicurella, J. and Turpie, A.G.G.:** A secondary

- prevention, randomized trial of suloctidil in patients with a recent history of thromboembolic stroke. *Stroke*, **16**: 416~424, 1985.
- 15) 山之内博, 名倉博史, 東儀英夫, 内山伸治, 松田保: 虚血性脳疾患例 (TIA, RIND, 脳梗塞) に対する抗凝療法とアスピリン治療の予防効果の比較. *神経内科*, **18**: 373~382, 1983.
- 16) 鈴木啓二, 水野美邦, 新島純子, 吉田充男, 安達真二, 芳賀 徹: 虚血性脳血管障害における aspirin の投与の検討. *日内会誌*, **72**: 1547~1552, 1983.
- 17) 東儀英夫, 他: 虚血性脳疾患の再発防止に対するスピリンの効果—酒石酸インフェンプロジルの単独投与およびアスピリンとの併用投与の比較—. *Geriat. Med.*, **24**: 1453~1463, 1986.
- 18) 村上元孝, 豊島康夫, 尾前照雄, 後藤文雄, 田崎義昭, 大友英一, 伊形昭弘, 東儀英夫, 松田 保, 石橋貞彦, 海老原昭夫: 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果—12カ月投与, 二重盲検試験による比較検討—. *医学のあゆみ*, **127**: 950~971, 1983.
- 19) 長島 勝, 湯浅龍彦, 佐々木幹雄: チクロピジンによる慢性期脳梗塞患者の治療の問題点. *神経内科治療*, **3**: 37~39, 1985.
- (平成元年9月12日受付)
-