

7) 当院における10年間のアスピリン・チクロピジン療法の成績

新潟南病院内科 大西 昌之・伊藤 粹子
 真田 えい・小田 勇司
 笠原 紳・渡部 透
 新潟大学脳外科 高橋 英明

Studies of Low-dose Aspirin and Ticlopidine on the
 Prevention of Ischemic Cerebrovascular
 Disease in Niigata Minami Hospital

Masayuki OHNISHI, Suiko ITO, Ei SANADA, Yuji ODA,
 Shin KASAHARA and Toru WATANABE

Department of Internal Medicine, Niigata Minami Hospital

Hideaki TAKAHASHI

*Department of Neurosurgery,
 Brain Research Institute, Niigata University*

We have studied antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease for the prevention of ischemic stroke since 1978. Ninety-six patients, 10 with transient ischemic attack or reversible ischemic neurological deficit and 86 with cerebral infarction, were treated with low-dose aspirin and ticlopidine hydrochloride for the control of platelet aggregation.

Ten patients had stroke recurrence at a rate of 2.7% per year. Five patients had bleeding: 3 involving alimentary tract hemorrhage, one had hemoptysis and one had a subdural hematoma. Two patients died of pneumonia. There were no significant differences regarding sex, age, or lesion sites.

We conclude that low-dose aspirin and ticlopidine was effective in preventing ischemic cerebrovascular attacks.

Key words: antiplatelet therapy, low-dose aspirin, ticlopidine, ischemic cerebrovascular disease

Reprint requests to: Masayuki OHNISHI,
 Department of Internal Medicine, Niigata
 Minami Hospital, Niigata City, 951,
 JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市女池神明1-7-1
 新潟南病院内科

大西昌之

はじめに

虚血性脳血管疾患の再発の予防法として抗血小板療法が試みられ、その効果が認められている。抗血小板剤としてはアスピリンやチクロピジンが効果があり、単独使用による優れた有効性が報告されている^{1)~4)}。しかし、両者の併用投与による効果については未だ報告が少なく、その使用量も少量から比較的大量まで幅広い。われわれは微量のアスピリンとチクロピジンの併用療法について早い時期から取り組んできたが⁵⁾⁶⁾、この10年余りの間に経験した症例について、包括的にその成績を報告する。

対 象

症状および理学所見と脳の CT 所見から虚血性脳血管疾患と診断され、アスピリンとチクロピジンの併用あるいはそれぞれの単独投与を受けた96例を対象とした。性別は男67例、女29例で、診断は脳血栓および脳塞栓を含めた完成型脳梗塞が男59例、女27例、RIND (reversible ischemic neurological deficit) が男1例のみ、TIA (transient ischemic attack) が男7例、女2例であった。発症時の年齢は男36~87才(平均62.3±11.0才)、女54~83才(平均70.0±8.6才)であった。治療観察期間は男6カ月~12年6カ月(中央値4年6カ月)、女9カ月~6年6カ月(中央値3年1カ月)で全症例を含めた平均観察期間は4年4カ月であった。

合併疾患としては糖尿病が男4/67例(6.0%)、女4/29例(13.8%)、心房細動が男13/67例(19.4%)、女1/29例(3.4%)、両疾患の合併が男4/67例(6.0%)であった。

結 果

1. 薬剤投与量

アスピリン (ASA) およびチクロピジン (T) の投与量を表 1 に示す。同一例で血小板凝集能に応じて投与量を変更している症例があるため、投与の組合せは208組であった。アスピリンの投与量は20~40 mg/日の例が多く、チクロピジンは100~200 mg/日の例が多かった。5例でワーファリンを併用していた。

2. 血小板凝集能

患者血液より PRP (多血小板血漿) を分離し、血小板数を $3 \times 10^5/\mu\text{l}$ に調整して ADP 10 μM , Collagen 2 $\mu\text{g/ml}$, アラキドン酸 2 mM を凝集剤としてそれぞれ加え、最大凝集率を測定した。ADP 凝集は40%前後を抑制目標として ASA と T の投与量を増減したが、

表 1 Aspirin (ASA) および Ticlopidine (T) の投与量 (mg/day)

ASA \ T	0	50	100	150	200	300	400	TOTAL
0			4		10	2		16
5			1		1			2
10		1	15		11	1		28
15			1	1	1	1		4
20	3		9		15	5		32
25					1			1
30	16		6		35	20		77
40	1		1		4	5		11
50	12				11	5	1	29
70	1				3	1		5
81			1		1			2
100					1			1
TOTAL	33	1	38	1	94	40	1	208

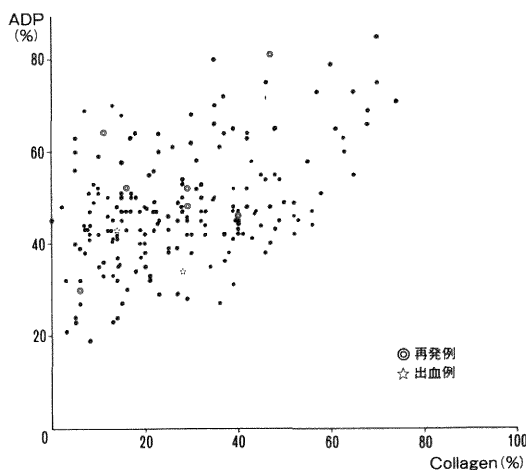


図 1 血小板凝集能 (ADP 10 μM , Collagen 2 $\mu\text{g/ml}$)

多くは30~50%の範囲内にあり良好に抑制されていた(図1)。Collagen 凝集は20%前後を抑制目標としたが、5~50%の範囲に広く分布しており(図1)、ADP 凝集よりは抑制のコントロールが難しいと考えられた。データは示さないが、アラキドン酸凝集はほとんどの例で0~10%に抑制されていた。

3. 再発および死亡

RIND および TIA も含めた虚血性脳血管疾患の再発は男8/67例(11.9%)、女2/29例(6.9%)にみら

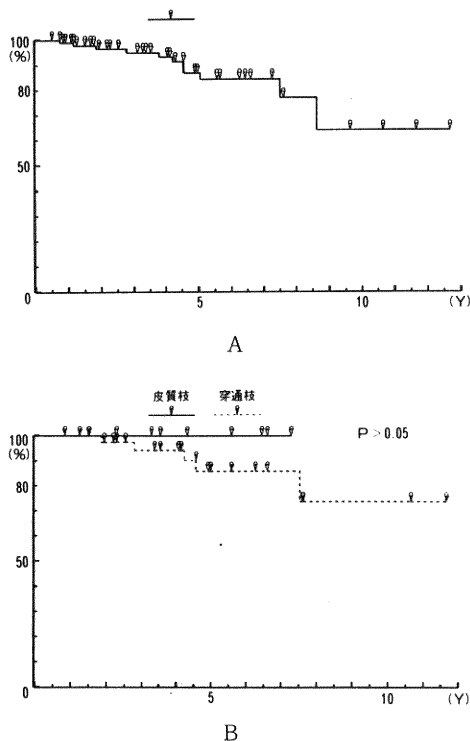


図2 reattack free survival curve (RFSC)
A: 全症例
B: 皮質枝領域および穿通枝領域

れ、複数回の再発も含めた年間再発率は2.7%であった。再発前の6カ月以内に血小板凝集能を検索し得た症例では、凝集率は多くは抑制目標内にあり(図1)、抑制のコントロール不良による再発は少ないと考えられた。死亡は男2例でいずれも肺炎を合併しての感染症死であり、脳出血を含む出血死はなかった。

4. 出血性合併症

著明な出血を伴った症例は男3/67例(4.5%)、女2/29例(6.9%)であり、消化管出血が3例、咯血が1例、転倒後の硬膜下血腫が1例であった。消化管出血のうちの1例はワーファリン併用例であった。

出血の前6カ月以内に血小板凝集能を検索していた症例では、凝集率はいずれも抑制目標内にあり(図1)、抑制が行き過ぎのために出血した例は少ないと考えられた。

5. 予後決定因子

再発に関連する要素として、①性別、②発症時の年齢、③梗塞部位の血管域についてKaplan-Meierの方

法を用いて検討した。すなわち、RINDおよびTIAを含む虚血性脳血管疾患の再発を起した時点を観察終了とした。他院への転院および治療中断、他の治療法への変更は、その時点まで観察中としてreattack free survival curve (RFSC)を作成した。

図2-Aは全症例のRFSCである。再発を起した10例中8例は5年以内の再発であった。再発例数が少なかったため、50% attack free survivalの期間をもとめることはできなかった。

① 男女の性差による再発には有意の差はなかった。
② 発症時の年齢について60才未満、60~69才、70才以上の3群に分けて検討した。60才未満は32例、60~69才は28例、70才以上は36例と、各群の間に症例数の大きな差はなかったが、各群間にはそれぞれ再発について有意の差はなかった。

③ 脳のCT所見について再調査し、梗塞血管域を皮質枝領域と穿通枝領域に区分して検討した。皮質枝は男7例、女5例の計12例、穿通枝は男29例、女15例の計44例であり、両枝におよぶ多発性の梗塞は男4例、女2例の計6例であった。RIND、TIAをはじめとする梗塞巣の明らかでないもの、脳梗塞ではあるがCTの再調査が不能でかつCT所見の明確なスケッチのないものを不明としたが、男27例、女7例の計34例であった。図2-Bに皮質枝領域と穿通枝領域についてのRFSCを示すが、皮質枝の12例では再発がみられなかった。症例数が少ないこともあり、皮質枝と穿通枝との間で有意の差はなかった。

考 案

虚血性脳血管疾患の再発予防に対する抗血小板療法では、年間再発率が2~6%との報告が多い¹⁾⁷⁾⁻¹⁰⁾。われわれの微量アスピリンおよびチクロピジン療法の成績では、年間再発率はRIND、TIAの非完成型脳梗塞を含めても2.7%と低率であった。これは、治療途中で転院あるいは治療の中断のために追跡不能となった症例が含まれているために、再発例が少なくなった可能性を考慮に入れてもかなり良好な成績といえる。

今回の検討では、微量アスピリンとチクロピジンの併用例のみならず、それぞれの単独投与例およびワーファリン併用例(5例)も対象に含めてこの10年の成績を報告した。

微量アスピリンとチクロピジンの併用療法は、①それぞれの単独療法に比較して有効性が優れているか、②脳血栓例と脳塞栓例で有効性が異なるか、③ワーファ

リン使用例との差はあるか、④ アスピリンとチクロピジンの至適投与量はどのくらいか、⑤ 血小板凝集能を指標として投与量を変更することがどの程度臨床的に意義があるか、など今後明らかにすべき問題点は多いと考えられる。

現在、県内で微量アスピリンとチクロピジンの併用療法の研究が進行中であり、その成果が期待されるところであるが、自験例もさらに積み重ねて、問題点を1つ1つ詳細に検討していきたいと考えている。

参考文献

- 1) 大西洋司, 小池亮子, 宮下光太郎, 星 允: 虚血性脳血管障害に対するアスピリン療法の検討. 神経内科, 27: 42~46, 1987.
- 2) 東海林幹夫, 針谷康夫, 岡本幸市, 平井俊策, 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分析—. 脳卒中, 9: 246~253, 1987.
- 3) Gent, M., Blakely, J.A., Easton, J.D., Ellis, D.J., Hachinski, V., Harbison, J.W., Panak, E., Roberts, R.S., Sicurella, J., Turpie, A.G.G. and the CATS group: The canadian american ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet, 1: 1215~1220, 1989.
- 4) Hass, W.K., Easton, J.D., Adams, H.P., Pryse-Phillips, W., Molony, B.A., Anderson, S., Kamm, B., for the TASS group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N. Engl. J. Med., 321: 501~507, 1989.
- 5) 伊藤稔子, 真田えい, 小田勇司, 渡部 透, 滝沢慎一郎, 服部 晃: 脳梗塞の再発予防効果に対する抗血小板剤と凝固剤の比較検討について. 新潟医学会誌, 100: 201~203, 1986.
- 6) 服部 晃, 長山礼三, 柴田 昭, 伊藤稔子, 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・チクロピジン併用・患者別コントロールによる抗血小板療法の研究, 101: 642~649, 1987.
- 7) 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) に対する抗凝固療法とアスピリン治療の予防効果の比較と合併症. 神経内科, 18: 373~382, 1983.
- 8) 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 投与法の検討. 日内会誌: 1547~1552, 1983.
- 9) 伊藤栄一, 池田 隆, 浅野康彦: 一次予防と二次予防. 臨床研究, 62: 3541~3549, 1985.
- 10) 服部 晃, 布施一郎, 帯刀 亘, 柴田 昭, 伊藤稔子, 渡部 透, 真田えい, 小田勇司, 滝沢慎一郎, 矢沢良光, 本間義章, 飯泉俊雄, 栗林和敏: 微量アスピリン・チクロピジン併用・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—新潟医学会誌, 104: 381~386, 1990.