

8) 脳血栓に対する抗血小板療法の功罪
—凝集能コントロール別群間比較—

佐渡総合病院 本間 義章

Clinical Effect of Antiplatelet Therapy for Cerebral Thrombosis
—Comparison of Two Groups with Different
Control of Aggregability—

Yoshiaki HOMMA

Department of Neurology, Sado General Hospital

Low dose aspirin and ticlopidine therapy were prepared for second prevention of cerebral thrombosis, studying its clinical effects. Perforating branch infarction and main trunk or cortical branch infarction with platelet hyperaggregability were listed within 6 months from the onset. Platelet hyperaggregability of those who have a risk of bleeding (peptic ulcer, uncontrollable hypertension, unruptured cerebral aneurysm etc) were remained within normal range. ("normalized" group) 16 reattacks were observed from "normalized" group composed of 130 cases during average 30.1 months. (annual recurrence 4.9%) No reattack was observed from "lowered" group composed of 43 cases during average 27.8 months. Bleeding troubles happened in 3.0% of "normalized" group and 4.1% of "lowered" group annually. (NS) For the purpose of second prevention of cerebral thrombosis, platelet hyperaggregability should be not only normalized but lowered below the normal range. Bleeding troubles were not increased in the "lowered" group because of elimination of the patient having a risk factor.

Key words: Antiplatelet therapy, Cerebral thrombosis.

要 旨

脳血栓の再発防止に微量アスピリン・チクロピジン併用療法を行いその功罪を検討した。発症後6カ月以内に血小板凝集能が亢進していた穿通枝血栓と主幹動脈皮質枝血栓を対象とした。出血事故のリスクを有する症例(消化性潰瘍の既往, コントロール困難な高血圧, 未破

裂脳動脈瘤など)では血小板凝集能の抑制を正常域にとどめた。(正常化群)正常化群130例からは30.1カ月に16例が再発した。(年間再発率4.9%)低下群43例からは27.8カ月間に再発はみられなかった。出血事故は正常化群で年間3.0%に, 低下群で4.1%にみられた。(NS)脳血栓の再発防止のためには血小板凝集能を正常域に是正するととどまらず低下させることが望ましいが,

Reprint requests to: Yoshiaki HOMMA,
Sado General Hospital, 113 Chigusa,
Sadogun Niigataken, 952-12, JAPAN.

別刷請求先:

〒952-12 新潟県佐渡郡金井町大字千種113
佐渡総合病院

本間 義章

出血事故に結びつくようなリスクを持っていないことを条件とすべきであろう。

はじめに

脳血栓発症の危険因子として高血圧、糖尿病、高脂血症などと共に血小板凝集能の亢進があげられている。脳血栓再発防止のため、それらの危険因子の除去が有用であることは論を俟たない。血小板凝集能の亢進に対しては抗血小板療法が行われるが、その方法については未だ定説がない。亢進した血小板凝集能を正常域に是正するだけでよいのか、低下域にまで抑制するべきなのかについても未だ報告がない。抗血小板療法は出血事故と表裏一体であり、凝集能の抑制がどれ程のリスクを負うことになるのかは明らかにされなければならない。著者は微量アスピリン・チクロピジン併用療法により、血小板凝集能正常化目標群と低下目標群とを設定し、prospective study を行い、その再発防止効果と出血事故の発生頻度とを比較観察したので報告する。

対象と方法

対象は1983年から1990年までに佐渡総合病院に入院した新鮮な脳血栓のうち穿通枝または主幹動脈皮質枝血栓として明らかなもので、危険因子として血小板凝集能の亢進があり、かつ本療法に患者の同意のえられた173例である。抗血小板療法は微量アスピリンとチクロピジンの併用または単独により、個々の患者の亢進した凝集能を目標域に入るように投与量を調整して行った。

抗血小板療法の開始は、発病（再発を含む）から6カ月以内とした。診断確定のためにCT スキャンは全例に、一部に脳血管撮影を施行した。

怠薬、転医、転科、Event（完全型脳梗塞、心筋梗塞、出血事故）、副作用（肝障害、薬疹）にて観察終了とした。TIA、痙攣、椎骨脳底動脈不全、狭心症は無視して観察を続けた。

血小板凝集能の測定は、多血小板血漿にADP 10 μM および 1.0 μM、コラーゲン 2.0 μg/ml および 0.5 μg/ml の凝集惹起物質を加えて、通常の凝集計にて10分間、透光度を観察しその最大凝集率をもって示した。

対象を2群に分けた。血小板凝集能正常化目標群（以下正常化群とよぶ）とは、1.0 μM ADP 凝集および 0.5 μg/ml コラーゲン凝集が50%を超えず、かつ両者の高濃度凝集を50%以下にさせない範囲をコントロール目標におく群で、男74例、女56例、計130例からなり、平均年齢 70.0 ± 10.6 歳、平均観察期間は 30.1 カ月であった。

表 1 凝集能正常化群の背景（凝集能を低下させられなかった理由）

1. 血圧のコントロール不十分
2. 容易に出血傾向（紫斑、鼻出血）
3. 脳出血、消化性潰瘍、癌、痔出血の既往
4. 飲酒習慣
5. 末破裂脳動脈瘤
6. 転倒の危険が大きい

凝集能低下目標群（以下低下群）は、10 μM ADP 凝集および 2.0 μg/ml コラーゲン凝集共に50~20%へ低下させることを目標とした群で、男25例、女18例、計43例、平均年齢 69.8 ± 14.1 歳、平均観察期間は 27.8 カ月であった。低下群と正常化群の間に年齢、観察期間の有意差はなかった。

個々の症例をどの群に属させるかは、本来ならアトランダムか交互にすべきであるが、出血事故のリスクを負う本治験では、表 1 に示す背景をもった症例には低下群への編入は危険と考えて行わず、正常化群とした。その結果、両群間にその数の上で大きな偏りが出たが、安全確保のためやむを得なかった。

投与薬剤 ADP 凝集のコントロールにチクロピジン 100 mg から、コラーゲン凝集のコントロールにはアスピリン 10 mg から始めて漸増した。56%の症例では両者の併用が必要であった。その他の併用薬剤については制限しなかった。

成 績

表 2 に成績をまとめて示した。正常化群 130 例からは、30.1 カ月間に16例が再発した。低下群43例からは 27.8 カ月間に再発はみられなかった。全体 173 例での年間再発率は 3.8%であった。

出血事故は正常化群で10例みられ、年間出血事故は 3.0%であった。低下群では 4 例で 4.1%であった。出血事

表 2 抗血小板療法の成績

	血小板凝集能		全体
	正常化群	低下群	
対 象	130例	43例	173例
平均投薬期間	30.1カ月	27.8カ月	29.6カ月
再 発	16例	なし	16例
年間再発率	4.9%	0%	3.8%
出 血 事 故	10例	4例	14例
年間出血事故率	3.0%	4.1%	3.3%

表3 出血事故の内容

	血小板凝集能		計
	正常化群	低下群	
上部消化管出血	4例	2例	6例
下部消化管出血	2例	1例	3例
痔出血(重症)	1例	0例	1例
鼻出血(重症)	2例	0例	2例
性器出血	0例	1例	1例
皮下出血	1例	0例	1例
脳出血	0例	0例	0例
計	10/130例	4/43例	14/173例
年間出血事故率	3.0%	4.1%	3.3%

故の内容を表3に示した。消化管出血が14例中9例にみられた。正常化群のうち1例が下部消化管出血のため死亡した。脳出血例は両群ともみられなかった。

考 案

脳血栓の再発防止のために抗血小板剤が有用であることは、ESPS¹⁾やCATS²⁾で証明されたと考えてよい。しかしその使用薬剤、投与量、対象症例、観察期間についてはどうあるべきか結論が出ていない。高橋ら³⁾、伊藤ら⁴⁾は微量アスピリン・チクロピジン併用療法により、血小板凝集能を一定レベルまで下げることで再発防止を計り、服部ら⁵⁾はその規模を拡大して行い、年間再発率として2.08%というよい成績をえた。

脳梗塞には種々の病型が知られているが、脇ら⁶⁾は心源性塞栓や低灌流による脳梗塞では、血小板の関与が少いことを明らかにした。このことから抗血小板療法は脳梗塞の病型を選んで行われなければならない。脳血栓の再発には血小板機能の関与しない症例があるのは当然であるが、中富と飯野⁷⁾は血小板凝集能の亢進していない群に抗血小板剤を投与し、再発防止に無意味であることを報告した。著者の対象はすべて凝集能の亢進していた症例であり、このような対象の設定は本研究が初めてである。

どの時点で抗血小板療法を始めるかは、その成績に大きな影響を与える。脳血栓の再発は初発から年月が経つほど発生率が減少するからである。本研究では一応6カ月以内と規定したが、殆んどは発症後1カ月頃にスタートしている。抗血小板療法をいつ迄続けるべきかは理論的には自然再発率と出血事故率が並んだ時点と思われるが、未だそのような研究は行われていない。長期投与の経験の蓄積に待たねばなるまい。

非可逆性抗血小板剤であるアスピリンとチクロピジンには現在、拮抗薬がないので、出血事故は往々にして重篤となる。アスピリンは容易に消化器症状の副作用を出すことから、少量であることが望ましい。またアスピリンジレンマを回避するためにも微量アスピリンでなければならぬ。

結 論

脳血栓の再発防止の目的で微量アスピリン・チクロピジン併用療法を行い、その功罪を検討した。

1. 血小板凝集能亢進状態を正常域に是正した群130例からは、平均30.1カ月間に16例の完成型の脳血栓の再発をみた。(年間再発率4.9%)凝集能を低下させた群43例からは平均27.8カ月間に再発はみられなかった。
2. 出血事故は正常化群でも年間3.0%にみられ、低下群では4.1%にみられた。消化管出血が主なものであり、脳出血はみられなかった。

おわりに

脳血栓の再発防止のためには血小板凝集能を正常域に是正するに止まらず、低下させることが望ましいが、その適応には慎重な配慮が必要であろう。

参 考 文 献

- 1) The ESPS group.: The european stroke prevention study (ESPS). Lancet, 2: 1351~1354, 1987.
- 2) Gent, M., Blakely, J.A., Easton, J.D., Ellis, D.J., Hachinski, V.C., Harbison, J.W., Panak, E., Roberts, R.S., Sicarella, J., Turpie, A.G.G. and CATS group.: The canadian american ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet, 1: 1215~1220, 1989.
- 3) 高橋壮一郎, 荒井典弘, 鈴木正博, 外山 孚, 渡辺正雄: 脳血栓各病期における血小板機能動態とその臨床的意義. 新潟医学会誌, 99: 644~647, 1985.
- 4) 伊藤粹子, 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.
- 5) 服部 晃, 布施一郎, 帯刀 亘, 柴田 昭, 伊藤粹子, 渡部 透, 真田えい, 小田勇司, 滝沢慎一郎, 矢沢光良, 本間義章, 飯泉俊雄, 栗林和敬: 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.
- 6) 脇理一郎, 岡田 靖, 田代幹夫, 宮下孟士, 山口武典: 脳梗塞急性期の血小板機能—血漿 β -Thromboglobulin 値による病型別検討—. 脳卒中, **9**: 433~438, 1987.
- 7) 中富康夫, 飯野耕三: 脳梗塞再発と血小板凝集能—抗血小板剤の予防効果について—. 第12回日本脳卒中学会総会 (抄), 1987.
-