
原 著

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

第一報 多施設での臨床応用における問題点と出血傾向

新潟大学第一内科

服部 晃・長山 礼三・柴田 昭

新潟南病院

伊藤 粹子・渡部 透

厚生連佐渡病院 本 間 義 明

県立吉田病院 飯 泉 俊 雄

聖園病院 栗 林 和 敏

新潟こばり病院 矢 沢 良 光

Study on an antiplatelet therapy inducing moderate aggregation inhibition
in each patient by a combination of aspirin and ticlopidine
1st report: Problems in clinical application in multiple hospitals and
hemorrhagic side effect

Akira HATTORI, Reizo NAGAYAMA and Akira SHIBATA

The 1st Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

Suiko ITOH and Tohru WATANABE

Niigata Minami Hospital

Yoshiaki HONMA

Kouseiren Sado Sogo Hospital

Print requests to: Akira HATTORI,
The 1st Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
754 Asahimachi 1 bancho, Niigata-shi,
Niigata, 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

Toshio IHZUMI

Yoshida Prefectural Hospital

Kazutoshi KURIBAYASHI

Misono Hospital

Yoshimitsu YAZAWA

Niigata Kobari Hospital

In order to evaluate antiplatelet therapy in which platelet aggregation was moderately reduced (to MAR 50-30% by ADP 10 μ M and to MAR 50-30% by collagen 2 μ g/ml) in each patient by a combination of aspirin (ASA) and ticlopidine (T), 27 patients with various thrombotic episodes or symptoms were analysed in 6 hospitals near Niigata city. Such moderate inhibition was achieved in 14 patients most often by a combination of ASA 20mg/day and T 200mg/day although the doses were considerably varied among the patients. Reasons and problems prohibiting such platelet function modulation were analysed. These included financial problem for repeated examinations, laboratory capacity, intensive fear of doctors for hemorrhage of especially out patients and poor understanding of doctors of this protocol.

No thrombotic episodes were found in all patients during average 7.1 months of observation. Hemorrhagic episodes including bleeding from gastric linear ulcer in a patient occurred, but no severe clinical problems such as cerebral hemorrhage and death were observed.

In conclusion, this protocol can be applicable to patients with thrombotic episodes for evaluation of prevention of thrombosis.

Key words: Antiplatelet therapy, Aspirin, Ticlopidine, Thrombosis
抗血小板療法, アスピリン, チクロピジン, 血栓症

要 約

アスピリン(10mg/日より増量)とチクロピジン(100mg/日より増量)を併用し、症例毎に凝集率をADP 10 μ Mで55-30%, Collagen 2 μ g/mlで50-30%に抑える抗血小板療法を6施設の血栓性患者の予防治療に応用し、本療法の応用の問題点、出血の副作用についてまとめた。治療目標域への薬剤のコントロールは27例中14例で達成された。その時の量はアスピリン20mg/日、チクロピジン200mg/日が多かった。達成されなかった理由は症例の薬剤に対する感受性の低下、自覚症状のない患者から協力を得る困難性、検査体制の不備、また主治医の患者の経済負担の増加に対する配慮などがあり、

早期の中断の理由には転院、診断名変更、また主治医や外来患者の出血に対する恐れなどがあった。観察期間は平均7.1ヶ月で全例に血栓症の発生は見られなかった。出血の副作用は目標域に達した症例では1例の咯血の既往のある慢性気管支拡張症の患者に咯血が見られたが薬剤中止により消失した。目標域に達しない2例に打撲後の紫斑あるいは鼻出血が、また1例で胃潰瘍による消化管出血が見られたが、後者は潰瘍の原因となりうると思われるアスピリンは10mg/日と少量で、本療法が直接の原因とは考え難い。結論として副作用としての出血はあっても軽度で臨床上一十分対処出来、本療法は多数の患者に応用可能である。

I. はじめに

血栓性疾患の発生および再発防止は、血栓性疾患およびその死亡が増加してきた現在、癌対策と並んで、重要な医学の課題である。

血栓の発生は血管（主として動脈硬化性病変）、血流、血液（脂質あるいは血小板凝固系）の関与した複雑なものであり、現時点では、血栓準備状態あるいは血栓症には、高脂血症、喫煙などの危険因子の可及的排除、さらに血小板凝固の抑制が行なわれている。血小板機能を抑制して、血栓再発を防止する試みは、血小板の血栓症発生における重要性が認識されるとともに注目され、既に心筋梗塞、一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞、原発性血小板血症などで臨床効果が認められた。しかし他の病型やプロジェクトによっては必ずしも有効との結論が得られず¹⁾²⁾、また本療法による出血の副作用も知られている。

私達は、優れた抗血栓効果をもちながら出血の副作用の少ない抗血小板療法を模索してきた³⁻⁶⁾。

これまでの Mass study の欠点として考えられることは①抗血小板剤は多く単剤で、作用機序からみて血小板の機能抑制が一面的である。私達のこれまでの原発性血小板血症の自然凝集抑制成績⁶⁾でも、薬剤によっては *in vivo* の血栓形成に関係している機能を抑えない。②投与量が一定であり、その薬剤が患者で効いていることがチェックされていない。過量であれば出血傾向は増大するはずである。

そこで望ましい療法としては、①血小板機能を全般的に抑え、しかも②過度でなく、③効果を患者毎にチェックすることが考えられる。そのためには、④ *in vitro* の検査で効果を評価出来る薬剤を選択する必要がある。一方この方法は臨床実施上、医療側の設備、労力と患者の精神的、経済的負担を増す側面もある。

私達は以上のような新しい抗血小板療法⁷⁾を現在新潟市近郊の6施設において、抗血小板療法が必要と考えられる患者に応用しつつある。現時点で症例数、観察期間の点で、疾患別に血栓予防効果を云々するには至らないが、今回一般市中病院で応用するに当たっての、本療法の難易あるいは問題点、また出血に関する副作用などについて報告し、今後の検討の進め方について考察を加えたい。

II. 抗血小板療法のプロトコール

抗血小板剤の選択：Cyclo-oxygenase (CO) の不

可逆的阻害剤であり、主として二次凝集（放出反応）を抑制するアスピリン（ASA）と、作用機序の詳細は不明であるが、c-AMP 上昇によって血小板の機能全般を抑制するチクロピジン（T）を選んだ。後者は前者が無効の ADP 一次凝集を抑制し、両者とも *in vitro* の凝集能検査でその効果を検討出来る。

量の決定：ASA は量依存性に血小板（および血管壁）CO 活性を抑制する⁸⁾。血小板 CO のみ阻害すると考えられる、超微量療法⁴⁾⁹⁾を試み、10mg/日より増量する。T は 100mg/日より増量する。

凝集能検査：クエン酸加血から血小板多血漿を分離し、血小板を30万/cmm に調整後、血小板凝集計により、最大凝集率を測定する。

測方方式は同一で、鋼製、径1mm 長さ5mm のスターラーにより、攪拌速度は1,000rpm、セルは内径7mm 長さ50mm、必要試料 200 μ l である（一施設のみスターラー 3mm \times 4mm）。採血から測定までは1~3時間以内とした。凝集剤は ADP (A) 10 μ M（最終濃度）と Collagen (C) 2 μ g/ml を用いた。正常域は A 76.1 \pm 6.7 (SD)%、C 62.0 \pm 18.0% である。

凝集抑制目標域：各種血小板機能異常症、特に血小板放出機構異常症および原発性血小板血症の出血傾向とその凝集態度⁶⁾¹⁰⁾および、これまでの ASA-T 療法⁷⁾の経験から、ADP 55-30%、C 50-30% に抑えることを目標にした。この目標域には理論的な根拠はないが、この程度の抑制では日常生活で殆ど出血傾向は生じないと考えられる。

目標に至る方式としては、原則として ASA 10mg/日、T 1000mg/日より投与を開始し、薬効が十分出現する1週間を経過してから凝集能を調べ ADP 凝集能が目標域より高いときには T を増量し、C 凝集能が高いときには ASA を増量する。

明らかな出血性素因、出血源あるいはコントロール出来ない高血圧がある等、抗血小板療法に不適当と考えられる患者は除く。

III. 観察方法

厚生連佐渡病院神経内科、新潟南病院内科、聖園病院内科、新潟こばり病院内科、県立吉田病院内科および新潟大学第一内科における入院あるいは外来通院患者を対象とした。併用薬剤としては、他の強力な抗血小板剤、抗凝固剤は禁止した。軽微な血小板機能抑制効果が知られるが疾患治療に欠かせない薬剤（例えば Ca 拮抗剤、ロコルナルなど血管拡張剤）は使用を認め、記録にと

どめた。また使用前（前）および抗血小板効果が十分発揮された時期（開始後）に出血時間、血漿β-トロンボグロブリンなどを測定して参考データとした。また検血、検便、検尿、肝機能検査を行なった。出血のエピソードは記載し、必要により薬剤を中止した。場合によりさらに血小板輸注を行なうべく、新潟大学第一内科に体制を作った。

IV. 症 例

主治医が抗血小板療法の適応があると考えた、脳梗塞19 (TIA 4, RIND1を含む)、閉塞性動脈硬化症3、心筋梗塞3、脳循環不全1、頸動脈狭窄1、僧帽弁閉鎖不全1計27例。男15、女12、年齢は52~84才。診断時の合併症は高血圧11、糖尿病6、高脂血症4、動脈硬化症2、尿路感染症2、心房細動2、関節リウマチ1、気管支拡張症1であった。なお上記主疾患の発症又は診断から本治療開始迄の期間は、1ヶ月以内3、1~6ヶ月4、6ヶ月~1年以内1、1年以上19例と安定した時期の症例が多かった。

V. 成 績

1) 血小板機能抑制

開始前、抗血小板剤非使用の20例は、A 69.5±18.4%、C 75.8±11.1%、大部分は正常域にあった。開始後A 54.7±15.7%、C 42.1±25.4% (n=25)に低下した(表1A)。目標域に達した症例は14例(I群)でA 46.1±7.3%、C 25.8±10.7%であった。AあるいはCの

いずれかが目標域に達した症例は7例(II群)、いずれも達しなかった症例は5例(III群)、不明(検査無し)1(IV群)であった。一方I群中凝集率が目標域以下に抑制されたのはADP 20~30% 1、あるいはC 10%以下2、10~30% 3例であったが、両方で目標域以下となった症例はなかった。

I-III群の薬剤量を調べると、図2のように、I群はASAは20mg/日、Tは200mg/日にピークがあり、症例間のばらつき(感受性の差)がかなり大きい。一方III群はASA 10mg/日、T 100mg/日といったやはり量不足の傾向があった。

各薬剤量と凝集抑制の関係を見ると図1(B, C)のようで、ASAは10mg/日ではCは前とくらべ抑制されず、20mg/日以上で抑制されるが、量依存性ははっきりしない。TはA、Cともに100mg/日では抑制されず、200mg/日で抑制された。しかし200mg/日と300mg/日では差がなかった。量依存性が明確でない理由は、薬剤本来の特性ではなく、主として効果の挙がらない症例で増量する方式のためであろう。

2. 血漿β-トロンボグロブリン

治療前36.6±11.9 (pg/ml) (n=10)が開始後26.4±9.6 (n=6)と低下(p<0.005)していた。I群についてみると、前38.4±12.8 (n=4)、後24.2±11.2 (n=4)とやはり低下(p<0.05)していた。

3. 出血時間

Duke法で前2.7±0.7 (n=13)が後3.5±1.2分、特

表1 出血症状のあった4例

患者	年齢性	診 断	治 療 前			治 療 中			出血 症状	薬剤 mg/日	対 策	転 帰
			出血時間	ADP	C	出血時間	ADP	C				
TT	79・男	閉塞性動脈硬化症 気管支拡張症 (咯血あり)	2.5分	60	75	2.0	47	28	咯血 ASA10 T 200	薬剤中止	消 失	
IS	83・女	多発性脳梗塞		93.2	95.7				消化管 出血 (胃潰瘍) ASA10 T 100	中 止	治療 →治癒	
MT	71・男	脳梗塞、高血圧	7.5	20*	65*		62	17	打撲後 の紫斑 ASA20 T 200	中 止	消 失	
KM	52・男	脳梗塞	2.0	20	91.5	2.5	24	87	鼻出血 ASA10 T 100	継 続	消 失	
正常域			Duke (~5.0)	76±7 (%)	62±18 (%)							

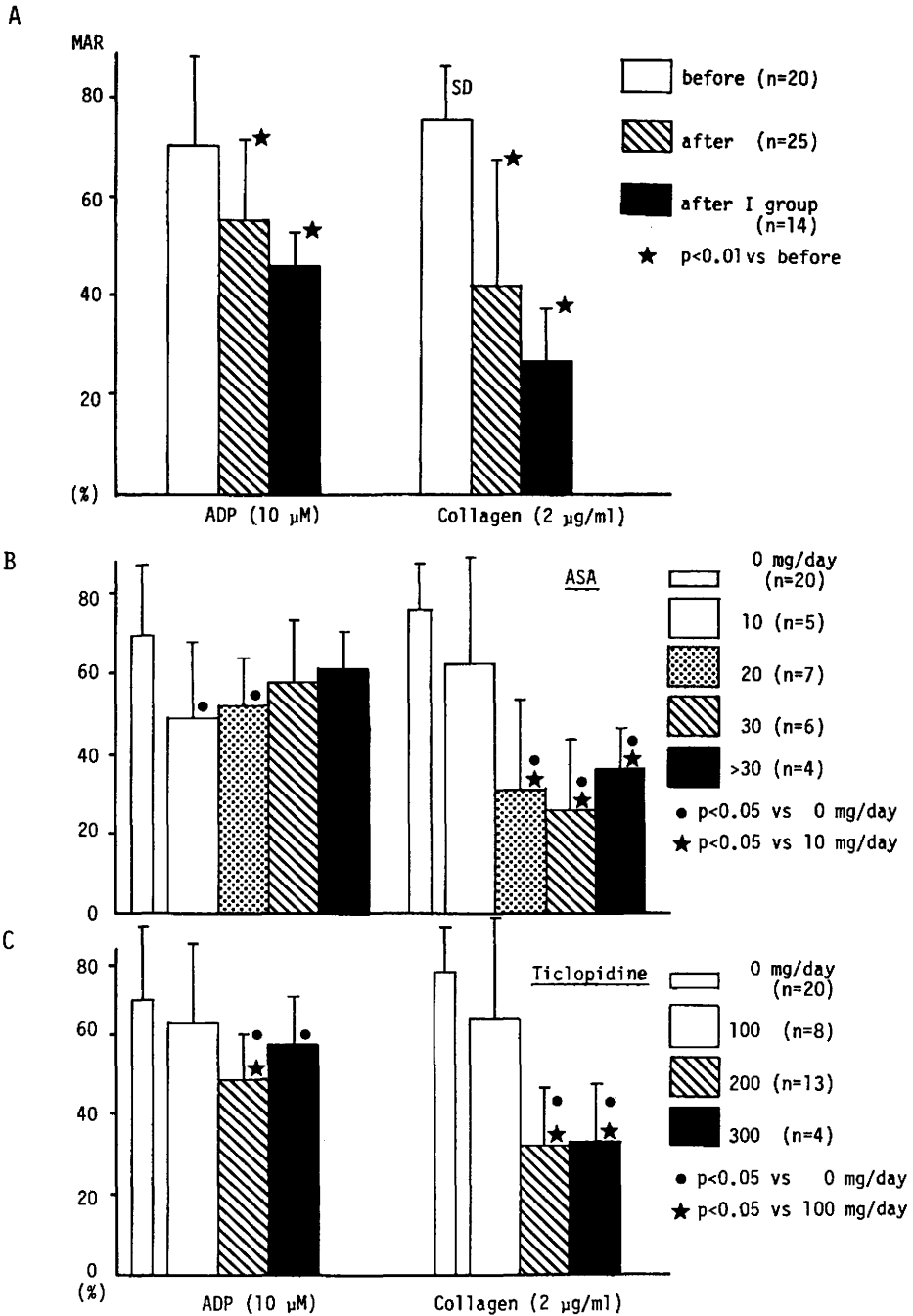


図1 本プロトコール開始前後の血小板凝集能
 A. 前後, B. ASA 量別, C. Ticlopidine 量別, 0 mg/day は開始前値を表わす。

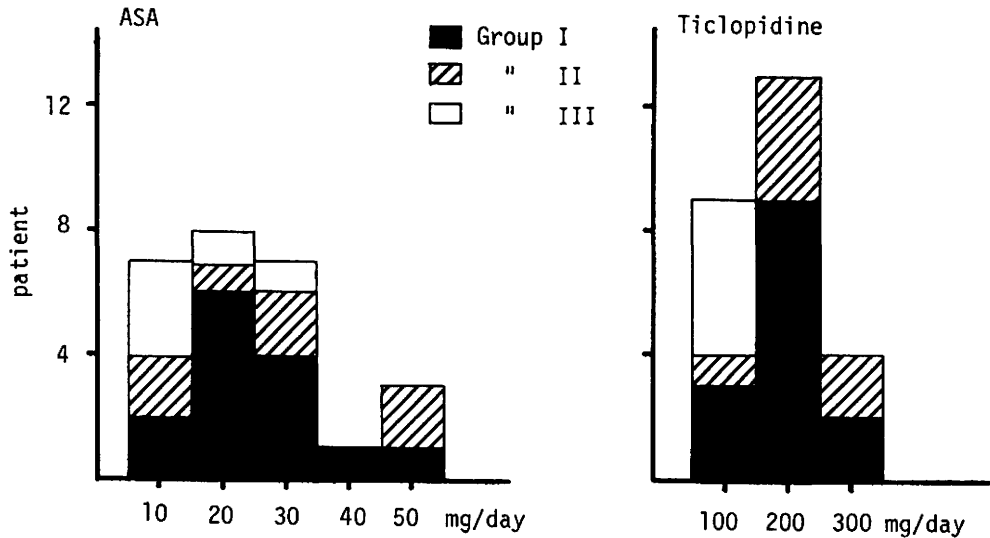


図2 群別のASAおよびTiclopidine投与量

にI群についてみると、前 3.0 ± 0.7 分 ($n=8$)が後 3.4 ± 1.4 分となったが、いずれも有意差はなかった。なお開始前は全例正常域(5.0分以内)にあったが、後では2例で軽度に延長(5.5, 6.0分)していた。後でのみ測られた Simplate I 法では17.0, 17.5, 22.5分(正常9.5分以下)と延長していた。

4. 便潜血

グアヤック法で前、陰法11, 偽陽性1, 陽性0であったが、後は陰性8, 偽陽性1, 陽性3と若干陽性例が増加したが、消化管出血は後述の一例のみで、他は臨床的に問題とならなかった。

5. 他の検査

血小板数、白血球数は20例で前後とも正常であった。1例で後に血小板減少(10.9万/ml)を起こしたが、前すでに13.1万/mlと低下傾向にあり、特に問題と考えられない。GPT, LDH, Al-Pは14例で変動しなかった。1例では前から高値であった。いずれも临床上、肝機能障害は問題にならなかった。

6. 観察期間

中断例は4例あり、理由は転院1(0.8ヶ月M)、診断変更1(0.5M)、主治医の考え2(1, 1.1M)であった。最短0.5M、最長40.0M、平均 7.1 ± 8.7 M、のべ191.7Mであった。

7. 臨床効果

上記観察期間中、血栓症22例および僧帽弁閉鎖不全症1例に血栓症は発生せず、閉塞性動脈硬化4例では2例は改善(歩行距離の延長)、他は不変であった。

8. 副作用

(a) 出血

何らかの出血症状が4例に見られ、3例で治療が中断された(表1)。咯血(少量、一回)はその既往のあった気管支拡張症例に見られた。薬剤量は中等量で、出血時間は延長せず、血小板機能は目標域にあった。消化管出血(胃線状潰瘍)例は薬剤量は少量で、血小板機能および出血時間は未検であった。尚治療前の血小板機能はADP, Cとも高値であった。これらは薬剤中止と内科的治療(後者は輸血を含む)により消失、治癒した。日常生活における打撲後の皮下出血例は中等量の治療で、血小板機能は中程度に抑制されていたが、出血時間は未検、治療中止により症状は消失した。鼻出血例では、少量の治療中で、ADPが治療前から低値をとっていた。治療を中止しなかったが、消失した。以上の出血において血小板輸注は不必要であった。

(b) その他

特に見られなかった。

9. 血小板機能を目標域にコントロール出来なかった理由

ASA 30mg/日およびT 200~300mg/日でも目標域に達しなかった5例では、患者の薬剤感受性の低下と主治医が後でふれる理由でそれ以上の増量に踏み切れなかったことが考えられる。ASA 10mg/日およびT 100mg/日という最少量の組み合わせで恐らく量不足と考えられたのは7例である。これらには外来通院患者の出血に

対する主治医の強い危惧があった。また通院時に必ずしも血小板機能検査ができない病院側の体制不備、検査による患者の経済的負担の増加への配慮、また一部には主治医のプロトコールに対する誤解や不注意があった。また転院や診断変更による短期打ち切りがあった。しかし、総じて、少なくとも途中迄入院していた患者および特殊な血栓外来を設けた病院に通院した患者ではうまくコントロールが出来た。

VI. 考 察

これまでの Mass study よりもきめ細かで、より優れた抗血栓効果を求めて考案した抗血小板療法の臨床応用を市中病院 6 施設で試みた。

本療法の根本である血小板凝集能検査の施設間の均一性は、これまで新潟血栓止血研究会などを通じての連絡や共同研究^{12) 13)}を通じて、機種、方法はすでにほとんど共通という基盤が出来ていたもので、満足すべき状態であった。

最近、ASA とジピリダモール¹⁴⁾、あるいはジラゼップ¹⁵⁾、トロンボキササン合成酵素阻害剤⁹⁾との併用が冠動脈バイパス閉塞防止、心人工弁置換患者の血栓塞栓症や脳梗塞の再発防止などに試みられ、単剤に勝る効果が得られたという成績も少なくない^{9) 11) 15)}。しかし ASA と T の併用は両者が強力な抗血小板作用を有するため、抗血栓効果の向上とともに出血の増大が危惧されてか、臨床では我々の前報⁷⁾以外これまでほとんど試みられていないようである。ASA と T の併用は本療法のように症例毎の細かいコントロールが前提となるであろう。

血小板凝集能が低い患者では、高い患者と比べ、脳梗塞の再発が有意に少ない¹⁶⁾ことを認めた高橋は、再発防止には抗血小板剤で凝集能を適度に抑制することが重要と考えている¹⁷⁾。しかし脳梗塞に限らず、血小板機能抑制の目標の基準はこれまで誰によっても示されておらず、本療法では我々の各種血小板機能異常症の経験から出血症状があっても軽いと思われる範囲を仮設した。

今回の成績で本療法が必ずしも順調に応用されなかったことが明らかになった。プロトコール通りに治療を開始し、目標域に達したのは27例中14例であった。うまくいかなかった例が13例あり、その理由としては先ず薬剤の変更によっても目標域に達しなかった点がある。しかし薬量は ASA にしても T にしても上限（前者で 80 mg/日、後方で 600mg/日と考えられる）まで使用された例はない。凝集能と出血時間でチェックしつつ増量するという本方式では今後この点に留意して改善すべき

と思われる。別に外来通院ではコストの面から検査がし難い、検査体制の容量不足で頻りに検査出来ない、検査日に患者の来院を調整することが難しい、など医療最前線における難点が指摘された。本療法では当初一週間間隔で検査を行ない、なるべく早期に目標域に達することを目指していたが、患者、病院の実情に合わせて実施することは止むを得ない。しかし本療法の重要性を考えると、病院の体制は可及的速やかに改善されるべきと考えられる。最後に本プロトコールに対する患者担当の医師の不慣れ、あるいは出血の副作用と得られるメリットとのバランスが未だ不明の時点での出血に対する恐れがあった。後者は実は上述の薬量不足の原因となっていることは明らかであり、この点については抗血小板療法および、あるいは本プロトコールの説明不十分であったかもしれない、今後の努力目標と考える。

目標域にある患者の出血時間は、予想通り Duke 法ではほとんど延長せず、より鋭敏な Simplate 法では中等度の延長を示した。軽微な療法中に胃潰瘍による出血を来した 1 例があった。ASA 内服時の本症の発生^{18) 19)}はよく知られており、十分の注意事項である。しかし従来は 1.2~3.0gr/日にわたる大量である。ASA の胃腸出血発生機序としては、粘膜細胞の CO 活性阻害により粘膜保護作用をもつ PGE₂ 産生が阻止されるためと考えられている。本療法のような超微量については文献上資料はないが、我々の経験でははっきりした胃腸出血はない。今回の症例は ASA は凝集能の抑制の見られない（図 1B）と考えられる 10mg/日のみであった。これまでの検討⁴⁾ではこの量の内服による血小板凝集抑制は、正常人で認められるが軽く、さらに血栓性疾患患者では軽い。本例では、T は 100mg/日のみでもあり、これらを考え合わせると ASA が出血の軽い増強因子となった可能性は否定出来ないが、一次的に発生因子として積極的な役割を演じたとは考えにくいように思われる。しかし勿論出血時の凝集能や出血時間などのデータを欠くので結論的なことは言えない。ともあれこの例を除いて、高齢者が含まれていたにもかかわらず、脳出血等臨床重大な出血や死亡が無かったことから、症例数は十分でないが、本療法が強い出血傾向を生じない、臨床かなり安全な療法であろうと考えられる。なお出血のあった他の例では A、C いずれかの凝集能が目標域以下に低下していた（表 1）。これが出血に結びつくか否かは、出血時のデータではないので不明であり、今後出血時の詳しい解析を行なう必要がある。今後は目標域の変更なしで、ただしそれ以下に下がらぬよう気をつけ

ながら、検討を進めていきたい。

薬量と凝集抑制の関係から ASA 20mg/日, T 200 mg/日が目標域に達した例が多いことがわかった。この組み合わせからスタートすることが少ない検査回数で早期に血小板機能を目標域に持って行く可能性が高いと考えられる。

臨床効果として本療法で経過観察中、血栓再発あるいは症状の増悪がみられなかったが、有効性はこれからの検討で明らかにしてゆく予定である。

（本研究は昭和61年度新潟県労働衛生医学協会研究助成金によるものである。）

参 考 文 献

- 1) 現代医療： 血栓症の治療。現代医療, 18: 1~142, 1986.
- 2) Kelton, J.K.: Antithrombotic therapy in coronary artery disease and other thrombotic disorders. in (ed. by Colman RW et al.) Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 1982. Lippincott, Philadelphia. p. 1068-1081.
- 3) 服部 晃, 長山礼三, 飯泉俊雄, 他: 原発性血小板血症の血小板機能に及ぼす Ticlopidine の効果。血液と脈管, 11: 158~163, 1980.
- 4) 伊藤幹子, 真田えい, 渡部 透, 他: 正常人と血栓性疾患におけるアスピリン超微量投与の血小板機能に対する影響。血液と脈管, 15: 230~233, 1984.
- 5) Hattori, A., M. Sanada, R. Nagayama, et al.: Aspirin ingestion in primary thrombocytopenia. Thrombos. Haemostas., 48: 72~75, 1982.
- 6) 服部 晃, 長山礼三: 血小板増多と血小板機能。第22回プラスミン研究会報告集, 1982. p.11~30.
- 7) 伊藤幹子, 真田えい, 小田勇司, 他: 脳硬塞の再発予防効果に対する抗血小板剤と抗凝固剤の比較検討について。新潟医学会誌, 100: 201~203, 1986.
- 8) Patrignani, P., P. Filabozzi, and C. Patrono: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. J. Clin. Invest., 69: 1366~1372, 1982.
- 9) 服部 晃: 血栓, 止血をめぐるトロンボキサンとプロスタサイクリン・バランス仮説。最近の知見に基ずく再検討と新しい抗血栓療法。日本臨床, 45: 1876~1889, 1987.
- 10) 服部 晃: 血小板放出機構とその異常症。現況と問題点。血液と脈管, 16: 533~551, 1985.
- 11) 服部 晃, 長山礼三, 柴田 昭: 抗血小板薬。現代医療, 18: 944~951, 1986.
- 12) 布施一郎, 長山礼三, 服部 晃, 他: 正常人298名における血小板凝集能の検討。臨床血液22補; p. 236, 1980.
- 13) 布施一郎, 吉野則子, 服部 晃: 血小板凝集-各病院における正常値の検討(第1回ワークショップのまとめ)。新潟医学会雑誌, 101: 68, 1987.
- 14) 前川 正: 抗血小板療法。日本臨床, 44: 1094~1103, 1986.
- 15) 花野政晴, 服部 晃, 和泉 徹, 他: 心人工弁置換患者における凝血学的指標の検討-アスピリン微量投与およびアスピリン・ジラゼップ(コメリアン)併用療法の検討。血液と脈管, 16: 291~293, 1985.
- 16) 高橋壮一郎, 他: 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.
- 17) 高橋壮一郎: 脳硬塞。日本臨床, 44: 1117~1123, 1986.
- 18) Gartner, A.H.: Aspirin-induced gastritis and gastrointestinal bleeding. J. Am. Dent. Assoc., 93: 111~117, 1976.
- 19) Ingelfinger, F.G.: The side effect of aspirin. N. Engl. J. Med., 290: 1196~1197, 1974.