
原 著

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

新潟南病院内科

伊藤 粹子・真田 えい・小田 勇司・渡部 透

新潟大学第一内科

滝沢慎一郎・服部 晃

Comparison of the Prophylactic Effects of Anti-coagulant Therapy to
Those of Anti-platelet one on the Prevention of Cerebral Infarction

Suiko ITO, Ei SANADA, Yūji ODA and Tōru WATANABE

Department of Internal Medicine Niigata Minami Hospital

Shinichirō TAKIZAWA and Akira HATTORI

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

慢性期の虚血性脳血管障害の再発予防に対して、抗血栓剤を試みた報告は現在までに数多くみられる。^{1) 2) 3) 4)}しかし、抗血栓剤として用いられているものの中で、抗凝固剤と抗血小板剤のいずれの方がより再発予防効果があり、かつ、副作用の面で安全であるかについてはまだ統一した見解がない。また、抗血小板剤の中でもどの種類のものが最も効果があり、また薬用量はどれ位が適当なのか、さらには、抗血小板剤と抗凝固剤の併用効果はどうかなど、まだよくわかっていないことが多々あるように思われる。今回私達は、慢性期脳梗塞の患者に対して、抗血小板剤としてアスピリン (ASA)、ASA とは作用機序を異にするチクロピジン (T)、ASA と T の併用、抗凝固剤として、ワーファリン (W)、ASA、T と W の併用、一般的な脳血管拡張剤単独、の 6 群の治療内容に分けて治療を行った。そして、いづれの群に再発予防効果があり、かつ、副作用の面で安全であるかについて検討を行った。

I. 対象及び方法

対象は、昭和54年より60年までに発症した脳梗塞の患者で、治療開始からの観察期間は、3ヶ月から30ヶ月までとした。治療内容は、I群は、ASA 10~50mg/日を投与し、治療によるコントロールの目安を、コラーゲン (COL) 2 μ g/ml とアラキドン酸 (AA) 2mM による血小板凝集率が20%前後であり、AA の代謝産物である Malonaldehyde (MDA) 値が 0.4nmole/10⁸pl (阻害率として70%前後) 位になるようにした。II群は、T 100~400mg/日を投与し、コントロールの目安を、ADP 10 μ M による血小板凝集率が40%前後になるようにした。III群は ASA 10~50mg/日と T 100~400mg/日を併用し、コントロールの目安は、I、II群と同じである。IV群は、W を 1~4.5mg/日投与し、コントロールの目安を、トロンボテストが20%位になるようにした。V群は、ASA あるいは T、またはその両者に W

を併用したもので、投与量は、I, II, IV群と同様である。コントロールの目安は、凝集能に関してはI群, II群と同じであるが、トロンボテストは30%前後になるようにした。VI群は、一般的な脳血管拡張剤だけである。I群の症例数は20例(男19, 女1)で、平均年齢は66.9才、平均観察期間は16.7ヶ月である。合併症は、心房細動(Af), 高血圧(HT), 高脂血症(HL), 糖尿病(DM), 心疾患(HD)などがみられた。II群の症例数は9例(男6, 女3)で平均年齢は70.3才、平均観察期間は16.4ヶ月、合併症は Af, HT, DM などがみられた。III群は症例数が39例(男27, 女12)で、平均年齢68.1才、平均観察期間は15.6ヶ月である。合併症として Af, HT, HL, DM, HD がみられた。IV群の症例数は10例(男6, 女4)で、平均年齢67.1才、平均観察期間18.7ヶ月、合併症は Af, HT, HL, DM, HD である。V群の症例数は13例(男11, 女2)で、平均年齢は60.5才、平均観察期間は13.7ヶ月、合併症は、Af, HT, HL, DM, HD である。VI群の症例数は、25例(男20, 女5)で、平均年齢は69.8才、平均観察期間は21.6ヶ月、合併症は、Af, HT, HL, DM である。以上の対象について以下の検討を行った。1) 各治療群間の再発例数の比較, 2) 再発数と性別差について, 3) 再発例の血小板凝集能とMDA 値について, 4) 各治療群の副作用について。なお、有意差検定は Kaplan-Meier の方法を用いて行った(表1)。

II. 結 果

1) 再発例数は、I群が1例、II群1例、III群5例、IV, V群が0、VI群が7例であった。これを各群間で比較してみると、I, III群は $P < 0.01$ でVI群に比べ有意差をもって再発が少なかった。II群とVI群との比較で

は、II群の症例数が少なく、有意差は見出されなかった。

IV, V群は再発例数が0のため有意差の検討は出来なかった。又、VI群以外の各治療群間では有意差はなかった(表1)。

2) 再発と性別差については、特に男女間に差はなかった(表1)。

3) 再発例の血小板凝集能と MDA 値については表2に示した。症例1は、ASA 30mg/日を投与しており、再発作4ヶ月前の検査では、ADP 10 μ M による凝集率は抑制されていなかったが、COL, AA 凝集、MDA はかなり強く抑制されていた。症例2は、ASA 30mg/日と T 300mg/日を併用しており、再発作2週間前の検査では、AA 凝集と MDA は抑制されているが、ADP, COL 凝集は抑制されていなかった。症例3は、ASA 20mg/日と T 200mg/日を併用しており、再発作1ヶ月後の検査では、ADP 10 μ M 凝集を除いては COL, AA 凝集、MDA はほとんど抑制されていな

表 2

Case	Treat ment	Date of Examination	ADP 10 μ M %	COL 2 μ g/ml %	AA 2mM %	nmole/10 ⁹ pl MDA
1	ASA 30mg	4M. before reattack	61 I	11 I	4 I	0
2	ASA 30mg T 300mg	2W. before reattack	61 I	52 I	12 I	0.487
3	ASA 20mg T 200mg	1M. after reattack	36 I	49 I	56 I	1.212
4	ASA 10mg T 300mg	1M. after reattack	28 R	17 I	7 R	0.511
5	ASA 10mg T 300mg	3M. before reattack	44 R	13 I	44 R	0.219

R は一次凝集反応, I は二次凝集反応を示す。

表 1

Treatment	I) ASA	II) T	III) ASA T	IV) W	V) ASA T W	VI) Control
Median follow-up	16.7M.	16.4M.	15.6M.	18.7M.	13.7M.	21.6M.
No. of Case	20	9	39	10	13	25
Male	19	6	27	6	11	20
Female	1	3	12	4	2	5
averaged Age	66.9y.o.	70.3y.o.	68.1y.o.	67.1y.o.	60.5y.o.	69.8y.o.
Case no. with Reattack	1	1	5	0	0	7
Male	1	1	4			7
Female			1			
significant Difference	I) - VI) $P < 0.01$	II) - VI) ns	III) - VI) $P < 0.01$	IV) - VI)	V) - VI)	
Complication						
Af	1	(1)	4	2	1	2 (1)
Hypertension	12	7 (1)	24 (4)	7	7	16 (6)
Hyperlipemia	2		7 (3)	3	1	3 (2)
Diabetes Mellitus	2	1		1	4	4
Heart Disease	3			2	2	

() 内の数字は、再発例の合併症を示す。

表 3

Case	Treat ment	Symptom	ADP 10 μ M %	COL 2 μ g/ml %	AA 2mM %	nmole/10 ⁹ pl MDA	TT-test %
1	ASA 30mg T 300mg	purpura	45 R	27 I	0	0.891	
	ASA 10mg T 300mg	(-)	36 R	26 I	40 I	1.781	
2	ASA 30mg T 300mg W 1.5mg	melena					40
	ASA 10mg T 100mg W 1.5mg	(-)	50 I	4 I	20 I	0.613	40
3	ASA 30mg T 300mg	gingival bleeding					
	ASA 20mg T 300mg	(-)	38 I	31 I	38 I	1.796	
4	W	liver injury					
5	W	liver injury					
6	ASA	liver injury					
7	ASA	liver injury					
8	ASA T	drug eruption					

TT-test: トロンボテスト

かった。症例4, 5は共に全体的にかなり抑制されていた。

4) 副作用についての検討は表3に示した。出血症状が3例にみられたが、症例1はASA 30mg/日, T 300mg/日を併用していた。血小板凝集能はAA凝集が0%であったが、MDA値は0.891で両者に相関がなく、しかし、全体的にみると、一応コントロール目標の範囲内にあると思われた。しかしその後紫斑が出現したため、ASA 10mgに減量したところAA凝集は40%となり紫斑は消失した。症例2は、ASA 30mg/日, T 300mg/日, W 1.5mg/日を併用していたが下血が生じた。その時の血小板凝集能の検査は施行されていなかったが、トロンボテストは40%であった。このためASA 10mg/日, T 100mg/日に減量したところ下血は消失した。この時の検査では、ADP凝集はあまり抑制されていなかったが、COL, AA凝集, MDA値は全体としてよく抑制されていた。症例3は、ASA 30mg/日とT 300mg/日を併用しており、歯肉出血が生じたためASAを20mgに減量し症状は消失した。この時の検査では、MDA値はかなり高い値であったが、ADP, COL, AA凝集はやや高めながらある程度は抑制されていた。出血以外の副作用は、軽度の肝障害が4例と葉疹が1例にみられた。

III. 考 察

IのASA単独群とIIIのASA, T併用群は、コントロール群に比べ明らかに再発例数が少ないという結果が得られた。その他の群についても、もう少し症例数が増えればコントロール群に比較して、統計的によい結果が得られるものと期待される。しかし、コントロール群以外の各治療群間での比較においては現在のところ全く傾向がつかめなかった。こちらに関してはかなりの症例数を重ねないと結論が得られないものと考え、再発例についての血小板凝集能とMDA値をみた場合、症例1, 4, 5のようにかなり抑制されていても再発する例がある。一方、副作用に関しては、症例1のように出血症状出現時のAA凝集率が著しく低く、又症例2でも、投与量を減量し、出血症状が消失した時点においてもな

お凝集能がやや低めであるところをみると、減量前はかなり強く抑制されていたことが予想される。従って今回の結果だけからみれば、出血症状を来たした症例は凝集能が低い傾向にあったということが云えるかと思われる。以上の結果をふまえて、再発防止と副作用防止の両面から血小板凝集抑制の目安をどの程度におくべきかを再考慮してみると、ADP 10 μ M凝集は40%前後、COL, AA凝集は20%以下に各々ならない程度が安全域ではないかと思われる。抗血小板剤使用の場合は、ワーファリンに対するトロンボテストのような比較的定安した指標がないため、まだまだ難しい問題が残されているが、更に症例を重ねた上で再検討を試みたいと考える。

IV. ま と め

- 1) ASA単独群、及びASA, T併用群はコントロール群に比べて再発が少なかった。
- 2) 抗血小板剤使用における血小板凝集能の安全域は、ADP 10 μ M凝集が40%前後、COL 2 μ g/ml, AA 2mM凝集が20%を割らない程度と考える。

参 考 文 献

- 1) 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.
- 2) Sullivan, J.M., Harken, D.E. and Gorlin, R.: Pharmacologic control of thromboembolic comparison of cardiac-valve replacement. N. Engl. J. Med., 284: 1391~1394, 1971.
- 3) Dale, J.: Prevention of arterial thromboembolism with ASA in patients with prosthetic heart valves. Thromb. Hemost., 38: 66, 1977.
- 4) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前昭雄, 後藤文男, 田崎義昭, その他: 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. 医学のあゆみ, 127: 950~971, 1983.

(昭和60年12月16日受付)