

小児期心疾患に対する抗血小板薬 ticlopidine の有用性と安全性についての検討

小川 潔, 飯島 正紀, 伊藤 怜司, 河内 貞貴
菅本 健司, 菱谷 隆, 星野 健司

埼玉県立小児医療センター循環器科

Key words:

ticlopidine, antithrombotic therapy, antiplatelet drug, Fontan procedure, systemic to pulmonary artery shunt

Safety and Efficacy of Ticlopidine in Pediatric Patients with Heart Disease

Kiyoshi Ogawa, Masatoshi Iijima, Reiji Ito, Sadataka Kawachi, Kenji Sugamoto, Takashi Hishitani,
and Kenji Hoshino

Division of Pediatric Cardiology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

Background: Although prolonged antiplatelet therapy with aspirin is widely recommended for children with heart disease, aspirin alone may not be sufficient to prevent thrombotic events. The safety and efficacy of thienopyridine derivatives such as ticlopidine and clopidogrel have been established in adult patients with coronary artery disease. However, very limited information has been published on the use of ticlopidine in a pediatric population.

Methods: A retrospective study of all children treated with ticlopidine was performed. 87 patients with congenital or acquired heart disease were identified. Those patients were divided into three different groups by age and procedures at ticlopidine use.

Results: The total daily dose of ticlopidine ranged from 1.0 to 7.4 mg/kg/day. The relationship between the degree of ADP-induced platelet aggregation inhibition and the dose of ticlopidine was not linear in any of the three groups. Two patients developed thrombotic events after systemic to pulmonary artery shunting. There were no serious bleeding events or adverse gastrointestinal effects attributed to the ticlopidine. Hematological abnormalities were documented in 7 patients. Isolated thrombocytopenia was identified in 6 patients 2 to 13 years after the initiation of ticlopidine. Platelet counts gradually decreased in all patients.

Conclusions: Ticlopidine was well tolerated in our pediatric patients with heart disease, and adverse events were minimal. The doses of ticlopidine were considerably lower than those for adult use. Patients should be monitored for thrombocytopenia during ticlopidine administration.

要 旨

背景: 小児期の心疾患に対する血栓防止には aspirin が推奨されているが, aspirin 単独では必ずしも十分ではない。成人領域では clopidogrel や ticlopidine などの抗血小板薬の有用性と安全性が確認されている。しかし, 小児期心疾患に対する ticlopidine の有用性と安全性を検討した報告はない。

方法: 心疾患を伴った小児 87 例を対象に, 年齢によって 3 群に分け, 投与量と ADP 添加血小板凝集抑制との関係, 有効性, 副作用について後方視的に検討した。

結果: 投与量は 1.0~7.4 mg/kg/day で, 各年齢群ともに投与量と血小板凝集抑制に相関は認められなかった。短絡手術後の 2 例で血栓が出現していた。副作用としての重篤な出血や消化器症状を認めた例はなかった。長期投与中に血小板減少を示した例が 6 例認められた。

結論: Ticlopidine の投与量は従来報告されている量よりも少なくとも十分であり, 有用である。長期投与中の血小板減少に留意する必要がある。

平成 21 年 11 月 30 日受付 別刷請求先: 〒 339-8551 さいたま市岩槻区馬込 2100

平成 22 年 8 月 12 日受理

埼玉県立小児医療センター循環器科 小川 潔

Table 1 Clinical characteristics

	Infant	Young child	Child	Total
Number	30	31	26	87
Age	14 day–2 y	2 y–7 y	7 y–15 y	14 day–15 y
Male/female	18/12	20/11	16/10	54/33
Heart disease				
SP shunt	30	16	0	46
SP shunt-Fontan	0	3	0	3
Fontan	0	11	26	37
Coronary lesion	0	1	0	1

SP shunt: systemic to pulmonary artery shunt

背 景

体肺短絡術後や Fontan 手術後、人工弁置換術後、川崎病後遺症の冠動脈瘤など小児期に血栓予防を必要とする疾患は少なくないが、どの薬剤が最適なのか未だ確立されていない。成人領域では抗血小板薬の有効性が確認され¹⁻⁵⁾、米国では小児においても抗血小板薬である clopidogrel (Plavix[®]) の使用が増えてきている⁶⁾。本邦では clopidogrel は脳血管障害後の再発抑制と経皮的冠動脈形成術が適応とされる急性冠症候群だけに適応が限定されている。Ticlopidine (Panaldine[®]) は clopidogrel と同様に血小板表面に存在する adenosine diphosphate (ADP) 受容体の一つである P2Y₁₂ 受容体の阻害薬⁷⁾で、血管手術後の血栓予防が保険適応になっている。しかし、ticlopidine では血小板減少性紫斑病 (TTP) や血球減少などの合併症の危険が報告され^{8, 9)}、海外では clopidogrel の使用が推奨されている。

小児でも使用されることが多くなってきているが、抗血小板薬の投与量については十分な検討がなされていない。Clopidogrel の小児投与量は 1~6 mg/kg/day と報告^{10, 11)}されていたが、最近の報告¹²⁾では 0.2 mg/kg/day とされ、推奨される投与量の差が大きくなっている。一方、小児に対する ticlopidine 投与に関しては症例報告¹³⁾だけで、投与量や副作用について検討した報告はない。Ticlopidine における副作用の報告に関してはその投与量が 500 mg/日と多かった^{3, 4)}ことが一因とも考えられる。今回、ticlopidine 投与の経験をまとめ、有用性と安全性について検討した。

方 法

体肺短絡手術後や Fontan 手術後、川崎病後の冠動脈瘤に抗血栓療法として ticlopidine だけを投与した小児 87 例を対象に、後方視的に検討した。対象の内訳

は、体肺短絡術後 46 例、体肺短絡から Fontan 型手術 (Glenn 手術を含む) 後まで継続投与 3 例、Fontan 型手術後 37 例、川崎病後の冠動脈瘤 1 例である。対象の年齢は生後 14 日から 18 歳、性別は男児 54 例、女児 33 例であった。年齢により ①乳児群 (0~2 歳) : 30 例 ②幼児群 (2~7 歳) : 31 例 ③学童群 (7~15 歳) : 26 例の 3 群に分類し (Table 1)、体重当りの投与量と ADP 添加血小板凝集抑制能との相関を検討した。さらに、有効性と副作用についても検討した。血液検査は投与開始 2 カ月間は 2 週に 1 回以上、以降は 3~6 カ月に 1 回の血液検査を行った。Ticlopidine 投与期間は 6 カ月~19 年 (中央値 3 年 2 カ月) で、主として投与した年齢群に分類した。血液検査は 2~39 回 (中央値 10 回) で、総検体数は 963 件であった。採血は ticlopidine 内服後おむね 2 時間から 4 時間後に行った。Ticlopidine の投与は 5 mg/kg/分 3 で開始することを基本とし、ADP 添加血小板凝集抑制 20~60% を目標として投与量を調整した。2008 年に PICOLO trial の結果が報告¹²⁾されて以降は 30~50% に目標を変更した。

結 果

Ticlopidine 投与量と ADP 添加血小板凝集抑制との関係を図に示す (Fig. 1)。投与量は 1.0~7.4 mg/kg/day であったが、投与量と血小板凝集抑制に相関は認められなかった。各年齢群別に検討を加えたが、どの群でも相関は認められなかった (Fig. 2)。また、体肺短絡群と Fontan 型手術群に分類して検討したが、同様の結果であった (Fig. 3)。

Ticlopidine 投与中の薬効安定性について Fig. 4 に示す。ADP 添加血小板凝集抑制が 20% 以下、20~60%、60% 以上となった検体数を各年齢群別に示しているが、乳児群でも安定した効果が得られていた。

19 例では観察期間中に投与量の変更はなく、体重

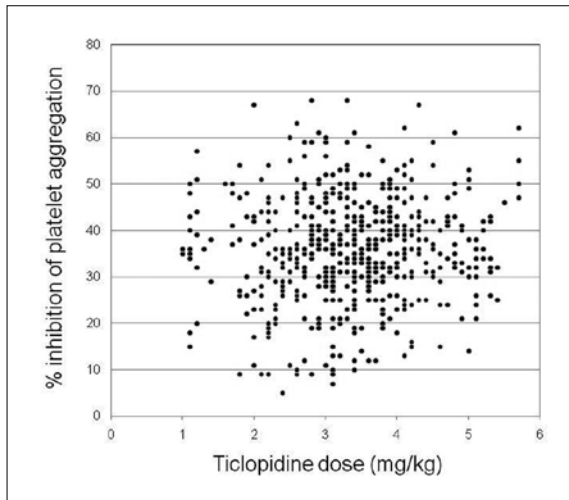


Fig. 1 Effect of ticlopidine on ADP-induced platelet aggregation. No linear relationship between the degree of ADP-induced platelet aggregation inhibition and the dosage of ticlopidine was detected in pediatric patients with heart disease.

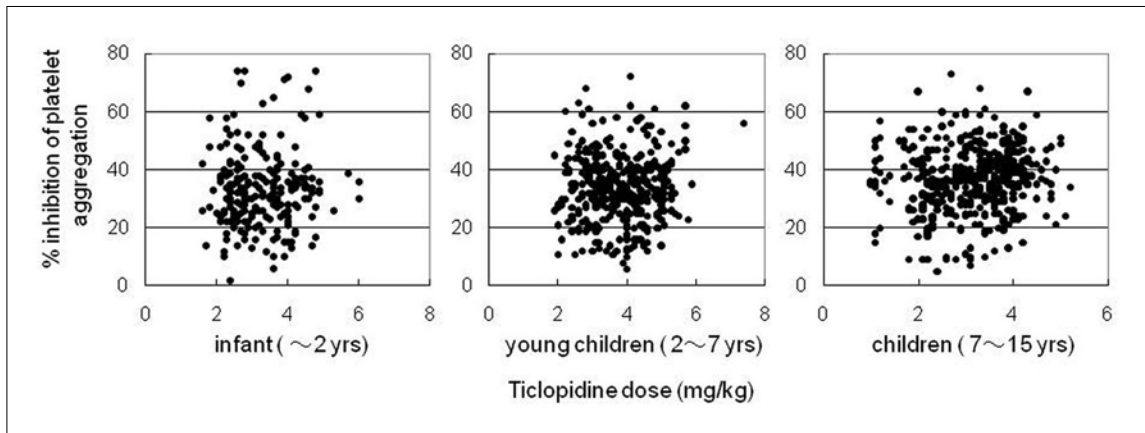


Fig. 2 Effect of ticlopidine on ADP-induced platelet aggregation in three different age groups. No linear relationship between the degree of ADP-induced platelet aggregation inhibition and the dosage of ticlopidine was detected in three different age groups.

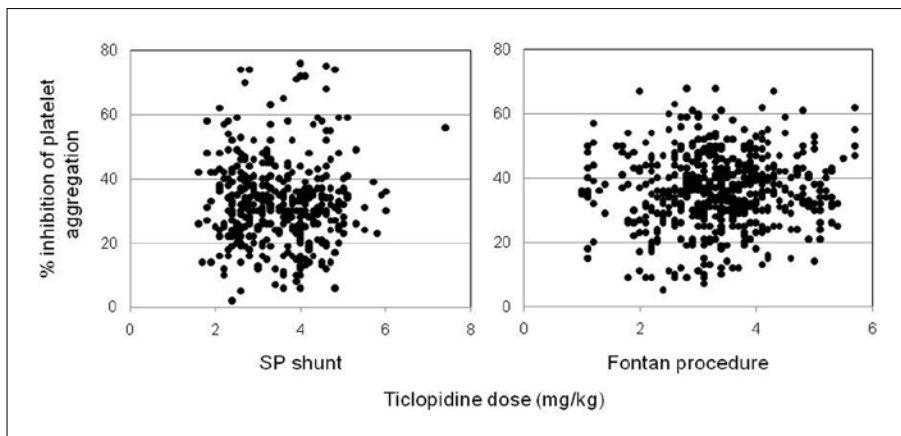


Fig. 3 Effect of ticlopidine on ADP-induced platelet aggregation in children with two different procedure groups. No linear relationship between the degree of ADP-induced platelet aggregation inhibition and the dosage of ticlopidine was detected in children with two different procedure groups.

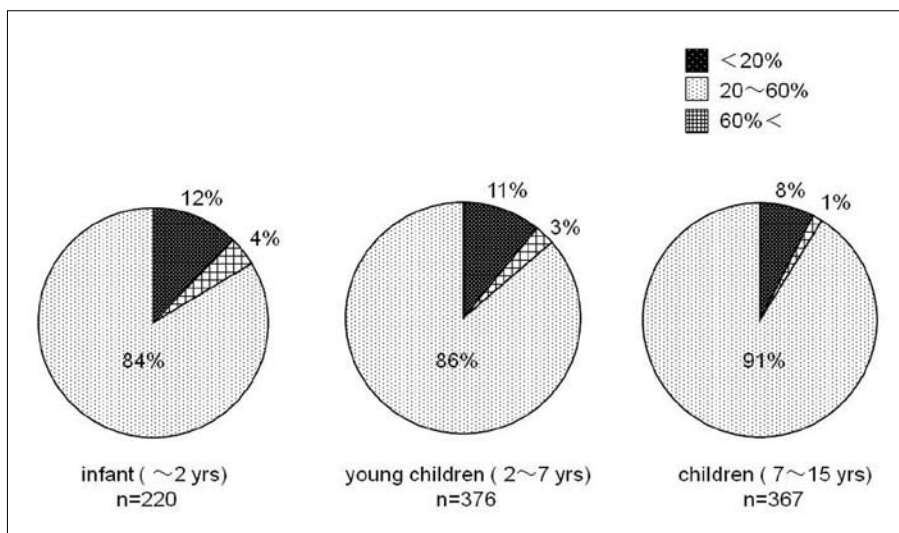


Fig. 4 Effect of ticlopidine on ADP-induced platelet aggregation in three different age groups.

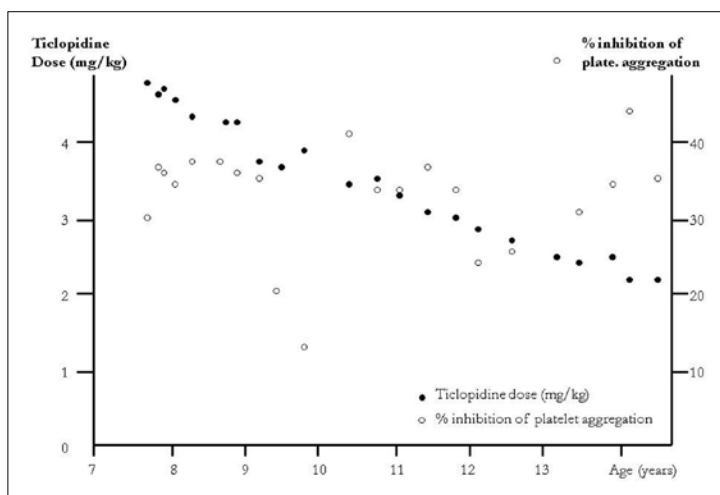


Fig. 5 Time course of ticlopidine dose and % inhibition of platelet aggregation in a child.

が増加することで投与量としては徐々に低下していたが、効果は維持されていた。学童群の1例におけるticlopidine投与量とADP添加血小板凝集抑制の時間的経過をFig. 5に示す。Ticlopidine 5 mg/kgで開始し、投与量が半分以下になっても有効な血小板凝集抑制効果が維持されていた。投与量が同じでも時々血小板凝集抑制効果の変動し投与量を調節しているが、全体の経過をみると投与量の調節よりも採血手技(採血に時間がかかり小さな血栓が生じていたり、チトラートに対する採血量の不足など)に問題があったのではないかと考えられる経過である。19例以外の症例もワーファリンのように頻回に投与量の調整を必要とするこ

とはなかった。

Ticlopidine投与の有効性について血栓出現の有無で検討した。87例中2例で血栓形成が認められ、2例とも体肺短絡術後の症例であった(体肺短絡術後例の4.3%)。血栓の診断は心血管造影検査で短絡血管内に限局した半球状の陰影欠損から判断した。Ticlopidine投与中の副作用としての重篤な出血はなく、繰り返す鼻出血のために1例でaspirinに変更されていたが、血小板凝集抑制は目標範囲内であった。一過性肝障害を示した例が1例、 γ GTP上昇が3例で認められたが、いずれも軽度で投薬は継続されている。消化器症状や皮疹が出現した例はなかった。血小板減少(15万/ μ l

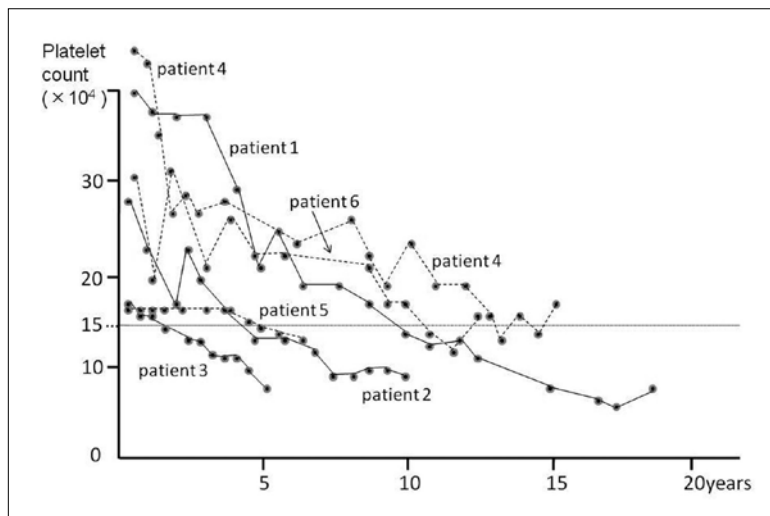


Fig. 6 Time course of platelet count in cases with thrombocytopenia. The numbers of platelet decreased slowly in all patients and became lower than $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ in 2 patients.

Table 2 Clinical characteristics of patients with abnormal platelet count

No.	Heart disease	Operation	Age at ticlopidine initiation	Ticlopidine dose (mg/kg) [#]	Duration of ticlopidine treatment	Hb (g/dl) ^{##}	Complication
1	TA, PA	Fontan procedure	2m	3.8	10y	15.8	thrombocytopenia
2	PA, VSD, hypo PA	pali. RV-PA cond.	1m	4.3	5y2m	12.6	thrombocytopenia
3	SRV	Fontan procedure	8y4m	3.1	2y	14.1	thrombocytopenia
4	TGA(III), s-MV	Fontan procedure	1m	3.3	13y7m	14.6	thrombocytopenia
5	DORV, hypo LV, PS	Fontan procedure	11y2m	2.3	4y6m	16.8	thrombocytopenia
6	HLHS	Fontan procedure	1m	2	9y11m	16.0	thrombocytopenia
7	C-TGA, PA, VSD	Fontan procedure	2m	3	7y10m	13.6	thrombocytosis

Ticlopidine dose at onset of abnormal platelet count, ## Hemoglobin at onset of abnormal platelet count

TA: tricuspid atresia, PA: pulmonary atresia, VSD: ventricular septal defect, hypo PA: hypoplastic pulmonary artery. SRV: single right ventricle, TGA: transposition of the great arteries, s-MV: straddling mitral valve, DORV: double outlet right ventricle, hypo LV: hypoplastic left ventricle, PS: pulmonary stenosis, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, C-TGA: corrected transposition of the great arteries, pali. RV-PA cond.: palliative right ventricle-pulmonary artery conduit

以下が持続)を示した例が6例、血小板増多(40万/ μl 以上が持続)を示した例が1例認められた。血小板数の異常を示した7例の詳細をTable 2に示す。6例はFontan型手術後の症例であり、1例は肺動脈の著しい低形成を伴った肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損の症例で、palliative RV-PA conduit手術を行っている。血小板数の異常は1例を除きticlopidine投与開始2年以降に発症しており、従来報告されているticlopidineによる副作用とは大きく異なっていた。血小板減少を示した例は症状もなく、緩徐な経過をとっていた(Fig. 6)。血小板数が10万/ μl 以下となった症例1と3でplatelet associated IgG (PA-IgG)を測定したが陰性であった。5

例でaspirinに変更しているが、全例血小板数に変化は認められていない。血小板増多を示した症例7では血小板数が最高156.5万/ μl まで増加し、aspirinに変更したが3年3カ月間血小板数は70万/ μl 以上で推移している。現在、血小板増多症の原因とされるJAK2遺伝子のV617F変異を検索中である。

考 案

重症疾患を有する小児に対する治療成績の向上とともに、二次的な合併症予防を必要とする症例が増加してきた。血栓塞栓症は最も重篤な合併症で、心疾患だけでなく腎疾患、脳血管疾患、血液疾患など様々な疾

患で抗血栓療法が必要とされている。しかしながら、成人に比べ小児では血栓塞栓症は稀であるため、至適治療法決定のための比較検討が困難であり、成人における大規模比較研究を参考にし、少数例の小児の経験から治療法を決定せざるをえないのが現状である⁶⁾。

小児における抗血栓療法としては aspirin や dipyridamole などの抗血小板薬や warfarin, heparin といった抗凝固薬が用いられてきた。成人領域では心筋梗塞の発症予防における aspirin の有効性が確認され¹⁴⁾、さらに大規模研究により ticlopidine や clopidogrel が心血管イベント抑制効果において aspirin を上回ることが示された¹⁻⁵⁾。本邦においては ticlopidine が 1981 年 9 月に、clopidogrel は 2006 年 4 月に薬価収載された。一方、1991 年に Page ら¹⁵⁾により初めて ticlopidine 投与に伴う血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の副作用報告がなされて以降、顆粒球減少や再生不良性貧血などの致命的な合併症の危険性が指摘^{8, 9)}されたため、ticlopidine と同じ作用機序をもちながら合併症の少ない clopidogrel の使用が推奨されるようになった¹⁶⁾。本邦においても、1995 年に ticlopidine によると思われる TTP 症例が初めて報告され、1999 年 6 月には緊急安全性情報により ticlopidine 投与開始 2 カ月間は 2 週に 1 回の血液検査が指示された¹⁷⁾。

当科においては体肺短絡術後の抗血栓療法として aspirin は不十分である¹⁸⁾こと、体重増加が急激である乳児では warfarin のコントロールは難しいこと、成人領域での結果や冠動脈バイパス術後症例に対する ticlopidine の有用性が報告¹⁹⁾されたことから、1980 年代後半から ticlopidine 投与を開始した。Ticlopidine は aspirin と異なり、血小板凝集能により効果を観察することができるため、与薬の確実性を確認することができる利点がある。血栓合併も少なく副作用出現もなかったため、1990 年代後半に副作用情報がだされた後も血液検査を確実にを行うことを徹底し使用を継続している。

Ticlopidine の小児投与量としては 5 mg/kg/day²⁰⁾ないし 10 mg/kg/day²¹⁾と報告されているが、投与量決定のための検討はなされておらず、成人の投与量から換算したものだけである。今回の検討では直線的な用量・薬効関係を示さず、年齢にかかわらず 1 mg/kg/day 以下でも投与量として十分である可能性が考えられた。このことは、同じ作用機序をもつ clopidogrel の投与量を検討した PICOLO trial¹²⁾で、少ない量(成人投与量 75 mg/日)に対して小児投与量 0~0.2 mg/kg/日の範囲)で用量・薬効に相関が認められたことと関連があると考えられる。また、今回の検討から明らかになったよ

うに、有効な血小板凝集抑制効果を得るための投与量の幅が広がった。このことは 5 mg/kg/day で投与開始しても、ADP 添加血小板凝集抑制値が目標値を維持しているため投与量を変える必要なく、体重が増加して 1 mg/kg/day となった例が少なくなかったことが原因である。投与量の幅が広いのは個体差が大きいのではなく、目標を維持するための投与量の幅が大きいと考えられる。

小児における抗血小板薬による ADP 添加血小板凝集抑制の目標値は不明である。成人で clopidogrel を 75 mg/day 投与すると ADP 添加血小板凝集抑制の平均が 30~50%になることから PICOLO trial¹²⁾でも 30~50%が目標とされるようになった。しかし、ticlopidine 投与開始初期には投与量の基準はあったものの、ADP 添加血小板凝集抑制の目標は明確ではなかった。今回の検討では参考となる文献がなかったため PICOLO trial が報告されるまでは 20~60%を目標として投与量を調整した。

一般に、aspirin も含めて抗血小板薬では hypo-responder と hyper-responder の存在が問題とされている²¹⁾が、今回検討した 90 例の中には少なくとも臨床的に問題となるような hypo-responder 症例は認められなかった。

Ticlopidine 投与中の BT shunt 例では 46 例中 2 例(4.3%)で血栓形成を認めたが、aspirin 投与中の血栓形成は 631 例中 65 例(10.3%)と報告¹⁸⁾されている。調査方法に違いがあるので単純に比較はできないが、aspirin に比べて有効性が高い可能性がある。

副作用に関する今回の検討では、従来から報告されているような ticlopidine 投与開始 3 カ月以内の重篤な副作用は認められなかったが、長期投与後に血小板数の異常を示す例があった。今まで報告されてきた血小板に対する副作用は ticlopidine の代謝産物による毒性や免疫学的な機序が考えられている⁹⁾が、長期投与後の事象であるため、ticlopidine によるものかどうかは不明である。Ticlopidine 長期投与中に血小板減少をきたした症例報告が 3 例ある²²⁻²⁴⁾が、いずれも PA-IgG の増加が認められ、血小板数 0.1~3.3 万/μl で血胸や鼻出血、紫斑といった症状を呈している。1 例は ticlopidine 中止により 3 週間ほどで血小板数は自然回復し、2 例は prednisolone 内服により回復している。今回報告した 6 例では出血症状はなく緩徐な経過を示し、PA-IgG を測定した 2 例では陰性であり、従来報告されている ticlopidine による副作用としての血小板減少とは大きく異なっていた。1 例を除き Fontan 手術後であり、血小板減少発症に関連があるのかもしれない。

欧米では抗血小板薬として clopidogrel が推奨されているが、小児に対する有用性・安全性についての検討は少ない²⁵⁾。現在、体肺短絡術を行った新生児・乳児に対する clopidogrel の有効性が検討 (Clopidogrel to Lower Arterial thrombotic Risk In Neonates and infants Trial, CLARINET)²⁵⁾ されており、結果が待たれるところである。作用機序が同じであるため、clopidogrel においても今回報告した遠隔期の血小板減少に留意する必要があると考えられた。

結 論

小児における ticlopidine 投与は副作用も少なく、有効であると考えられた。また、ticlopidine の投与量は従来報告されている量よりも少なくとも十分である可能性が高く、少量から投与を開始し、効果を確認していく必要がある。また、遠隔期の血小板数に注意が必要であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; **308**: 81-106
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**: 71-86
- 3) Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; **1**(8649): 1215-1220
- 4) Hass WK, Easton JD, Adams Jr HP, et al: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; **321**: 501-507
- 5) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; **345**: 494-502
- 6) Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; **133**: 887S-968S
- 7) Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al: Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; **409**: 202-207
- 8) Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 541-544
- 9) Love BB, Biller J, Gent M: Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Safety* 1998; **19**: 89-98
- 10) Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, et al: Clopidogrel use in children. *J Pediatr* 2005; **147**: 657-661
- 11) Soman T, Rafay M, Hune S, et al: The risk and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* 2006; **37**: 1120-1122
- 12) Li JS, Yow E, Berezny KY, et al: Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children. Primary results of the platelet inhibition in children on cLOpidogrel (PICOLO) trial. *Circulation* 2008; **117**: 553-559
- 13) O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, et al: Ticlopidine plus aspirin for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; **105**: e64
- 14) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; **321**: 129-135
- 15) Page Y, Tardy B, Zeni F, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991; **337**: 774-776
- 16) ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article. *Circulation* 2002; **106**: 1893-1900
- 17) 緊急安全性情報 No.99-1 1999年6月30日
- 18) Li JS, Yow E, Berezny KY, et al: Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease. Does aspirin make a difference? *Circulation* 2007; **116**: 293-297
- 19) Limet R, David JL, Magotteaux P, et al: Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion: Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: A double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **94**: 773-783
- 20) 柴田利満, 中澤 誠: 循環器疾患治療薬の薬用量, 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, 他編集: 臨床発達心臓病学改訂3版. 東京, 中外医学社, 2001, pp916-927
- 21) Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al: Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 246-251
- 22) 吉田知己, 川副信行, 瀧下修一, ほか: Ticlopidine 長期連用中に血小板減少症をきたした1例. *内科* 1992; **69**: 385-387
- 23) 酒木隆壽, 片山 覚, 川上研太, ほか: Ticlopidine 長期連用中に血小板減少をきたし, 血胸を発症した1例. *公立八鹿病院誌* 1997; **6**: 99-103
- 24) 山本みゆづ, 猪又兵衛, 山口博明, ほか: Ticlopidine 長期内服中に著しい血小板減少をきたした一症例. 第478回日本内科学会関東地方会抄録集. 1999, pp27
- 25) Mertens L, Eyskens B, Boshoff D, et al: Safety and efficacy of clopidogrel in children with heart disease. *J Pediatr* 2008; **153**: 61-64