

## 総 説

## 腎・心疾患を合併した下肢閉塞性動脈硬化症の薬物治療

西 部 俊 哉・近 藤 ゆ か

藤田保健衛生大学心臓・血管外科

## Oral Pharmacotherapy for Arteriosclerosis Obliterans (ASO) in Patients with Coronary Artery Disease (CAD), and Chronic Kidney Disease (CKD)

Toshiya Nishibe and Yuka Kondo

Department of Surgery, Division of Cardiovascular Surgery, Fujita Health University

**Summary** ASO, CAD, and CKD can be all manifestations of atherosclerosis, and the three conditions commonly occur together. Therefore, the goal of pharmacotherapy for patients with ASO is not only to relieve symptoms of the lower limbs but also to improve survival of the patients.

First, we examined evidence for clinical utility of ASO drugs by searching publications reporting prospective randomized studies for ASO drugs with PubMed as well as reviewing the relevant documents submitted to the Food and Drug Administration in the United States. The benefits of cilostazol, beraprost, and ticlopidine have been shown for treating intermittent claudication, while beraprost and ticlopidine have been proven to decrease cardiovascular events. We also examined the safety of cilostazol, beraprost, and ticlopidine in patients with CAD and CKD. Caution should be exercised when cilostazol is administered to patients with moderate or severe CKD and possible CAD.

Second, we investigated the current status of pharmacotherapy for patients with ASO by vascular specialists in 11 university hospitals. Beraprost was the most frequently used drug, and cilostazol was the second. Beraprost was more frequently used in patients with ASO and CAD or CKD than cilostazol.

**Key words:** arteriosclerosis obliterans, oral drugs, evidence of coronary artery disease, chronic kidney disease

## 1. はじめに

近年の高齢化や、食生活の欧米化などに伴って、わが国でも下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者が増加している。ASO は冷感やしびれ感、間歇性跛行、安静時痛、潰瘍・壊疽を来す疾患であり、問診や下肢動脈の触診・聴診、上腕・足関節動脈圧比 (Ankle-Brachial Pressure Index: ABI) などで容易に診断できる。その治療として運動療法や薬物療法などの保存的治療や、血管内治療やバイパス手術、細胞・遺伝子治療などの侵襲的治療が行われている。薬物療法は外科的治療のような下肢虚血症状を速やかに軽減させる強力な効果は期待できないが、病変の進行を抑制することによって侵襲的治療を避ける効果が期待できる。

また、血管内治療やバイパス手術後の補助療法として、その開存性を保持するといった重要な役割も担っている。

今回、我々は腎・心疾患を合併する ASO 患者における薬物治療についてエビデンスと安全性の両面から考察した<sup>1,2)</sup>。また、ASO に対する薬物治療の現状について全国 11 大学病院血管外科における前向きコホート研究での登録時のデータから明らかにした<sup>3)</sup>。

## 2. ASO 患者の合併症の頻度

ASO は間歇性跛行を主訴とする患者が多く、QOL を低下させるだけの疾患とみられがちであるが、全身の動脈硬化症の一分症であることを忘れてはいけない。本邦 7 医療機関において ASO と診断された患者 314 例を対象としたアンケート調査では、心疾患が 27.7%、脳血管疾患が 10.2%、腎機能障害が 8.9% と多くの全身性動脈硬化性疾患を合併していた<sup>4)</sup>。また、我々も参加している全国 11 大学病院における ASO

2007 年 12 月 4 日受付, 2008 年 3 月 12 日受理。

第 28 回日本アフェリシス学会学術大会シンポジウム 4 で発表した。

患者 625 例を対象とした ASO 薬物治療の前向きコホート研究でも、虚血性心疾患が 26.2%，脳血管疾患が 19.2%，腎機能障害が 16.6%にのぼっていた<sup>3)</sup>。すなわち、ASO は冠動脈、脳・頸動脈、腎動脈などに関連する動脈硬化性疾患を高頻度に生じており、生命予後を著しく低下させる疾患であることが注目されるようになってきている<sup>5)</sup>。以上のように、ASO 患者の薬物治療において、心疾患や腎疾患の合併を考慮する必要がある。

### 3. 経口薬物療法

本邦で ASO 治療薬として認可をうけている経口薬として、シロスタゾールやベラプロストナトリウム（以下、ベラプロスト）、塩酸チクロピジン（以下、チクロピジン）、塩酸サルポグレラート（以下、サルポグレラート）、イコサペント酸エチルがあり、欧米に比べて選択肢が広い。しかし、使用薬剤の選択基準は混沌としており、有効性、安全性を十分に考慮した薬剤の選択が推奨される。

## 4. エビデンスに基づく有効性

### 4.1 下肢虚血症状

ASO の下肢虚血症状を客観的に評価することは難しいが、現在最もコンセンサスが得られている方法としてトレッドミルにおける最大歩行距離による評価がある。本邦で認可されている ASO 治療薬のうち、MEDLINE による検索とその検索結果に関連して得た FDA（米国食品医薬品局）申請資料を整理すると、多施設でのプラセボ対照無作為化二重盲検試験（RCT）が行われていた薬剤としてシロスタゾール<sup>6~10)</sup>、ベラプロスト<sup>11,12)</sup>、チクロピジン<sup>13~15)</sup>、サルポグレラート<sup>16)</sup>があった。

シロスタゾールは第 3 相試験として RCT が米国で 7 試験、英国で 1 試験行われており、その結果がメタ解析されている<sup>6~10)</sup>。それらの 8 試験のうち 6 試験で最大歩行距離の有意な延長がみられ、メタ解析でもその結果が確認されている。ベラプロストは第 3 相試験として 2 試験が行われているが、最大歩行距離の改善について 1 試験で有効性が確認されている<sup>11,12)</sup>。チクロピジンも 3 試験の結果が報告され、その 2 試験で最大歩行距離の有意な延長がみられた。しかし、いずれも 1980 年代の報告であり、プロトコール上問題もみられ、シロスタゾールやベラプロストに比べて有効性の根拠に乏しいと言える<sup>13~15)</sup>。また、サルポグレラ

ートは欧州での試験結果が報告されたが、最大歩行距離の有意な延長は得られなかった<sup>16)</sup>（表 1）。

以上について、AHA の推奨分類（Classification of Recommendations）と証拠レベル（Level of Evidence）に基づいて分類すると（表 2）、シロスタゾールは勧告の分類 Class I，証拠レベル Level A であり、ベラプロストとチクロピジンは Class IIa，Level A，サルポグレラートは Class III，Level B となる。なお、イコサペント酸エチルとリマプロストアルファデックス（以下、リマプロスト）では、間歇性跛行患者を対象とした RCT は実施されていない。

### 4.2 心血管イベント

シロスタゾールは第 3 相試験のうち 2 試験で二次転帰として心事故と全ての死亡を評価しているが、シロスタゾール群の心血管事故の抑制効果は確認されなかった。心筋梗塞に注目すると、シロスタゾール群でその発生頻度が高くなる傾向がみられている<sup>17,18)</sup>。すなわち、シロスタゾールについては、ASO 患者において他の抗血小板薬にみられるような心血管イベントを抑制する効果は期待できない。ベラプロストは重大な心血管イベントの発生を二次転帰として評価しているが、それらをメタ解析すると心血管イベントの発生を抑制することが確認された<sup>19)</sup>。チクロピジンはスウェーデンの 6 施設で行われた長期プラセボ対照無作為化二重盲検試験（STIMS）では、チクロピジン群で総死亡率の減少が確認された<sup>20)</sup>。さらに、アルゼンチンの 21 施設で行われたプラセボ対照無作為化二重盲検試験（EMATAP）では、チクロピジン群で血栓性イベント（突然死、心筋梗塞、脳梗塞、心血管手術施行）の発生率が低下していた<sup>21)</sup>。従って、ベラプロストとチクロピジンは心血管イベント抑制効果についてエビデンスを有するといえる（表 1）。

## 5. 腎疾患や心疾患の合併を考慮した安全性

ASO は全身の動脈硬化症の一分症であり、冠動脈、脳・頸動脈、腎動脈などに関連する疾患を高頻度に生じている。そこで、エビデンスに基づく有効性が認められたシロスタゾール、ベラプロスト、チクロピジンの 3 剤について、腎疾患や心疾患の合併した症例での安全性、危険性を考察した<sup>2)</sup>。資料として、「医療用医薬品添付文書（以下添付文書）」と「医療用医薬品製品情報概要」および「医薬品インタビューフォーム」を使用した（表 3）。

表1 間歇性跛行治療の有用性が証明されている経口 ASO 治療薬一覧 (文献2より改変引用)

著者	試験	薬剤	用量	被験者 (人)	期間 (週)	p値*1 (跛行出現距離)	p値*1 (最大歩行距離)	トレッドミルデザイン	イベントリスク 抑制率(%)
シロスタゾール									
Beebe, 1999	21-92-202 <sup>6,18)</sup>	シロスタゾール	100 mg/分2	171	24	<0.05	<0.05	一定運動負荷	NS
		シロスタゾール	200 mg/分2	175					
	21-94-201 <sup>7,16)</sup>	シロスタゾール	100 mg/分2	132	24	NS	NS	一定運動負荷	NS
		シロスタゾール	200 mg/分2	133					
	21-94-301 <sup>7)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	123	24	NS	NS	一定運動負荷	—
		ペントキシフィリン	1,200 mg/分3	123					
Dawson, 2000	21-96-202 <sup>9)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	227	24	<0.05	<0.05	段階的運動負荷	—
		ペントキシフィリン	1,200 mg/分3	232					
Money, 1998	21-94-203 <sup>9)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	119	16	<0.05	<0.05	段階的運動負荷	—
		シロスタゾール	200 mg/分2	120					
Dawson, 1998	21-90-201 <sup>10)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	54	12	<0.05	<0.05	一定運動負荷	—
		シロスタゾール	200 mg/分2	27					
	21-93-201 <sup>7)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	95	12	NS	<0.05	段階的運動負荷	—
		シロスタゾール	200 mg/分2	94					
	21-95-201 <sup>7)</sup>	シロスタゾール	200 mg/分2	72	12	NS	NS	一定運動負荷	—
		シロスタゾール	300 mg/分2	73					
		シロスタゾール	300 mg/分2	70					
Thompson, 2002 <sup>7)</sup>	(8つの試験のメタアナリシス)					<0.05	<0.05		—
ベラプロスト									
Lievre, 2000	BERCI 2 <sup>11)</sup>	ベラプロスト	120 µg/分3	209	24	0.001	0.004	一定運動負荷	NS
		ベラプロスト	120 µg/分3	213					
Mohler, 2003 <sup>12)</sup>		ベラプロスト	120 µg/分3	385	24	NS	NS	一定運動負荷	NS
		ベラプロスト	120 µg/分3	377					
Origasa, 2004 <sup>19)</sup>	(2つの試験のメタアナリシス)					—	—		39%*2 p=0.012
チクロピジン									
Aukland, 1982 <sup>13)</sup>		チクロピジン	500 mg/分2	33	48	NS	NS	一定運動負荷	—
		チクロピジン	500 mg/分2	32					
Arcan, 1988 <sup>14)</sup>		チクロピジン	500 mg/分2	83	24	0.03	0.04	一定運動負荷	77%*3 p=0.03
		チクロピジン	500 mg/分2	86					
Balsano, 1989 <sup>15)</sup>		チクロピジン	500 mg/分2	76	84	<0.01	<0.001	一定運動負荷	—
		チクロピジン	500 mg/分2	75					
Janzon, 1990	STIMS <sup>20)</sup>	チクロピジン	500 mg/分2	346	84	—	—	一定運動負荷	NS*4, 29%*5 p=0.015
		チクロピジン	500 mg/分2	341					
Blanchard, 1993	EMATAP <sup>21)</sup>	チクロピジン	500 mg/分2	304	24	—	—	一定運動負荷	75%*6 p=0.002
		チクロピジン	500 mg/分2	311					
サルボグレラート									
Norgren, 2006	Phase II <sup>6)</sup>	サルボグレラート	600 mg/分3	110	24	NS	NS	一定運動負荷	—
		サルボグレラート	400 mg/分2	110					
		サルボグレラート	400 mg/分2	109					

NS:有意差なし, —:未実施. \*1:シロスタゾール, ベラプロスト:歩行距離のベースラインからの変化率(プラセボ群間の差に関するp値), チクロピジン:ベースラインからの歩行距離(プラセボ群間の差に関するp値). \*2:イベントの定義は, 心血管系が原因となった死亡, 心筋梗塞, 不安定狭心症, 冠動脈血管形成術, 冠動脈バイパス術, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 重症下肢虚血, 亜急性重症虚血, 末梢血管形成術, 末梢血管バイパス術, およびあらゆるレベルにおける切断. \*3:イベントの定義は, 心筋梗塞, 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 急性または重症下肢虚血. \*4:イベントの定義は, 心筋梗塞, 脳卒中および一過性脳虚血発作. \*5:イベントの定義は, 総死亡. \*6:イベントの定義は, 突然死, 心筋梗塞, 脳梗塞, 心血管手術施行.

## 5.1 腎障害合併症例

腎障害や透析を合併した症例では薬剤の代謝, 排泄を考慮すべきであるが, シロスタゾールは添付文書において重篤な腎障害がある患者は「慎重投与」となっている. シロスタゾールは主として肝で代謝されて,

代謝物の多くは腎に排泄される. また, 透析膜でも濾過されない. 腎障害や透析を合併すると, 薬物代謝の遅延などで血中濃度が上昇し, 作用の増強や副作用が現れる恐れがある. ベラプロストは添付文書において腎障害患者に対する記載はない. ベラプロストは主と

して肝で代謝され、代謝物は胆汁に排泄されることから、代謝メカニズムから腎機能低下例でも血中濃度に影響は少ないと考えられる。チクロピジンも添付文書において腎機能患者に対する記載はない。チクロピジンも主として肝で代謝され、多くは胆汁に排泄される。従って、腎機能障害や透析を合併する症例にはベラプロストとチクロピジンが使いやすいと言える。

## 5.2 心疾患合併症例

心疾患を合併する症例では心筋への酸素供給を十分に保つことや心筋の酸素需要を増加させないことを考慮すべきである。シロスタゾールは添付文書においてうっ血性心不全患者に対して「禁忌」となっている。また、脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、胸痛など狭心症症状に対する問診を注意深く行

うよう「警告」が促されている。冠動脈狭窄を合併する患者に対しては「慎重投与」となっており、「重要な基本的注意」としてシロスタゾール投与中に過度の脈拍数増加が現れた場合は狭心症を誘発する可能性がある。減量または中止するなどの適切な処置を行う必要性が明記されている。さらに、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻脈が「重大な副作用」で取り上げられている。従って、虚血性心疾患を合併する可能性のある症例にはシロスタゾールの使用は慎重にすべきであり、心血管イベント抑制効果があることが証明されているベラプロストやチクロピジンが推奨される。

## 6. 有用性や安全性に基づく ASO 薬物治療薬の選択

ASO は脳や心、腎疾患を高頻度に合併することより、エビデンスに基づく有用性だけでなく合併症に対する安全性を考慮して選択すべきである。以上のように、ASO と診断したら、下肢症状（とくに、間歇性跛行）を改善するためには、腎・心疾患の合併のない場合にはシロスタゾール、ベラプロスト、チクロピジンが推奨され、腎・心疾患を合併する場合にはベラプロスト、チクロピジンが推奨される。一方、心血管イベントの発症抑制に注目すれば、ベラプロスト、チクロピジンを使用すべきである（図 1）。

## 7. 本邦での ASO 薬物治療の現状

本邦の ASO に対する薬物治療の現状について、我々も参加している全国 11 大学病院血管外科における ASO 薬物治療の前向きコホート研究での薬物治療の実態調査の結果を示す<sup>2)</sup>。

表 2 AHA の勧告

### a. 推奨分類 (Classification of Recommendations)

- Class I : 検査・治療が有効、有用であることが証明されているか、あるいは見解が広く支持されている。  
 Class II : 検査・治療の有効性、有用性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。  
 IIa : データや見解から有用・有効である可能性が高い。  
 IIb : データや見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。  
 Class III : 検査・治療が有用でなく、ときに有害であるという可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

### b. 証拠レベル (Level of Evidence)

- Level A : 多数のランダム化試験またはメタ解析が存在する。  
 Level B : ひとつのランダム化試験または複数の非ランダム化試験が存在する。  
 Level C : 専門家の統一見解、臨床経験あるいは一般的治療のみが存在する。

表 3 経口 ASO 治療薬の合併疾患を考慮した安全性一覧

	腎機能障害	心疾患	脳血管疾患	その他
シロスタゾール	【慎重投与】 重篤な腎障害のある患者	【禁忌】 うっ血性心不全 【警告】 脈拍数の増加 【慎重投与】 冠動脈狭窄を合併する患者 【重大な副作用】 うっ血性心不全、心筋梗塞、 狭心症、心室頻脈	【重大な副作用】 脳出血	【慎重投与】 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者
ベラプロスト		【重大な副作用】 狭心症、心筋梗塞	【重大な副作用】 脳出血	
チクロピジン			【重大な副作用】 脳出血等の頭蓋内出血	【警告】 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害

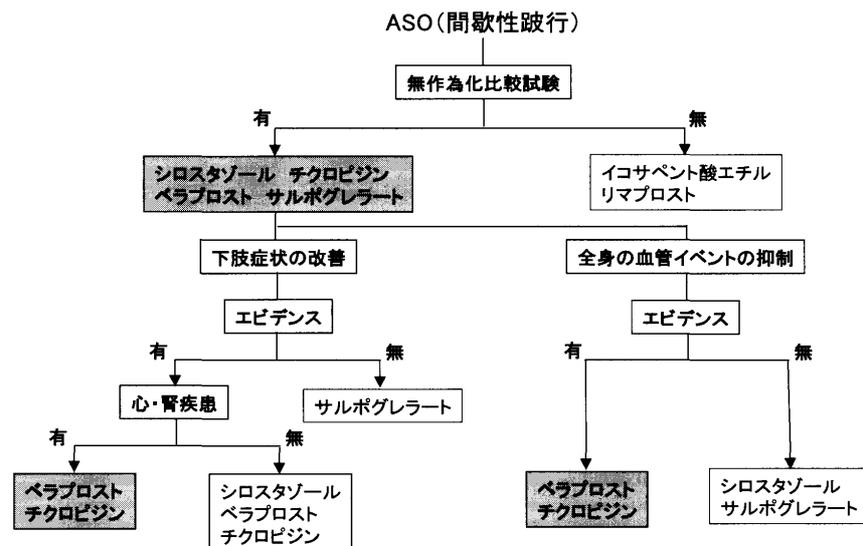


図1 合併症を考慮した安全性に基づく ASO 薬物治療薬の選択

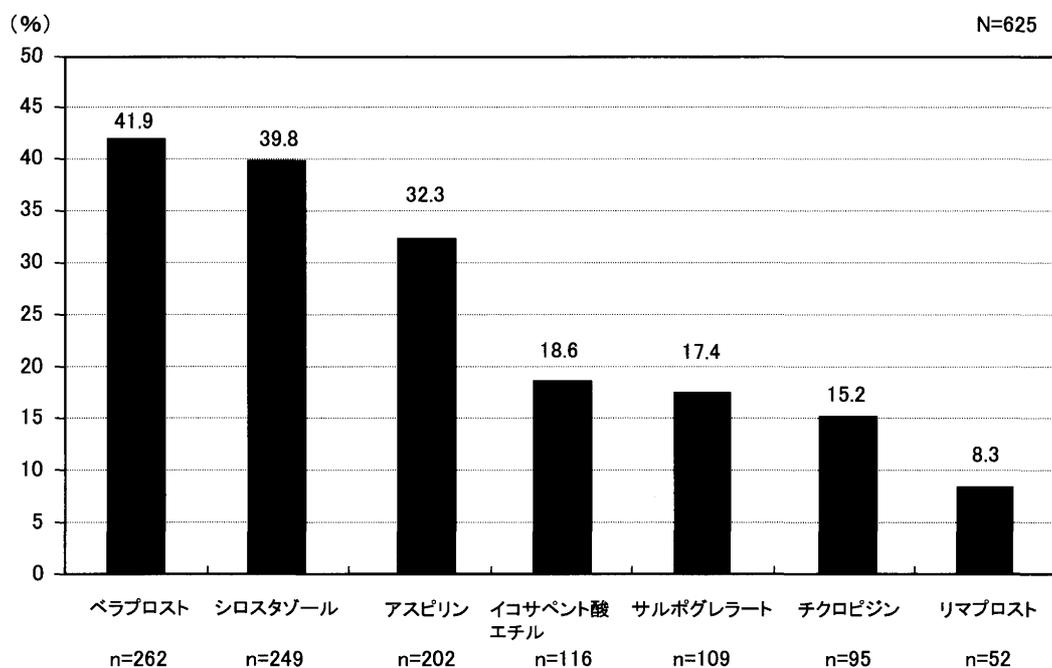


図2 ASO 治療薬の使用率 (文献3より引用)

2005年1月より2006年1月までに、調査協力が得られた大学病院11施設血管外科（北海道大学，千葉大学，東京大学，東京医科大学，山梨大学，金沢医科大学，愛知医科大学，藤田保健衛生大学，大阪大学，愛媛大学，九州大学）を受診したASO患者625例（男性525例，女性100例）を対象として，医師がケースカード形式で記入を行った．平均年齢は72.7歳（40～95歳）．診療区分は入院14.2%，外来82.4%，記載なし3.4%，平均罹病期間4.9年（0～29年）．平均ABIは0.67であった．

登録時のASO治療薬の使用薬剤数は2剤が35.0%

と最も多く，次に1剤が34.4%，3剤が19.4%という順であり，1剤または2剤を使用している患者で69.4%を占めていた．ASO治療薬の使用率はベラプロスト41.9%，シロスタゾール39.8%，アスピリン32.3%という順であった（図2）．登録時のFontaine分類別のASO使用割合は，I度ではベラプロスト，II度ではシロスタゾール，III，IV度ではベラプロストとシロスタゾールの使用頻度が高かった．また，登録時の合併症別のASO治療薬使用率は，透析例を含む腎疾患合併例では，アスピリンが43.3%，ベラプロストが37.5%，シロスタゾールが33.7%の順であ

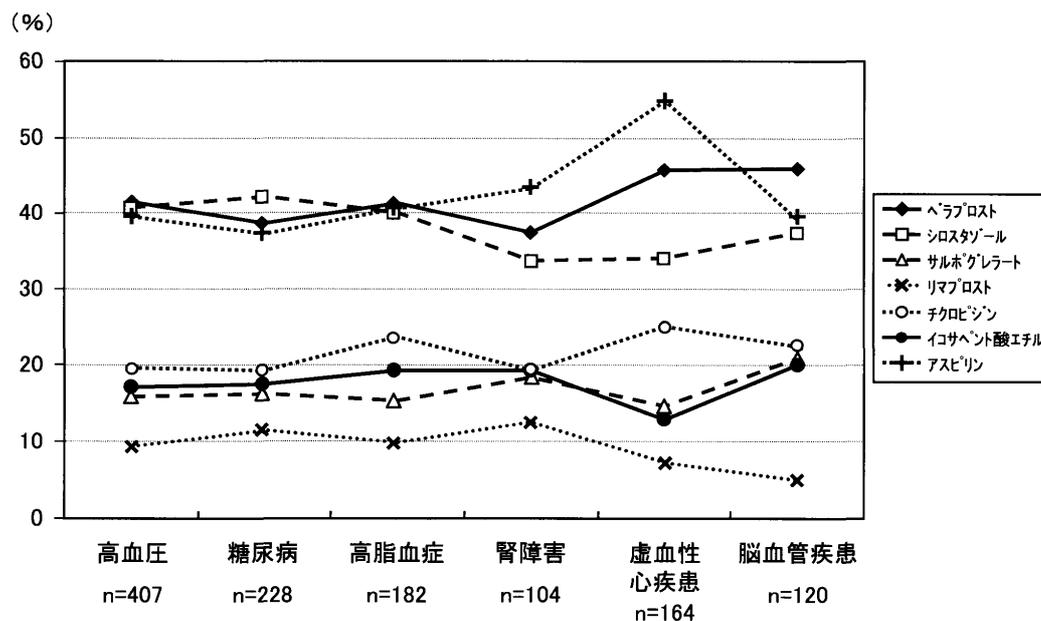


図3 合併症別のASO治療薬使用率(文献3より引用)

り、虚血性心疾患合併例ではアスピリンが54.9%、ベラプロストが45.7%、シロスタゾールが34.1%であった(図3)。すなわち、腎障害・透析や虚血性心疾患を合併している場合はベラプロストやアスピリンの使用率が高く、シロスタゾールの使用率が低かった。以上より、本邦の血管外科専門施設でエビデンスと安全性に基づいた薬剤の選択がなされていることが明らかとなった。

## 8. ま と め

ASO(とくに、間歇性跛行)と診断したら、下肢症状の改善といった点からみるとシロスタゾール、ベラプロスト、チクロピジンを使用すべきであり、サルボグレートは使用すべきでない。生命予後の向上といった点からみると、ベラプロストとチクロピジンが有用である。また、腎疾患や心疾患を合併する場合は、ベラプロストとチクロピジンの使用が安全である。

ASOの薬物治療においては、有効性のみに着眼しがちであるが、腎疾患や心疾患のように「禁忌」や「慎重投与」となっている疾患も少なくなく、安全性や危険性を考慮して治療の質を高めることが大切である。

## 文 献

- 1) 西部俊哉, 武藤紹士, 近藤ゆか, 他: 下肢閉塞性動脈硬化症による間歇性跛行患者に対する薬物療法. 日血外雑誌 **14**: 63-72, 2005
- 2) 西部俊哉, 近藤ゆか: 閉塞性動脈硬化症(間歇性跛行)患者の合併疾患を考慮に入れた経口治療薬の使用について. 日本医師会雑誌 **135**: 2547-2554, 2007
- 3) 松原純一, 西部俊哉, 椎谷紀彦, 他: 日本における閉塞性動脈硬化症(ASO)薬物治療の現状調査-11施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より-. 脈管学 **47**: 153-162, 2007
- 4) 新本春夫, 大城秀巳, 重松 宏, 他: 閉塞性動脈硬化症患者におけるQOL調査(第1報). 脈管学 **43**: 9-13, 2003
- 5) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg **45** (Suppl): S 5-67, 2007
- 6) Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al: A new pharmacological treatment for intermittent claudication: Results of a randomized, multicenter trial. Arch Inter Med **159**: 2041-2050, 1999
- 7) Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, et al: Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol **90**: 1314-1319, 2002
- 8) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al: A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Cardiol **109**: 523-530, 2000
- 9) Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al: Effect of tent claudication caused by peripheral vascular disease. J Vasc Surg **27**: 267-275, 1998
- 10) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al: Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. Circulation **98**: 678-686, 1998
- 11) Lievre M, Morand S, Bosse B, et al: Oral beraprost sodium, a prostaglandin I<sub>2</sub> analogue, for intermittent claudication: A double-blind randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente

- (BERCI) Research Group. *Circulation* **102**: 426-431, 2000
- 12) Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW, et al: Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I<sub>2</sub> analogue: A randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* **41**: 1679-1689, 2003
  - 13) Aukland A, Hurlow RA, George AJ, et al: Platelet inhibition with Ticlopidine in atherosclerotic intermittent claudication. *J Clin Pathol* **35**: 740-743, 1982
  - 14) Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, et al: Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* **39**: 802-811, 1988
  - 15) Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al: Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: A 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* **114**: 84-91, 1989
  - 16) Norgren L, Jawien A, Mátyás L, et al: Sarpogrelate, a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European study. *Vasc Med* **11**: 75-83, 2006
  - 17) Pratt CM: Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol* **87**: 28 D-33 D, 2001
  - 18) [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20863\\_medr\\_p12.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20863_medr_p12.pdf)
  - 19) Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, et al: Oral beraprost sodium as a prostaglandin I<sub>2</sub> analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: Meta-analysis of two placebo-controlled randomized trial. *Jpn J Pharmacoevidemiol* **9**: 45-51, 2004
  - 20) Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al: Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; Effects of ticlopidine. Results from STIMS the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* **227**: 301-308, 1990
  - 21) Blanchard J, Carreras LO, Kindermans M, et al: Results of EMATAP: A double-blind placebo-blind placebo-controller multicenter trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease. *Nouv Rev Fr Hematol* **35**: 523-528, 1994
- 連絡先: 〒061-1407 恵庭市黄金北4-12-1 西部俊哉 E-mail: toshiyanshipbe@yahoo.co.jp