

わが国におけるASOに対する抗血小板療法のエビデンスと現状

西部 俊哉¹ 近藤 ゆか¹ 安藤 太三¹ 椎谷 紀彦² 石田 厚³ 宮田 哲郎⁴
 小櫃由樹生⁵ 重松 宏⁵ 進藤 俊哉⁶ 飛田 研二⁷ 松原 純一⁸ 太田 敬⁹
 川崎 富夫¹⁰ 八杉 巧¹¹ 小野原俊博¹²

要 旨：下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)は全身の動脈硬化性血管疾患の一部分症であり、下肢虚血症状の改善だけでなく、生命予後の延長を考慮した治療が必要である。PubMedによる検索とその検索結果に関連したFDA申請書類などから、ASO経口治療薬のエビデンスを検証した。間歇性跛行を対象とした無作為化比較試験としてシロスタゾールで8試験、ペラプロストで2試験、チクロピジンで3試験、サルボグレラートで1試験があり、シロスタゾール、ペラプロスト、チクロピジンでその有効性が示され、間歇性跛行の治療に選択すべき治療薬であると考えられた。また、ASO患者は心血管イベントのハイリスク患者であるが、ペラプロストとチクロピジンがその発生を抑制しており、心血管イベントの管理といった点からペラプロストとチクロピジンが選択すべき治療薬であると考えられた。一方、わが国のASO患者の背景、合併症、治療法などに関する調査報告は少なく、その詳細は明らかになっていない。そこで、著者らは11大学病院血管外科でASO薬物治療の現状について前向きコホート研究を開始したが、その登録時のデータによれば、薬剤別の使用率はペラプロストが41.9%、シロスタゾール39.8%、アスピリン32.3%、イコサペント酸エチル18.6%、サルボグレラート17.4%、チクロピジン15.2%、リマプロスト8.3%という順であり、下肢虚血症状にエビデンスがあるペラプロストとシロスタゾールが頻用されていた。また、虚血性心疾患を合併する患者では、心機能を考慮してシロスタゾールの使用は少なく、全身の血管イベントを抑制するといったエビデンスがあるペラプロストが多く使用されていた。以上のように、血管外科専門施設ではエビデンスに基づいた使用がなされていることが明らかになった。

(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 67-73)

Key words: antiplatelet drugs, evidence, cohort study

¹藤田保健衛生大学心臓血管外科

²北海道大学循環器外科

³千葉大学大学院臓器制御外科

⁴東京大学大学院血管外科

⁵東京医科大学血管外科

⁶山梨大学第2外科

⁷金沢医科大学心臓血管外科

⁸金沢医科大学心臓血管外科(現・博愛会病院)

⁹愛知医科大学血管外科

¹⁰大阪大学心臓血管外科

¹¹愛媛大学器官制御外科

¹²九州大学大学院第2外科

J-Method (Japan Medication Therapy for peripheral arterial Disease) 研究会(代表世話人 重松 宏)

はじめに

下肢閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans: ASO)は、間歇性跛行のような下肢虚血症状によって Quality of Life を低下させる疾患とみられがちであるが、全身の動脈硬化性血管疾患の一部分症であり生命予後が悪い疾患であることも知られるようになってきた。ASO患者の約60%で心血管系または脳血管系に重大な疾患があり、間歇性跛行患者でも死亡率は5年で約30%、10年で50%、15年で70%と非常に高く、その死因の約80%は脳血管、心血管、他の血管合併症によ

2007年4月2日受付 2008年1月12日受理

ることが報告されている¹⁾。

ASO経口治療薬は、外科的治療で得られるような下肢虚血症状の劇的な改善は期待できないが、下肢虚血症状をある程度改善するだけでなく、全身の動脈硬化の進行を抑制したりするような補助的な効果が期待できる。また、わが国では数多くのASO経口治療薬を使用することが可能であるが、その選択基準は定まっていない。他の薬剤と同様に、ASO経口治療薬を選択する際にもエビデンスに基づく有用性を考慮すべきである。そこで、著者らはわが国で使用されているASO経口治療薬に関してPubMedによる検索とその検索結果に関連したFDA申請書類などを整理してエビデンスを検証し²⁾、11大学病院血管外科におけるASOの薬物治療の現状調査を行ったので³⁾、最新のデータも加えてその2つの要旨を報告した。

経口薬剤のエビデンス

現在、本邦で慢性動脈閉塞症に対して使用されている経口薬剤である、ADP受容体阻害薬塩酸チクロピジン(パナルジン[®])、5-HT₂遮断薬塩酸サルボグレラート(アンブラグ[®])、cAMP濃度上昇薬のベラプロストナトリウム(ドルナー[®]/プロサイリン[®])とリマプロストアルファデクス(オパルモン[®]/プロレナール[®])、PDE₃阻害薬シロスタゾール(プレタール[®])、TXA₂生成阻害薬イコサペント酸エチル(エパデール[®])を検索対象とした。リマプロストアルファデクスはバージャー病が適応でありASOは適応でないが、実際には処方されていることも少なくないと考えられたため、検索対象に含めた。また、クロピドグレルはチクロピジンに比して副作用が少ないが、2006年1月に承認されたばかりであることや適応症が「虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制」であることから、ASOに使用されていることも少ないと考えられたため、検索対象から除外している。

検索方法はPubMedをデータベースとし、8つの薬剤の一般名をキーワードに無作為化比較試験を選定し、その中で間歇性跛行を対象とした無作為化比較試験を選択し、下肢虚血症状に関するエビデンスを検証した。また、hand searchにて論文化されていないFDA申請資料を追加した。下肢虚血症状の改善の指標として、2000年に発表された末梢動脈疾患の診断や治療指針を示したTransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)¹⁾でも

推奨されている最大歩行距離に着目した。また、前述のように、ASO患者では下肢の動脈硬化だけでなく、全身の動脈硬化も進行しているため、生命予後が悪いことが示されている。したがって、下肢症状の改善だけでなく、血管イベント抑制によって得られる生命予後の改善も重要であると考えて、生命予後からみたエビデンスについても検証した。

まず、無作為化比較試験としてシロスタゾールで8試験、ベラプロストで2試験、チクロピジンで3試験、サルボグレラートで1試験が選定された(**Table 1**)。なお、シロスタゾールに関しては、8試験のメタアナリシスも報告されていた³⁾。

次に、間歇性跛行に対するエビデンスをみると、シロスタゾール^{4~8)}、ベラプロスト^{9~11)}、チクロピジン^{12~16)}で有効性があり、サルボグレラートで有効性がなかった¹⁷⁾。シロスタゾールについては、第三相試験としてプラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国で7試験、英国で1試験の計8試験が行われており^{4~8)}、そのうち6試験で有効性が確認されており^{4~8)}、エビデンスレベルが最も高かった。ベラプロストについては、第三相試験として2つのプラセボ対照無作為化二重盲検試験が行われ、2000年にLièvreらの報告した試験で有効であるとされているが⁹⁾、2003年にMohlerらが報告した試験では有意な改善は認められなかった¹⁰⁾。しかし、Mohlerらの報告では、Lièvreらの報告よりも高血圧、高脂血症、糖尿病の合併率が非常に高く、またABI(ankle-brachial pressure index)値が低かったことから、血管障害の進行した患者がエントリーされた可能性があると考えられた。チクロピジンについては、1988年のArcanらの報告では試験終了6カ月後の有効性評価がper protocolのみで行われているといった問題があるが、最大歩行距離の有意な延長が認められた¹³⁾。1989年のBalsanoらの報告でもトレッドミルの傾斜が0%で行われており、歩行負荷が少ないというプロトコル上の問題があったが、有意な延長が認められた¹⁴⁾。また、Auklandらの試験では最大歩行距離の延長に有意な改善が認められなかった¹²⁾。サルボグレラートに関しては、2006年に欧州で実施された第二相試験が発表されたが、最大歩行距離の変化率の有意な改善は認められなかった¹⁷⁾。

一方、生命予後からみたエビデンスをみると、シロスタゾールについては、8試験のうち2試験(study21-

Table 1 Evidence of antiplatelets in the treatment of intermittent claudication

	Author	Study	Drug	Dosage	No. of subjects	Duration (week)	p value (PFWD)	p value (MWD)
Cilostazol	Thompson, 2002	(Meta-Analysis of results from 8 studies)						
	Beebe, 1999	21-92-201	Cilostazol	50 mg bid	171	24	<0.05	<0.05
			Cilostazol	100 mg bid	175		<0.05	<0.05
			Placebo		170			
		21-94-201	Cilostazol	50 mg bid	132	24	NS	NS
			Cilostazol	100 mg bid	133		<0.05	<0.05
			Placebo		129			
		21-94-301	Cilostazol	100 mg bid	123	24	NS	NS
			Pentoxifylline	400 mg tid	123			
			Placebo		124			
	Dawson, 2000	21-96-202	Cilostazol	100 mg bid	227	24	<0.05	<0.05
			Pentoxifylline	400 mg tid	232			
			Placebo		239			
	Money, 1998	21-94-203	Cilostazol	100 mg bid	119	16	<0.05	<0.05
			Placebo		120			
	Dawson, 1998	21-90-201	Cilostazol	100 mg bid	54	12	<0.05	<0.05
			Placebo		27			
		21-93-201	Cilostazol	100 mg bid	95	12	NS	<0.05
			Placebo		94			
		21-95-201	Cilostazol	100 mg bid	72	12	NS	NS
			Cilostazol	150 mg bid	73			
			Placebo		70			
Beraprost	Lièvre, 2000	BERCI2	Beraprost	40μg tid	209	24	0.001	0.004
			Placebo		213			
	Mohler, 2003		Beraprost	40μg tid	385	24	NS	NS
			Placebo		377			
Ticlopidine	Aukland, 1982		Ticlopidine	250 mg bid	33	48	NS	NS
			Placebo		32			
	Arcan, 1988		Ticlopidine	250 mg bid	83	24	0.03	0.04
			Placebo		86			
	Balsano, 1989		Ticlopidine	250 mg bid	76	84	<0.01	<0.001
			Placebo		75			
Sarpogrelate	Norgren, 2006		Sarpogrelate	200 mg bid	122	24	NS	NS
			Sarpogrelate	200 mg tid	121		NS	NS
			Placebo		121			

PFWD: pain-free walking distance, MWD: maximum walking distance, bid: twice a day, tid: 3 times a day, NS: not significant
Based on reference 2.

92-202, study21-94-201)で二次転帰として心血管事故とすべての死亡を評価しているが、有効性を支持するような結果は得られなかった。特に心筋梗塞に関しては、その発生頻度が高くなる傾向がみられ^{18,19)}、添付

文書で注意が喚起されているように慎重な扱いが必要と考えられる。ベラプロストに関しては、前述の2つの試験で有意な改善はみられなかったが、2試験のメタアナリシスでは有意なリスク低下率(39%)が示さ

れ、ペラプロストはASO患者の全身の血管イベント発生抑制が期待できることが示唆された¹¹⁾。また、筆者らは大腿膝窩動脈(F-P)バイパス術を施行した496例(564肢)を対象としてASO経口治療薬と長期予後の関係についてレトロスペクティブに調査を行ったが、多変量解析によって生命予後を有意に延長した薬剤はペラプロストのみであった(**Fig. 1**)²⁾。チクロピジンについては、Balsanoらの試験では発生率が低かったこともあり¹⁴⁾、プラセボ群との間に有意な改善は確認されなかったが、Arcanらの試験では心血管イベントの発生は有意に抑制されていた¹³⁾。

以上のように、間歇性跛行を対象とした無作為化比較試験が行われていたASO経口治療薬はシロスタゾール、ペラプロスト、チクロピジン、サルボグレラートの4種類であり、シロスタゾール、ペラプロスト、チクロピジンはその有効性が認められたが、サルボグレラートは認められなかった。したがって、エビデンスからみてシロスタゾール、ペラプロスト、チクロピジンが間歇性跛行の治療に選択すべき治療薬であり、逆にサルボグレラートは選択すべきでないと考えられた。また、ASOでは心血管イベントが高頻度に発生することが知られているが、その発生を抑制することが証明された治療薬はペラプロストとチクロピジンであった(**Fig. 2**)。

ASO薬物治療の現状調査

TASCは欧米での報告や治療経験に基づいているため、日本人にそのまま当てはめてもよいわけではないことが指摘されている。特に、前述のようにわが国では数多くのASO経口治療薬が使用されており、その中でも欧米で使用されていない薬剤もある。しかし、わが国ではASO患者の背景、合併症、治療法などに関する調査報告は少なく、その詳細は明らかになっていなかった。そこで、筆者らは11大学病院血管外科でASO薬物治療の現状について前向きコホート研究を開始したが、その登録時のデータを示した²⁾。

対象は2005年1月より2006年1月までに全国11大学病院血管外科を受診したASO患者とした。患者背景、血行再建歴、合併症、薬物治療などについて、医師がケースカード形式で記入した。なお、調査結果に偏りが生じないように、1施設につき連続した50症例以上の回収を目標とした。対象となったASO患者は625例

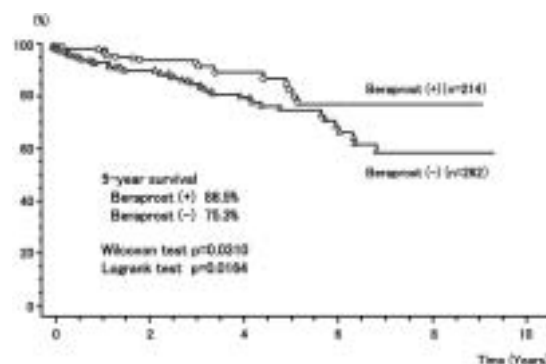


Figure 1 Cumulative survival rate in beraprost-treated and non-treated patients undergoing fem-pop bypass.²⁾ Wilcoxon test p=0.0310, Logrank test p=0.0164 ©日本血管外科学会. All right reserved. 西部俊哉 他：下肢閉塞性動脈硬化症による間歇性跛行患者に対する薬物療法. 2005, 14: 63-72, Fig. 5.



Figure 2 Evidence of drugs for peripheral artery disease.

で、男女比は8.4:1.6、平均年齢は72.7歳(40~95歳)で、男女とも70歳代が最も多かった。診療区分は入院が14.2%、外来82.4%であった。罹病期間は4.9年(0~29.0年)であり、平均ABIは0.67、また71.8%に喫煙歴があった。

ASO経口治療薬の使用薬剤数をみると、1剤が34.4%、2剤が35.0%、3剤が19.4%、4剤が2.6%、5剤が0.2%、使用なしが8.5%であった。1剤または2剤を使用している患者が69.4%を占めていた。薬剤別の使用率は、ペラプロストが41.9%と最も多くの患者に使用されており、次にシロスタゾール39.8%、アスピリン32.3

%, イコサペント酸エチル18.6%, サルボグレラート17.4%, チクロピジン15.2%, リマプロスト8.3%という順であった。前述した下肢虚血症状の改善にエビデンスがあるペラプロストとシロスタゾールが頻用されていることが明らかになった。また, チクロピジンも下肢虚血症状の改善にエビデンスが示されているが, 肝機能障害や血小板減少症のような重篤な合併症があり, その使用が控えられていると推察された(**Fig. 3**)。

Fontaine分類による重症度別のASO経口治療薬の使用率をみると, I度(冷感・しびれ感)ではペラプロストが26.7%, シロスタゾールが19.2%, アスピリンが17.1%であった。II度(間歇性跛行)ではシロスタゾールが26.3%, アスピリンが20.7%, ペラプロストが19.3%であった。III度(安静時痛)ではペラプロストおよびシロスタゾールがそれぞれ22.1%, アスピリンが10.4%であった。また, IV度(潰瘍・壊疽)ではアスピリンが22.3%, シロスタゾールが21.4%, ペラプロストが20.5%であった。以上のように, 重症度にかかわらず, ペラプロストとシロスタゾールの使用率が高かった。

血行再建歴の有無別に各薬剤の使用率を解析すると, 血行再建歴がない場合はペラプロストが39.5%と最も高く, 次にシロスタゾールが32.4%, アスピリンが30.4%, サルボグレラートが19.3%という順であった。一方, 血行再建歴がある場合はシロスタゾール47.9%, ペラプロスト44.2%, アスピリン34.2%, イコサペント酸エチル20.7%という順であった。したがって, 血行再建の有無にかかわらず, ペラプロストとシロスタゾールの使用率が高かった。

また, 合併症別に各薬剤の使用率を比較してみると, 虚血性心疾患を合併している患者でアスピリンとペラプロストの使用率が高く, シロスタゾールの使用率が低いことが明らかになった(**Fig. 4**)。その理由として, シロスタゾールの添付文書に「狭心症を誘発させる」という警告が記されていること, 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いること, 動悸・頻脈のような副作用を惹起することなどから, 虚血性心疾患合併患者でシロスタゾールの使用が控えられていると推察された。また, ペラプロストは全身の血管イベントを抑制するといったエビデンスがあることから, 虚血性心疾患合併患者での使用が好まれていると考えられた。

以上のように, ASO薬物治療に関する前向きコホー

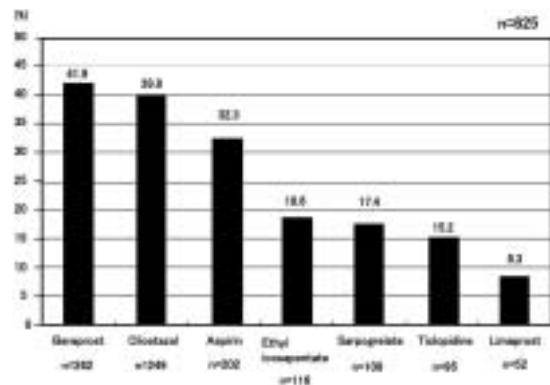


Figure 3 Analysis by choice of drugs.³⁾

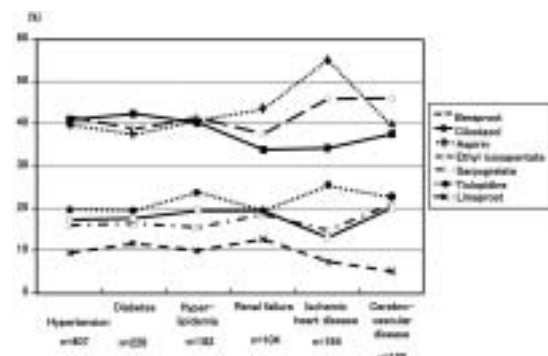


Figure 4 Analysis by choice of drugs according to types of complication.³⁾

ト研究の登録時のデータによれば, 患肢の重症度や血行再建の有無にかかわらず, 下肢虚血症状を改善するエビデンスを有するシロスタゾールとペラプロストが使用されていることが明らかになった。チクロピジンもエビデンスがあるが, 肝機能障害や血小板減少症のような重篤な合併症があり, その使用が控えられていると推察された。また, 虚血性心疾患を合併する患者では, 心への影響を考慮してシロスタゾールの使用は少なく, 全身の血管イベントを抑制するといったエビデンスがあるペラプロストが使用されていた。

おわりに

ASOは全身の動脈硬化性血管疾患の一部分症であり, 下肢虚血症状の改善だけでなく, 生命予後の延長を考慮した治療が必要である。PubMedによる検索とその検索結果に関連したFDA申請書類などから, ASO経

口治療薬のエビデンスを検証した。間歇性跛行を対象とした無作為化比較試験が行われていた治療薬はシロスタゾール、ベラプロスト、チクロピジン、サルボグレラートであった。シロスタゾール、ベラプロスト、チクロピジンがその有効性を示されており、間歇性跛行の治療に選択すべき治療薬であると考えられた。また、ASO患者は心血管イベントのハイリスク患者であるが、ベラプロストとチクロピジンがその発生を抑制しており、心血管イベントの管理といった観点からベラプロストとチクロピジンが選択すべき治療薬であると考えられた。

また、わが国ではASO患者の背景、合併症、治療法などに関する調査報告は少なく、その詳細は明らかになっていない。そこで、全国11大学病院血管外科でASO薬物治療の現状について前向きコホート研究を開始したが、その登録時のデータによれば、下肢虚血症状を改善するエビデンスを有するシロスタゾールとベラプロストの使用が多かった。また、虚血性心疾患を合併する患者では、心への影響を考慮してシロスタゾールの使用は少なく、全身の血管イベントを抑制するといったエビデンスがあるベラプロストが多く使用されていた。以上のように、血管外科専門施設ではエビデンスに基づいた使用がなされていることが明らかになった。

文 献

- 1) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, 2000, **31** (Suppl 1 Pt2): S1-S296.
- 2) 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*, 2005, **14**: 63-72.
- 3) 松原純一, 椎谷紀彦, 石田 厚 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*, 2007, **47**: 153-162.
- 4) 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*, 2002, **90**: 1314-1319.
- 5) Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS et al: A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med*, 1999, **159**: 2041-2050.
- 6) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR et al: A Comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*, 2000, **109**: 523-530.
- 7) Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL et al: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*, 1998, **27**: 267-275.
- 8) 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*, 1998, **98**: 678-686.
- 9) Lièvre M, Morand S, Besse B et al: Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation*, 2000, **102**: 426-431.
- 10) Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Olin JW et al: Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 1679-1686.
- 11) Origasa H, Ikeda Y, Shimada K et al: Oral beraprost sodium as a prostaglandin I₂ analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: meta-analysis of two placebo-controlled randomized trials. *Jpn J Pharmacoevidemiol*, 2004, **9**: 45-51.
- 12) Aukland A, Hurlow RA, George AJ et al: Platelet inhibition with Ticlopidine in atherosclerotic intermittent claudication. *J Clin Pathol*, 1982, **35**: 740-743.
- 13) 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*, 1988, **39**: 802-811.
- 14) 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*, 1989, **114**: 84-91.
- 15) 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*, 1990, **227**: 301-308.
- 16) Blanchard J, Carreras LO, Kindermans M: Results of EMATAP: a double-blind placebo-controlled multicentre trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1994, **35**: 523-528.
- 17) Norgren L, Jawien A, Mátyás L et al: European MCI-9042

Study Group: Sarpogrelate, a 5-HT_{2A} receptor antagonist in intermittent claudication. A phase II European study. *Vasc Med*, 2006, **11**: 75–83.

18) Pratt CM: Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol*, 2001, **87**: 28D–33D.

19) http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20863_medr_P12.pdf

Current Status of Antiplatelet Drug Treatment for Patients with ASO in Japan

Toshiya Nishibe,¹ Yuka Kondo,¹ Motomi Ando,¹ Norihiko Shiya,² Atsushi Ishida,³ Tetsuro Miyata,⁴ Yukio Obitsu,⁵ Hiroshi Shigematsu,⁵ Shunya Shindo,⁶ Kenji Hida,⁷ Jyunichi Matsubara,⁸ Takashi Ohta,⁹ Tomio Kawasaki,¹⁰ Takumi Yasugi,¹¹ and Toshihiro Onohara¹²

¹Department of Cardiovascular Surgery, Fujita Health University, Aichi, Japan

²Department of Cardiovascular Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Hokkaido, Japan

³Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

⁴Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁵Department of Surgery II, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

⁶Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

⁷Department of Cardiovascular Surgery, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

⁸Department of Cardiovascular Surgery, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan (Hakuai Hospital)

⁹Department of Vascular Surgery, Aichi Medical University, Aichi, Japan

¹⁰Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

¹¹First Department of Surgery, School of Medicine, Ehime University, Ehime, Japan

¹²Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan
J-Method (Japan Medication Therapy for peripheral arterial Disease) Research Group

Key words: antiplatelet drugs, evidence, cohort study

Arteriosclerosis obliterans (ASO), coronary artery disease (CAD), and cerebral artery disease are 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 the survival of patients.

First, we examined evidence of the clinical utility of ASO drugs by searching publications reporting prospective randomized studies of ASO drugs in PubMed as well as reviewing the relevant documents submitted to the Food and Drug Administration in the United States. We found 8 trials for cilostazol, 2 trials for beraprost, 3 trials for ticlopidine, and one trial for sarpogrelate. The benefits of cilostazol, beraprost, and ticlopidine for treating intermittent claudication have been demonstrated, while those of sarpogrelate have not. Beraprost and ticlopidine have been proven to decrease cardiovascular events.

Second, we investigated the current status of pharmacotherapy for patients with ASO by surveying vascular specialists in 11 university hospitals. Beraprost was the most frequently used drug, with cilostazol second. Beraprost was more frequently used in patients with ASO and CAD than cilostazol because the latter drug may have an adverse effect on cardiac function.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2008, **48**: 67–73)