

原著

冠動脈ステント留置後の再狭窄予防の検討

—シロスタゾールの予防効果に関するチクロピジンとの無作為比較試験—

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

溝口 圭一

要旨 冠動脈疾患のステント留置の効果はすでに実証されているが、血栓症併発や再狭窄が多く、問題がある。この研究はこれらに対するシロスタゾールの予防効果を明らかにするため、現在使用中のチクロピジンと比較対照とし、前向き無作為試験を単一施設で行った。目標はステント留置後の急性、亜急性血栓性合併症、および遠隔期再狭窄に対するシロスタゾールの予防効果を6ヶ月追跡しチクロピジンと比較することである。対象は待機的ステント留置を行った130人にチクロピジン(T群; n = 65)かシロスタゾール(C群; n = 65)を無作為に投与し、両群間で患者経過、冠動脈造影所見について6ヶ月間追跡し比較検討した。結果はステント留置後早期の血栓性合併症はC群では0例、T群では2例に認めた。6ヶ月後の冠動脈造影時にはC群はT群に比べ晚期血管径損失(Late loss; 0.28 ± 0.40 vs. 0.69 ± 0.79 mm, P < 0.01), 晚期損失係数(Loss index; 0.16 ± 0.27 vs. 0.42 ± 0.56 mm, P < 0.01), 再狭窄率(13% vs. 31%, P < 0.05), 標的血管再血行再建率(TLR; 7% vs. 21%, P < 0.05)が全て小で、副作用も(3.1% vs. 13.8%, P < 0.05)少なかった。以上より結論としてシロスタゾールは、チクロピジンに比べステント留置後の急性期、亜急性期血栓症予防効果は同等で遠隔期再狭窄予防にはより優れた効果を示し有用である。

Key Words: 冠動脈ステント、シロスタゾール、再狭窄、抗血小板薬、内膜増殖

緒 言

冠動脈疾患の治療でステント留置は大きな効果があり、すでに実証されている。しかし冠動脈ステント留置後6ヶ月以内の早期に、再狭窄が20%前後で発症することも知られ、問題を残している^{1,2)}。この再狭窄の予防のために現在抗血小板療法が用いられ、アスピリンとチクロピジンの併用が一般的に使用されている^{3~6)}。しかしチクロピジンは時として、顆粒球減少や肝機能障害といった重篤な副作用^{5~7)}がみられるため、これに変わる抗血小板薬の開発が必要である。シロスタゾールは最近我が国で開発された抗血小板薬で⁸⁾市販されているが、チクロピジンと比べほぼ同等以上の抗血小板効果があり、副作用も少ないと報告されている^{9~11)}。しかし冠動脈ステント留置後の再狭窄予防についてシロスタゾールの効果はまだ確立されていない。

目的

本研究は冠動脈ステント留置後の1) 急性期、亜急性期の血栓性合併症と2) 遠隔期再狭窄の予防について、シロスタゾールの効果と安全性を明らかにすることを目的とする。研究計画はチクロピジンとの比較検討とし前向き無作為試験である。

対象および方法

1. 対 象

対象例は1998年5月から2000年11月までの2.5年間に、獨協医科大学越谷病院循環器内科で狭心症(AP)または陳旧性心筋梗塞(OMI)と診断された患者の中で、冠動脈造影上75%以上の狭窄病変を認め、一枝一病変に対し待機的ステント留置を行った連続130例である。APは運動負荷心電図あるいは運動負荷心筋シンチグラフィーで有意な心筋虚血所見を確認し、OMIは病歴、心電図、心エコー図、心筋シンチグラフィーにより確認した。なお、発症14日以内の急性心筋梗塞(AMI)例、不安定狭心症(u-AP)例、および慢性完全閉塞病変(CTO)、左主幹部病変(LMT)、20mm以上のびま

平成14年10月21日受付、平成14年11月21日受理

別刷請求先: 溝口圭一

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

ん性病変, 20 mm以上のロングステント留置は除外した。また、血液凝固能異常、出血性疾患、 $150,000/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少、AST 60 IU/ml以上の肝機能障害、血清クレアチニン 2 mg/dl以上の腎機能障害のある症例も除外した。

2. 方 法

1) 前向き無作為試験

全例ステント留置の少なくとも2日前よりアスピリン 81 mgに加え、塩酸チクロピジン 200 mg/日かシロスタゾール 200 mg/日のいずれかを封筒法で無作為に投与し、ステント留置後少なくとも6ヶ月まで内服を続けた。経皮的冠動脈形成術(PCI), ステント留置、薬の効果、副作用について術前に充分説明し、全例から両者の無作為選択について文書で承諾を得た。

2) PCI, ステント留置

心筋虚血の冠動脈責任病変は通常の心臓カテーテル・造影法で冠動脈定量解析装置(QUANTOCOR; Siemens, Erlangen, Germany)を用いて決定した。PCIは右または左大腿動脈からのアプローチで行った。7F シースより7Fガイドワイヤーを挿入し冠動脈の狭窄度、病変形態分類はAmerican Heart Association(AHA)分類により判定した。PCI施行前、全例ヘパリンを5000単位経静脈投与し、さらに冠動脈内に硝酸イソゾルビド5 mgを投与した。病変部に通常のバルーンで前拡張を行ない、その後ステント留置を行った。バルーン拡張は1回につき60秒行いステントが病変部を通過できると判断できるまで複数回拡張を行った。ステントは15秒拡張で留置し、さらに後拡張を15秒間行った。なおバルーンの選択、ステントの選択は術者の判断で行い、バルーン、ステント径と長さは定量的冠動脈造影法(QCA)により決定した。またステントの種類はPalmaz-Schatz stent(Cordis Johnson & Johnson Company., Miami Florida), GFX stent(Arterial Vascular Engineering Inc., Santa Clara California), NIR stent(Boston Scientific, Maple Grove, Minnesota), Multilink stent(ACS, Guidant, Temecula, California), Wiktor stent(Medtronic, San Diego, California)の5種類とした。術者は薬剤選択について知らされず、全対象例で同様に治療した。

3) フォローアップ期間

Primary end point: 全症例退院後2週間おきに外来診察を行い、自他覚症状などを評価し肝機能、腎機能その他血液像評価はステント留置前と留置後4週、12週、24週に行った。そして6ヶ月後の確認冠動脈造影までに合併症(死亡、心筋梗塞、ステント内血栓、再血行再建、

脳血管障害)が生じた時点、シロスタゾールまたは塩酸チクロピジンいずれかによると考えられる内服中止を要する薬剤副作用が生じた時点、外来受診しない等他の理由でフォローアップ不可能となった時点でフォローアップ終了とした。また急性ステント内血栓はステント留置後24時間以内、亜急性ステント内血栓は24時間から1ヶ月以内に発症したものと定義した。ステント内血栓は20分以上続く胸痛、心電図の新しい変化、creatinine phosphokinase-MB(CK-MB)の前値より2倍以上の上昇の3項目のうち2つ以上を満たした場合とし、冠動脈造影で確認し必要により再PCIを施行した。

Secondary end point: 6ヶ月後の確認冠動脈造影で再狭窄を認めた時点でフォローアップ終了とした。

4) 6ヶ月後確認冠動脈造影

確認冠動脈造影は右大腿動脈または、右肘動脈アプローチで行い、6Fシースより6F診断用カテーテルを使用し、通常の方法で造影を行った。

5) 病変部の評価

PCI前、ステント留置後、確認冠動脈造影時で病変部が確実に描出できる同一方向の拡張終期画像を一つ選択した。この画像を冠動脈定量解析装置(QUANTOCOR; Siemens, Erlangen, Germany)にて病変の定量的解析を行った。まず病変長(Lesion length)、対照血管径(Reference diameter)、病変部の最小血管径(Minimal lumen diameter; MLD)を計測した。病変長、対照血管径はいずれもPCI前で測定、最小血管径はPCI前(pre)、ステント留置直後(post)、確認冠動脈造影時(f/u)の3時点で測定した。狭窄率(% diameter stenosis; MLD/Reference diameter × 100)、急性期血管径獲得(Acute gain; post MLD - pre MLD)、晚期血管径損失(Late loss; post MLD - f/u MLD)、晚期損失係数(Loss index; Late loss/Acute gain)を算出した。再狭窄は確認冠動脈造影でQCA上50%以上の狭窄と定義し、標的血管再血行再建(TLR)は視認法で75%以上の狭窄を有し自覚症状または運動負荷心電図、心筋シンチグラフィーでの虚血が認められた症例に対し施行した。視認法での狭窄判定はAHA分類に従った。

6) 統計解析

データは全て平均値±標準偏差で示し、各指標の比較はStudent's t-testと χ^2 -square testで行ない、 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 対象例の臨床背景

C群65例、T群65例で年齢、性差、診断、冠動脈硬化危険因子に有意差はなかった(表1)。

表1 患者背景

	チクロビジン群 (n = 65)	シロスタゾール群 (n = 65)	P
年齢(歳)	68.8 ± 9.2	65.2 ± 10.2	NS
性別(男/女)	54/11	53/12	NS
診断(狭心症/陳旧性心筋梗塞)	21/44	25/40	NS
冠動脈硬化危険因子			
高血圧症	24 (37%)	22 (34%)	NS
糖尿病	12 (18%)	9 (14%)	NS
高脂血症	18 (28%)	16 (25%)	NS
喫煙	58 (89%)	56 (86%)	NS
家族歴	5 (8%)	7 (11%)	NS

表2 病変部分類とステントの種類

	チクロビジン群 (n = 65)	シロスタゾール群 (n = 65)	P
病変部位(LAD/CX/RCA)	38/11/16	35/11/19	NS
病変形態(A/B1/B2/C)	10/18/19/18	13/15/18/19	NS
ステントの種類			
Palmaz-Schatz	22 (34%)	21 (32%)	NS
Multilink	18 (28%)	20 (31%)	NS
GFX	8 (12%)	6 (9%)	NS
NIR	9 (14%)	11 (17%)	NS
Wiktor	8 (12%)	7 (11%)	NS
複数ステント留置	1 (1.5%)	2 (3.1%)	NS

LAD : 左前下行枝, CX : 回旋枝, RCA : 右冠状動脈, 病変形態分類は American Heart Association 分類による。

2. 病変部位、形態、ステントタイプ

病変部位、病変形態、ステントの種類にも両群間で有意差はなかった。しかしT群で1例、C群で2例バルーン拡張時に冠動脈解離が起り即時にステントを留置した(表2)。

3. Primary end pointの結果

急性ステント内血栓は両群でなかった。亜急性ステント内血栓はC群ではなく、T群では2例認めた。この2例に関しては、緊急冠動脈造影検査の結果より再PCIを施行し、フォローを続けた。6ヶ月以内に急性心筋梗塞や緊急バイパス手術となった症例は両群ともに認めなかつた。T群では1例フォロー中に大動脈解離が起り、その破裂で死亡した。抗血小板薬の副作用はT群で9例(13.8%) C群で2例(3.1%)に認めた($P < 0.05$)。このためT群中6例、C群中2例が抗血小板薬の内服を中止した。その他抗血小板薬によると思われる脳出血、消化管出血といった重篤な出血性合併症は認められなかつた(表3)。

表3 Primary end point時の分析

	チクロビジン群 (n = 65)	シロスタゾール群 (n = 65)	P
ステント内血栓			
急性期	0	0	NS
亜急性期	2 (3.1%)	0	NS
心筋梗塞	0	0	NS
緊急バイパス手術	0	0	NS
死亡例	1 (1.5%)	0	NS
副作用			
動悸	0	2 (3.1%)	NS
白血球減少症	1 (1.5%)	0	NS
トランスマニナーゼ上昇	7 (10.8%)	0	0.042
血小板減少症	0	0	NS
血腫	1 (1.5%)	0	NS
脳出血	0	0	NS
消化管出血	0	0	NS

表4 定量的冠動脈造影法による分析結果

	チクロビジン群 (n = 57)	シロスタゾール群 (n = 54)	P
病変長(mm)	12.3 ± 7.1	14.7 ± 7.3	NS
PCI前			
対照血管径(mm)	2.94 ± 0.39	2.97 ± 0.55	NS
最小血管径(mm)	0.96 ± 0.35	1.05 ± 0.40	NS
狭窄率(%)	67.5 ± 10.7	65.1 ± 9.2	NS
ステント留置直後			
最小血管径(mm)	2.62 ± 0.42	2.59 ± 0.49	NS
狭窄率(%)	20.0 ± 8.6	20.1 ± 12.1	NS
急性期血管径獲得(mm)	1.66 ± 0.46	1.57 ± 0.49	NS
フォローアップ			
最小血管径(mm)	1.99 ± 0.75	2.35 ± 0.53	0.008
狭窄率(%)	33.6 ± 21.8	24.7 ± 11.4	0.016
晚期血管径損失(mm)	0.69 ± 0.79	0.28 ± 0.40	0.002
晚期損失係数	0.42 ± 0.56	0.16 ± 0.27	0.006
再狭窄率	17 (31%)	7 (13%)	0.048
標的血管再血行再建率	12 (21%)	4 (7%)	0.036

PCI : 経皮的冠動脈形成術

4. Secondary end pointの結果

フォローアップ時冠動脈造影は6 ± 3ヶ月後で施行した。T群中複数ステント留置1例、死亡1例、副作用で内服中止した6例の計8例を除く57例、C群中複数ステント留置2例、副作用で内服中止した2例、その他諸事情による7例の計11例を除く54例で確認冠動脈造影によるQCAで冠動脈病変の評価を行った。

表4にQCA解析結果を示す。TとC両群間でPCI前では病変長、対照血管径に差はなかった。急性期血管径獲得は両群間では有意差はなかった。またステント留置直

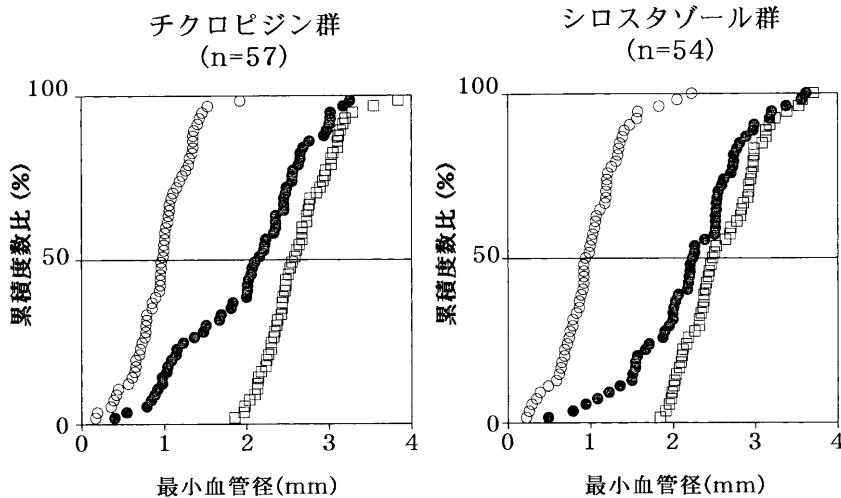


図1 チクロピジン群とシロスタゾール群の最小血管径の累積分布曲線

チクロピジン群とシロスタゾール群のPCI前、ステント留置直後、遠隔期フォローアップ冠動脈造影時の最小血管径の累積度数分布の変化を示している。図の○はPCI前、□はステント留置直後、●は遠隔期を示している。チクロピジン群とシロスタゾール群を比較してみるとPCI前とステント留置直後では最小血管径の累積度数分布はほぼ同じ曲線を描く。しかし遠隔期を比較すると明らかにシロスタゾール群は留置直後と遠隔期の曲線間が狭く、さらに留置直後側に寄っている。これより、シロスタゾール群の方がチクロピジン群よりもステント留置直後と遠隔期で最小血管径の差が小さく、よって晚期血管径損失がシロスタゾール群の方がチクロピジン群より小さい。

(○：PCI前最小血管径、□：ステント留置直後最小血管径、●：遠隔期最小血管径、PCI：経皮的冠動脈形成術)

後の最小血管径、狭窄率も両群間で差はなかった。フォローアップ確認冠動脈造影時の最小血管径はC群ではT群に比し有意に大であった (2.35 ± 0.53 vs. 1.99 ± 0.75 mm, $P < 0.01$)。晚期血管径損失はC群で有意にT群に比し小で (0.28 ± 0.40 vs. 0.69 ± 0.79 mm, $P < 0.01$)、また晚期損失係数もC群でT群より有意に小であった (0.16 ± 0.27 vs. 0.42 ± 0.56 , $P < 0.01$)。最小血管径の累積分布曲線でも遠隔期最小血管径とステント留置直後最小血管径の曲線間がT群に比しC群で狭く、よってC群の方が明らかに晚期血管径損失が小さいことが示された(図1)。さらに再狭窄率 (13% vs. 31% , $P < 0.05$)、標的血管再血行再建率 (7% vs. 21% , $P < 0.05$)もT群よりC群で有意に低かった(表4)。

考 察

1. ステント血栓症の予防効果

これまでステント留置後の急性、亜急性血栓症の発生は約4%と報告され⁶⁾、その予防に抗血小板薬が使用され有意な発症の減少が報告されている。現在ステント留置後の抗血栓予防としてはアスピリンとチクロピジンの併用が一般的である^{3~6)}。本研究ではステント留置後の

チクロピジン使用65例で、亜急性ステント血栓は2例(3.1%)に認めたが低値であり、有効と考えられた。これは既報⁶⁾の発症率1~2%とほぼ同等である。一方本研究結果はシロスタゾール使用65例で急性、亜急性血栓症はなく、チクロピジンと同程度以上に急性、亜急性血栓の発症予防に有効であり、ステント留置後の抗血小板剤として適した薬剤と考えられた。しかし本研究では対象例から急性心筋梗塞、不安定狭心症、さらに慢性完全閉塞病変、左主幹部病変、びまん性病変、複数ステント留置例、ロングステント留置例は除外しており、今後こういった症例も含めさらに症例数を増やし、検討を加える必要がある。

2. 再狭窄抑制効果

本研究ではシロスタゾール群はチクロピジン群に比べ晚期血管径損失、晚期損失係数、再狭窄率、標的血管再血行再建いずれも小であった。このことからシロスタゾールには遠隔期再狭窄に対しても予防効果を有することが示唆された。ステントの導入はリコイルの抑制やバルーン拡張による冠動脈解離、血管閉塞の修復を容易にした。この点は冠血管形成術の初期成績を向上させただけ

でなく、慢性期の再狭窄率をも著しく減少させた。しかしながらなお20%前後にみられるステント内の再狭窄は重大な問題である^{1,2)}。シロスタゾールの再狭窄予防に対する有効性を示す臨床成績はこれまでにいくつか報告があるが^{12~15)}チクロピジンとの前向き無作為比較試験は我々の報告が初めてである。

再狭窄は基本的にはバルーンなどで傷害された血管の過剰修復反応と考えられ、PCI直後の弾性リコイル、そしてその後に生ずる新生内膜増殖と血管壁の再構築すなわち血管リモデリング（収縮性リモデリング）といったメカニズムが考えられている。ステントの場合には基本的にリコイルとリモデリングを予防するので、新生内膜増殖が再狭窄の主たるメカニズムと考えてよい。新生内膜増殖は血液細胞の浸潤、平滑筋細胞の増殖と細胞外マトリックスの増生によって起こり、それはバルーンによる血管内膜の損傷に引き続き生ずる局所の炎症反応、血小板の活性化、壁在血栓がトリガーとなりもたらされる。新生内膜増殖機序において局所の炎症反応に関連する重要なファクターとして血小板、白血球、血管内皮細胞などの細胞の活性化と細胞間相互作用、そしてそこに介在する細胞接着分子の存在があげられる。これらの細胞活性化に伴い産生されたサイトカインや増殖因子、フリーラジカルなどの刺激により新生内膜増殖がもたらされると考えられている¹⁶⁾。

シロスタゾールの再狭窄予防効果の機序として一つには本剤の直接作用としての新生内膜増殖抑制効果があげられる。Kubotaら¹⁷⁾は犬の外腸骨動脈へのステント留置後の内膜増殖が十分な血流の有無にかかわらずシロスタゾールにより有意に抑制されることを観察した。Takahashiら¹⁸⁾は培養血管平滑筋細胞を刺激した際の [³H] thymidine のDNAへの取り込みとそれによって生ずる細胞増殖がシロスタゾールによって有意に抑制されることを示した。これらの増殖抑制効果はシロスタゾールのPDE阻害作用によると考えられる。一方PCI後の血小板の活性化は白血球との細胞間相互作用をもたらし、白血球をも活性化する。最近白血球表面の接着分子である β_2 インテグリン、Mac-1 (CD11b/CD18) の再狭窄機序における役割が重要視されている。Inoueら^{19~22)}はPCI後の単球や好中球表面のMac-1の発現増加が再狭窄例で著しいことを臨床例で示しており、RogersやSimonら^{23, 24)}はMac-1をブロックするか欠損させることで、バルーンやステントによる血管損傷後の内膜増殖を抑制することを動物実験で立証している。またInoueら²⁵⁾は自らの *in vitro* の実験でシロスタゾールによりADP刺激後の血小板膜表面へのP-セレクチンの発現増加が抑制されることを観察し、さらに実際の臨

床例では、PCI後のP-セレクチンの血小板膜表面への発現増加を観察している。P-セレクチンは白血球表面のリガンドであるP-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) と結合することで血小板、白血球間の細胞間相互作用をもたらし、この両者の結合はさらにMac-1の活性化を惹起すべくシグナルを伝達すると考えられている²⁶⁾。従ってシロスタゾールはこの一連のプロセスを抑制しうる。これがシロスタゾールのもう一つの再狭窄予防機序と考えられる。

3. シロスタゾールの薬理

1) 反射性交感神経緊張

シロスタゾールには副作用として本研究でも認めた動悸がしばしばみられる。これは末梢血管拡張作用による反射性交感神経緊張のための心拍数増加²⁷⁾に起因する症状と考えられる。さらに徐脈性心房細動に対する使用例で心室細動を認めた報告があり²⁷⁾、phosphodiesterase (PDE) 阻害作用によるcyclic AMP (c-AMP) 増加ゆえの心室細動閾値の低下に起因すると考えられている^{28, 29)}。また反射性交感神経緊張のための酸素消費量増加による狭心症発作出現も報告されている²⁷⁾。副作用に関しては今後さらに十分な検討が必要と考える。

2) 抗血栓作用

チクロピジンの抗血小板作用はadenylate cyclaseを活性化してc-AMPの産生を高めることによるトロンボキサンA₂ (TXA₂) 産生阻害作用の他、GPIIb/IIIa抑制作用が考えられている^{30, 31)}。一方シロスタゾールの場合は主な作用機序としては血小板のPDEを特異的に阻害し、c-AMP濃度を上昇させ血小板凝集を惹起する刺激物質であるセロトニン、ADP、コラーゲン、エピネフリン、トロンビン、TXA₂等の放出を抑制することである³⁰⁾。また、前述したようにシロスタゾールにはP-セレクチンを抑制する作用がある²⁵⁾。P-セレクチンは非活性型血小板では α 顆粒膜に存在するが、活性化に伴い脱顆粒し細胞膜表面上に表出する^{25, 32, 33)}。シロスタゾールは *in vitro*, *in vivo* 両方において、 α 顆粒からのP-セレクチンの放出を抑制するのではないかと考えられている²⁵⁾。本研究ではチクロピジン群、シロスタゾール群とも急性期、亜急性期の血栓性合併症は同様に低い発生率であり、おのおの作用機序は違うものの抗血栓作用としては両者とも有効な薬剤と考えられた。

4. 薬の副作用

チクロピジンは時に顆粒球減少、肝機能障害など重篤な副作用が現れることが報告されているが^{5~7)}、本研究でも白血球減少を1例 (1.5%)、肝機能障害を7例

(10.8%) に認め、慎重投与が必要である。一方シロスタゾールはチクロピジンよりも重篤な副作用が少ないとされている^{9~11)}が、恶心、下痢、消化管出血といった副作用も報告されており^{10, 34)}今後も検討が必要と考える。本研究では動悸を2例(3.1%)認めたのみで、その他の重篤なものは認められず安全に使い易い薬剤であった。

5. 本研究の限界

本研究は封筒法を用いた単一施設での無作為試験であるが、シロスタゾールの有効性を確立するためには施設による片寄りをなくすために、多施設での臨床試験が必要である。海外では、GPIIb/IIIa拮抗薬であるtirofibanやclopidogrelなどの抗血小板薬が広く使用されている³⁵⁾が今後これらの新しい薬剤とも比較検討していく必要がある。ステントの種類、病変形態による違いもさらに検討を加えねばならない。また本研究のごとくQCAのみで新生内膜増殖を詳細に評価することはできず、今後は血管内超音波法(IVUS)を用いた検討も必要と考える。

ま　と　め

前向き無作為比較試験の結果以下の成績を得た。

1. 急性、亜急性血栓症はチクロピジン群で2例認めたのに対して、シロスタゾール群では1例も認めなかつた。
2. 遠隔期再狭窄はシロスタゾール群の方がチクロピジン群に比べ少なかった。
3. 薬剤副作用はシロスタゾール群の方がチクロピジン群に比べ少なかった。

結　論

冠動脈ステント留置後の血栓合併症および遠隔期の再狭窄予防にシロスタゾールはチクロピジンと同等以上の効果が示唆され、副作用は少なかった。本剤は再狭窄予防にも有用である。

謝　　辞 稿を終えるにあたり、本研究のご指導とご校閲を賜りました恩師諸岡成徳教授に甚大なる謝意を表するとともに、終始ご指導いただいた井上晃男講師、上白土洋俊講師はじめ獨協医科大学越谷病院循環器内科教室員各位に深謝致します。なお、本論文の論旨の一部をAmerican Heart Association 73rd Scientific Sessionsにて発表した。

文　献

- 1) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al : A randomized comparison of coronary - stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med, **331** : 496 - 501, 1994.
- 2) Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F, et al : A comparison of balloon - expandable - stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med, **331** : 489 - 495, 1994.
- 3) Brack MJ, Hubner PJ, Gershlick AH : Anticoagulation after intracoronary stent insertion. Br Heart J, **72** : 294 - 296, 1994.
- 4) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al : A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary - artery stents. N Engl J Med, **334** : 1084 - 1089, 1996.
- 5) Goods CM, Al - Shaibi KF, Liu MW, et al : Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. Am J Cardiol, **78** : 1042 - 1044, 1996.
- 6) Yoon Y, Shim WH, Lee DH, et al : Usefulness of cilostazol versus ticlopidine in coronary artery stenting. Am J Cardiol, **84** : 1375 - 1380, 1999.
- 7) Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al : A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high - risk patients. N Engl J Med, **321** : 501 - 507, 1989.
- 8) Takao N, Fujio T, Tatsuyoshi T, et al : Studies on 2 - oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. II. 6 - [3 - (1 - cyclohexyl - 5 - tetrazolyl) propoxy] - 1, 2 - dihydro - 2 - oxoquinoline and related compounds. Chem Pharm Bull, **31** : 1151 - 1157, 1983.
- 9) Ochiai M, Isshiki T, Takeshita S, et al : Use of cilostazol, a novel antiplatelet agent, in a post - Palmaz - Schatz stenting regimen. Am J Cardiol, **79** : 1471 - 1474, 1997.
- 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) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami K, et al : Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo : randomized, double - blind cross - over study. Arzneim - Forsch/Drug Res, **37** : 563 - 566, 1987.

- 12) Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al : Impact of cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary stenting for acute myocardial infarction. Am J Cardiol, **84** : 1074 - 1076, 1999.
- 13) Take S, Matsutani M, Ueda H, et al : Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol, **79** : 1097 - 1099, 1997.
- 14) Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, et al : Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. Heart, **80** : 393 - 396, 1998.
- 15) Yamasaki M, Hara K, Ikari Y, et al : Effects of cilostazol on late lumen loss after Palmaz-Schatz stent implantation. Cathet Cardiovasc Diagn, **44** : 387 - 391, 1998.
- 16) Libby P, Schwartz D, Brogi E, et al : A cascade model for restenosis : A special case of atherosclerosis progression. Circulation, **86** (Suppl. III) : III 47 - III 52, 1992.
- 17) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, et al : Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries : An experimental study. Invest Radiol, **30** : 532 - 537, 1995.
- 18) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, et al : Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. J Cardiovasc Pharmacol, **20** : 900 - 906, 1992.
- 19) Inoue T, Sakai Y, Morooka S, et al : Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol, **28** : 1127 - 1133, 1996.
- 20) Inoue T, Sakai Y, Fujito T, et al : Clinical significance of neutrophil adhesion molecule expression after coronary angioplasty on the development of restenosis. Thromb Haemost, **79** : 54 - 58, 1998.
- 21) Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, et al : Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after Cutting Balloon angioplasty. Circulation, **97** : 2511 - 2518, 1998.
- 22) Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, et al : Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. Am J Cardiol, **86** : 1057 - 1062, 2000.
- 23) Rogers C, Edelman ER, Simon DI : A mAb to the β_2 -leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. Proc Natl Acad Sci USA, **95** : 10134 - 10139, 1998.
- 24) Simon DI, Chen Z, Seifert P, et al : Decreased neointimal formation in Mac-1 $^{-/-}$ mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. J Clin Invest, **105** : 293 - 300, 2000.
- 25) Inoue T, Sohma R, Morooka S : Cilostazol inhibits the expression of activation-dependent membrane surface glycoprotein on the surface of platelets stimulated in vitro. Thromb Res, **93** : 137 - 143, 1999.
- 26) Evangelista V, Manarini S, Sideri R, et al : Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction : P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion : role of PSGL-1 as a signaling molecule. Blood, **93** : 876 - 885, 1999.
- 27) 中須賀一太, 下池英明, 植田典浩, 他 : シロスタゾールの徐脈性不整脈に対する有効性と安全性. Ther Res, **22** : 787 - 789, 2001.
- 28) Opie LH, Muller CA, Lubbe WF : Cyclic A. M. P. and arrhythmias revisited. Lancet, **28** : 921 - 923, 1978.
- 29) Lubbe WF, Nguyen T, West EJ : Modulation of myocardial cyclic AMP and vulnerability to fibrillation in the rat heart. Fed Proc, **42** : 2460 - 2464, 1983.
- 30) 西 孝夫, 木村征夫 : ラウンジ : 抗血小板剤シロスタゾール (プレタール[®]) の研究開発. 有機合成化学協会誌, **57** : 1108 - 1115, 1999.
- 31) Ikeda Y, Handa M, Kawano K, et al : The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. J Clin Invest, **87** : 1234 - 1240, 1991.
- 32) Kariyazono H, Nakamura K, Shinkawa T, et al : Inhibition of platelet aggregation and the release of p-selectin from platelets by cilostazol. Thromb Res, **101** : 445 - 453, 2001.
- 33) 仮屋薦博子, 中村和男, 新川輝俊, 他 : P-セレクチンおよび血小板内サイクリックAMPに及ぼすシロスタゾールの影響. Jpn J Clin Pharmacol Ther, **31** : 45 - 46, 2000.
- 34) Park SW, Lee CW, Kim HS, et al : Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation. Am J Cardiol, **84** : 511 - 514, 1999.
- 35) Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM : Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. Circulation, **104** : 539 - 543, 2001.

**Prevention Study for Thrombosis and Restenosis Occurring after Coronary Stent Implantation :
A Randomized Comparison of Cilostazol vs. Ticlopidine**

Keiichi Mizoguchi

Department of Cardiology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine. Koshigaya Saitama, 343 - 8555 Japan

Cilostazol is a newly developed anti-platelet drug that has been applied in a wide variety of clinical situations. Its anti-platelet action appears to be mainly due to its inhibition of intracellular phosphodiesterase (PDE) activity. Recently, cilostazol has been used for anti-platelet therapy after the implantation of coronary stents, but this practice has not been fully evaluated and approved yet. The prospective randomized trial was designed to investigate the efficacy of cilostazol as used in the prevention of late restenosis, as well as its usefulness in the treatment of acute or subacute stent thrombosis, in comparison with ticlopidine. One hundred thirty consecutive patients, scheduled for elective coronary stenting, were randomly assigned to receive orally either aspirin (81 mg/day) plus ticlopidine (200 mg/day) (Group T) or aspirin plus cilostazol (200 mg/day) (Group C). The medications were started at least 2 days before coronary intervention and continued until follow-up coronary angiography was performed 6 months later. While subacute stent thrombosis was observed

in 2 Group T patients, no patients in Group C were observed with it. Major cardiac events were observed at similar rates in both groups. Elevated transaminase was observed more frequently in Group T than in Group C ($P < 0.05$). Every Quantitative Coronary Angiography (QCA) variable, both before and immediately after coronary stenting, showed similar tendencies in both groups, but during the follow-up angiography, the late lumen loss (0.69 ± 0.79 vs 0.28 ± 0.40 mm, $P < 0.01$) and loss index (0.42 ± 0.56 vs 0.16 ± 0.27 , $P < 0.01$) were smaller in Group C than in Group T. Restenosis rate (13% vs 31%, $P < 0.05$) and target lesion revascularization rate (7% vs 21%, $P < 0.05$) were both lower in Group C than in Group T. In conclusion, it was found that a combination of aspirin and cilostazol may be an effective regimen for prevention of not only stent thrombosis but also restenosis.

Key Words : intracoronary stent, cilostazol, restenosis, antiplatelet drug, neointimal hyperplasia