

Infrainguinal bypassに対するシロスタゾール投与の臨床的有用性の検討

竹中 博昭^{*1} 荻野 均^{*2} 善甫 宣哉^{*3} 榊原 謙^{*4} 大北 裕^{*5}
 山名 一有^{*6} 佐久間まこと^{*7} 安藤 太三^{*8} 石丸 新^{*9} 重松 宏^{*10}
 岡留健一郎^{*11} 安田 慶秀^{*12} 矢野 孝^{*13} 内田 發三^{*14} 多田 祐輔^{*15}
 中島 光好^{*16} 江里 健輔^{*17}

要 旨：Infrainguinal bypass術施行例を対象に、シロスタゾール(CI)群と既に有効性が報告されている塩酸チクロピジン(TI)群の多施設共同無作為割り付け非盲検群間比較試験を行った。198例が登録され、安全性評価において両群に差は認められなかった。3年、5年の累積開存率は、CI群72.4±6.1%、67.6±6.5%、TI群73.8±5.1%、66.7±6.1%で両群間に統計的な有意差はなかった。シロスタゾールは、安全に使用でき、infrainguinal bypass術後の開存性向上に有効な薬剤であると考えられる。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 251-258)

Key words: Arteriosclerosis obliterans, Infrainguinal bypass, Cumulative patency rate, Cilostazol

序 言

閉塞性動脈硬化症(ASO)に対する手術治療の目的は虚血症状の軽減を図り肢を救済し患者のQOLを高めることである。そのためには、グラフトの長期開存が必須である。ASOに対する血行再建術後の5年開存率は大動脈-腸骨・大腿動脈バイパスでは94.6%と良好で

あるが、鼠径靱帯以下では63%と不良である¹⁾。このため、infrainguinal bypassでは適切なグラフトの選択、末梢吻合法の工夫などに加え、薬物療法の付加が必要となる。薬物療法には抗血小板療法と抗凝固療法があるが、infrainguinal bypass後の累積開存率改善には抗血小板療法が有用であるとの報告²⁻⁴⁾が多い。しかしながら、本邦においてinfrainguinal bypassの長期開存性に及ぼす抗血小板薬の効果を多施設共同でprospectiveに検討した報告は少ない。われわれは既に有効性が報告されている塩酸チクロピジンを対照としてシロスタゾールのinfrainguinal bypass術後の安全性と有用性に関する検討を行った。

対象と方法

1. プロトコール

平成6年11月から平成9年3月の間に、全国36施設(**Table 1**)において、ASOに対しinfrainguinal bypassが施行され、本研究の説明を十分行ったのち同意の得られた198例が登録された。左右両側のバイパス術の場合は登録時に片側を主治医が選択し、試験対象肢とし1症例につき対象肢は1肢とした。薬剤の割り付けは中央登録方式で、Fontaineの重症度、術式(膝上、膝下、そ

血行再建術における薬物療法研究会

^{*1} 山口大学器官制御医科学(第一外科)

^{*2} 国立循環器病センター心臓血管外科

^{*3} 山口県立中央病院外科

^{*4} 筑波大学外科学

^{*5} 神戸大学大学院呼吸循環器外科学

^{*6} やまなクリニック

^{*7} 日本赤十字北海道看護大学基礎科学

^{*8} 藤田保健衛生大学外科学

^{*9} 東京医科大学第二外科

^{*10} 東京大学大学院血管外科学

^{*11} 済生会福岡総合病院

^{*12} 北海道大学大学院循環病態学

^{*13} 春日井市民病院

^{*14} 石川病院兵庫脈管疾患研究所

^{*15} 山梨大学第二外科

^{*16} 浜松CPT研究所

^{*17} 山口県立中央病院

2002年12月9日受付 2003年3月18日受理

Table 1 Study centers

施設名	科名
愛心メモリアル病院	心臓血管外科
愛知医科大学	第二外科
赤穂中央病院	循環器外科
旭中央病院	外科
岩見沢労災病院	外科
牛久愛和総合病院	循環器
大阪大学	第二外科
大阪府立病院	心臓血管外科
大牟田市立総合病院	外科
岡山労災病院	外科
関東中央病院	外科
久留米大学	第二外科
郡山青藍病院	血管外科
国立岩国病院	心臓血管外科
国立循環器病センター	心臓血管外科
済生会下関総合病院	心臓血管外科
済生会福岡総合病院	外科
三楽病院	外科
社会保険群馬中央病院	外科
周東総合病院	外科
聖母病院	外科
田無第一病院	循環器科
筑波記念病院	心臓血管外科
筑波大学	循環器外科
東京医科大学	第二外科
東京医科大学霞ヶ浦病院	循環器外科
東京医科大学八王子医療センター	心臓血管外科
東京大学	第一外科
東京大学	第二外科
都立府中病院	外科
美唄労災病院	外科
藤枝市立総合病院	外科
山口県立中央病院	外科
山口大学	第一外科
山梨大学	第二外科
横浜船員保険病院	外科

れ以下), 使用グラフトが両群で均等になるようシロスタゾール投与群(CI群)または塩酸チクロピジン投与群(TI群)に, 無作為に動的割り付けが行われた。投与量はCI群200mg/日, TI群300mg/日を術後2日目から5年間投与することを原則とした。本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗血小板薬・血流改善薬は併用禁止とし, ワーファリンカリウムの併用は可とし

た。ただし, 試験担当医師が治療上必要と判断した場合は, 術中ならびに術後2週間までのアルプロスタジル(プロスタンディン, リプル, パルクス), 抗凝固薬(ヘパリン, デフィブラーゼ, アルガトロバン), 線維素溶解薬(ウロキナーゼ注, アボキナーゼ, カルトキナーゼ, t-PA製剤)の使用は可とした。また, 出血している患者, 重篤な肝障害のある患者, 交感神経節切除術施行4週間以内のもの, 妊婦または妊娠している可能性のある女性, 白血球減少症あるいは既往歴のある患者, 試験薬に過敏症の既往歴のある患者, その他担当医師が対象として不適当と判断したものは除外した。

血行再建部位の開存状況は, 虚血症状の問診, 動脈搏動触知, Ankle Brachial Pressure Index(ABI)測定, Digital Subtraction Angiography(DSA)やMagnetic Resonance Angiography(MRA)所見により判定した。

試験薬剤投与前には見られなかった何らかの異常(所見および臨床検査値)が試験薬剤投与後に新たに現れた場合や試験薬剤投与前に見られた自覚症状・他覚所見が試験薬剤投与後に悪化した場合については, 試験薬剤との関連性を明らかに否定できる場合を除き副作用として取り扱うこととした。

2. 中止・脱落および追跡調査

観察期間中に, ①再建動脈の狭窄や閉塞による再手術(PTAを含む), ②症状の悪化, ③再建動脈以外の狭窄・閉塞, があった場合は直ちに打ち切りとした。また, ④副作用(臨床検査値異常を含む)の発現, ⑤消化管出血, 脳出血などの重篤な偶発症の発生, ⑥併存疾患の増悪, ⑦患者の希望, ⑧その他試験担当医師が試験継続不可能と判断した場合, などの理由により試験継続が困難で中止した場合や, ⑨割り付け違反, ⑩試験薬剤の中止・休業(1カ月以上服薬を中止あるいは休業した場合), ⑪併用禁止薬剤の使用, ⑫その他の理由により脱落した場合は, 中止・脱落の時期・理由・処置およびその後の経過, 転帰, 追跡調査等を記録し, 可能な限り中止・脱落時点で有効性, 安全性を評価するものとした。

3. 統計解析

患者背景の解析は, 名義尺度の場合にはFisher直接確率法, 順位尺度および正規分布しない区間尺度(Fontaine分類)の場合にはMann-WhitneyのU検定, 正規

Table 2 Baseline characteristics of the patients

	patients of safety evaluation			patients of patency evaluation		
	cilostazol	ticlopidine	p Value	cilostazol	ticlopidine	p Value
No. of patients	96	97		84	92	
Age (years)	68.9±6.4	69.0±6.6	0.8946	68.8±6.5	68.8±6.6	0.9954
Sex (male/female)	86/10	82/15	0.3918	74/10	78/14	0.6610
Fontaine stage (I/II/III/IV)	1/67/11/17	0/65/21/11	0.7713	1/58/9/16	0/64/18/10	0.8812
History of smoking	85 (88.5%)	75 (77.3%)	0.0549	73 (86.9%)	71 (77.2%)	0.1181
Heart disease	26 (27.1%)	23 (23.7%)	0.6227	23 (27.4%)	20 (21.7%)	0.4827
Kidney disease	11 (11.5%)	3 (3.1%)	0.0285	9 (10.7%)	3 (3.3%)	0.0713
Cerebrovascular disease	16 (16.7%)	14 (14.4%)	0.6956	16 (19.0%)	12 (13.0%)	0.3074
Hypertension	68 (70.8%)	66 (68.0%)	0.7551	59 (70.2%)	62 (67.4%)	0.7458
Diabetes mellitus	27 (28.1%)	34 (35.1%)	0.3536	24 (28.6%)	33 (35.9%)	0.3356
Hyperlipidemia	17 (17.7%)	16 (16.5%)	0.8505	16 (19.0%)	15 (16.3%)	0.6943
Combined use of warfarin	55 (57.3%)	58 (59.8%)	0.7710	50 (59.5%)	56 (60.9%)	0.8785

分布する区間尺度(年齢)にはt検定を用いた。また、バイパスグラフトの累積開存率はKaplan-Meier法で求めLog-rank testで検定した。患者背景の解析は両側有意水準15%とし、それ以外の解析は5%とした。

4. 解析対象症例

198例の登録症例のうち、同意の撤回のあった1例と登録のみで試験薬の投薬がなかった4例をすべての解析から除外し、193例(CI群96例, TI群97例)を安全性評価の対象とした。また、術後早期より併用禁止薬のあった15例、対象外術式1例、術後の評価が全くないもの1例を除く176例(CI群84例, TI群92例)を開存性評価対象とした。患者背景因子は、安全性評価対象症例では、CI群において「喫煙歴あり」($p=0.0549$)と「腎疾患あり」($p=0.0285$)が有意に多かったが、その他には差は認められなかった。また、開存性評価対象症例でも同様に、CI群において「喫煙歴あり」($p=0.1181$)と「腎疾患あり」($p=0.0713$)が有意に多かったが、その他には差は認められなかった(Table 2)。

結 果

1. 安全性評価

安全性評価対象の症例はCI群96例, TI群97例, 計193例であった。副作用の発現例数はCI群17例(17.7%), TI群13例(13.4%)で、発現件数はCI群23件, TI群で16

件であった(発現例数: $p=0.4336$)。副作用の種類は、CI群で頻脈5件(5.2%), 頭痛3件(3.1%), 貧血1件(1.0%), 高血圧1件(1.0%), 血圧上昇1件(1.0%), 肝機能異常3件(3.1%), 皮膚症状3件(3.1%), 胃腸障害2件(2.1%), 眼底出血1件(1.0%), CRP上昇1件(1.0%), 間質性肺炎1件(1.0%), 脳内出血1件(1.0%)であった。また、TI群では、貧血2件(2.1%), 肝機能異常9件(9.3%), 皮膚症状2件(2.1%), BUN上昇1件(1.0%), 眼底出血1件(1.0%), 右肩周囲の血腫1件(1.0%)であった。

観察期間中に死亡した症例は、CI群10例(10.4%), TI群9例(9.3%)であった。死亡原因は、CI群で心筋梗塞3例, 脳卒中1例(脳出血1), 腹部大動脈瘤破裂1例, 合併症の増悪2例(膠原病1, 腎不全1), 悪性腫瘍1例, 肺炎1例, 突然死1例であり、TI群では、心筋梗塞疑い1例, 脳卒中3例(脳梗塞2, 脳出血1), 胃癌1例, 肺炎2例, 突然死1例, 急性心不全1例であった。1年, 2年, 3年, 4年, 5年目の累積生存率は、CI群 $92.8\pm3.1\%$, $88.9\pm4.0\%$, $86.8\pm4.5\%$, $84.4\pm4.9\%$, $81.6\pm5.5\%$ であり、TI群 $97.3\pm1.9\%$, $90.4\pm3.8\%$, $88.4\pm4.2\%$, $85.9\pm4.8\%$, $82.6\pm5.6\%$ であった($p=0.6813$)。

閉塞性動脈硬化症患者では心血管系イベントの合併が多いことから、特に副作用も含んだ心血管系有害事象に注目すると、CI群では心筋梗塞3例, 冠動脈stent施行1

例, 突然死 1 例, 脳出血 2 例, 脳梗塞 1 例, 腎不全 3 例, 腹部大動脈瘤破裂 1 例, 吻合部動脈瘤 1 例の合計 13 例 (13.5%) に認められ, TI 群では急性心筋梗塞の疑い 1 例, CABG 施行 3 例, PTCA 施行 1 例, 心不全 1 例, 突然死 1 例, 脳梗塞 4 例, 脳出血 2 例の合計 13 例 (13.4%) であった。以上のように, 副作用では, CI 群で頻脈や頭痛が多く, TI 群で肝機能異常が多かったが, 副作用発生率, 死亡症例数, 心血管系有害事象症例数において両群に差は認められなかった。

2. 開存性評価

開存性評価対象肢は CI 群 84 肢, TI 群 92 肢で合計 176 肢であった。術式では femoro-above knee popliteal bypass が, CI 群 81.0%, TI 群 84.8% で最も多かった。使用グラフトは, CI 群では自家静脈 21 肢, 人工血管 62 肢, composite 1 肢であり, TI 群では自家静脈 19 肢, 人工血管 72 肢, composite 1 肢であった (Table 3)。

使用された人工血管の種類と口径は, CI 群で ePTFE 37 肢, Dacron 16 肢, TRE-651 5 肢, ヒト臍帯静脈 4 肢, 不明 1 肢, 内径は 5mm, 6mm, 8mm がそれぞれ 1 肢, 51 肢, 11 肢であり, TI 群で ePTFE 38 肢, Dacron 21 肢, TRE-651 7 肢, ヒト臍帯静脈 6 肢, 不明 1 肢, 内径は 5mm, 6mm, 7mm, 8mm がそれぞれ 2 肢, 60 肢, 1 肢, 10 肢であった。また, 術式と使用グラフトの関係を見ると femoro-above knee popliteal bypass では, CI 群で自家静脈 12 肢, 人工血管 56 肢, TI 群では自家静脈 7 肢, 人工血管 70 肢, composite 1 肢であり, Femoro-below knee popliteal bypass では, CI 群で自家静脈 6 肢, 人工血管 6 肢, composite 1 肢, TI 群では自家静脈 8 肢, 人工血管 2 肢, であった。

観察期間 (平均±標準偏差) は CI 群 831.6±745.7 日, TI 群 863.1±678.7 日であった。観察期間中にバイパスグラフトの閉塞を認めた症例は, CI 群 18 例, TI 群 23 例であり, その他の理由で中止になったものは CI 群 30 例と TI 群 35 例であった。その内訳は「症状の悪化」がそれぞれ 1 例ずつ, 「再建動脈以外の狭窄・閉塞」4 例と 8 例, 「副作用の発現」10 例と 6 例, 「重篤な偶発症・合併症」5 例と 8 例, 「併存疾患の増悪」8 例と 10 例, 「患者の

Table 3 Types of bypass grafting and graft materials

	cilostazol	ticlopidine	p Value
Types of bypass grafting			
1) Femoro-popliteal (above knee)	68	78	0.6514
2) Femoro-popliteal (below knee)	13	10	
3) Femoro-anterior tibial	3	4	
Femoro-posterior tibial			
Femoro-peroneal			
Graft material			
1) Saphenous vein	21	19	0.7852
2) Prosthetic graft	62	72	
3) Composite graft	1	1	

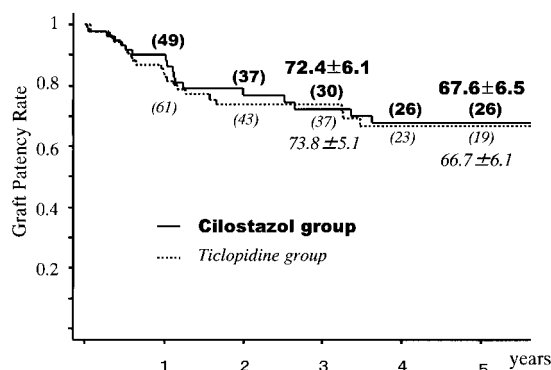


Figure 1 Cumulative primary patency rates (Kaplan-Meier plots of graft patency). Cumulative primary patency rates at 3 and 5 years after the start of administration were 72.4±6.1% and 67.6±6.5%, respectively, in the cilostazol group and 73.8±5.1% and 66.7±6.1%, respectively, in the ticlopidine group, indicating no significant difference between groups (p=0.8402 by log-rank test).

希望」1 例ずつ, 「人工血管の感染症」1 例ずつであった。脱落症例は, CI 群 10 例, TI 群 15 例であり, その理由は「併用禁止薬の使用」1 例と 3 例, 「来院しなくなった」6 例と 8 例, 「試験薬の中止・休薬」2 例ずつ, 「経過観察が行えなかった」1 例と 2 例であった。

Kaplan-Meier 法で求めた 1 年, 2 年, 3 年, 4 年, 5 年目の累積開存率は, CI 群 90.0±3.6%, 76.9±5.5%, 72.4±6.1%, 67.6±6.5%, 67.6±6.5% であり, TI 群 82.8±4.2%, 73.8±5.1%, 73.8±5.1%, 66.7±6.1%, 66.7±6.1% で両群間に統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 1)。層別解析では, ワーファリンカリウム

Table 4 Patency rates according to treatment and smoking history

Combined use of warfarin		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	p Value
Yes	cilostazol G. n=50	90.7±4.5% n=33	79.3±6.6% n=25	79.3±6.6% n=21	75.5±7.3% n=18	75.5±7.3% n=18	p=0.3249
	ticlopidine G. n=56	84.5±5.1% n=41	73.6±6.3% n=29	73.6±6.3% n=25	63.1±7.8% n=14	63.1±7.8% n=11	
No	cilostazol G. n=34	89.0±6.1% n=16	72.3±10.0% n=12	60.2±11.4% n=9	53.5±11.9% n=8	53.5±11.9% n=8	p=0.3736
	ticlopidine G. n=36	80.3±7.2% n=20	75.3±8.4% n=14	75.3±8.4% n=12	75.3±8.4% n=9	75.3±8.4% n=8	
Types of bypass grafting		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	p Value
F-AKP	cilostazol G. n=68	94.2±3.2% n=41	84.7±5.4% n=32	79.0±6.3% n=27	76.1±6.7% n=24	76.1±6.7% n=24	p=0.2334
	ticlopidine G. n=78	82.5±4.6% n=52	73.8±5.5% n=36	73.8±5.5% n=32	68.1±6.4% n=19	68.1±6.4% n=16	
F-BKP	cilostazol G. n=13	67.7±13.4% n=6	45.1±15.8% n=4	45.1±15.8% n=3	30.1±16.2% n=2	30.1±16.2% n=2	p=0.2889
	ticlopidine G. n=10	77.8±13.9% n=7	64.8±16.5% n=5	64.8±16.5% n=4	48.6±18.7% n=3	46.8±18.7% n=2	
Graft material		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	p Value
Sephenous vein	cilostazol G. n=21	88.9±7.5% n=11	64.6±13.1% n=8	64.6±13.1% n=7	64.6±13.1% n=7	64.6±13.1% n=7	p=0.8332
	ticlopidine G. n=19	83.3±8.8% n=13	76.4±10.4% n=11	76.4±10.4% n=8	66.8±12.8% n=6	66.8±12.8% n=4	
Prosthetic graft	cilostazol G. n=62	90.3±4.2% n=37	82.6±5.7% n=29	76.4±6.7% n=23	69.8±7.6% n=19	69.8±7.6% n=19	p=0.6753
	ticlopidine G. n=72	82.4±4.8% n=47	74.6±5.7% n=32	74.6±5.7% n=29	68.1±6.8% n=17	68.1±6.8% n=15	
History of smoking		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	p Value
Yes	cilostazol G. n=73	91.4±3.7% n=43	78.3±5.9% n=32	72.9±6.6% n=25	67.1±7.3% n=23	67.1±7.3% n=23	p=0.6410
	ticlopidine G. n=71	80.7±5.0% n=44	72.1±6.1% n=30	72.1±6.1% n=27	65.8±7.0% n=19	65.8±7.0% n=16	
No	cilostazol G. n=11	81.8±11.6% n=6	68.2±15.8% n=5	68.2±15.8% n=5	68.2±15.8% n=3	68.2±15.8% n=3	p=0.6450
	ticlopidine G. n=21	89.7±6.9% n=17	78.8±9.4% n=13	78.8±9.4% n=10	69.0±12.4% n=4	69.0±12.4% n=3	

の併用有無、術式、使用グラフト、喫煙歴でそれぞれ層別解析を行ったが、両群間に統計的な有意差は認められなかった (Table 4)。更に各末梢吻合部において使用グラフト別の累積開存率にも有意差は認められなかった。

考 案

閉塞性動脈硬化症の血行再建術のうち、大動脈腸骨動脈病変に対するバイパス術では満足のいく結果が得られているが、大腿末梢動脈病変に対する血行再建術後の開存率は不良である¹⁾。その 5 年累積開存率は、

femoro-above knee popliteal bypass術において自家静脈で67~72%, 人工血管で39~76%, femoro-below knee popliteal bypass術において, 自家静脈で47~85%, 人工血管で17~42%と報告されている⁵⁻⁹⁾。

抗血小板剤は, 血行再建後の補助薬物療法として①血栓症による初期のグラフト不全の予防, ②血管内膜過形成による中期のグラフト閉塞の予防, ③アテローム硬化症の進行を減少のため推奨されている¹⁰⁾。アスピリンのグラフト開存性に対する効果は, McCollumら¹¹⁾によると, femoro-popliteal bypass術施行後に, プラセボをコントロールとしアスピリン+ジピリダモールの3年累積開存率と心血管イベントに及ぼす影響を検討し, アスピリン+ジピリダモールは有意に心血管イベントを減少させたが, 3年累積開存率はプラセボ60%に対し, 61%と有意な効果は認められなかった。しかし, Becqueminら¹²⁾は, プラセボをコントロールとし静脈グラフトを用いた femoro-below knee popliteal bypassを施行した症例を対象とし, 塩酸チクロピジン¹³⁾の2年累積開存率を検討したところ, プラセボ63%に対し塩酸チクロピジン82%と有意な効果が得られたと報告している。また, 本邦においても竹中ら²⁾は, femoro-popliteal bypass施行症例の長期成績に及ぼす要因をretrospectiveに検討した結果, 抗血小板剤の投与群の5年一次開存率は72.3%であり, 非投与群52.3%と比べ良好であったと報告している。

グラフトの遠隔期狭窄・閉塞の原因としては, 病変の進行や内膜肥厚が主なものである^{13, 14)}。シロスタゾールは, 血小板や血管平滑筋のcGMP-inhibited phosphodiesteraseを選択的に阻害し血小板凝集抑制作用¹⁵⁾と血管拡張作用¹⁶⁾を併せもち, PDGFによる内膜の増殖の抑制や血流改善作用が期待できる。また, 平滑筋細胞のcAMPを持続的に上昇させることにより, 平滑筋細胞の増殖を抑制させることも報告されている^{17, 18)}。このため, 抗血小板作用だけでなく, 内膜増殖抑制の効果も期待される。臨床的にはシロスタゾールが, 冠動脈インターベンション後の再狭窄を抑制するという報告^{19, 20)}があり, その機序としては新生内膜の増殖抑制によることが示唆されている。

Infrainguinal bypassにおけるシロスタゾールの効果を他剤と比較した研究として, 大竹ら⁴⁾は大腿-膝上膝窩動脈バイパスに対し人工血管を用いた16症例23肢の5年間の累積開存率をretrospectiveに検討し, シロスタ

ゾール群の5年一次開存率は69%, ワーファリンカリウム群51%で, 同等以上の有効性があることを報告している。また, 小出ら²¹⁾は, 大腿-末梢動脈バイパスを施行した54例に対し, シロスタゾールまたは塩酸チクロピジンを無作為に投与し2年間の開存率を検討し, 中止脱落を除外した2年間の開存率は, シロスタゾール群が21例で85.7%, 塩酸チクロピジン群が18例で66.7%であり, 統計学的有意差はないもののシロスタゾールで良好であると報告している。今回のわれわれの検討でもKaplan-Meier法で求めた5年累積開存率はシロスタゾール群(CI群)67.6±6.5%, 塩酸チクロピジン群(TI群)66.7±6.1%であり(p=0.8402), 開存率に関しては同等の効果を示した。シロスタゾールには, 血小板凝集抑制作用以外に平滑筋細胞増殖抑制作用や血流改善作用があることから塩酸チクロピジンよりも良好な結果を期待したが, 両薬剤に差は認められなかった。しかし, Femoro-below knee popliteal bypass(F-BKP)が施行された症例に人工血管が使用された割合がCI群は46%, TI群は20%であった。このように閉塞のリスクの高いF-BKPに人工血管を用いた症例が偶然多くなったことが, 累積開存率向上にマイナスに働いた可能性が示唆された。

また, 安全性の評価においては, 副作用発件数は, CI群で17例・23件, TI群で13例・16件であり, 既に報告されているようにシロスタゾールでは頻脈(5件)や頭痛(3件)が, 塩酸チクロピジンでは肝機能異常(9件)が多く見られたが, 副作用発生率では差は認められなかった。

観察期間中に死亡した症例はCI群10例, TI群9例で, 5年累積生存率はCI群81.6±5.5%, TI群82.6±5.6%で有意差はなかった。対馬ら²²⁾はASO(平均年齢65.7±8.8歳)の5年生存率は, 対照群89.0%に比べ低率で64.0%と報告している。また, 欧米での間歇性跛行患者の5年生存率は約70%であり²³⁾, 今回の死亡例数は, 登録時の平均年齢が69~70歳であったことを考えると妥当であると考えられる。

また, 心筋梗塞や脳卒中などの主要心血管系有害事象は, CI群13例(13.5%), TI群13例(13.4%)であった。Janzonら²⁴⁾は, 間歇性跛行患者687例を対象にプラセボをコントロールとし, 塩酸チクロピジンの心筋梗塞・脳卒中・TIAに対する予防効果を検討したところ(追跡期間:5.6年), プラセボ群22.4%に対し, 塩酸チクロピ

ジン群で13.8%と発症率を有意に抑制したと報告している。

今回の結果では、主要心血管イベントの発生例数は両群とも13例であり差は認められなかった。

結 論

シロスタゾールは、頭痛や頻脈の副作用に注意する必要があるものの安全に使用可能であった。Infrainguinal bypass術後のシロスタゾール投与は塩酸チクロピジン投与と同等な効果を有しておりグラフト開存性向上に有効な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 江里健輔, 善甫宣哉, 藤岡顕太郎, 他: 四肢動脈血行再建. 脈管学, 1998, **38**: 103-107.
- 2) 竹中博昭: 血行再建路開存率向上のための薬物療法, 四肢末梢血管疾患の薬物治療(江里健輔, 善甫宣哉編), 医歯薬出版, 東京, 2000: 165-173.
- 3) 折井正博, 白杉 望, 山崎路典, 他: 人工血管による大腿-膝窩動脈バイパスの成績および術後薬物療法の効果に関する検討. 脈管学, 1995, **35**: 475-481.
- 4) Ohtake H, Urayama H, Kimura K et al: Comparison of cilostazol with warfarin as antithrombotic therapy after femoro-popliteal bypass surgery using an ePTFE graft. *Minerva Cardioangiol*, 1997, **45**: 527-530.
- 5) Christenson JT, Broome A, Norgren L et al: Revascularization of popliteal and below-knee arteries with polytetrafluoroethylene. *Surgery*, 1985, **97**: 141-149.
- 6) Kent KC, Donaldson MC, Attinger CE et al: Femoropopliteal reconstruction for claudication. The risk to life and limb. *Arch Surg*, 1988, **123**: 1196-1198.
- 7) Rosenthal D, Evans RD, McKinsey J et al: Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass for intermittent claudication. *J Cardiovasc Surg*, 1990, **31**: 462-468.
- 8) Budd JS, Brennan J, Beard JD et al: Infrainguinal bypass surgery: factors determining late graft patency. *Br J Surg*, 1990, **77**: 1382-1387.
- 9) O'Riordain DS, Buckley DJ, O'Donnell JA: Polytetrafluoroethylene in above-knee arterial bypass surgery for critical ischemia. *Am J Surg*, 1992, **164**: 129-131.
- 10) TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease(PAD). *J Vasc Surg*, 2000, **31**: S247-S253.
- 11) McCollum C, Alexander C, Kenchington G et al: Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: A multicenter trial. *J Vasc Surg*, 1991, **13**: 150-162.
- 12) Becquemin JP: Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Eng J Med*, 1997, **337**: 1726-1731.
- 13) 宮田哲郎: 自家静脈グラフトによる下肢動脈血行再建成績と遠隔期グラフト閉塞原因に関する臨床的及び病理学的研究. 日外会誌, 1989, **90**: 1096-1109.
- 14) Comerota AJ and Rutherford RB: Graft thrombosis and thromboembolic complications. *Vascular surgery*, 4th ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, **1995**: 571-587.
- 15) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H et al: Comparison of the inhibitory effect of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1987, **37**: 563-566.
- 16) Kawamura K, Watanabe K, Kimura Y: Effect of cilostazol, a new antithrombotic drug, on cerebral circulation. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 1985, **35**: 1149-1154.
- 17) 高橋貞夫, 中井継彦, 宮保 進: 培養ラット大動脈平滑筋細胞増殖に及ぼすcilostazol, PGE 1 の影響. 脈管学, 1992, **32**: 651-655.
- 18) 富川知哉, 弓 幸史, 大塚雄司, 他: Cilostazolによる血管傷害後の内膜肥厚抑制効果について. 脈管学, 1997, **37**: 391-398.
- 19) Yamasaki M, Hara K, Ikari Y et al: Effects of cilostazol on late lumen loss after palmaz-schatz stent implantation. *Catheterization Cardiovascular Diagnosis*, 1998, **44**: 387-391.
- 20) Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T et al: Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation*, 1999, **100**: 21-26.
- 21) 小出司郎策, 松本昭彦, 近藤治郎, 他: 閉塞性動脈硬化症患者の下肢血行再建術後に対するシロスタゾールの臨床的効果の検討. 新薬と臨床, 2001, **50**: 159-167.
- 22) 対馬信子, 松尾 汎, 中島伸之, 他: 国立循環器病センターにおける閉塞性動脈硬化症(ASO)患者の動向と長期予後について. 循環器病研究の進歩, 1991, **12**: 26-36.
- 23) TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease(PAD). *J Vasc Surg*, 2000, **31**: S18-S20.
- 24) 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 Multicenter Study. *J Intern Med*, 1990, **227**: 301-308.

Clinical Usefulness of Cilostazol in Arteriosclerosis Obliterans Patients following Infrainguinal Bypass Surgery

Hiroaki Takenaka^{*1}, Hitoshi Ogino^{*2}, Nobuya Zempo^{*3}, Yuzuru Sakakibara^{*4}, Yutaka Ohkita^{*5}, Kazunari Yamana^{*6}, Makoto Sakuma^{*7}, Motomi Ando^{*8}, Shin Ishimaru^{*9}, Hiroshi Shigematsu^{*10}, Kenichiro Okadome^{*11}, Keishu Yasuda^{*12}, Takashi Yano^{*13}, Hatsuzo Uchida^{*14}, Yusuke Tada^{*15}, Mitsuyoshi Nakashima^{*16}, and Kensuke Esato^{*17}

^{*1} Molecular Physiology and Medical Bioregulation (First Department of Surgery), Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japan

^{*2} The Department of Cerebrovascular Surgery, The National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

^{*3} Department of Surgery, Yamaguchi Prefectural Central Hospital, Yamaguchi, Japan

^{*4} Department of Surgery, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

^{*5} Department of Cardiovascular, Thoracic and Pediatric Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

^{*6} Yamana Clinic, Fukuoka, Japan

^{*7} Department of Basic Science, Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing, Hokkaido, Japan

^{*8} Department of Surgery, Fujita Health University, Aichi, Japan

^{*9} Second Department of Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

^{*10} Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^{*11} Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka, Japan

^{*12} Department of Cardiovascular Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

^{*13} Kasugai Municipal Hospital, Aichi, Japan

^{*14} Hyogo Vascular & Lymphatic Diseases Research Center. Ishikawa General Hospital, Hyogo, Japan

^{*15} Second Department of Surgery University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

^{*16} Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Shizuoka, Japan

^{*17} Yamaguchi Prefectural Central Hospital, Yamaguchi, Japan

Key words: Arteriosclerosis obliterans, Infrainguinal bypass, Cumulative patency rate, Cilostazol

A multicenter, randomized, group-comparative open trial of cilostazol was conducted to investigate the drug's effect on the graft patency of reconstructed arteries following infrainguinal bypass surgery in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO), using ticlopidine as a reference. The subjects enrolled in the study were 198 patients who had undergone infrainguinal bypass surgery.

Evaluation of safety showed no difference between the two drug groups. The cumulative primary patency rates for the first 3 and 5 years after the start of administration were $72.4 \pm 6.1\%$ and $67.6 \pm 6.5\%$, respectively, in the cilostazol group and $73.8 \pm 5.1\%$ and $66.7 \pm 6.1\%$, respectively, in the ticlopidine group, showing no significant difference between the two groups ($p=0.8402$ by log-rank test). It was concluded that cilostazol is both safe and useful for improving graft patency in ASO patients following infrainguinal bypass surgery. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 251-258)