

Ticlopidine による冠動脈形成術後の閉塞・亜閉塞病変発生の予防

Ticlopidine may prevent subtotal or total occlusion of dilated lesions after percutaneous coronary angioplasty

北爪 秀政
揚石 義夫
岩間 徹
久保 一郎
鈴木 章夫*

Hidemasa KITAZUME
Yoshio AGEISHI
Toru IWAMA
Ichiro KUBO
Akio SUZUKI*

Summary

The efficacy of ticlopidine and probucol plus oryzanol for reducing restenosis after dilation was examined in 151 patients with 229 stenotic lesions treated by coronary angioplasty after complete resolution of associated acute myocardial infarction, unstable angina, and variant angina. The stenotic lesions were 90% or less in diameter and less than 10 mm in length, and residual stenosis was 40% or less after treatment. Patients were randomly assigned to receive no medication, ticlopidine (200 mg daily) and/or probucol (1,000 mg daily) plus oryzanol (300 mg daily). One hundred forty-six patients with 220 dilated lesions were examined angiographically to evaluate restenosis. The medications achieved no clear reduction in restenosis, but subtotal or total reocclusion occurred in 6 of 102 patients not receiving ticlopidine, and in none of 118 patients receiving ticlopidine ($p < 0.008$). Ticlopidine may prevent subtotal or total reocclusion in dilated lesions.

Key words

Ticlopidine Coronary angioplasty Prognosis Occlusive lesions

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) においては、再狭窄の発生が無視しがたく¹⁾、最大の問題となっている。過去の経験から、抗血小板剤である

ticlopidine にその予防効果があると思われ²⁾、高脂血症改善剤である probucol, γ -oryzanol とともに投与効果を計画的にみることにした。上記薬剤は再狭窄の発生には効果が認められなかったが、ticlopidine が閉塞・亜閉塞の発生を予防するという結果が得られたので、以下にその成績を示す。

東京都立墨東病院 内科
東京都墨田区江東橋 4-23-15 (〒130)
*東京医科歯科大学 胸部外科

Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital, Kotobashi 4-23-15, Sumida-ku, Tokyo 130

*Department of Thoracic Surgery, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Received for publication March 19, 1991; accepted September 9, 1992 (Ref. No. 38-PS169)

対象と方法

対象

1988年8月-1989年4月の急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 異型狭心症を除く初回 PTCA 拡張成功例で, 肝機能障害, 骨髄障害の既往がなく, 病変の性状が病変長 10 mm 未満, 内径狭窄度 90% 以下, 残存狭窄 40% 以下で, かつ内膜の解離(拡張部に亀裂が生じ, 造影欠損を示したもの)がなく, 重篤な合併症を伴わない病変とした。

薬剤投与

術前から aspirin 300 mg/day, ticlopidine 200 mg/day, 亜硝酸剤, カルシウム拮抗剤を投与し, ticlopidine のみ形成術施行前日に中止した。拡張術施行後, 該当症例では, 開封法により以下

の4群に分け, 薬剤の投与を口頭での患者の同意を得て追加した。すなわち, A 群: 追加なし, B 群: ticlopidine 200 mg/day, C 群: probucol 1,000 mg/day, oryzanol 300 mg/day, D 群: ticlopidine 200 mg/day, probucol 1,000 mg/day, oryzanol 300 mg/day であった。

一般検査

術前および術後 2, 4, 6 ヶ月に, 空腹時における末梢血, 一般生化学検査, コレステロール, 遊離脂肪酸, HDL コレステロールを記録した。

造影検査

術後 6 ヶ月あるいは, 症状再発悪化時はより早期に冠動脈造影を行った。狭窄度の記録は, 投与薬を知らされていない 2 人の研究者がおのおのに最も強い狭窄とみえる造影角度での狭窄度を読

Table 1. Patient profiles, medication and angiographic findings

Group	A	B	C	D
No. of patients	36	46	30	39
No. of lesions	61	68	43	57
Medications				
Ticlopidine	-	+	-	+
Probucol	-	-	+	+
Oryzanol	-	-	+	+
Age (yrs)	61±10.0	62±8.7	61±9.2	58±9.1
Sex				
Male	47	52	34	45
Female	14	12	9	8
Withdrawn				
Patients	0	1	0	4
Lesions	2	3	0	4
Location of the lesion				
LAD	38	62	20	17
CX	11	14	11	10
RCA	10	25	12	26
Cholesterol (mg/dl)	200±37	211±44	221±42	220±49
Diameter stenosis (%)				
Pre-	86±6.9	85±7.8	86±5.6	84±6.7
Post-	18±12.3	24±9.6	20±10.8	23±9.5

LAD=left anterior descending artery; CX=circumflex artery; RCA=right coronary artery.

み、2人の読みの差が10%以内であれば、そのより強い狭窄度を採用し、そうでない場合は一致を得るまで検討した。

結 果

症 例

Table 1 に示すごとく151例、229病変を対象に検査が行われたが、C群の症例数が少ない傾向にあった。またA群に前下行枝の病変が多かった。5例において脱落があり、以後146例、220病変で検討することとした(**Table 2**)。それらでは、投与薬は全例追跡造影まで継続投与された。

追跡造影

脱落例を除き、追跡造影がなされた。造影検査結果は **Table 2** に示すごとくで、再狭窄率には

差異が認められなかった。しかしながら、追跡造影時亜閉塞・閉塞となった病変はA群4病変、C群2病変で、ticlopidine 投与のBあるいはD群にはみられなかった(**Table 3**)。

閉塞・亜閉塞例の詳細

追跡造影で閉塞・亜閉塞となった症例を **Table 4** に示す。病変部位はさまざまであったが、術前狭窄度はいずれも90%と強かった。追跡造影までの期間はA群4病変はいずれも3ヵ月未満であったが、C群では6ヵ月を超えていた。

冠動脈枝ごとの検討

病変動脈枝が各群に均等に分布していないため、各動脈枝につき検討したが、著明な差異は認められなかった(**Tables 5-7**)。

Table 2. Angiographic follow-up findings in each group

Group	A	B	C	D	
No. of lesions	59	65	43	53	
Follow-up angiography					
Interval (months)	23±7.0	24±7.2	24±10.7	28±4.9	<i>p</i> <0.02
Stenosis (%)					
0-50	35	36	25	29	
51-90	20	29	16	24	
91-99	2	0	1	0	
100	2	0	1	0	
51-100	24 (39%)	26 (45%)	18 (42%)	24 (45%)	
91-100	4 (6.6%)	0	2 (4.7%)	0	

Table 3. Effects of ticlopidine on total or subtotal occlusion

Group	A+C	B+D	<i>p</i> value
No. of lesions	102	118	
Ticlopidine	-	+	
Stenosis (%)			
0-50	60	65	
51-90	36	53	<i>p</i> <0.02
91-100	6	0	
0-90	96	118	
91-100	6 (5.9%)	0	<i>p</i> <0.01

Table 4. Patients developing subtotal or total occlusion

ID	Age (yrs)	Sex	Lesion	%stenosis Pre-, Post-	Follow-up		Group
					Interval (weeks)	%stenosis	
S. S.	63	F	CX (m/3)	70 → 30	9	100	A
I. S.	68	M	LAD (p/3)	90 → 40	7	95	A
I. H.	70	M	RCA (p/3)	90 → 50	20	100	A
K. T.	65	F	RCA (p/3)	90 → 35	13	95	A
M. I.	65	M	CX (h1b)	90 → 20	30	100	C
S. M.	57	F	LAD (p-m/3)	90 → 30	24	95	C

Group A received no medication. Group C received probucol and oryzanol. p/3=proximal third; m/3=middle third; p-m/3=junction of proximal and middle third; h1b=high lateral branch. Other abbreviations as in Table 1.

Table 5. Angiographic follow-up examination of left anterior descending artery lesions

Group	A	B	C	D
No. of lesions	38	26	20	17
Follow-up angiography				
Interval (months)	23±7.4	22±6.6	24±9.8	27±5.4
Stenosis (%)				
0-50	22	10	11	9
51-90	15	16	8	8
91-99	1	0	1	0
100	0	0	0	0
51-100	16 (42%)	16 (59%)	9 (45%)	8 (47%)
91-100	1 (2.6%)	0	1 (5.0%)	0

Table 6. Angiographic follow-up examination of left circumflex artery lesions

Group	A	B	C	D
No. of lesions	11	14	11	10
Follow-up angiography				
Interval (months)	25±5.9	25±7.9	24±13.0	27±4.3
Stenosis (%)				
0-50	8	8	6	4
59-90	2	6	4	6
91-99	0	0	0	0
100	1	0	1	0
51-100	3 (27%)	6 (43%)	5 (45%)	6 (60%)
91-100	1 (9.1%)	1	1 (9.1%)	0

Table 7. Angiographic follow-up examination of right coronary artery lesions

Group	A	B	C	D
No. of lesions	10	25	12	26
Follow-up angiography				
Interval (months)	23±6.7	26±7.1	25±11.1	28±4.9
Stenosis (%)				
0-50	5	18	8	16
51-90	3	7	4	10
91-99	1	0	0	0
100	1	0	0	0
51-100	5(50%)	7(28%)	4(33%)	10(38%)
91-100	2(20%)	0	0	0

Table 8. Angiographic follow-up examination of lesions with initial stenosis of 90% or greater

Group	A	B	C	D
No. of lesions	23	21	23	13
Follow-up angiography				
Interval (months)	24±5.3	23±7.2	25±8.0	28±4.1
Stenosis (%)				
0-50	13	13	14	6
51-90	7	8	7	7
91-99	2	0	1	0
100	1	0	1	0
51-100	10(43%)	8(38%)	9 (39%)	7(54%)
91-100	3(13%)	0	2(8.7%)	0

Table 9. Effect of ticlopidine on lesions with initial stenosis of 90% or greater

Group	A + C	B + D
No. of lesions	46	34
Ticlopidine	-	+
Stenosis (%)		
Initial		
0-50	27	19
51-91	14	15
91-100	5	0
Follow-up		
0-90	41	34
91-100	5	0

$p < 0.05$

術前狭窄度 90% での検討

閉塞・亜閉塞病変となった症例はすべて術前 90% であったため、術前狭窄度が 90% の症例につき検討した。これらでも、ticlopidine 使用に同様な有意差を認めた (Tables 8, 9).

考 察

研究対象をできる限り均一とすべく、既知の再狭窄発生因子を有する症例を除外し²⁻⁵⁾、薬剤の効果がより正確に反映されるよう努めた。しかし、病変動脈枝、年齢等不均一となったが、前下行枝のみ別個に検討しても、再狭窄の発生に有意差はなく、ticlopidine, probucol の再狭窄改善効

北爪, 揚石, 岩間, ほか

果は証明されなかった。しかしながら, ticlopidine 投与群では, 閉塞・亜閉塞病変は発生せず, ticlopidine の閉塞・亜閉塞病変発生の予防効果が示唆された。

Ticlopidine の閉塞・亜閉塞予防効果の妥当性

閉塞病変の発生は病変動脈にはよらないが, 術前狭窄はすべて 90% と重症狭窄例であった。しかし, 術前の狭窄度が 90% である症例のみ検討しても結果は同様であるので, ticlopidine の閉塞予防効果は確実と考えられた。抗血小板剤の有効性は動物実験では認められているが⁶⁾, 臨床で確認の報告は少なく⁷⁾, 再狭窄の発生頻度に関しては, 本結果は閉塞病変への進展の予防として興味深いと思われる。

閉塞・亜閉塞予防の意義

再狭窄の発生が PTCA において最大の問題であるが, 再狭窄に対しては, 多くの場合, 再拡張をもって対処可能である⁸⁾。しかしながら, 拡張病変が閉塞・亜閉塞となると, 心筋に壊死が生じたり, またそうでなくても再施行は閉塞病変では極端に困難となる危険が多である⁹⁾。これら不可逆悪化病変が PTCA の予後において最も危険される点であり, もしも ticlopidine などの抗血小板剤で制御されるのであれば, PTCA の予後はより安全なものとなりうる。その点で, 本試験の結果は重要と思われる。

Ticlopidine による閉塞病変予防効果の機序

閉塞病変の発生は単なる粥状硬化の進展ではなく, 病変部での血栓形成と解離による¹⁰⁻¹³⁾と推察される。Ticlopidine は血栓形成を抑制し, 病変の閉塞を防ぐと考えられる。

結 論

PTCA の初回拡張成功病変について ticlopidine, probucol, γ -oryzanol の再狭窄の予防に関する計画的試験を行った。再狭窄の頻度については効果が証明されなかったが, ticlopidine の閉塞・亜閉塞への進展については著明な予防効果が得られた。

要 約

1988年8月-1989年4月の急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 異型狭心症を除く初回 PTCA 拡張成功例で, 病変長 10 mm 未満, 内径狭窄度 90% 以下, 残存狭窄度 40% 以下の症例 151 例, 229 病変を対象とした。これを4群に分け, ticlopidine 200 mg/day, probucol 1,000 mg + γ -oryzanol 300 mg/day の投与を無作為に割付け, 追跡造影により病変の予後を検討した。追跡造影は 146 例, 220 病変で得られた。上記薬剤の再狭窄予防効果は証明されなかったが, 拡張病変の閉塞・亜閉塞への進行は ticlopidine 投与群では発生せず (非投与群 102 病変で亜閉塞 2, 閉塞 4 に対し, 投与群 118 病変では閉塞・亜閉塞なし, $p < 0.01$), ticlopidine の閉塞・亜閉塞予防効果が示唆された。

文 献

- 1) Holmes DR Jr, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kesly SF, Detre KM, VanRaden MJ, Mock MB: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* **53**: 77C-81C, 1984
- 2) 北爪秀政, 久保一郎, 岩間 徹, 揚石義夫, 鈴木章夫: 経皮的冠動脈形成術施行病変と予後。脈管学 **28**: 563-568, 1988
- 3) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SP, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Circulation* **73**: 710-717, 1986
- 4) Hall DP, Guentzig A: Influence of lesion length on initial successful and recurrence rate in coronary angioplasty. *Circulation* **71** (Suppl II): 176, 1984 (abstr)
- 5) David PR, Waters DD, Scholl JM, Crepeau J, Szlachcic J, Lesperance J, Hudon G, Bourassa M: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina. *Circulation* **66**: 695-702, 1982
- 6) Faxon DP, Sanborn TA, Haudenschild CC, Ryan

- TJ: Effect of antiplatelet therapy on restenosis after experimental angioplasty. *Am J Cardiol* **53**: 72C-76C, 1984
- 7) Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB, Douglas JS: Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: A randomized study. *Circulation* **69**: 721-727, 1984
 - 8) 北爪秀政: 冠動脈形成術による拡張病変の予後. *脈管学* **30**: 145-149, 1990
 - 9) 北爪秀政, 久保一郎, 岩間 徹, 揚石義夫: 予後からみた PTCA の限界: 拡張病変の不可逆的悪化と再狭窄の発生. *J Cardiol* **19**: 1037-1043, 1989
 - 10) Horie T, Sekiguchi M, Hirose K: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction, histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* **40**: 153-161, 1978
 - 11) Ridolfi RL, Hutchins GM: The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: Ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* **93**: 468-486, 1977
 - 12) Brosius FC, Roberts WC: Significance of coronary arterial thrombus in transmural acute myocardial infarction: A study of 54 necropsy patients. *Circulation* **63**: 810-816, 1981
 - 13) Wilson RF, Holida MD, White CW: Quantitative angiographic morphology of coronary stenosis leading to myocardial infarction or unstable angina. *Circulation* **73**: 286-293, 1986