

# シロスタゾール長期経口投与の冠 血流速と冠血流予備能に与える影響

# Effect of Long-Term Cilostazol Administration on Coronary Flow Velocity and Coronary Flow Reserve

田中 茂博  
宗雪 年孝  
岡 由紀子  
定 利勝  
吉良 有二

Takahiro TANAKA, MD  
Toshitaka MUNAYUKI, MD  
Yukiko OKA, MD  
Toshikatsu SADA, MD  
Yuji KIRA, MD

## Abstract

Cilostazol, a novel potent inhibitor of phosphodiesterase, increases coronary flow. The effects of cilostazol on coronary flow velocity and coronary flow reserve were studied in 103 patients with coronary artery disease who underwent coronary angiography. Cilostazol 200mg/day was administered for 3 months (31 patients) or 6 months (37 patients), and coronary flow reserve were measured before and after the cilostazol administration. Coronary flow reserve were measured twice at an interval of 6 months in the control group (35 patients). The Doppler guide wire was advanced into the coronary artery with no significant vessel stenosis. After obtaining continuous baseline coronary flow velocity, an intracoronary infusion of papaverine (10mg) was performed to measure coronary flow reserve. There were no significant differences in coronary flow velocity just before intracoronary papaverine infusion between the initial and follow-up studies in any of the 3 groups. Coronary flow reserve increased significantly after cilostazol administration in the 3 months and 6 months groups compared with before administration (3 months group:  $2.8 \pm 0.8$  vs  $2.4 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ; 6 months group:  $2.8 \pm 1.0$  vs  $2.4 \pm 0.7$ ,  $p < 0.01$ ). However, there was no significant difference in coronary flow reserve in the control group between follow-up and initial studies ( $2.7 \pm 0.8$  vs  $2.5 \pm 0.8$ , NS).

In conclusion, the long-term oral administration of cilostazol for 3 or 6 months improves coronary flow reserve.

J Cardiol 1999; 34(4): 183-188

## Key Words

■ Coronary artery disease  
■ Drug therapy (cilostazol)

■ Coronary circulation (coronary flow reserve)

## はじめに

サイクリックアデノシン3', 5'-リン酸 (cyclic adenosin 3', 5'-monophosphate: cAMP)-ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシロスタゾール<sup>1)</sup>は、血小板凝集抑制作用<sup>2,3)</sup>、血管平滑筋の弛緩作用<sup>4)</sup>、血管平滑筋細胞増殖抑制作用<sup>5)</sup>を有し、動物実験においては心血管系作用として、血圧の低下、心拍数の増加、心筋収

縮力の増強、心筋酸素消費量の増加、冠血流量の増加作用などが報告されている<sup>6)</sup>。

シロスタゾールは臨床的に下肢慢性動脈閉塞症における間欠性跛行の治療<sup>7)</sup>、また、最近では血管損傷後の内膜肥厚抑制効果や血小板凝集抑制作用を有することから、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防に有効とされている<sup>8-10)</sup>。このような心血管系におけるさまざまな作用を有するシロスタゾールが冠動脈血流速、冠

公立昭和病院 循環器科: 〒187-8510 東京都小平市天神町2-450

Department of Cardiology, Showa General Hospital, Tokyo

Address for reprints: TANAKA T, MD, Department of Cardiology, Showa General Hospital, Tenjin-cho 2-450, Kodaira, Tokyo 187-8510

Manuscript received December 1, 1998; revised May 17, 1999; accepted June 30, 1999

血流予備能<sup>11)</sup>に与える影響については現在まで報告がなされておらず、本研究ではシロスタゾール長期経口投与の冠血流速、冠血流予備能に与える影響について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

冠動脈造影を2回施行することができた虚血性心疾患症例のうち、本研究におけるインフォームドコンセントが得られた103例(男性87例, 女性16例, 平均年齢 $65 \pm 6$ 歳)を対象とし、シロスタゾール200mgを3ヵ月間投与した31例(3ヵ月群), シロスタゾール200mgを6ヵ月間投与した37例(6ヵ月群), 対照群としてシロスタゾール非投与35例の3群に分けた。著明な弁疾患, 拡張・肥大型心筋症, 陳旧性心筋梗塞の責任冠血管は, 冠血流速測定の対象外とした。

### 2. 方法

5F診断用カテーテルによる通常の冠動脈造影終了後, ニトログリセリン冠注により十分冠動脈を拡張させたのち, 冠動脈に造影上50%狭窄以上の有意狭窄を有さない冠動脈に0.014 inch, 15MHzのドップラーガイドワイヤー(FloWire, Cardiometrics製)を留置し, 血流監視装置(FloMap, Cardiometrics製)にて冠血流速を連続記録した。冠血流予備能は塩酸パパベリン10mgを冠注し<sup>12)</sup>, 冠注後に得られた最大反応性充血時の平均最大冠血流速を塩酸パパベリン冠注前の平均最大冠血流速で除した値とした<sup>13)</sup>。また, 同時にカテーテル先端における動脈血圧および体表面心電図を連続記録し, 塩酸パパベリン冠注直前の5心拍を測定し, その平均値を動脈血圧, 心拍数とした。

3ヵ月群はシロスタゾール200mgを3ヵ月間投与したのち, 6ヵ月群は6ヵ月間投与したのち, シロスタゾール非投与の対照群は6ヵ月のちに再度同一冠動脈における冠血流速, 冠血流予備能を同一方法で測定し, シロスタゾール投与前および追跡調査時の変化を評価検討した(Fig. 1)。

Ca拮抗薬,  $\beta$ 遮断薬, 亜硝酸薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬は冠動脈造影検査の12時間前より内服を中止し, シロスタゾールは検査の4-6時間前に経口投与した。全例アスピリン280mg/dayを服用し, その他の抗血小板薬, 抗凝固薬の服用例は除外した。

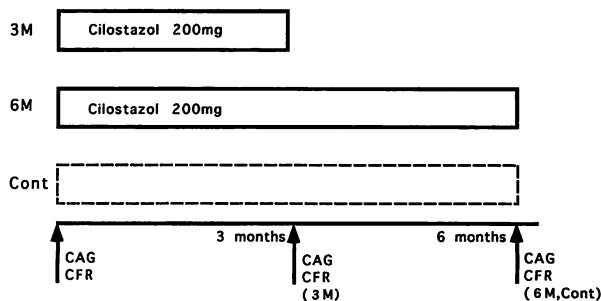


Fig. 1 Study protocol

Coronary angiography and coronary flow reserve were measured at the indicated points in 3 months and 6 months groups and control subjects.

3M = group with administration of cilostazol for 3 months; 6M = group with administration of cilostazol for 6 months; Cont = control subjects without cilostazol; CAG = coronary angiography; CFR = coronary flow reserve.

各指標は平均±標準偏差で示した。統計学的解析は, 一元配置および二元配置分散分析, および $\chi^2$ 検定を用いて検討した。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。3群間に年齢, 性差, および高血圧, 糖尿病, 喫煙, 高脂血症などの冠危険因子に有意差は認められなかった。

冠血流測定の対象冠血管, 陳旧性心筋梗塞部位では3群間に差は認められなかった。また, 心筋梗塞は全例3ヵ月以前の発症例であった。3群間における使用薬剤にも差は認められなかった。

### 2. 血行動態の変化

各群間におけるシロスタゾール投与前および追跡調査の心臓カテーテル検査における平均血圧, 心拍数をTable 2に示す。3ヵ月群, 6ヵ月群, 対照群間でシロスタゾール投与前および追跡調査時の平均血圧, 心拍数に有意差は認められなかった。また, シロスタゾール投与前および追跡調査時の平均血圧, 心拍数では3群とも有意な変化はなかったが, 6ヵ月群ではシロスタゾール投与前に比べ, 追跡調査時の心拍数の増加が認められた。

Table 1 Patient characteristics

	3M group (n=31)	6M group (n=37)	Cont group (n=35)	p value
Age (yr)	67±5	65±5	63±8	NS
Sex (male/female)	26/5	31/6	30/5	NS
Hypertension	10 (32)	15 (41)	13 (37)	NS
Diabetes mellitus	8 (26)	10 (27)	8 (23)	NS
Smoking	10 (32)	8 (22)	12 (34)	NS
Hyperlipidemia	7 (23)	11 (30)	12 (34)	NS
Target vessel				
LAD/Cx/RCA	23/4/4	25/5/7	27/4/4	NS
Old myocardial infarction				
LAD/Cx/RCA	2/1/1	1/0/2	3/0/0	NS
Drug				
β-blockers	5 (16)	8 (22)	6 (17)	NS
Ca-antagonists	15 (48)	18 (49)	15 (43)	NS
Nitrates	13 (42)	10 (27)	15 (43)	NS
ACE-inhibitors	10 (32)	10 (27)	13 (37)	NS

( ) : %. Values are mean±SD.

Target vessel for measuring coronary flow velocity.

LAD=left anterior descending coronary artery; Cx=left circumflex artery; RCA=right coronary artery; ACE=angiotensin converting enzyme. Other abbreviations as in Fig. 1.

Table 2 Hemodynamics

	3M group	6M group	Cont group	p value
Before cilostazol administration				
mBP (mmHg)	100±4	98±6	96±6	NS
HR (beats/min)	68±12	60±10	67±11	NS
Follow-up study				
mBP (mmHg)	96±7	97±8	92±7	NS
HR (beats/min)	70±12	68±7	67±10	NS

Values are mean±SD.

mBP=mean blood pressure; HR=heart rate. Other abbreviations as in Fig. 1.

### 3. 冠血流速と冠血流予備能の変化

各群間におけるシロスタゾール投与前および追跡調査時の平均最大冠血流速、冠血流予備能を **Table 3** に示す。3ヵ月群、6ヵ月群、対照群間でシロスタゾール投与前および追跡調査時の冠血流速、冠血流予備能に有意差は認められなかった。

3ヵ月群、6ヵ月群、対照群ともにシロスタゾール投与前および追跡調査時の平均最大冠血流速に有意差は認められなかったが、いずれの群においてもシロス

タゾール投与前に比べ、追跡調査時の平均最大冠血流速が増加する傾向が認められた。

3ヵ月群において、シロスタゾール投与前に比べ、追跡調査時の冠血流予備能は有意に増加し(2.4±0.9 vs 2.8±0.8,  $p < 0.05$ )、6ヵ月群においても同様にシロスタゾール投与前に比べ、追跡調査時の冠予備能は有意に増加した(2.4±0.7 vs 2.8±1.0,  $p < 0.01$ )。一方、対照群ではシロスタゾール投与前および追跡調査時の冠血流予備能に有意差は認められなかった(2.5±

Table 3 Coronary flow velocity and flow reserve

	3M group	6M group	Cont group	p value
Before cilostazol administration				
APV (cm/sec)	17.3±12.2	19.1±8.9	19.2±10.5	NS
CFR	2.4±0.9	2.4±0.7	2.5±0.8	NS
Follow-up study				
APV (cm/sec)	21.8±11.1	20.1±7.4	22.8±9.9	NS
CFR	2.8±0.8*	2.8±1.0**	2.7±0.8	NS

Values are mean ± SD.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs before cilostazol administration, respectively.

APV = baseline averaged peak velocity. Other abbreviations as in Fig. 1.

0.8 vs  $2.7 \pm 0.8$ ).

#### 4. シロスタゾール投与中止による冠血流速と冠血流予備能の変化

シロスタゾール投与群の症例で、追跡調査時の検査終了後シロスタゾールの投与を中止した17例(3ヵ月群7例, 6ヵ月群10例)を対象とし、投与中止から3-6ヵ月後に再度冠血流速, 冠血流予備能を測定した(Fig. 2). シロスタゾール投与前に比べ、投与後の追跡調査時に冠血流予備能は有意に増加した( $2.4 \pm 0.8$  vs  $2.8 \pm 0.9$ ,  $p < 0.01$ ). シロスタゾール投与前, 追跡調査時, および投与を中止した3-6ヵ月後の平均最大冠血流速ではいずれも有意差は認められなかった. シロスタゾール投与中止の3-6ヵ月後の冠血流予備能は低下する傾向を示したが, 有意差は認められなかった( $2.8 \pm 0.9$  vs  $2.6 \pm 0.8$ ,  $p = 0.062$ ).

### 考 案

cAMP-ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシロスタゾール<sup>1)</sup>はcAMPの加水分解を選択的に阻害することにより, 細胞内Ca濃度の減少, さらに収縮蛋白とCaとの反応の抑制をもたらし, 血管平滑筋を弛緩させる<sup>4)</sup>. 動物実験における心血管系作用として, 血圧の低下, 心拍数の増加, 心筋収縮力の増強, 心筋酸素消費量の増加, 冠血流の増加が挙げられることから<sup>6)</sup>, シロスタゾール経口投与は血行動態, 冠血流速, 冠血流予備能に影響を与えることが予想される.

冠血流速を規定する因子として, 平均血圧, 心拍数, 冠末梢動脈血管抵抗が挙げられる<sup>14)</sup>. 平均血圧, 心拍

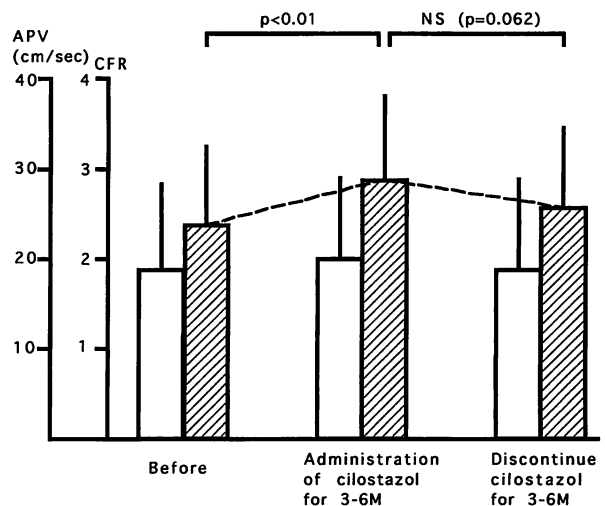


Fig. 2 Baseline averaged peak velocity and coronary flow reserve

Before = before cilostazol administration. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 3.

数はシロスタゾール投与前と追跡調査時に有意差はなかった. 3ヵ月群, 6ヵ月群ではシロスタゾールの血管平滑筋弛緩作用により, 追跡調査検査時の塩酸パパペリン投与前の平均最大冠血流速が増加することが予想されたが, 3ヵ月群, 6ヵ月群, 対照群のいずれにおいてもシロスタゾール投与前に比べて, 追跡調査検査時の平均最大冠血流速は若干の増加傾向が認められたものの, 有意な増加ではなかった.

3ヵ月群, 6ヵ月群の冠血流予備能はシロスタゾール投与前に比べ, 追跡調査時に有意に増加を示したが, 対照群では変化は認められず, シロスタゾール長期経口投与による冠血流予備能の改善が示唆された. 冠血

流予備能の増加は、塩酸パパベリン冠注前の平均最大冠血流速の低下、塩酸パパベリン冠注による最大反応性充血時の平均最大冠血流速の増加あるいは両者による可能性が考えられる<sup>14)</sup>。今回の我々の結果では、シロスタゾール投与による冠血流予備能の増加は、塩酸パパベリン冠注後の平均最大冠血流速の増加によるものと考えられる。シロスタゾールはcAMPを介し血管平滑筋を弛緩させる直接作用のほか、肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF)系の発現作用を有し、内膜細胞の再生・修復作用、および微小から中サイズの血管新生作用も有する<sup>15)</sup>。シロスタゾール投与によるこれらの効果により、塩酸パパベリン冠注時の最大反応性充血時の平均最大冠血流速が増加し、冠血流予備能が改善した可能性が考えられる。冠血流予備能測定に用いた塩酸パパベリンは主としてホスホジエステラーゼ阻害作用により血管平滑筋弛緩作用をもたらすものである<sup>16)</sup>。シロスタゾール投与中止により有意差は認めなかったものの、冠血流予備能が再び低下したことから、シロスタゾール経口投与による冠血流予備能の改善が可逆的であり、シロスタゾールが塩酸パパベリンの作用を直接増加させた可能性が示唆された。しかし、今回の検討では、シロスタゾールの単回投与による血管平滑筋弛緩作用、HGF系の賦括作用と冠

血流速の関係および血管新生についての直接的なデータがなく、今後基礎的研究も含め検討が必要と思われる。

本研究の限界として、シロスタゾール単回投与や短期投与における冠血流速、冠血流予備能および追跡調査検査時のシロスタゾール血中濃度についての検討を行っていないため、単回、短期投与でも同様な結果が得られるかについては不明であり、長期投与の有効性を論じるうえでも今後の検討が必要と思われる。

3ヵ月群、6ヵ月群の選別は、主に冠血行再建術におけるシロスタゾール投与症例が対象であり、本研究は追跡調査冠動脈造影を行った時期により分類した後ろ向き研究である。今後各群を無作為に分類し評価、検討する必要がある。

冠血流予備能は通常50%以上の狭窄を有する場合に低下するとされているが<sup>17)</sup>、軽度な狭窄でも、狭窄長や狭窄形態などによる影響を除外する必要があり、今後詳細な検討が必要と思われる。

## 結 語

シロスタゾール3ヵ月、6ヵ月間の長期経口投与により冠血流予備能が改善する可能性が示唆された。

## 要 約

冠動脈の血流増加効果を有するシロスタゾール長期経口投与の冠血流速および冠血流予備能に与える影響について検討した。

冠動脈造影を2回施行した虚血性心疾患症例103例を対象とした。シロスタゾール200mg/dayを3ヵ月間投与された31例(3ヵ月群)、6ヵ月間投与された37例(6ヵ月群)において冠血流速と冠血流予備能を投与前後で測定した。また、シロスタゾール非投与の35例を対照群とし、6ヵ月の間隔を置き2回冠血流予備能を測定した。冠血流予備能は造影上有意狭窄を有さない冠動脈にドップラーガイドワイヤーを留置して冠血流速を連続記録し、塩酸パパベリン10mgの冠注にて測定した。

各群における塩酸パパベリン冠注直前の冠血流速は、シロスタゾール投与前後で有意差は認めなかった。シロスタゾール投与前および投与後の冠血流予備能は、3ヵ月群:  $2.4 \pm 0.9$  vs  $2.8 \pm 0.8$  ( $p < 0.05$ )、6ヵ月群:  $2.4 \pm 0.7$  vs  $2.8 \pm 1.0$  ( $p < 0.01$ )、対照群:  $2.5 \pm 0.8$  vs  $2.7 \pm 0.8$  (有意差なし)であり、投与3、6ヵ月後の冠血流予備能は有意に増加した。

シロスタゾール長期経口投与により冠血流予備能が改善する可能性が示唆された。

*J Cardiol* 1999; 34(4): 183-188

## 文 献

- 1) Okada Y, Kimura Y, Yamashita K: Cilostazol. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 451-465
- 2) Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K: Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1985; 35: 1144-1149
- 3) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, Satoh K, Murata M,

- Watanabe K, Ando Y: Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1987; **37**: 563-566
- 4) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H: Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988; **36**: 313-320
  - 5) 富川知哉, 弓 幸史, 大塚雄司, 上松瀬勝男: Cilostazolによる血管傷害後の内膜肥厚抑制効果について. *血管学* 1997; **37**: 391-398
  - 6) Shintani S, Watanabe K, Kawamura K, Mori T, Tani T, Toba Y, Sasabe H, Nakagiri N, Hongoh O, Fujita S, Aogi T, Kido Y, Umezato M, Ishikawa M, Hiyama T: General pharmacological properties of cilostazol, a new antithrombotic drug. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1985; **35**: 1163-1172
  - 7) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr: Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: Results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; **98**: 678-686
  - 8) Yamasaki M, Hara K, Ikari Y, Kobayashi N, Kozuma K, Ohmoto Y, Oh-Hashi Y, Ako J, Nakajima H, Chiku N, Saeki F, Tamura T: Effects of cilostazol on late lumen loss after Palmaz-Schatz stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; **44**: 387-391
  - 9) Take S, Matsutani M, Ueda H, Hamaguchi H, Konishi H, Baba Y, Kawaratani H, Sugiura T, Iwasaka T, Inada M: Effects of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997; **15**: 1097-1099
  - 10) Tsuchikane E, Katoh O, Sumitsuji S, Fukuhara A, Funamoto M, Otsuji S, Tateyama H, Awata N, Kobayashi T: Impact of cilostazol on intimal proliferation after directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1998; **135**: 495-502
  - 11) Hoffman JD, Gregg DE: Reactive hyperemia characteristics of the myocardium. *Am J Physiol* 1960; **199**: 1143-1149
  - 12) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; **73**: 444-451
  - 13) Marcus M, Wright C, Doty D, Eastham C, Laughlin D, Krumm P, Fastenow C, Brody M: Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* 1981; **49**: 877-891
  - 14) 赤阪隆史: ガイドワイヤー・ドプラ法, 冠循環動態をさぐる. *Cardiologist* 1996; **1**: 221-225
  - 15) 林 真一郎, 森下竜一, 檜垣実男, 荻原俊男: 選択的ホスホジエステラーゼ (PDE 3) 阻害剤の血管平滑筋細胞増殖抑制作用および肝細胞増殖因子 (HGF) の産生刺激作用. *血管* 1997; **20**: 65-72
  - 16) Christensen CW, Rosen LB, Gal RA, Haseeb M, Lassar TA, Port SC: Coronary vasodilator reserve: Comparison of the effects of papaverine and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* 1991; **83**: 294-303
  - 17) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; **33**: 87-94