頸動脈内膜剝離術後の内膜中膜複合体厚経時変化に関する抗血小板薬の影響 —シロスタゾールとアスピリンの比較—

湯山 隆次, 水谷 徹, 太田 貴裕, 鷺見 賢司

Comparative Study on the Changes of Intima-media Thickness after Carotid Endarterectomy Between Cilostazol and Aspirin Groups

Ryuji YUYAMA, M.D., Tohru MIZUTANI, M.D., Takahiro OTA, M.D., and Kenji SUMI, M.D.

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Tokyo, Japan

Summary: Background: Intima-media thickness (IMT) of the carotid artery can be used to evaluate atherosclerosis of the whole body. Carotid artery endarterectomy (CEA) is a typical treatment for carotid artery stenosis, but a detailed repair mechanism of the operated carotid intima-media site, under medicated cilostazol or aspirin, has not been clarified yet. We therefore started this observational study on temporal changes of the max IMT with particular emphasis on the operated area and report the results of an interim analysis.

Methods and objects: Patients who were free of ischemic heart disease, underwent CEA between June 2004 and April 2008 in our hospital and were medicated with aspirin or cilostazol alone as a postoperative management were enrolled. The max IMT was measured at the common carotid artery (CCA) and internal carotid artery (ICA) in the operated area, respectively, and at the CCA including the operated area after CEA by carotid duplex.

Results: Twenty-two patients and 26 patients were included in aspirin group (Group A) and cilostazol group (Group C), respectively, for the analysis set. In the historical background of patients and the stenosis characteristics, % stenosis rate before CEA and max IMT in all CCA areas after one month of CEA showed significant differences ($p=0.039$, 0.032 , respectively) in the two groups. Not much difference was shown between the two groups on max IMT of the operated CCA area. In the operated ICA area, significant differences between 24–36 months value ($p=0.040$) in Group A and 1–12 months value ($p=0.026$) in Group C were shown. In all CCA areas, changing patterns of max IMT produced a significant difference ($p=0.011$: linear mixed effects model) in the two groups.

Discussion: In Group C, both the max IMTs of CCA and ICA in the operated area characteristically reached a plateau after 24 months. On the other hand, they tended to increase through the observation term in Group A. It is thought that this different growth pattern was based on different effects of aspirin and cilostazol in the blood vessel repairing process.

Key words:

- IMT
- carotid endarterectomy
- cilostazol
- aspirin

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 40: 349–355, 2012

Conclusion: The results of this study suggest that aspirin and cilostazol have different effects on the vascular repair process after CEA or IMT thickening.

はじめに

頸動脈は動脈硬化の好発部位であり、頸動脈エコーで測定した内膜中膜複合体厚(以下 IMT)は、全身の動脈硬化の評価として用いられている。Lorenz らは、頸動脈 IMT の状態と脳血管イベントの発生が相関し、将来の脳梗塞、心筋梗塞を予測すると報告している⁷⁾。

今回の研究対象としたシロスタゾールは *in vitro* に抗血小板作用、平滑筋増殖抑制作用⁹⁾、血管内皮改善作用¹⁾³⁾が確認されており、IMT の増加を抑制すると考えられている。臨床的にも 2 型糖尿病患者およびアテローム性動脈硬化症患者において、シロスタゾール投与群では、アスピリン投与群と比較して、経時的な IMT の増加が有意に抑制されたという報告が存在する⁶⁾。

現在まで頸動脈内膜剥離術(以下 CEA)後の術実施部位に限定した IMT 変化に関する報告は少なく⁸⁾、アスピリンとシロスタゾールの単独投与による報告は渉猟した範囲では存在しなかった。

著者らは、CEA 実施後にシロスタゾールとアスピリン

の単独投与下で、手術部位および周辺の IMT を経時的に測定し、さまざまな因子について、2 群間の比較検討を行った。

対象および方法

本院にて 2004 年 5 月から 2009 年 6 月の期間に CEA を実施した連続 308 症例(267 名)のうち、抗血小板剤として、シロスタゾールまたはアスピリンを単独処方した患者について前向きな経過観察を行った。当院では CEA 術後は全例に抗血小板薬を単剤投与しており、調査期間中の割り当ては、基本的に各薬剤を交互に処方した。虚血性心疾患を合併している患者、循環器精査が不十分な緊急 CEA 患者、定期的な受診が困難で追跡不能と考えられる患者は観察対象外とした。

頸動脈エコーは、CEA 実施後、1、12、24、36 カ月に施行し、1. CEA 実施部の総頸動脈(以下 CCA)領域、2. CEA 実施部の内頸動脈(以下 ICA)領域、3. CEA 実施部、未実施部を含むエコーで観察可能な鎖骨上部の CCA 領域の 3 領域で max IMT 測定を行った(**Fig. 1**)。測定は 0.1 mm 単位で行った。ただし、測定開始当時(2004 年 6 月)のエコー画像における測定限界より、0.5 mm 以下の IMT はすべて 0.5 mm とした。統計処理する計算上の平均測定値は 0.01 mm 単位までとした。

測定した各領域での IMT の経時変化について、シロスタゾール群(以下 C 群)、アスピリン群(以下 A 群)間でグラフの変化様式、定性的データ、定量的データを比較検討した。また、各領域における経時変化量の推移を検討するため年間ごとの変化量を比較検討した。

統計解析に関し、群間の定性的データは Fisher's exact test、定量的データは Student's t-test、群内の定量的データは paired t-test を用い検定を行った。また、群間の経時変化様式は、linear mixed-effect model を用いて検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ と設定した。

結 果

登録期間中の CEA 施行患者 267 名中虚血性心疾患合併患者は 86 名であった。その他の理由で研究対象外とした患者は 32 名であった。登録後の脱落患者は C 群 15 名、A 群 12 名であった。最終登録患者は 122 名で C 群 61 名、A 群 61 名であった。

今回は、2004 年 6 月から 2007 年 6 月の期間に登録され、36 カ月までの測定が終了した 48 名(C 群 26 名、A 群 22 名)

Fig. 1 max IMT measurement sites after CEA.
CCA: common carotid artery, ECA: external carotid artery, ICA: internal carotid artery, CEA: carotid endarterectomy
Inside of dotted line displays CEA operated area. Arrows with solid line and broken line suggests measurement area of at ICA and CCA operated area, respectively.
1: max IMT of CEA-operated area at CCA, 2: max IMT of CEA-operated area at ICA, 3: max IMT of ICA included un-operated area.

Table 1 Clinical and stenosis character of patients

Items		Aspirin group (n=22)	Cilostazol group (n=26)	p value
Gender (male/female)		21/1	23/3	n.s. ²⁾
Age (year) ¹⁾		70.2 ± 8.0	72.7 ± 7.3	n.s. ³⁾
Complication	hypertension	19	17	n.s. ²⁾
	DM	5	5	n.s. ²⁾
	dyslipidemia	8	11	n.s. ²⁾
	current smoking	12	8	n.s. ²⁾
Character of stenosis	symptomatic stenosis	12	14	n.s. ²⁾
	bilateral stenosis	2	4	n.s. ²⁾
	tandem stenosis	1	2	n.s. ²⁾
	acute stenosis	1	1	n.s. ²⁾
	% stenosis (ECST) ¹⁾	63.1 ± 16.1	73.1 ± 16.6	p=0.039 ³⁾
max IMT after one month of CEA-operation	max IMT of CCA in CEA-operated area (mm) ¹⁾	0.60 ± 0.15	0.57 ± 0.14	n.s. ³⁾
	max IMT of ICA in CEA-operated area (mm) ¹⁾	0.53 ± 0.07	0.53 ± 0.07	n.s. ³⁾
	max IMT of CCA (mm) ¹⁾	1.60 ± 0.61	2.08 ± 0.89	p=0.032 ³⁾

¹⁾Data are number or mean ± SD, ²⁾Fisher's exact test, ³⁾Student's t-test
N.S.: p>0.05, ECST: European Carotid Surgery Trial

Fig. 2 max IMT of CEA-operated area at CCA (comparison of every term).
*paired t-test, N.S.: p>0.05

について解析した。

患者背景について C, A 群間で、性別、年齢、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙、症候性狭窄、両側狭窄合併、tandem stenosis 合併、急性期 CEA 施行の各項目に有意差を認めなかった。ただし、術前狭窄率 (ECST 法) についてのみ、C 群が有意 (p=0.039) に高かった (Table 1)。

CEA 実施 1 カ月後の IMT 測定では、手術部位については CCA, ICA とともに有意差を認めなかったが、基本的に

術野外である含術野部 CCA 領域において C 群が有意 (p=0.032) に高い値を示した (Table 1)。

今回の中間解析を行った症例の中には、経過中に治療を要する再狭窄を認めなかった。

1. CEA 実施部 CCA 領域の max IMT 変化

1-12, 12-24 カ月値は C 群, A 群とも有意な増加 (p<0.05) を認め、かつ、ほぼ同様の線形であった。24-36 カ月

Fig. 3 max IMT of CEA-operated area at ICA (comparison of every term).
*paired t-test, N.S.: $p > 0.05$

Fig. 4 max IMT of CCA included un-operated area (comparison between one month as baseline and 24 months, 36 months).

値は有意な変化ではないが、C群で減少傾向を示し、A群で増加傾向を示した(**Fig. 2**)。

両群とも術後max IMT最大値の平均は1 mm未満であった。また、max IMTの経時的な変化様式については、両群間で有意差を認めなかった。

2. CEA実施部ICA領域のmax IMT変化

C群：1-12カ月値は有意な増加($p=0.032$)を認めたが、12-24カ月値は有意差のない増加、24-36カ月値は有意差のない減少傾向を示した。A群：1-12、12-24カ月値は有

意差のない増加傾向を示し、24-36カ月値は有意な増加($p=0.040$)を認めた(**Fig. 3**)。

両群とも術後max IMT最大値の平均は1 mm未満であった。また、max IMTの経時的な変化様式については、両群間で有意差を認めなかった。

3. CEA実施部を含む全CCA領域のmax IMT

C群：1-12カ月値は有意差のない増加を示し、12-24、24-36カ月値は有意差のない減少傾向を示した。A群：1-12、12-24カ月値は有意差のない増加傾向を示し、

Fig. 5 Change thickness of max IMT. (A) CEA-operated area at CCA, (B) CEA-operated area at ICA, (C) All area at CCA
*paired t-test, N.S.: $p > 0.05$

24-36 カ月値は増加傾向を認めなかった。

max IMT の経時的変化様式について、2 群間に有意差 ($P = 0.011$) を認めた。また、A 群は、1-24、1-36 カ月値で有意差 ($p = 0.032, 0.040$) のある増加を認めたが、C 群は 1-12、1-24、1-36 カ月値のすべての期間で有意差のある変化を認めなかった (Fig. 4)。

以上の結果から、CEA 実施部を含む全 CCA 領域において、シロスタゾールは、アスピリンに比べて有意に IMT 増加を抑制することが示唆された。

4. 測定領域別 max IMT の年間変化量

CEA 実施部の CCA 領域の年間変化量については、両群とも経時的な減少傾向を示したが、A 群は各期間の間で有意差を認めず、C 群は術後 12-24 カ月値と 24-36 カ月値の間に有意差 ($P = 0.028$) を認めた (Fig. 5A)。また、CEA 実施部の ICA 領域については、両群とも各期間の間で有意差を認めず、A 群は増加傾向を示したのに対し、C 群は減少傾向を示した (Fig. 5B)。さらに、CEA 実施部を含む全 CCA 領域については、各期間の間で A 群は有意差を認めなかったのに対して、C 群は 1-12 カ月値と 12-24 カ月値の間に有意差 ($P = 0.020$) を認めた (Fig. 5C)。

5. CEA 実施部の CCA、ICA 領域間の IMT 変化

C 群の IMT は CCA、ICA の両領域で 24 カ月までは増加しそれ以降減少するが、CCA の方が ICA より IMT 値が高く、CCA-ICA の差は、12 カ月値 0.14 mm、24、36 カ月値 0.20 mm であった。

A 群の IMT は CCA、ICA 両領域で観察期間中徐々に増加するが、CCA の方が ICA より IMT 値は高く、CCA-ICA の差は 12 カ月値 0.20 mm、24 カ月値 0.26 mm、36 カ月値 0.25 mm であった。

考 察

CEA では肥厚内膜と一部の中膜を剥離するため、術後の CEA 実施部における頸動脈 IMT は、残存中膜を含めた再生内膜の厚みを測定した結果であると考えられる。

今回われわれは CEA 術後の再生内膜に注目し、それに対する薬物投与の影響を部位別に検討する研究を行った。

1. 薬剤間 (アスピリン、シロスタゾール) の比較

CEA 実施部における頸動脈 IMT 測定を 3 年間継続した結果、ICA、CCA とともに C 群の方が、A 群より早く IMT 増加のピークに達し、かつ、ピーク後の IMT は減少する傾向が示された。ただし、線形として統計学的有意差は

認められなかった。

アスピリンはシクロオキシゲナーゼのアシル化によりアラキドン酸経路を阻害し抗血小板凝集効果を引き起こすとされているが、血管自体に対する作用は明確ではない。これに対し、シロスタゾールは強力なフォスホジエステラーゼ III 阻害剤であり、各細胞内の cAMP の濃度を高めることにより、抗血小板作用のみならず、PGI₂ や NO の産生向上を通じ、血管内皮改善作用¹⁾³⁾や平滑筋細胞増殖抑制⁹⁾などの作用を発揮することが報告されている。

またシロスタゾールについて、機序は不明であるが、HDL、トリグリセドの数値を改善させる効果があり¹⁰⁾、Katakami らは、経時的な IMT 退縮について動脈硬化の危険因子改善による二次的影響と考察している⁶⁾。

このような血管に対する改善作用の各薬剤間の差は、CEA 術後の内膜再生を含めた血管修復過程においても影響を与えるものと推測された。

今回の中間報告では、手術部位において両群間に有意差を持つ変化の違いを指摘できなかったが、症例数が少なかったことに加え、両群間での IMT 変化の傾向の違いが 24 カ月以降に生じ始めていることから観察期間も短いことが理由として考えられた。そのため観察期間を 48 カ月に延長し調査を継続している。

CEA 実施部を含む全 CCA 領域の max IMT については、術後 1 カ月目の max IMT において C、A 群間で有意差を認めたが、術前の狭窄率が C 群で高かったことが影響していると考えられた。

CEA 実施部を含む全 CCA 領域において、シロスタゾールは、アスピリンに比べて有意に IMT 増加を抑制することが示唆された。この結果は、2 型糖尿病患者及びアテローム性動脈硬化症患者における max IMT をアスピリン群とシロスタゾール群とで比較した DAPC study⁶⁾の結果に類似しており、この中間解析でも手術部位以外の IMT 抑制効果に対してシロスタゾールの優位性が示唆された。

2. 測定部位間での比較

C、A 群ともに、1 カ月後を除いた 12、24、36 カ月の IMT 値は、ICA の方が CCA より低い値であった。また年間変化量の比較では両群とも CCA、ICA 双方で IMT の増減の傾向は変わりなかった。

この結果から、CEA 実施部の頸動脈 IMT において、頸動脈近位部の内膜再生はより厚くなる傾向が示された。そしてシロスタゾールのほうが CCA-ICA の差が小さかった。

CCA は弾性動脈で、中膜に弾性線維を多く含み、かつ内膜も筋性動脈に比較して厚く、ICA は弾性動脈から筋性動脈移行部で、中膜の弾性板の間にとところどころ平滑筋

束が島状に現れる構造となっている⁵⁾。今回の結果は、構造の違いに起因する可能性もあるが、症例も少なく、測定部位もそれぞれの症例で異なるため、結果検証については、登録症例の調査完遂後に行いたいと考えている。

今回の調査中に IMT 肥厚のみでは説明できない再狭窄も経験し、CAS や patch graft を用い血管拡張を目的とした再手術が必要な症例が存在した。

CEA 実施後の再狭窄の原因については、病理学的な考察によると術後 2 年までは平滑筋細胞と線維性成分の増殖による内膜過形成、それ以降は通常の動脈硬化性変化と考えられている⁴⁾。

しかし臨床学的には、再狭窄に関わる因子として、手術のテクニカルな問題、冠血管障害との合併や生活習慣病のコントロール状況などを含めた複数の factor が関与しているため²⁾、抗血小板薬による IMT 抑制のみが再狭窄予防になるとはいえない。再狭窄に対する抗血小板薬の影響については、今回の中間結果を踏まえても、むしろ術後 2 年以降の IMT 変化が重要ではないかと考えている。

さらに、今後、平滑筋細胞増殖抑制作用、血管内皮改善作用を持つシロスタゾールが、CEA 術後の内膜再生の抑制に効果的に作用することを示唆されても、CEA 術後再狭窄や脳卒中予防効果の検証には、大規模な前向き調査が必要だと考えられる。

結 語

本報告の結果は、CEA 実施後の内膜再生を主とした IMT 変化につきアスピリンとシロスタゾールでは異なる変化様式をたどることを示唆したが、中間解析では有意差を示すことはできなかった。今後の継続調査完了および追加項目の結果を待ち解析を行う予定である。

本論文は、抗血小板薬を対象とした研究ではあるが、発売元あるいは特許取得企業と著者、共同著者、および所属施設の間に利益相反関係はないことを記す。

文 献

- 1) Aoki M, Morishita R, Hayashi S, *et al*: Inhibition of neointimal formation after balloon injury by cilostazol, accompanied by improvement of endothelial dysfunction and induction of hepatocyte growth factor in rat diabetes model. *Diabetologia* 44: 1034-1042, 2001
- 2) Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, *et al*: Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 29: 244-250, 1998.
- 3) Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, *et al*: Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 189:

- 350-357, 2006
- 4) Hellings WE, Moll FL, de Vries JP: Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation. *Stroke* 39: 1029-1032, 2008
 - 5) 伊藤 隆: 組織学, 第18版. 南山堂, 1987, pp156-162
 - 6) Katakami N, Kim YS, Kawamori R, *et al*: The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 121: 2584-2591, 2010
 - 7) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al*: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115: 459-467, 2007
 - 8) 中島千也, 大西英之, ほか: 頸動脈血栓内膜剝離術(CEA)後の再狭窄についての検討—シロスタゾールは再狭窄の予防に有効か—. *脳卒中の外科* 38: 110-113, 2010
 - 9) Nishio Y, Kashiwagi A, Takahara N, *et al*: Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, attenuates the production of monocyte chemoattractant protein-1 in response to tumor necrosis factor-alpha in vascular endothelial cells. *Horm Metab Res* 29: 491-495, 1997
 - 10) Tani T, Uehara K, Sudo T, *et al*: Cilostazol, a selective type III phosphodiesterase inhibitor, decreases triglyceride and increases HDL cholesterol levels by increasing lipoprotein lipase activity in rats. *Atherosclerosis* 152: 299-305, 2000