

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1191.08) 19巻8号:3273~3277.

糖尿病性神経障害と血清脂質に対するCilostazol (Pletaal)の臨床的効果

関口雅友、森川秋月、中隴克己、伊藤博史、高橋正幸、飛島雅弘、牧野 勲

# 糖尿病性神経障害と血清脂質に対する Cilostazol (Pletaal) の臨床的効果

旭川医科大学 第二内科

関口 雅友 森川 秋月 中 隋 克己  
伊藤 博史 高橋 正幸 飛島 雅弘  
牧野 勲

## Clinical Usefulness of Cilostazol (Pletaal) on Diabetic Neuropathy and Serum Lipid Levels

Masatomo Sekiguchi, Akizuki Morikawa, Katsumi Nakajima,  
Hiroshi Ito, Masayuki Takahashi,  
Masahiro Tobishima and Isao Makino

The Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

### ABSTRACT

Clinical efficacy for diabetic neuropathy and serum lipid levels were evaluated in 13 diabetic patients before and after administration of cilostazol at 100 mg/day for 6 months. The results were as follows:

1) Improvement of subjective symptoms (numbness, pain, cold sensation) amounted to 29%.

2) Motor nerve conduction velocity of left median nerve was significantly ( $p < 0.05$ ) improved and that of other nerves tended to be improved after administration of cilostazol. However, R-R interval was not changed.

3) Serum levels of total cholesterol and triglyceride were not changed. However, serum levels of HDL-cholesterol significantly increased after administration and that of LDL-cholesterol significantly decreased. Fasting plasma glucose and HbA<sub>1c</sub> showed no significant changes.

4) The adverse reaction was not reported.

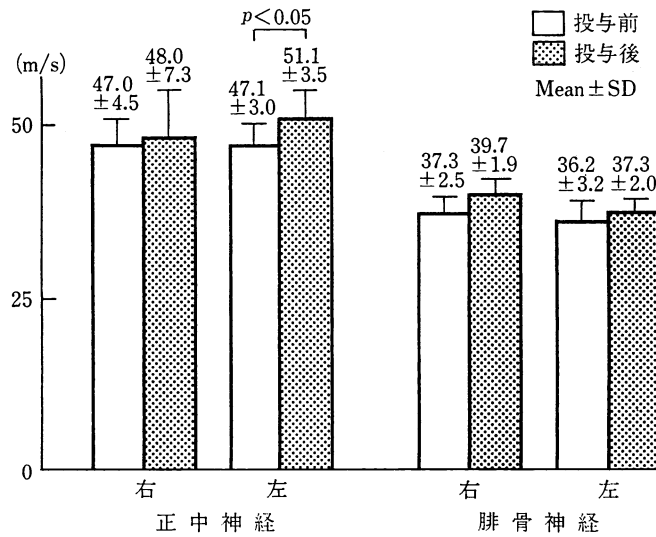


図 1 シロスタゾール投与による神経伝導速度の変化

## はじめに

糖尿病性神経障害は合併症のなかで最も頻度が高いといわれ、しかもその障害は多岐にわたる。しかし現在まで、その治療のほとんどが対症療法である。

神経障害の成因として以前より代謝説と血管説があったが、ここ数年は aldose reductase inhibitor の開発にともない polyol pathway が成因論として大きく浮上し、動物実験では多くの成果があげられた<sup>1-3)</sup>。しかしヒトにおける臨床的有效性にはまだ議論の余地がある<sup>4)</sup>。シロスタゾールは血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を併せ持つ薬剤であり、その成因からみて糖尿病性神経障害の改善に寄与する可能性がある。今回、糖尿病性神経障害を有する患者にシロスタゾールを投与し、その臨床的効果とさらに血清脂質への影響を観察した。

## I 対象と方法

外来通院中の糖尿病患者 13 名 (男 10, 女 3) を対象とした。平均年齢は、59.5 ± 8.3 年 (mean ± S.D.)、糖尿病罹病期間は、14.5 ± 5.7 年である。空腹時血糖は 155 ± 46 mg/dl、HbA<sub>1c</sub> は

9.5 ± 1.6% で、シロスタゾール投与前後で有意な変化はみられなかった。糖尿病性神経障害による自覚症状は全例が有し、他の合併症に関しては、13 名中 8 名が単純性網膜症を、6 名が持続性蛋白尿の腎症を認めた。治療では、食事療法が 2 名、経口剤が 9 名、インスリン治療が 2 名であった。

シロスタゾールは、100 mg/日を、朝夕 2 回に分割して経口投与した。投与期間は 6 ヶ月とし、投与前後での自覚症状の評価、神経伝導速度、R-R 間隔を測定した。血清脂質は、投与前、1, 2, 3, 6 ヶ月後に総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を測定した。自覚症状は、しびれ、冷感、疼痛に関し投与前後で改善度を問診した。運動神経伝導速度 (MNCV) はメデレック社筋電計 MS91<sub>a</sub> を使用し、正中神経と腓骨神経を左右で測定した。R-R 間隔は、フクダ電子オートノミック R-110 を使用し、安静時の CV と深呼吸時の R-R<sub>max</sub>/R-R<sub>min</sub> を 3 回測定し平均した。総コレステロールと中性脂肪は酵素法で、HDL コレステロールは沈殿法で、LDL コレステロールは Friedewald<sup>5)</sup> の式より求めた。

統計学的検討には、対応のある *t* 検定を用い

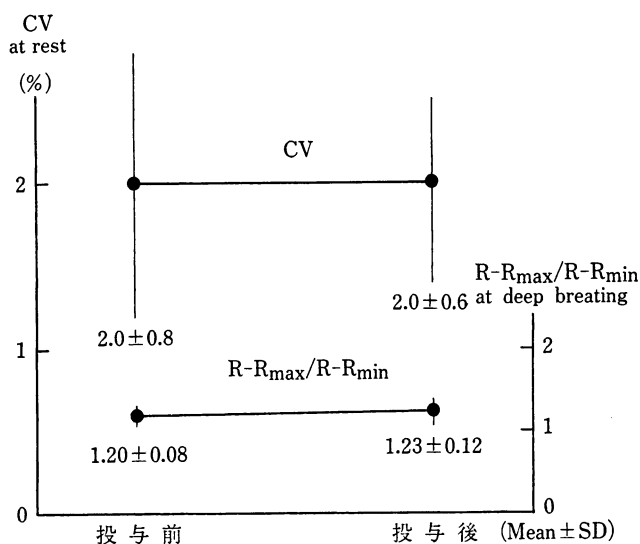


図 2 シロスタゾール投与による R-R 間隔の変化

表 1 シロスタゾールの血清脂質に対する効果

	投与前	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
総コレステロール (mg/dl)	195 ± 10	190 ± 10	194 ± 6	191 ± 10	203 ± 11
中性脂肪 (mg/dl)	108 ± 12	98 ± 13	139 ± 18	107 ± 13	123 ± 21
HDL コレステロール (mg/dl)	50.8 ± 7.4	55.0 ± 9.4	49.2 ± 6.1	52.4 ± 7.4*	57.3 ± 8.8*
LDL コレステロール (mg/dl)	131 ± 8	119 ± 9	117 ± 8**	117 ± 10	121 ± 10*

\*:  $p < 0.05$     \*\*:  $p < 0.01$     (Mean ± SE)

た。

## II 結 果

### 1) 自覚症状

13名の患者が訴えた21の愁訴は、下肢のしびれが12、冷感が5、疼痛が1、感覚鈍麻が1、上肢のしびれが2で、このうち6愁訴(しびれ3、冷感3)が改善した(29%)。15愁訴は不変で、悪化はみられなかった。

### 2) 神経伝導速度と R-R 間隔

13名中10名の患者に、シロスタゾール投与前、6ヵ月後で測定した(図1)。左正中神経のMNCVは投与前47.1 ± 3.0 m/secであったが、投与後51.1 ± 3.5 m/secと有意( $p < 0.05$ )

に改善した。他の神経のMNCVは有意ではないが上昇傾向にあった。R-R間隔は安静時CV、深呼吸時R-R<sub>max</sub>/R-R<sub>min</sub>とも投与前後で変化はみられなかった(図2)。

### 3) 血清脂質

シロスタゾール投与前と1, 2, 3, 6ヵ月後の血清脂質を表1に示した。総コレステロールと中性脂肪は投与期間中を通して有意な変化はみられなかった。しかし、HDLコレステロールは投与後1, 2ヵ月後に有意な変化はみられなかったが、3ヵ月目で52.4 ± 7.4 mg/dlへ有意( $p < 0.05$ )に上昇し、6ヵ月目では57.3 ± 8.8 mg/dlへ有意( $p < 0.01$ )な上昇が観察された。一方、LDLコレステロールは2ヵ月後に

117±8 mg/dl へ有意 ( $p<0.01$ ) に低下し、6 ヶ月目には 121±10 mg/dl へ有意 ( $p<0.05$ ) な低下がみられた。

#### 4) その他の血液生化学的検査と副作用

肝機能異常、腎障害は観察されず、副作用もなかった。

### III 考 察

糖尿病性神経障害の多くは患者の生命を脅かすものではないが、臨床の場でその治療にてこずることが多い。従来よりその成因として、代謝障害説と細小血管障害説の2つが、多くの実験より想定されている。前者は、polyol 回路の活性化や組織の glycosylation が挙げられる。ここ数年は aldose reductase inhibitor の精力的な開発により polyol を中心とした研究が盛んであり、多くの成果があげられた<sup>1-3)</sup>。しかし、治療薬としての効果はあまり期待できないとの報告もある<sup>4)</sup>。一方、細小血管障害説は、神経の栄養血管の閉塞性病変により組織虚血に陥る<sup>6,7)</sup>、というものであり、最近新しい報告がみられる<sup>8)</sup>。シロスタゾールは、血小板および血管平滑筋のサイクリック AMP ホスホジエステラーゼ (cAMP-PDE) 活性を阻害することにより、血小板凝集抑制作用・血管拡張作用を持つ薬剤として新しく開発された。今回、この薬剤の糖尿病性神経障害に対する効果を観察するため、糖尿病患者に投薬し、自覚症状の改善、運動神経伝導速度、自律神経機能を検査し、さらに血清脂質に対する影響を検討した。

自覚症状の改善で、冷感の改善が良好であったことは、その薬理作用から末梢循環の改善によるものであろうが、プラシーボ効果も否定できない。しかし、左正中神経の運動神経伝導速度が有意に改善したことは、客観的成績であり、神経障害の成因の一部に血管の微少循環が関与していると思われる。糖尿病性神経障害の機能的回復を望む場合は、長期を必要とすると考えられる。今回の研究で、1日のシロスタゾール投与量を 100 mg としたが、これは頭重感などの副作用を避け、できるだけ長期間服用さ

せるためであった。しかし、神経伝導速度の測定を投与前と6ヶ月でしか実施しなかったため、今後はより詳細に、また症例を増やしてその効果判定を行う必要がある。

血清脂質に対するシロスタゾールの影響は、これまでも報告されている<sup>9,10)</sup>。しかし、今回はこれまでの報告と若干異なる成績を得た。すなわち、総コレステロールは薬剤投与前後で変化しないが、HDL コレステロールを有意に増加させ、逆に LDL コレステロールを減少させた。この結果は、薬剤投与前後で血糖コントロールに変化のないことから、糖代謝改善に伴うものではない。しかし、薬剤そのものの効果であるかどうかは今後の研究に待たねばならない。

今回の実験で、シロスタゾールの糖尿病性神経障害に対する有効性と血清脂質構成の改善効果が得られた。今後は、動物実験も含め、より詳細で豊富な臨床研究が望まれる。

### ま と め

糖尿病性神経障害を有する糖尿病患者13名にシロスタゾール 100 mg/日を6ヶ月投与し、以下の成績を得た。

1) 21の愁訴のうち6愁訴(冷感3, しびれ3)の自覚症状が改善した。

2) 正中神経の運動神経伝導速度が有意に改善し、腓骨神経のそれも改善傾向にあった。

3) シロスタゾール投与前後で総コレステロールと中性脂肪に変化はみられなかったが、HDL コレステロールは有意に増加し、LDL コレステロールは有意に減少した。

4) 本薬剤による副作用は、症状、検査値とも異常を認めなかった。

### 文 献

- 1) Kikkawa R, Hatanaka I, Yasuda H *et al*: Effects of a new aldose reductase inhibitor, (E)-3-carboxymethyl-5-((2E)-methyl-3-phenylpropenylidene) rhodamine (ONO-2235) on peripheral nerve disorders in streptozotocin-

- diabetic rats. *Diabetologia* **24**: 290-292, 1983
- 2) Stribling D, Mirrlees DJ, Harrison HE *et al*: Properties of ICI 128, 463, a novel aldose reductase inhibitor and its effects on diabetic complications in the rat. *Metabolism* **34**: 336-344, 1985
  - 3) Sekiguchi M, Watanabe K, Eto M *et al*: Polyol pathway in tissues of spontaneously diabetic Chinese hamsters (*Cricetulus Griseus*) and the effect of an aldose reductase inhibitor, ONO-2235. *Comp Biochem Physiol* **98 B**: 637-640, 1991
  - 4) Fagius J, Brattburg A, Jameson S *et al*: Limited benefit of treatment in diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor. *Diabetologia* **28**: 323-329, 1985
  - 5) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 499-502, 1972
  - 6) Powell HC, Rosoff J, Myers RR: Microangiopathy in human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* **68**: 295-305, 1985
  - 7) Dyck PJ, Karnes J, O'Brien P *et al*: Proximal and multifocal fiber loss in diabetic polyneuropathy suggest ischemia. *Ann Neuro* **19**: 440-449, 1986
  - 8) Yasuda H, Sonobe M, Yamashita M *et al*: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> analogue TFC 612 on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* **38**: 832-833, 1989
  - 9) 高桜英輔, 大沢謙三, 浜松潔: 糖尿病患者におけるシロスタゾール (プレターール) の血清脂質への影響. *薬理と治療* **17**(6): 341-345, 1989
  - 10) 東晋也, 吉田泰昭, 荻野春彦ほか: 糖尿病合併症に対するシロスタゾールの臨床的有効性の検討. *基礎と臨床* **24**(10): 831-837, 1990

\* \* \*