



Title	Antiplatelet Drugs Attenuate Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Subjects with Type2 Diabetes
Author(s)	兒玉, 峰男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/43105">http://hdl.handle.net/11094/43105</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	こ だま みね お 兒 玉 峰 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 4 1 8 号
学位授与年月日	平成13年5月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Antiplatelet Drugs Attenuate Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Subjects with Type2 Diabetes. (抗血小板剤は2型糖尿病患者における頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の進展を減少させる)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二  (副査) 教授 松澤 佑次 教授 荻原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

動脈硬化性疾患は様々な背景で進展するが、糖尿病が動脈硬化易進展疾患の一つであることは周知の事実である。心筋梗塞の既往を有さない糖尿病患者は心筋梗塞の既往を有する非糖尿病患者と同等の心筋梗塞の発生リスクを有するとの報告もある。我々はすでに2型糖尿病患者287例の検討で、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（以下IMT）の進展はinitial IMT、平均HbA1c、年齢に関連し、狭心症発症の危険因子はinitial IMT、低HDL-コレステロールであることを明らかにした。しかし、糖尿病患者の心血管事故発生を予防する有効な治療法は明らかではない。糖尿病は血中フィブリノーゲンの上昇や血小板凝集能の亢進、線溶能の低下によって過凝固状態になっている。一方、長期間の抗血小板療法は冠動脈疾患や脳血管疾患に罹患した患者の再度の血管事故を有意に減少するが、糖尿病患者に対するその効果ことに一次予防効果はいまだ明らかではない。そこで、動脈硬化性疾患を認めない糖尿病患者の早期動脈硬化病変に対する抗血小板療法の効果を、早期動脈硬化の指標であるIMTを経年的に計測し、IMTに及ぼすチクロピジンとアスピリンの長期投与の効果を検討し、糖尿病患者の早期動脈硬化に対する有効な治療法を明らかにせんとした。

#### 【方法ならびに成績】

大阪大学医学部付属病院と大阪警察病院に外来通院中の患者から、1次予防の効果検討のため、IMTが正常上限の1.1mmを越えるが血管系イベントの症状のない、①ケトアシドーシス、ケトン尿症の既往なし②30才以降の糖尿病診断③インスリン治療のものは診断後5年以上経過したもの④腎症、尿路系疾患なし⑤増殖網膜症なしという条件で抽出し52才から76才の2型糖尿病患者150名を対象とした。IMTは我々の既報のごとく7.5MHzの高解像度超音波断層装置を用い、三方向からの撮影で測定した。対象患者を無作為にチクロピジン〔200mg/日〕群（n=36）アスピリン〔81mg/日〕群（n=40）、非投与群（n=74）に割り付けた。このうちチクロピジン群で副作用と見られる鼻出血またはアレルギー反応を2例に認めたため、試験対象から除外し、解析対象はチクロピジン群（n=34 男19、女15、65.4±1.3歳）、アスピリン群（n=40 男23、女17、65.5±1.0歳）、非投与群（n=74 男40、女34、64.7±0.7歳）とした。この群間で初期にIMT、性差、治療法、種々の凝固線溶系因子に有意差を認めなかった。今回の試験の平均追跡期間は3.0±0.06年であった。本試験における薬剤による変化は追跡期間中IMTは非投与群では0.067±0.009mm/yrに対して、チクロピジン群0.034±0.013mm/yr、アスピリン群で0.033±0.010mm/yrと有意に低下した。臨床デー

タでは脂質、血圧、BMIは観察期間中有意な変化はなかったが、HbA1cは各群で投薬前と比較して観察終了期には有意に低下し、非投与群で-0.2%、チクロピジン群で-0.4%、アスピリン群で-0.6%であった。IMT進展に対する危険因子をステップワイズ多変量回帰解析を行うとinitial IMT ( $p < 0.001$ )、平均HbA1c ( $p = 0.032$ )、平均収縮期血圧 ( $p = 0.033$ )が抽出された。また、1%のHbA1cの低下はIMTで0.01mm/yrの減少にあたることが示された。チクロピジンの長期投与はIMTの進展を-0.041mm/yr ( $p = 0.004$ )とし、アスピリンの長期投与は-0.032mm/yr ( $p = 0.016$ )とした。以上より、作用機序は異なるが、抗血小板剤の長期投与は早期頸動脈硬化症を有する2型糖尿病患者においてIMTの進展を抑制することが判明した。

#### 【総括】

本研究において低用量のアスピリンとチクロピジンが新たな冠動脈疾患や脳血管障害発症の危険の高い無症候性動脈硬化を有する2型糖尿病患者のIMT進展を有意に抑制することを示した。従ってIMT肥厚のある無症候の糖尿病患者には初期から抗血小板剤を用いた一次予防を行う必要があると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

2型糖尿病患者における動脈硬化性疾患に対する抗血小板剤の一次予防、二次抑制効果とも未だ確立していない。兒玉峰男君は超音波断層法による早期動脈硬化病変(IMT)を指標として、2型糖尿病患者に対する、抗血小板剤の効果を検討した。抗血小板剤非投与群、投与群において観察期間前後のデータに有意差を認めなかったにもかかわらず、Ticlopidine投与とAspirin投与はIMTの年平均進展を有意に約半減させることを認めた。以上、2型糖尿病患者における動脈硬化性疾患の一次予防に抗血小板剤の投与が有用であることを明らかにした点、学位に値するものと認めた。