



Title	A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes
Author(s)	篠田, 知子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44466">https://hdl.handle.net/11094/44466</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	篠田知子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17971 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 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	A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes (フォスホジエステラーゼ阻害剤の日本人 2 型糖尿病患者における無症候性脳梗塞発症に対する予防効果)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 松澤 佑次 教授 谷口 直之

#### 論文内容の要旨

【目的】脳梗塞は糖尿病の主要な合併症である。近年、無症候性脳梗塞が、将来の症候性脳卒中の危険因子であることが示されている。一方、アスピリンやチクロピジンなどの抗血栓剤は、脳梗塞、虚血性心疾患の既往歴のある患者においてその再発を予防する。アメリカ心臓学会脳卒中中部会 (The Stroke Council of the American Heart Association) は、動脈硬化の危険因子を持つ患者に対して脳卒中予防のために抗血栓剤の投与を推奨しているが、抗血栓剤による一次予防のエビデンスはない。そこで我々は、早期動脈硬化病変の優れた指標である内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) および脳 MRI を用いて、2 型糖尿病患者における、抗血栓剤シロスタゾール (type 3 フォスホジエステラーゼ阻害剤) の無症候性脳梗塞予防効果を調べた。

【方法】対象は大阪大学医学部附属病院およびベルランド総合病院通院中の 41 才から 75 才までの 2 型糖尿病患者 91 人で、(1)ケトアシドーシスの既往やケトン尿がない、(2)糖尿病の診断は 30 才以降、(3)インスリン療法は、少なくとも 5 年の糖尿病罹病期間の後に開始している、(4)明らかな糖尿病性腎症や他の腎尿路疾患がない、(5)活動性の糖尿病性網膜症がない、という条件を満たすものとした。シロスタゾール投与群 (1 日量 100 mg~200 mg) と対照群 (抗血栓剤の投与なし) の 2 群に無作為に分け、血圧、API、喫煙状態、血液検査 (脂質、血糖値、凝固系)、尿検査、IMT 測定、脳 MRI による評価を行った。その後 1 年ごとに、血圧、API、血液検査、尿検査、IMT 測定を行い、約 3 年間観察し、開始時と同様の検査を行った。

動脈硬化の指標として、B モードエコー法で 7.5 MHz の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを用い、頸動脈の IMT を計測した。総頸動脈、分岐部、及び内頸動脈の 3 方向 (前斜位、側面位、後斜位) の縦断面及び横断面を観察した。左右の頸動脈において、最大高度肥厚度を示す部位、及び、その上下流 1 cm の部位の計 3 点の平均値を IMT 値とし、左右それぞれ 3 方向から計測した計 6 個の IMT 値中の最大値を個々の患者の IMT 値とした。

MRI における脳梗塞病変は、T2 強調画像 (TR=4000 ms、TE=102 ms) 及び T1 強調画像 (TR=500 ms、TE=15 ms) における 6 mm スライスの冠状断を用い、盲検的に判読した。T2 強調画像における辺縁のはっきりした 3 mm 以上の high intensity area で、かつ、T1 強調画像においても同部位に low intensity area がみられるものを、脳梗塞病変と判定し、T2 強調画像でのみ判読可能な病変は perivascular space と判断し除外した。

[成績] 抗血栓剤投与群では IMT の進展が押えられたが ( $0.00 \pm 0.20$  mm)、非投与群では IMT の有意な進展を認め ( $0.17 \pm 0.19$  mm)、観察後の IMT 値は投与群で  $1.08 \pm 0.27$  mm、非投与群で  $1.27 \pm 0.36$  mm であった。観察期間中に投与群では HbA<sub>1c</sub> が非投与群と比べると有意に低下したが、HbA<sub>1c</sub> の量変化そのものには両群間で差はなかった (投与群:  $-0.43 \pm 1.56\%$ 、非投与群:  $-0.54 \pm 1.15\%$ )。

非投与群では 46 人中 16 人で MRI による脳梗塞病変が増加したが、投与群では 43 人中 2 人が増加したにとどまった。開始時に IMT 値と脳梗塞病変との間に有意な相関を認め ( $\gamma = 0.335$ 、 $p = 0.001$ )、観察期間終了時にも同様に相関は有意であった ( $\gamma = 0.347$ 、 $p = 0.001$ )。脳梗塞病変の増加と、IMT の進展との間には有意な相関を認めた ( $\gamma = 0.299$ 、 $p = 0.004$ ) が、収縮期血圧の変化との間には相関関係は認めなかった。

多変量解析により、開始時脳梗塞病変数、及び、脳梗塞病変増加数に寄与した因子を解析した。開始時の IMT 値が大きく、開始時収縮期血圧が高いほど、開始時脳梗塞病変数は多く (各々、 $p = 0.003$ 、 $p = 0.006$ )、逆に開始時拡張期血圧が高いほど開始時脳梗塞病変数は少なかった ( $p = 0.024$ )。一方脳梗塞病変増加数に関しては、IMT 値進展度が大きく、開始時収縮期血圧が高いほど、脳梗塞病変数は増加し (各々、 $p = 0.034$ 、 $p < 0.001$ )、逆に開始時拡張期血圧は抑制的に働いた ( $p = 0.011$ )。また抗血栓剤の投与は、脳梗塞病変の増加を有意に抑制した ( $p = 0.009$ )。

[総括] 本研究は、冠動脈疾患をもたない 2 型糖尿病患者において、抗血栓剤 (シロスタゾール) の投与が、無症候性脳梗塞病変の予防及び IMT の進展予防に寄与していることを、頸動脈エコー及び頭部 MRI を用いて明らかにした。Type 3 フォスホジエステラーゼは、血小板のほか、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞にも存在する。Type 3 フォスホジエステラーゼ阻害剤には、抗血小板作用に加えて、血流増大や血管平滑筋細胞増殖抑制作用があることが示唆されており、これらの作用の結果、IMT の進展が抑制されたと考えられる。また、type 3 フォスホジエステラーゼ阻害剤は血管平滑筋細胞において NO の合成を増加させることが知られており、この機序を介してインスリン感受性を改善し、その結果血糖値が改善されたと推測される。

本研究はまた、観察期間前後における解析で、非侵襲的手法である IMT 測定が無症候性脳梗塞の良い指標となることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

2 型糖尿病患者に高頻度に見られる無症候性脳梗塞に対する予防法、治療法は未だ確立していない。

発表者は、動脈硬化の定量的指標である頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) 及び脳 MRI を用いて、抗血小板剤シロスタゾールの動脈硬化及び脳梗塞病変に対する予防効果を検討した。観察期間終了時、シロスタゾール非投与群において IMT の有意な進展を認めたが、投与群においては IMT の進展の阻止を認めた。また、非投与群では 46 人中 16 人で脳梗塞病変の増加を認めたが、投与群では 43 人中 2 人でのみ増加を認めた。脳梗塞病変の増加に寄与した危険因子を多変量解析したところ、IMT の変化量および観察開始時の収縮期血圧が有意な危険因子として認められ、シロスタゾール投与は頸動脈病変の進展を阻止し、脳梗塞病変の増加を抑制しうることを認めた。

本研究は、抗血小板剤シロスタゾールの投与が動脈硬化の進展を阻止し脳梗塞病変の予防に寄与していることを明らかにし、また、IMT の測定が脳梗塞病変の指標となりうることを明らかにした点で、学位に値すると考える。