

AMCoR

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

薬理と治療 (1993.11) 21巻11号:4389~4394.

糖尿病患者におけるTiclopidineの効果(第2報)

堀田和敏、中田宏志、衛藤雅昭、森川秋月、岩島保法、伊藤博史、高橋正幸、飛島雅弘、青木 晃、岡田瑞穂、中隴克巳、小野沢圭子、近藤亜津子、斉藤美恵子、牧野 勲

糖尿病患者における Ticlopidine の効果 (第2報)

旭川医科大学 第二内科

堀田 和 敏	中 田 宏 志	衛 藤 雅 昭
森 川 秋 月	岩 島 保 法	伊 藤 博 史
高 橋 正 幸	飛 島 雅 弘	青 木 晃
岡 田 瑞 穂	中 隴 克 巳	小野沢 圭 子
近 藤 亜 津 子	斉 藤 美 恵 子	牧 野 勲

はじめに

糖尿病は動脈硬化を生ずることで有名な疾患で、さまざまな macroangiopathy, および microangiopathy を生ずることが知られているが、その成因としては、高脂血症、糖代謝異常、動脈硬化、蛋白の糖化など、さまざまな要因が考えられる。このほか、血小板系、線溶系も含めた広い意味での凝固性亢進状態が糖尿病には存在し、糖尿病における血管障害の発生・進展と関係するとも考えられている。この、血小板凝集能亢進を抑制することは糖尿病性合併症の進行を防ぐものと考えられる。今回われわれは、持続的な血小板凝集抑制作用を有する ticlopidine (Panaldine®) を血小板凝集能亢進を認めたインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者に長期投与し、合併症の発生・進展、凝集能の改善および血糖、血中脂質に与える影響を検討した。また併せて、近年特異的な含有アポ

蛋白である apolipoprotein(a) のプラスミノーゲンとの構造的相同性などから粥状硬化と血栓形成の二面から動脈硬化症の危険因子の一つとして注目されている lipoprotein(a) [Lp(a)] の血中濃度に与える影響も検討した。

I 対象と方法

当科入院もしくは当科外来通院中である NIDDM 患者、男性17名、女性13名の合計30名を対象とした。対象の平均年齢は 56.0 ± 9.9 (mean \pm SD) 歳、平均罹病期間は 10.2 ± 7.5 年、網膜症を有する者は3名いたが、持続性蛋白尿を呈する者はいなかった。また、虚血性心疾患、脳血管障害などの macroangiopathy を有する者はいなかったが、高脂血症にて抗高脂血症剤を内服している者が6名 (プラバスタチン5名、プロブコール2名、両者の併用1名) いたが、今回の試験期間中に用量等の変更はなかった。

Clinical Effects of Ticlopidine in Patients with NIDDM (Second Report)

Kazutoshi Horita: Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, *et al.*

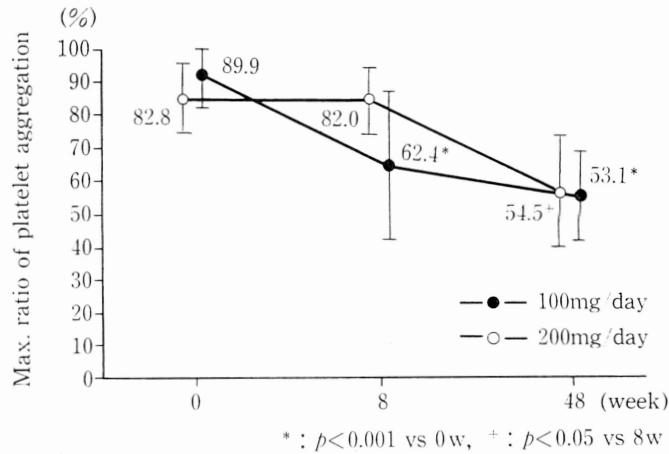


Fig. 1 Ticlopidine 投与による最大血小板凝集率の変化

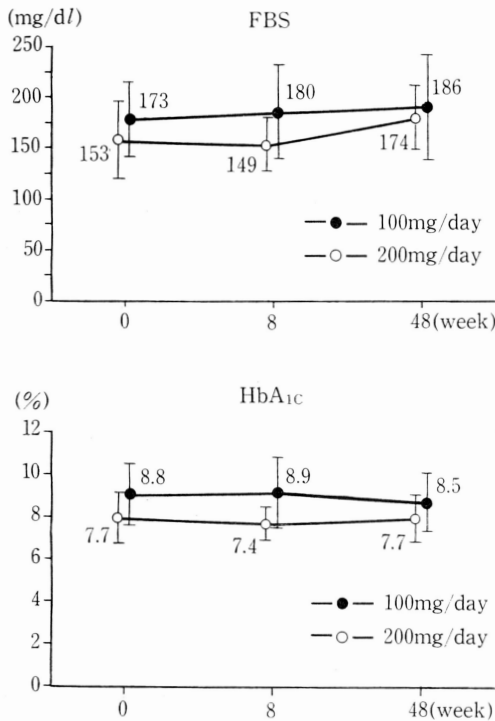


Fig. 2 Ticlopidine 投与の糖尿病コントロールに与える影響

治療方法では食事療法のみ10名、経口血糖降下剤治療13名、インスリン治療7名であった。対象に ticlopidine 100 mg/日を8週間経口投与

し、血小板凝集能の改善がみられなかった4名は 200 mg/日に増量し、合計48週間投与した。投与前、投与後8週目、48週目における血小板凝集能および空腹時血糖 (FBS)、HbA_{1c} 値、血中脂質、血中 Lp(a) 濃度を測定した。

血小板凝集能は、空腹時にクエン酸ナトリウム採血し、二光バイオサイエンス社製 NKK HEMA-TRACER-1 を用い、750 rpm、10分間の遠心にて分離した platelet rich plasma (PRP) 中に、血小板凝集惹起物質である ADP を終濃度 2 μM 添加し、同患者より 3500 rpm、10分間の遠心にて分離した platelet poor plasma (PPP) を用い、PRP を 0%、PPP を 100%として最大凝集率 (%) を求めた。

採取した血液は、室温中にて採血後3時間以内に分離し、血小板凝集率を測定した。FBSは比色法で、HbA_{1c} 値は HPLC 法で測定した。血中脂質のうち総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG) 値は酵素法で、HDL コレステロール (HDL-C) 値は沈澱法で測定した。LDL コレステロール (LDL-C) 値は Friedewald の式により算出した。血中 Lp(a) 濃度は、TERUMO 社製キットを用い、ELISA 法にて測定した。

結果は、mean±SD で表し、有意差検定は paired t-test を用いて行った。

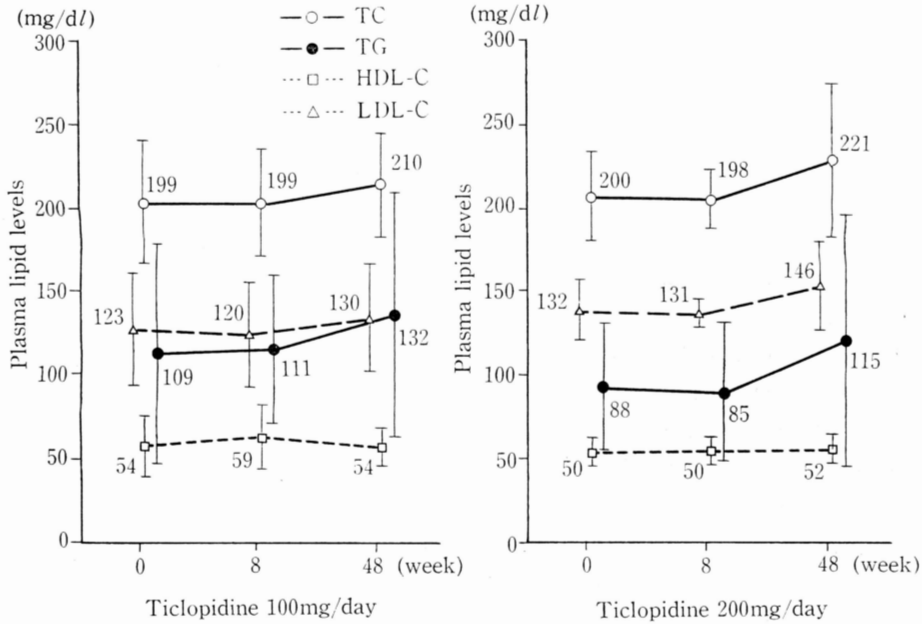


Fig. 3 Ticlopidine 投与による血中脂質の変化

II 結 果

1 血小板凝集能 (Fig. 1)

NIDDM 患者30名における最大血小板凝集率は投与前 $85.8 \pm 10.5\%$ と高値であった。ticlopidine 100 mg/日投与 8 週後 $65.3 \pm 20.0\%$ と有意な低下を認めたが、4 例は最大血小板凝集率 $82.0 \pm 9.9\%$ (投与前 $82.8 \pm 10.2\%$) と低下効果を認めなかったため、200 mg/日に増量した。投与48週後では 100 mg/日投与群および 200 mg 投与群ともそれぞれ $53.1 \pm 13.2\%$ 、 $54.5 \pm 16.6\%$ と有意に低下していた。

2 糖尿病コントロール (Fig. 2)

ticlopidine 100 mg/日投与群および 200 mg/日投与群の両群とも、投与後 8 週目および48週目における FBS, HbA_{1c} 値は投与前に比べ有意な変化は認めなかった。

3 血中脂質 (Fig. 3)

ticlopidine 100 mg/日投与群および 200 mg/日投与群の両群とも、血中 TC, TG, HDL-C および LDL-C は投与後 8 週目, 48 週目では有意な変化は認めなかった。

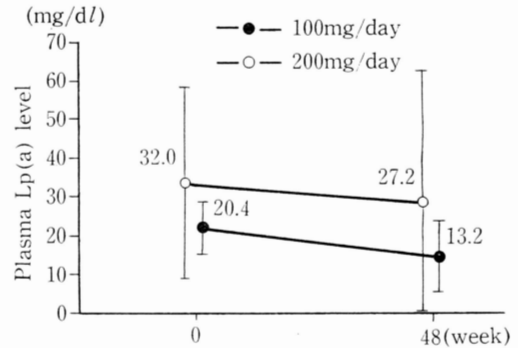


Fig. 4 Ticlopidine 投与による血中 lipoprotein(a) の変化

4 lipoprotein(a) (Fig. 4)

血中 Lp(a) 濃度は、ticlopidine 100 mg/日投与群および 200 mg/日投与群の両群とも、投与前それぞれ 32.0 ± 24.4 、 20.4 ± 6.4 mg/dl から投与後48週目それぞれ 27.2 ± 32.5 、 13.2 ± 9.2 mg/dl と若干低下傾向を示したが、有意な変化は認めなかった。

5 合併症の発生および進展

試験期間中および終了時の48週目において、

虚血性心疾患、脳血管障害などの macroangiopathy の発生は認めなかった。また、網膜症および持続性蛋白尿といった microangiopathy の新たな発生も認めなかった。

6 副作用および脱落症例

ticlopidine 投与48週間の試験期間中8例が試験対象から脱落した。このうち ticlopidine による副作用と考えられたのは2例で、1例は投与28週目より白血球が低下し、投与中止にて速やかに改善した(投与前 3310/mm³, 投与後 1700/mm³, 投与中止後4週目 3730/mm³)。他の1例は、投与44週目で服薬後の悪心・嘔吐が出現し、投与中止にて改善した。その他、試験期間中に問診、採血を行い易出血傾向や肝機能障害などの副作用を検討したが、明らかなものは認められなかった。残り6例については、2例は転居、4例は服薬状況が不良のため試験対象から除外した。

III 考 察

糖尿病においては、種々の原因により血栓形成が促進されており、そのため血管合併症が高頻度に認められる。血小板機能・凝固線溶系の面からみると、血管が破綻をきたし出血すると、血管破綻部位に血小板が粘着・凝集し、血液凝固を生じ止血する。すなわち、血管障害発生後 von Willebrand 因子とフィブリノーゲンが粘着分子として血管壁の一次血栓の形成のために作用し、二次血栓はフィブリノーゲンがフィブリンに変換されて血小板血栓を包んで形成される。

血小板は一次血栓の形成に重要な役割を果たしているが、それ以外に血液凝固の反応が効率的に進行するのに必要な場を提供し、血液凝固を促進する役割を演じている。すなわち、付着した血小板は他の血小板を遊走させ、自己の合成、放出する thromboxane A₂ (TxA₂) や ADP, 血小板凝集能活性化因子 (PAF) などの chemical mediator により凝集を誘発、進行させる。また、周囲内皮細胞からも血小板同様に TxA₂ や PAF などが放出され凝集を促進する。

糖尿病患者においては、血液粘稠度の増加や赤血球変形能低下などにより血管内皮細胞の障害の頻度が高く、さらに PAF などの合成、放出の亢進、ADP などの刺激による凝集亢進など、血栓形成促進に働いていると考えられている¹⁾。

一方、血管壁では同様の刺激によって TxA₂ とは逆の作用を有する prostacyclin (PGI₂) が生成され、これと拮抗し抗凝固作用、血管拡張作用を持ち血管壁への血小板付着、凝集を防いでいる。糖尿病では、この内皮細胞の PGI₂ 産生が低下しているとされており、血小板凝集亢進の一因をなしていると考えられる²⁾。さらに、正常内皮細胞はプラスミノーゲンをプラスミンに変換するプラスミノーゲン活性化因子を産生し、プラスミンによるフィブリンの分解、すなわち血栓形成の抑制に関与している。糖尿病では、このプラスミノーゲン活性化因子の活性も低下していると考えられており、血栓形成傾向が強まっていると考えられる。

ticlopidine は、血小板の adenylate cyclase 活性を増強し、血小板の cAMP 濃度を増加、血小板内遊離 Ca の減少を介して phospholipase A₂ を抑制することにより、血小板凝集を抑制し抗血栓性を発揮することが知られている³⁻⁵⁾。今回われわれの検討では、血小板凝集能の亢進した NIDDM 患者に ticlopidine 100~200 mg/日の投与によって、ほぼ良好な凝集能の改善を得られた。

血小板数および凝固系に関しては今回検討はしなかったが、前回のわれわれの ticlopidine 100 mg/日投与における8週間の検討では⁶⁾、特に有意な変化は認められなかった。

血糖コントロールに関しては、ticlopidine 100~200 mg/日 48週間投与においても、前回同様に有意な影響は与えておらず、長期投与における血糖変化を介した凝固系に対する影響は考えなくてもいいものと思われた。

また、高脂血症は糖尿病患者においてしばしば認められる合併症であるが、今回の検討では、TC, TG, HDL-C および LDL-C などの

血中脂質に対しては有意な影響は認められなかったが、ticlopidine 投与 48 週目において若干上昇傾向が認められた。この影響は ticlopidine 100 mg/日群 および 200 mg/日群の両群ではほぼ同様の傾向がみられ、投与量による差はないようであるが、長期投与による影響が関与している可能性もあり、今後の追跡調査が必要と思われる。

なお、ticlopidine 投与前より高脂血症にて薬物治療を受けていた症例においても、本剤の併用による高脂血症の増悪は認められず、特に併用療法に際しては問題がないものと思われた。

近年動脈硬化の独立した危険因子の一つとして注目されている Lp(a) は、その含有アポ蛋白である apolipoprotein(a) がプラスミノーゲンと構造的相同性を有することで、プラスミノーゲンに対し活性抑制⁷⁾ や競合的抑制⁸⁾ に働くことが報告されており、その結果として血栓形成や動脈硬化の進展に関与する可能性が考えられている。糖尿病患者における血中 Lp(a) 濃度に関しては、わが国においては正常者に比べて高値をとるという報告^{9),10)} が多いが、諸外国においてはいまだ明らかな結論は出ていない。しかし、少なくともわが国においては、糖尿病患者における血管合併症の発症、進展に関与している可能性が考えられる¹¹⁾。

現在、血中 Lp(a) 濃度を有効に低下させる薬剤としては、ニコチン酸製剤、ネオマイシンなどが報告されているにすぎない。今回のわれわれの検討では、ticlopidine 100~200 mg/日の投与で血中 Lp(a) 濃度には有意な低下は認められなかったが、若干の低下傾向が認められ、その傾向は 200 mg/日投与群のほうが強く、また、前回のわれわれの 8 週間投与における検討 (投与前 29.6±22.8, 投与 8 週後 31.7±23.7 mg/dl) と比較すると、長期投与にてその傾向が強くなる可能性が示唆され、今後の検討が必要かと思われた。

また、ticlopidine の長期投与における合併症の発症、進展に関しては、新規発症例はなく、また投与前より存在した網膜症の悪化もみられ

ず、血小板凝集能を抑制することがこれらの合併症の予防に有効である可能性が示された。しかし、試験期間が 48 週間とさほど長くはないため、今後の追跡調査が必要と考えられた。副作用に関しては、一過性のもののみで特に重篤なものではなく、定期的な観察にて十分対処しうるものと考えられた。

結 論

インスリン非依存型糖尿病患者に、ticlopidine 100~200 mg/日 を 48 週間投与し、以下の結果を得た。

- 1) 血小板凝集能は有意に低下した。100 mg/日にて効果のみられなかった例でも、200 mg/日に増量することで有意な低下が認められた。
- 2) 血糖コントロールには有意な影響は及ぼさなかった。
- 3) 血中脂質には有意な影響は及ぼさなかったが、若干上昇傾向が認められた。その影響は、ticlopidine の投与量には関係なかった。
- 4) 血中 Lp(a) 濃度には有意な影響は及ぼさなかったが、若干低下傾向を示し、その傾向は、ticlopidine 投与量が多いほど、また、投与期間が長いほど強かった。
- 5) 合併症の発症および進展は認められなかった。
- 6) 副作用は 2 例に認めたが、いずれも重篤なものではなく、投与中止にて速やかに改善した。

文 献

- 1) Colwell JA, Lopes-Virella MF, Winocour PD, Halushka PV: New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. Levin ME, O'Neal LW eds, *The Diabetic Foot*. p 51-70, CV Mosby Co, St Louis, 1988
- 2) Johnson M, Harrison HE, Raftery AT *et al*: Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. *Lancet* 1: 325-326, 1979
- 3) Podesta M, Aubert D, Ferrand JC: Con-

- tributional etude pharmacologues furaniques. *Eur J Med Chem* **9**: 487-490, 1974
- 4) Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, Panak EA: Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharmacol Therapeu* **18**: 485-490, 1975
- 5) 芦田伸一郎, 我孫子雍史: ラットの血小板凝集阻害における Ticlopidine の作用機作. *Thrombosis Haemostasis* **41**: 436-449, 1979
- 6) 中田宏志, 衛藤雅昭, 森川秋月, 岩島保法, 堀田和敏, 飛鳥雅弘, 青木晃, 岡田瑞穂, 中隣克巳, 小野沢圭子, 牧野勲: 糖尿病患者における Ticlopidine の効果. *薬理と治療* **20**: 343-349, 1992
- 7) Edelberg JM, Gronow MG, Pizzo SV: Lipoprotein a inhibits streptokinase-mediated activation of human plasminogen. *Biochemistry* **28**: 2370-2374, 1989
- 8) Milles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF: A potential bases for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). *Nature* **339**: 301-303, 1989
- 9) 牧野和彦, 前田悟司, 阿部彰, 川出眞坂, 野間昭雄, 安田圭吾, 三浦清: インスリン非依存性糖尿病における Lp(a) リポ蛋白について. *動脈硬化* **18**: 833-837, 1990
- 10) 中田宏志, 関口雅友, 森川秋月: NIDDM 患者における血中 Lipoprotein(a) 濃度の上昇と血糖コントロールの関連性. *糖尿病* **34**: 1047-1053, 1991
- 11) Takegoshi T, Haba T, Hirai J, Kitoh C, Segi T, Yamazaki Y, Mabuchi H: Alterations of lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* **83**: 99-100, 1990

* * *