

당뇨병에 기인한 허혈성 말초 혈관 질환에 대한 Cilostazol의 유효성 평가

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
김희진 · 성연아 · 경난호

= Abstract =

Clinical Effect of Cilostazol in Diabetic Patients with Peripheral Vascular Disease

Hee Jin Kim · Yeon-Ah Sung · Nan Ho Kyung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Diabetic peripheral neuropathies are one of the most frequent complications of diabetes, and multiple metabolic and vascular disturbances are involved in the pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathies.

Methods : Thirty patients with diabetic neuropathies from ischemic peripheral vascular disease were received cilostazol, an antithrombotic and vasodilating drug, 200mg a day in two divided doses for eight weeks at the Ewha Womans University Hospital. We analysed the effects between before and after treatment with cilostazol.

Results :

1) Total 30 patients were studied : 21 patients were female and 9 patients were male. Their mean age was 60.2 ± 9.9 years, and mean duration of diabetes was 8.0 ± 4.9 years. As complications, 47% of them had retinopathy and 30% of them nephropathy.

2) No significant difference was found in physical findings, metabolic control states, CBC, blood chemistry and lipid levels before and after cilostazol treatment.

3) The score of resting pain and numbness were significantly decreased, and cold sensation and claudication were decreased after cilostazol treatment.

4) The score of arterial pulsation and Doppler wave was decreased, and the ankle pressure index was increased from 1.04 ± 0.07 to 1.08 ± 0.13 after cilostazol treatment, but there was no statistical significance.

5) Adverse effects were noted in 20% of cilostazol treated patients, 3 cases of headache, 2 facial flush and palpitation and 1 rash and urticaria, respectively.

6) The assessment of overall improvement of the disease, including "markedly improved", "improved" and "slightly improved" amounted to 63%. The assessment of overall safety of the drug, including "safe" and "almost safe" amounted to 80%. The assessment of overall utility of the drug, including "very useful", "useful" and "slightly useful" amounted to 63%.

Conclusion : Cilostazol was useful in the treatment of diabetic patients with peripheral vascular disease accompanied by ischemic symptoms to improve subjective symptoms and blood flow.

서 론

신경계 합병증은 당뇨병 환자에게 가장 흔한 만성 합병증으로 말초 신경계를 흔히 침범하고, 당뇨병의 유형과는 관계없이 인슐린 비의존형 당뇨병과 인슐린 의존형 당뇨병에서 모두 나타나며¹⁾, 신경세포 자체나 슈반세포(Schwann cell)의 대사장애²⁾³⁾, 또는 미세혈관의 순환장애⁴⁾⁵⁾로 인하여 발생된다.

당뇨병성 말초신경병증의 임상증상은 보통 서서히 진행되나 환자에 따라서는 갑자기 나타나기도 한다. 증상은 어떤 종류의 신경섬유가 주로 침범되는가에 따라 달라지는데 크게 감각신경, 운동신경 및 자율신경 장애로 나눌 수 있으며, 일부 특정 증상만 보이는 경우도 있으나 많은 환자에서 여러가지 장애가 혼합되어 나타난다. 감각증상으로는 원위부의 지각이상, 이상감각, 지각과민이나 작열통이 주로 나타나며 때로는 심한 통증으로 인하여 정상생활을 거의 못하는 경우도 있다⁶⁾. 운동증상은 근력감퇴나 근위축으로 나타나는데 원위부에서 심하며 감각장애를 동반하는 경우가 많다. 자율신경계 증상으로는 혈관운동반사 감소, 체위성 저혈압, 급성 심장마비나 급사같은 심혈관계 증상과 소화기 증상 또는 비뇨생식기 증상 등을 보일 수 있다.

통증이 심한 당뇨병성 말초 신경병증의 치료는 혈당을 조절하고 진통제나 비스테로이드성 소염제를 단독으로 또는 안정제와 같이 투여하며, 때로는 항경련제나 항우울제를 사용한다¹⁾⁶⁾. 최근에는 대사장애의 개선을 위하여는 Aldose reductase inhibitor⁷⁾⁸⁾와 Myoinositol⁹⁾을 사용하고 있고, 미세혈관 순환장애의 개선을 위한 약물요법으로는 항혈소판 제제¹⁰⁾나 혈관확장제¹¹⁾가 시도되고 있다.

Cilostazol은 2-Oxoquinolone 유도체에서 합성한 항혈소판 약제로, 혈소판 및 혈관 평활근의 cAMP dependent phosphodiesterase 활성을 저해하여 혈소판내 cAMP의 농도를 상승시켜 생체내에 존재하는 대부분의 혈소판의 응집을 야기하는 물질을 강력히 억제할 뿐만아

니라 혈관을 확장시켜 혈류량을 증가시키는 작용도 동시에 가지고 있어 허혈성 말초혈액질환에 효과를 나타낸다¹²⁾¹³⁾.

저자들은 당뇨병성 폐색성 동맥경화증에 기인한 허혈성 말초혈관 질환에 대한 cilostazol의 유효성과 안전성을 검토하기 위하여 투약전후의 일반혈액검사, 혈당조절상태, 임상증상, 혈행동태, 부작용 등을 조사하여 비교분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

이화여자대학교 부속병원에서 치료중인 당뇨병 환자 중 허혈성 말초혈액질환을 동반한 30예를 대상으로 하였다. 대상자들은 20세 이상, 70세 미만의 당뇨병 환자로 약물 투여 개시전 3개월간의 당뇨병 치료 내용이 거의 일정하고 혈당치가 안정된 환자로 사지의 냉감, 손발의 저림감, 마비감, 간헐적 파행, 안정시 동통, 궤양, 괴사 등의 허혈성증상이 인정되고, 족관절혈압비(Ankle Pressure Index(A.P.I.))의 저하가 확인된 환자로 하였으며 성별과 입원 또는 외래치료는 관계하지 않았다.

출혈증이 있거나 출혈 경향이 인정되는 환자(소화관 출혈 등), 심한 심질환, 신질환, 간질환 등의 합병증을 갖는 환자, 임신을 하였거나 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부, 심한 타질환을 합병하고 있는 환자, 약물 과민증의 기왕력이 있는 환자 등은 제외하였다.

2. 방 법

Cilostazol(Pletaal[®], Otsuka) 200mg을 1일 2회에 분할하여 8주간 경구로 투여하였다. 약물투여 기간 중에는 항혈소판약, 항응고약이나 섬유소용약은 병용을 금지하였으며, 진통제, 항간질약, 비타민, 한방약 등 중지가 곤란한 약은 종류, 용법 및 용량을 변경하지 않았고, 당뇨병에 대한 기존의 치료약만 용법과 용량의 변경없이 사용하였다.

시험 약제의 복약상황에 대하여 투여개시후 4주, 8주에 조사하였으며, 치료방법에 대하여 식사요법, 인슐린

또는 경구 혈당강하제의 종류, 용법 및 용량과 병용 약제에 대하여 조사하였다.

혈당 조절 상태를 알아보기 위하여 투여개시시, 투여개시후 4주, 투여 종료시(8주)의 공복시 혈당치, HbA1c를 측정하였다. 수축기혈압, 확장기혈압, 맥박수를 측정하였고, 혈액검사로 적혈구수, 백혈구수, 혈소판수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈청 생화학적 검사 및 요검사를 시행하였다.

임상증상은 냉감, 저림감, 안정시 동통의 정도를 0~4의 5단계로 판정하여(Table 1) 점수화하여 기록하였고, 간헐적파행, 괴양 및 괴사의 유무를 기록하였다.

혈행동태의 개선은 족부맥박을 촉진하고 초음파 혈류감지기에 의한 혈류 파형(Fig. 1)을 기록하였으며, 족관

절 혈압비(Ankle Pressure Index, API)를 산출하였는데 이는 10 내지 15분을 안정시킨 후 좌우족배동맥 및 좌우후경골동맥으로부터 각각의 수축기 혈압을 측정하여 족관절부 수축기 혈압으로 족배동맥압, 후경골동맥압 중 높은 혈압을 채택하여 이를 상완부 수축기압으로 나누어서 계산하였다.

부작용은 질환의 자연 경과에 의한 것이라고 생각되지 않는 증상이 투여 개시후 관찰된 경우, 이에 대하여 조사하였고, 이학적 검사, 혈액학적 검사, 혈청 생화학적 검사 및 요검사에 대하여 투여 개시시에 정상으로 판정된 수치가 이상 수치로 된 경우에는 검사항목, 발현시기, 정도, 처치, 경과에 대하여 조사하여 시험약제의 관련성에 대하여 조사하였다. 종합 평가는 8주 투약

Table 1. Scoring system of patients' symptoms

Grade	냉감, 저림감, 안정시 동통	간헐성 파행	족부괴양	족부 맥박의 촉진
0	없음	500m이상	치 유 정상	
1	가끔 증상을 느끼는 정도	200-500m	양 호 정상보다는 명료하지않으나 박동이 느껴진다.	
2	경증	100-200m	약간양호 희미하나 명료한 박동이 느껴진다.	
3	중등증	50-100m	약간불량 희미한 박동이 느껴진다.	
4	중증	0-50m	불 량 박동이 전혀 느껴지지 않는다.	

*간헐성 파행-통증을 느낄때까지의 보행거리(m)를 기재한다.

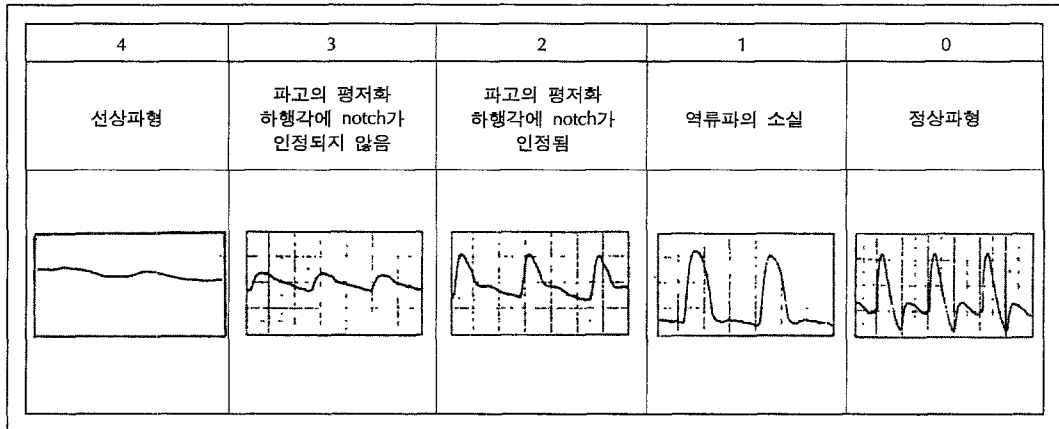


Fig. 1. Grade of doppler wave.

Table 2. General evaluation of patients after cilostazol administration for 8 weeks

Grade	전반개선도	개팔안전도	유용도
1	현저한 개선	안전	극히 유용
2	개선	거의 안전	유용
3	약간 개선	안전성에 의문이 있음	약간 유용
4	불변	안전하지 않음	판정 곤란
5	악화		유용하지 않음
6	판정 불능		판정 불능

정지후 유효성과 안정도, 유용도를 분류하여 기록하였다(Table 2).

결 과

1. 대상 환자의 배경 및 특성

대상 환자는 총 30예로 남자가 9예, 여자가 21예였다. 평균 연령은 60.2 ± 9.9세였고, 평균 당뇨병 이환기간은 8.0 ± 4.9년이었다. 당뇨병의 합병증으로 망막증이 14예(47%)에서, 신병증이 9예(30%)에서 동반되었다. 혈당 조절 방법은 인슐린 요법이 11예(37%), 경구용 혈당강하제가 19예(63%)였다(Table 3). 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 용량은 cilostazol투여 전후에 차이가 없었으며, 수축기와 이완기 혈압, 공복시 혈당, 당화혈색소 수치도 유의한 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Characteristics of patients

Number of cases(M/F)	30(9/21)
Age(Mean ± SD, yrs)	60.2 ± 9.9
Duration of Diabetes(Mean ± SD, yrs)	8.0 ± 4.9
Complications	
Retinopathy	14(47%)
Nephropathy	9(30%)
Treatment	
Insulin	11(33%)
Oral Agent	19(63%)

2. 검사실 소견

말초혈액검사에서 백혈구수, 적혈구수, 혈색소치, 혈소판수는 cilostazol 투여 전후에 유의한 차이가 없었다. 혈청 생화학적 검사에서 총단백, 총빌리루빈, alkaline phosphatase, AST, ALT, 혈중 요소, 크레아티닌, 총 콜레스테롤, HDL-cholesterol, 중성지방 수치도 cilostazol투여 전후에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

3. 임상 증상의 변화

안정시 동통, 저림감, 냉감, 간헐성 파행증의 cilostazol투여후의 정도를 보면, 안정시 동통의 정도는 전체 환자군에서 1단계 개선이 7예로 29%, 2단계 개선이 2예로 8%, 변화가 없는 경우가 15예로 63%였으며 평점점수가 1.57 ± 0.82에서 1.20 ± 0.80으로 감소하였다(p < 0.05). 저림감의 정도는 전체 환자군에서 1단계 개선이

Table 4. Physical examination and metabolic control status of patients before and after 8 weeks treatment with cilostazol

	0 week	8week	p-value
SBP(mmHg)	132 ± 18	135 ± 16	0.5
DBP(mmHg)	82 ± 10	84 ± 7	0.4
FBS(mg/dl)	171 ± 57	171 ± 54	1.0
HbA1c(%)	6.6 ± 1.4	6.2 ± 1.1	0.23

Values are the Means ± SD.
FBS : fasting blood sugar
SBP : systolic blood pressure
DBP : diastolic blood pressure

Table 5. Laboratory findings of patients before and after 8 weeks treatment with cilostazol

	0 Week	8 Week	p-value
WBC(/mm ³)	7287 ± 2026	7487 ± 1691	0.69
RBC(× 10 ⁴ /mm ³)	4.32 ± 0.42	4.44 ± 0.47	0.35
Hb(g/dl)	12.9 ± 1.4	13.3 ± 1.4	0.29
Hct(%)	38.4 ± 4.0	39.4 ± 4.2	0.39
Platelet(× 10 ³ /mm ³)	263 ± 71	270 ± 66	0.7
Total Protein(g/dl)	7.5 ± 0.5	7.5 ± 0.4	0.8
Total Bilirubin(mg/dl)	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.3
Alkaline Phosphatase(KAU/L)	81 ± 36	68 ± 23	0.1
AST(IU/L)	27 ± 17	28 ± 22	0.8
ALT(IU/L)	23 ± 11	23 ± 16	0.9
BUN(mg/dl)	13 ± 4	19 ± 4	0.1
Creatinine(mg/dl)	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.4
Total Cholesterol(mg/dl)	209 ± 33	204 ± 35	0.6
HDL-Cholesterol(mg/dl)	53 ± 11	57 ± 15	0.4
Triglyceride(mg/dl)	182 ± 129	173 ± 158	0.8

Values are the Mean ± SD.

9예로 38%, 2단계 개선이 1예로 4%, 변화가 없는 경우가 14예로 58%였으며 평점점수는 1.70 ± 0.65 에서 1.20 ± 0.70 으로 감소하였다($p < 0.05$) 냉감의 정도는 1단계 개선이 3예로 12%였고 21예에서는 변화가 없었다. 파행증의 정도는 1단계 개선이 2예로 8%였고 22예에서는 변화가 없었다(Fig. 2). 안정시 동통과 저림감의 평점은 유의하게 감소하였고 냉감과 파행증의 평점은 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 6).

4. 혈행동태검사

족부맥박의 측정은 1단계 개선이 4예로 17%, 2단계 개선이 3예로 12%, 변화가 없었던 예가 17예로 71%였고, 도플러파형 분석상 1단계 개선을 보인 경우가 9예로 38%, 2단계 개선을 보인 경우가 3예로 12%였고, 12예(50%)에서는 변화가 없었다(Fig. 3). 족부맥박의 측진

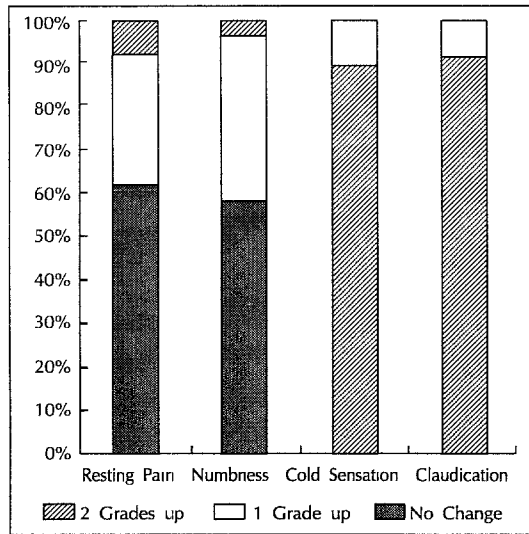


Fig. 2. Changes in scoring system of patients' symptoms before and after cilostazol administration for 8 weeks.

Table 6. Changes of symptoms and blood flow after cilostazol administration for 8 weeks

	0 Week	8 Week	p-value
Resting pain	1.57 ± 0.82	1.20 ± 0.80	0.03
Numbness	1.70 ± 0.65	1.20 ± 0.70	0.01
Cold sensation	0.63 ± 0.76	0.50 ± 0.70	0.22
Claudication	0.47 ± 0.73	0.30 ± 0.70	0.17
Palpitation	1.08 ± 0.78	0.67 ± 0.64	0.06
Doppler wave	1.25 ± 0.74	0.63 ± 0.65	0.08
API	1.04 ± 0.07	1.08 ± 0.13	0.11

Values are the Mean \pm SD.
API : Ankle Pressure Index

과 도플러파형의 평점은 모두 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 6). 족관절혈압비는 치료전 1.04 ± 0.07 에서 치료후 1.08 ± 0.13 로 증가하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다($p > 0.05$).

5. 부작용

전체환자 30예중 6예(20%)에서 부작용이 발생하였다. 두통이 3예, 안면 홍조 및 심계항진이 2예, 발진 및 두드러기가 1예에서 나타났다.

6. 평가

당뇨병에 기인한 허혈성 말초 혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서 cilostazol의 투여 8주후의 유효성과 안전성의 평가는 대상 환자 30예중 19(63%)예에서 약간개선 이상의 전반개선도를, 24(80%)예에서 거의 안전 이상의 개괄안전도를, 19(63%)예에서 약간유효이상의 유효도를 보였다.

고 안

말초 신경병증은 당뇨병의 가장 흔한 합병증의 하나로, 그 빈도는 5%에서 50%로 다양하게 보고되고 있으며¹⁴⁾, 약 8% 가량의 환자가 당뇨병을 진단받을 당시에 신경병증을 가지고 있으며, 25년이 경과되면 50%에서 신경병증이 동반된다¹⁵⁾.

당뇨병의 신경병증에 대하여는 당뇨병의 긴 역사에도 불구하고 비교적 늦게 19세기 중엽에서야 알려지기 시

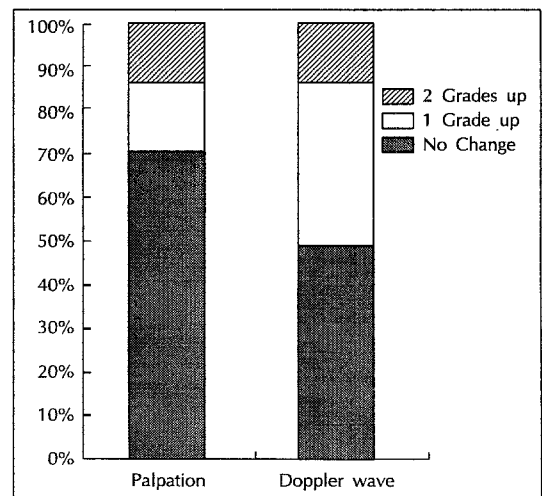


Fig. 3. Changes in blood flow before and after cilostazol administration for 8 weeks.

작했으며, 1957년에 Steiness가 Biothesiometer를 사용하여 진동 감각이 감소되었음을 처음 보고하였고, 이후 1960년에 Ferrari Forcade 등이 당뇨병 환자에서 운동신경 전도 속도가 감소함을 보고한 이래 당뇨병이 진행되는 경우 신경전도 속도가 감소한다는 보고가 계속 나오고 있다¹⁵⁾.

당뇨병성 신경병증의 병태생리에 관한 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나 크게 대사장애와 혈관장애로 나누어 볼 수 있다. 대사장애로는 신경세포 자체나 슈반 세포(Schwann cell)의 고혈당에 의한 Polyol pathway¹⁶⁾, Myoinositol결핍¹⁷⁾, Na-K ATPase결핍¹⁸⁾, non-enzymatic glycation of proteins의 생성 등이 있고, 혈관장애로는 대혈관 및 미세혈관 순환장애가 있으며¹⁹⁾, 기타 자가면역, 술, 담배 등과 관련이 있다는 연구 보고¹⁵⁾¹⁶⁾들이 있다. 당뇨병에서의 혈관장애는 당뇨병 환자에서 흔히 발견되는 여러 지질 대사의 이상¹⁷⁾, 혈관벽 자체의 내피세포 및 기질조직의 이상¹⁸⁾¹⁹⁾, 인슐린양 성장 인자를 포함한 여러 성장인자의 작용²⁰⁾, 혈소판과 여러 혈액응고 인자들의 이상²¹⁾²²⁾, advanced glycosylation end products에 의한 변화 등의 여러 인자가 복잡하게 관여해서 일어나며, Janka 등은 혈관장애의 출현전에 이미 혈소판의 기능항진이 존재하고 있다고 보고하였다¹⁷⁾.

당뇨병성 말초신경병증의 치료는 고혈당증의 치료가 가장 중요하나 고혈당이 치료된다하여도 증상의 호전이 없을수도 있고 말초신경병증도 완치되지는 않으므로, 당뇨병성 말초신경병증의 병인론적 가설에따라 대사장애의 개선이나 혈관장애의 개선을 위한 약물이 시도되고 있다. 대사장애 개선을 위해 개발된 미오이노시톨이나 알도스환원효소억제제를 투여하거나 병인에 관계없이 말초신경병증의 재생에 도움이 되는 갱글리오시드와 이사론(isaxonine)이 치료에 시도되고 있으나 치료효과는 확실하지 않다²³⁾. 통증을 동반하는 신경병증에는 아스피린이나 아세트아미노펜 등의 진통제와 비스테로이드성 소염제를 단독으로 또는 클로르프로마진과 같은 안정제와 같이 투여하며, 날카롭게 찌르는 듯한 신경 통증에는 페니토인이나 카바마제핀 등의 항경련제가 도움이 될 수 있고 정확한 위치를 판단할 수 없이 깊숙히 느껴지는 통증에는 아미트립틸린(amitriptyline) 25~150mg을 취침전에 투여하는 것이 도움이 되기도 한다²⁴⁾. 당뇨병성 혈관병증의 치료에 혈소판 기능억제제인 아스피린이나

혈관확장제인 dipyridamole의 투여가 시도되고 있어왔으나 그 효과는 아직 논란이 되고 있다¹¹⁾²⁵⁾.

Cilostazol(6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3, 4-dihydro-2(1H)-quinolone, OPC-13013)은 1983년 Nishi 등에 의하여 개발된 약물로 강력한 혈소판 응집 억제 작용과 혈관 확장 작용을 가지고 있다¹²⁾²⁶⁾²⁷⁾. 혈소판 응집억제효과는 생체내에 존재하는 ADP, collagen, epinephrine, arachidonic acid, thromboxane A₂ 등에 의한 혈소판 응집을 강력히 억제하여 나타나고 ADP 및 collagen의 정주에 의해 유도되는 혈전성 폐색전증을 예방한다¹²⁾²⁷⁾. 또한 평활근에 작용하여 혈관을 확장시켜 혈류량을 증가시킨다²⁷⁾. Kawamura 등은 1일 150mg의 cilostazol을 2주간 경구투여 한후 족부 혈류가 16.16% 유의하게 증가하였다고 보고하였고, Ohahis 등은 cilostazol을 6주간 경구로 투여하고 thermography를 시행하여 100mg 투여군과 200mg 투여군을 비교하여 100mg 투여군에서는 피부 온도의 상승, 피부 혈류량의 증가가 뚜렷하지 않았으나 200mg 투여군에서는 하퇴부 및 족부 혈류량이 각각 23%, 58%로 유의하게 증가하였다고 하였다²⁸⁾. 또한 Uchida 등은 허혈성 족부 궤양 환자에서 cilostazol을 100mg, 200mg, 300mg씩 투여한 결과 200mg투여군에서 궤양축소도, 육아조직의 개선도, 자각증상이상이나 동통의 소실율이 가장 좋다고 보고하였다²⁹⁾. 본 연구에서는 cilostazol 200mg을 2회로 분할하여 8주간 경구 투여하여 임상증상의 변화와 혈행동태의 개선을 관찰하였는데 안정성 동통의 정도와 저림감은 유의하게 개선되었고 냉감과 파행증도 유의하지는 않으나 개선되었다. 혈행동태는 혈관박동과 동맥파형과 족관절혈압비로 측정하였는데 통계학적으로 유의하지는 않았으나 개선되었다. 그러므로 cilostazol의 투여가 혈관을 확장시키고 혈류량을 증가시키에 의해 자각증상을 개선시켰을 것으로 사료된다.

Cilostazol 투여전후에 실시한 혈압, 당화혈색소, 공복시 혈당은 차이가 없었으며, 생화학적 혈액검사, 혈중 지질검사도 투여전과 투여 8주후의 비교에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

부작용으로는 두통, 안면홍조, 흉통과 위장장애 등이 보고되고 있는데¹³⁾, 본 연구에서도 3예에서 두통, 2예에서 안면홍조 및 심계항진, 1예에서 발진이 나타났다.

Cilostazol을 8주간 투여한후 시행한 전반개선도, 개

팔안전도, 유용도에 대한 평가에서 약간 개선이상의 전반 개선도가 63%, 거의안전이상의 개괄안전도가 80%, 약간유용이상의 유용도가 63%를 보여 당뇨병 환자에서 동반된 말초혈액질환에 대하여 cilostazol의 투여가 자각증상의 개선과 혈액순환의 호전에 유용할 것으로 생각된다.

결 론

배 경 :

당뇨병성 말초 신경병증은 당뇨병의 가장 흔한 합병증의 하나로 그 발생기전에는 대사장애와 혈관장애가 관여한다.

방 법 :

이화여자대학교 부속병원 내과에서 치료중인 허혈성 말초혈액질환을 동반한 당뇨병환자 30명을 대상으로 혈소판 응집억제작용과 혈관확장작용을 가진 cilostazol 200mg을 1일 2회에 분할하여 8주간 경구 투여하여 투여전과 투여후를 비교하였다.

결 과 :

1) 대상 환자 30예중 여자가 21예, 남자가 9예였고, 평균연령은 60.2 ± 9.9세, 평균 당뇨병 이환기간은 8.0 ± 4.9년이었으며, 합병증으로 망막증이 47%, 신병증이 30%에서 동반되었다.

2) Cilostazol 투여전과 투여후의 이학적 소견, 대사 조절상태, 일반혈액검사, 생화학적검사 및 지질검사에서는 유의한 차이가 없었다.

3) 치료후 안정시 동통과 저림감은 치료후 평점점수가 의의있게 감소하였고, 냉감과 파행증도 평점점수가 감소하였다.

4) 동맥박동과 도플러 파형의 평점점수는 감소되었고, 족관절혈압비는 치료전 1.04 ± 0.07에서 치료후 1.08 ± 0.13으로 증가했으나 통계학적 유의성은 없었다.

5) 부작용은 전체환자 30예중 6예(20%)에서 관찰되었는데, 두통이 3예, 안면홍조 및 심계항진이 2예, 발진 및 두드러기가 1예에서 관찰되었다.

6) 약물투여 8주후의 조사에서 약간 개선이상의 전반 개선도가 63%, 거의안전이상의 개괄 안전도가 80%, 약간유용이상의 유용도가 63%에서 보였다.

결 론 :

이상의 결과로 말초혈관장애를 동반한 당뇨병 환자에

서 cilostazol의 투여가 자각증상 및 혈행동태의 개선에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Harati Y : *Diabetic peripheral neuropathies. Annals of Internal Medicine* 1987 ; 107 : 546-559
- 2) Greene DA, Lattimer SA, Sima AA : *Are disturbances of Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium ATPase regulation involves in pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes* 1988 ; 37 : 688-693
- 3) Brownlee MA, Cerami A, Vlassara H : *Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1315-1321
- 4) Raff MC, Asbury AK : *Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. N Engl J Med* 1968 ; 279 : 17-21
- 5) Dyck Pj : *Hypoxic neuropathy : Does hypoxia play a role in diabetic neuropathy. The Robert Wartenberg lecture. Neurology* 1989 ; 39 : 11-18
- 6) Aaron I, Francis J, Marie T, Kevin B, Jean M, Larry B : *Diabetic neuropathies. Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1926-1975
- 7) Handelsman DJ, Turtle JR : *Clinical trial of an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy. Diabetes* 1981 ; 30 : 459-464
- 8) Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF : *A controlled trial of sorbitol, an aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. Diabetes* 1983 ; 32 : 938-942
- 9) Salway JG, Whitehead L, Finnegan JA, Karunanayaka A, Barnett D, Payne BB : *Effect of myo-inositol on peripheral nerve function in diabetes. Lancet* 1978 ; 2 : 1282-1284
- 10) O'Malley BC, Timperley WR, Ward JD, Porter NR, Preston FE : *Platelet abnormalities in diabetic peripheral neuropathy. Lancet* 1975 ; 11 : 1274
- 11) Fiessinger JN, Schafer M : *Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans. Lancet* 1990 ; 355 : 555-557
- 12) Kimura Y : *Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. Arzneimittelforschung/Drug Research* 1985 ; 35(2) : 1144-1149
- 13) Kawamura K, Watanabe K, Kimura Y : *Effect of*

- cilostazol, anew antithrombotic drug, on cerebral circulation. Arzneimittel Forschung/Drug Research 1985 ; 35 : 1149-1154*
- 14) Thomas PK, Eliasson SG : *Diabetic neuropathy In : Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge,eds Peripheral neuropathy. Philadelphia : W.B.Saunders Co. 1984 : 1773-1810*
 - 15) Kahn CR, Weir GC, et al : *Joslin's Diabetes Mellitus. 13th ed. Pennsylvania, Lea & Febiger 1994 : p665-690*
 - 16) Mitchull BD, Hawthome VM, Vinik AI : *Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. Diabetes Care 1990 ; 13 : 434-437*
 - 17) Bagedade JD, Ritter MC, Subbaiah PV : *Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1991 ; 21 : 161-167*
 - 18) Tarsio JF, Reger LA, Furcht LT : *Molecular mechanisms in basement membrane complications of diabetes : alterations in heparin, laminin, and type IV collagen association. Diabetes 1988 ; 37 : 532-539*
 - 19) Cagglero E, Malello M, Boerl D, Roy S, Lorenzi M : *Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. J Clin Invest 1988 ; 82 : 735-738*
 - 20) Bars RS, Does M, Dake BL, Booth BA, Henly SA, Sandra A : *Insulin, insulin like growth factors and vascular endothelium. Am J Med 1988 ; 85(Suppl 5A) : 59-70*
 - 21) Lorenzi M, Cagliero E : *Pathology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus : call for data. Diabetes 1991 ; 40 : 653-659*
 - 22) Ganda OP, Alkin CF : *Hyperfibrinogenemia : An important risk factor for vascular complications in diabetes. Diabetes Care 1992 ; 15(10) : 1245-1250*
 - 23) Frank RN : *The aldose reductase controversy. Diabetes 1994 ; 43 : 169-172*
 - 24) Ross MA : *Neuropathies associated with diabetes. Med Clinic North Am 1993 ; 77 : 111-124*
 - 25) DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S : *Trial of repeated low dose aspirin in diabetic angiopathy. Blood 68(4) : 886-89127*
 - 26) Nishi T, Tabusa F, Tanaka T, Shimizu T, Kanbe T, et al : *Chem. Pharm. Bull, 1983 ; 31 : 1151*
 - 27) Kawamura K : *Effect of Cilostazol, a new antithrombotic drug on experimental model of peripheral circulation insufficiency. Arzneimittel Forschung/Drug Research 1985 ; 35(2) : 1154-1156*
 - 28) Ohahis S : *Thermographic Evaluation of the hemodynamic effect of the antithrombotic drug cilostazol in peripheral arterial occlusion. Arzneimittel Forschung/Drug Research 1985 ; 35(2) : 1203-1205*
 - 29) Uchida H, Mishima Y, Tanabe T : *Therapeutic effect of OPC-13013 on chronic arterial occlusion disease Jpn Cardiology 1985 ; 17 : 421-432*