糖尿病における血栓関連因子の検討

久住 静代* 石田 幸子* 前浜 修爾* 武富 嘉亮*
藤村 欣吾* 原 均** 蔵本 淳*

The study of thrombogenic factors in diabetes mellitus

Shizuyo KUSUMI*, Yukiko ISHIDA*, Syuji MAEHAMA*,
Yoshinori TAKETOMI*, Kingo FUJIMURA*,
Hitoshi HARA** and Atsushi KURAMOTO*

Key words: hemostatic factors, diabetes mellitus,
microangiopathy, platelet size and
aggregation

This study was conducted to elucidate the influence of the diabetic status and hemostatic factors which might participate in the development of microangiopathy (retinopathy, nephropathy and neuropathy).

The results obtained from 52 patients with diabetes (52 ± 12 years of age, male 18, female 34) were as follows:

The development of the microangiopathy, observed in thirty seven among fifty two patients, correlated well with the suffering duration (1-25 years) of diabetes mellitus (DM). Increased level of fibrinogen and von Willebrand factor, hyperfunction of platelet demonstrated by ADP-induced aggregation as well as increase in number, decreased AT III, α_2 -PI and plasminogen level were observed with thier higher grades as their severity of grade of microangiopathy advanced. In DM of poor controlled groups (28 cases; FBS > 120 mg/dl, 2 hrs blood sugar level after a meal > 200 mg/dl), platelet counts, fibrinogen and von Willebrand factor level were elevated and ADP-induced platelet aggregation was more hyperactive significantly than that of good controlled groups (22 cases; FBS ≤ 120 mg/dl, 2hr blood sugar level after a meal ≤ 200 mg/dl, for at least on month). These findings were more remarkable in brittle type of DM. These results support the hypercoagulable state exist in DM and suggested that these factors in plasma and platelets promote the injury of the vessel wall directly or indirectly to induce the miroangiopathy.

* 広島大学原爆放射能医学研究所 [〒734 広島市南区霞 1-2-3], Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.

** 広島大学医学部第二内科, The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University Hospital.

はじめに

糖尿病の microangiopathy においては、血小板機能・凝固能の亢進、線溶能低下などの報告がある^{1)~6)}。今回、私達は、糖尿病の病態に、凝血学的因子が、どのような関連を持つのかを知る目的で、①血中各因子間の関連、②microangiopathy の進展と凝血学的因子の関連、③凝血学的因子からみた microangiopathy 発症頻度、④糖尿病の control 状況と凝血学的因子の関連について検討した。

I. 対象および方法

対象：糖尿病患者52名（男18名，女34名），年齢 52 ± 15 歳，罹病期間 12 ± 7 年，治療の内訳は，食餌療法14名，経口糖尿病薬16名，インシュリン療法22名である。

検討項目並びに方法

血小板因子：血小板数、平均血小板容積（MPV）、血小板分布幅（PDW）、血小板凝集能（1, 2, 5 μ M ADP 凝集, Chronolog 凝集メーター）

凝固線溶因子：PT, aPTT, Fibrinogen, FDP, Plasminogen (S-2251 法), Antithrombin III (S-2238法), α_2 -Plasmin Inhibitor (S-2251法)

血管内皮細胞因子：第Ⅷ因子関連抗原, von Willebrand factor

血清・血球因子：空腹時血糖 (FBS), 総コレステロール (Tch), 中性脂肪 (TG), クレアチニン (Cr), Ht 値。

その他の因子：罹病期間。

II. 結 果

①各因子間の関連，血小板因子：血小板数，ADP凝集と Fbg，血小板数と Tch, HPV と ATⅢ は正，MPV と Fbg, ADP 凝集と α_2 PI は負相関，凝固線溶因子：PT と Tch, FDP と Cr, ATⅢ と Plg, α_2 PI は正，ATⅢ と Fbg は負相関，血管因子：FⅧR：Ag と FⅧR：WF は正相関，血清因子：FBS と Tch と TG はおのおの正相関を示した。②microangiopathy と凝血学的因子の関連（表1），罹病期間が長くなるにつれ，microangiopathy による障害部位は増す。これに伴い血小板は次第に大型となり分布幅も広がるが，triopathy を合併するようになると，分布幅は更に広がり，小型の血小板が多くなって数は増加する。ADP凝集能は，亢進を示すものが多くなる。凝固線溶因子は，Fbg 増加，ATⅢ 低下と次第に血栓傾向に傾く。Plg, α_2 PI は低下する傾向を FⅧR：WF は，

表 1 The relationship between progress of microangiopathy and coagulation factors

Number of microangiopathy	0 (n=11)	1 (n=14)	2 (n=15)	3 (n=8)
Mean of duration	4.5	9.9	12.1	17.1
Platelet count ($\times 10^4/\mu$ l)	21.6 $\pm$ 4.1	22.4 $\pm$ 6.8	22.9 $\pm$ 4.9	26.3 $\pm$ 17.2 ⁺
MPV (μ m ³)	8.64 $\pm$ 0.82	8.77 $\pm$ 0.74	8.91 $\pm$ 0.73 ⁺	8.36 $\pm$ 1.23 ⁺
PDW (%)	15.7 $\pm$ 0.2	16.0 $\pm$ 0.4 ⁺	16.0 $\pm$ 0.2 ⁺	16.3 $\pm$ 0.2 ^{**}
ADP aggregation				
1 μ M	1/10 (10%)	0/9 (0%)	1/12 (8%)	3/7 (43%)
2 μ M	2/10 (20%)	2/9 (22%)	5/12 (42%)	1/7 (14%)
5 μ M	7/10 (70%)	7/9 (78%)	6/12 (50%)	3/7 (43%)
Fibrinogen (mg/dl)	290.5 $\pm$ 53.7	228.1 $\pm$ 52.1 ^{***}	304.8 $\pm$ 68.6 [*]	352.2 $\pm$ 137.2 [*]
Antithrombin III (%)	96.7 $\pm$ 14.2	96.6 $\pm$ 22.4	92.5 $\pm$ 10.3	84.6 $\pm$ 21.2 [*]
α_2 Plasmin inhibitor (%)	111.9 $\pm$ 16.9	104.5 $\pm$ 17.7	109.2 $\pm$ 15.3	95.5 $\pm$ 14.1 [*]
von Willebrand factor (%)	118.5 $\pm$ 37.9	132.0 $\pm$ 53.0 ^{**}	134.0 $\pm$ 33.4 ^{**}	138.0 $\pm$ 45.9 ^{**}

Each was statistical study against the zero group

+ p<0.10, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表 2 The relationship between diabetic control and coagulation factors

Control		Good (n=22)	Poor (n=28)	Brittle type (n=2)
Mean of duration (years)		13.2	12.4	11.5
Coagulation Factor	Platelet counts ($\times 10^4/\mu l$)	22.7 $\pm$ 4.0	26.4 $\pm$ 10.0	21.5
	MPD (μm^3)	9.9 $\pm$ 3.5	8.7 $\pm$ 0.9	9.1
	Platelet aggregation			
	ADP 1 μM	1/13 (8%)	4/25 (16%)	2/2 (100%)
	" 2 μM	2/13 (15%)	8/25 (32%)	0/2 (0%)
	" 5 μM	10/13 (77%)	13/25 (52%)	0/2 (0%)
	Fibrinogen (mg/dl)	262.0 $\pm$ 63.1	331.5 $\pm$ 95.4	357.0
Percentage of micro-angiopathy	α_2 Plasmin inhibitor (%)	118.5 $\pm$ 20.4	102.5 $\pm$ 23.1	96.5
	von Willebrand factor (%)	130.4 $\pm$ 53.0	146.4 $\pm$ 66.3	166.0
	Retinopathy (%)	71	68	50
	Nephropathy (%)	23	40	50
	Neuropathy (%)	19	60	50

* p<0.05 *** p<0.001

microangiopathy 合併群で、非合併群に比較し、有意に高値を示す。③凝血学的因子からみた microangiopathy の発症頻度、血小板数 $20 \times 10^4/\mu l$ 以下と以上の群では後者で ATⅢ 80% 以下かつ、 α_2 PI 120% 以上の群と、ATⅢ 80% 以上かつ α_2 PI 120% 以下の群では前者に triopathy 発症頻度が高く、FVIII:WF 140% 以下と以上の群では後者に神経症の発症頻度が高かった。④糖尿病の control 状況と凝血学的因子の関連(表 2)、control poor 群では、good 群に比較し、血小板数、Fbg、FVIII:WF 増加、凝集能の亢進を示し、易血栓形成状態にあると考えられた。これは Brittle 型でさらに著明であった。

III. 考 案

以上の検討から microangiopathy には、凝血学的に易血栓傾向が認められ、糖尿病 good control 群では、この傾向は軽度となる。今後糖尿病の control と、早期に血栓傾向を予知し予防する方法を確立することにより、microangiopathy の発症進展の防止が得られるもの

と考える。

文 献

- 1) Almér, L.O. et al: Endothelial factors in relation to peripheral circulation in diabetics. *Thromb. Res.*, **20**; 231~238, 1980.
- 2) Corbella, E. et al: Platelet aggregation and antithrombin III levels in diabetic children. *Haemostasis*, **8**; 30~37, 1979.
- 3) Hoshiyama, M.: The role of coagulation-fibrinolytic system in diabetic vascular complications Part I: Urine factor excretion in diabetics and its role in the intraglomerular coagulation. *Acta Haematol. Jpn.*, **43**; 715~722, 1980.
- 4) Davi, G. et al: Thromboxane B₂ formation and platelet sensitivity to prostacyclin in insulin-dependent and insulin-independent diabetics. *Thromb. Res.*, **26**; 359~370, 1982.
- 5) Rok, K. et al: Plasma levels of β -thromboglobulin and factor VIII-related antigen in diabetic children and adults. *Thromb.*

Res., **29**; 155~162, 1982.

- 6) Hashiyama, M.: The role of coagulation-fibrinolytic system in diabetic vascular complications. Part II: Involvement of coagula-

tion fibrinolytic system in diabetic vascular complications. Acta Haematol. Jpn., **43**; 723~729, 1980.

●細胞分化の正常と異常！

血液細胞の分化と増殖—基礎と臨床—

編集 自治医科大学学長 中尾喜久 自治医科大学教授 高久史磨
専門医21氏分担執筆

A 5 判 251頁 図126 表47 定価4,800円(〒200円)

血液細胞とその分化は近年における血液学の中で最も目覚ましい発展をとげた分野である。造血臓器では分化という過程が胎生期のみならず成体にも営まれ、現在医学の当面している重大な問題である「細胞の癌化」にも密接な関係をもっている。本書は今までの歴史的展望、世界の現況を概説し、わが国での第一線の優れた研究をまとめた良書である。

●内容：1. 幹細胞研究の歴史的展望，2. 骨髓増殖性疾患における幹細胞の変動，3. 小児血液疾患における造血幹細胞の動態，4. Erythropoietin研究の最近の進歩，5. 赤血球系細胞の分化，6. 造血幹細胞の増殖分化機構の異常としての白血病発症機構の実験的研究，7. 尿エリトロポエチンの免疫化学的研究，8. 造血幹細胞の増殖に及ぼす各種異種抗血清の影響，9. 無形成骨髓の造血回復機構—大動脈吻合パラボイオージスによる白血球分化の研究—，10. 造血の“場”の概念とその役割，11. 造血細胞のポリミジン代謝調節，12. 造血細胞のDNA合成の調節，13. T-リンパ球の分化，14. ヒトリンパ系細胞の分化と成熟—臨床例の検討からの考察—。