原 著

虚血性心疾患，孤立性心房細動および 糖尿病における凝血学的機能の検討

古井 宏彦* 鶴飼 雅彦* 岩瀬 三紀* 稲垣 春夫*
 鈴木 敏和** 上原 晋** 谷口 直樹** 小出 正文**
 横田 充弘** 山内 一信** 林 博史** 外畑 巖**
 斎藤 英彦**

A study on platelet function, blood coagulability
 and fibrinolytic activity in ischemic heart disease,
 lone atrial fibrillation and diabetes mellitus

Hirohiko FURUI*, Masahiko UKAI*, Mitsunori IWASE*,
 Haruo INAGAKI*, Toshikazu SUZUKI**, Susumu KAMIHARA**,
 Naoki TANIGUCHI**, Masafumi KOIDE**, Mitsuhiro YOKOTA**,
 Kazunobu YAMAUCHI**, Hiroshi HAYASHI**, Iwao SOTOBATA**
 and Hidehiko SAITO**

Key words: ischemic heart disease, lone atrial fibrillation, diabetes mellitus,
 β -thromoglobulin (β -TG), α 2-plasmin inhibitor (α 2-PI)

The purpose of this study is to evaluate the platelet function, blood coagulability and fibrinolytic activity in ischemic heart disease (IHD), lone atrial fibrillation (lone Af), diabetes mellitus (DM) and normal controls (Normal). Blood samples were obtained from the antecubital vein. Measurements were made for platelet counts in whole blood and platelet rich plasma (PRP), platelet sensitivity to ADP-aggregation and plasma concentrations of β -thromoglobulin (β -TG), fibrinogen (Fbg), antithrombin III (AT III), α 2-plasmin inhibitor (α 2-PI) and protein C.

Patients with DM showed a higher β -TG level than Normal (DM: 122.3 ± 68.3 ng/ml; Normal: 32.4 ± 10.8 ng/ml, $p < 0.001$) although there were no

* トヨタ病院循環器内科 [〒471 豊田市トヨタ町 601 番地], Department of Internal Medicine, Cardiovascular Section, Toyota Hospital, Toyota, Japan.

** 名古屋大学医学部第一内科 [〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65], The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

significant differences in platelet counts and sensitivity to ADP-aggregation. Patients with IHD showed higher levels of $\alpha 2$ -PI (IHD: 5.47 ± 0.83 mg/dl; Normal: 4.45 ± 0.68 mg/dl, $p < 0.01$) and Fbg (IHD: 402.3 ± 76.7 mg/dl; Normal: 310.5 ± 41.9 mg/dl, $p < 0.001$) compared with Normal. Lower levels of AT III were observed in lone Af and IHD than in Normal (lone Af: 24.1 ± 4.0 mg/dl, IHD: 25.3 ± 3.3 mg/dl, Normal: 27.5 ± 3.6 mg/dl; IHD vs Normal: $p < 0.05$, lone Af vs Normal: $p < 0.01$).

In conclusion, the hypercoagulable state observed in IHD, lone Af and DM may be related to a high incidence of thromboembolism in these diseases.

目 的

循環器関連領域の疾患には、血栓塞栓症との関連性の深い虚血性心疾患、心房細動および糖尿病などがあり、これらの疾患における凝血学的機能については興味をもたれる¹⁻⁵⁾。今回われわれは、虚血性心疾患患者 (IHD)、孤立性心房細動患者 (lone Af)、糖尿病患者 (DM) および健常者 (Normal) の4群において凝血学的機能の比較を行ない、いわゆる凝固亢進状態の血栓塞栓症発症への関与の可能性について検討した。

I. 対象および方法

対象は、糖尿病を合併しない平均年齢56.1歳の IHD 24名 (33歳~72歳)、基礎疾患を有しない平均年齢 50.4 歳の lone Af 20名 (31歳~69歳)、安定した空腹時血糖値を示す平均年齢 59.0 歳の DM 20名 (31歳~78歳) および平均年齢 51.7 歳の Normal 24名 (31歳~77歳) である。IHD の内訳は、安定した労作狭心症患者 7名、狭心症を有しない陳旧性心筋梗塞症患者 17名である。DM における治療法の内訳は、食事療法のみ 6名、経口血糖降下薬使用 7名および insulin 使用 7名であり、明らかな糖尿病性網膜症および肝・腎機能障害を有する症例は本研究の対象から除外した。検査施行2週間前より血液凝固および血小板機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与をすべて中止し、検査当日は安静空腹条件下で肘静脈より採血を行ない、凝血学的機能に関する諸指標を以下に述べる方法にて測定した。血漿 fibrinogen (Fbg),

antithrombin III (AT III) および $\alpha 2$ -plasmin inhibitor ($\alpha 2$ -PI) 濃度は Behring Laser-Nephrometer を用いて比濁法により測定した。全血および多血小板血漿 (PRP) 中の血小板数は Coulter 法により求めた。血小板凝集能は ADP を凝集惹起物質として用い、吸光度法により凝集曲線を描出し、凝集感受性を求めた。血漿 β -thromboglobulin (β -TG) 濃度は radioimmunoassay により測定し、血漿 protein C 量は enzymeimmunoassay により測定した。

各計測項目の平均値の差の検定には、paired t-test および unpaired t-test を用い、危険率 5 %以下を有意とした。

II. 結 果

本研究の結果を表1および表2に示す。IHD 群では Normal 群に比して Fbg 濃度 (IHD 群: 402.3 ± 76.7 mg/dl; Normal 群: 310.5 ± 41.9 mg/dl, $p < 0.001$) および $\alpha 2$ -PI 濃度 (IHD 群: 5.47 ± 0.83 mg/dl; Normal 群: 4.45 ± 0.68 mg/dl, $p < 0.01$) (図1) は高く、AT III 濃度 (IHD 群: 25.3 ± 3.3 mg/dl; Normal 群: 27.5 ± 3.6 mg/dl, $p < 0.05$) および PRP 中の血小板数 (IHD 群: $32.6 \pm 8.5 \times 10^4/\text{mm}^3$; Normal 群: $42.5 \pm 10.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, $p < 0.001$) は低かった。Lone Af 群では Normal 群に比して ATIII 濃度 (24.1 ± 4.0 mg/dl, $p < 0.01$) は低く、protein C 量 (lone Af 群: 88.3 ± 19.2 %; Normal 群: 113.0 ± 35.4 %) は低い傾向にあった。DM 群では Normal 群に比して β -TG 濃度 (DM 群: 122.3 ± 68.3 ng/ml; Normal 群: 32.4 ± 10.8 ng/ml, $p < 0.001$) (図2), Fbg

Table 1 Platelet function in Normal, IHD, lone Af and DM.
(Values are Means $\pm$ SDs)

	Platelet Counts in Whole Blood ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Platelet Counts in PRP ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Platelet Sensitivity	β -TG (ng/ml)
Normal	19.0 $\pm$ 4.1	42.5 $\pm$ 10.3	-1.73 $\pm$ 0.78	32.4 $\pm$ 10.8
IHD	17.2 $\pm$ 4.5	32.6 $\pm$ 8.5	-1.58 $\pm$ 0.82	41.1 $\pm$ 19.5
lone Af	—	41.2 $\pm$ 10.5	-1.70 $\pm$ 0.66	44.1 $\pm$ 27.9
DM	16.4 $\pm$ 4.4	26.0 $\pm$ 8.4	-1.35 $\pm$ 0.78	122.3 $\pm$ 68.3

+P<0.1, ***P<0.001

Table 2 Blood coagulability and fibrinolytic activity in Normal, IHD, lone Af and DM. (Values are Means $\pm$ SDs)

	Fbg(mg/dl)	ATIII(mg/dl)	α 2-PI(mg/dl)	ProteinC(%)
Normal	310.5 $\pm$ 41.9	27.5 $\pm$ 3.6	4.45 $\pm$ 0.68	113.0 $\pm$ 35.4
IHD	402.3 $\pm$ 76.7	25.3 $\pm$ 3.3	5.47 $\pm$ 0.83	102.6 $\pm$ 14.8
lone Af	312.3 $\pm$ 80.5	24.1 $\pm$ 4.0	4.08 $\pm$ 0.61	88.3 $\pm$ 19.2
DM	416.4 $\pm$ 73.8	26.0 $\pm$ 4.4	5.06 $\pm$ 0.55	107.6 $\pm$ 26.0

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

濃度 ($416.4 \pm 73.8 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$) および α 2-PI 濃度 ($5.06 \pm 0.55 \text{ mg/dL}$, $p < 0.05$) は高く, PRP 中の血小板数 ($26.0 \pm 8.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, $p < 0.001$) は低かった。

III. 考察および結論

Lone Af および DM を Normal と比較してみると, lone Af では Normal に比して ATIII 濃度が有意に低く, β -TG 濃度が高い傾向を示した。このような結果が得られた原因の一つとして, 正常な心房収縮の欠如に基づく心房内血流異常の関与が考えられる。DM では Normal に比して Fbg, α 2-PI および β -TG 濃度が有意に高く, 血小板数が少ない傾向を示した。こ

れらの所見は, DM が線溶能低下, 血小板および血液凝固機能の亢進による血栓形成準備状態にあるとする解釈に一致した。IHD は Normal に比して, Fbg および α 2-PI 濃度の有意な高値および ATIII 濃度の有意な低値を示し, 血液凝固亢進傾向にあることが示唆されたが, 血小板機能の有意な亢進は認められなかった。IHD における血液凝固および血小板機能については, 運動負荷試験での成績で報告済みであるが^{6,7)}, 特に血小板機能については報告に必ずしも一定の傾向がみられない。血栓症発症の引き金として血管内皮の変化が最も重要と考えられるが, IHD にみられた凝固促進因子の増加, 凝固阻止因子および線溶系因子の低下は易血栓

Fig. 1 Plasma α_2 -PI concentrations in Normal, DM, IHD and lone Af. (Values are Means $\pm$ SDs)

傾向を反映する重要な所見と思われた。ATIIIと並ぶ重要な血液凝固制御因子である protein C 量は⁸⁾、正常人の 30~50% に低下している先天性の protein C 欠損症患者においては多発性の血栓症を呈するとの報告があるが⁹⁾¹⁰⁾、本研究においては IHD, lone Af, DM および Normal の 4 群間に有意な差はなく、protein C の血栓塞栓形成に対する関与は少ないと考えられた。これらのことから、IHD, lone Af および DM 群は Normal 群に比して凝固亢進状態にあり、特に DM 群においては β -TG 高値で示されたように血小板活性化状態があり、IHD 群では α_2 -PI 値の高値にみられたように線溶活性の低いことが示された。IHD, lone Af および DM のそれぞれにみられた特異的な所見は、血栓塞栓症の高頻度発生と関連性があると考えられた。

謝辞：本研究にご協力いただいたトヨタ病院臨床検査科技師諸兄に感謝いたします。

Fig. 2 Plasma β -TG concentrations in Normal, DM, IHD and lone Af. (Values are Means $\pm$ SDs)

文 献

- 1) Fukuda, Y., Kuroiwa, Y., Okumiya, K., Kuroiwa, N., Ohshige, T., Tabuchi, H., Sanada, J., Takaoka, S., Minami, Y., Kataoka, H., Furukawa, S., Miyahara, K., Nakamura, K., Hashimoto, S.: Hypercoagulability in patients with mitral stenosis—from the viewpoint of the behavior of plasma antithrombin III and alpha 2-plasmin inhibitor-. Jpn. Circ. J., **44**; 867~874, 1980.
- 2) 谷口直樹, 山内一信, 外畑 巖, 他: 心房細動における β -thromboglobulin および platelet factor 4 値の検討. 呼吸と循環, **29**; 1347~1350, 1981.
- 3) 佐野忠弘, 山崎博男: 凝固亢進状態の検査学的診断. Pharma Medica, **1**; 809~815, 1983.
- 4) Haines, A.P., Howarth, D., North, W.R.S., Eva Goldenberg, Yvonne Stirling, Meade, T. W., Raftery, E.B., Millar Craig, M.W.: Haemostatic variable and the outcome of myocardial infarction. Thromb. Haemost., **50**; 800~803, 1983.
- 5) 古井宏彦, 谷口直樹, 山内一信, 外畑 巖, 斎藤英彦, 他: 糖尿病患者における elastase の脂質代謝および血小板・血液凝固機能に及ぼす影響. 血液と脈管, **16**; 520~523, 1985.
- 6) 古井宏彦, 谷口直樹, 山内一信, 外畑巖, 他: 等尺性運動負荷の血液凝固能および血小板機能に及ぼす影響—虚血性心疾患群と健常群との比較—. 血液と脈管, **14**; 38~40, 1983.
- 7) 古井宏彦, 谷口直樹, 山内一信, 外畑巖, 他:

トレッドミル運動負荷の血液凝固能および血小板機能に及ぼす影響—虚血性心疾患群と健康群との比較—。血液と脈管, **15**; 159~162, 1984.

8) 鈴木宏治: プロテインCおよびその関連物質 Medical Technology, **13**; 756~761, 1985.

9) Griffin, J.H., Evatt, B., Zimmerman, T.S., Kleiss, A.J.: Deficiency of protein C in con-

genital thrombotic disease. J. Clin. Invest., **68**; 1370~1373, 1981.

10) Broekmans, A.W., Veltkamp, J.J., Bertina, R.M.: Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families. N. Engl. J. Med., **309**; 340~344, 1983.

●内科と眼科の統合による成果!

糖尿病性網膜症

編集 東北大学内科教授 後藤由夫

琉球大学眼科教授 福田雅俊

専門医37氏分担執筆

A 5 判 355頁 図92 表86 原色10 定価7,800円(〒300円)

今世紀初頭、糖尿病は死の病気であったが、インスリンや抗生物質が発見されて、寿命は飛躍的に延長した。しかし、寿命の延長によって新たな問題が起こってきている。それは慢性合併症(眼・腎・神経障害など)である。とくに糖尿病性網膜症による失明は近年大きな問題となり、世界的に大規模な研究が進められている。ここに内科、眼科の専門医が従来の研究をまとめ、治療法、発症の防止法を一書に論じたのが本書である。

●内容: 第1章 糖尿病性網膜症の頻度, 第2章 網膜症患者にみられる病態, 第3章 内科的諸条件と網膜症の発生と進展, 第4章 糖尿病性網膜症の分類, 第5章 糖尿病性網膜症の診断と予後, 第6章 糖尿病性網膜症の発生病理, 第7章 眼局所状態と網膜症との関係, 第8章 糖尿病患者の網膜電図, 第9章 Diabetic maculopathy の実態について, 第10章 糖尿病の治療と網膜症, 第11章 糖尿病性網膜症の内科的治療, 第12章 糖尿病性網膜症による視覚障害者のリハビリテーション, 第13章 網膜光凝固療法による網膜症の治療。