糖尿病における尿中 γ -Carboxyglutamic acid と Vitamin K 依存性凝血因子について

上原総一郎* 後藤 勝博** 平山 亮夫*

Changes of plasma prothrombin, protein C and urinary γ -carboxyglutamic acid in diabetes mellitus

Soichiro UEHARA*, Katsuhiro GOTO**, Akio HIRAYAMA*

Key words: γ -carboxyglutamic acid, prothrombin,
protein C, vitamin K, diabetes mellitus

Plasma levels vitamin K dependent coagulation factors, for example, prothrombin and protein C and urinary γ -carboxyglutamic acid (γ -Gla) were measured in diabetes mellitus.

Concentration of prothrombin was determined by Echi carinatus-chromogenic method. (S-2238) and protein C was determined by ELISA.

Concentration of urinary γ -Gla was determined using HPLC by Kuwada, et. al.

Plasma samples were collected from 10 healthy normal adults, 30 patients with diabetes mellitus.

The results obtained were as follows.

Plasma prothrombin and protein C concentration were increased in diabetes mellitus and these two parameter were significantly correlated. Concentration of urinary γ -Gla were significantly increased in diabetes mellitus. A good correlation existed between plasma prothrombin and urinary γ -Gla among patients with diabetes mellitus. There was also a good correlation between plasma protein C and urinary γ -Gla in patients with diabetes mellitus. These results were suggested that vitamin K dependent coagulation factors indicated increase of hepatic protein synthesis and hyperfunction of vitamin K in liver of diabetes mellitus.

* 斗南病院内科 [〒060 札幌市中央区北1条西6丁目], Department of Internal Medicine, Tonan Hospital, Sapporo, Japan.

** 同 薬剤科, Department of Pharmacy, Tonan Hospital, Sapporo, Japan. 受付: 1987.1.7. 受理: 1987.9.21.

はじめに

Vitamin K (VK) は肝由来の凝血因子の合成過程での γ -carboxylation を行なうとされる^{1,2)}.

そこで血小板機能亢進や過凝固状態を示しやすい糖尿病での肝由来 VK 依存性凝血因子と尿中 γ -Carboxyglutamic acid (γ -Gla) を測定し、これらの関係を検討することとした。

I. 対象

健常者群10例に I 型糖尿病 6 例, II 型糖尿病 24 例, うち細小血管合併症群10例, 肝障害合併症群10例を含めた。

II. 方法

VK 依存性凝血因子の測定: 血漿 prothrombin の定量は Ecarin (Sigma) を検体に添加, 活性化し生じた Thrombin を S-2238 (Kabi) で比色定量した³⁾. 定量は Laurell 法(Hoechst) による値から算定した. 血漿 protein C は ELISA (BMY) により測定した。

血漿 antithrombin III (At-III) の測定は免疫拡散法 (Hoechst) によった。

尿中 γ -Carboxyglutamic acid の測定: 尿は 24 時間蓄尿を使用し Kuwada らの方法⁴⁾により

HPLC で測定し, 尿 Creatinine 値で補正した。

III. 成績

糖尿病における Vitamin K 依存性凝血因子: VK 依存性因子として prothrombin と Protein C を測定したところ, その成績は表 1 のように示された. すなわち, prothrombin や Protein C とは健常者群に比較し増加ないしは増加傾向を示した。

これを病態により検討すると肝障害合併群で低下を認めた. かつ細小血管合併症群は非血管合併症群より低値を示した。

さらに, これら prothrombin と Protein C 両者の相関を検討すると $r=0.725$ ($n=32$) と有意の相関を示した。

糖尿病における At-III は健常者群 28.2 ± 2.7 mg/dl ($n=14$) に対して I 型糖尿病群は 31.0 ± 6.2 mg/l ($n=8$) II 型糖尿病群 32.1 ± 5.1 mg/dl ($n=28$) と増加傾向を示した. 細小血管合併症群は 25.5 ± 5.8 mg/dl ($n=12$) で非合併症群 32.1 ± 3.5 mg/dl ($n=24$) との間に有意の差を示した。

糖尿病における尿中 γ -Gla: 糖尿病例での尿中 γ -Gla は表 1 に示されるように健常者群に比べ増加傾向を認めた. しかし肝障害合併群では有意の減少を示した⁵⁾.

Table 1 Plasma levels of prothrombin, Protein C and urinary levels of γ -Gla in normal subjects, patient with diabetes mellitus, patients with diabetic microangiopathy, and diabetic patients with liver damage.

	Normal subjects	Diabetes Mellitus (Type I)	Diabetes Mellitus (Type II)	DM without microangiopathy	DM with microangiopathy	DM with Liver diseases
Plasma Prothrombin (μ g/ml)	89.1 ± 5.8 (n=10)	89.1 ± 32.0 (n=7)	91.0 ± 21.9 (n=27)	92.4 ± 23.4 (n=24)	85.6 ± 27.6 (n=14)	$51.9 \pm 7.3^{**}$ (n=7)
Plasma Protein C (%)	98.9 ± 5.4 (n=10)	110.2 ± 19.8 (n=6)	$119.8 \pm 29.9^{*}$ (n=27)	$119.7 \pm 30.8^{*}$ (n=24)	94.4 ± 24.0 (n=14)	$61.0 \pm 23.4^{*}$ (n=9)
Urinary γ -Gla (nmol/mg·Cr)	61.1 ± 16.7 (n=10)	78.4 ± 37.7 (n=4)	79.2 ± 47.3 (n=22)	85.2 ± 45.7 (n=19)	58.9 ± 27.4 (n=11)	50.8 ± 15.8 (n=10)

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

Fig. 1 Correlation between urinary levels of γ -Gla and plasma levels of prothrombin in patients with diabetes mellitus.

かつ同時測定のプロトロンビン値と γ -Gla値との相関は図1に示す様に有意の相関を示した。

また Protein C とも $\gamma = 0.552$ ($n = 29$)とこれも有意の相関を認めた。

IV. 考 察

糖尿病での肝由来の VK 依存性凝血因子と VK 作用の反映と考えられる γ -Gla を測定したところ、いずれも増加および増加傾向を示し、かつ両者間に有意の相関を認めた。しかも肝障害群で減少し血管合併症群で低下傾向を示した。これらは糖尿病での肝の VK に作用亢進の結果、凝血因子の増加をきたすと思われ、本症の過凝固の背景⁶⁾に VK 作用亢進の存在が推定された。

文 献

- 1) Uotila, L. and Suttie, J.W.: Recent findings in understanding the biological function of vitamin K. *Med. Biol.*, **60**; 16~24, 1982.
- 2) Suttie, J.W.: The vitamin K-dependent carboxylase/epoxide (Ed. Diplock, A.T., Fat-soluble vitamins) 267~280, Heinemann, London, 1985.
- 3) Kornalik, F. and Blombäck, B.: Prothrombin activation induced by Ecarin. -a prothrombin converting enzyme from *Echis carinatus* venom. *Thromb. Res.*, **6**; 53~63, 1975.
- 4) Kuwada, M. and Katayama, K.: A high performance liquid chromatography method for simultaneous determination of γ -carboxyglu-

tamic acid and glutamic acid in protein, bone, urine. Anal. Biochem., **117**; 259~265, 1981.

- 5) 上原 総一郎, 後藤 勝博, 平山 亮夫: 肝疾患における prothrombin, protein C および尿中 γ -Carboxyglutamic acid の変動について. 血液と

脈管, **17**; 350~353, 1986.

- 6) DiMinno, G., Silver, M.J., Cerbone, A.M., et al.: Increased binding of fibrinogen to platelets in diabetes; The role of prostaglandins and thromboxane. Blood, **65**; 156~162, 1985.

●日常診療の落とし穴と安全性を示す!

小児の医療事故と救急処置

編集 日本大学小児科教授 馬場一雄 専門医50氏分担執筆
B5判 337頁 図52 表120 定価9,800円(〒350円)

日常の診療業務はいたるところに落とし穴の掘られている原野を進むようなものである。どんなに気をつけて歩いても、落とし穴に落ち込まないですむ保証はない。しかし、どこに落とし穴が隠されているか予め知っているのと知らないのとでは、安全の程度が全く異なる。本書は、小児の日常診療の場に隠されている落とし穴の位置と迂回路を示す羅針盤である。

●内容: [医療事故] 1.医療事故と医事紛争, 2.医療過誤の実態と責任の所在, 3.突然死の実態, 4.最近における医事紛争の問題点と小児科領域における診療事故死, 5.小児救急患者の実態, 6.過敏性体質, 7.臨床検査に伴う事故とその対策(その1), 8.臨床検査に伴う事故とその対策(その2), 9.注射に伴う事故とその対策, 10.輸血に伴う事故とその対策, 11.輸液に伴う事故とその対策, 12.交換輸血に伴う事故とその対策, 13.麻酔に伴う事故とその対策, 14.小児外科手術に伴う事故とその対策, 15.放射線照射に伴う障害とその対策, 16.看護に伴う事故とその対策, [救急処置] 1.急発症状と応急対策, 2.救急疾患と緊急治療, 3.救急医療。