シンポジウム 血栓症の病態生理と治療

2. 血栓症の病態, 診断

(1) 血栓症に対する血液レオロジー的アプローチ

特に糖尿病性血管障害を中心にして

東京慈恵会医科大学第三内科 磯貝行秀 斎藤宣彦

1. はじめに

血管壁と血液成分の相互作用が、諸種の血流条件下でいかなる効果を発揮するかは、血液レオロジーの観点より興味深く、血栓の病態生理を明らかにする上で重要な研究課題である。とくに、細小血管における循環障害および微小血栓形成は、臓器障害を惹起し諸種の臨床症状発現の原因となっている。

本研究では、糖尿病にみられる特異的細小血管病変の成因および進展阻止について、血液レオロジー的アプローチを試みた成績を示し、私共の考えを述べてみたい。

2. 方法と対象

1) 血液レオロジー的要因

a) 検討項目

(1) 血液粘度： Brookfield円錐—平板型回転粘度計を使用。37.0℃で測定、粘度の表示は、あらかじめヘマトクリット(Ht)別に設定した健常者平均値と実測値との比をもつて全血粘度指数(viscosity index)として表わした。37.0℃、115 sec⁻¹の粘度指数を用いた。

(2) 血漿粘度： 微量毛細管粘度計(0.5ml)を使用し、水に対する相対粘度(η_{rel})で表わした。

(3) 血小板粘着能： Salzman変法(安永)により、ガラスビーズ・カラム通過前後における全

血中の血小板数の変動より粘着能(血小板停滞率)を求めた。

(4) 血小板凝集能： Born-O'Brien法によつた。多血小板血漿(PRP)にADPを終濃度2 μ mol添加し凝集曲線を描き、最大凝集率を算出し指標とした。

(5) 血液凝固曲線： 既報の動的粘弾性測定装置を用い、Ca再加法により凝固を発動させ凝固曲線を記録した。凝固ゲルの最大動的弾性率(G'm)をもつて指標とした¹⁾。

(6) 血小板の細孔通過性(filterability)： Nucleopore membrane (pore size $\phi=3\mu$ m, poreの密度 $20\times 10^5/cm^2$)を用いた。血小板浮遊液(血小板数 $2\times 10^4/\mu$ lに調製した生食浮遊液)を0.123ml/minの速度で吸引し、薄膜の上下に生じた差圧変動を記録した²⁾。

b) 対象

健常者の29名(男14名, 女15名), 平均年齢40.9才, 糖尿病149名(男97名, 女52名), 平均年齢47.3才の計178名を被検対象とした。糖尿病群は、網膜病変の軽重によつて、DM-I群(網膜症なし), DM-II群(Scott病期分類I~II期)およびDM-III群(Scott病期III~VI)の3群に大別した。症例の多くは入院患者で空腹時血糖値の変動が少ない安定した病期に検査を行なつた。

Symposium on pathophysiology and treatment of thrombosis. 2. Pathophysiology and diagnosis of thrombosis.

(1) Hemorheological approach to the pathogenesis of thrombosis, with special reference for diabetic microangiopathy.

Yukihide ISOGAI and Nobuhiko SAITO, The Third Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo

2) 細小血管内血液流動の観察

眼結膜血管障害を落射型生体顕微鏡で観察撮影を行なった³⁾。血管内赤血球集合(intravascular erythrocyte aggregation, 以下IEAと略)の程度をもつて血液流動の障害の指標にした。IEAの程度は赤血球集合の認められた血管径の大きさよりGrade 0～3の4段階に分類した。対象、健常者13名および糖尿病63名であつた。

3) 人工臓器による血糖コントロールと血液レオロジー

人工臓器(artificial endocrine pancreas, 以下AEPと略)実施の対象は、主としてコントロール不良の糖尿病患者30名で、11名はmonitoringのみでAEPを作動させず対照群とした。すなわち、前者ではfeedback controlを行ない、食後の血糖上昇は150～160mg/dl付近に維持するようにした。使用したインスリン総量は平均70単位/日。一方補液量は生理的食塩600ml前後であつた。なお、ブドウ糖注入を必要とする低血糖症は認めなかつた⁴⁾。

4) 糖尿病患者における下肢血流分布

^{99m}Tc-microsphere albumin (以下^{99m}Tc-MAと略)大腿動脈注入法を用いて観察した。^{99m}Tc-MA

は直径約7～25 μ mの粒子を用い、下肢細小血管内で微小塞栓として捕捉せしめ、一方、短絡路を経て肺血管に至るシャント率を算出した。MA分布像は大視野ガンマカメラ(Siemens社, LFOV)にて撮影、全身の放射能に対する肺の放射能比率として算出しシャント率とした⁵⁾。本法を用い、足部壊疽を有する糖尿病9例にプロスタグランディンE₁(以下PGE₁)を動注し、シャント率を指標として検討した。

3. 成 績

1) 血液レオロジー的要因と糖尿病

ここでは、前述の血液粘度指数、血漿粘度、血小板粘着・凝集能、血漿フィブリノゲン量、G'mおよび血沈を一括したものを血液レオロジー的要因(hemorheological factors, HRFと略)と呼ぶことにする。

1)-a 糖尿病における血糖コントロールとHRF(図1)

空腹時血糖値を140mg/dl以下のグループ(94症例、平均血糖値106 $\pm$ 21mg/dl)、140～180mg/dlのグループ(30症例、平均血糖値150 $\pm$ 10mg/dl)、および180mg/dl以上のグループ(25症例、平均血糖値214 $\pm$ 33mg/dl)の3群に大別し、それぞれの

図1. 左図は糖尿病患者を空腹時血糖から3群にわけ、各種の血液レオロジー的要因を比較したもの、右図はFBG 110mg/dl以下の症例を糖尿病性網膜症の程度から3群にわけ(網膜症のないもの: DM-I, Scott IおよびII: DM-II, Scott III以上: DM-III)、血液レオロジー的要因を比較したもの

HRFを検討すると、血糖値の増加は、血漿粘度、G'mの増加と関連している成績を得た。他のHRFもほぼ同様の傾向が認められ、とくに血糖値<140mg/dlのグループと血糖値>140mg/dlのグループにおける比較では血小板凝集能を除く他のすべてのHRFの増加が後者で認められ、血糖コントロールの重要性が認められた。

つぎに、空腹時血糖値110mg/dl以下を示したstrict well controlの得られた症例について、網膜細小血管病変の重症度別にHRFの検討を行なった。網膜症を有しない群(DM-I群)と健常者のHRFとの比較では、血漿粘度と血小板粘着能を除いて、HRFは健常者のそれらと推計学的有意差が認められなくなっていた。類似の傾向として血糖コントロールの良い場合、網膜病変を有する群(DM-IIおよびDM-III群)においてもHRFの異常値は軽減を認めたものの、しかしながら、DM-III群(網膜症進行群、Scott III期以上)においては、血小板凝集能、血漿フィブリノゲン、G'mおよび血沈はなお有意の高値を示していた。したがって単に血糖コントロールのみでは細小血管病変進行例においてHRFの正常化は容易には得られないことが示唆された。

1)-b 血小板のfilterabilityについて

血小板のヌクレオポー薄膜通過性よりその変形

図2. 糖尿病患者血小板のfilterabilityを血小板のヌクレオポー薄膜通過性からみたもの、糖尿病群では血小板の変形能の低下が示された。

能をみると糖尿病群では、健常群に比し、血小板変形能低下を示した。この傾向は、ADP添加により、血小板の形状変化を惹起するとさらに著しくなった(図2)。

2) 血管内赤血球集合とHRF(図3, 左)

眼球結膜血管内にみられた赤血球集合(IEA)は、健常者ではすべてgrade 0~1に包含されていた(Grade 1は3名のみ)。

2)-a 血糖値とIEA: 空腹時血糖140mg/dl以下のグループと140mg/dl以上のグループで

図3. 左図は眼球結膜の血管内赤血球集合(IEA, gradeにより0~3の4段階に分類)の程度と血液レオロジー的要因との関係をみたもの、右図は人工臓器使用時にみられた血液レオロジー的要因の変動を示したもの

図4. 糖尿病性壊疽患者にProstaglandinE-1を1日20 μ g, 平均40日間持続的に大腿動脈内に注入すると, ^{99m}Tc -Microsphere Albumin動注法により測定された下肢動静脈シャント率の異常高値は著明に改善した。

IEAの程度を比較すると、血糖値の高いグループにおいてIEAのGrade 2～3を示す割合が大であったが、とくに有意差はみられなかった。

2)-b 網膜症病期とIEA: Scott病期の進行群では、Grade 2ないし3を示す割合が明らかに大であった。

2)-c 罹病期間とIEA: 罹病期間10年以上では、IEAの著しいものが明らかに多かつた。

3) 人工臓と血液レオロジー (図3, 右)

24時間にわたるAEPによる血糖コントロールを行なった前後で、HRFの変動を調べた。monitoringのみの群では、HRFの有意の変動はみられなかった。これに反し、feedback control群では、(1) 全血粘度、(2) 血漿粘度、(3) 血漿フィブリノゲンおよび(4) ヘマトクリットの項目で、AEP実施直前の数値に比し5～12%の有意の減少を認めた。

4) 下肢血流分布と動静脈シャント率

大腿動脈より ^{99m}Tc -MAを注入し、放射活性分布より下肢血流を検討すると、健常者では下肢の筋肉分布に一致し、かつ肺への分布が認められない、著者らのいう筋分布優位型(M型と称す)が認められた。シャント率は $1.74 \pm 0.66\%$ であった。これに対し、糖尿病群では、下肢表層への分布が高く、膝部や足部が明瞭に描出され、かつ、肺への分布が高いパターンで、皮膚優位型(D型と称

す)を示した。シャント率は $7.94 \pm 3.75\%$ で高値を示した。とくに糖尿病性壊疽を合併している症例ではすべてD型をとつた。

壊疽合併症例にPGE₁の持続動注法を施行すると、 ^{99m}Tc -MA分布パターンは、D型よりM型への移行を示し、同時にシャント率は著しい改善を示した(図4)。

5. 考 察

血栓形成の成因は、諸種疾患により相違するが、糖尿病の場合、慢性の物質代謝異常を基盤にして、高率に閉塞性血管合併症を発症してくる。とくに細小血管病変の出現は高率であり、罹病期間の長期に至る場合に著しい。細小血管病変は、網膜血管の蛍光眼底撮影法などにより、血管閉塞性変化が原因と考えられている。以上より、本研究では、糖尿病性細小血管症を微小血栓形成に主因をおくものと捉え、血液レオロジーの観点より検討を行なった。

血栓形成と密接な関連をもつHRFについてまず検討したが、健常者群に比し、糖尿病患者では、全血粘度、血漿粘度、血漿フィブリノゲン量、血小板機能およびG'mにおいて異常高値を示した。これらのHRFの異常は、糖尿病性細小血管症合併以前に、既に認められていることにより、HRFの異常が細小血管病変の発症に重大な関与をもつものと考えた。一方、HRFの異常は、血糖コントロールの不良なものに著しくなることより、糖尿病コントロールの重要性を示唆するものである。HRFの異常は、細小血管の血流に障害をもたらすことが考えられているので、眼球結膜血管の血流状態を生体顕微鏡をもつて観察した。細小血管内に赤血球集合を認め、血流がsluggishになった症例では、HRFの多くの項目に異常が認められた。一方、網膜症病期の進行したものでは、血糖コントロールを充分に行なつてもHRFの改善は少なく、かつ血流障害を示唆する赤血球集合が著しかつた。

DitzelおよびMoinatは、すでに球結膜血管のIEAを糖尿病で観察しているが、網膜症進展例および罹病期間の長いもので、IEAが著しいことを報告している⁶⁾。私共の成績は、糖尿病にみられた

HRFの異常と細小血管の血流状態を関連づけ、網膜病変の成因に一つの示唆を与えた点で意義が大きいと考えている。

最近、糖尿病の治療法の進歩は著しく、人工臓による血糖コントロールの正常化ならびに治療方針の決定がしばしば行なわれるようになった。本研究では、人工臓使用に起因したHRFの変動を検討した。興味があることは、24時間feedback controlを施行して、血糖の日内変動を全く正常化すること、HRFの異常が急速に改善を示したことである。注入されるインスリン量は70~80単位と大量になるが、門脈を経て充分量のインスリンが肝に供給されるほか、各組織レベルにおける代謝異常の是正がHRFの改善に大きく関与していると考えている。Drouinら⁷⁾、Voisinら⁸⁾も人工臓使用と血液レオロジー因子の改善を認める報告を行なっている。いずれにしても、HRF改善の機序に関しては不明の点が多いので今後の検討を要しよう。

最後に^{99m}Tc-MAを用い、下肢の微小循環を検討し、糖尿病性壊疽の成因を求めた。糖尿病では、下肢血流分布の異常が認められ、健常人と相違して皮膚優位型をとり、動静脈シャントを介して、肺へMA粉子が流出していくことが分かった。一種のsteal現象であるが、自律神経機能異常との関連がまず考えられる。シャントの増大による組織灌流のための有効血流の大きな減少が糖尿病性壊疽発生の一つの重大な要因になっていることが示唆された。PGE₁の使用は、シャント率を低下させ、血流分布パターンは正常化せしめることが認められたが、壊疽の治癒と一致しており、血流改善が壊疽の治療に大きく関与していることが示されたものと考えている。

6. 結 論

- 1) 糖尿病では血管障害出現以前から、血液レオロジー異常が認められた。
- 2) 細小血管内赤血球集合の著しいものは、血液異常を伴っており、かつ細小血管病変の進行例に

認められた。

- 3) 人工臓による血糖調節の正常化を計るとレオロジー的に改善をみた。
- 4) 糖尿病性壊疽を認める症例では、皮膚動静脈シャント血流が増加を示した。PGE₁の動注はシャント率を低下させた。

以上、糖尿病における血液レオロジー異常の意義を提示し、人工臓による血糖コントロールの正常化とHRFの改善および^{99m}Tc-MAによる下肢血流分布とシャント率について糖尿病の特徴を明らかにした。

共同研究者 東京慈恵会医科大学第三内科 島田孝夫、横瀬琢男、秋山雅昭

文 献

- 1) Isogai Y, et al: Dynamic viscoelasticity of blood during clotting in health and disease. *Biorheology* 10: 411, 1973.
- 2) 磯貝行秀, 他: 糖尿病における血液の粘弾性ならびに赤血球および血小板の変形能について. 日本バイオレオロジー学会論文集 6: 198, 1983.
- 3) 磯貝行秀, 他: 血液凝固のレオロジー的研究 (4) —sludgingと細小血管病変について. 血液と脈管 8: 529, 1977.
- 4) 秋山雅昭: 糖尿病性細小血管症の成因に関する血液レオロジー的研究—とくに人工臓の臨床応用下における血液レオロジー的諸因子の変動について. 慈恵医大誌 98: 790, 1983.
- 5) 島田孝夫: 糖尿病性壊疽の発症機序に関する研究. 慈恵医大誌 99: 747, 1984.
- 6) Ditzel J and Moinat P: Changes in serum proteins, lipoproteins and protein-bound carbohydrates in relation to pathogenetic alteration in the microcirculation of diabetic patients. *J Lab Clin Med* 54: 843, 1959.
- 7) Drouin P, et al: Study of blood viscosity and erythrocyte parameters in diabetic patients using an artificial pancreas. *Scand J Clin Lab Invest* 41(Suppl 156): 165, 1981.
- 8) Voisin P, et al: Influence du controle metabolique sur la viscosite sanguine et l'activite plaquettaire chez les diabetiques insulinodependants. *Nouv Rev Fr Hematol* 24: 187, 1983.