

糖尿病性網膜症における赤血球凝集能 (図2, 表1)

宮下 公男*・棚橋 紀夫**・秋谷 忍*** (*足利赤十字病院眼科
**足利赤十字病院内科
***慶大眼科)

Red Blood Cell Aggregability in Diabetic Retinopathy

Kimio Miyashita, Norio Tanahashi* and Shinobu Akiya**

Department of Ophthalmology, Ashikaga Red-Cross Hospital

*Department of Internal Medicine, Ashikaga Red Cross Hospital

**Department of Ophthalmology, Keio University, School of Medicine

要 約

糖尿病性網膜症患者の赤血球凝集能(RBC-A)を光透過性を利用した簡便な全血赤血球アグレゴメーターを用い検討した。RBC-Aは単純性網膜症を伴う群(SDR):32名では $0.140 \pm 0.024/\text{sec}$, 増殖性網膜症を伴う群(PDR):15名では $0.169 \pm 0.026/\text{sec}$, 網膜症を伴わない群(NDR):52名では $0.147 \pm 0.028/\text{sec}$ であった。対照の健常成人:47名では $0.122 \pm 0.026/\text{sec}$ であり, NDRでもRBC-Aは有意に亢進していた($p < 0.01$)。SDRはNDRと有意差を認めなかったが, PDRはNDR, SDRに比し有意にRBC-Aが亢進していた($p < 0.05$, $p < 0.01$)。すなわち増殖性変化を生ずる段階になると, 赤血球凝集の亢進を始めとする血液レオロジー異常がその微小循環障害に関与していると考えられた。他の血液諸因子の検討からは, フィブリノーゲン増加, アルブミン減少, グロブリン増加がRBC-Aの亢進に関与していると思われた。(日眼 92:1166-1170, 1988)

キーワード: 糖尿病性網膜症, 赤血球凝集能, 全血赤血球アグレゴメーター

Abstract

Blood samples from patients with diabetes mellitus were studied in terms of red blood cell aggregability (RBC-A). The whole-blood red blood cell aggregometer introduced by Tomita et al. was used (Am. J. Physiol. 251: H1205-H1211, 1986). RBC-A was $0.147 \pm 0.028/\text{sec}$ for diabetic patients without retinopathy (52 subjects), $0.140 \pm 0.024/\text{sec}$ for diabetic patients with background retinopathy (32 subjects), $0.169 \pm 0.026/\text{sec}$ for diabetic patients with proliferative retinopathy (15 subjects), and $0.122 \pm 0.026/\text{sec}$ for control (47 subjects) respectively. RBC-A was increased in diabetics compared with the control, and was more so in diabetics with proliferative retinopathy. Increase of fibrinogen, decrease of albumin, and increase of globulin may be related to the higher value of RBC-A in diabetic patients. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1166-1170, 1988)

Key words: Diabetic retinopathy, Red blood cell aggregability, Whole-blood red blood cell aggregometer

I 緒 言

糖尿病の重要な合併症のひとつに血管障害があり,

その微小循環障害には血液レオロジーの異常も関与していると考えられている¹⁾。赤血球凝集は低流速状態における各臓器の微小循環障害に影響をおよぼす重要

別刷請求先: 326 足利市本城3-2100 足利赤十字病院眼科 宮下 公男 (昭和63年3月1日受付)

Reprint requests to: Kimio Miyashita, M.D. Department of Ophthalmology, Ashikaga Red-Cross Hospital, 3-2100 Honjho Ashikaga-shi 326

(Accepted for publication March 1, 1988)

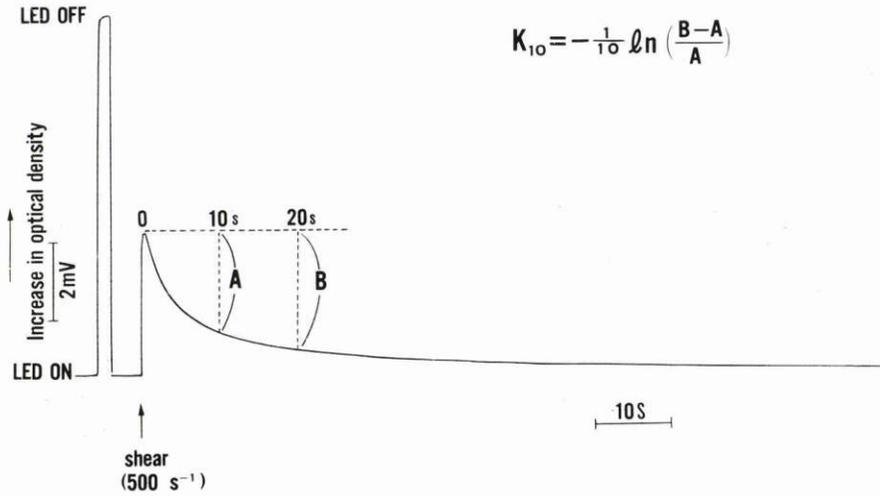


図1 赤血球アグレゴグラム

縦軸は血液の optical density, 横軸は時間. 矢印の部位で流速 (『ずり』, shear) を与えると赤血球の拡散のため optical density は増加, 流速の低止とともに optical density は漸減し基線に戻る. この下降減衰曲線の指数関数の定数 (K_{10}) を右上段の式より計算し, 赤血球凝集能の指標とした (文献12) より引用).

なレオロジー因子の1つであるが, 糖尿病性網膜症における赤血球凝集能 (RBC-A) の検討はいまだに十分であるとはいえない. すなわち従来の報告^{2)~8)}の多くは生体顕微鏡による眼球結膜の観察やレオスコープを用いての RBC-A の測定であり, 臨床的に使用するには必ずしも適してはいないと思われる. また, 代表的な微小循環障害である網膜症と RBC-A との関連についても一定の見解は得られていない.

すでに著者の一人である棚橋らは, 光透過性を利用した簡便な全血赤血球アグレゴメーターを開発し, 糖尿病患者では健常人に比し RBC-A が亢進している事を報告¹⁰⁾した. 今回は糖尿病性網膜症の有無およびその程度と RBC-A の関係について検討を加えた. また RBC-A に影響する因子としては赤血球膜の荷電と血液諸因子が考えられており, 後者についてはアルブミンの減少, グロブリンの増加, フィブリノーゲンの増加が RBC-A 亢進をおこすといわれているが¹¹⁾¹²⁾, 今回これらの血液諸因子についても検討を加えた.

II 対 象

昭和61年 4月から62年 6月に足利足利赤十字病院を受診した糖尿病患者99人を対象とし, 以下のように3つの群に分けた. (1) 網膜症を伴っていない例 (NDR) 52名を I 群, (2) 単純性網膜症を伴っている例 (SDR)

32名を II 群, (3) 増殖性網膜症を伴っている例 (PDR) 15名を III 群とした. 網膜症の有無は散瞳後の直像および倒像検眼鏡で判定し, 検眼的検査にて増殖性変化が疑われた例には全例に蛍光眼底検査を施行して増殖性網膜症の有無を判定した. 対照は健常成人47名とした.

平均年齢は I 群で 59.0 ± 14.6 歳, II 群で 60.3 ± 12.4 歳, III 群で 51.5 ± 13.2 歳, 対象で 59.4 ± 5.9 歳であった. 平均年齢は I 群, II 群, 対照では有意差はなく, III 群が他群より有意に低かった ($p < 0.05$).

III 方 法

早朝空腹時に被検者の肘静脈より約10cc 採血し, 一部は末梢血検査・総蛋白・蛋白分画・フィブリノーゲンの測定用とし, 一部は全血赤血球アグレゴメーターによる RBC-A 測定用 (EDTA 付加) とした.

RBC-A の測定には Tomita ら⁹⁾の全血赤血球アグレゴメーターを使用した. 透明ビニール管に EDTA 加全血をいれ, 赤外線ビーム発光ダイオードとシリコンフォトダイオードからなる超小型デンストメーターヘッドにより血液の透過光を連続記録しつつ, その血液に流速 (『ずり』, shear) を与えると赤血球アグレゴグラム (図1)¹²⁾が得られる. RBC-A の指標としてこの赤血球アグレゴグラムの下降減衰曲線の指数関数の定数を用いた.

IV 結 果

RBC-Aの結果を図2に示す。RBC-Aは対象で $0.122 \pm 0.026/\text{sec}$ 、I群では $0.147 \pm 0.028/\text{sec}$ 、II群では 0.140 ± 0.024 、III群では $0.169 \pm 0.026/\text{sec}$ であった。対象に比してI群、II群、III群ともに有意にRBC-Aが亢進していた(それぞれ $p < 0.01$)。I群とII群には有意差はみられず、I群、II群に比しIII群はさらにRBC-Aが有意に亢進していた(それぞれ $p < 0.05$, 0.01)。

空腹時血糖は対照で $83.0 \pm 9.5\text{g/dl}$ 、I群で 153.6 ± 50.4 、II群で 150.7 ± 69.8 、III群で 180.5 ± 55.3 であり、対照に比しI群、II群、III群とも有意に高値であった($p < 0.001$)。しかしI群、II群、III群の間には有意差は認められなかった。

HbA1cは対象の一部でのみ測定し、I群のうち32名で $8.46 \pm 1.83\text{mg/dl}$ 、II群のうち17名で 9.55 ± 2.40 、III群のうち6名で 9.95 ± 3.84 でありそれぞれ有意差は認

表1 各群の血液諸因子の比較

RBC-Aの変化に関与する可能性のある因子としては、アルブミンの減少、グロブリンの増加、A/G比の減少などが考えられた。

	CONTROL	I	II	III
% Hematocrit	43.14 ± 3.65	41.19 ± 5.16	39.75 ± 4.89	37.98 ± 4.95
$\times 10^4/\text{cmm}$ Platelet	22.83 ± 0.40	21.75 ± 5.95	23.47 ± 9.07	22.16 ± 7.38
g/dl Total Protein	7.03 ± 0.40	7.21 ± 0.56	7.03 ± 0.57	6.77 ± 0.79
g/dl Albumin	4.42 ± 0.22	4.45 ± 0.43	4.33 ± 0.44	3.83 ± 0.85
g/dl Globulin	2.61 ± 0.28	2.73 ± 0.39	2.70 ± 0.33	2.94 ± 0.33
A/G	1.71 ± 0.18	1.66 ± 0.25	1.62 ± 0.25	1.32 ± 0.34
mg/dl Fibrinogen	299.4 ± 43.5	308.5 ± 77.9	328.1 ± 72.2	366.8 ± 94.3

†: $P < 0.1$
 *: $P < 0.05$
 **: $P < 0.01$
 ***: $P < 0.001$

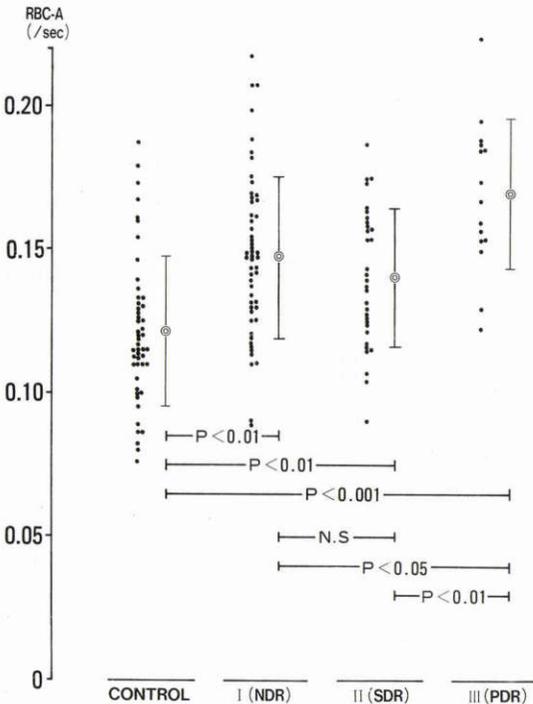


図2 各群の赤血球凝集能

対照に比し、NDR群(I群)でもRBC-Aの亢進がみられた。SPR群(II群)はI群と有意差は認められなかったがPDR群(III群)ではさらにRBC-Aの亢進が認められた。

められなかった。

同時に採血した血液諸因子では(表1)、ヘマトクリットは対象に比しI群、II群、III群とも有意に低下しており(それぞれ $p < 0.05$, 0.01 , 0.01)、またI群に比しIII群で有意な低下がみられた($p < 0.01$)。しかし一般にヘマトクリットの低下はRBC-Aに影響¹²⁾しないか低下¹³⁾を生じるので、このヘマトクリットの変化はRBC-Aとの関連では意味のある変化とはいえなかった。

血小板数は4群の間に有意差はなかった。

総蛋白はI群とIII群の間でIII群に有意な低下を認めた($p < 0.05$)。アルブミンはIII群において対照、I群、II群のすべてに比して有意な低下が認められた(それぞれ $p < 0.05$)。グロブリンはIII群で対象、II群に対して有意に増加していることが認められ($p < 0.001$ および $p < 0.05$)、I群に対しても増加している傾向が認められた。またI群も対照に比し増加している傾向があった。

α 、 β 、 γ -グロブリンでは、各群に有意差は認められなかった。

A/G比は、III群が他群に比して有意に低下していた($p < 0.01$)。I群とII群には有意差はみられなかったが、I群、II群はともに対照に比し低下している傾向があった。

フィブリノーゲンは対象に比してII群、III群で有意

な増加 ($p < 0.01$) が認められた。

V 考 按

糖尿病におけるレオロジー的異常としては血小板機能¹⁴⁾、線溶系¹⁵⁾、赤血球変形能¹⁶⁾、赤血球粘着能¹⁷⁾、血液粘度¹⁸⁾などの異常が指摘されている。しかし、糖尿病患者におけるRBC-Aについては、網膜症のない時点でもすでにRBC-Aが亢進しているとの報告^{2)4)~8)}が多いものの、網膜症との関連については一定の見解はない。

Ditzel ら²⁾は生体顕微鏡による結膜血管床における血管内赤血球凝集の観察から、NDR、SDR、PDRの各段階でRBC-Aが段々亢進するとしている。Isogai ら³⁾は生体顕微鏡による結膜の観察よりScott 0~IIに比し、Scott III~VではRBC-Aが亢進していたとしている。またSaton ら⁴⁾はレオコープでPDRにおけるRBC-Aの亢進を指摘しているが、Schmid-Schoenbein ら⁵⁾はレオスコープを用いた観察でPDRではNDR、SDRに比してRBC-Aの亢進はなかったとしている。Tillmann ら⁶⁾は網膜症の発症には赤血球変形能よりRBC-Aが関連していたとしている。

これらのうち、生体顕微鏡によるRBC-Aの判定は結膜血管床をビデオを使用して観察してスラッジのみられた最小の血管径によるグレーディングを行うものであり、必ずしも定量的とはいえない。またレオスコープは高価であり測定が煩雑である。したがってこれらはいずれも臨床上ルチーンには使用しえないと思われる。また、レオスコープは測定の際の赤血球の拡散に回転による遠心力を用いており生理的ではない。今回使用したチューブ内の全血に『ずり (shear)』を与えて赤血球を拡散させる方法の方がより生理的であると思われる。すなわち著者らの用いた全血アグロメーターはより定量的、または生理的、かつ簡便に測定でき、臨床での使用に耐えるものと考えられる。

今回の結果から糖尿病患者におけるRBC-Aは健康人に比し有意に亢進していたが、SDRの段階ではNDRとの間に有意差は認められなかった。このことから、まずNDRとSDRにおける微小循環障害の程度の差に、RBC-Aの亢進の関与が少ないことを示していると考えられる。SDRのように微小循環障害の重篤でない段階ではレオロジー的にはNDRとそれほど差がない可能性がある。次に、NDRとSDRで差がなかったのは検眼鏡の検査によるNDRとSDRの分類自体に問題があったともいえる。すなわち、検眼鏡的

観察ではきわめて軽度の網膜症は見逃しうる可能性があり、NDRとSDRの区別はある程度の不明瞭さを含まざるを得ないからである。

また、PDRの段階にはRBC-Aはさらに亢進していることが明らかになった。PDRでは他群に比して平均年齢が若かった。しかし一般にRBC-Aは年齢の高いほど亢進している¹⁹⁾ためPDRにおけるRBC-Aの亢進にこの平均年齢の差の関与はないと考えられる。すなわち、増殖性変化を生じた段階になると、その微小循環障害にはRBC-Aの亢進が関与しているという可能性が考えられた。このことより将来的にはRBC-Aの測定により増殖性変化、ないしはその原因である無血管野の形成を予見しうる可能性もありうるのではないかと思われる。

糖尿病における血液異常としては、フィブリノーゲンの増加、A/G比の低下、グロブリンの増加⁴⁾、リポ蛋白質の増加²⁾などの報告がある。今回検討したPDRにおけるRBC-Aの亢進に関与している可能性のある血液因子についてはフィブリノーゲンの増加、アルブミンの減少、グロブリンの増加が考えられた。現在、糖尿病における血管障害の評価は主に網膜の検眼鏡的観察によっているが、微小循環障害の評価という意味で全血赤血球アグロメーターによるRBC-Aの測定は糖尿病をコントロールする上で、臨床上ルチーンに検査を行いうる新しいパラメーターになりうるのではないかと思われる。

VI 結 語

1) 全血アグロメーターを用いて糖尿病性網膜症と赤血球凝集能の関係を検討した。

2) 健康人に比し網膜症の程度が進行するにつれ赤血球凝集能の亢進がみられ、それにはフィブリノーゲンの増加、A/G比の低下などの血漿蛋白の異常の関与が考えられた。

本論の要旨は第6回国際眼研究会議日本部会にて発表した。

文 献

- 1) 磯貝行秀: 糖尿病の血液レオロジー、網膜症との関連。眼科 29: 319-326, 1987.
- 2) Ditzel J, Moinat P: Changes in serum proteins, lipoproteins, and protein-bound carbohydrates in relation to pathologic alterations in the microcirculation of diabetic subjects. J Lab Clin Med 54: 843-859, 1959.
- 3) Isogai Y, Mochizuki K, Yokose T, et al:

- Intravascular erythrocyte aggregation and hemorheological abnormalities in diabetes. *Biblhca Anst* 20: 161—165, 1981.
- 4) **Sato M, Imaizumi K, Bessho T, et al:** Increased erythrocyte aggregation in diabetes mellitus and its relationship to glycosylated hemoglobin and retinopathy. *Diabetologia* 27: 517—521, 1984.
 - 5) **Schmid-Schönbein H, Volger E:** Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes* 25(Suppl): 897—902, 1976.
 - 6) **Tillmann W, Lakomek M, Heidemann P, et al:** Aggregate formation of erythrocytes and diabetic retinopathy in children, adolescents, and adults with diabetes mellitus (type I). *Klin Woch* 62: 1136—1139, 1984.
 - 7) 久良木徳仁, 吉本弘志, 松山秀一: 眼球結膜微小循環動態の観察—糖尿病患者と正常者との比較. *Therap Res* 5: 681—683, 1986.
 - 8) **Benis AM, Lacoste J:** Study of erythrocyte aggregation by blood viscosity at low shear rates using a balance method. *Circ Res* 22: 29—41, 1968.
 - 9) **Tomita M, Gotoh F, Tanahashi N, et al:** Whole-blood red blood cell aggregometer for human and feline blood. *Am J Physiol* 251: 1205—1211, 1986.
 - 10) 棚橋紀夫, 後藤文男, 富田 稔他: 糖尿病患者における赤血球 aggregation rate について. *脈管学* 26: 933, 1986.
 - 11) **Yamamoto M:** Effects offibrinogen, globulin, albumin and hematocrit on the kinetics of erythrocyte aggregation in man. *Angiol* 37: 663—671, 1986.
 - 12) 棚橋紀夫, 後藤文男, 富田 稔他: 赤血球 aggregation rate と血液諸因子との関連. *日本バイオレオロジー学会論文集*, 215—218, 1986.
 - 13) **Chien S, Usami S, Taylor HM, et al:** Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rate. *J Appl Physiol* 21: 81—87, 1966.
 - 14) **Sagel J, Cowell JA, Crok L, et al:** Increased platelet aggregatin in erly diabetes mellitus. *Am Int Med* 82: 733—738, 1975.
 - 15) 竹内蓉子, 福田雅俊, 武尾喜久代他: 糖尿病性網膜症の経過と線溶系の動きと関連についての研究. *日眼* 74: 151—167, 1970.
 - 16) **McMillan DE, Utterback NG, Puma JL:** Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 27: 895—901, 1978.
 - 17) **Wautier JL, LeBlanc H, Wautier MP, et al:** Erythrocyte adhesion to cultured endothelium and glycemic control in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologica* 29: 151—155, 1986.
 - 18) **Bode WA, Fonk T, Veen EA, et al:** Blood viscosity in diabetic retinopathy. *Neth J Med* 28: 449—453, 0000.
 - 19) 棚橋紀夫, 富田 稔, 後藤文男: 赤血球 aggregation rate の基礎的研究—年齢変化について—. *脈管学* 27: 1041, 1987.