

糖尿病性網膜症の増悪因子について

—糖尿病性網膜症と血小板機能—(図4, 表5)

滝川 泰・藤原 久子(川崎医科大学附属川崎病院眼科)

Platelet Activity as an Etiological Factor of Diabetic Retinopathy

Yasushi Takigawa and Hisako Fujiwara

Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School

要 約

糖尿病性網膜症の増悪因子は種々のものが考えられているが、今回は血液のなかでも血小板凝集能及び血小板粘着能に注目し、糖尿病性網膜症の進行との関係及び糖尿病罹患期間との関係を調べた。血小板凝集能は透過比濁法を用いて凝集曲線を描き、その波形によりⅠ型～Ⅲ型に分類した。血小板粘着能については、ガラスビーズ法を用いて測定した。対象患者は現在、抗血小板療法を行っていない糖尿病患者37名とした。内訳は男性11名、女性26名で、平均年齢は64.8歳、糖尿病の平均罹患期間は12.4年であった。網膜症を単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症に分類し、血小板凝集能、血小板粘着能との関係を調べ、以下の結果を得た。1) 血小板凝集能は糖尿病性網膜症が増悪するにつれ、明らかに亢進していることがわかった。2) 血小板凝集能は糖尿病罹患期間が長くなるほど亢進していることがわかった。3) 血小板粘着能と糖尿病性網膜症との間には、一定の相関関係は認められなかった。以上のことより、血小板凝集能の亢進は糖尿病性網膜症の増悪因子の一つとして入れてよいと考えられた。(日眼 92:1375—1379, 1988)

キーワード：糖尿病性網膜症、血小板凝固能、血小板凝集能

Abstract

Many factors contribute to the aggravation of diabetic retinopathy. We investigated the correlation between the aggregation and adhesion rate of the platelet and the severity of the diabetic retinopathy. The patients consisted of 11 males and 26 females. The average age was 64.8 years and the average period they suffered from diabetes was 12.4 years. Platelet aggregation rate increased as the diabetic retinopathy got worse and as the history of diabetes increased. Platelet adhesion rate did not correlate with the severity of retinopathy. It was therefore considered that platelet aggregation activity is important as an etiological factor of diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1375—1379, 1988)

Key words: Diabetic retinopathy, Platelet aggregation rate, Platelet adhesion rate

I 緒 言

糖尿病人口が増加している現在、その重大な合併症の一つである糖尿病性網膜症の発生、進行因子を知る

ことは重要である。従来よりその因子として種々のものが考えられている。糖尿病罹患期間、糖尿病のコントロールの状態、血糖値、ヘモグロビンA_{1c}、HDL-cholesterol、感染症の合併、肝・腎疾患などの合併な

別刷請求先：700 岡山市中山下2-1-80 川崎医科大学附属川崎病院眼科 藤原 久子(昭和63年4月14日受付)

Reprint requests to: Hisako Fujiwara, M.D. Dept. of Ophthalmol. Kawasaki Medical School

2-1-80 Nakasange Okayama City, 700 Japan

(Accepted for Publication April 14, 1988)

どがあげられている。しかし糖尿病は全身症であり、これらの種々の因子は決して単一におこるものではなく、複雑にからみあっておこると考えられるため、はっきりと因子を決定することは非常に困難と思われる。また、糖尿病の発症時期やそれまでのコントロールの状態などもあいまいで不明瞭なものが多く、しかも同じような条件下でも例外的な症例も少なからず経験し、一層混乱することがある。

今回、我々は、血液成分のうち血管床閉塞に関わると考えられる血小板の機能としての血小板凝集能、血小板粘着能に着目し、糖尿病性網膜症の増悪因子の一つのパラメーターとなる結果を得ることができたので報告する。

II 材料および方法

1986年11月から1987年10月までに川崎医科大学附属川崎病院眼科を受診し、糖尿病性網膜症の診断を受けた患者37名を対象とした。なお、現在および当時点において抗血小板療法を受けている患者は対象から除外

表1 1 μ M ADP 添加後の血小板凝集曲線

- | |
|---------------------------------|
| I 型：一次凝集のみを呈するもの |
| II 型：二次凝集を呈するもののうち二相性曲線を示すもの |
| III 型：二次凝集を呈するもののうち二相性曲線を認めないもの |

した。内訳は男性11名、女性26名で年齢は39歳～79歳、平均年齢は64.8歳、糖尿病罹患期間は1年～35年で平均罹患期間は12.4年であった。

上記患者群に対し、まずフルオレッセイン静脈注射による蛍光眼底写真をとり、その進行度より、単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症の3型に分類した。次に各々の患者より得た空腹時の新鮮血液を材料とし、血小板凝集能および血小板粘着能を測定した。血小板凝集能は二光パイエンス NBS HEMA TRACER VI を使用し、ADP を添加した場合の血小板凝集能曲線を描いた。ADP の濃度は0.5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, 4 μ M と4種類添加したが、今回の血小板凝集能曲線の判定には1 μ M のものを使用した。そしてその曲線をI型、II型、III型に分類した(表1)。即ち、1 μ M ADP 添加後の血小板凝集能曲線において、一次凝集のみを示すものをI型(図1)、二次凝集を認めるもののうち二相性を示すものをII型(図2)、二次凝集を認めるもののうち二相性を示さないものをIII型(図3)とした。血小板粘着能はガラスビーズ法を用いて測定し、その数値より25%以下、26%～34%(正常範囲)、35%～50%、50%以上の4つに分類した。

III 結 果

糖尿病性網膜症患者を蛍光眼底写真より病型分類したところ、37名のうち単純網膜症が16名、増殖前網膜症が14名、増殖網膜症が7名であった。次いで、今述

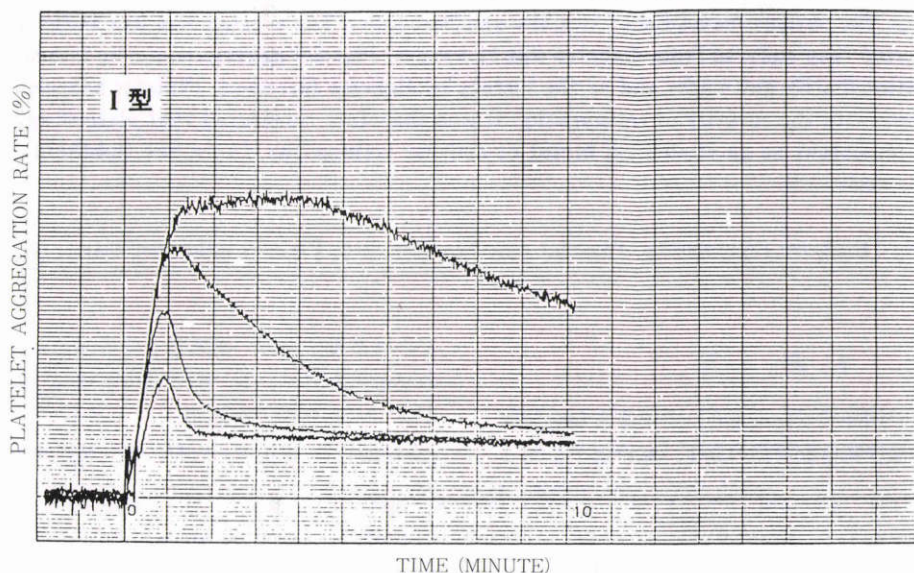


図 1

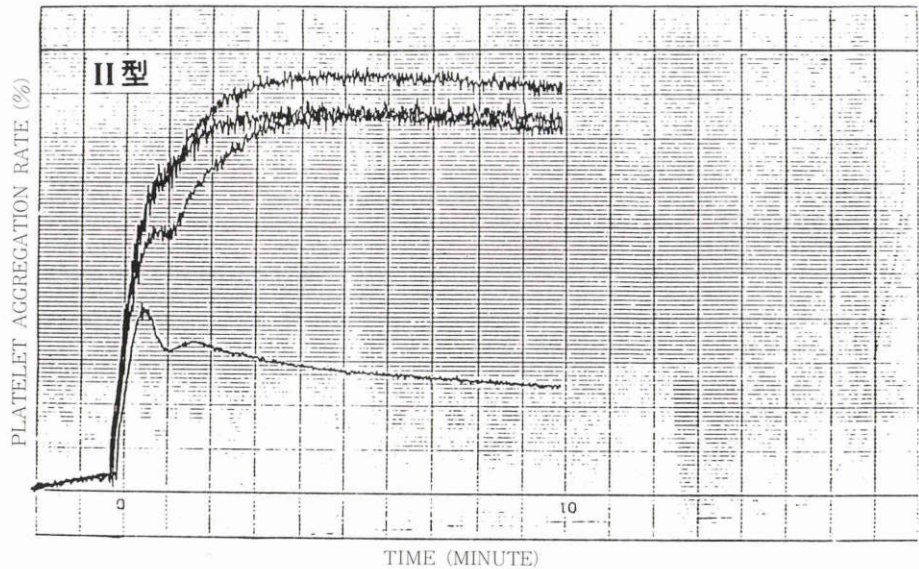


図 2

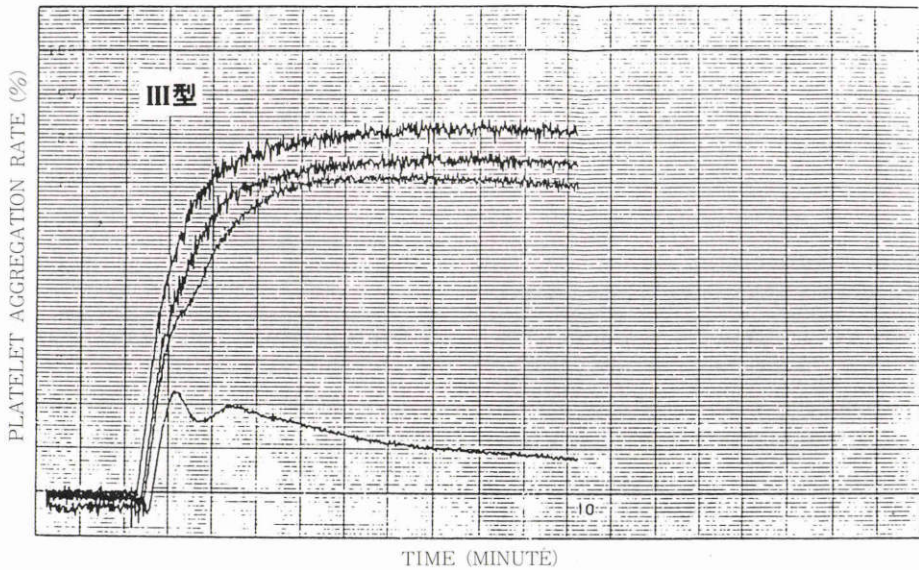


図 3

べた各病型と血小板凝集能の各タイプ（Ⅰ型，Ⅱ型，Ⅲ型）との関係を調べた（図4，表2）．即ち，単純網膜症では16例中11例がⅠ型，2例がⅡ型，3例がⅢ型であり，その占める割合はⅠ型が68.8%，Ⅱ型が12.5%，Ⅲ型が18.8%であった．増殖前網膜症では14例中4例がⅠ型，2例がⅡ型，8例がⅢ型であり，その占める割合はⅠ型が28.6%，Ⅱ型が14.3%，Ⅲ型が57.1%であった．同じく増殖網膜症においては，1例

がⅠ型，1例がⅡ型，5例がⅢ型でありその占める割合はⅠ型が14.3%，Ⅱ型が14.3%，Ⅲ型が71.4%であった．以上の結果が示すように，単純網膜症のような比較的軽症の場合は血小板凝集能も亢進していない症例が多く，血小板凝集能曲線でⅠ型の占める割合が大きくなっている．これに対し，増殖前網膜症，増殖網膜症と網膜症の病態が進行している症例では，血小板凝集能も亢進していることが多く，Ⅲ型の占める割合が

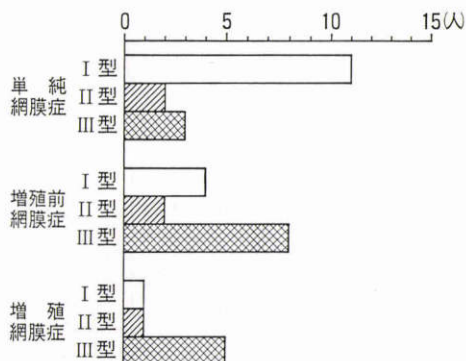


図4 糖尿病患者における病型と血小板凝集能との関係

表2 血小板凝集能の各タイプの占める割合

単純網膜症	I型	68.8%
	II型	12.5%
	III型	18.8%
増殖前網膜症	I型	28.6%
	II型	14.3%
	III型	57.1%
増殖網膜症	I型	14.3%
	II型	14.3%
	III型	71.4%

大きくなっていることがわかった。

次に糖尿病性網膜症と血小板粘着能との関係を調べた(表3)。当院での血小板粘着能の正常値は26%~34%としているが、単純網膜症および増殖前網膜症では正常値より低値を示すものから高値を示すものまでさまざまであった。増殖網膜症では、7例中4例において血小板粘着能が25%以下を示し、むしろ低下している症例が多かった。以上の結果より、今回の調査では、従来より言われているような、網膜症が進行するにつれ、血小板粘着能も亢進するといった相関関係は得られなかった。

一方、糖尿病罹患期間と血小板凝集能との関係を調べた結果、以下のことがわかった(表4)。糖尿病罹患期間が0~9年の症例では、12例中7例がI型、1例がII型、4例がIII型であった。罹患期間が10年~15年の症例では20例中9例がI型、3例がII型、8例がIII型であった。罹患期間が15年以上の5例については、1例がII型であったのを除き他はすべてIII型であった。このように、糖尿病罹患期間が長くなる程、小血

表3 糖尿病患者における病型と血小板粘着能との関係

	単純網膜症	増殖前網膜症	増殖網膜症
25%>	5	4	4
26~34%	4	2	1
35~50%	5	2	1
50%<	2	1	1

表4 糖尿病罹患期間と血小板凝集能との関係

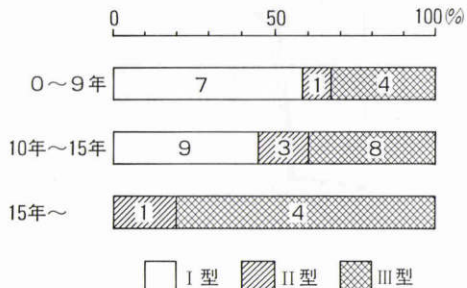


表5 糖尿病患者における病型と罹患期間との関係

	性	人	平均罹患期間(年)
単純型網膜症	男	3	10.0
	女	13	12.1
増殖前網膜症	男	6	11.3
	女	8	13.5
増殖網膜症	男	3	11.3
	女	4	14

板凝集能も亢進しており、III型の占める割合が大きくなっていることがわかった。

一方、網膜症の進行度程度と糖尿病罹患期間との関係を示したのが表5である。各網膜症間での罹患期間に差は認められず、罹患期間が長くても必ずしも網膜症は進行するとは言えない。

IV 考 按

糖尿病性網膜症の進行因子として種々の因子が考えられており、その中でも血小板機能に関する研究は多くの施設でなされている。今回、我々が行なった統計においても、一般的に言われているように、糖尿病性網膜症が増悪するにつれ血小板凝集能が亢進しているという結果と一致した。

糖尿病性網膜症の基礎には血管障害が存在し、その血管障害に対して血小板機能の亢進が密接に関与していると考えられることができるが、はたして血小板凝集能

の亢進によって血管病変がおこるのか、あるいは血管病変に伴い血小板凝集能が亢進しているのかははっきりしない。しかし動物実験などでは、糖尿病を惹起させると比較的早期より血小板凝集能の亢進を認めるとい報告がある¹⁾。その原因として糖尿病による高血糖が持続した場合、血液粘度の増加がおこったり、あるいはブドウ糖がソルビトールに転換されるなどの代謝異常の持続により血管内皮細胞に障害がおこり、凝集反応の亢進がもたらされることが考えられる。

一方、近年、血管壁局所における血小板由来のトロンボキサン A_2 および血管壁由来のプロスタサイクリンの産生異常が重視されている^{2)~6)}。トロンボキサン A_2 は強力な血小板凝集作用および血管収縮作用をもっており、一方プロスタサイクリンは、血小板凝集抑制効果とともに血管壁平滑筋弛緩作用を示し血栓形成、血管障害を阻止する作用を持っている。糖尿病の場合、このトロンボキサン A_2 の産生の亢進およびプロスタサイクリンの低下が考えられており、血管壁局所の TxA_2/PGI_2 のバランスの異常によっても、血小板凝集能の亢進や血管障害が進展していくものと考えられる。

その他、糖尿病の場合、高脂血症、成長ホルモン、あるいは von Willebrand 因子などが増加していることが多く、血小板凝集能との関係も考えられる。

一方、糖尿病罹患期間と血小板凝集能との関係についても、上述のような状態が長期間続いた結果より生じたと考えれば、今回の調査とよく一致する。

しかし先にも述べたように、糖尿病性網膜症の発生、増悪因子は多くのものが考えられ、しかもそれらが複雑にからんでいると思われるため、他の条件を一定にして血小板機能のみを比較することは非常に困難である。しかしながら、今回の調査からもわかるように網膜症が進行した症例では明らかに血小板凝集能は亢進しており、このような状態に対して抗血小板療法を行ない血小板機能を是正することは有効であると思われる。

また、成長ホルモンや von Willebrand 因子を低下させたり、プロスタグランジンの活性を低下させるような prostaglandin synthetase inhibitors も有効であると思われる⁷⁾。

血小板凝集能は、正常人でも高齢になってくると亢進してくる傾向があるため、年齢の問題、あるいは抗血小板作用を有する薬剤の使用の有無、経口血糖降下剤を使用しているか、あるいはインスリン療法を行なっているか、光凝固を行なっているかどうか、一時点のみならず同一人物が単純網膜症から増殖前網膜症、増殖網膜症へと病態が進行していった場合、血小板機能がどのように変化していくかなど、さらに多角的な検討が必要と思われる。

本研究は、昭和62年度川崎医科大学附属川崎病院臨床医学研究費の援助をうけた。記して謝意を表す。

なお、本論文の要旨は、第92回日本眼科学会総会において講演した。

文 献

- 1) 磯貝行秀：糖尿病の血液性状からみた網膜症。眼科 25：247—256, 1983.
- 2) 渡辺 淳, 梅田文夫, 杉本英克他：糖尿病性血管障害に関する研究—血管壁プロスタサイクリン産生異常について—。糖尿病 28：1229—1233, 1985.
- 3) 東島利夫：プロスタグランジンと糖尿病。免疫と疾患 6：147—156, 1983.
- 4) 大熊 稔：プロスタグランジンと血小板—アラキドン酸代謝と血小板機能の異常を中心に。Blood & Vessel 14：243—262, 1983.
- 5) 黒住精二：シクロオキシゲナーゼ反応。プロスタグランジンの生化学。室田誠逸 編。52—53, 東京化学同人, 1982.
- 6) 大山 武, 真山 享, 依田敏行：糖尿病性細小血管症の成因。血小板機能の面より。糖尿病 27：1298—1300, 1984.
- 7) 松尾武文, 大木康雄：糖尿病の血小板凝集能に関する研究。とくに網膜症、治療方法やアスピリン併用の影響について。日本老年医学会雑誌 15：550—585, 1978.

(第92回日眼総会原著)