

# 糖尿病網膜症における血液凝固因子の変動

—フィブリノペプチド A, フィブリノペプチド B $\beta_{15-42}$ を中心として—

山本 美保, 田野 幸子, 砂川 光子

国立京都病院眼科

## 要 約

糖尿病患者 101 例および対照健康人 80 例の末梢血液中のフィブリノペプチド A (FPA) フィブリノペプチド B $\beta_{15-42}$  (FPB $\beta_{15-42}$ ) アンチトロンビンIII, トロンビン-アンチトロンビン複合体,  $\alpha_2$ -マクログロブリン, プラスミンインヒビター複合体をラジオイムノアッセイで測定した。糖尿病群では, FPA, FPB $\beta_{15-42}$ , 他の4因子とも, 平均値は, 対照群と比べ, 有意に高値を示した。病期群間では, 糖尿病網膜症のある群はない群に比べ, FPA, FPB $\beta_{15-42}$ ともに高値を呈し, 光凝固術を施行しない群は施行した群に比べ, FPAは低値, FPB $\beta_{15-42}$ は高値を呈した。また単純網膜症群は増殖網膜症群に比べ, FPA, FPB $\beta_{15-42}$ ともに低値を示した。また, 単純網膜症の病期群間で, 病期の進行とFPB $\beta_{15-42}$ 値間に有意な正の相関を認めた。FPA, FPB $\beta_{15-42}$ は糖尿病網膜症の活動性および進行と相関し, 網膜症の予後判定や治療に生かせる可能性を示唆した。(日眼会誌 96: 1443-1448, 1992)

キーワード: 糖尿病網膜症, フィブリノペプチド A, フィブリノペプチド B $\beta_{15-42}$ , 血液凝固因子

## Plasma Fibrinopeptide A, Fibrinopeptide B $\beta_{15-42}$ and 4 Other Coagulation Factors Levels in Patients with Diabetic Retinopathy

Miho Yamamoto, Sachiko Denno and Mitsuko Sunakawa

*Eye Clinic, National Kyoto Hospital*

### Abstract

Fibrinopeptide A (FPA), fibrinopeptide B $\beta_{15-42}$  (FPB $\beta_{15-42}$ ) and other coagulation factors (anti-thrombin III, thrombin-antithrombin complex,  $\alpha_2$ -macroglobulin, plasmin inhibitor complex) were measured in the plasma of 101 patients with diabetes mellitus (DM). The levels in 80 healthy adults were also measured for comparative purposes. The mean levels of FPA, FPB $\beta_{15-42}$  and the other 4 coagulation factors in the DM patients were significantly higher than in the controls ( $p < 0.05$ ). The mean levels of FPA and FPB $\beta_{15-42}$  in patients with diabetic retinopathy (DR) were higher than in those without DR, that is in those with proliferative diabetic retinopathy (PDR) higher than in those with simple diabetic retinopathy (SDR). In patients after panretinal photocoagulation (PRP), the mean level of FPA was higher and that of FPB $\beta_{15-42}$  was lower than in patients before PRP. In the SDR group, the level of FPB $\beta_{15-42}$  was significantly correlated with the progression of diabetic retinopathy. We suggest that there was a close correlation between plasma FPA and FPB $\beta_{15-42}$  levels

別刷請求先: 606 京都市左京区聖護院川原町 53 京都大学医学部眼科学教室 山本 美保

(平成3年10月31日受付, 平成4年5月18日改訂受理)

Reprint requests to: Miho Yamamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto University Faculty of Medicine, 53 Shogoinkawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

(Received October 31, 1991 and accepted in revised form May 18, 1992)

and activity or progression of disease, and that the investigation of these levels may be useful for the judging of prognosis or effect of therapies of diabetic retinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 1443-1448, 1992)

**Key words:** Diabetic retinopathy, Fibrinopeptide A, Fibrinopeptide B $\beta_{15-42}$ , Blood coagulation factors

## I 緒 言

近年、糖尿病(DM)において、その血液中の凝固因子の異常が注目されるようになり、糖尿病の病態に血液凝固異常が関与していることが指摘されるようになった<sup>1)~4)</sup>。糖尿病網膜症(DR)においても、凝固異常がその病態や進行に関与しているとする報告がある<sup>5)~7)</sup>。先にわれわれ<sup>8)9)</sup>は、ぶどう膜炎、Behçet病患者の血液凝固機能の異常について報告してきた。

今回は先に報告した、血液凝固状態を反映するといわれるフィブリノペプチドA(FPA)と、線溶状態を反映するといわれるフィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$ (FPB $\beta_{15-42}$ )の血清レベルに加えて、アンチトロンビンIII(AT III)、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、 $\alpha_2$ -マクログロブリン( $\alpha_2$ MG)、プラスミンインヒビター複合体(PIC)の4つの凝固因子の糖尿病網膜症患者の病期による変動を検討した。

## II 方 法

### 1. 対象

1990年11月より1991年2月までに国立京都病院眼科外来を受診した糖尿病患者101例(男性41例、女性60例)および対照健常人80例を用いた。糖尿病患者の病期による内訳は表1に示した。糖尿病網膜症のある(DR(+))群83例、網膜症のない(DR(-))群18例である。DR(+ )の症例の内訳は、単純網膜症(SDR)65例、増殖網膜症(PDR)18例で、この分類には菅の分類<sup>10)</sup>を用いた。SDRのうち、1期3例、2期30例、3期28例、4期4例、PDRのうち、1期10例、2期5例、3期2例、4期1例で、混合型は増殖網膜症に含めた。SDRV、VI期に該当する症例はなかった。両眼で病期の異なる場合は、重症眼の病期を採用した。また、汎網膜光凝固術(PRP)を施行していない症例は51例、同術を施行した症例は32例であった。

### 2. FPA, FPB $\beta_{15-42}$ の測定

末梢血は、抗凝固剤のヘパリンと、たんばく分解酵

素害剤のトラジロール、およびε-アミノカブロン酸の混合液で処理し、遠心分離した。上清は、フィブリノゲン除去するため、エタノールと等量混合し、静置遠心分離を繰り返して、得られた上清を使用した。標準用抗原、抗血清、標準物質(FPA, FPB $\beta_{15-42}$ )はIMCO社より購入し、FPAはNosselら<sup>11)</sup>、FPB $\beta_{15-42}$ は、Kudrykら<sup>12)</sup>の方法を用いて、ラジオイムノアッセーで測定した。

### 3. その他の凝固因子

末梢血はクエン酸ナトリウムと混合し、低温にて遠心分離した上清を使用した。ATIIIは、標準抗原を第一化学薬品社より購入し、Teienら<sup>13)</sup>の方法を用いて、TATは、標識抗体をヘキストジャパン社より購入し、Hermannら<sup>14)</sup>の方法を用いて、PICは、標識抗体を帝人社より購入し、青木ら<sup>15)</sup>の方法を用いて、それぞれラジオイムノアッセーで、 $\alpha_2$ MGは、抗血清をヘキストジャパン社より購入し、レーザーネフェロメトリー<sup>16)</sup>を用いてラジオイムノアッセーで測定した。

統計処理はt検定を用いた。

## III 結 果

### 1. FPA

表1に示す様に、DM群では、その平均値は $2.69 \pm 4.79$  ng/mlで、対照群の $1.0 \pm 1.4$  ng/mlと比べ、 $p < 0.05$ で有意に高値を示した。

それぞれの病期群間では、統計学的には有意差は認められなかったが、DR(+ )群はDR(- )群にくらべ、PRPを施行しない群は施行した群にくらべ、またSDR群はPDR群にくらべ、それぞれ高い傾向を示した。また、図1、2に示す様にSDR1~4、PDR1~4の病期群とFPA値間に相関性は認められなかった。

### 2. FPB $\beta_{15-42}$

表1に示す様に、DM群では、その平均値は $6.34 \pm 6.45$  ng/mlで、対照群の $1.9 \pm 1.6$  ng/mlと比べ、 $p < 0.05$ で有意に高値を示した。それぞれの病期群間では、統計学的に有意な差は認められなかったが、DR(+ )群はDR(- )群にくらべ、PRPを施行した群は



表 1 凝固因子の変動

	N	平均年齢	FPA (ng/ml)	FPB $\beta_{15-42}$ (ng/ml)	AT III (%)	TAT ( $\mu$ g/l)	$\alpha_2$ MG (mg/dl)	PIC ( $\mu$ g/ml)
DM	101	60.0	2.69 $\pm$ 4.79*	6.34 $\pm$ 6.45*	107.3 $\pm$ 17.1*	3.3 $\pm$ 3.9*	228.2 $\pm$ 81.7*	0.65 $\pm$ 0.36*
DR(+)	83	61.6	2.78 $\pm$ 5.13	6.79 $\pm$ 7.02	110.0 $\pm$ 11.9*	2.9 $\pm$ 1.9	226.2 $\pm$ 82.4	0.66 $\pm$ 0.35
DR(-)	18	58.4	2.18 $\pm$ 2.81	4.31 $\pm$ 1.28	99.7 $\pm$ 24.6	3.5 $\pm$ 3.6	235.1 $\pm$ 76.7	0.55 $\pm$ 0.23
SDR	65	62.8	2.85 $\pm$ 5.67	7.43 $\pm$ 7.78	110.6 $\pm$ 12.6	3.0 $\pm$ 2.0	223.4 $\pm$ 78.6	0.67 $\pm$ 0.37
PDR	18	60.0	2.47 $\pm$ 2.47	4.44 $\pm$ 1.64	108.4 $\pm$ 8.5	2.3 $\pm$ 0.7	245.7 $\pm$ 91.4	0.62 $\pm$ 0.21
PRP 前	51	63.6	3.11 $\pm$ 6.36	5.99 $\pm$ 4.58	110.4 $\pm$ 13.3	2.9 $\pm$ 1.7	218.6 $\pm$ 63.8	0.62 $\pm$ 0.38
PRP 後	32	59.9	2.24 $\pm$ 2.0	8.05 $\pm$ 9.69	109.5 $\pm$ 8.8	2.9 $\pm$ 2.1	238.2 $\pm$ 102.8	0.72 $\pm$ 0.32
対照	80		1.0 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.6	100 $\pm$ 21	1.45 $\pm$ 0.4	206.6 $\pm$ 69.5	0.27 $\pm$ 0.09

平均値 $\pm$ 標準偏差, \*p<0.05(対 対照) \*p<0.05(対 DR (-))

DM:糖尿病, DR:糖尿病網膜症, SDR:単純糖尿病網膜症, PDR:増殖糖尿病網膜症, PRP:汎網膜光凝固術  
 FPA:フィブリノペプチド A, FPB $\beta_{15-42}$ :フィブリノペプチド B $\beta_{15-42}$ , ATIII:アンチトロンビン III,  
 TAT:トロンビン-アンチトロンビン複合体,  $\alpha_2$ MG: $\alpha_2$ -マクログロブリン, PIC:プラスミンインヒビター複合体

施行しない群にくらべ, また SDR 群は PDR 群にくらべ, それぞれ高い傾向を示した, また, 図 3, 4 に示す様に, SDR 1~4, PDR 1~4 の病期群間では, SDR 群で病期の進行と FPB $\beta_{15-42}$ 値間に有意な正の相関が認められた(r=0.322, p<0.05). PDR 群では, 病期の進行に伴い, FPB $\beta_{15-42}$ は増加する傾向を認めた.

3. その他の凝固因子

表 1 に示す様に, DM 群では, その平均値は ATIII で, 107.3 $\pm$ 17.1%, TAT で, 3.3 $\pm$ 3.9  $\mu$ g/l,  $\alpha_2$ MG で, 228.2 $\pm$ 81.7 mg/dl, PIC で, 0.65 $\pm$ 0.36  $\mu$ g/ml と, 各々の対照群の平均値 100 $\pm$ 21%, 1.45 $\pm$ 0.4  $\mu$ g/l, 206.0 $\pm$ 69.5 mg/dl, 0.27 $\pm$ 0.09  $\mu$ g/ml とくらべ, 4 因子共 p<0.05 で有意に高値を示した. また, ATIII において, DR (+) 群は DR (-) 群に比べ, p<0.05 で有意に低かった. その他の 3 因子においても, DR (+) 群は DR (-) 群にくらべ, TAT では増加,  $\alpha_2$ MG では増加, PIC では低下の傾向を示した.

IV 考 按

糖尿病患者の末梢血液中の FPA, FPB $\beta_{15-42}$ , ATIII, TAT,  $\alpha_2$ MG, PIC を, それぞれラジオイムノアッセイで測定し, その糖尿病網膜症における病期による変動を検討した.

FPA は血液凝固において, トロンビンの作用により, フィブリノゲンがフィブリンに活性化される際に遊離するペプチドで, 凝固状態を反映するパラメータと考えられている. 産生されたフィブリンは, 線溶酵素プラスミンの作用により分解される. その際, フィブリンにより遊離されるペプチドが FPB $\beta_{15-42}$ で,

n = 65  
r = -0.039

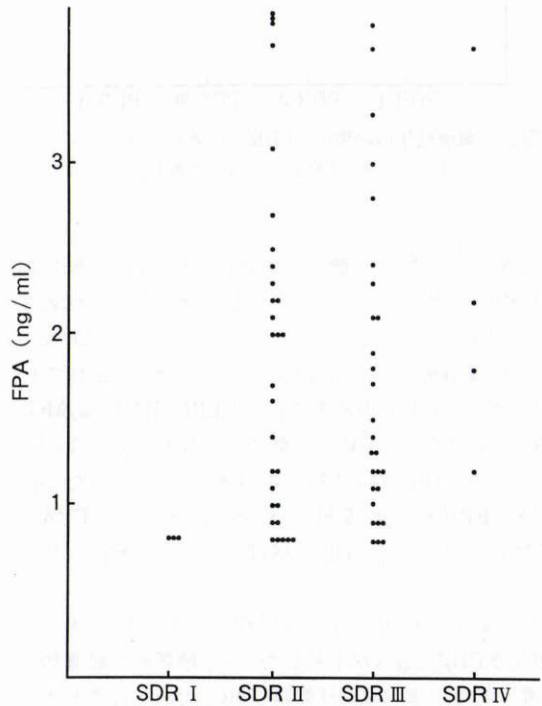


図 1 単純糖尿病網膜症 (SDR) 患者におけるフィブリノペプチド A (FPA) と病期の相関.

これは線溶状態を反映するパラメータと考えられている. その他の 4 因子は, ATIII, TAT は, 凝固系に關与する因子で, また,  $\alpha_2$ MG, PIC は線溶系に關与する因子で, それぞれの系の調節を行っている.

最近, 糖尿病における血液凝固異常が指摘されるよ

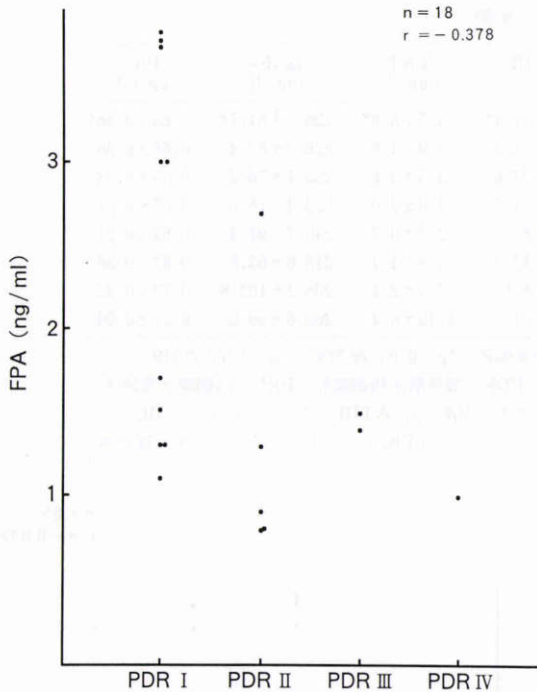


図2 増殖糖尿病網膜症 (PDR) 患者におけるフィブリノペプチドA (FPA) と病期の相関。

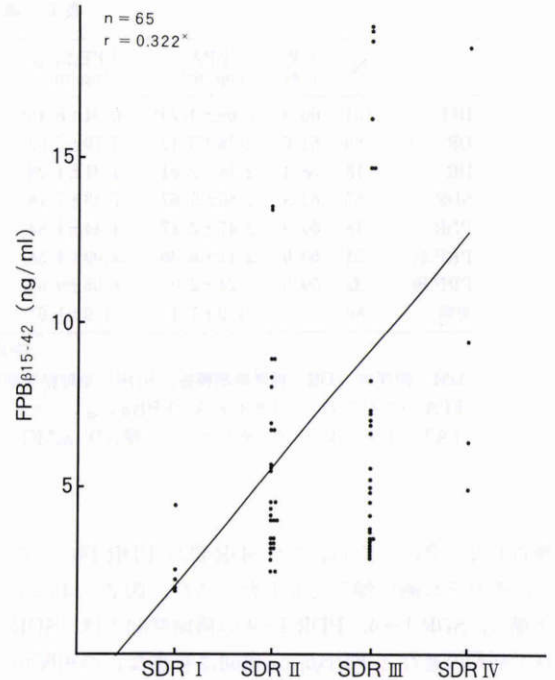


図3 単純糖尿病網膜症 (SDR) 患者におけるフィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$  (FPB $\beta_{15-42}$ ) と病期の相関。単純網膜症の病期とフィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$  値との間に、正の相関を認める (p<0.05)。

うになってきた<sup>1)~4)</sup>。糖尿病患者においては、一般に血小板機能亢進やフィブリノゲン量の増加などに代表される凝固能亢進とプラスミンインヒビターの増加などによる線溶能の低下が認められると報告されている<sup>1)3)5)6)</sup>。われわれの結果では、ATIII, TAT,  $\alpha_2$ MG, PICの4因子ではDR(-)群でやや変動の傾向を認めるものの、DRの病期間での変動は少なかったが、FPA, FPB $\beta_{15-42}$ の変動は大きく、そこで、FPA, FPB $\beta_{15-42}$ を中心に、DRの病期についての検討を加えた。

われわれの結果では、糖尿病群は対照群に比べ、FPA, FPB $\beta_{15-42}$ 共に上昇していた。糖尿病の血管病変は慢性的な血管内凝固症候群(DIC)であるとされており<sup>6)</sup>、DICは凝固系および線溶系が共に亢進することにより、われわれの結果もこれに一致する。

糖尿病網膜症に関しては、DR(-)からDR(+)へと病期が進行するにつれ、FPA, FPB $\beta_{15-42}$ とも高値を示した。糖尿病による細血管病変が進行して、凝固亢進が生じると考えれば、FPB $\beta_{15-42}$ の上昇は凝固亢進に伴う反応性の線溶亢進の可能性があると考えられる。さらに、FPA, FPBは、出血時間の短縮、細血管

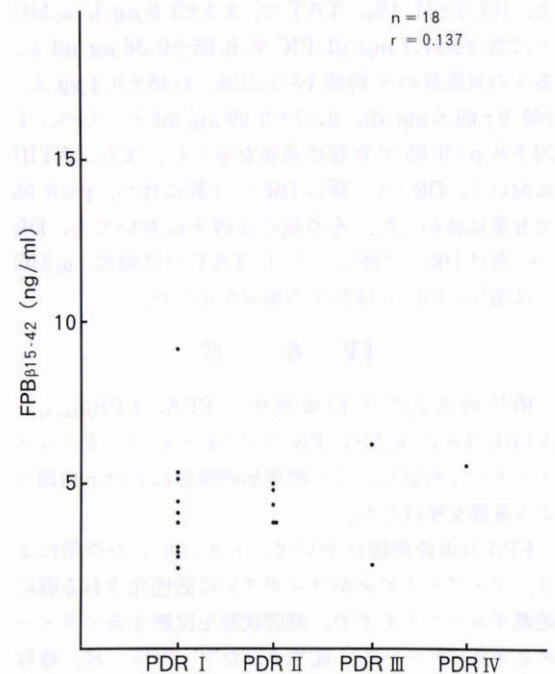


図4 増殖糖尿病網膜症 (PDR) 患者におけるフィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$  (FPB $\beta_{15-42}$ ) と病期の相関。



の透過性亢進,白血球凝集の促進などの作用もあり<sup>17)</sup>,これらの因子の増加が糖尿病における細血管病変の一因をなしているのかもしれない。また,ATIII, TAT,  $\alpha_2$ MG, PICの4因子においては,DR(-)群では,凝固亢進および線溶低下という糖尿病に特徴的な血液性状を示す傾向にある。過凝固,低線溶となった状態では,血栓の生じる可能性が高くなり,細血管病変の進行を助長することになる。すでに,糖尿病網膜症の進行は凝固能の亢進と線溶能の低下が共に生じた後に引き続いて起こるという報告もあり<sup>6)</sup>,DR(-)群の血液性状の変化を注意して観察することにより,網膜症の発症をある程度予測できるのではないかと考えた。

現在では網膜光凝固術は網膜症の進行を抑制する治療とされている。今回の結果では,光凝固術を施行した群では,しない群より,FPAは低値を示し,FPB $\beta_{15-42}$ は高値を示していた。PRP施行が,全身の凝固状態に直接影響を及ぼす可能性は少ないが,今回のPRPを施行された症例は,施行後,網膜症が一応の鎮静化をみているものが多く,この結果は,全身状態を含んだ糖尿病の活動性を反映しているのではないかと考えた。また,PRPを施行されていない群では,全身状態からも,DRの進行をきたしやすい状態にあると考えられ,FPA,FPB $\beta_{15-42}$ の変動を観察することで,より適切にPRP施行時期を決定することもできるのではないかと考えた。また,SDRからPDRへと病期が進行すると,FPB $\beta_{15-42}$ が著明に減少した,この結果は,DR(-)群における結果と同様に,血栓形成を加速する傾向と考えられる。現在までの報告では,線溶系の低下が増殖網膜症への移行およびその進行に大きな影響があるとされており<sup>6)</sup>,われわれの結果もこれに一致している。単純網膜症の病期では,進行に伴いFPB $\beta_{15-42}$ が増加していることより,凝固亢進状態を線溶系が代償できなくなった時に,血栓形成などの細血管病変が増悪し,病期の急速な進行が認められるのではないかと考えた。このことより,FPB $\beta_{15-42}$ の血中レベルを調節する,つまり,線溶系を賦活するような治療をすることで,PDRへの移行を抑制できる可能性もあるのではないかと考えられる。

SLEやBehçet病の患者末梢血液中のFPA,FPB $\beta_{15-42}$ はその病気の活動性と相関しているという報告がある<sup>8)9)18)</sup>。われわれの結果からも,これらの凝固因子の変動を観察していくことにより,各々の糖尿病網膜症の進行や予後をある程度予測し,治療に生か

すことができるのではないかと考えた。

稿を終るにあたり,国立京都病院副院長赤澤好温先生の御指導に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 阿部恒男:血液の変化からみた糖尿病性血管病変。臨床と研究 51:2149-2155,1974.
- 2) Librenti MC, Armando D, Micossi P:  $\beta$ -thromboglobulin and fibrinopeptide A in diabetes mellitus as markers of vascular damage. Acta Diabetol 22:39-45,1985.
- 3) Almer LO, Nilsson IM: On fibrinolysis in diabetes mellitus. Acta Med Scand 198:101-106,1975.
- 4) Ganrot PO, Gydell K, Ekelund H: Serum concentration of  $\alpha_2$ -macroglobulin, haptoglobin and  $\gamma$ -antitrypsin in diabetes mellitus. Acta Endocrin 55:537-544,1967.
- 5) Fukuda M: Blood fibrinolytic activity and fibrinogen concentration in diabetic retinopathy. Eye, Ear, Nose and Throat Monthly 51:266-272,1972.
- 6) 福田雅俊,田村 正,阿部恒男,他:増殖性糖尿病性網膜症の臨床的研究。日眼会誌 80:1515-1525,1975.
- 7) Roy MS, Podger MJ, Rick ME: Plasma fibrinopeptide A,  $\beta$ -thromboglobulin, and platelet factor 4 in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 29:856-860,1988.
- 8) 砂川光子,新井一樹,菅 宇堅,他:ぶどう膜炎患者の血中フィブリノペプチドA,フィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$ 。臨眼 40:386-387,1986.
- 9) 砂川光子,新井一樹,沖波 聡:Behçet病患者の血中フィブリノペプチドA,フィブリノペプチドB $\beta_{15-42}$ 。日眼会誌 90:871-874,1986.
- 10) 浅山邦夫:網膜・硝子体一循環障害。澤田 淳,本田孔士,千原悦夫編:眼科臨床メモ。東京,南江堂,40-49,1990.
- 11) Nossel JL, Younger LR, Wilner GD, et al: Radioimmunoassay of human fibrinopeptide A. Proc Nat Acad Sci USA 68:2350-2353,1971.
- 12) Kudryk B, Robinson D, Netre C, et al: Measurement in human blood of fibrinogen/fibrin fragments containing the B sequence. Thromb Res 25:277-291,1982.
- 13) Teien AN, Lie N: Evaluation of an amidolytic heparin assay method. Increased sensitivity by and purified antithrombin III. Thromb Res 10:399-410,1977.
- 14) Hermann P, Angela S, Norbert H: Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-like im-

munosorbent assay. *Thromb and Haemo* 59: 101-106, 1988.

15) 青木延雄, 武永 強, 長谷川淳, 他: EIA 法による  $\alpha$ PI (TD-80) および  $\alpha$ PI プラスミン複合体 (TD-80C) 測定キットの基礎的検討. *臨床病理* 35: 1275-1281, 1987.

16) 櫻林郁之介, 河合 忠: ネフェロメトリー関連測定法. *臨床病理特集* 53: 71-81, 1983.

17) Anteck-Gnadiw E, Buczko W, Stasiak A, et

al: Some pharmacological biochemical effects of fibrinopeptide A and B in the circulatory system of rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 35: 359-366, 1983.

18) Croulund M, Hardin J, Burton J, et al: Fibrinopeptide A in plasma of normal subjects and patients with disseminated intravascular coagulation and systemic lupus erythematosis. *J Clin Invest* 58: 142-151, 1976.