

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療 (1997.10) 51巻10号:479~481.

糖尿病におけるvon Willebrand factor活性と血小板機能

相澤仁志、森田一豊、山口修二、佐々木信博、飛世克之

糖尿病における von Willebrand factor 活性と血小板機能

相澤仁志* 森田一豊 山口修二

佐々木信博 飛世克之

要旨 糖尿病患者において血管内皮障害の指標の一つである von Willebrand factor (vWF) と血小板機能を測定した。糖尿病患者では対照群に比べ vWF が高値であり, HbA1c と vWF との間には正の相関 ($p=0.0018$) を認めた。糖尿病患者の血小板機能には明らかな変化を認めなかった。したがって, 糖尿病患者では血糖のコントロールの程度と血管内皮障害が密な関連を持つことが示唆された。

(キーワード: 糖尿病, 血管内皮障害, von Willebrand factor, 血小板機能)

THE LEVELS OF VON WILLEBRAND FACTOR OF PLASMA AND PLATELET FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS.

Hitoshi AIZAWA*, Kazutoyo MORITA, Shuji YAMAGUCHI,
Nobuhiro SASAKI and Katsuyuki TOBISE

We evaluated the level of plasma von Willebrand factor (vWF), a marker of vascular endothelial damage, and platelet aggregation and platelet releasing factors in patients with diabetes mellitus (DM). The level of plasma vWF was increased in patients with DM. In addition, there was a positive correlation between plasma HbA1c and vWF ($p=0.0018$). No apparent changes in platelet functions was detected in patients with DM. These results suggest that the grade of DM control is closely related with vascular endothelial damage in patients with DM.

(Key Words : diabetes mellitus, vascular endothelial damage, von Willebrand factor, platelet function)

糖尿病は高血圧症, 高脂血症と並んで脳血管障害や虚血性心疾患など動脈硬化を基盤とする疾患の重要なリスクファクターの一つである。とくに糖尿病は脳血管障害の中で, 脳血栓を含む脳梗塞の発症率や危険率を高くするとされ^{1) 2)}, 脳梗塞の独立したリスクファクターと考えられている。脳梗塞のうちアテローム血栓性脳梗塞とラクナ脳梗塞の一部は血栓形成がその発症機序と考えられている。血栓形成には, 血小板や血液凝固因子などの血液成分や血流による shear stress の変化のほかに血管内皮障害の存在も重要であり, これらの因子間の密接な関連により, 血管壁に血栓が形成されると考えられる。

そこで脳血栓症のリスクファクターとしての糖尿病の意義を血管内皮障害と血小板機能という点から検討した。

対象および方法

対象は糖尿病患者31名で, そのうち高脂血症や高血圧症を有さないのは18名であった。糖尿病などの基礎疾患を有しない17名を対照群とした。糖尿病のコントロールの指標として HbA1, HbA1c, 空腹時血糖 (FBS) を用いた。血管内皮障害の指標として von Willebrand factor (vWF) を固定血小板凝集法で測定した。血小板機能の指標としては血小板凝集能と血小板放出因子を測定した。

国立療養所名寄病院 National Hospital Nayoro 内科, *現旭川医科大学第一内科

Address for reprints : Hitoshi Aizawa, Department of Internal Medicine, National Hospital Nayoro, 91-3 Kyokutoh, Nayoro 096, JAPAN

Received March 31, 1997

Accepted May 16, 1997

血小板凝集能は ADP とコラーゲンを凝集惹起物質とし、その測定にはメバニクス社 PAC-6S 型血小板凝集計を用いた。血小板凝集能の評価は Grading Curve (GC) により判定し、強度の亢進から過剰の抑制までⅢ、Ⅱ、Ⅰ、0、-Ⅰ、-Ⅱの6段階に分類した³⁾⁴⁾。血小板凝集惹起物質として ADP を0.5, 1, 2, 4 μ M の4濃度に固定し、横軸を ADP 濃度、縦軸を5分値凝集率とし、それを結んだ線を GC とした。コラーゲンについては0.25, 0.5, 1, 2 μ g/ml の4濃度を用いた。血小板放出因子としてベータトロンボグロブリン (β -TG) と血小板第4因子 (PF4) を ELISA 法で測定した。

なお、糖尿病以外のリスクファクターである高血圧症と高脂血症の影響を除くために、糖尿病と対照群との比較には高血圧症や高脂血症を合併する例を除いて検討した。

結 果

1. 高脂血症や高血圧症を有さない糖尿病患者18名と対照群の比較 (Table 1)

糖尿病患者の HbA1c, HbA1c, FBS はそれぞれ8.9 \pm 0.4%, 6.8 \pm 0.4%, 154.4 \pm 10.2%であった。vWF は糖尿病患者で高値であった。Table には示していないが血小板凝集能は ADP とコラーゲンのいずれを惹起物質としても両群間に差はなかった。また β -TG と PF4 にも有意の差はなかった。

2. HbA1c と vWF の相関

糖尿病患者と対照群を含め、HbA1c と vWF ($p=0.0018$; Fig. 1) との間に正の相関を認めた (Fig.1)

考 察

1. 糖尿病における血管内皮障害について

糖尿病の心血管系合併症は、腎症や網膜症に代表される macroangiopathy と脳動脈硬化、冠動脈硬化、末梢動脈硬化などの microangiopathy に分類されている。糖尿病において、U-albumin を測定することより microangiopathy のみならず、macroangiopathy も含めた血管内皮障害の進展の程度を推測できるとされている⁵⁾⁶⁾。さらに、最近では U-albumin の上昇より血管内皮障害の指標の一つである vWF の上昇の方が先行するという報告もみられる⁷⁾。われわれの検討でも、糖尿病患者では対照群に比べ vWF が高値であり Coenらの報告⁷⁾に矛盾しない。さらに HbA1c と vWF との間に正の相関がみられたことは、糖尿病のコントロールの程度と血管内皮障害の程度が関連することを示唆する。したがって、脳血栓症で vWF が高値であるという成

	Control	DM
age	59.5 \pm 4.8 (17)	60.1 \pm 2.4 (18) years
vWF	83.2 \pm 7.7 (16)	104.0 \pm 8.2 (17)* %
β TG	23.1 \pm 2.5 (17)	22.9 \pm 2.0 (17) ng/ml
PF4	10.9 \pm 1.9 (17)	16.6 \pm 2.6 (17) ng/ml

mean \pm SE (n), * $p<0.05$

Table 1. Comparison of biochemical parameters between control and DM patients. One-way ANOVA was used for the statistical analyses.

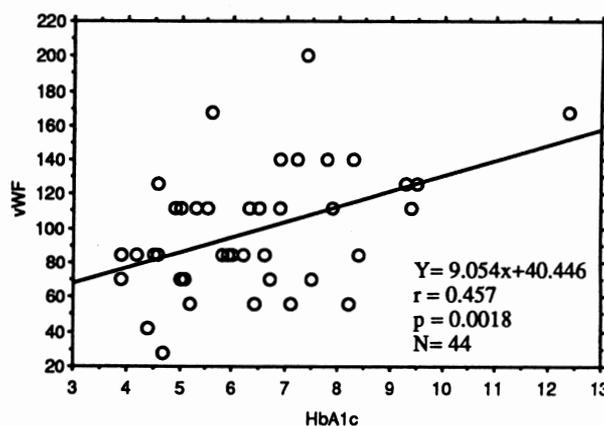


Fig. 1. Correlation between HbA1c and plasma von Willebrand factor

績からみても⁸⁾、糖尿病のコントロールはきわめて重要と考えられた。

2. 糖尿病における血小板機能について

糖尿病患者では血小板機能が亢進し、凝固亢進状態にあるとされているが⁹⁾、高脂血症や高血圧症の合併例を除いた今回の検討では糖尿病患者に血小板機能の亢進状態はみられなかった。また HbA1c と血小板凝集能、血小板放出因子との間にも明らかな相関関係はみられなかった。

一般に糖尿病では高脂血症や高血圧症など他のリスクファクターを合併することはまれでなく、また糖尿病は高血圧のリスクを高めることも指摘されている⁹⁾。したがって、糖尿病の血小板機能に関しては他のリスクファクターの合併の有無によって変動することが考えられ、条件をそろえて検討することが必要と考えられる。

文 献

- 1) Kannel WD and McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.

- JAMA, 241 : 2035, 1979
- 2) Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg BS et al : Risk factors for ischemic stroke : A prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*, 22 : 319, 1987
 - 3) 間瀬勘史, 柳原 太, 浅田高広 : Grading Curve による血小板凝集能検査の評価. *臨病理*, 40 : 857, 1992
 - 4) 相澤仁志, 森田一豊, 山口修二他. 慢性期脳血栓症の von Willebr and factor 活性におよぼす抗血小板薬の効果. *医療* 51 : 111, 1997
 - 5) Jensen T. Albuminuria : a marker of renal and generalized vascular disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull*, 38 : 134, 1991
 - 6) Messent JWC, Elliott TG, Hill RD et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus : a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int*, 41 : 836, 1992
 - 7) Coen DA, Stehouwer HR, Fischer A et al : Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes*, 44 : 561, 1995
 - 8) Helgason CM : Blood glucose and stroke. *Stroke*, 19 : 1049, 1988
 - 9) Wolf PA, Kannel WB, Verter J et al : Current status of risk factors for stroke. *Neurol Clin*, 9 : 317, 1983
- (平成9年3月31日受付)
(平成9年5月16日受理)