

(35)

氏名(生年月日)	中 谷 文 夫
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1660号
学位授与の日付	平成8年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	インスリン非依存型糖尿病における凝固線溶系の研究
論文審査委員	(主査) 教授 大森 安恵 (副査) 教授 岩田 誠, 新田 澄郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

糖尿病は特異的な細小血管障害の合併および中大血管における粥状硬化の促進を特徴としている。本研究は、血管内の凝固線溶に関わる3つの因子：von Willebrand 因子 (vWF), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) が、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) において、糖尿病性網膜症の病期とどのような関係にあるかを明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕

28~75歳、平均年齢54.9歳の NIDDM 患者112名を対象とした。112名を、①網膜症を認めないもの (DR₀群) 58名、②単純網膜症を認めるもの (DR₁群) 27名、③増殖網膜症を認めるもの (DR₂群) 27名に分け、それぞれ早朝空腹時に採血、t-PA 抗原、PAI-1抗原、vWF 抗原を ELISA 法で測定し、比較検討した。また34名に関しては駆血負荷試験 venous occlusion test を施行した。対照には年齢の一致した健常者34名を用いた。

〔結果〕

1. NIDDM 群においては、対照群に比べ、PAI-1抗原は有意に低下 (対照群 vs NIDDM 群; 40.8 ± 5.6 vs 28.9 ± 2.2 ng/ml, $m \pm SE$, $p < 0.03$), vWF 抗原は有意に上昇 (対照群 vs NIDDM 群; 121.5 ± 7.3 vs $149.6 \pm 5.6\%$, $p < 0.02$) していた。

2. 糖尿病性網膜症の病期別に検討すると、PAI-1抗原は病期が進行するに従い低値 (DR₀ 35.1 ± 3.4 , DR₁ 23.7 ± 4.0 , DR₂ 21.1 ± 3.3 ng/ml, $p < 0.01$) となり、vWF 抗原は単純網膜症群でもっとも高値 (DR₀

148.8 ± 7.3 , DR₁ 172.9 ± 14.6 , DR₂ $128.1 \pm 7.5\%$, $p < 0.02$) であった。

3. 駆血負荷により NIDDM 群、対照群ともに急激な t-PA 抗原の上昇を認めたが、上昇の程度については両群間で有意差を認めなかった。PAI-1抗原および vWF 抗原の変化は認められなかった。

〔考察〕

網膜症を有する NIDDM において PAI-1抗原の低下が認められた。PAI-1抗原の低下は駆血負荷試験のような急激な線溶亢進では出現せず、慢性的な線溶亢進状態を反映するものと考えられるので、網膜症を有する NIDDM では慢性的に線溶能が亢進し、その程度は網膜症の病期が進行するに伴い上昇するものと考えられた。

また、NIDDM 群においては vWF 抗原の上昇が認められ、血管内皮細胞の障害および血栓傾向が示唆された。vWF 抗原は単純網膜症群で最も高値であったが、網膜症の認められない群においてもすでに上昇傾向が認められ、vWF 抗原が早期の糖尿病性血管障害を反映する可能性が示唆された。

〔結論〕

NIDDM において、網膜症の発症・進展に過凝固状態および慢性的な線溶亢進が関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

糖尿病は特異的な細小血管障害の合併および中大血管における粥状硬化の促進を特徴としている。本研究は、血管内の凝固線溶に関わる3つの因子：von Willebrand 因子 (vWF), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) がインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) において、糖尿病性網膜症の病期とどのような関係にあるかを明らかにすることを目的としたものである。

28~75歳、平均年齢54.9歳のNIDDM患者112名を対象とし、網膜症を認めないもの、単純網膜症を認めるもの、増殖網膜症を認めるものの3群に分けてt-PA, PAI-1, vWF 抗原をELISAで測定している。

その結果、NIDDMは対照群に比べ、PAI-1抗原は有意に低下、vWF 抗原は有意に上昇していることが明らかとなり、網膜症病期の進行に従って、PAI-1はさらに低値となることを認めた。

NIDDMにおいて網膜症の発症、進展にこれらの凝固線溶系の因子が関与していることを明らかにした貴重な論文である。

主論文公表誌

インスリン非依存型糖尿病における凝固線溶系の研究

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第4号
133-144頁 (平成8年4月25日発行) 中谷文夫

副論文公表誌

- 1) NIDDMにおける von Willebrand 因子 (vWF) について. 日臨代謝会記録 31: 36-37 (1994) 中谷文夫, 田坂仁正, 新城孝道, 藤倉知子, 岡崎慶江, 大森安恵
- 2) 糖尿病における凝固線溶系異常—PAI-1と von Willebrand 因子を中心として—. 治療の最前線 2(6): 630-633 (1995) 中谷文夫, 田坂仁正
- 3) 糖尿病と血栓症—糖尿病性足壊疽を中心として—. 東女医大誌 65(4・5): 38-42 (1995) 中谷文夫, 新城孝道, 藤倉知子, 大森安恵
- 4) ヒト糖尿病の膵アミリンに関する研究. Peptide hormones in pancreas 13: 146-150 (1993) 田坂仁正, 中谷文夫, 松本 博, 大森安恵
- 5) Tumor and serum levels of proinsulin and insu-

lin in insulinoma patients (インスリノーマ患者における腫瘍中および血清中のプロインスリンおよびインスリン濃度). Endocr J 40(2): 245-248 (1993) Tasaka Y, Nakaya F, Matsumoto H, Odagiri R, Ohgawara H, Omori Y

- 6) Effects of aminoguanidine on insulin release from pancreatic islets (膵島インスリン放出に対するアミノグアジニンの影響). Endocr J 41(3): 309-313 (1994) Tasaka Y, Nakaya F, Matsumoto H, Omori Y
- 7) Pancreatic amylin content in human diabetic subjects and its relation to diabetes (糖尿病患者の膵アミリン含量およびその糖尿病との関連). Pancreas 11(3): 303-308 (1995) Tasaka Y, Nakaya F, Matsumoto H, Iwamoto Y, Omori Y
- 8) 糖尿病に合併した閉塞性動脈硬化症に対するエパデールの使用経験. 臨と研 71(2): 516-520 (1994) 新城孝道, 岡崎慶江, 中谷文夫, 大森安恵