

糖尿病の血液凝固と線溶能に関する研究

中山 良子

信州大学医学部第二内科学教室 (主任: 小田正幸教授)

Studies on Blood Clotting Factors and Fibrinolytic Activities in Diabetes Mellitus

Yoshiko NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. M. ODA)

I 緒言

糖尿病における血管障害の合併はきわめて頻度が高く、しかもこれは糖尿病患者の予後に対して重要な要因となっていることなどより、近時糖尿病に対するインスリン療法の発展の副産物として多くの関心を集めている。

現状では糖尿病性血管障害は、糖尿病に特異的に出現する毛細血管基底膜の変化 (Microangiopathy) と、糖尿病に限らず他の成人病においてもみとめられる動脈硬化症の一型としての動脈硬化性変化とに区別して考えられているが、これら両者の移行型の存在も推定されている。

糖尿病に特異的にみられる Microangiopathy は、糖尿病の成因である脂質・蛋白質の代謝異常との関連において出現すると考えられており、網膜・腎毛細管・糸球体などの壁細胞に、糖蛋白を主成分とする或物質の沈着を来し、臨床的には糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等として理解されているものである。

一方動脈硬化の成因についても、ことに粥状硬化の成因の一つに脂質、蛋白質の代謝異常と関連した血管壁の病変が惹起され、これが糖尿病性血管障害の別の主要な問題点であるとする見解が有力である。

1957年 Duguid¹⁾ は、壁血栓の器質化に起因するとする動脈硬化症成因論に関する血栓説を提唱し、また Astrup²⁾ は、血管損傷のさい Fibrin 沈着の機序に線維素溶解酵素系 (以下線溶系と略) が関与するとし、動脈硬化の発性に Fibrin 沈着と線溶系の不均衡が一次的な重要性を有するとした。すなわち Fibrin をめぐっての形成と溶解との間には動的平衡が保たれているとの見解を明らかにした。ひるがえって線維素溶解 (以下線溶と略) 現象は古く前世紀より、Dastre³⁾、Hedin⁴⁾ により認められており、最近 Astrup²⁾ をは

じめ、Albrechtsen⁵⁾、Fletcher⁷⁾、Alkjaersig⁶⁾ らによって線溶能と凝血能との微妙な平衡が論ぜられるようになってきた。このように動脈硬化症の成因に脂質代謝の異常、血液凝固能および線溶能が密接な関係を有しているという事実は、現在では広くみとめられてきているといえる。しかしながら一般の動脈硬化症に関する研究は多いが、糖尿病患者にしばしばみられる血管合併症との関連について、この面より解析を試みた研究は必ずしも多とはいえない。そこで著者は糖尿病患者を対象として、主として凝血能と線溶能の検討をおこない、以下述べるような2~3の興味ある知見をえたので報告し、あわせて糖尿病患者の血管合併症についても言及したい。

II 対象と方法

1. 対象

対象は諸検査成績の結果、真性糖尿病と診断された患者で、信州大学小田内科へ通院、もしくは入院している81名である。その病期についてはとくに分類していない。同時に健康成人について検討し、正常値の範囲をきめ比較した。

2. 採血方法

被検血液は早朝空腹時に肘静脈より溶血を避けて乾燥注射器具を用いて採血し、直ちに血液9容に対して1容0.1N 尿酸ソーダを加えた小試験管に移し、充分混和した後血漿を分離した。

3. 試剤

インスリンその他の薬物を投与し、この効果を判定するさいには、投薬後、それぞれの時間に同様な方法で採血した。使用した薬品のおもなものは以下のごとくである。

a) フィブリノーゲン液: Bovine fibrinogen (第

一化学薬社)を Borate sulfate buffer (pH 7.8) で溶解し、濃度 0.15% のものを必要量用いた。

b) ストレプトキナーゼ (Streptokinase): (以下 S. K と略): (日本レダリー株式会社) は 125u/ml 蒸溜水溶液を用いた。

c) トロンピン: (ミドリ十字社) は蒸溜水溶解液として 50u/ml 溶液として使用した。

d) プラスミン (ミドリ十字社): 0.15M. Tris buffer 200u/ml 溶液を用いた。

e) ユーグロブリン分層作成時に用いる炭酸ガスは医療用炭酸ガスを用いた。

f) フィブリン平板: 線溶能測定用のフィブリン平板は, Astrup-Mullertz 法⁹⁾, 大柴変法¹⁰⁾, に準じて作成した。加熱フィブリン平板は同じく, 大柴変法により 0.15% 標準フィブリン平板 (10cc 使用) を 85°C, 30 分間加熱して作った。

4. 測定項目ならびに測定方法

A. 線溶能の測定¹⁶⁾¹⁷⁾

ユーグロブリン分層の分離: 被検血液を採取後、直ちに 2500r.p.m., 10 分遠沈して血漿を分離し、この血漿 1ml を三角コルペンにとり冷蒸溜水 10ml を加え攪拌する。CO₂ ボンベに連結したチューブの一端を液面より 2cm 位離れた位置に固定し CO₂ を放出する。コルペンを軽く振りながら泡沫を作らないように 4 分間 CO₂ を透過させ pH 5.8 とする。これをスピッツにとり再び 2500r.p.m. で 10 分間冷却遠心し上清をすてる。濾紙上に逆立てて水分を充分除去して残った白色の沈澱物に 1ml の冷生理的食塩水を加えて攪拌し、充分溶解したものをユーグロブリン (以下 Eg. とす) 液とした。

㉔ ユーグロブリン溶解時間 (以下 E. L. T.) Kaulla and Schultz の方法¹²⁾の教室変法¹¹⁾を用いた。即ち被検血漿よりえられた上記 Eg. 液 0.3ml を小試験管にうつし、トロンピン液 0.1ml を加えた瞬間にストップウォッチを発動し、37°C の恒温槽の中で融解するまでの時間を記録する。フィブリン体の断裂像が起った時をもって溶解時間とした。同一被検体を duplicate に測定し、その平均値をとった。

㉕ フィブリン平板法 Eg. 活性: 被検血漿よりえられた上記 Eg. 液を被検試料として平板上に滴下し、その溶解面積を測定した。

㉖ フィブリン平板法 Eg.+S. K 活性: ㉕と同様にしてえられた Eg. 液 0.1ml に S. K 125u/ml 溶液 0.1ml を混じたものを被検試料として平板上に滴下した。S. K は検体中のプロアクチペーターを活性化してアクチペーターにすると考えられているが、このアクチペ

ーターが Eg. に含まれているプラスミノーゲンを活性化するものと考えられている¹³⁾。

㉗ フィブリン平板法 Pl.+S. K 活性: 被検原血漿 0.1ml に S. K 125u/ml 溶液 0.1ml を混じたものを被検試料として全プラスミン活性を平板上で測定した。

㉘ 抗プラスミン値¹⁴⁾¹⁵⁾: 血漿を 0.5M. Triss buffer で Bergström 法を改変した西山の方法に準じ 15 倍に稀釈し、これに標準プラスミン溶液を 0.1ml 宛等量に混じたものを試料とした。

上記 ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ 各項の測定は、標準および加熱フィブリン両平板上にそれぞれ 0.2ml を正確に滴下し、これを乾熱器中で 37°C, 18 時間 incubate した後取出し平板上の溶解面積を長径×短径 (mm²) で表わし活性値とした。抗プラスミン値は基準液 (血漿の代りに 0.5M. Triss buffer 0.1ml とプラスミン溶液 0.1ml を混合) の溶解面積に対する抑制率により算出した。

B. 凝血能の測定¹⁸⁾

㉙ 出血時間: Duke¹⁹⁾ 氏法により患者耳朶からの出血が止血するまでの時間を測定した。正常値は 3 分以内である。

㉚ 凝固時間: Lee-White²⁰⁾ 氏法により測定した。すなわち 2 本の小試験管 (内径 8 mm) をあらかじめ 37°C の恒温槽中に立てておき、これに血液 1ml 宛正確にとり、静脈穿刺後 5 分たってから 1 本を取出し、30 秒ごとに試験管を傾け流動性が完全に失われた後、他の試験管中の血液が同様に完全に凝血する迄の時間とした。正常値は 12~15 分である。

㉛ プロトロンビン時間: Quick 原法に準じた松岡一段法²¹⁾によっておこなった。被検尿酸血漿 0.1ml に、測定前に 37°C に加温した組織トロンボプラスチン・M/40 CaCl₂ 液 0.2ml を吹きこみ、その瞬間よりフィブリン膜が出現するまでの時間をプロトロンビン時間とした。正常値は 12~13 秒である。組織トロンボプラスチンはウサギ脳より作成した。

㉜ 第 V 因子活性: Wolf の法²²⁾を改良した荻原の変法²²⁾で測定したが、一部は小田-松岡²⁴⁾によるフィルターセルを用いた第 V 因子欠乏血漿を基質として測定した。正常者を 100% として検量線より算定した。

㉝ 第 VII 因子活性: Koller 法²⁵⁾の菊地変法²⁵⁾による。正常者を 100% 活性としてその都度作成した第 VII 因子検量線より換算してある。

㉞ 第 X 因子活性: Hougie 法²⁷⁾の Bentonite 変法¹⁸⁾に準拠して測定した。Stypven は英国製 (Russell's viper venom (R. V. V.): The Wellcome Foundation Ltd. London 製) のものを使用した。

㉟ フィブリンノーゲン量: チロヂン法²⁸⁾にもとづく

教室改良法¹⁸⁾によって測定した。フィブリノーゲン量は年齢による生理的変動を考慮すべきであるが²⁰⁾、選ばれた対象はほぼ同じ年齢範囲にあるので、ここでは特にこれを考慮に入れていない。

⑤ 血糖値：Hagedorn 法²⁰⁾により測定した。

III 成績

健康成人での線溶能を検討してみると、図1のごとくで、E. L. T. は200分から600分を示していたが、便宜上320±40分を正常値とした²⁾。標準フィブリン平板を基質としたEg.溶解面積は、ほとんどの例で0~45mm²で、溶解面積は極めて低い。同様に被検血漿のEg.分画にS. Kを加えたものの溶解面積は200~600mm²の間に分布しており、正常値を仮りに350~400mm²とした。被検血漿に直接S. Kを加えたものの線溶活性は85~520mm²の間にあり、正常値として250~350mm²を一応の規準と定めることにした。加熱フィブリン平板を基質として正常者の線溶能を測定すると、Eg.分画の溶解面積は0~63mm²で標準フィブリン平板を基質とした場合とほとんど有意の差はみられ

ていない。Eg.分画にS. Kを添加したものの線溶能は22~90mm²で平均溶解面積を60~80mm²とした。血漿に直接S. Kを加えたものの溶解面積は22~100mm²の間に分布していたが正常値を60~70mm²と設定した。抗プラスミン活性についてみると、正常血漿では12.5~64%にわたっており、平均値を35±10%とした。

以上の成績を正常値と考え表1、図1に総括し、これをもとにして以下検討を加えることとする。

表1 線溶測定法正常値

Euglobulin Lysis Time (E.L.T)	320 ± 40分
標準フィブリン平板溶解面積	
Euglobulin (Eug)	0 ~ 45mm ²
Eug + SK (Streptokinase)	350 ~ 450mm ²
Pl (Plasma) + SK	250 ~ 350mm ²
加熱フィブリン平板溶解面積	
Eug	0mm ²
Eug + SK	60 ~ 80mm ²
Pl + SK	60 ~ 80mm ²
抗プラスミン値	35 ± 10%

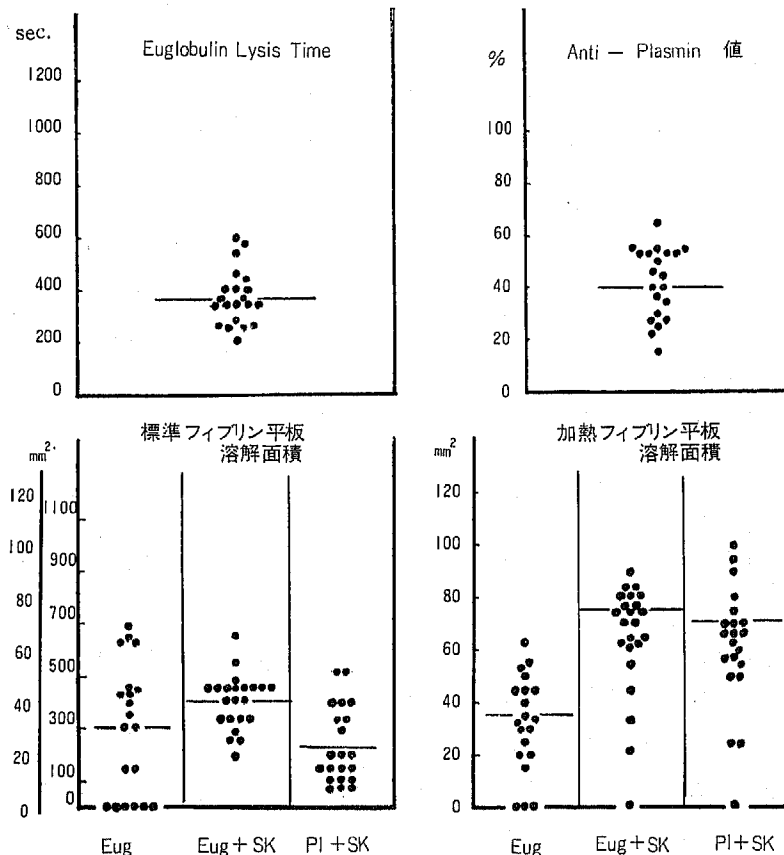


図1. 健康者の線溶能

1. 糖尿病患者の線溶能

糖尿病患者の線溶活性を測定した結果を図2に示した。総数81例で、いずれも真性糖尿病と診断されたものである。また、この中には血管合併症をとまなっているものといないもの、治療が開始されているもの、未治療のものなどすべてを包含しているので各項での測定値にはかなりの変動がみられている。

糖尿病患者血漿を材料とした線溶能の測定では、図2にみる如く、E.L.T.は180分程度で溶けるものから1,100分を要するものまであり、全例の平均値は558分であった。これは正常者と比較して著明に延長しているといえる。フィブリン平板上でのEg.溶解面積は、大部分の症例で正常値をしめしていたが、中には50mm²から100mm²以上の溶解をみたものも少なくない。Eg.にS.Kを加えたものゝフィブリン溶解能は正

常値内にプロットされているが、Pl.+S.K.値では溶解能の亢進した例も多かった。加熱フィブリン平板上でのEg., Eg.+S.K.およびPl.+S.K.の溶解でも、いずれも数例において亢進しているが、大部分は正常の範囲といえる成績を得た。

以上のごとく、各線溶測定法の結果を総合すると、糖尿病患者ではアクチベーター活性、プラスミン活性の増加はごく少数の例でうかがわれるが、概して線溶能は低下の傾向をしめし、これはE.L.T.の測定で特徴的にみとめられた。

一方、抗プラスミン値では正常の上限45%を上廻る例が全例の1/4にあたり、如何なる意義を有するか明らかでないが注目してよい成績と思われる。

ところで糖尿病の診断基準の一つに空腹時血糖値を問題にするが、糖尿病の重症度の分類、あるいは病期

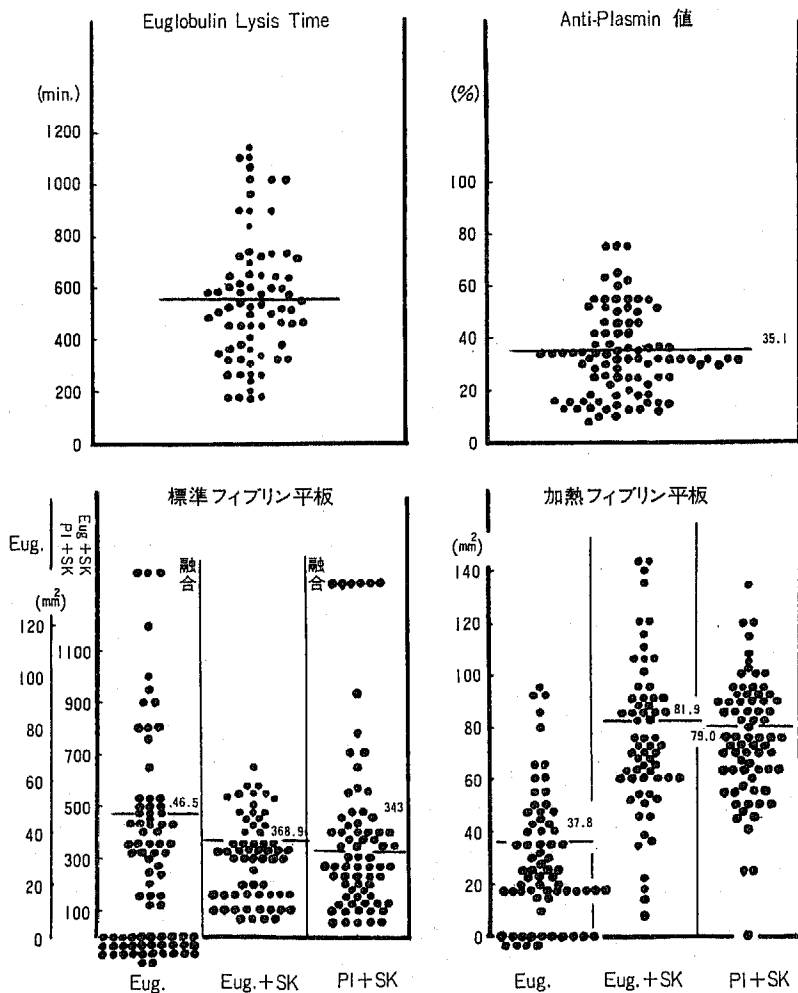


図 2. 糖尿病患者の線溶能

の判断に血糖値がしばしば参考になる。勿論、病因論的には血糖の変化は患者における代謝異常、とくに炭水化物代謝異常の結果であって、血糖値による数値によって糖尿病全体の区分は不可能であることは明らかであるが、とに角、血糖値と線溶能との相関を明らかにすることは、代謝異常——高脂血症——動脈硬化——血管合併症という過程を考える上で、意味があると思われる。

こゝでは対象を4群に分類し、空腹時血糖値が200 mg/dl 以上のものを第1群とし、第2群は170~199 mg/dl、第3群は140~169 mg/dl、空腹時血糖値139 mg/dl 以下のものを第4群として個々の線溶能を測定した。

E. L. T. は図3のごとく広範囲に分布しているが、第4群の平均値は567分で、第3群は522分、第2群では625分であったが、第1群の11例では390分と第2・3・4群に比して著るしく短縮していた。

標準フィブリン平板による測定では、Eg, Eg.+S. K および Pl.+S. K 溶解面積は多少相異はあるが血糖値によって大差はみとめられなかったが、加熱フィブリン平板上で第1群の Eg.+S. K の溶解面積が100 mm² 程度をしめし、その平均は98mm² となっていたことより、糖尿病において空腹時血糖値の亢進は、アクチペーター活性の増加傾向と共にプラスミン活性の増加をももたらすのではないかと考えられる。

抗プラスミン活性についてみると、各群とも差はなく正常と較べるとやや低値をしめしているようで、この結果上述の線溶能亢進をしめしたとも考えられる。但し数例で50~60%の高値をしめしていた。

以上を総括すると、糖尿病患者の線溶活性は、E. L. T. の結果から線溶能低下状態と判断され、これは血糖値と相関はしめさないが、空腹時血糖値が異常に高くなるとかえって線溶能が亢進するのではないかと考えられる成績をえた。また抗プラスミン値はほぼ

表 2 糖尿病患者における線溶能と空腹時血糖値

血 糖 値	症例数	E. L. T. (分)	標準フィブリン平板 (mm ²)			加熱フィブリン平板 (mm ²)			抗プラスミン (%)	フィブリノーゲン (mg/dl)
			Eug	Eug+SK	Pl+SK	Eug	Eug+SK	Pl+SK		
第1群 200 mg/dl 以上	11	390	28	360	399	28	98	57	23.0	339
第2群 170~199	7	625	27	231	318	18	79	68	33.2	212
第3群 140~169	10	523	18	383	298	32	78	74	26.4	258
第4群 139以下	42	567	39	311	365	39	79	76	26.3	264

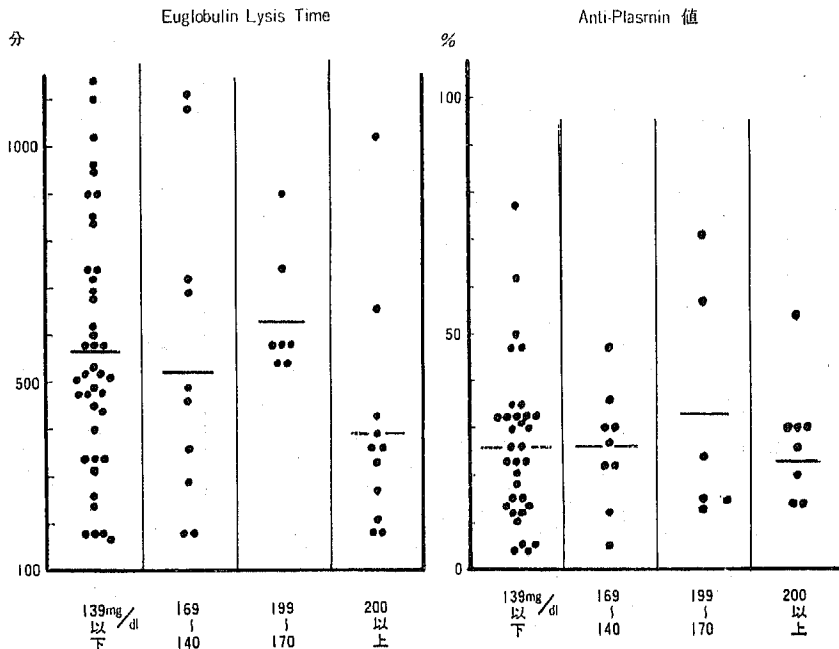


図 3. 糖尿病患者における線溶能と空腹時血糖値 (1)

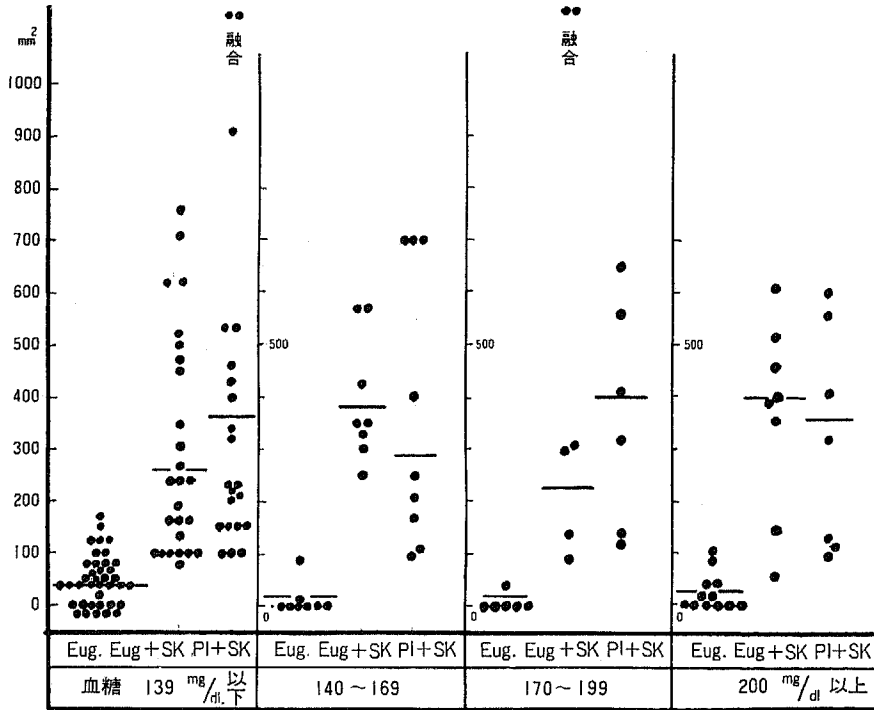


図 4. 糖尿病患者における線溶能と空腹時血糖値 (2) (標準フィブリン平板溶解面積)

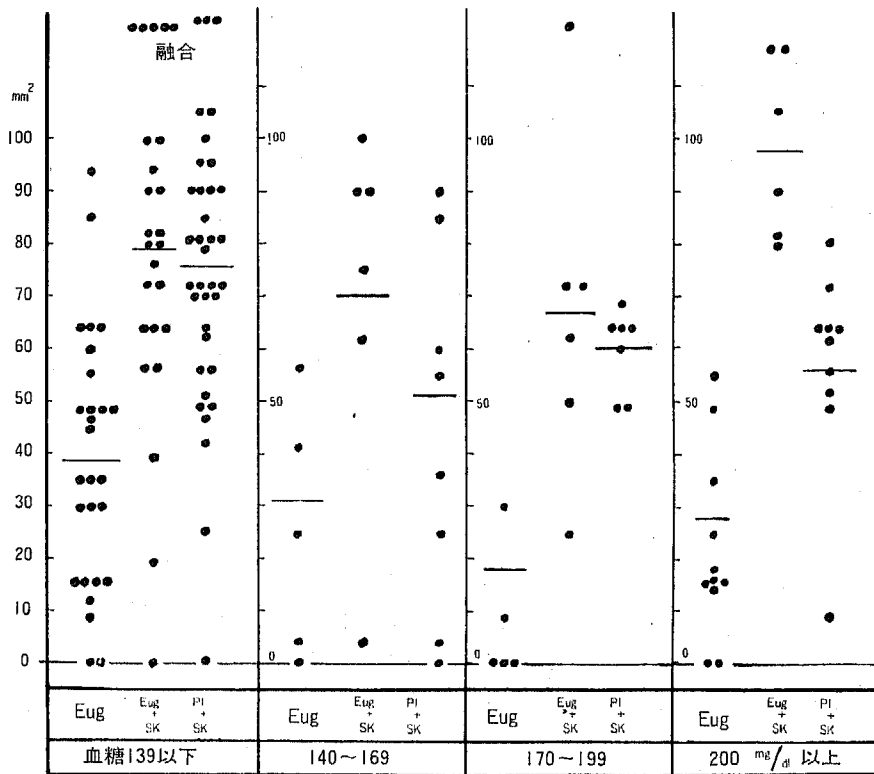


図 5. 糖尿病患者における線溶能と空腹時血糖値 (3) (加熱フィブリン平板溶解面積)

正常域にあるとはいえず、むしろ低下する傾向をしめしている。フィブリン平板を基質として線溶能を検討した結果では、数例で高値をしめしているが、これは測定上の問題を考慮すれば意味のある成績であるかどうかは判断出来ない。

2. 糖尿病患者の凝血能

糖尿病における凝血因子を検討することは一つには糖尿病での代謝異常の側面よりの観察として、また糖尿病と動脈硬化症ないしは血管合併症との関連において、これら相互の関係の総和として生体中の凝血因子のレベルを明らかにする上に必要であろうし、また反面線溶系と凝固系という両面より生体内での homeostasis を把握する上にも重要であると思われる。たゞ、以下述べる成績は糖尿病に特有であると考えられるよりは、糖尿病を発症せしめた原因が血液凝固系に同様に变化を与えているとも考えられるし、糖尿病であることにより二次的に血液凝固系に変化がおこったとも解されるので、生体反応の因果関係を実験的に検討することはきわめて難しいといえる。

さて、糖尿病患者の凝血能を測定した成績を図6、7、表3にしめた。

まず糖尿病患者の全血凝固時間についてみると図6のように8分から12分にピークがみられ、概して正常範囲といえるが、3分、5分、6分というような凝固時間の短縮した例があり、後述する凝血因子活性の亢進と、糖尿病での代謝障害の結果としての血管壁細胞

の障害による血管の透過性の変化など考慮して注目すべき所見と思われる。とこが主として後者を表現すると思われる出血時間は、予想に反して延長をみるとめなかつた。(データ省略)

凝血因子の個々については、図7および表3にしめたように、まず気付くのはプロトロンビン時間の短縮である。被検血漿の最短時間は Quick 一段法で10.7秒、なかには9.7秒という例もあった。全例58例の平均値は11.8秒で、対象の半数以上は12秒未満であった。著者は、Quick 一段法プロトロンビン時間を測定するさい、正常血漿が厳密に12秒となるように組織トロンボプラスチンを調整しているのので、12秒以内のプロトロンビン時間は明らかな短縮と考えてよい。そこで一段法プロトロンビン時間の短縮の主因となっていると思われる凝血因子の個々について specific assay をおこなってみると、第Ⅴ因子は50から120%以上にまで分布し、その平均値は96%で、ほぼ正常値といえる。第Ⅶ因子は同様68~140%以上となり、その平均は106%となり正常値を上廻った活性を示した。とくに糖尿病患者の26%では、第Ⅶ因子活性が120%以上で著明な活性増加をしめしていることが注目される。こゝで測定された第Ⅶ因子活性は厳密な意味では第Ⅶ-第Ⅹ因子複合体活性であらわしているのので、蛇毒を用いた第Ⅹ因子の測定をおこなってみると、図7のごとく平均103%と正常活性をえ、これより一段法プロトロンビン時間の短縮は主として第Ⅶ因子活性

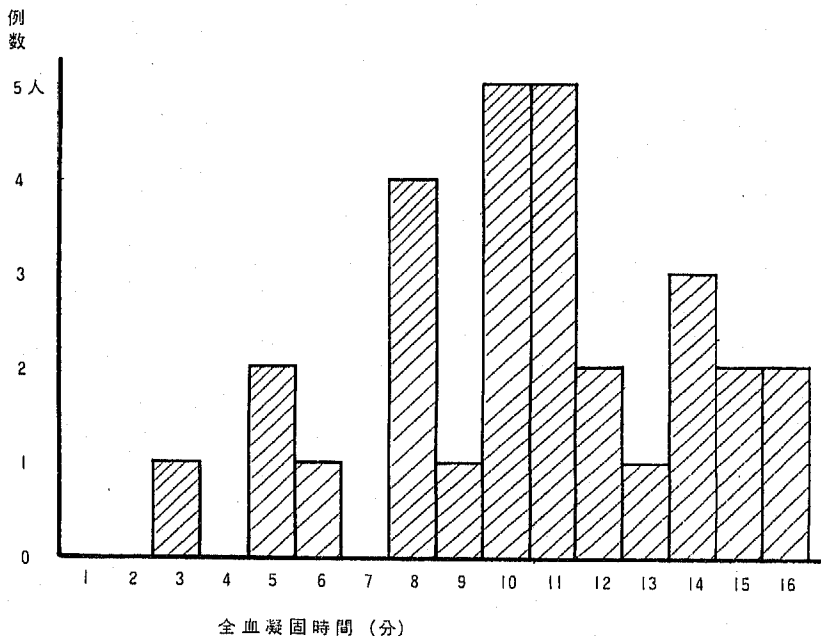


図 6. 糖尿病患者の全血凝固時間

の増加によると考えてよいと思われる。また、第X因子の測定値をみると中には糖尿病で120%以上の高値をしめしていたものもある。

トロンボプラスチン形成に關与する諸因子を総体として判断する部分トロンボプラスチン時間 (P. T. T.) をみると、132秒より短いものでは31秒をしめた。P. T. T. 測定に用いる粗ケファリンの効果は、測定のために多少異なるので、この値の平均値を計算することは意味が少いかもかもしれないが、平均55.2秒であった。図7をみていえることは、糖尿病患者では凝固第1相に關与する凝血因子のいずれかゞ多少活性を増しているのではないかということ、少くともいずれかの因子が著しく減少してくることは考えられない。こゝではそれら個々の因子 (第VII, 第XI, 第IX, 第XII) については測定していないので、それが凝固第1相に關与するいずれの因子であるかは不明である。

最後にフィブリノーゲン値についてみると、諸家の報告では糖尿病患者では一般に正常に比して増加している例が多いというが³¹⁾、著者の成績では図6のように平均283mg/dlでほぼ正常値であった。しかし全例の15%に相当する症例で400mg/dl以上のフィブリノーゲン値をしめしている。

以上を概観していえることは、糖尿病患者での凝血因子のうち、第VIII因子の活性が高く、その結果一段法プロトロンビン時間の短縮がみとめられること、および凝固第1相に關与する凝血因子の増加も考えられ、これらと相俟ってフィブリノーゲン値の増加傾向がみられ、全体として全血凝固時間の短縮をもたらす—つまり凝固亢進もしくは血栓準備状態を容易にひきおこす可能性があると考えられる成績である。

3. 糖尿病患者での治療経験の有無、治療剤の種類による線溶能の相異

通常われわれのあつかう糖尿病患者は、すでにイン

スリンによる治療をうけている例が多く、したがってこれまで著者が対象として測定した諸検査成績の大多数は、治療中の糖尿病患者の線溶能といふ換えることもできる。

しかしながら対象のあるものは未だ治療をうけた経験のないもの、あるいは治療をはじめて間もないものなど各段階の糖尿病患者が含まれていて、えられた成績にかなりのバラツキがあることは否定できない。

著者の意図した糖尿病における凝固、線溶能の実体を明らかにするためには、糖尿病患者の治療の有無、ならびに治療剤の相異などを考慮する必要がある。

そこでまず、インスリン治療または経口糖尿病剤の服用を継続していた64例と、これまで一度もインスリン治療又は経口薬剤を用いたことのない19例の糖尿病患者の線溶系の変化を検索し、これらの平均値を表示したのが表4である。

こゝにみられるごとく未治療群のE. L. T. は、506.4分でやゝ長く、治療群では488分であった。これらの値は健康者の値に比して共に著延している。また標準フィブリン平板上での溶解面積を比較すると、Eg. 分画でそれぞれ未治療群は28.9mm²、治療群では45.3mm²の溶解をしめし、Eg.+S. K, Pl.+S. K 分画の溶解面積を比較しても、いずれも未治療群の線溶能が治療群より低下している結果をえた。

抗プラスミン活性は有意差をみとめなかった。

上述の成績から、治療群の糖尿病患者は未治療群のそれよりも線溶能が亢進しているといえる。

つぎに、糖尿病患者において治療群をインスリン治療群とインスリン以外の経口糖尿病剤治療群とに分けて同様に測定した成績では、表5にみるようにインスリン治療群の線溶能の亢進が、E. L. T. および標準フィブリノーゲン平板上での溶解面積の増加としてみとめられている。

表 4 糖尿病患者における治療経験の有無と線溶能の変化

症例数	E L T (min)	標準フィブリン平板 (mm ²)			加熱フィブリン平板 (mm ²)			アンチプラスミン 活性 (%)	
		Eug	Eug+SK	Pl+SK	Eug	Eug+SK	Pl+SK		
									Eug
未治療群	19	506.4	28.9	442	396.7	32.0	70.9	67.2	16.5
治療群 (インスリン 経口糖尿病剤)	64	488.0	45.3	382	353.4	34.6	86.8	88.9	14.1

表 5 糖尿病患者での治療薬剤の差異による線溶能の相異 (各値は平均値をしめす)

症例数	E L T (min)	標準フィブリン平板 (mm ²)			加熱フィブリン平板 (mm ²)			アンチプラスミン (%)	
		Eug	Eug+SK	Pl+SK	Eug	Eug+SK	Pl+SK		
									Eug
インスリン治療群	17	411	43.3	375	264	42	84	73	28.6
経口剤治療群	28	513	33.6	275	304	31	69	97	31.4

これらを小括してみると、糖尿病患者の治療の有無による区分ではインスリン治療群で多少とも線溶能は亢進的であり、またこの線溶能亢進傾向はインスリン以外の経口糖尿病薬剤による治療群と比較しても同様に観察された。

4. インスリンの線溶測定におよぼす変化

既述のごとく、糖尿病患者の治療にインスリンを用いる場合はきわめて多く、そのため糖尿病患者での線溶能が健康人とやゝ異なるという成績は、実は糖尿病による変化というよりはインスリン自体の影響ではないかという疑問が生ずる。

著者は、この点について以下のごとき検討を試み

た。すなわち、すでにインスリン治療がおこなわれている16例の糖尿病患者を対象として、インスリン投与後経時的に線溶能を測定し変動の様子を図8に示した。これらはいずれも平均値をしめしてあるが、早朝空腹時に採血し、その後食事をとらせてからインスリン4単位を肘静脈へ注入し、静注後経時的に採血して血糖および線溶能を測定したものである。

図よりあきらかなように、血糖は注射前161mg/dlと高いがインスリン注射直後には低下しはじめ、30分、60分後には76mg/dlと最も低くなっていた。E.L.T.はインスリン静注直後一時延長し、その後かえって短縮してくるが180分後には再び curve は上向きとなっ

表 6 インスリン加療中の糖尿病患者にインスリン4uを静注した時の線溶能の変化

インスリン注射 後経過時間 (分)	血糖値 (mg/dl)	E・L・T (min)	標準フィブリン平板 (mm ²)			加熱フィブリン平板 (mm ²)		
			Eug	Eug+SK	PI+SK	Eug	Eug+SK	PI+SK
前	161	505	31	469	426	41	90	68
10'	117	523	31	606	522	40	84	68
30'	76	449	39	505	437	42	81	68
60'	76	430	35	490	497	51	82	70
120'	93	394	43	456	404	48	77	70
180'	108	427	40	466	393	44	77	73

(各値は16症例の平均値を示してある)

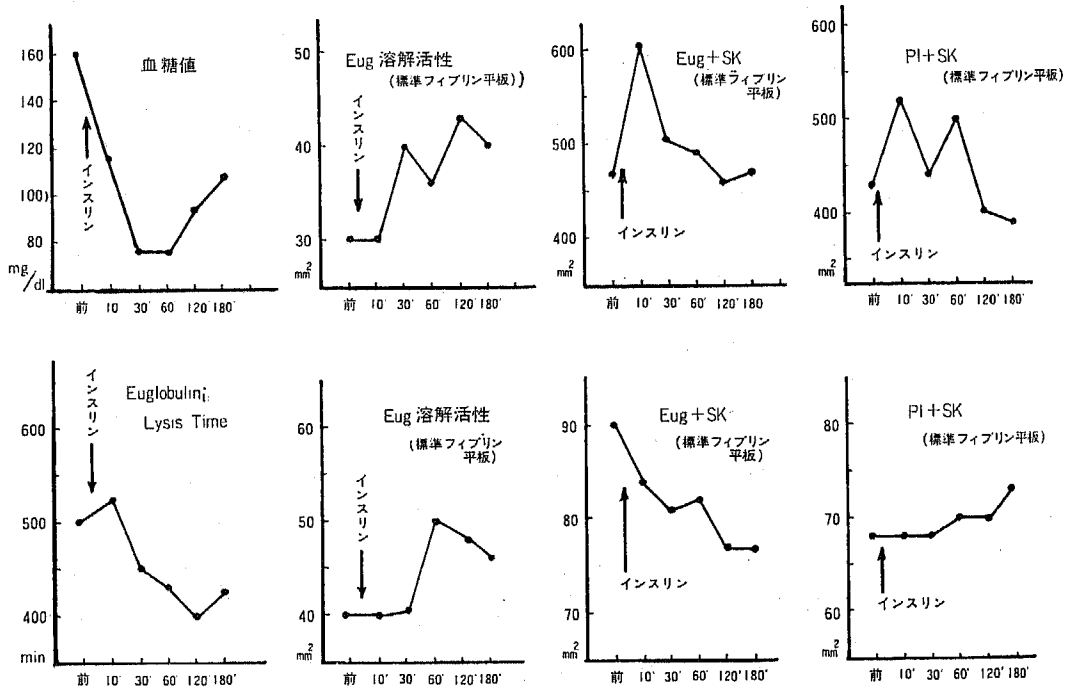


図 8. インスリン治療中の糖尿病患者にインスリン(4u 静注)を投与した時の線溶能の変化 (16症例の平均値)

ている。標準フィブリン平板上での Eg, Eg.+S. K, および Pl.+S. K 分画の溶解面積をみても、インスリン静注直後より増してくる傾向がみとめられているが、加熱フィブリン平板上での溶解能には明らかな変化はみられなかった。この成績については再び後述する。

つぎに、糖尿病と診断されたが未だ治療を受けていない例の患者に同様な検討をおこなってみた。

図9にみるようにインスリン4単位を静注すると血糖は低下するが、静注後30分経過後には旧値に復してゆく。E. L. T. もほぼこれと同様な変化をたどり、半数ではインスリン静注直後 E. L. T. は一時延長し、ついで短縮してくる。

すなわち線溶活性は増強してくることがわかる。抗プラスミン値にはみとめるべき変化がないので、この線溶亢進は抗プラスミン量の減少に基づくものではない。

標準フィブリン平板上での線溶活性を検討すると図10のごとく、インスリン静注直後にはその溶解面積を減じ、30分ないし60分後には逆に溶解能が増している。この傾向は、Eg.+S. K および Pl.+S. K 分画で著明であった。加熱平板上における影響はほとんどみられなかったことより、インスリンを静注することによってみられた線溶能の亢進はアクチベーター活性の増加によるもので、このさいプラスミン活性はかなら

ずしも増してはいないと考えられる。

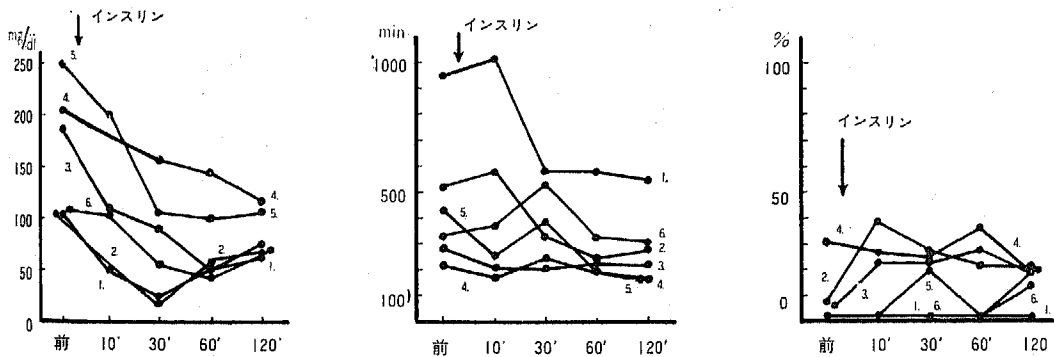
このようにインスリンを静注すると患者の線溶活性に変化をみとめるが、健康成人においても同様な効果がみとめられるかどうかを検討してみた。すなわち正常人にインスリン4単位を静注すると、30分後には血糖値は30~40mg/dlに低下するが、60分120分経過すると静注前値に復する。このさい E. L. T. を検索してみると図12のようにインスリン静注後10分で著しく延長し、間もなく反対に短縮してくることが確かめられた。フィブリン平板上での線溶活性では血糖値が最も低くなる30分あるいは60分後にアクチベーター活性の増加をみるが(図13)、プラスミン活性については一定の増減はみとめられなかった(図14)。

これらの成績を総括して言えることは、健康人でも、糖尿病患者に見られたと同様に、インスリンを静注すると同じような線溶能の変動がみとめられ、これはインスリン静注後短時間内にみとめられていることよりして、インスリンが直接血液蛋白に作用するのか、もしくはインスリンによって血糖が急速に低下した結果、線溶系酵素の変化をもたらしたものと考えられる。

5. インスリン静注による凝血因子の変化

前項と同様にインスリン4単位静注後の凝血因子活性を測定した成績を図15に一括した。

一段法プロトロンビン時間はインスリン静注後軽

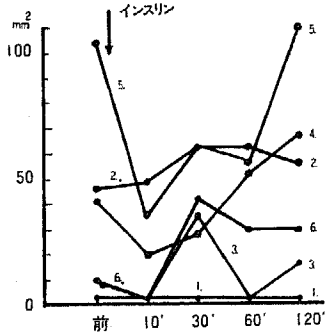


症例	血 糖 値					
	前	10'	30'	60'	120'	
1 54 ♀	105	50	25	50	65	
2 40 ♂	106	—	20	60	68	
3 62 ♂	182	115	80	50	72	
4 48 ♀	210	—	163	148	130	
5 64 ♀	250	200	110	100	115	
6 51 ♂	110	102	58	48	80	

症例	Euglobulin Lysis Time					
	前	10'	30'	60'	120'	
1	950	1060	580	580	555	
2	510	570	325	245	275	
3	290	208	208	230	220	
4	212	183	247	200	175	
5	424	258	398	195	173	
6	317	377	517	317	300	

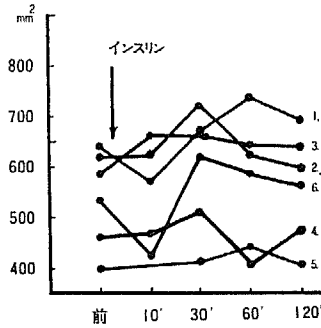
症例	Anti-Plasmin 活性					
	前	10'	30'	60'	120'	
1	0	0	0	0	0	
2	8.33	9.4	28.0	24.2	24.2	
3	7.7	23.2	23.2	29.1	23.5	
4	30.6	27.1	27.1	37.5	23.6	
5	0	0	20.99	0	20.99	
6	7.14	0	0	0	14.29	

図 9. 未治療糖尿病患者におけるインスリン投与時(4u. iv.)の線溶能の変化 (1)



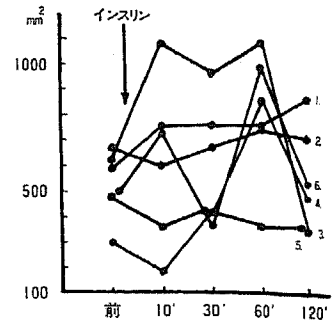
Eug 分画溶解面積
(標準フィブリン平板)

症例	年	性	前	10'	30'	60'	120'
1	54	♀	0	0	0	0	0
2	40	♂	46	49	64	64	56
3	62	♂	0	0	36	0	14
4	48	♀	42	20	28	52	67
5	64	♀	104	36	64	56	110
6	51	♂	9	0	42	30	30



Eug+SK 分画溶解面積
(標準フィブリン平板)

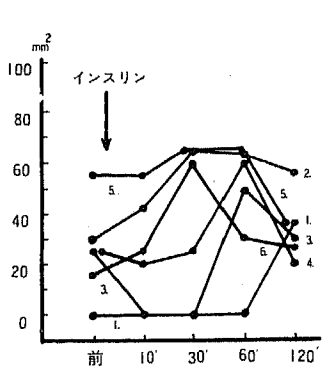
前	10'	30'	60'	120'
624	572	672	736	688
621	637	720	621	598
588	666	660	646	640
462	420	460	408	475
400	-	414	440	408
539	429	621	588	567



P1+SK 分画溶解面積
(標準フィブリン平板)

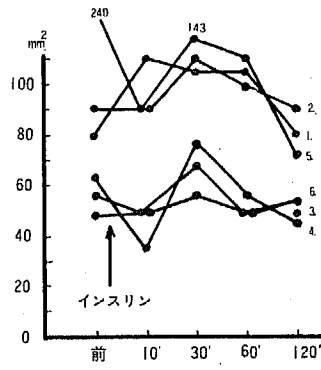
前	10'	30'	60'	120'
588	754	756	756	868
675	600	676	754	702
660	1080	945	1080	340
300	196	408	858	480
486	360	420	361	378
500	732	367	980	529

図 10. 未治療糖尿病患者にインスリン 4u. を静注した時の線溶能の変化 (2)



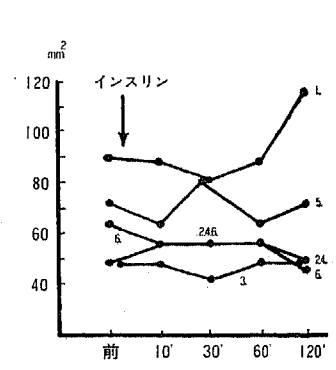
Eug 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

症例	年	性	前	10'	30'	60'	120'
1	54	♀	0	0	0	0	36
2	40	♂	30	42	64	63	56
3	62	♂	25	0	0	49	35
4	48	♀	25	20	25	60	20
5	64	♀	56	56	64	64	36
6	51	♂	16	25	60	30	28



Eug+SK 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

前	10'	30'	60'	120'
80	110	105	105	80
90	90	110	99	09
56	49	56	49	49
63	25	77	56	45
240	90	143	110	72
49	49	68	49	53



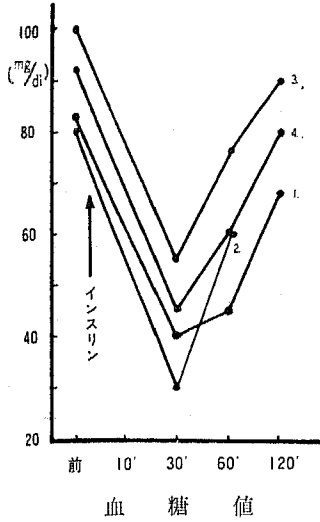
P1+SK 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

前	10'	30'	60'	120'
90	88	81	88	116
49	56	56	56	50
49	49	42	49	49
49	56	56	56	50
72	64	91	64	72
64	56	56	56	48

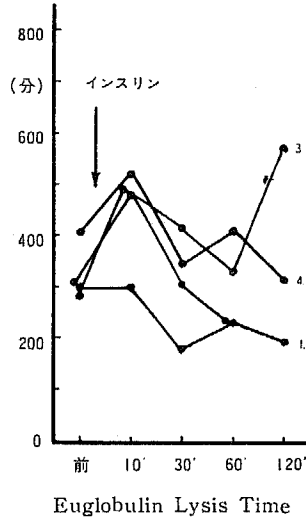
図 11. 未治療糖尿病患者にインスリン 4u. を静注した時の線溶能の変化 (3)

度ながら短縮しており、投与30分後に極値に達していた。P. T. T. をみても同様な変化をみとめるが、凝固

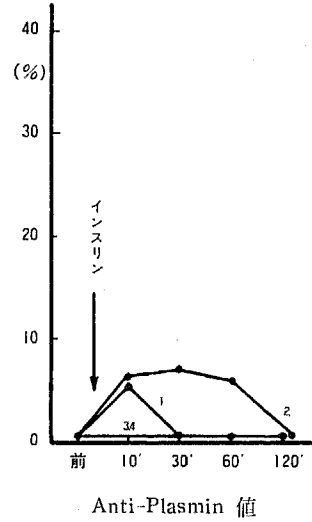
時間の短縮はプロトロンビン時間よりもやや遅れるようである。各凝固因子を測定してみると第Ⅶ因子活性



症例	血糖値					
	年性	前	10'	30'	60'	120'
1	33 ♂	83	—	40	45	68
2	29 ♂	80	—	30	60	—
3	35 ♂	100	—	55	76	90
4	54 ♂	92	—	45	60	80

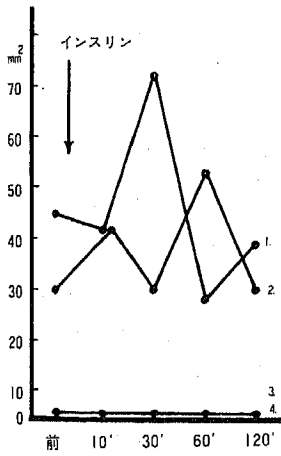


症例	Euglobulin Lysis Time				
	前	10'	30'	60'	120'
1	300	300	180	230	195
2	310	480	305	235	—
3	290	495	415	330	370
4	405	530	348	410	317

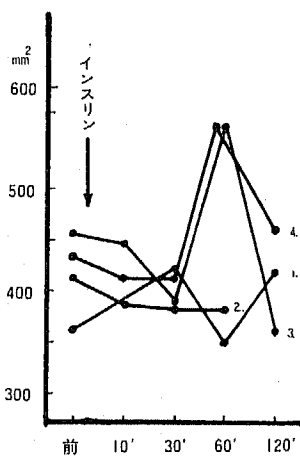


症例	Anti-Plasmin 値				
	前	10'	30'	60'	120'
1	0	5.6	0	0	0
2	0	6.7	7.3	6.3	0
3	8.3	0	0	0	0
4	7.2	0	0	0	0

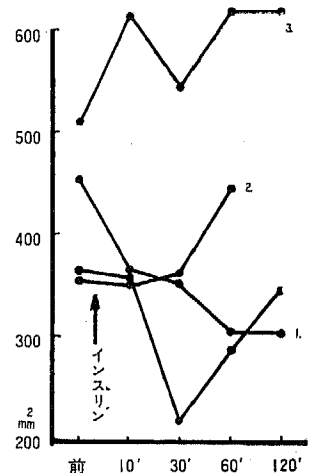
図 12. 健常者にインスリン 4u. を静注したさいの線溶能の変化 (1)
—— 血糖値・E. L. T. 抗プラスミン ——



症例	Eug 溶解活性 (標準フィブリン平板)					
	年性	前	10'	30'	60'	120'
1	33 ♂	45	42	72	28	39
2	29 ♂	30	42	30	53	30
3	35 ♂	0	0	0	0	0
4	54 ♂	0	0	0	0	0

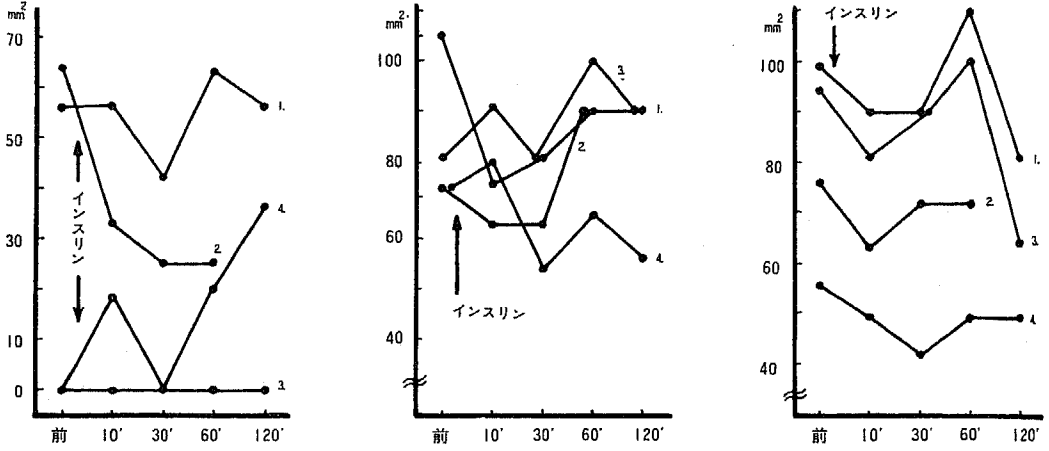


症例	Eug+SK 溶解活性 (標準フィブリン平板)				
	前	10'	30'	60'	120'
1	372	—	444	350	438
2	414	383	378	378	—
3	461	448	375	570	362
4	437	414	418	570	468



症例	P1+SK 溶解活性 (標準フィブリン平板)				
	前	10'	30'	60'	120'
1	456	375	352	306	306
2	352	350	363	448	—
3	510	650	546	621	621
4	372	367	218	283	246

図 13. 健常者にインスリン 4u. を静注したさいの線溶能の変化 (2)
—— 標準フィブリン平板溶解能 ——



Eug 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

Eug+SK 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

P1+SK 溶解活性
(加熱フィブリン平板)

症例	年性	前	10'	30'	60'	120'
1	33 ♂	56	56	42	63	56
2	29 ♂	64	33	25	25	—
3	35 ♂	0	0	0	0	0
4	54 ♂	0	18	0	20	36

前	10'	30'	60'	120'
110	72	81	90	90
72	64	64	90	—
81	91	81	100	90
72	80	54	64	56

前	10'	30'	60'	120'
99	90	90	110	81
76	63	72	72	—
94	81	90	100	64
56	49	42	49	49

図 14. 健常者にインスリン 4u. を静注したさいの線溶能の変化 (3)
——加熱フィブリン平板溶解能——

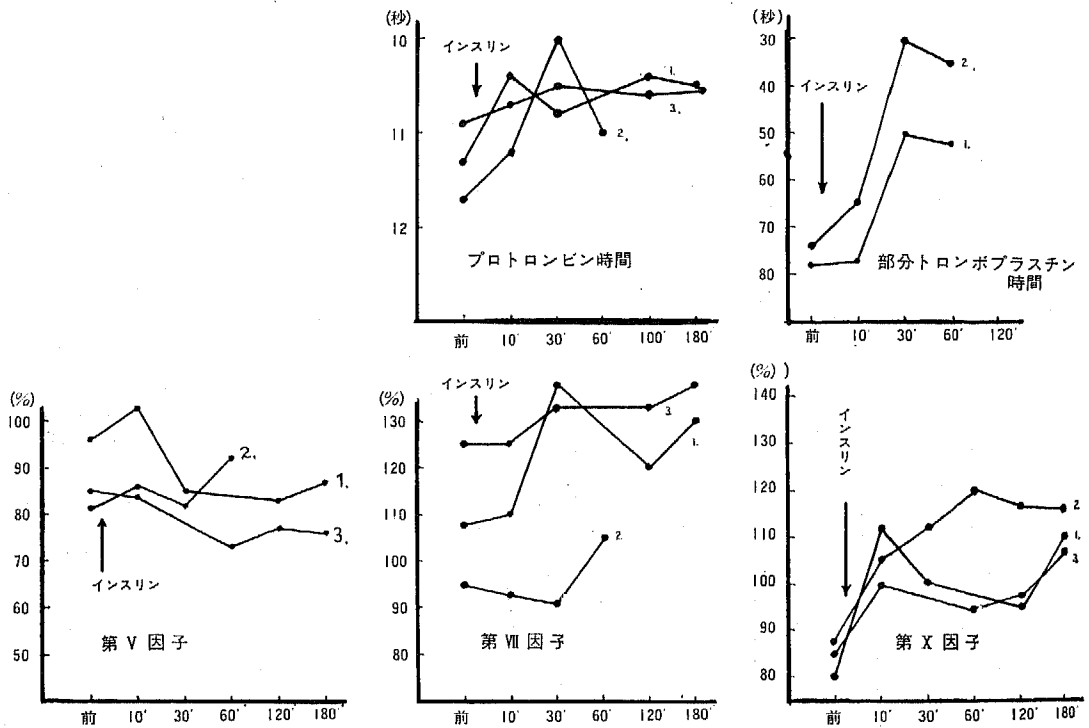


図 15. 糖尿病患者にインスリン 4 単位を静注した時の凝血因子の変動

の著増がみられ、第X因子も軽度に増しているが第V因子活性はほとんど変化をみていない。

これらの凝血因子の増加が、注射後30分からみられ、2時間、3時間後まで引続いてることをみるとインスリンそれ自体によっておこされた変化というよりも、血糖の変化に引続いて何らかの機序によって凝血因子の変化がおこってきたと推察される。P. T. T. で凝固時間の短縮をみとめたことより、凝固第一相に関与するいずれかの因子の増加も予想されるが、著者の成績からは、それがどの凝血因子であるかは不明である。

以上の如くインスリン投与により凝血因子の変化をみとめ、これは既述の線溶能の変化と類似しているが、その機序が同一であるか否かは明らかにできなかった。

6. アドレナリン投与による線溶系の変動

前項で述べたインスリン静注によって惹きおこされた線溶活性の変化は糖尿病の病態に起因するというよりはインスリンを介した直接の効果であると結論したが、in vitro で血漿にインスリンを加えてもこのような変化はみられない。この事実より一部ではインスリン注射によって血糖が低下した結果、血液中にアドレナリンの分泌が促がされ、それにより線溶系の変化がおこるのではないかという見解がある (Fearnley)。

著者もこの点を検討する目的で次の実験をおこなった。健康成人にアドレナリン0.7cc (0.13ml/kg) を筋肉内に注射し、注射後経時的に肘静脈より採血し、表7に示した各項の測定をおこなった。この成績を图示

したのが図16である。

すなわち、アドレナリン注射前血糖値は90mg/dlでアドレナリン注射後間なく血糖値は上昇し60分以内に160~180mg/dlと最高となる。E. L. T. をみるとアドレナリン注射直後に溶解時間の短縮をきたし、30分後にあきらかな線溶能の増強がみとめられる。これと同様な成績は、Eg.+S.K 分画でもみとめられ、図16のように標準・加熱フィブリン平板上の溶解面積を比較してみると、アドレナリン注射直後に1.5倍にもおよぶ溶解面積の増加がみられている。しかしこの場合には血糖値が最高に達する30分後では旧値に復する傾向を示していた。Eg. 分画溶解能では1例で著明な線溶能亢進をみているが、他の1例では軽い変化しかみとめられていない。

これらの結果は、インスリン静注時の線溶活性の変動に極めて類似して、このことより、インスリン静注後にみられた線溶能の変化はインスリンによって(何らかの機序で)アドレナリン分泌が促進され、その結果このアドレナリンが血漿蛋白に変化をおよぼして線溶活性の亢進をおこしたのではないかという想像を強くする。

IV 総括ならびに考案

糖尿病治療の歴史をひるがえってみると、インスリン発見以前では糖尿病による死因の大多数はケトージス、アチドージスによる昏睡が圧倒的に多かったが、治療にインスリンが用いられるようになってからはこの管理が容易となり予後は比較的良好となってきた

表 7 健康者にアドレナリンを筋注したさいの線溶能の変化

7注時 ド射間 レナ リ後 経 過 分	血糖値 (mg/dl)	E·L·T (min)	標準フィブリン平板 (mm ²)			加熱フィブリン平板 (mm ²)			抗 プ ラ ス ミ ン (%)	フ イ ブ リ ン ゲ ン (mg/dl)	
			Eug	Eug+SK	Pl+SK	Eug	Eug+SK	Pl+SK			
			前	a	90	192	88	420			108
	b	90	415	42	467	320	36	72	64	0	327
10'	a	135	88	132	668	142	64	110	64	0	115
	b	115	400	49	668	394	36	100	81	9.4	380
30'	a	170	88	143	420	132	49	81	56	0	-
	b	160	340	42	598	475	36	90	64	0	351
60'	a	180	110	49	406	204	36	72	49	0	149
	b	135	440	42	509	500	30	81	64	0	398
120'	a	110	157	90	567	90	56	72	64	0	155
	b	110	415	42	500	340	30	80	80	0	351

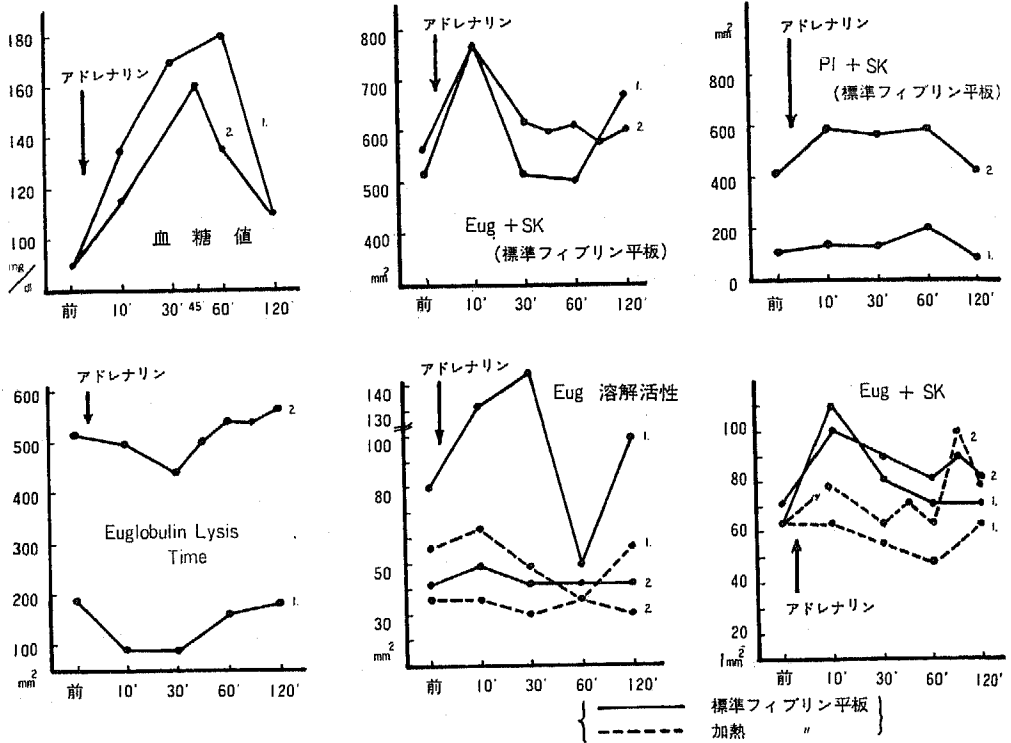


図 16. 健常者にアドレナリンを投与した時の線溶能の変化

た³²⁾。この結果、合併症ことに血管合併症が糖尿病死因の中で多くの比率を占めるようになり³³⁾、従って臨床糖尿病の血管障害に大きな関心がよせられるようになったのは当然といえる。

これに附随して最近血管障害の病因論的検討の中で、凝固、線溶系の果す役割が注目されるようになってきた。

生体内において血液凝固系と線溶系とは一見相反する現象の如く理解されているが、実は密接な関連を有しており、相互の作用は動的平衡をもっているといわれている³⁾。Astrup²⁾によると、動脈内膜は傷害をうけると凝血機序が働いてそこにフィブリンが沈着する。一方これと同時に線溶系も作動し動脈壁を被ったフィブリン膜を溶解する。この様に、フィブリンの沈着と溶解との生体反応には動的平衡が成立しており、線溶系酵素の役割は極めて大きいといふ、これは Duguid³⁴⁾の動脈硬化症の成因に関する血栓説を生化学的見地から支持したものである。この様に線溶酵素に関する知見は、これまでの出血という生体外凝固に関する見解から生体内での動脈硬化症、血栓形成に関する研究へと発展してきたのであるが、動脈硬化症、血栓形成

の成因については、実験的、臨床的にこれまでにおよびたい業績があるが³⁵⁾³⁶⁾、この中で凝固、線溶系の一次的重要性を強調したのは Astrup を嚆矢とする。また O'Brien³⁷⁾は実験的にフィブリンが脂質に親和性を有することを証明しているが、動脈硬化—脂質—線維素—線溶の関連性を明らかにすることは極めて重要な研究分野となってきた。

一方、前述の如く、糖尿病の合併症として最重要視されてきた血管合併症を、同様な見地から検討しうる可能性が漸次認識され、代謝異常と硬化性病変との究明が課題となってきたともいえる。

糖尿病患者の血中線溶能を測定した成績(図1)をみると、ユーグロブリン溶解時間は平均 558 分で、プラスミノゲン・アクチペーター活性の抑制がみとめられ、標準フィブリン平板上での Eg. 溶解面積をみると、約%が殆んど溶解をみとめないことより糖尿病患者ではアクチペーター活性の低下がみとめられるといえる。他の分画、即ち Eg.+S.K, 血漿+S.K 分画の溶解能は標準および加熱平板上で healthy control とほぼ類似の成績をしめしていた。たゞ、抗プラスミン活性の成績をみると、全例の平均が 34.6% で軽度なが

ら活性の増加をみとめた(図1)。これらの成績から糖尿病の線溶活性一般について言えば、線溶能低下もしくは低線溶活性状態ということが出来る。

糖尿病患者の線溶能を検討したこれまでの成績を概観すると、Fearnleyら⁵⁸⁾は高血圧またはケトン症のない糖尿病患者について溶解時間を測定し著者と同様な結論を報告しているが、これに反して Macky and Hume³⁹⁾および Hajjar⁴⁰⁾らはユーグロブリン溶解時間を測定して糖尿病では対照群と比較して有意の差はなかったという。

たゞこれら報告の相異を検討してみると、いずれも糖尿病患者の病態についての区分が考慮されていないために生じたと考えられる。即ち、血液線溶は各種の条件を鋭敏に反映するといわれていて⁴¹⁾、糖尿病という疾病は、経過、病期の発展などの点で慢性かつ広範に亘っており、かつまた同一病期の糖尿病でも治療を受ける前後でかなり線溶能に変化があるといわれている(Fearnley⁴²⁾ら、大淵・安部⁴³⁾ら)。

そこでまず、血糖値で患者を4群に区分し、それぞれの線溶を測定してみると、(表2, 図3, 4)糖尿病患者では全般的にユーグロブリン溶解時間の延長がみとめられていて、これよりアクチベーター活性の抑制が示唆される。たゞ、第一群即ち空腹時血糖値が200mg/dl以上のグループではユーグロブリン溶解時間の平均が290分となり他群と比較すると著るしく短縮している。このような線溶亢進傾向は標準フィブリン平板上でのEg.+S.K分画でもみとめられており、血糖の著るしい増加はアクチベーター活性の増加と、時にはプラスミン活性の増加とをもたらす、全般的な線溶亢進をきたすのではないと思われる。しかし空腹時血糖値が200mg/dl以下の糖尿病患者では、血糖値と線溶能との間に直接の相関はみられなかった。

Schrade⁴⁵⁾によると、動脈硬化の強い患者でも血糖曲線が異常をしめすことが報告されているが、動脈硬化症と糖尿病とは脂質代謝異常に関して判然と区分することは不可能であり、著者の成績では血糖値と動脈硬化度ないし脂質代謝との関連が明らかにされていないが、一般に糖尿病患者にみられる脂質代謝障害は糖質利用の不完全さに起因する二次的現象で、これによつておこる動脈硬化症の原因とはなっても、糖尿病性腎症とか網膜症の原因と考えるのは困難といえるようである(Albrinkら⁴⁶⁾)。一方、Greig⁴⁷⁾および古田⁴⁸⁾によれば、高脂血症の患者ではユーグロブリン溶解時間が延長し線溶抑制をみとめるといわれていて、糖尿病患者での線溶抑制もこの種の脂質代謝異常との関連を否定することはできない。

Berkowitz⁴⁹⁾は治療によって血糖値の改善が得られても糖尿病患者の脂血症、ことにトリグリセライド値は正常化しなかったとも報告しているが、糖尿病における糖質代謝および脂質代謝異常は極くありふれたことと考えられていて、これら代謝異常が凝固・線溶能の変化に関与する可能性は充分考慮されうと思われる。

ところで既述の如く糖尿病患者では、がいして低線溶状態、ことにアクチベーター活性の低下がみとめられるが、個々の糖尿病患者において夫々の条件、病態の違いによって線溶能が如何なる変化を来すかを明らかにしなくてはならない。

そこで著者はまず未治療糖尿病患者における線溶能を検索し、インスリンあるいは各種の経口糖尿病剤を用いて治療している糖尿病患者での線溶能と対比して検討してみた。この結果(表4)、未治療糖尿病患者19例の平均では、ユーグロブリン溶解時間は506.4分をしめし正常に比して著るしい延長をみとめた。このことは未治療群でのプラスミノゲン・アクチベーター活性の低下を想像させるが、標準フィブリン平板を用いてEg.分画の溶解面積を測定してみたところ28.9mm²と、溶解能の低下をみとめている。Eg.+S.K, Pl.+S.K分画の標準フィブリン溶解能はいずれもほぼ正常値と考えられるし、加熱フィブリン平板上に滴下した各分画の溶解面積をみても、特別異常値をしめしていないことより考えて、未治療糖尿病患者においてはプラスミノゲン・アクチベーター活性の低下を示すと結論することができる。この事実は臨床上しばしば経験する糖尿病患者での血管合併症あるいは血栓形成化傾向を説明するに極めて有力な理由といえよう。また抗プラスミン活性についてみると、未治療群では治療群に比してわずかではあるが増加していることも、糖尿病の病態形成因子の一つであろうと考える。

未治療糖尿病患者の血中線溶能については、安部・大淵らも著者と同様の成績をみとめており、治療の進行によって線溶はたかまってくると述べている。

ところで、糖尿病の治療群について、主として使用されているインスリン群と、最近好んで用いられるトルブタマイド、クロールプロバマイドなどの経口糖尿病剤投与群のおのおのについて線溶活性を測定したところ、ユーグロブリン溶解時間ではインスリン群の411分に比して、経口剤群では更に遅延し513分をしめしていた。同様の成績は標準フィブリン平板を用いたEg.分画の溶解能でも証明されており、経口剤群の溶解面積は33.6mm²であったがインスリン群では43.3

mm²とやゝ亢進していた(表5)。加熱フィブリン平板を用いた線溶能測定ではいずれもほぼ正常値をしめしている。両者の相異はプラスミノゲン・アクチペーター活性の低値といえる。たゞインスリン群の加熱フィブリン平板での Eg.+S.K が 84mm²であったことは、インスリンがプラスミン活性を増加させるのではないかと考えられる成績であって興味がある。

既に、Fearnley 氏⁴³⁾によって認められている如く、インスリンを投与すると血中線溶能の亢進が起り、これは経口糖尿病剤投与の場合でも同様であるといわれている(Tsapogas⁵⁰⁾ら)。著者もこれら薬剤投与時の線溶能の変化を検討した。インスリンを投与すると直ちに線溶能が低下するが、これはユーグロブリン溶解時間の延長としてみとめられている(図8, 9, 12)。その後間もなく延長していたユーグロブリン溶解時間が経時的に短縮して、線溶活性が増加してくる。これらの様相は、インスリン治療者、未治療者および健常者においても全く同様にみとめられており、しかもこの変化は血糖値の推移と並行している点は注目すべきである。標準ならびに加熱平板を用いた諸検査ではこれらの傾向は必ずしも顕著とはいえなかった(図8, 10, 11, 13, 14)。

以上の成績は、インスリン1回投与という短時間内での変化であるが、Fearnley が報告しているごとく、線溶能の長期観察例では血糖と線溶能とは必ずしも相関を示していなかったという。同様な成績は、Denborough⁵¹⁾、冗立⁵²⁾、飯田⁵³⁾らによっても報告されているが、インスリンを投与することによって血糖が低下し、これに併行して線溶活性の一時減退、ついで亢進がみられるということは、以下述べる Verstraete 氏⁵⁴⁾の実験を考慮するならば、インスリンの低血糖作用の結果、血中にアドレナリンが分泌されて、このアドレナリンが線溶亢進に主役を果すのではないかと想像される。すなわち Verstraete は経口剤を糖尿病患者に投与するさい、予めグルコースを投与してをくと線溶活性は殆んど変化しないとし、インスリンまたは経口糖尿病剤投与による線溶能の変化は、血糖の変化によって惹起した現象であってこれら薬剤の直接の作用とは思えないというのである。

このアドレナリン分泌による線溶能の増加は既に Fearnley 氏⁴²⁾、Kaulla⁵⁴⁾、Biggs 氏⁵⁵⁾、多くの人によって報ぜられており、Egeberg⁵⁶⁾がアドレナリンによって凝固能が亢進すると報告している事実と合せ考えるさい、血栓形成の病因として極めて興味があるといえる。

著者の成績では健康者にアドレナリンを投与する

と、投与後45~60分で血糖は最も高くなり、2時間後には投与前値に復する。これと併行してユーグロブリン溶解時間の短縮について延長、標準フィブリン平板上での Eg., Eg.+S.K 分画の溶解能の増加が認められ、アドレナリンに線溶亢進作用があることを支持する成績であった(図16)。Goldfien⁵⁷⁾、Sherry 氏⁵⁸⁾の成績をみても、インスリン注射後血糖が低下し、その後血中にアドレナリンの増加がみとめられることは明らかな事実と思われる。

以上述べた如く、糖尿病患者においての線溶能の特徴は、プラスミノゲン・アクチペーター活性の低下に代表される線溶能抑制状態で、これは未治療糖尿病血液に於てより著明であった。この低線溶能状態はインスリンなどを長期に亘って使用している糖尿病患者では漸次軽度となっている点は、治療に対する馴れの現象とも解されるが、未治療者では線溶能が低下することに起因して血管合併症、血栓形成もしくは動脈硬化症発展の一因と考えられるのであるまいか。

また一方では糖尿病における凝血症亢進によるいわゆる血栓準備状態もみとめられていて、これらが糖代謝・脂質代謝異常との関連において注意を集めているが、凝固・線溶の両分野に亘って、糖尿病での代謝異常の管理が血栓形成傾向を防止する一つの有力な手段であることは間違いないと思われる。

V 結 語

糖尿病患者を対象として凝固・線溶能について検討し以下の結論をえた。

(1) 糖尿病患者において線維素溶解活性は抑制されており、低線溶状態といえる。この程度は、糖尿病薬剤の使用を継続している症例に於てもみとめられたが、とくに未治療者において著明であった。また糖尿病患者における抗プラスミン値は必ずしも亢進してはいなかった。

(2) 血糖値と線溶能との間に直接の相関はみとめられなかったが、血糖が200mg/dl以上になると線溶は亢進すると思われる成績を得た。

(3) 糖尿病患者において、血液凝固能は亢進し、ことにプロトロンビン時間の短縮、第Ⅶ因子の増加が特徴的であった。

(4) 未治療糖尿病における低線溶状態と凝固亢進状態とは、糖尿病患者にしばしば随伴する血栓症、動脈硬化症の一つになりうると考えられる。

(5) インスリンは血中線溶能を亢進させるが、これは血糖の低下を介してアドレナリンの分泌を促進させる結果惹起される現象であると思われる成績を得

た。

本論文の要旨は第28回日本血液学会総会および第9回日本糖尿病学会総会において発表した。

(稿を終るに当って御指導、御校閲を賜った恩師小田正幸教授に深謝いたします。更に終始懇切なる御指導をいただいた荻原洋三助教授、峯村直講師並びに松岡恒美講師に心から謝意を表し、また種々の御援助をいただいた市川澄夫博士、越知富夫学士その他小田内科教室の各位に厚く感謝いたします。)

文 献

- 1) Duguid, J. H. and Robertson, W. B. : Lancet, II : 1205, 1957.
- 2) Astrup, T. : Lancet, I : 565, 1956.
- 3) Sandberg, H., Muller, O., Bellet, S., Feinberg, L. J., Gagnon, F. and Gelbes, L. : Amer. J. med. Sci., 1 : 153, 1963.
- 4) Hedin, S. G. : J. Physiol. (Paris), : 30 : 194, 1904.
- 5) Albrechtsen, O. K. : Acta physiol. scand., 47 : 165, 1956.
- 6) Sherry, S., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N. : Physiol. Rev., 39 : 343, 1959.
- 7) 3) より引用.
- 8) 市川澄夫 : 信州医誌, 16 : 576, 1967.
- 9) Astrup, T. and Müllertz, S. : Arch. Biochem. Biophysic., 40 : 546, 1952.
- 10) 大柴 進 : プラスミン測定法研究会文献集, 第一製薬 Co., 東京, 1964.
- 11) 飯田忠重 : 信州医誌, 13 : 55, 1964.
- 12) Kaula, K. N. and Schultz, R. L. : Amer. J. clin. Path., 29 : 104, 1958.
- 13) 飯田忠重・小口源一郎・他 : 日血会誌, 24 : 373, 昭36.
- 14) Bergström, K., Blombäck, B. and Kleen, G. : Acta med. scand., 291 : 163, 1960.
- 15) 西山恵夫 : 阪市大医誌, 12 : 97, 昭38.
- 16) 佐藤 智 : 線維素溶解現象とは, 中外医学社, 東京, 1964.
- 17) 林 謙・北村精一・日比野進 監修 : 線溶現象の基礎と臨床, 医学書院, 東京, 大阪.
- 18) 松岡松三 : 血液凝固検査, 金原出版, 東京, 昭40.
- 19) Duke, W. W. : J. Amer. med. Ass., 55 : 1185, 1910.
- 20) Lee, R. I. and White, P. D. : Am. J. med. Sci., 145 : 495, 1913.
- 21) 松岡松三 : 日内会誌, 37 : 195, 1949.
- 22) Wolf, R. : J. clin. Path., 6 : 34, 1953.
- 23) 荻原洋三 : 信州医誌, 6 : 252, 1957.
- 24) 小田正幸・松岡恒美・他 : 第28回日血総会口演, 昭41.
- 25) Koller, F., Loelinger, A. and Duckert, F. : Acta haemat. (Basel), 6 : 1, 1951.
- 26) 菊地 晃 : 東京医誌, 16 : 534, 1958.
- 27) Hougie, C. : Proc. soc. exp. Biol. (N. Y.), 109 : 755, 1962.
- 28) 松岡松三・佐竹清人・深沢 英 : 臨床検査, 2 : 61, 1958.
- 29) 佐竹清人・盤若博司・八幡浩二・中口英策・綿貫実・旧崎次男 : 臨床検査, 7 : 199, 1963.
- 30) 金井 泉 : 臨床検査法提要, 第24版, 金原出版, 東京, 昭41.
- 31) 佐竹清人・山崎弘平・他 : 最新医学, 20 : 1684, 1665.
- 32) 田坂定孝・他 : 糖尿病, 1 : 12, 1958.
- 33) 日野佳弘 : 糖尿病, 1 : 30, 1958.
- 34) Duguid, J. B. : J. Path., 60 : 57, 1948.
- 35) 村上元孝・小竹 要・他 : 日本臨床, 23 : 1734, 1965.
- 36) 丹呉幹彦 : 日血会誌, 23 : 1734, 1965.
- 37) O'Brien, J. R. : Lancet, I : 1213, 1956.
- 38) Fearnley, G. R., Chakrabarti, R. and Avis, P. R. D. : Brit. med. J., 1 : 921, 1963.
- 39) Macky, N. and Hume, R. : Scot. med. J., 9 : 399, 1964.
- 40) Hajjar, G. C. and Moser, K. M. : Clin. Res., 9 : 160, 1961.
- 41) 梶江 勇・杉野律朗・他 : 名市大誌, 16 : 650, 昭40.
- 42) Fearnley, G. R., Chakrabarti, R. and Vincent, C. T. : Lancet, II : 622, 1960.
- 43) Fearnley, G. R., Vincent, C. T. and Chakrabarti, R. : Lancet, II : 1067, 1959.
- 44) 大淵重敬・阿部恒男・他 : 日本臨床, 21 : 2675, 1964.
- 45) Schrade, W., Boehle, E., Biegler, R. and Harmuth, E. : Lancet, I : 285, 1963.
- 46) Albrink, M. J., Lavietes, P. H. and Man, E. B. : Ann. int. Med., 58 : 305, 1963.
- 47) Greig, H. B. W., Runde, I. A. and Glasg, M. B. : Lancet, II : 461, 1957.
- 48) 古田精市 : 日内会誌, 50 : 1182, 1962.

- 49) Berkowitz, D. : *Diabetes*, 11 ; Supplement, 56, 1962.
- 50) Tsapogas, M. J., Cotton, L., Flute, P. T. and Murray, J. G. : *Lancet*, ii : 461, 1957.
- 51) Denborough, M. A. and Paterson, B. : *Clin. Sci.*, 23 : 485, 1962.
- 52) 足立恒一 : *名市大誌*, 12 : 676, 1961.
- 53) Vergstraete, M., Amery, A., Maes, H. and Vermylen, J. : *J. Lab. clin. Med.*, 61 : 926, 1963.
- 54) Kaula, K. N. : *Circulation*, 17 : 187, 1958.
- 55) Biggs, R., Macfarlane, R. G. and Pilling, J. : *Lancet*, I : 402, 1947.
- 56) Egeberg, O. : *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 15 : 539, 1963.
- 57) Goldfien, A., Moore, R., Zileli, S., Havens, L. L., Boling, L. and Thorn G. W. : *J. clin. Endocr.*, 21 : 296, 1961.
- 58) Sherry, S., Lindemeyer, R. I., Fletcher, A. P. and Alkjaersig, N. : *J. clin. Invest.*, 38 : 780, 1959.

(昭和43年10月15日 受付)