

平成 21 年 5 月 23 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790628  
 研究課題名（和文）血糖コントロールの是正および糖尿病性血管合併症と血小板機能との関連を解明する  
 研究課題名（英文）Clarification of the correlation between diabetic control and platelet function  
 研究代表者  
 貴志 明生 (KISHI AKIO)  
 滋賀医科大学・医学部・医員  
 研究者番号：30437149

## 研究成果の概要：

今までに比較的長期間の血糖コントロールと比例し血小板機能異常を呈することが報告されていたが、本研究にて、約 2 週間程度という短期間においても、2 型糖尿病における厳格な血糖および脂質のコントロールが、血小板凝集能や血小板内包性顆粒の脱顆粒現象といった血小板機能異常を改善する可能性が示唆された。

また、元々の血糖コントロールや血糖変動が良好で、治療後の LDL コレステロール値が良好であれば短期間においても血小板機能異常は改善しやすく、さらに、糖尿病治療薬の一つである pioglitazone や降圧剤の一種である RAS 阻害剤が血小板機能異常の改善に関与する可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病、血小板機能、糖尿病性血管合併症

## 1. 研究開始当初の背景

現在わが国では、生活習慣の欧米化に伴い糖尿病患者数は年々増加し、また心筋梗塞や動脈硬化性疾患の患者数も増加している。本邦でのエビデンスとして、一般住民を対象にした久山町研究によると、糖尿病患者は初発の冠動脈疾患の発症率が非糖尿病患者に比較して約 2.6 倍になることが示されている。また 1996 年以來継続され 2 型糖尿病を対象

にした、Japan Diabetes Complications Study の 8 年間の途中解析結果でも同様の結果であった。このように、糖尿病が動脈硬化性疾患の重大な危険因子になることは、国内外の疫学調査、大規模臨床試験などにより証明されている。糖尿病診療において、生命予後を左右する重要な因子である動脈硬化性疾患を減少させるためには、より早期に動脈硬化性疾患を評価することが重要と考えられてい

る。

近年、慢性的な高血糖状態で生じる血小板機能異常が動脈硬化性疾患を含む糖尿病血管合併症の成因の一つとして示唆されている。高血糖状態により血小板は活性化され、動脈硬化巣を形成する上で重要な血小板の粘着・凝集反応を呈する前のより早期な段階で、血小板凝集に大きく関与する GPIIb/IIIa 受容体が活性化され微小な血小板凝集塊を形成し、また血小板内包性顆粒の脱顆粒現象が生じるとされている。

しかし、従来、血小板機能異常を高感度かつ定量的に測定することが困難であったため、十分な検討がなされていなかった。近年、活性化された GPIIb/IIIa 受容体を認識し凝集機能の指標となる PAC-1 や、p-selectin を認識し脱顆粒現象の指標となる CD62P といった血小板膜表面抗体を、Flow cytometer により高感度に測定できるようになり、早期の血小板機能異常を高感度に測定する方法として注目されている。

現在までに、不良な血糖コントロール状態では、糖尿病性血管合併症（網膜症・腎症・神経障害・大血管障害）の発症率を増悪させることが多くの疫学研究により証明されている。一方で、比較的長期間の約 1~2 ヶ月の血糖コントロールの指標である HbA1c の悪化と比例して、血小板は微小凝集塊を形成することも報告されている。しかし、これまで、急速な血糖コントロールの是正が血小板機能異常にどのような影響をもたらすかについては検討されていなかった。

## 2. 研究の目的

血糖コントロールの是正および糖尿病性血管合併症と血小板機能異常との関連を解明する。

(1) 約2週間程度という短期間での血糖コントロール是正が血小板機能異常を改善するか否かを明らかにする。

(2) 血小板機能異常と糖尿病性血管合併症、とりわけ動脈硬化症との関連を検討する。

(3) 下肢末梢循環障害を合併している症例に抗血小板剤を投与し、抗血小板剤による血小板機能異常の変化と下肢血流量改善との関連を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 短期間での血糖コントロール是正と血小板機能異常

① 滋賀医科大学附属病院内分泌代謝内科に血糖コントロール目的にて入院し、インスリン導入した2型糖尿病患者で、2回の血小板機能測定の間抗血小板剤変更のない症例を対象とした。

② 文面による同意を得られた症例に、インスリン導入時および導入後約第14病日に血小板機能測定用の採血を行った。

③ 採決後、検体を同志社女子大薬学部臨床病態生化学 松野浩之教授のもとに搬送し、Flow cytometerにより血小板膜表面抗体である PAC-1 (凝集機能の指標) および CD62P (顆粒放出の指標) を測定し血小板機能を評価した。

④ 2週間で、血小板機能異常の改善があるかを統計学的に解析した。

### (2) 血小板機能異常と糖尿病性血管合併症

① 上記(1)①, ②, ③と同様

② 頸動脈硬化症および下肢動脈硬化症について下記の項目について評価した。

頸動脈硬化症; 頸動脈エコー検査による最大内膜中膜複合体肥厚度 (max IMT) ・ 平均内膜中膜複合体肥厚度 (mean IMT)

下肢動脈硬化症; 下肢 MRI (2D-cine-PC法) および下肢脈派伝播速度 (PWV) ・ ankle brachial pressure index (ABI)

③ 血小板機能異常と頸動脈硬化症および下肢動脈硬化症についての相関を評価した。

### (3) 抗血小板剤による血小板機能異常の変化と下肢血流量改善との関連

① 対象は(1)①・②の内、下肢 MRI (2D-cine-PC法) にて下肢末梢循環障害を認め、抗血小板剤を開始した症例

② 抗血小板剤開始後24週時に、(1)③と同様に血小板機能を測定し、また下肢 MRI (2D-cine-PC法) を施行する。

③ 入院時の血小板機能異常および下肢 MRI (2D-cine-PC法) での下肢血流量を、抗血小板剤開始後24週時のそれぞれと比較検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 短期間での血糖コントロール是正と血小板機能異常

① 対象は滋賀医科大学附属病院に入院後、インスリン強化療法を導入かつ抗血小板剤変更がなく、本研究に同意を得た2型糖尿病患者22名となった。

年齢、糖尿病罹病期間、HbA<sub>1c</sub>の平均はそれぞれ 59.2 ± 11.3 歳、10.7 ± 8.8 年、10.1 ± 1.9% であった (表 1)。

表 1. 患者背景

総数 (male)	22 (5 68.2%)	網膜症 (%)	
年齢	59.2 ± 11.3	ND	12
糖尿病罹病期間 (年)	10.7 ± 8.8	SCR	6
Bk (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 2.5	FH (%)	1
HbA <sub>1c</sub> (%)	10.1 ± 1.9	CDR	2
空腹時血糖 (mg/dl)	167.6 ± 60.0	total PC	1
収縮期血圧 (mmHg)	116.9 ± 16.3	腎症 (%)	
拡張期血圧 (mmHg)	74.0 ± 9.8	1期	12
T-cho (mg/dl)	223.1 ± 59.1	2期	5
HDL (mg/dl)	34.2 ± 10.1	3期	5
TG (mg/dl)	105.5 ± 104.8	神経障害 (%)	
LDL (mg/dl)	141.8 ± 44.2	無	13
		有	9

②毎食前後、計6検の血糖を平均した平均血糖は、 $227.2 \pm 64.5$  から  $148.7 \pm 28.2$  mg/dl へ有意に改善した ( $p < 0.0001$ , 図1)。M値もまた  $43.6 \pm 40.1$  から  $11.9 \pm 9.2$  へ有意に改善した ( $p < 0.005$ , 図1)。

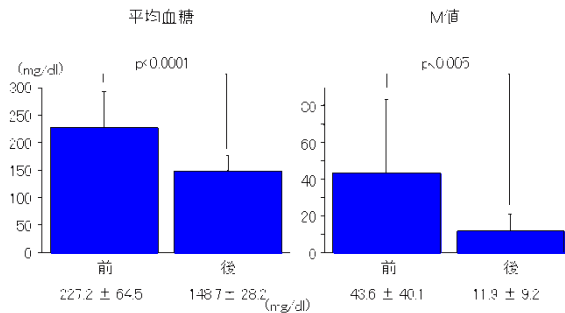


図1. 約2週間の平均血糖およびM値の変化

③LDLおよびTG値もそれぞれ  $141.8 \pm 44.2$  から  $113.5 \pm 29.5$  mg/dl、 $165.5 \pm 104.8$  から  $106.9 \pm 38.2$  mg/dl へ有意に改善した(ともに  $p < 0.005$ , 図2)。

一方、HDLや収縮期血圧、拡張期血圧に有意な変化を認めなかった。

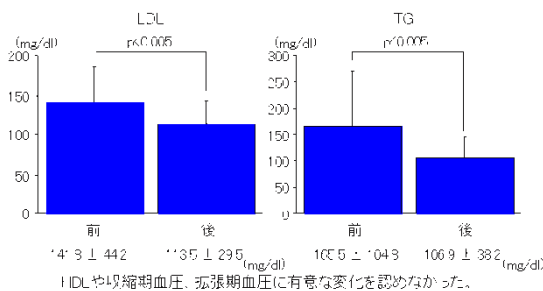


図2. 約2週間の脂質および血圧の変化

④PAC-1およびCD62p抗体の陽性率はそれぞれ  $34.5 \pm 15.8$  から  $26.8 \pm 13.1\%$ 、 $21.7 \pm 18.3$  から  $11.7 \pm 6.2\%$  へ有意に改善した(ともに  $p < 0.05$ , 図3)。

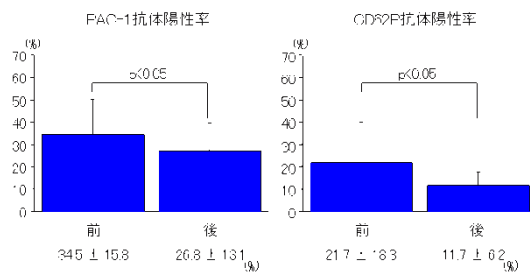


図3. 約2週間のPAC-1とCD62P抗体陽性率の変化

⑤両抗体陽性率の改善度は、インスリン療法導入前の平均血糖 ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.482$ )やM値 ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.430$ )、コントロール2週

間後のLDL値 ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.515$ )と有意に相関した(図4, 5)。

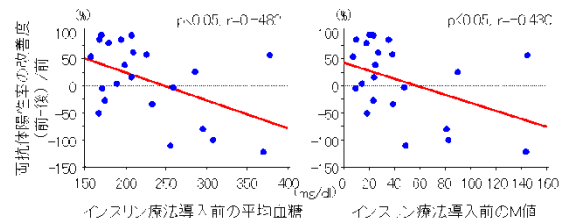


図4. インスリン療法導入前の平均血糖およびM値と両抗体陽性率の改善度との相関

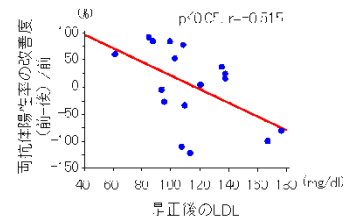


図5. 2週間のコントロール後のLDL値と両抗体陽性率の改善度との相関

⑥インスリン強化療法導入前の時点でのpioglitazoneおよびRAS阻害剤内服の有無で検討すると、単剤および両剤内服群は非内服群に比し、両抗体陽性率の改善度が有意に大きかった(ともに  $p < 0.05$ , 図6)。

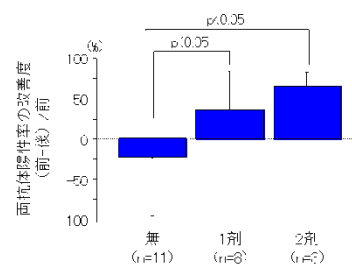


図6. 両抗体陽性率の改善度 ; pioglitazone, RAS阻害剤内服の有無での検討

⑦以上の結果から、約2週間程度という短期間においても、2型糖尿病における厳格な血糖および脂質のコントロールが、血小板凝集能や血小板内包性顆粒の脱顆粒現象といった血小板機能異常を改善する可能性が示唆された。

また、元々の血糖コントロールや血糖変動が良好で、治療後のLDLコレステロール値が良好であれば短期間においても血小板機能異常は改善しやすく、さらにpioglitazoneやRAS阻害剤投与が血小板機能異常の改善に関与する可能性が示唆された。

## (2) 血小板機能異常と糖尿病性血管合併症

①(1)①と同様に対象は本研究に同意を得た2型糖尿病患者22名となった。

②頸動脈エコーにおける max IMT および mean IMT と血小板機能異常の指標である PAC-1 および CD62P 抗体陽性率との間に有意な相関関係を認めなかった。

③下肢 MRI (2D-cine-PC 法) における下肢血流量と PAC-1 および CD62P 抗体陽性率との間に有意な相関関係を認めなかった。

④PWV および ABI と PAC-1 および CD62P 抗体陽性率との間に有意な相関関係を認めなかった。

⑤以上の結果から、血小板機能異常と頸動脈硬化症および下肢動脈硬化症との間に有意な相関関係を認めなかった。しかしながら、症例数が少ないため断定は出来ず、今後症例数を増加し、改めて解析することが重要であると考えられる。

### (3) 抗血小板剤による血小板機能異常の変化と下肢血流量改善との関連

元々の対象が 22 名と少なく、入院時および抗血小板剤開始後 24 週時の、血小板機能異常と下肢 MRI (2D-cine-PC 法) での下肢血流量の変化を十分に解析することが出来なかった。今後症例数を増加し、改めて解析することが重要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 3 件)

①貴志明生、厳格な血糖および脂質の是正は短期間においても血小板機能異常を改善する、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、2009 年 5 月 23 日、大阪

②貴志明生、短期間の厳格な血糖コントロールは血小板機能異常を改善する、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 24 日、東京

③貴志明生、2 型糖尿病における新たな血小板機能測定法とその臨床的意義、第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会、2007 年 5 月 24 日、仙台

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

貴志 明生 (KISHI AKIO)  
滋賀医科大学・医学部・医員  
研究者番号：30437149

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

松野 浩之 (MATSUNO HIROYUKI)  
同志社女子大学・薬学部・教授  
研究者番号：40273148