

## 44 高齢者糖尿病における血小板 ROS 産生と心脳血管性合併症

研究代表者名：上田清悟<sup>1</sup>

共同研究者名：高橋龍太郎<sup>2</sup>

施設名：東京都老人医療センター循環器科<sup>1</sup>、東京都老人総合研究所<sup>2</sup>

### 目的

糖尿病では非糖尿病に比べ、血管障害を発症しやすく、心脳血管性合併症の頻度と死亡率が高い (1)。冠動脈疾患での再狭窄率は非糖尿病に対し 2 倍近く、ステント留置後の再狭窄率は 31.1% vs 20.6% と有意に高い (2)。また近年加齢と共に有病率は増加し高齢者の最も重症度の高い危険因子となっている。このような血管障害のメカニズムとして糖毒性やホルモン、サイトカイン、ケモカインなどの関与が明らかにされつつあるが、まだ臓器障害の予後の規程因子は確立されていない。我々は血小板を標的臓器の一つと考え、糖尿病の心脳血管性合併症（虚血性心疾患、脳梗塞）の 5 年間の予後を前向きに検討した。

### 方法

本院の高齢者糖尿病患者 39 人（平均年齢 76.2 歳）を対象とした。血小板凝集は 3 時間空腹安静状態で 50mM L-arginine (LA) 存在下の epinephrine 血小板凝集 (LA 凝集) による。また血小板接着分子 P-セレクチン (PS) と IIb/IIIa 糖蛋白 (GP) の発現をフローサイトメーター (EpicsElite) で測定した。血小板 reactive oxygen species (ROS) 産生はデンシトメーター法で測定した。

### 結果

これまでの検討から、50mMLA は健常者の血小板凝集を抑制するが、糖尿病患者では凝集抑制の低下 (7% vs 21%,  $p < 0.02$ ) を示した。また、糖尿病患者では血小板接着分子 PS と GPIIb/IIIa は有意に増加し、ROS 産生も有意に高く、それぞれ LA 凝集と相関することを報告した。今回、糖尿病患者を LA 凝集 20% 以上で抑制の低下した H 群 (23 人) と 20% 未満の健常者に近い L 群 (16 人) とに分け検討した。男女比 (12/11 vs 10/6)、年齢 (77.5 歳 vs 74.3 歳)、高血圧の合併 (78.3% vs 74.3%) に差は無かった。また、心脳血管性合併症（虚血性心疾患、脳梗塞）の既往 (30.4% vs 56.3%) にも差は無かった。生化学検査では総コレステロール ( $195.1 \pm 6.7$  vs  $177.1 \pm 6.6$  mg/dl)、LDL コレステロール ( $112.3 \pm 5.3$  vs  $106.9 \pm 5.8$  mg/dl)、HDL コレステロール ( $48.9 \pm 3.0$  vs  $44.9 \pm 3.6$  mg/dl)、トグリセリド ( $142.3 \pm 20.2$  vs  $151.6 \pm 22.7$  mg/dl)、血糖値 (FPG,  $194.2 \pm 37.9$  vs  $137.8 \pm 6.0$  mg/dl)、HbA1c 値 ( $7.62 \pm 0.35$  vs  $7.31 \pm 0.40$ %)、収縮期 ( $133.3 \pm 3.2$  vs  $127.8 \pm 3.1$  mmHg) および拡張期血圧 ( $64.2 \pm 3.6$  vs  $69.0 \pm 4.1$  mmHg) に差は無かった。しかし、5 年間の追跡で心脳血管性合併症は H 群 39.1% (9/23 人)、L 群 6.3% (1/16 人) と有意に前者で高率であった (図、 $p < 0.02$ )。

### 結論

糖尿病は最近、糖毒性やサイトカイン、ホルモンとともに、血管壁での ROS 産が血管障害を引き起こす

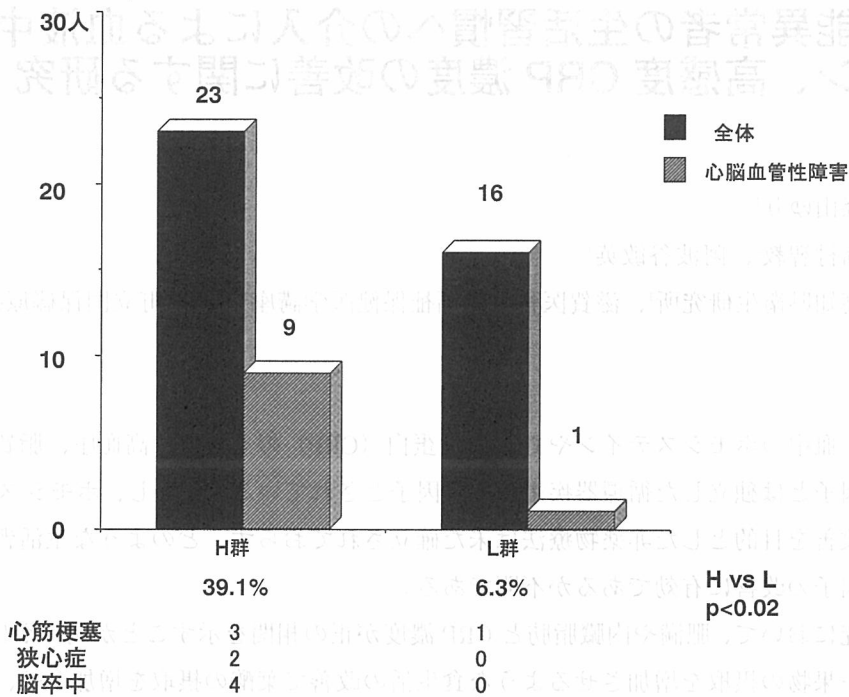


図 DM患者H群とL群の心脳血管性障害の5年後の発症率

とされている。今回、糖尿病患者では標的臓器としての血小板の ROS 産生が増加し、血小板膜の接着分子の活性化および LA による血小板凝集の抑制が低下することを示した。また、糖尿病のうち血小板の LA による血小板凝集の抑制は血糖値、HbA1c 値、TChol 値に関係しなかった。しかし、LA による血小板凝集の抑制が低下した群では、5年間の心脳血管性合併症は有意に増加した。糖尿病患者の血小板の障害は予後の規定因子となりうることを示す。

#### 文献

- 1) Ceriello A and Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vac Biol.* 2004 ; 24 : 816-823.
- 2) West NEJ, Ruygrok PN, and et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation.* 2004 ; 109 : 867-873.