

糖尿病関連諸検査—測定法, 臨床的意義, 評価法—
血液検査

血中トロンボモジュリン

Plasma soluble thrombomodulin

笈田耕治¹ 宮森 勇²

Key words : 内皮細胞, 腎機能障害

はじめに

トロンボモジュリン(thrombomodulin: TM)はトロンビンと強い親和性を有する糖タンパク質で, 血管内皮細胞の膜表面に発現する抗血栓性因子として発見された。TMは抗血栓性に機能するだけでなく, 線溶系も阻害しフィブリンを安定化する方向に作用することも明らかになり, TMの生理的役割は血液の凝固および線溶系の両者を調節する重要な因子として位置づけられている。一方, 血漿および尿中にはTM抗体と特異的に結合する可溶性(soluble)のタンパク質が存在し, それぞれ血漿sTMおよび尿sTMと呼ばれている。

血漿sTMは, 主に血管内皮細胞の膜表面に発現しているTMが内皮細胞の損傷(damage)あるいはターンオーバーによって血漿に逸脱したTMの分解物と考えられ, 内皮細胞傷害の分子マーカーとして考えられている。しかしながら, 血漿sTMは腎機能低下(しかも早期から)に伴い上昇することに加えて, 近年, 血管病変のない健常時の血漿sTM値の高値は, 内皮細胞上のTM発現がもともと高いことを反映し, 虚血性心疾患や脳梗塞, 更には2型糖尿病をむしろ発症しにくいとする成績が示されており,

sTM値の高値をみた場合の解釈は単純にはいえない。

1. 測定法と基準値

現在, 我が国でTM測定試薬は2種類が販売されている。測定原理は2種類以上のモノクローナル抗体を組み合わせた一段法サンドイッチ酵素抗体法(ELISA)である。血液検体は血漿および血清いずれでもよい。血漿・血清または尿の保存は冷蔵で5日間, 凍結保存で6カ月間は安定であるが, 凍結融解の繰り返しは避ける。防腐剤としてアジ化ナトリウムの使用は避ける。基準値は標準精製品の純度や使用する抗体の種類などの問題もあり, 試薬ごとのarbitrary unitで示されている(表1)。

2. 内皮細胞傷害(損傷)のマーカーとしての血漿sTM¹⁾

血漿sTMが登場する以前はvon Willebrand factor(vWF)が血管内皮細胞障害の分子マーカーとして利用されてきた。しかし, vWFは内皮細胞の損傷(damage)を伴わなくても, 種々のサイトカインにて内皮細胞が刺激されると, 血液中に分泌されその濃度が増加してしまうため, 内皮細胞の機能障害(dysfunction)あるいは活性

¹Koji Oida: Fukui Chuoh Clinic 福井中央クリニック
福井大学医学部 病態制御医学

²Isamu Miyamori: General Medicine, Fukui University

表1 TM測定試薬と基準値

製品名	製造元	正常範囲
トロンボモジュリン「MGCC」EIA	三菱ガス化学	血漿：8.7-22.7 MGCCU/mL 血清：12.1-24.9 MGCCU/mL 尿：31.3-76.5 MGCCU/mgCre(随時尿)
TM パナセラ「プレート」	富士レビオ	血漿：4.5 FU/mL以下 血清：4.5 FU/mL以下

化の分子マーカーでもあり、必ずしも sTM と同様の動きを示すとはかぎらない。

血漿および尿 sTM は、ともに還元下の SDS-PAGE で 28-105 kDa, 非還元下で 25-200 kDa を示す 6-7 種のほぼ同じ分子種で構成されている。以下に示すような成績から、循環血漿中に分布する sTM は内皮細胞の傷害によって内皮細胞から逸脱したもので、そのレベルは全身性の血管内皮細胞の傷害を反映すると考えられている。① ヒト臍帯静脈から内皮細胞を分離培養し、種々の条件下でその培養液中へ遊離する TM の抗原量を測定すると、TM は内皮細胞から積極的に分泌されているのではなく、内皮細胞が傷害を受けたときに初めて培養液中へ遊離する、② 培養液中に遊離した TM 抗原の分子種は循環血漿または尿中に分布している分子種と極めて類似している、③ エンドトキシンの静脈内持続注入で播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を誘発させた家兎では、血漿 sTM レベルの上昇と組織内皮細胞の TM の低下が観察される、④ DIC、膠原病 (SLE) または糖尿病のように全身性の血管内皮細胞傷害を伴う疾患では血漿 sTM レベルが増加するが、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓脈管炎や肺梗塞などの局所血管傷害を伴う疾患では上昇しない、⑤ 内皮細胞を刺激して内皮細胞から vWF や組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) など分泌させる desmopressin acetate (DDAVP) を健常者に投与すると、血漿中の vWF と t-PA のレベルは上昇するが、sTM レベルは上昇しない。

血漿 sTM 値が増加すると報告されている疾患・病態を表 2 にまとめた。

表2 血漿 TM 値が高値を示すと報告されている疾患・病態 (文献¹⁾より改変)

1. 自己免疫疾患 (特に SLE)
2. DIC, TTP, HUS
3. 糖尿病
4. 虚血性心疾患
5. 末梢動脈病変
6. Wegener 肉芽腫
7. 高ホモシステイン血症
8. 心停止患者の人工蘇生術後
9. 初発心房細動患者の発症 24 時間以内
10. 脳血管障害
11. 腎機能障害
12. 肝障害, 肝移植
13. 高血圧症
14. 妊娠中毒症
15. 高脂血症
16. 肥満
17. 骨髄移植後の敗血症, 肝障害, GVHD など
18. HIV 感染
19. 呼吸窮迫症候群
20. 神経膠芽腫
21. 腸炎

3. 糖尿病と血漿 sTM 値

a. 糖尿病患者の sTM 値

糖尿病患者において血漿 sTM 抗原量が増加しているとの報告は、著者をはじめ²⁾としてこれまでに数多くみられ、内皮細胞傷害に起因すると推測されている。しかし、糖尿病腎症による腎機能の低下により血漿 sTM 値は大きく影響を受け、その値は増加する。2 型糖尿病において、タンパク尿を伴った患者の血漿 sTM レベルはタンパク尿を伴っていない患者や健常者のそれより約 2 倍高値を示す。その血漿 sTM 値

は腎症 2 期の微量アルブミン尿期で既に増加し、3 期の顕性タンパク尿期では更に増加する。したがって、糖尿病患者において血漿 sTM 値の異常高値を認めた場合には、まず腎機能障害による影響を受けていないか考慮する必要がある。一方、糖尿病網膜症と血漿 sTM 値の関係をみると、前増殖性>増殖性>非増殖性網膜症の順で高値を示し、この傾向は腎症を除いた糖尿病患者でも認められる。他方、尿 sTM と尿クレアチニンの比は尿中アルブミンより速く変動し、糖尿病早期腎症の診断に有効である可能性が指摘されている³⁾。恐らく、尿 sTM は糖尿病に限らず、微量アルブミン尿よりも早期に腎機能障害を反映して増加するものと思われる。

b. 実験的糖尿病動物の sTM 値

ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットを用いた成績では、対照ラットに比し STZ 投与 8 日後の肺、脾、腎、脾臓の組織内 TM 量は有意に低下し、血漿および尿中 sTM 抗原量の有意な上昇が、血管内皮細胞の傷害を示す走査型電子顕微鏡像とともに観察されている⁴⁾。このモデル動物実験では血清クレアチニン値が対照群と同じ健常域にあり、腎障害を伴わない糖尿病患者の病態と酷似していた。以上の結果は、糖尿病患者での血漿 sTM 値は腎症がない段階でも血管内皮細胞の傷害を反映して高値を示す

ことを支持する。

c. 血漿 sTM 高値の健常人は 2 型糖尿病になりにくい？

近年、血管病変のない健常時の血漿 sTM 値の高値は、内皮細胞上の TM 発現がもともと高いことを反映しており、虚血性心疾患⁵⁾や脳梗塞⁶⁾になりにくいことが示されている。この点に関連して、Thorand らは、健常人の sTM 値と 2 型糖尿病の発症を疫学的に検討した⁷⁾。その結果、他の因子を調節した後も sTM 値と 2 型糖尿病の発症の間には負の関係が認められたと報告している。すなわち、sTM 高値の人は 2 型糖尿病になりやすく、sTM 値の +1SD の高値は、27% の糖尿病発症のリスク低下になるという。

おわりに

以上のことを考慮すると、糖尿病患者に sTM 高値を認めた場合、その解釈を単純に糖尿病による内皮細胞傷害の結果ととらえるには慎重になる必要がある。①腎症を反映した上昇、②血管内皮傷害を引き起こす他の疾患の合併による上昇、③もともとの高値(むしろ良いこと?)、などを考慮する必要がある。経過を追ってその変動をみることや、可溶性 E-selectin など他の内皮細胞関連マーカーと合わせて判断する必要があるだろう。

■ 文 献

- 1) 笈田耕治: トロンボモジュリン(TM). 血栓と循環 12: 467-471, 2004.
- 2) Oida K, et al: Plasma thrombomodulin concentration in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 10: 193-196, 1990.
- 3) Shimano H, et al: Elevated serum and urinary thrombomodulin levels in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Chim Acta 225: 89-96, 1994.
- 4) Nakano M, et al: Elevation of soluble thrombomodulin antigen levels in the serum and urine of streptozotocin-induced diabetes model rats. Thromb Res 99: 83-91, 2000.
- 5) Wu KK: Soluble thrombomodulin and coronary heart disease. Review. Curr Opin Lipidol 14: 373-375, 2003.
- 6) Olivot JM, et al: Soluble thrombomodulin and brain infarction: case-control and prospective study. Stroke 35: 1946-1951, 2004.
- 7) Thorand B, et al: Soluble thrombomodulin as a predictor of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-1998. Diabetologia 50: 545-548, 2007.