

糖尿病合併症におけるトロンボモジュリン測定の有用性

津島 公, 尾山 秀樹, 安東 千代, 広川 泰嗣, 住友 正治,
江口 毅, 八幡 愛弓, 河合洋二郎, 米田 正也, 松木 道裕,
西田 聖幸, 堀野 正治*

トロンボモジュリン (thrombomodulin, 以下, TM) は血管内皮細胞膜上におもに存在する血管内抗凝固蛋白質である。糖尿病慢性合併症の存在下では, 血管内皮細胞の障害が発生し, 血中に TM が増加するため, 糖尿病合併症の程度の指標として最近注目されるようになった。今回, 著者らは血中 TM をインスリン非依存型糖尿病患者 (NIDDM) にて測定し, その有用性を検討した。TM の測定は酵素抗体法を用いた。HbA_{1c} と血中 TM の比較では, 両者には有意な相関性は認めなかった。次に糖尿病性合併症それぞれについての検討を行った。腎症を表す尿中微量アルブミン, 蓄尿中蛋白と血中 TM とのそれぞれの相関係数は $r=0.695$, $r=0.730$ と, ともに有意な正の相関を示した。網膜症との関連では, 糖尿病性網膜症の増悪進展により, 血中 TM は高値を示す傾向を認めた。糖尿病性神経症では MCV, SCV, QT_c とともに, それぞれ両者に有意な相関性は認めなかった。糖尿病性合併症を有しない群と糖尿病性腎症, 網膜症, 神経症の三大合併症を有する血中 TM の比較では, それぞれ 2.7 ± 0.6 ng/ml, 6.7 ± 3.8 ng/ml であり, 合併症を有する群で有意な高値を示した。糖尿病性合併症における死因は血管合併症が多いと報告されている。このため血中 TM を測定することは, 糖尿病患者の経過観察に今後重要な検査項目の一つになると考えられる。

(平成 5 年 1 月 8 日採用)

The Usefulness of Plasma Thrombomodulin Measurement as a Marker of Diabetic Complications in NIDDM Patients

Kou Tsushima, Hideki Oyama, Chiyo Andoh, Yasushi Hirokawa,
Shoji Sumitomo, Takeshi Eguchi, Ayumi Yawata, Youjiro Kawai,
Masaya Yoneda, Michihiro Matsuki, Seikoh Nishida and
Masaharu Horino*

Thrombomodulin (TM) combines with thrombin on the surface of vascular endothelial cells. Diabetes mellitus is often accompanied by abnormalities in the activity of coagulation factors, and those abnormalities may be related to the development of diabetic complications.

We examined the usefulness of plasma TM measurement as a marker of diabetic complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients.

川崎医科大学 内科内分泌部門
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Endocrinology, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan

* 川崎医療福祉大学 臨床栄養学科

Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medical
Professions, Kawasaki University of Medical Welfare

Plasma TM concentrations revealed no correlation with HbA_{1c}, but they did correlate well with nephropathy and retinopathy. There was no correlation between plasma TM concentrations and diabetic neuropathy. Plasma TM concentrations in patients with diabetic triopathy were significantly higher than those in patients without triopathy (2.7 ± 0.6 ng/ml, 6.7 ± 3.8 ng/ml). We propose that plasma TM can be used as a new marker for diabetic nephropathy and retinopathy. (Accepted on January 8, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(1): 19-24, 1993

Key Words ① Serum thrombomodulin
② Non-insulin-dependent diabetes mellitus
③ Diabetic complications

緒 言

トロンボモジュリン(thrombomodulin, 以下, TM)は血管内皮細胞膜上にも存在する血管内抗凝固蛋白質である。TMは組織から単離された状態では、分子量105 kdaltonである。しかし、血中TMは分子量が28~105 kdaltonの分子の混合物で、おもに28, 56, 80および85 kdaltonの成分で構成されている。¹⁾種々の炎症や感染時にTMの発現は低下し血栓が生じやすいことの要因のひとつといわれている。²⁾一方、糖尿病慢性合併症、全身性エリトマトーデスでは、血管内皮細胞の障害が発生し、血中にTMが増加すると報告されている。^{3),4)}このため、糖尿病合併症の程度の指標としても最近注目されている。TMの測定法には、活性自体を測定する方法と免疫学的測定法の二種類がある。²⁾最近、後者の方法で、TMの測定系がキット化された。我々は血中TMを糖尿病患者にて測定し、その有用性を検討する機会を得たので報告する。

対象と方法

対象は川崎医大内分泌内科で加療中のインスリン非依存型糖尿病患者(NIDDM)70名である。年齢は 60.5 ± 11.3 才(M \pm SD, 以下同)、糖尿病罹病期間は 10.5 ± 7.4 年、空腹時血糖値 156.0 ± 68.0 mg/dl、HbA_{1c} $9.5 \pm 2.2\%$ である。それぞれの患者(1)糖尿病罹病期間と血中TM、(2)血糖コントロール状態と血中TM、また(3)今回の主題である糖尿病性合併症と血中TMの関連を検討した。TMの測定に際しては空腹時に採血し、3,000 rpm, 10分間遠沈、その血清を凍結後SRLに依頼した。TM測定キットは酵素

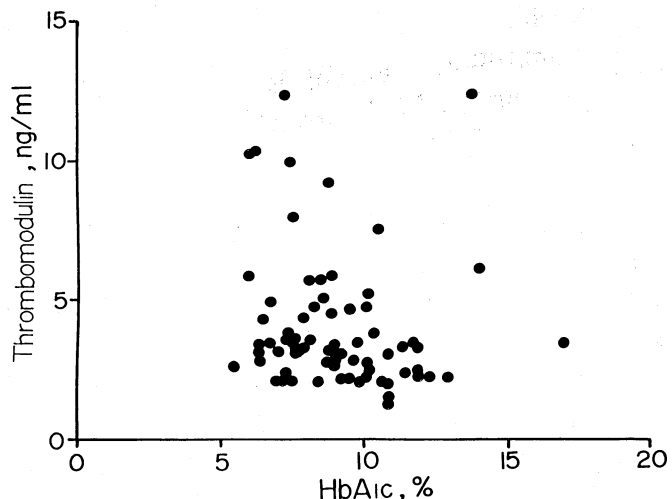


Fig. 1. Correlation between serum thrombomodulin and HbA_{1c} in NIDDM. N=70

抗体法で、富士薬品製である。尿中蛋白、微量アルブミンは24時間尿を用いた。QT_cの計測は安静時心電図を用いて、バゼットの式で求めた。

結 果

(1) 糖尿病罹病期間と血中 TM の検討では、5年以下の群の血中 TM は 2.7 ± 0.5 ng/ml、10年以上の群のそれは 4.5 ± 2.9 ng/ml であり、10年以上の群で血中 TM は有意な高値を示した ($P < 0.001$)。

(2) 血糖コントロールの指標としてのHbA_{1c}と血中 TM を比較検討した (Fig. 1)。両者には、有意な相関性は認めなかった。

(3) 糖尿病性合併症すなわち腎症、網膜症、神経症それぞれについての検討を行った。

Figure 2 に尿中微量アルブミンおよび蓄尿中蛋白と血中 TM との相関を示す。微量アルブミンとは相関係数 $r = 0.695$ 、尿蛋白とは $r = 0.730$ と、ともに有意な正の相関を示した ($p < 0.002$)。糖尿病性網膜症との比較では、糖尿病性網膜症の増悪進展により、血中 TM は高値を示す傾向

を認めた (Fig. 3)。糖尿病性神経症の指標である神経伝達速度 MCV、SCV との比較では、両者に有意な相関性は認めなかった (Fig. 4)。但し、当院の MCV 正常下限値 51.8 m/sec で正常群と低下群に分けて検討すると、正常群の TM は 2.9 ± 0.7 ng/ml、低下群は 3.9 ± 3.0 ng/ml であり、神経症を有する群で若干高値を示す傾向があった。同様に SCV の正常値下限値 45.0 m/sec で二群に分けた場合、正常群 2.9 ± 0.8 ng/ml、低下群 3.7 ± 3.1 ng/ml であり、MCV と同様に両者に有意な差は認めなかった。自律神経障害の指標となる QT_c についても、血中 TM とは有意な相関性は認めず、これらを正常群 (0.42以下) と異常群 (0.42以上) に分けても、両群に有意な差は認めなかった (3.0 ± 1.8 ng/ml, 3.4 ± 2.3 ng/ml) (Fig. 5)。糖尿病性合併症を全く有しない10例と糖尿病性腎症、網膜

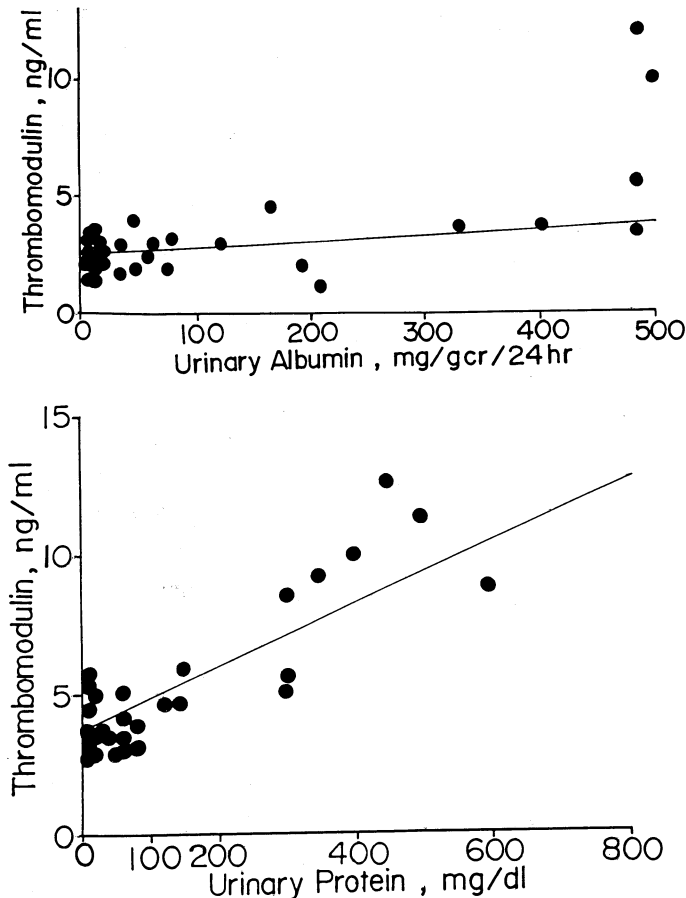


Fig. 2. Correlation between serum thrombomodulin and microalbuminuria and proteinuria in NIDDM.

upper panel : microalbumin, $N = 44$
 $r = 0.695$ ($P < 0.002$) $Y = 2.7 + 0.002X$
 lower panel : urinary protein, $N = 32$
 $r = 0.730$ ($P < 0.002$) $Y = 3.8 + 0.01X$

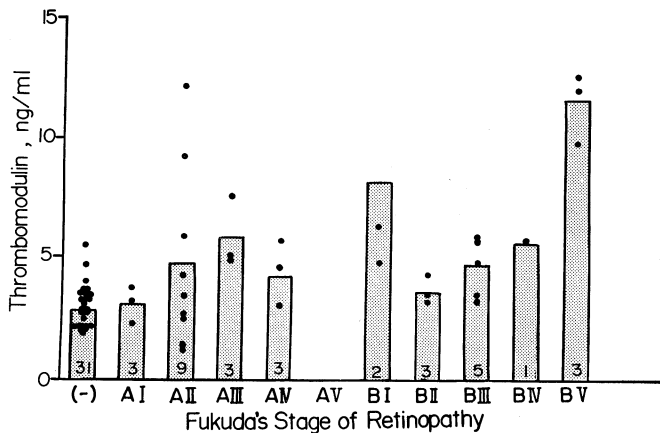


Fig. 3. Correlation between serum thrombomodulin and Fukuda's stage of diabetic retinopathy.
N=63, retinopathy (-); 31, retinopathy (+); 32

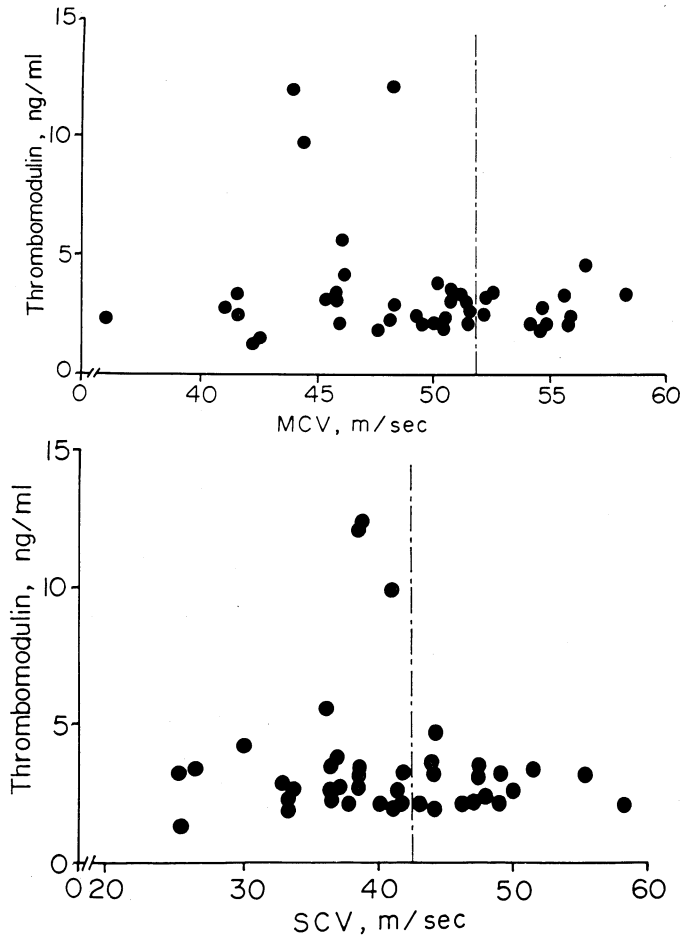


Fig. 4. Correlation between serum thrombomodulin and diabetic neuropathy.
upper panel: MCV, N=42 lower panel: SCV, N=42
-----: lower limits of normal ranges

症, 神経症の三大合併症を有する8例の血中TMでは, 合併症のない群で 2.7 ± 0.6 ng/ml, 三大合併症のある群で 6.7 ± 3.8 ng/mlであり, 後者で有意な高値を示した($p < 0.002$) (Fig. 6).

考 察

前述のとおり, TMは血管内皮細胞膜上に存在しており,¹⁾ 糖尿病性合併症, 特に微小血管障害に由来する状態で血中TMは増加すると報告されている。³⁾ 今回の我々の検討でも, 血糖値そのものとは相関は認めなかった。

糖尿病合併症それぞれについて, TMとの関係を検討したが, 糖尿病性腎症では石井, 風間³⁾ ほか田中ら⁵⁾ および石田ら⁶⁾ の報告と同様に, 尿中微量アルブミンおよび蓄尿中蛋白とは有意な正の相関が認められた。しかし回帰直線の傾きは, 尿中微量アルブミンのほうが尿中蛋白に比べ緩やかであった。このことは, 血中TMの増加はある程度以上進行した腎症をより良く反映すると思われる。網膜症でも病態が進行する程高値を示した。一方, 神経症に関しては有意な関係は認めなかった。さらに, 糖尿病三大合併症を有する群とすべての合併症を有しない群

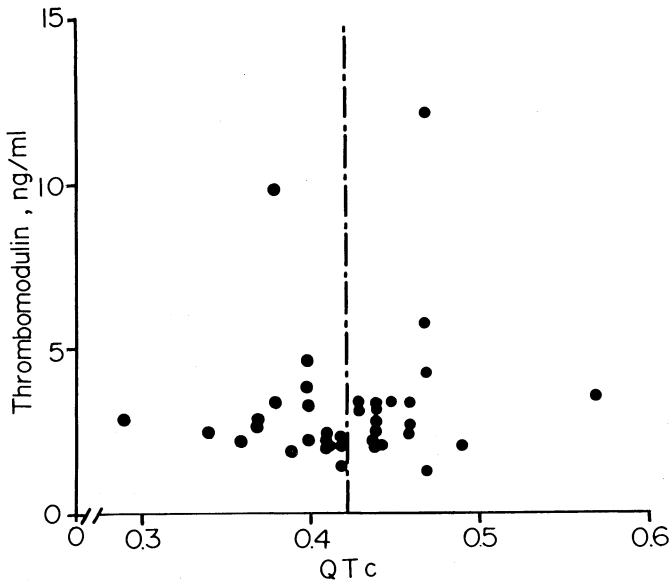


Fig. 5. Correlation between serum thrombomodulin and QT_c in NIDDM. $N=38$
 -----: lower limits of normal ranges

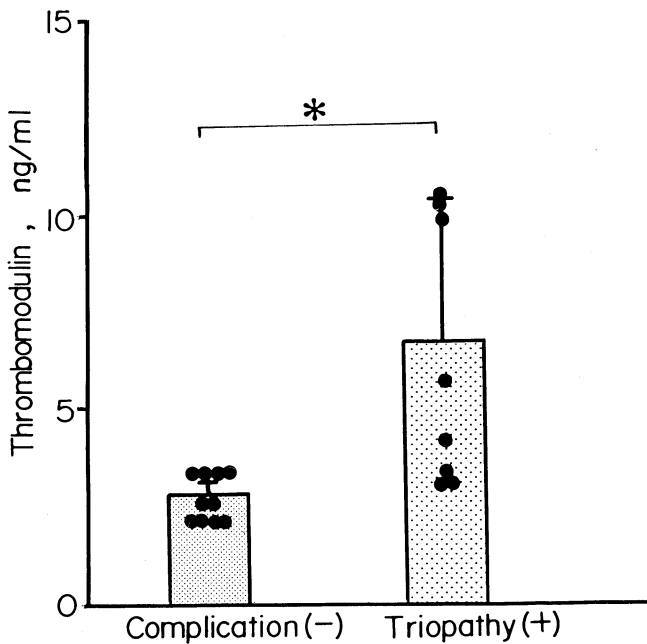


Fig. 6. Serum thrombomodulin with and without "diabetic triopathy"
 ■ triopathy (-), $N=10$
 ▨ triopathy (+), $N=8$
 * mean+SD, $P<0.05$

の比較では、当然ながら合併症を有する、より重篤と考えられる群で血中TMは高値を示した。

以上のことから、従来の報告^{3),5)}と同様、血中TMの増加は血管由来の合併症、特に微小血管障害に関係が深いことが認められる。堀田、阪本は糖尿病性合併症における死因は血管合併症によるものが多いと報告している。⁷⁾ このため血中TMを測定することは、糖尿病患者の微小血管障害の発見および経過観察に今後重要な検査項目の一つに上げられると考えられる。

ま と め

1. 血中トロンボモジュリンは糖尿病罹病期間5年以下の症例に比べ10年以上の症例で有意に高値を示した。
2. 血中トロンボモジュリンは血糖コントロール状態を示す HbA_{1c} とは、有意な関係は認めなかった。
3. 血中トロンボモジュリンは糖尿病性腎症、網膜症では、病態が進行する程、高値を示した。
4. 血中トロンボモジュリンは糖尿病性神経症とは、有意な関係は認めなかった。

従って、腎症、網膜症などの糖尿病性細小血管合併

症の程度の把握に血中トロンボモジュリンの測定は有用であると考えられた。

最後に、測定に協力して頂きましたSRLに深謝致します。

本研究は、日本糖尿病学会中国四国地方会第30回総会(広島)で発表した。

文 献

- 1) Ishii, H. and Majerus, P. W. : Thrombomodulin present in human plasma and urine. *J. Clin. Invest.* 76 : 2178—2181, 1985
- 2) 石井秀美, 木崎景一郎, 堀江修一 : トロンボモジュリン. *臨床検査* 36 : 361—366, 1992
- 3) 石井秀美, 風間陸美 : トロンボモジュリン. *血液と脈管* 20 : 496—505, 1989
- 4) Tomura, S., Nakamura, Y., Deguchi, F., Chida, Y., Ohno, Y., Kodama, S., Hayashi, T., Suzuki, K. and Marumo, F. : Plasma von Willebrand factor and thrombomodulin as a markers of vascular disorders in patients undergoing regular hemodialysis therapy. *Thrombosis Research* 58 : 413—419, 1990
- 5) Tanaka, A., Ishii, H., Hiraishi, S., Kazama, M. and Maezawa, H. : Increased thrombomodulin values in plasma of diabetic men with microangiopathy. *Clin. Chem.* 37 : 269—272, 1991
- 6) 石田俊彦, 細川 等, 岩本正博, 大工原裕之, 網野由香, 入野昭三, 中野義喜, 河西浩一, 山本伸郎 : 糖尿病性細小血管合併症と血中トロンボモジュリンの上昇. *糖尿病* 34 : 57, 1991
- 7) 堀田 饒, 阪本信夫 : 合併症の成因—蛋白の糖化とポリオール代謝—. *ホルモンと臨床* 35 : 893—900, 1987