◆トピックス◆

糸球体腎炎と凝固反応活性化
—尿中トロンビンの臨床的意義—

北本 康則*

北本康則

Urinary thrombin : a novel marker of glomerular inflammation

Yasunori KITAMOTO*

Key words: urinary thrombin, inflammation-induced activation of blood coagulation, crescentic glomerulonephritis, biomarker for glomerulonephritis

1. はじめに

種々の炎症性組織では貯留した浸出液中にフィブリン塊が見られることはしばしば経験するところである。この現象は感染症において病原体を封じ込めるための生体防御反応と考えられている。その機序はIL1, TNF α をはじめとする各種炎症性サイトカインより誘導される組織因子(TF)発現が起動する外因系血液凝固反応活性化による¹⁾。

腎炎においても、腎生検組織での糸球体フィブリン沈着はそこでの血液凝固反応活性化を意味し、抗凝固療法を行う根拠とされてきた。特に発症後短期間で腎機能が低下し、早期に適切な治療がなければ腎不全に陥り血液透析療法が必要となる急速進行性糸球体腎炎(RPGN, 病理組織学的には半月体形成性糸球体腎炎)では糸球体への炎症細胞浸潤、半月体形成とフィブリン沈着が見られ²⁾、疾患の病態形成に炎症により誘導された血液凝固反応活性化が関与すると考えられており、オーストラリアの研究グループを中心に本疾患の動物モデル^{3) 4)}やヒト腎生検組織を用いた⁵⁾研究が進められた。以下にこれらの研究を紹介すると共に私たちが行った尿トロンビンの研究についても紹介する。

2. 糸球体腎炎における血液凝固反応活性化

糸球体腎炎における血液凝固反応異常としては、①全身性血液凝固反応活性化と②糸球体病変部での局所的血液凝固反応活性化がある。①としてはネフローゼ症候群(尿中への血漿アルブミン喪失による低アルブミン血症)に伴う過凝固状態による静脈血栓症の併発が良く知られているがその発生機序は未だ不明の点が多く⁶⁾、予防的抗凝固療法の妥当性についても出血性リスクを伴うことから明確な結論は得られていない⁷⁾。しかしながら、副腎皮質ステロイドパルス療法施行時にはさらに血栓症併発リスクが高まるとして予防的に抗凝固療法を行う医師が多いが、当然のことながら治療によりネフローゼ状態が改善すれば血栓性リスクは減ることから、出血性リスクを考慮して予防的抗凝固療法を中止する必要がある。②についてはトロンビンがフィブリン沈着を起こす他に白血球遊走、細胞増殖や基質増加を介して糸球体での炎症反応修飾やリモデリングに関与する可能

1975年3月 熊本大学医学部卒業
1980年3月 熊本大学大学院医学研究科卒業(医学博士)
1980年4月 熊本大学医学部附属病院医員(麻酔科・ICU)
1982年5月 仙台社会保険病院腎疾患臨床研究センター 人工臓器開発部長
1987年4月 熊本大学医学部内科学第三講座 助手
1992年8月 Washington Univ HHMI (Dr.J Evan Sadler) Research Associate
1996年4月 熊本大学医学部内科学第三講座 講師
2004年4月 仙台社会保険病院総合診療科 主任部長(検査部長兼任)
現在に至る

*仙台社会保険病院検査部〔〒981-8501 宮城県仙台市青葉区堤町 3-16-1〕

Department of Laboratory Medicine, Sendai Shakahoken Hospital
[3-16-1 Tsutsumi-machi, Aoba-ku Sendai 981-8501, Japan]

Tel: 022-275-3111 Fax: 022-275-6033 e-mail: ykitamoto@sendai-shaho.com

図3 急性糸球体腎炎での毛細血管内の組織因子発現

球体腎炎のうち糸球体へのマクロファージを中心とする白血球浸潤（炎症活動性）が強いものとして半月体形成性糸球体腎炎があり、弱いものとして本邦で最も多いIgA腎症（メサングウム増殖性腎炎）がある¹¹⁾が、尿トロンビン活性は前者で高頻度（70%以上）に見られたのに対して後者では稀（10%以下）と予測どおりの結果であった。ところが意外なことにもう一つの糸球体への白血球浸潤の強い急性糸球体腎炎では尿トロンビン活性は殆ど見られなかった。これは主な白血球浸潤部位が糸球体毛細血管内であるため（図3）そこで生成したトロンビンは直ちにTATとなり失活するためと考えた。これら三種の腎炎はすべて同様の尿検査異常（血尿・蛋白尿）を呈するが、半月体形成性腎炎の予後は他の二者に比べて格段に悪いためその早期の発見と治療が臨床的に非常に重要であるが、尿トロンビン活性測定はこの目的に叶うものとして大いに期待される。以上をまとめると尿トロンビン活性は糸球体組織でのトロンビン活性に由来し、糸球体腎炎活動性の指標として、腎疾患の（鑑別）診断と病態把握、更には治療有効性の判定などに幅広く役立つことが期待される。

4. 終わりに

本稿ではトロンビン以外の凝固・線溶系因子の糸球体腎炎に於ける役割については紙面の都合上割愛した。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Levi M, van der Poll T : Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* **38**(Suppl) : S26-34, 2010.
- 2) Mathew TH, Kincaid-Smith P : Severe fibrin and crescent glomerulonephritis : clinical and morphological aspects of 33 patients. in Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL (eds) : *Glomerulonephritis*. New York, John Wiley & Sons, 1972, Pt2 : 727-734.
- 3) Holdsworth SR, Tipping PG : Macrophage-induced Glomerular Fibrin Deposition in Experimental Glomerulonephritis in the Rabbit. *J Clin Invest* **76**(4) : 1367-1374, 1985.
- 4) Erlich JH, Holdsworth SR, Tipping PG : Tissue factor initiates glomerular fibrin deposition and promotes major histocompatibility complex class 1 expression in crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol* **150**(3) : 873-880, 1997.
- 5) Tipping PG, Dowling JP, Holdsworth SR : Glomerular procoagulant activity in human proliferative glomerulonephritis. *J Clin Invest* **81**(1) : 119-125, 1988.
- 6) Mahmoodi BK, Mudler AB, Waanders FH, Spronk MH, Mulder R, Slagman MCJ, Vogt L, Navis G, Tencate J, Kluin-Nelemans JHC, Laverman GD : The impact of antiproteinuric therapy on the prothrombotic state in patients. *J Thromb Haemost* **9**(12) : 2416-2423, 2011.
- 7) Crew RJ, Radhakrishnan, Appel G : Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* **62**(4) : 245-259, 2004.
- 8) Tipping PG, Erlich JH, Apostolopoulos J, Mackman N, Loskutoff D, Holdsworth SR : Glomerular tissue factor expression in crescentic glomerulonephritis. Correlations between antigen, activity and mRNA. *Am J Pathol* **147** : 1736-1748, 1995.
- 9) Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG : Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* **191**(3) : 455-462, 2000.
- 10) Kitamoto Y, Imamura T, Fukui H, Tomita K : The role of thrombin in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* **54**(5) : 1767-1768, 1998.
- 11) Hooke DH, Gee DC, Atkins RC : Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* **31**(4) : 964-972, 1987.