透析症例および SLE における凝固・線溶の 分子マーカーの変動

青山 智彦* 小栗 隆* 加藤 良一* 丹羽 直*
坂野 俊彦* 長谷川辰雄* 山本 雅敏* 毛受 弘親*
菅原 譲* 梶江 勇** 佐々田健四郎*** 小林 柁樹****

Plasma values of coagulation and fibrinolytic molecular markers in dialysis and SLE

Tomohiko AOYAMA*, Takashi OGURI*, Ryoichi KATO*,
Tadashi NIWA*, Toshihiko BANNO*, Tatsuo HASEGAWA*,
Masatoshi YAMAMOTO*, Hirochika MENJO*, Yuzuru SUGAWARA*,
Isamu SUGIE**, Kenshirou SASADA*** and Masaki KOBAYASHI****

Key words: FPA, B β 1-42, B β 15-42, t-PA, Dialysis

For the analysis of thrombophilic state in patients of dialysis, SLE and diabetes mellitus (DM), we examined the molecular markers of coagulation and fibrinolytic system in plasma, i.e. Fibrinopeptide A (FPA), fibrinopeptide B β 1-42, 15-42, (B β 1-42, 15-42), tissue type plasminogen activator (t-PA). The mean values of normal adults (n=20) were as follows; FPA 1.69 ± 0.23 ng/ml, B β 1-42 3.12 ± 0.48 pmole/ml, B β 15-42 3.41 ± 0.53 pmole/ml, t-PA 8.25 ± 2.34 ng/ml. In the patients on dialysis (n=30), a tendency of increase in the plasma concentrations of FPA and B β 1-42 was showed, but the low levels of the plasma concentrations of t-PA were observed. The levels of B β 15-42 in plasma were almost normal. According to the clinical course of dialysis, we divided the patients into two groups, less and more than 5 years. In the former group, the mean plasma concentration of B β 1-42 was 35.57 ± 23.67 pmole/ml, B β 15-42 was 5.44 ± 1.29 pmole/ml.

* 愛知医科大学第二内科〔〒480-11 愛知県愛知郡長久手町〕, Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

** 同 第一生理, First Department of Physiology, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

*** 同 皮膚科, Department of Dermatology, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

**** 生命情報分析センター, Life Information analysis Center. Aichi, Japan.

In the latter group, the plasma concentration of B β 1-42 was 29.56 ± 27.24 pmole/ml, B β 15-42 was 6.47 ± 1.26 pmole/ml. On the contrary, in the cases of SLE patients less than 5 years (n=10) and DM patients more than 10 years (n=10), the concentrations of B β 1-42 was within normal value, but B β 15-42 was apparently increased. As a result of these examinations, it was suggested that these patients were in hypercoagulable state, but the fibrin formations could not be complete in the cases of dialysis patients.

はじめに

凝固・線溶因子のモノクローナル抗体の普及により、血栓性素因の検索として凝固・線溶因子の中間産物である分子マーカー¹⁻³⁾が検討されている。今回われわれは腎透析症例、SLE および糖尿病症例における血漿中 Fibrinopeptide A(FPA), Fibrinopeptide B β 1-42 (B β 1-42)⁴⁾, 同 B β 15-42 (B β 15-42)⁵⁾, Tissue type plasminogen activator (t-PA)^{6,7)} について検討した。

I. 方法

腎透析症例30例を透析経過年数5年前後で分類し、凝固・線溶因子の分子マーカーを検討した。また対照として経過5年以下のSLE症例(10例)、罹患10年以上の糖尿病症例10例も同様に検討した。検体採取は、19G針を用い無駆血または短時間駆血で2シリンジ法により行ない、即時にヘパリン500IU、アプロチニン500IU混合溶液1容に対し血液9容を混和したものをFibrinopeptide用検体とし、同様に3.8%クエン酸ソーダに混和したものをt-PA用検体とした。3000Gx15分間遠心分離後の上澄をベントナイト処理⁸⁾したものをFPA測定用検体、同上澄をCentricon™30 microconcentratorにより膜透過処理したものをB β peptide測定用検体、上澄を酸処理しpHを再調整したものをt-PA測定用検体とした。FPAはEIA法(Stago社FPA kit), B β 1-42 B β 15-42はEIA法(New York Blood Center B β Peptide Assays), t-PAはEIA法(Biopool社t-PA kit)を用い測定した。

II. 結果および考察

フィブリノーゲンおよびフィブリンの各種分解産物⁹⁾とB β peptideに対するMonoclonal Antibodyとの反応では、B β 1-42に対する抗

Fig. 1 Plasma FPA levels in dialysis SLE and DM

Fig. 2 Plasma B β peptide levels in dialysis SLE and DM

体はフィブリノーゲンと、B β 15-42 に対する抗体は D-dimer と交叉反応を認めた。健常者 (n=20) における平均値は、FPA 1.69 $\pm$ 0.23 ng/ml, B β 1-42 3.12 $\pm$ 0.48 pmole/ml, B β 15-42 3.41 $\pm$ 0.53 pmole/ml, t-PA 8.25 $\pm$ 2.34 ng/ml であった。疾患群において経過5年以下の腎透析症例では FPA 3.38 ng/ml, B β 1-42 35.57 $\pm$ 23.67 pmole/ml, B β 15-42 5.44 $\pm$ 1.29 pmole/ml, t-PA 3.7 $\pm$ 5.5 ng/ml であり、同5年以上例では FPA 11.99 $\pm$ 20.86 ng/ml, B β 1-42 29.56 $\pm$ 27.24 pmole/ml, B β 15-42 6.47 $\pm$ 1.26 pmole/ml, t-PA 3.4 $\pm$ 1.0 ng/ml であった、一方 SLE 症例では FPA 21.67 $\pm$ 19.17 ng/ml, B β 1-42 2.28 $\pm$ 0.08 pmole/ml, B β 15-42 14.07 $\pm$ 6.81 pmole/ml, t-PA 13.0 $\pm$ 2.9 ng/ml と、腎透析症例に比し対照的な結果が得られた。また糖尿病患者においても SLE 症例と同様の傾向が見られた。以上の事より今回測定対象とした各種疾患群はいずれも凝固亢進状態にあることが示唆された。

腎透析症例では FPA, B β 1-42 値の上昇に

比し B β 15-42 値が低値であった。これは腎障害の程度、透析による影響（無尿・クリアランス等）¹⁰⁻¹¹⁾もあるが、Fibrinogen よりの FPA 放出による Fibrin I⁹⁾ が形成されているものの、さらに FPB を放出した後の Fibrin II⁹⁾ 形成に至る例が少ないことによるものと思われた。SLE, 糖尿病症例では、Fibrin II 形成および Fibrinolysis の亢進状態にある事が示唆された。また t-PA 値は5年以内の活動期の SLE では高値であり、腎透析症例では低値を示したが、t-PA 活性および腎透析に伴う諸種の因子の検討も含め今後の課題としたい。

文 献

- 1) Gaffneyp, J., Mahmoud, F.J., Fossati, C.A., Spitz, M.: A novel radio immunometric approach to the assay of components of human haemostasis: Assay of plasma fibrinopeptide A levels. *Thromb. Res.*, **19**; 815~822, 1980.
- 2) Soria, J., Soria, C., Rickwaert, J.J.:

- A solid phase immuno enzymological assay for the measurement of human fibrinopeptide A. *Thromb. Res.*, **20**; 425~435, 1980.
- 3) Nossel, H.L.: Relative proteolysis of the fibrinogen B-beta chain by thrombin and plasmin as a determinant of thrombosis. *Nature*, **291**; 165~167, 1981.
 - 4) Kudryk, B., et al.: A monoclonal antibody with the ability to distinguish between fragments derived from fibrinogen and fibrin. *Mol. Immunol.*, **20**; 1191~1200, 1983.
 - 5) Kudryk, B., et al.: Specificity of a monoclonal antibody for the NH₂-terminal region of fibrin. *Mol. Immunol.*, **21**; 89~94, 1984.
 - 6) Bergsdorf, N., Nilsson, T., Wallen, P.: An enzyme linked immunosorbent assay for determination of tissue plasminogen activator applied to patients with thromboembolic disease. *Thromb. Haemost.*, **50**; 740~744, 1983.
 - 7) Rijken, D.O., Juhan-Vague, I., De Cock, F., Collen, D.: Measurement of human tissue-type plasminogen activator by a two-site immunoradiometric assay. *J. Lab. Clin. Med.*, **101**; 274~284, 1983.
 - 8) Carolina, K., Siw, F.: Rapid radio-immuno assay of human fibrinopeptide A-removal of cross-reacting fibrinogen with bentonite. *Thromb. Res.*, **19**; 589~598, 1980.
 - 9) Bromba, B. CH, et al.: A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature*, **275**; 501~505, 1978.
 - 10) 戸村 成男, 桜井 一郎, 栗山 廉二郎: 糸球体腎炎, ネフローゼ症候群における血漿 fibrinopeptide A, B β 15-42 および bradikinin. *血液と脈管*, **15**; 371~374, 1978.
 - 11) 巽 陽一, 巽 純子, 巽 典之: 腎不全の血中 FPA および B β 15-42 について. *血液と脈管*, **15**; 687~689, 1984.

●葉酸研究の完全なる集大成!

葉 酸 — 基礎と臨床

編集 京都大学内科教授 内野治人 岐阜歯科大学内科教授 外林秀紀
専門医18氏分担執筆

A 5 判 484頁 図172 表104 定価9,800円(〒300円)