◆原 著◆

糖尿病性腎症患者における尿中 α_2 プラスミン・インヒビター-プラスミン複合体測定による線溶状態の評価

鈴木大輔* 谷亀光則* 町村英郎*
江口一彦* 武田浩* 金重秀明*
野本保夫* 堺秀人*

Significance of Urinary Levels of Plasmin- α_2 Plasmin Inhibitor Complexes in Patients with Diabetic Nephropathy

Daisuke SUZUKI, Mitsunori YAGAME, Hideo MACHIMURA,
Kazuhiko EGUCHI, Hiroshi TAKEDA, Hideaki KANESHIGE,
Yasuo NOMOTO and Hideto SAKAI

Key words : diabetic nephropathy, fibrinolysis, U-PIPC, albuminuria

Significance of urinary levels of plasmin- α_2 plasmin inhibitor complexes (u-PIPC) from patients with diabetes mellitus is described. The levels of u-PIPC were measured by one-step sandwich enzyme immunoassay (EIA). The levels of u-PIPC were significantly increased in diabetic patients with overt albuminuria [Albumin Excretion Index (AEI) : more than 30 mg/g · Cr] as compared with those without albuminuria (AEI : less than 30 mg/g · Cr). It is suggested that the levels of u-PIPC have a significant relationship with those of albuminuria from patients with diabetic nephropathy and that activation of fibrinolysis in kidneys might play a role on the development and/or progression of this disease.

緒 言

糖尿病治療の進歩に伴い、感染症や急性合併症での死亡は減少し糖尿病患者の生命予後は大いに改善されてきた。しかしながら、長期生存

の糖尿病患者が増加するにつれて慢性合併症の一つである細小血管障害、特に糖尿病性腎症の頻度は増加し、近年では慢性糸球体腎炎について新規透析導入患者の原因疾患として第二位を占めるようになった¹⁾。現在糖尿病性腎症の腎

* 東海大学医学部内科学第七教室 [〒 259-11 神奈川県伊勢原市望星台] : Division of Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-11, Japan. 受付 : 1991.9.30. 受理 : 1992.2.5.

不全の治療は非常に困難であり、それ故糖尿病性腎症の予防や早期発見・早期治療およびその原因解明が急がれている。

血漿 α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI) は生体内の線維素溶解機構 (線溶系) に対する特異的な調節能を持ち、プラスミンと即時的・不可逆的に結合して止血栓の維持と溶解の調節に重要な役割をはたしている。この α_2 PI とプラスミンが結合して生じるのが血漿 α_2 プラスミンインヒビター-プラスミン複合体 (以下 P-PIPC と略す) であり、これはプラスミノゲンの活性化によるプラスミンの産生を鋭敏に反映しており、各種線溶亢進、特に汎発性血管内凝固症候群 (DIC) および DIC 準備状態の診断や治療効果の判定、血栓溶解療法での線溶状態のモニタリングに極めて有用であるとされている^{2)~4)}。

われわれは前回、P-PIPC 測定による糖尿病性腎症患者の線溶状態の評価を行い、試験紙法で持続的に蛋白尿を呈する糖尿病患者および間欠的蛋白尿を呈する糖尿病患者では、蛋白尿を呈さない糖尿病患者および持続的蛋白尿を呈する慢性糸球体腎炎患者より、P-PIPC 値が高値を示すという結果を得た⁵⁾。今回は腎局所での線溶状態を評価するため、尿中アルブミン排泄指数 [以下 AEI (albumin excretion index) と略す] と尿中 α_2 プラスミンインヒビター-プラスミン複合体 (以下 U-PIPC と略す) 値および各種臨床指標について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

(1) 患者

対象は東海大学医学部内科学第七教室外来通院中の 29 名 (男 18 名, 女 11 名) のインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus) 患者である。全症例の平均年齢は 56.1 歳 (41 歳~70 歳) であり、肝機能障害や血液凝固異常を呈する患者は対象から除外した。

AEI が $30 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 未満の 16 名 (男 10 名, 女 6 名: 年齢 48~70 歳, 平均 57.6 ± 7.6 歳) をグループ A, AEI が $30 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ 以上の 13 名

(男 8 名, 女 5 名: 年齢 43~67 歳, 平均 54.4 ± 8.3 歳) をグループ B とした。

(2) U-PIPC の測定

U-PIPC の測定はモノクローナル抗体を用いた one-step sandwich enzyme immunoassay (EIA) (帝人) で行った。10 μl の尿を生食塩水で 2 ml (200 倍希釈) とした点が P-PIPC の測定法とは異なっており (血漿 PIPC 測定時は 800 倍希釈), それ以外は同様の方法にて測定した。なお測定感度 ($0.2 \mu\text{g/ml}$) 以下の場合は統計学的計算上 $0.1 \mu\text{g/ml}$ として処理した。

(3) 臨床指標の検討

U-PIPC の測定時に下記の各項目について検索した。すなわち、年齢、糖尿病罹病期間、AEI、ヘモグロビン Alc, 空腹時血糖、血清クレアチニン、総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、血小板、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、P-PIPC、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (TAT) である。

(4) 統計学的検討

統計学的検討は Mann-Whitney 検定, χ^2 検定, Fisher 法にて行った。

結 果

(1) U-PIPC の測定

グループ A とグループ B の U-PIPC 値はそれぞれ $0.11 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ (平均 $\pm 1 \text{ S.D.}$), $1.53 \pm 3.34 \mu\text{g/ml}$ であり、グループ B はグループ A に比べ有意に高値を示した ($P < 0.01$)。

(2) 他の臨床検査成績

グループ A とグループ B の間には血清クレアチニン、中性脂肪、高血圧の頻度に統計学的有意差が認められた (Table 1)。

(3) U-PIPC と他の臨床検査成績

全症例の U-PIPC 値と他の各項目との相関関係を示したものが Table 2 である。U-PIPC 値は血清クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、AEI、フィブリノーゲンと有意な正の相関を示した。また、総蛋白、血清アルブミンとは有意な負の相関を示した。

Table 1 Clinical parameters and statistical significance between two groups of patients

	Group A	Group B	Statistical significance A vs B
Age	57.56±7.58	54.38±8.25	N.S
Duration of diabetes	10.38±5.99	11.15±4.75	N.S
Hypertension	31.2% (5/16)	76.9% (10/13)	P<0.05
Albumin excretion index	10.16±6.76	1339.44±1867.79	—
Degree of proteinuria	1±0	2.69±1.73	N.S
Amounts of proteinuria	—	4.03±1.77	—
Glucosuria	2.13±1.36	1.92±1.21	N.S
Hematuria	1±0	1±0	N.S
Hemoglobin Alc	8.05±1.27	8.63±1.76	N.S
Fasting blood sugar	144.75±34.71	163.23±48.58	N.S
Serum creatinine	0.77±0.21	0.95±0.39	P<0.01
Total protein	6.86±0.53	6.72±0.71	N.S
Serum albumin	4.19±0.27	3.98±0.42	N.S
Total cholesterol	179.88±23.6	218.85±56.5	N.S
Triglyceride	129.06±51.9	214±94.32	P<0.01
Platelet	24.26±5.7	21.95±4.6	N.S
Prothrombin time	10.82±1.44	10.45±0.71	N.S
Partial thromboplastin time	34.96±5.23	34.14±4.29	N.S
Fibrinogen	354.81±84.03	392.85±132.12	N.S
Plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex in plasma	0.51±0.38	0.43±0.29	N.S
Thrombin-antithrombin III complex	2.99±1.72	2.36±1.08	N.S

Table 2 Correlation between the levels of PIPC in urine and other clinical parameters

Clinical parameters	r value	Statistical significance
Age	0.021	N.S
Duration of diabetes	0.0123	N.S
Albumin excretion index	0.8223	P<0.01
Hemoglobin Alc	-0.0257	N.S
Fasting blood sugar	-0.0238	N.S
Serum creatinine	0.4613	P<0.05
Total protein	-0.5728	P<0.01
Serum albumin	-0.6191	P<0.01
Total cholesterol	0.5973	P<0.01
Triglyceride	0.4634	P<0.05
Platelet	0.0501	N.S
Prothrombin time	0.0767	N.S
Partial thromboplastin time	0.3232	N.S
Fibrinogen	0.4702	P<0.05
Plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex in plasma	0.3271	N.S
Thrombin-antithrombin III complex	0.0835	N.S

考 察

線溶系の中心的役割を担うプラスミンを直接測定する事は現在では困難であり, 前回われわれはプラスミンと α_2 プラスミン・インヒビタ

ーとの複合体である P-PIPC を測定し, 糖尿病性腎症患者における意義を検討した⁵⁾。その結果, 試験紙法で持続的蛋白尿を呈する糖尿病患者および間欠的蛋白尿を呈する糖尿病患者は蛋白尿の認められない糖尿病患者および持続的蛋

白尿を呈する慢性糸球体腎炎患者と比べ有意に P-PIPC が高値を示した。しかし、海津ら⁶⁾の報告にあるように糖尿病性腎症では血液凝固亢進が特に腎局所で強く見られる可能性があるため、今回われわれは尿中の PIPC を測定し糖尿病性腎症との関係について検討した。尿中微量アルブミンは糖尿病性腎症の早期発見に重要であり⁷⁾、今回は AEI が 30 mg/g・Cr 未満の群 (グループ A) と 30 mg/g・Cr 以上の群 (グループ B) との 2 群に分けたが、両群の年齢に有意差はなく加齢の影響はないものと考えられた。グループ B の U-PIPC 値は、グループ A に比べ有意に高値を示したが両群間の P-PIPC に有意差は認められず、この結果を加味すると U-PIPC の上昇は P-PIPC の上昇に依存するわけではなく、腎局所での線溶系の亢進によるものと推測された。さらに、今回の検討で両群間で P-PIPC に有意差が現れなかった原因の一つとして、前回は試験紙法による尿定性反応を基準にグループ分けをしたのに対し、今回は尿定性より信頼性の高い AEI を基準にグループ分けした事が考えられる。その他にグループ A とグループ B では血清クレアチニンと中性脂肪に有意がみられた。血清クレアチニンに関しては腎症の進行とともに上昇するためその意味は容易に理解できる。中性脂肪に関しては、その上昇が血液の粘稠度を増加させ、腎糸球体での血行動態に悪影響を与えているのではないかと考えられる。

全症例での U-PIPC と各検査項目との比較では、いくつかの項目と正相関あるいは逆相関を示している。血清クレアチニン、中性脂肪、総コレステロールが正相関したが、血清クレアチニンの上昇は糖尿病性腎症の増悪のためと理解される。中性脂肪、総コレステロールに関しては、糖尿病性腎症の進行により、尿中蛋白の増加から血中総蛋白、アルブミンの低下がおり、その代償のため肝臓での産生が増加したと考えられる。また、フィブリノーゲンが正相関したことは海津らの報告と一致しており、血液凝固亢進との関連が示唆され、尿中 PIPC の上昇は血液凝固能亢進に続いての線溶系亢進と推測される。逆相関を示した総蛋白、血清アルブ

ミンについては、尿中への蛋白排泄増加によるためと理解される。

糖尿病性腎症と U-PIPC との関係についての報告は現在まで見あたらない。今回われわれは、糖尿病患者の U-PIPC と糖尿病性腎症の早期診断の一つとして知られている尿中微量アルブミンとの関係について報告したが PIPC の分子量が約 67,000 である事より、尿中にアルブミンとともに排泄されている可能性も完全には否定できず、今後の課題である。しかし糖尿病性腎症の原因究明が急がれている中、血液凝固線溶系からのアプローチが重要な一端を担っている事は明白であり、その点からのさらなる研究が必要と思われる。

結 語

(1) 糖尿病患者を AEI が 30 mg/g・Cr 未満のグループ A と 30 mg/g・Cr 以上のグループ B に大別し、それぞれの U-PIPC について検討した。その結果、グループ B の U-PIPC 値はグループ A に比べ有意に高値を示した ($P < 0.01$)。

(2) グループ A とグループ B の間には血清クレアチニン、中性脂肪、高血圧の頻度に有意差が認められた (それぞれ、 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)。

(3) U-PIPC と臨床検査成績との間では、血清クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、AEI、フィブリノーゲンに有意な正相関が認められ、(各々、 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)、総蛋白、血清アルブミンと有意な負の相関が認められた (各々、 $P < 0.01$, $P < 0.01$)。

(4) 以上より U-PIPC の測定は、糖尿病患者の腎局所での線溶状態の評価に有用であり、また早期糖尿病性腎症患者の診断および治療効果の判定にも有用であると思われる。

文 献

- 1) 吉川隆一：糖尿病性腎症の病態と対策。糖尿病学の進歩 '90 24: 81~86, 1990.
- 2) 青木延雄, 武永 強, 長谷川淳, ほか: EIA 法による α_2 PI (TD-80) および α_2 PI プラスミン複合体 (TD-

- 80C) 測定キットの基礎的研究. 臨床病理 **35**: 1275～1281, 1987.
- 3) 緋荘和子, 赤尾昌文, 山元泰之, ほか: α_2 -プラスミンインヒビター・プラスミン複合体の測定について. 機器・試薬 **10**: 1075～1079, 1987.
- 4) 伊藤述弘: α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体. 臨床病理, 臨時増刊: 202～207, 1989.
- 5) 谷亀光則, 鈴木大輔, 渡辺一史, ほか: 血漿 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (α_2 PIPC) 測定による糖尿病性腎症患者における線溶状態の評価. 日本血栓止血学会誌 **1**: 106～111, 1990.
- 6) 海津嘉蔵, 森田恵美子, 爪生康平, ほか: 糖尿病における凝固・線溶系—特に, 糖尿病性腎症を中心として—. 血液と脈管 **17**: 362～364, 1986.
-