

血栓症の急性期を捉える凝固分子マーカー・フィブリンモノマー複合体

北島 勲

富山大学医学部 臨床検査医学講座

【はじめに】血栓症は高齢化や生活習慣の欧米化に伴い、わが国においても近年増加傾向にある。とくに心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓塞栓症のように生命に関わる血栓性疾患においては早期診断、早期治療が大切である。そこで血栓症急性期や血栓症に至る直前の状態を把握できる血液マーカーの研究が進められている。現在臨床現場では、凝固線溶系分子マーカーとして、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+1)、フィブリノペプチド A (FPA)、D-ダイマーなどが利用されている (図 1)。しかし、いずれも凝固系活性化段階で最終的に形成される安定化フィブリンすなわち急性期に生成される血栓量を直接反映している訳ではない。最近、新しい凝血的分子マーカーとして、可溶性フィブリンモノマー複合体が注目されている。「なぜ本分子が血栓症急性期病態マーカーとしてその測定が期待されているのか」われわれの検討データ - を中心に紹介したい。

【フィブリンモノマー複合体 (FMC) / 可溶性フィブリン (SF) の意義】血液凝固はトロンビンが活性化されることでそのカスケード反応が終結する。次に安定化フィブリンが形成される際にはまず、トロンビンの作用でフィブリノゲン (Fbg) から FPA やフィブリノペプチド B (FPB) が遊離し、フィブリンモノマー (FM) となる。FM は単独分子として血中に存在することは少なく、フィブリンモノマーが重合した複合体 (FMC) や Fbg やフィブリノゲン・フィブリン分解産物 (FDP) 等と結合して可溶性フィブリン (SF) として血液中を循

環する。FMC / SF はさらに残存 FM と結合し、フィブリンポリマーとなり XIII 因子で架橋され、安定化フィブリンとなり血栓が形成される。すなわち FMC / SF はトロンビンの活性化状態を反映するとともにその存在自身が直接的な血栓形成材料となるため、その正確な定量測定は血栓症急性期の病態把握に有用であると考えられる。

【SMC / SF 測定用抗体の特徴】SMC を測定する抗体として、F405 抗体が開発された。F405 は Fbg がトロンビンの作用を受けてできた E ドメインを持った分画に反応し、その認識エピトープはトロンビンが作用して FPA が切り出された鎖の N 末端 17-25 アミノ酸配列にある。この抗体は FM と FM のプラスミン分解産物に反応した。一方、SF を測定する抗体として、IF-43 が開発された。(図 2) この抗体の認識エピトープは E ドメインのトロンビンによって FPA が切り出された鎖の N 末端 17-78 (主に 52-78) アミノ酸配列にある。IF43 は FM を直接認識せず、FM が Fbg と結合し、SF 形成時の E ドメインに出現する抗原決定基を認識した。(図 2) 従来臨床的に利用されている定性 FM テストは D ダイマーや FDP との反応が問題となっていたが、F405 と IF43 は、D モノマー、FDP、安定化フィブリン分解産物 (XDP) とは反応しないことより、特異性が格段向上したと思われる。われわれはこの 2 つの抗体の反応エピトープ差により、臨床検体において測定値の乖離を生じていることを認めた。In vitro および乖離臨床検体の解析により、SF は血栓形成の極めて初期段階、SMC は血栓形成から線溶開始時期を反映している可能性を見出

したのでその結果を紹介したい。

【血栓形成期における FMC / SF 測定の臨床的有用性】

われわれは、東海大学循環器内科後藤信哉博士との共同研究により、まずコラーゲン膜上にメパクリン標識血小板を流し、ex-vivo における微小血小板血栓の初期段階を解析するシステムを構築した。PE 標識抗 FMC 抗体 (F405) を反応させると血小板血栓形成初期に活性化血小板表面に SFMC が強く存在することを明らかにした。

経食道心エコーを施行された心房細動 156 例を検討した。14 例 (8%) に左心房内血栓が見つかり、FMC、TG、TAT、PT-INR に有意な上昇を認めたと、血栓発症との関連を多重ロジスティック分析した結果、FMC がオッズ比 3.3 で最も高値を示した。

人工股関節置換手術による肺血栓塞栓症発症予知マーカーとして利用可能か京都府立医科大学整形外科久保俊一教授と共同研究を行った。その結果、肺血流チンチグラフィーを試行した 17 名で臨床的には無症状にもかかわらず 4 名に血流欠損所見が認められた。凝血マーカーでは、手術直後と 2 日目から SFMC の有意な上昇が認められ、その増加率と血流欠損範囲拡大との関連所見が得られた。D-dimer は肺血栓塞栓症発症後期 (術後 7 日目以降) から有意な増加が認められた。(図 3)

新潟中越地震では関連死として肺血栓症が問題となった。そこで新潟県長岡地区被災者 640 名を対象に地震直後から

の FMC、D-ダイマー、フィブリノゲンと下肢静脈エコーを実施した。その結果、下肢静脈エコーによる静脈血栓陽性率は震災直後 (10 月 25 日-11 月 1 日) の群 (A) で 35.1%、11 月 2 日 - 8 日の群 (B) で 25%、16 日-22 日の群 (D) で 12.5%、11 月 23 日以降 (D) では 12.5%であった。FMC が基準値 (6.1 $\mu\text{m l}$) 以上を示した率が A 群 26.9%、B 群 16.7%、C 群 9.7%、D 群 7.4%でエコー所見と同様の挙動を示した。一方、肺血栓症の診断マーカーとして汎用される D ダイマーは A 群 23.1%、B 群 21.4%、C 群 16%、D 群 13.4%で B 群でも高い値を示していた。(図 4)また、震災直後 7 日間の宿泊場所として FMC は車中泊で有意な高値を示した。以上、大震災では心的ストレス、水・食料不足からくる脱水、車中泊等の窮屈な生活から血栓性が高まるものの大多数の被災者は時間経過とともに生体の線溶機構により血栓症を回避できたものと考えられる。この血栓傾向病態把握に FMC が非常に有効であることが示唆された。

【まとめ】新規 FMC 測定により、急性血栓症発症の早期を鋭敏に捉えることができるようになった。われわれはエパネセント波を用いた測定機器導入により血漿分離の必要がない全血測定により、正確かつ 10 分以内という迅速測定ができるシステムで富山大学附属病院において日常診療に活用している。

【略歴】

氏名： 北島 勲 （48歳）

1982年 鹿児島大学医学部卒業
1982年 鹿児島大学医学部第三内科医員研修医
1984年 大分県立病院神経内科
1986年 鹿児島大学医学部第三内科医員
1989年 東京女子医科大学リウマチ痛風センター・助手
1990年 スクリプス研究所（ラホヤ、米国）ポスドクター研究員
1993年 鹿児島大学医学部臨床検査医学講座・助手
1994年 鹿児島大学医学部臨床検査医学講座・助教授
2000年 富山医科薬科大学臨床検査医学講座・教授
富山医科薬科大学附属病院検査部長（兼任）
2003年 米国ハーバード大学心臓血管研究所 在外研究員
2003年 富山医科薬科大学附属病院輸血・細胞治療部長（兼任）

【資格】

日本臨床検査学会臨床検査専門医、日本臨床化学会認定臨床化学者、日本内科学会認定内科医、日本神経学会専門医

【賞等】

1997年 日本骨代謝学会学術奨励賞
1998年 日本医師会学術奨励賞
1999年 日本内科学会学術奨励賞

【学会活動】

評議員 日本内科学会、日本骨代謝学会、日本臨床化学会、
日本臨床検査学会、日本医学教育学会
編集委員 臨床化学、日本臨床検査学会誌、臨床検査、血管医学