

慢性関節リウマチ患者における血清可溶性 トロンボモジュリンの検討

阿 部 治 男

東京医科大学内科学第三講座

(指導：林 徹主任教授)

【要旨】 血中可溶性トロンボモジュリン (soluble thrombomodulin; sTM) は、全身性疾患において血管内皮障害の指標として有用であることが知られている。一方、血清 sTM 値は腎不全をはじめ様々な疾患で上昇することが報告されている。慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 患者の一部で血中 sTM 値が上昇しているとの報告があるが、臨床的意義は明らかにされておらず、RA の疾患活動性と血中 sTM 値の関連を詳細に検討した報告はない。

そこで血中 sTM 値に影響を及ぼす合併症を除外した 40 名の RA 患者で血清 sTM 値を測定し、その臨床的意義について検討した。また高脂血症で血中 sTM 値が上昇する可能性が指摘されており、血清脂質も測定し血中 sTM 値と比較した。

RA 患者 40 名中 10 名 (25%) に血清 sTM 高値を認めた。血清 sTM 値は CRP ($r = 0.655$ $p < 0.01$)、赤沈 ($r = 0.374$ $p < 0.05$) と有意な正の相関を認めた。しかし朝のこばり持続時間、握力、疼痛関節数、腫脹関節数、罹病期間、リウマトイド因子とは相関せず、RA の各 stage 間にも有意差はなかった。また年齢、血清クレアチニン値、血清脂質との相関もみられなかった。

以上の結果より、RA 患者における血清 sTM 値は、炎症指標とのみ相関していることが明らかとなった。従って RA 患者における血清 sTM は、RA の炎症性病態の指標として有用であると考えられた。

はじめに

慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、原因不明の慢性多発性関節炎を特徴とする代表的な全身性自己免疫疾患であり、関節外症状として血管系および種々の臓器障害を生じる¹⁾。

トロンボモジュリン (thrombomodulin; TM) は、血管内皮の障害により血中に遊離し可溶性トロンボモジュリン (soluble thrombomodulin; sTM) として測定される²⁾。血中 sTM 値は、播種性血管内凝固症候群³⁾、腎症を合併した糖尿病患者で上昇^{4,5)} し、膠原病においては全身性エリテマトーデス⁶⁾、Wegener 肉芽腫症⁷⁾ の血管炎の病勢を反映し、血管内皮障害の指標に有用であることが知られている。

RA 患者の一部で血中 sTM 値が上昇しているとの報告^{6,8)} があるが、疾患活動性との詳細な検討はなされておらず病的意義は不明である。

血中 sTM 値は、重度の肝障害⁹⁾、腎不全、蛋白尿¹⁰⁾ を呈する患者においても上昇していることが報告されている。また甲状腺機能亢進症¹¹⁾ の患者において、血中 sTM 値と甲状腺ホルモンとの相関が認められ、甲状腺ホルモンが血管内皮細胞の TM の合成や代謝に関与している可能性が考えられている。一方、高脂血症^{12,13)} によっても血中 sTM 値が上昇する可能性が指摘されている。しかし過去の報告でこれらの病態の影響を考慮して血中 sTM 値の検討を行っているものはない。

そこで RA における血清 sTM の臨床的意義を明らかにするため、RA 患者において腎不全、肝障害、

2000年1月31日受付、2000年2月24日受理

キーワード：トロンボモジュリン、慢性関節リウマチ、炎症、血清脂質

(印刷請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第三講座 阿部治男)

甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症の患者と蛋白尿を呈する患者を除外し，血清 sTM 値を測定した．そして血中 sTM 値と RA の疾患活動性との関連を詳細に検討した．また血清脂質の血清 sTM 値への影響の有無を明らかにするために，血清総コレステロール (T-chol)，中性脂肪 (TG)，HDL コレステロール (HDL)，LDL コレステロール (LDL)，アポ蛋白 A-I (apoA-I)，アポ蛋白 (apoB) も測定し血清 sTM 値と比較検討した．

対象および方法

対象は 1987 年のアメリカリウマチ協会の診断基準¹⁴⁾ を満たす当院外来通院中の RA 患者 40 例 (男性 10 例，女性 30 例) である．血清 sTM 値に影響することが想定される腎障害，肝障害，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症の患者，蛋白尿を呈する患者は除外した．なお腎障害は血清クレアチニン > 1.1 (正常値 1.1 以下) とし，蛋白尿は検尿で尿蛋白定性陽性 (30 mg/dl 以上) を示すものとした．肝障害は GPT 30 IU/ml 以上 (正常値 3~29 IU/ml) とし，甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症は，TSH，FT3，FT4 を測定し既に診断されている患者とした．

対象患者の平均年齢は，57.6 歳 (42~73 歳) で平均罹病期間は，11.3 ± 7.2 年であった．RA の stage¹⁵⁾ は stage I が 4 名，stage II が 12 名，stage III が 14 名，stage IV が 10 名であった (Table 1)．

血清 sTM は，空腹時の午前中に採血し，TM パラセラ (富士レビオ，東京) を用いた sandwich EIA ビーズ固相法¹⁶⁾ により測定した．健常人の平均値 ± SD は 3.2 ± 0.78 FU/ml であり，カットオフ値を 4.5 FU/ml 以下とした．血清脂質の測定は，総コレステロール (T-chol) と中性脂肪 (TG) は酵素法，HDL は選択阻害法，LDL はヘパリン・クエン酸沈殿法，アポ蛋白は TIA 法により測定した．また血清クレアチニンを酵素法により測定した．

RA の疾患活動性は，朝のこわばり持続時間，握力，疼痛関節数，腫脹関節数，赤沈，CRP を指標とした．血清 sTM 値とこれらの RA の疾患活動性の指標，罹病期間，RA の stage，リウマトイド因子とを比較検討し，血清 sTM 値と血清脂質との検討も合わせて行った．また血清 sTM 値は，年齢，血清クレアチニン値と相関するとの報告¹⁷⁾ もあり，年齢および血清クレアチニン値と血清 sTM 値との

Table 1 Profiles of patients with RA

n	40 (male 10, female 30)
Age*	57.6 ± 9.2
Duration of disease (year)*	11.3 ± 7.2
Stage I	4
II	12
III	14
IV	10

*mean ± SD

相関関係の検討も行った．

統計検定は，2 群間の検定では student's t 検定，Welch's t 検定もしくは Mann-Whitney の U 検定を，RA の stage 間の検定ではクラスカルワリス検定を用い検討した．相関関係の検定は，Pearson's correlation coefficient または Spearman's correlation coefficient by rank を用いて $p < 0.05$ で有意差ありと判定した．

結 果

1. RA 患者における血清 sTM 値

RA 患者における血清 sTM 値の平均値 ± SD は，4.19 ± 1.39 FU/ml で RA 患者の 25% (10 例/40 例) に血清 sTM 高値を認めた (Fig. 1)．男性患者 (平均年齢 60.0 ± 11.9) の血清 sTM 値は，4.21 ± 0.71，女性患者 (平均年齢 56.8 ± 8.2) の血清 sTM 値は，4.18 ± 1.57 であり性差は認めなかった ($p = 0.959$)．

2. 血清 sTM 値の高値群と低値群の比較

血清 sTM 値が 4.6 FU/ml 以上を TM 高値群，4.5 以下を TM 低値群とし，罹病期間，stage，RA の疾患活動性の指標の朝のこわばり持続時間，握力，疼痛関節数，腫脹関節数，赤沈，CRP とリウマトイド因子および血清脂質を比較検討した．TM 高値群で，赤沈 ($p < 0.05$)，CRP ($p < 0.01$) がそれぞれ有意に高値を示し，握力が有意に低下 ($p < 0.05$) していた．しかし朝のこわばり持続時間，疼痛関節数，腫脹関節数に関しては，両群間に有意差は認められなかった．罹病期間，リウマトイド因子，血清脂質においても両群間で有意差は認めなかった (Table 2)．

3. RA の活動性の指標，stage，罹病期間，リウマトイド因子と血清 sTM 値との関連

血清 sTM 値と RA の活動性の指標との相関関係

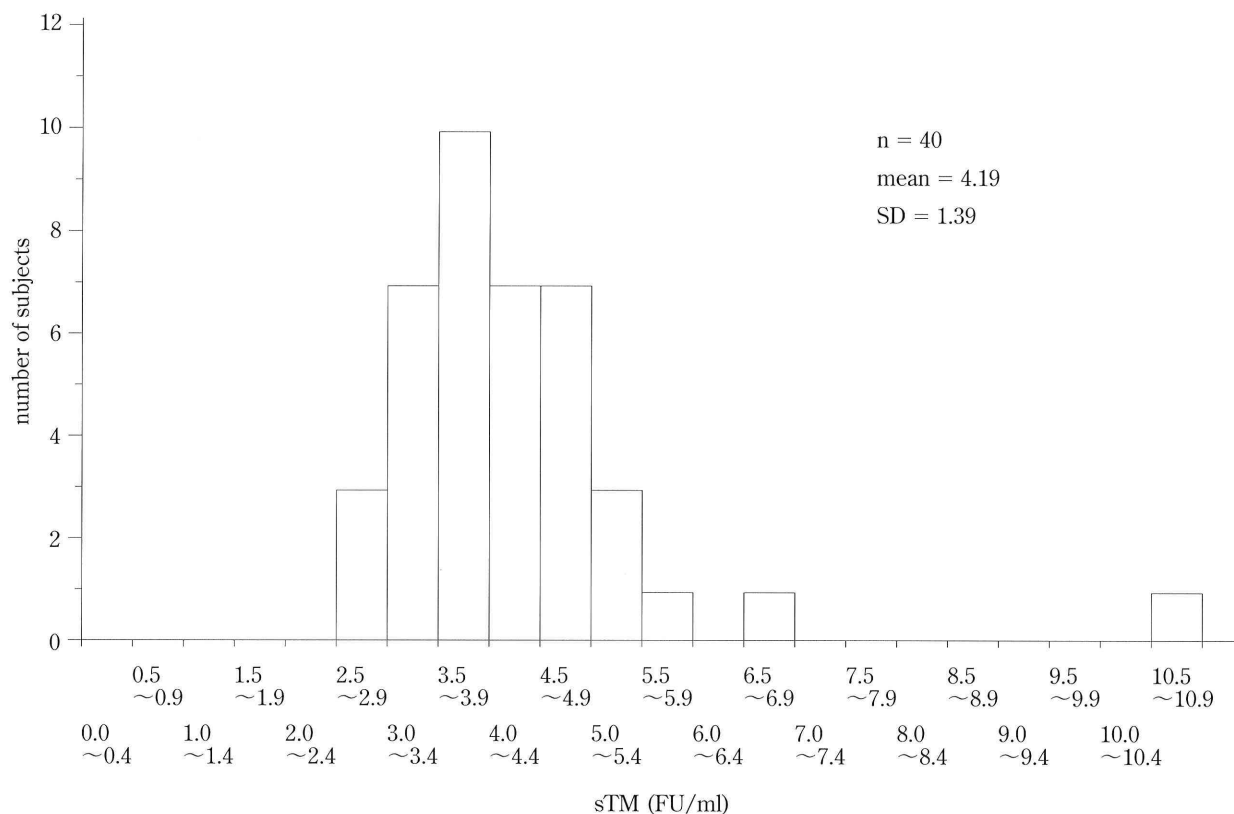


Fig. 1 Distribution of serum level of sTM in study subjects.

Table 2 Clinical and laboratory datas in RA patients with or without elevation of serum sTM. Values are means \pm SD

	sTM \leq 4.5 (n = 30)	sTM > 4.5 (n = 10)	P values
Duration of disease (years)	10.7 \pm 6.4	13.9 \pm 9.5	0.246
Morning stiffness (min)	15.4 \pm 31.4	55.9 \pm 122.9	0.642
Grip strength (mmHg)*	160.4 \pm 66.3	109.3 \pm 44.8	0.029
Tender joint count	3.1 \pm 3.3	3.8 \pm 5.6	0.906
Swollen joint count	1.4 \pm 1.4	1.6 \pm 2.3	0.716
ESR (mm/hr)*	39.2 \pm 24.3	59.8 \pm 32.8	0.0405
CRP (mg/dl)*	1.2 \pm 1.1	3.3 \pm 2.8	0.0099
RF (IU/ml)	233.0 \pm 373.7	126.0 \pm 160.5	0.499
T-chol (mg/dl)	210.0 \pm 48.3	187.8 \pm 27.4	0.177
TG (mg/dl)	106.1 \pm 41.7	106.1 \pm 45.4	0.998
HDL (mg/dl)	53.2 \pm 13.3	56.0 \pm 10.1	0.551
LDL (mg/dl)	128.3 \pm 43.3	104.1 \pm 31.7	0.113
ApoA-I (mg/dl)	129.5 \pm 21.3	133.9 \pm 24.7	0.587
ApoB (mg/dl)	97.6 \pm 25.3	86.5 \pm 21.6	0.223

HDL : High density lipoprotein cholesterol

LDL : Low density lipoprotein cholesterol

ApoA-I : apolipoprotein A-I

ApoB : apolipoprotein B

*Statistical significance

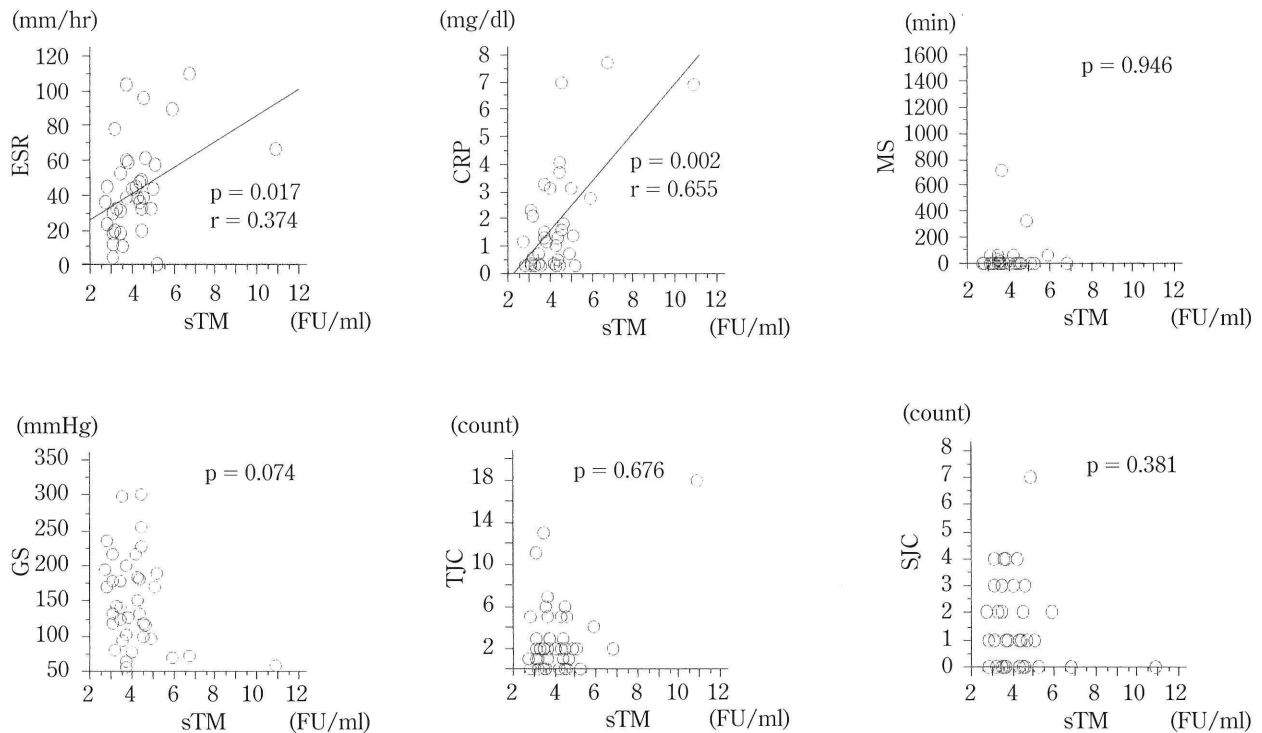


Fig. 2 Relation of serum sTM concentrations to disease activities in patients with RA. Correlation between serum sTM levels and acute phase reactants (ESR, CRP). MS: morning stiffness (min) GS: grip strength (mmHg) TJC: tender joint count SJC: swollen joint count

を検討した。赤沈と血清 sTM 値で $r = 0.374$, $p < 0.05$, CRP と血清 sTM 値では $r = 0.655$, $p < 0.01$ とそれぞれ有意な正の相関を示した。しかし朝のこわばり持続時間、握力、疼痛関節数、腫脹関節数とはいずれも相関しなかった (Fig. 2)。

また血清 sTM 値と罹病期間、血清 sTM 値とリウマトイド因子との相関関係は認められず (Fig. 3), RA の各 stage 別の血清 sTM 値に有意差は認めなかった (Fig. 4)。

4. 血清脂質と血清 sTM 値との相関

血清 sTM 値が血清脂質により影響を受ける可能性が指摘¹²⁾ されていることより、血清 sTM 値と各種血清脂質の相関を検討した。総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、apoA-I, apoB と血清 sTM 値のいずれの間にも相関関係は認めなかった (Fig. 5)。

5. 血清クレアチニン値、年齢と血清 sTM 値との相関

血清 sTM 値は、腎不全で上昇することが知られており、血清クレアチニン値と相関すると報告されている。また血清 sTM 値は、年齢と相関するとの報告もあり、血清 sTM 値と血清クレアチニン値お

よび年齢との相関を検討した。RA 患者における血清クレアチニン値は、 0.58 ± 0.13 mg/dl (0.34~0.88 mg/dl) であり、血清 sTM 値とは相関しなかった ($R = 0.292$, $P = 0.0748$)。また血清 sTM 値と年齢の間にも相関関係はみられなかった ($r = 0.156$, $p = 0.339$) (Fig. 6)。

考 察

TM は血管内皮細胞をはじめとしてリンパ管、胎盤、血小板、滑膜などに存在する分子量 105 Kda の糖蛋白である。1981 年、Owen と Esmon¹⁸⁾ によってトロンビンによるプロテイン C の活性化の補助因子として見いだされた。血中 sTM は、分子量 28 Kda から 105 Kda の不均一な分子の混合物であり、血管内皮障害の過程で TM が血管内皮細胞のプロテアーゼによって分解され、血中に遊離したものであると報告²⁾ されている。血中 sTM は臨床的に血管内皮障害のマーカーとして有用であると考えられている¹⁹⁾。

今回の検討では、RA 患者の血清 sTM 値は、RA 患者 40 名中 10 名の 25% で高値であり、RA の活動性ならびに炎症の指標である赤沈、CRP と有意な

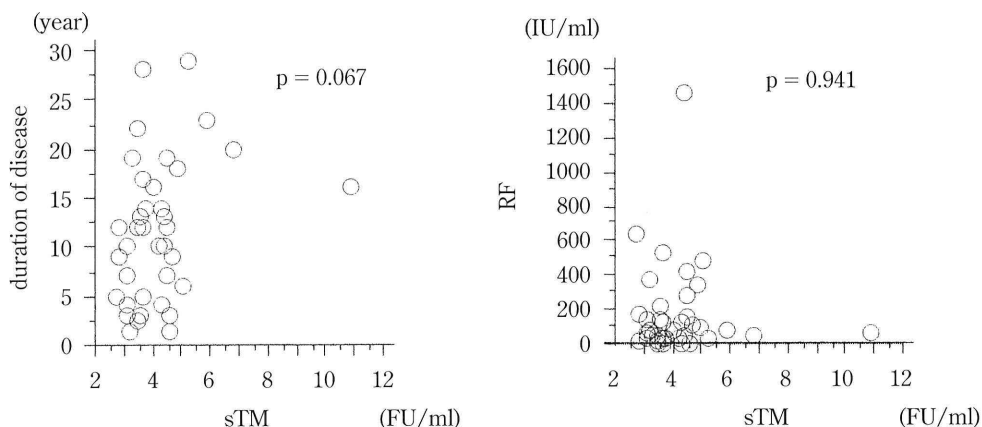


Fig. 3 Relation to serum sTM levels to duration of disease and serum RF in patients with RA.
RF: rheumatoid factor

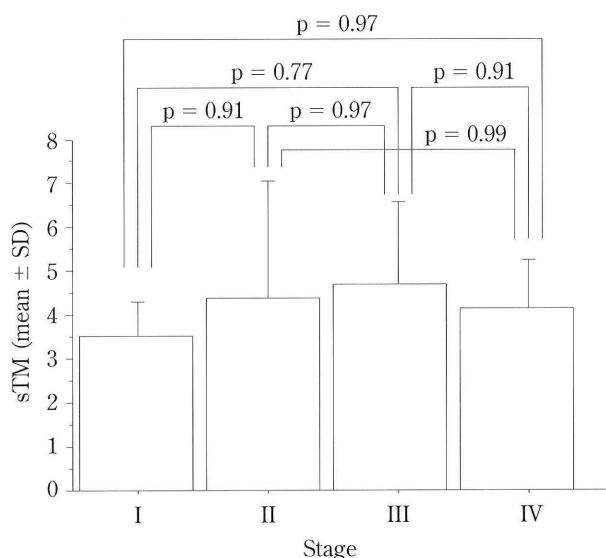


Fig. 4 Comparison of sTM levels among stages of RA. Vertical bars indicate mean \pm SD. No significant differences are shown. NS: not significant

相関を示した。しかし他の RA の活動性の指標である朝のこわばり持続時間、握力、疼痛関節数、腫脹関節数とは相関しなかった。また血清 sTM 値は、罹病期間、リウマトイド因子、年齢、血清クレアチニン値とも相関せず、RA の進行度を表す stage 間にも有意差は認められなかった。RA 患者の血清 sTM 値は、赤沈、CRP の炎症指標とのみ相関していた。血清 sTM 値と各種血清脂質との検討では、血清 sTM 値と各種血清脂質は相関しなかった。また TM 低値群と TM 高値群との比較でも、TM 高値群で T-cho, LDL はむしろ低い傾向にあり (Table 2)、血中コレステロール値と血中 sTM 値の関連はない

と思われた。よって RA 患者における血清 sTM 値の検討に脂質の影響はないものと考えた。

今までに血中 sTM 値と炎症指標の相関が報告されているのは、SLE 患者の血中 sTM 値と CRP²⁰⁾、ESR⁶⁾、Wegener 肉芽腫症患者の血中 sTM 値と CRP²¹⁾ のみである。両疾患とも血管炎により血中 sTM 値が上昇すると考えられており、RA 患者の血中 sTM 値の上昇も血管炎の合併を意味している可能性があると考えられた。しかし今回検討した患者で血管炎症状を認めたのは、4 人のみであり、いずれも肺線維症であった。これら 4 人の血中 sTM 値の平均値 \pm SD は 4.37 ± 0.92 FU/ml であり、血管炎症状を伴わない 36 人の患者の血中 sTM 値 4.17 ± 1.44 FU/ml と比較して有意差はなかった。肺線維症が臨床的に 4 例すべてにおいて非活動性であるため、血管炎症状を伴わない患者の血中 sTM 値との間に差がなかったものと考えられた。

RA には血管炎を合併することが知られている。Schmid ら²²⁾ は 31 人の RA 患者で筋生検を施行し 17 人に小動脈炎を認め、そのうち 4 人では明らかな血管炎の臨床症状はなかったと報告しており、RA には無症候性の血管炎が生じ得ることを意味している。RA の血管炎の多くは、小動静脈を中心とした血管炎であり、外膜、外膜周囲に炎症性細胞浸潤を認め、血管全層の壊死性血管炎を生じることは稀と考えられている²³⁾。したがって、RA による血管炎によって血管内皮障害が生じてもその多くは程度の軽いものであると考えられる。また RA 患者の滑膜細胞から TM の m-RNA の発現が証明され、変形性膝関節症患者と比較して、RA 患者の関節液中

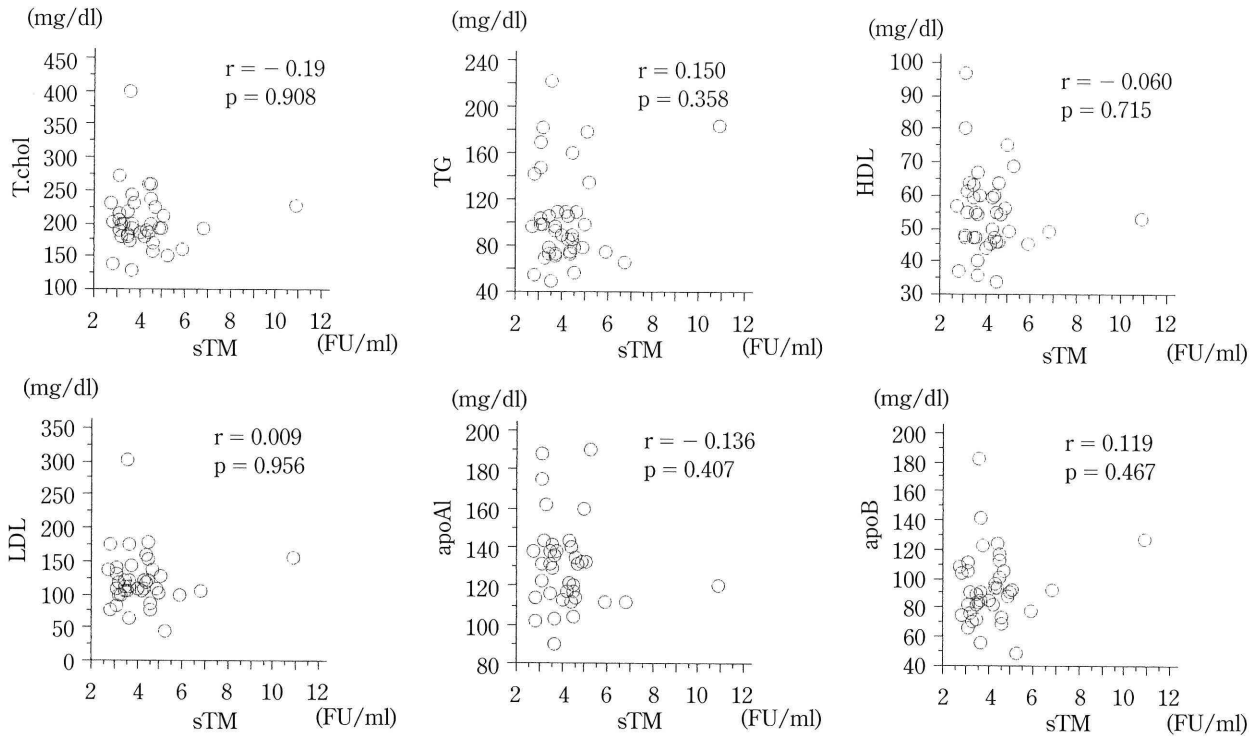


Fig. 5 Relationships between sTM levels and several lipid concentrations in sera of patients with RA.

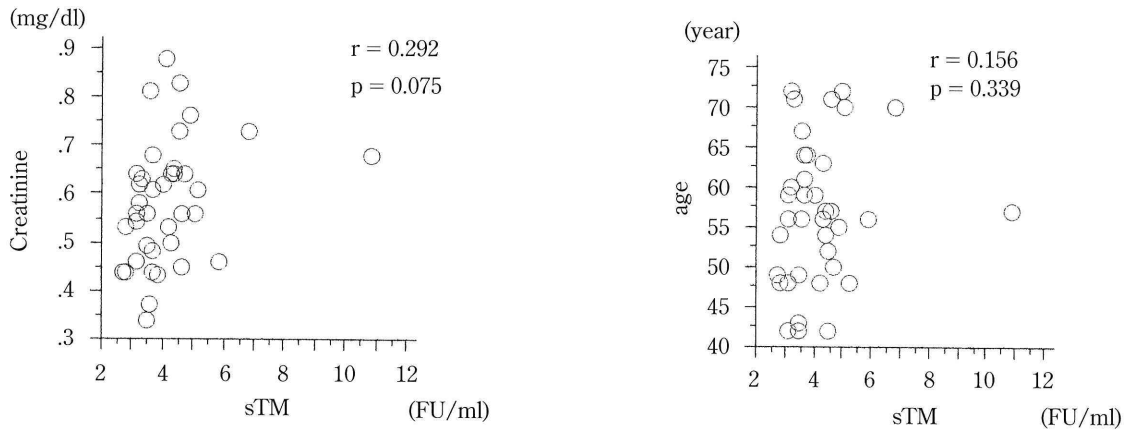


Fig. 6 Relation between serum sTM levels and ages and serum creatinine concentrations in patients with RA.

の sTM 値は著明に高く、血中 sTM 値の約 3 倍の濃度であったとの報告²⁴⁾がある。これらの事実より RA 患者の血中 sTM の起源が滑膜である可能性が示唆されている。一方、Ichikawa ら²⁵⁾は、RA 患者の関節液中の sTM と血中 sTM を検討し、血中 sTM 値は関節液中の sTM 値より高く、両者は互いに相関しており、関節液中の sTM は主に血中由来であると報告している。現在までに RA の関節液中の sTM の起源は関節内なのか関節外なのか明らかになってはいない。今回の検討では、血清 sTM 値は疼痛関節数、腫脹関節数などの関節症状とは関連

を認めず、RA の関節炎の重症度と血清 sTM 値の関連は極めて少ないと考えられる。

RA 患者において血中 sTM 値を検討した報告は少なく、RA 患者の血中 sTM 値は健常者と比較して有意差がないとする報告^{20, 26)}と RA 患者の一部で血中 sTM 値が上昇しているとの報告^{6, 8)}がある。しかしどのような患者で血中 sTM 値が上昇しているのかについての詳細な検討はなされておらず、RA 患者における血中 sTM の病的意義は不明である。Ichikawa ら²⁵⁾と神宮ら²⁰⁾は、RA 患者の血中 sTM 値を検討し、炎症指標と血中 sTM 値は相関しない

と報告しており、今回の成績と異なっている。Ichikawa らの血中 sTM の測定方法は今回の方法と同じ sandwich EIA 法であるが、使用した TM に対するモノクロナール抗体が、今回用いたものと異なっていること、また検討した対象も少ないことが結果の差違につながった可能性が考えられた。一方、神宮らは今回と同じ測定系で検討しており結果が異なるのは測定系以外の要因があると思われた。

血中 sTM は、1985年に石井らに見いだされて以降、多くの疾患で上昇することが報告されている。血中 sTM 値は、腎不全で上昇することが知られており、これは腎からの排泄障害、腎で産生される TM の尿への排泄障害などによると考えられている²⁾。また腎機能障害とは関連せず尿蛋白と血中 sTM 値の相関が報告¹⁰⁾されている。一方、劇症肝炎、非代償性肝硬変、肝細胞癌、慢性活動性肝炎などの重篤な肝障害でも血中 sTM 値が上昇することが指摘⁹⁾されており、sTM の代謝に腎臓のみでなく肝臓も関与していることが示唆される²⁷⁾。さらに甲状腺機能亢進症の患者における検討で、甲状腺ホルモンと血中 sTM 値の相関が報告¹¹⁾され、高コレステロール血症の治療により、血中総コレステロールや LDL コレステロールの低下に伴って血中 sTM 値も低下したとの報告¹²⁾もされている。このように現在では種々の病態で血中 sTM 値が影響を受けると考えられている。しかし、今までの報告でこれらの病態の影響を考慮して、RA 患者の血中 sTM 値を検討している報告はない。今回示した結果が今までの報告と異なっているのは、これらの疾患を除外したことが主な要因であると考えられる。

今回の検討では、血清 sTM 値は赤沈、CRP の炎症指標とのみ有意な相関を示し、RA の炎症病態を示す一指標となると考えられた。しかし血清 sTM 値は疼痛関節数、腫脹関節数などの関節症状とは関連を認めず、RA の関節炎の重症度と血清 sTM 値の関連は極めて少ないと思われた。これらのことより RA 患者の血清 sTM の起源が滑膜である可能性は否定はできないが、RA 患者の血中 sTM 値は RA による血管炎を反映している可能性があると考えられた。

今後、さらに他の炎症指標との関連や関節液中の sTM の検討がなされ、RA 患者における sTM の病的意義が解明されるものと思われる。

結 論

1) RA 患者の 25% に血清 sTM 高値を認めた。血清 sTM 値は、赤沈、CRP とそれぞれ有意な正の相関関係を示した。

2) 血清 sTM 値と罹病期間、朝のこわばりの持続時間、握力、疼痛関節数、腫脹関節数、リウマトイド因子とは相関せず、RA の stage 間で血清 sTM 値に有意差はなかった。また血清 sTM 値と年齢の相関も認めなかった。

3) 血清 sTM 高値群と低値群で各種血清脂質に有意差を認めず、血清 sTM 値と各種血清脂質に相関関係はみられなかった。これより今回の検討に脂質の影響はないものと考えた。

4) 腎機能障害を除外した今回の RA 患者において、血清 sTM 値と血清クレアチニン値とは相関しなかった。

5) RA 患者における血清 sTM 値は、炎症指標とのみ相関した。RA 患者における血清 sTM は、RA の炎症性病態の指標として有用であると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり懇篤な御指導、御高閣下下さいました東京医科大学第三内科学教室林徹教授に深甚なる誠意を表します。また終始、多大なる御助力、御鞭撻いただきました同大学第三内科学教室坪井講師に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Pincus T, Callahan LF: What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* **19**: 123~151, 1993
- 2) 石井秀美, 内山浩之, 平石さゆり, 中野昌彦, 坪内二郎, 風間睦美, 田中 明: 血中トロンボモジュリン測定の意義. *臨床病理* **37**: 266~271, 1989
- 3) Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumbashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Matsuda T: Plasma levels of soluble thrombomodulin increase in cases of disseminated intravascular coagulation with organ failure. *Am J Hematol* **38**: 281~287, 1991
- 4) 伴 良雄, 森田嘉生, 谷山松雄, 九島健二, 原 秀雄, 長倉穂積, 海原正宏, 榎本 詳, 片桐 敬: 糖尿病性細小血管障害と血中トロンボモジュリン値. *糖尿病* **35**: 881~884, 1992

- 5) 富野康日己, 倉本孝雄, 関塚佳子, 冠木敬一郎, 飯島敏彦, 喜屋武郁夫, 林野久紀, 谷亀光則, 山内文夫, 鈴木大輔: 糖尿病性腎症の各病期における血清トロンボモジュリン(TM)の測定. 腎と透析 **38**: 911~915, 1995
- 6) Ohdama S, Takano S, Miyake S, Kubota T, Sato K, Aoki N: Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases. Am J Clin Pathol **101**: 109~113, 1994
- 7) Hergesell O, Andrassy K, Nawroth P: Elevated levels of markers of endothelial cell damage and markers of activated coagulation in patients with systemic necrotizing vasculitis. Thromb Haemost **75**: 892~898, 1996
- 8) Kotajima L, Aotsuka S, Sato T: Clinical significance of serum thrombomodulin levels in patients with systemic rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol **15**: 59~65, 1997
- 9) Iwabuchi S, Yoshida Y, Kamogawa A, Moriyama N, Takatori M, Mizuguchi A, Uchikoshi T, Ishii H, Hiraishi S, Kazama M: Plasma thrombomodulin in liver diseases. Gastroenterologia Japonica **25**: 661, 1990
- 10) Rustom R, Leggat H, Tomura HR, Hay CR, Bone JM: Plasma thrombomodulin in renal disease: effects of renal function and proteinuria. Clin Nephrol **50**: 337~341, 1998
- 11) Morikawa Y, Morikawa A, Makino I: Relationship of thyroid states and serum thrombomodulin(TM) levels in patients with Graves' disease: TM, a possible new marker of the peripheral activity of thyroid hormones. J Clin Endocrinol Metab **76**: 609~614, 1993
- 12) Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, Ohiwa M, Tamaki S, Tanigawa M, Kageyama S, Deguchi K, Nakano T, Shirakawa S, Suzuki K: Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. Am J Hematol **44**: 112~116, 1993
- 13) Vaya A, Martinez M, Ballesta A, Marti R, Ortuno C, Aznar J: Thrombomodulin levels in asymptomatic familial hypercholesterolemia. Clin Hemorheol Microcirc **20**: 91~96, 1999
- 14) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum **31**: 315~324, 1988
- 15) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA **140**: 659~662, 1949
- 16) Kodama S, Uchijima E, Nagai M, Mikawatani K, Hayashi T, Suzuki K: One-step sandwich enzyme immunoassay for soluble human thrombomodulin using monoclonal antibodies. Clinica Chimica Acta **192**: 191~200, 1990
- 17) Mihara H, Murai A, Handa K, Saku K, Shirai K, Tanaka K, Arakawa K: Thrombomodulin levels in patients with coronary artery disease. Artery **22**: 293~308, 1997
- 18) Owen WG, Esmon CT: Functional properties of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J Biol Chem **256**: 5532~5535, 1981
- 19) 風間睦美: 可溶性トロンボモジュリン. 臨床血液 **32**: 103~107, 1991
- 20) 神宮政男, 明石好弘, 小幡賢一, 和田哲也, 野中史郎: 膠原病患者における血清トロンボモジュリンの検討. リウマチ科 **14**: 259~264, 1995
- 21) Boehme MW, Schmitt WH, Youinou P, Stremmel WR, Gross WL: Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selection in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. Am J Med **101**: 387~394, 1996
- 22) Schmid FR, Cooper NS, Ziff M, McEwen C: Arteritis in rheumatoid arthritis. Am J Med **30**: 56~83, 1961
- 23) 河合祥雄, 清水 満, 岡田了三: 冠状動脈の血管炎 日本臨床 **43**: 2136~2143, 1985
- 24) Conway EM, Nowakowski B: Biologically active thrombomodulin is synthesized by adherent synovial fluid cells and is elevated in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Blood **81**: 726~733, 1993
- 25) Ichikawa Y, Takaya M, Shimizu H, Moriuchi J, Uchiyama M, Morita K, Hoshina Y, Horiki T: Thrombomodulin levels in the plasma and joint fluid from patients with rheumatoid arthritis. Tokai J Exp Clin Med **18**: 123~127, 1993
- 26) Kawakami M, Kitani A, Hara M, Harigai M, Suzuki K, Kawaguchi Y, Ishii H, Kazama M, Kawagoe M, Nakamura H: Plasma thrombomodulin and α -2-plasmin inhibitor-plasmin complex are elevated in active systemic lupus erythematosus. J Rheumatol **19**: 1704~1709, 1992
- 27) Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N: Plasma thrombomodulin in health and diseases. Blood **76**: 2024~2029, 1990

Serum thrombomodulin in patients with rheumatoid arthritis

Haruo ABE

Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University
(Director: Prof. Tohru HAYASHI)

Serum soluble thrombomodulin (sTM) is regarded as a useful marker reflecting injury of vascular endothelial cells in various systemic diseases, but sTM levels also rise with some non-systemic diseases such as renal failure. Although serum sTM level increases in some patients with rheumatoid arthritis (RA), the clinical significance of serum sTM levels is unclear and there has been no detailed analysis of the relation between serum sTM and RA disease activities.

Serum sTM levels were measured in 40 patients with RA without complications which affect serum sTM levels and various serum lipids were also measured to compare with serum sTM levels since some reports have shown increasing sTM levels in patients with hyperlipidemia.

The frequency of patients with a high sTM level (> 4.5 FU/ml) was 25% in RA. There was a significant correlation between serum sTM levels and erythrocyte sedimentation rates ($r = 0.374$, $p < 0.05$) and between serum sTM levels and C-reactive protein levels ($r = 0.655$, $p < 0.01$), but serum sTM levels showed no correlation with duration of morning stiffness, grip strength, tender joint counts, swollen joint counts, duration of disease and levels of serum rheumatoid factor. Serum sTM levels did not show statistically significant difference among different stages of RA. Age, serum creatinine levels and levels of various serum lipids did not correlate with serum sTM levels.

It is clear that serum sTM levels of patients with RA only correlated with inflammatory indices. Serum sTM of patients with RA might be a useful index of the inflammatory status of RA.

〈Key words〉 Thrombomodulin, Rheumatoid arthritis, Inflammation, Serum lipids
