

# 血管造影検査において評価される冠動脈硬化と 血中可溶性 thrombomodulin のレベルとの関係

新潟大学医学部第一内科学教室（主任：相澤義房教授）

中 川 巖

Levels of Plasma Soluble Thrombomodulin in Patients with  
Angiographically Defined Coronary Atherosclerosis

Iwao NAKAGAWA

*First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

Soluble thrombomodulin (TM) in plasma is thought to reflect endothelial damage. The aim of this study is to investigate the relationship between plasma levels of soluble TM and the severity of coronary atherosclerosis defined with coronary angiography.

Levels of plasma soluble TM were examined in 105 patients who underwent coronary angiography. Blood samples were obtained from peripheral vein, aortic root and coronary sinus. The levels of TM were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The change of TM level in coronary circulation was calculated as coronary sinoarterial difference. Patients were classified into 3 groups according to the number of diseased vessels (no diseased-vessel group, single-vessel group and multi-vessels group), and the severity of coronary atherosclerosis was evaluated with Gensini score defined with coronary angiographic findings.

Plasma levels of TM in peripheral vein, aortic root and coronary sinus were higher in multi-vessels group than in no diseased-vessel group or single-vessel group ( $p < 0.05$ ). The change of TM level in coronary circulation was significantly higher in multi-vessels group than in other 2 groups ( $p < 0.05$ ). Moreover, the coronary sino-arterial difference of TM level showed positive correlation with Gensini score ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.0019$ ).

The increased level of plasma TM across the coronary circulation was associated with the severity of coronary atherosclerosis. Plasma soluble TM may be a clinically useful marker for endothelial damage.

---

Key words: coronary artery disease, coronary angiography, atherosclerosis,  
thrombomodulin  
冠動脈疾患, 冠動脈造影検査, 動脈硬化, トロンボモジュリン

---

Reprint requests to: Iwao NAKAGAWA,  
First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先：  
〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学医学部第一内科学教室  
中 川 巖

## はじめに

血管内皮細胞は血液の凝固、線溶、血管トーンス、炎症などを制御する多機能細胞である。冠動脈においては、この内皮細胞の障害が粥腫の形成・進行および破綻の引き金になることが病理学的検討を元に考えられている<sup>1)~3)</sup>。thrombomodulin (TM) は血管内皮細胞の細胞膜表面で抗血栓作用を担っている膜蛋白であり<sup>4)</sup>、血管内皮が傷害を受けたり、白血球由来の各種のプロテアーゼが作用することにより膜の一部と結合した TM や断片化した TM が可溶型として血中に移行すると考えられている<sup>5)~6)</sup>。

血中の可溶性 TM は、従来、血管炎あるいは糖尿病などで、特に細血管障害がある際に上昇することが報告されており<sup>7)~8)</sup>、広い意味で細血管障害の指標と考えられてきた。一方、末梢動脈閉塞性疾患や心筋梗塞の再発の指標になるとの報告もなされているが<sup>9)~11)</sup>、末梢血での可溶性 TM が高いほど冠動脈疾患のリスクは低くなるという報告もあり<sup>12)</sup>、冠動脈疾患における血中可溶性 TM の意義については未だ明らかではない<sup>13)</sup>。

今回、当院でカテーテル検査を受けた患者を対象に、末梢血および冠循環血中の可溶性 TM が、冠動脈硬化の重症度とどのような関連を有するかについて検討した。

## 対象と方法

### 1) 対象

対象は冠動脈疾患を疑われ冠動脈造影検査が施行された105例で、平均年齢は63±11歳であった。急性心筋梗塞、重症弁膜症および心不全例は除外した。対象患者の臨床背景を表1に示した。

表1 症例の臨床像

症例数	105
年齢	63±11歳
性別(男性/女性)	89/16
冠動脈罹患枝数	
0枝病変	41症例
1枝病変	21症例
多枝病変	43症例
冠危険因子	
高血圧	46(47%)
高コレステロール血症	35(33%)
糖尿病	37(35%)
喫煙歴	71(68%)

### 2) 方法

冠動脈造影検査時、大動脈基部、冠状静脈洞および末梢静脈より採血し、血中可溶性 TM を酵素免疫測定法(トロンボモジュリン「MGCC」EIA キット、三菱瓦斯化学株式会社、東京)<sup>14)</sup>を用いて測定した。冠循環血中の TM の変化を検討するため、冠状静脈洞の TM レベルから大動脈基部のレベルを差し引いた値について評価した。

冠動脈硬化についての重症度評価の指標として、冠動脈造影上、対象血管径の75%以上の狭窄を有意狭窄病変とし、罹患病変枝数により、0枝病変群、1枝病変群、多枝病変群の3群に分類した。さらに、定量的に冠動脈硬化を評価する指標として modified Gensini Score (GS)<sup>15)</sup>を用いた。これは、冠動脈造影所見の%内径狭窄率(American Heart Association の基準に準ずる)に応じて狭窄指数が、また病変部位に応じて狭窄指数の倍率が決められており、各病変ごとの Score の総和により GS として算出したものである。また、冠危険因子は高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴に関し、その有無と危険因子の数との関係から検討した。

### 3) 統計学的検討

数値は平均±標準偏差で記載した。患者背景における性別の比率については $\chi^2$ 検定を使用し、その他、2群間の平均値の差の検定は unpaired *t* 検定を行い、3群間における平均値の差の検定は一元配置分散分析および Bonferroni の検定を行った。また、連続変数の相関は単回帰分析を用いて検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1) 冠動脈罹患枝数からみた患者群の背景

表2に冠動脈罹患枝数により分けた3群の臨床像を示した。罹患枝数が増えるに従い、平均年齢および冠動脈硬化の指標とした GS は高かった。3群間における男女比については有意差はなかった。

表2 冠動脈罹患枝数により分けた3群の臨床像

冠動脈罹患枝数	年齢	Gensini Score	性 別	
			男性	女性
0枝病変	59±12	6±18	35	6
1枝病変	65±9	24±20	18	3
多枝病変	67±11	40±22	35	8

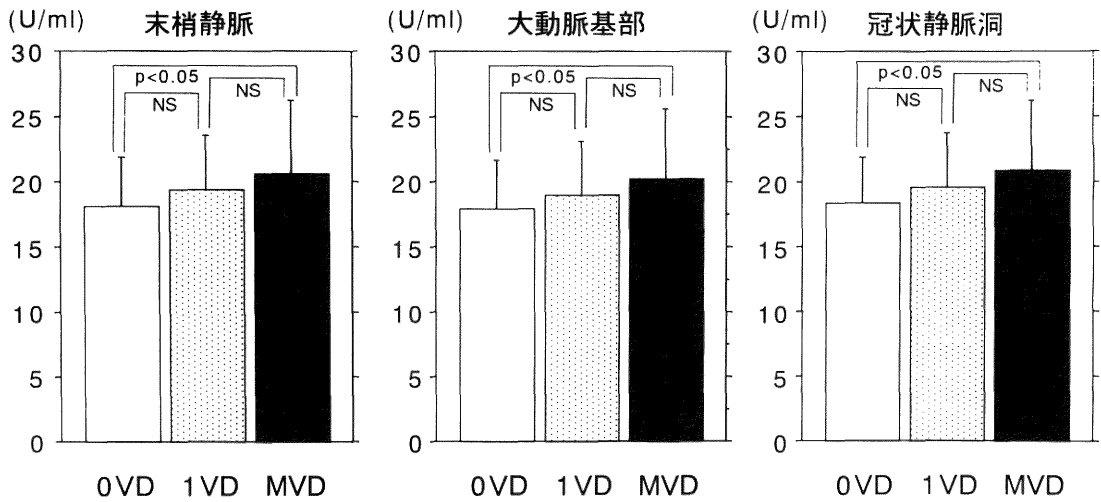


図1 血中可溶性 thrombomodulin のレベル

0VD=0枝病変群; 1VD=1枝病変群; MVD=多枝病変群.

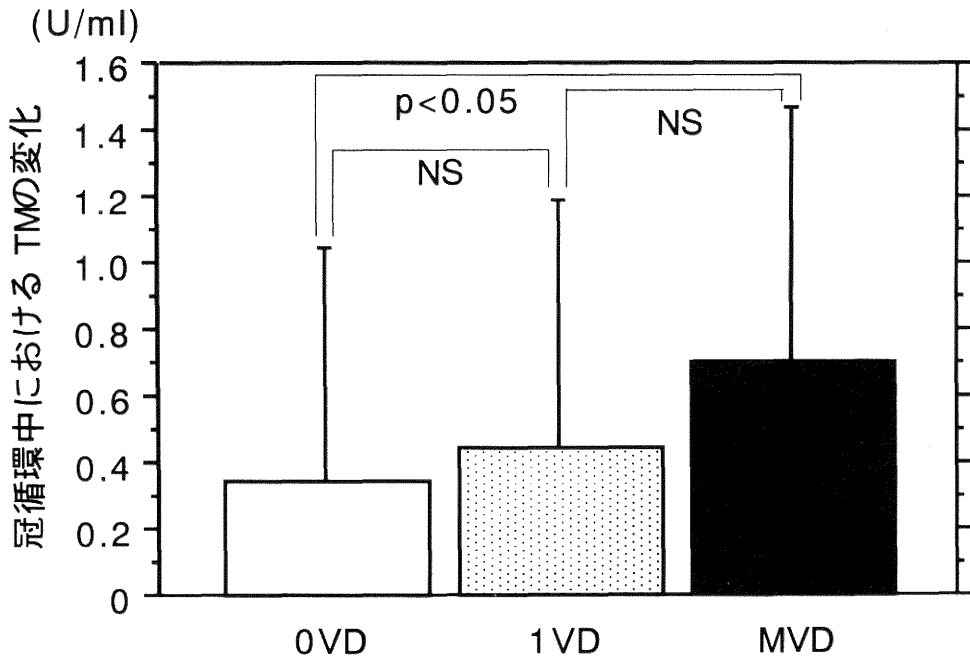


図2 冠循環血中における thrombomodulin (TM) レベルの変化

冠循環血中での TM レベルの変化は, 冠状静脈洞のレベルから大動脈基部のレベルを差し引き算出した値とした.

0VD=0枝病変群; 1VD=1枝病変群; MVD=多枝病変群.

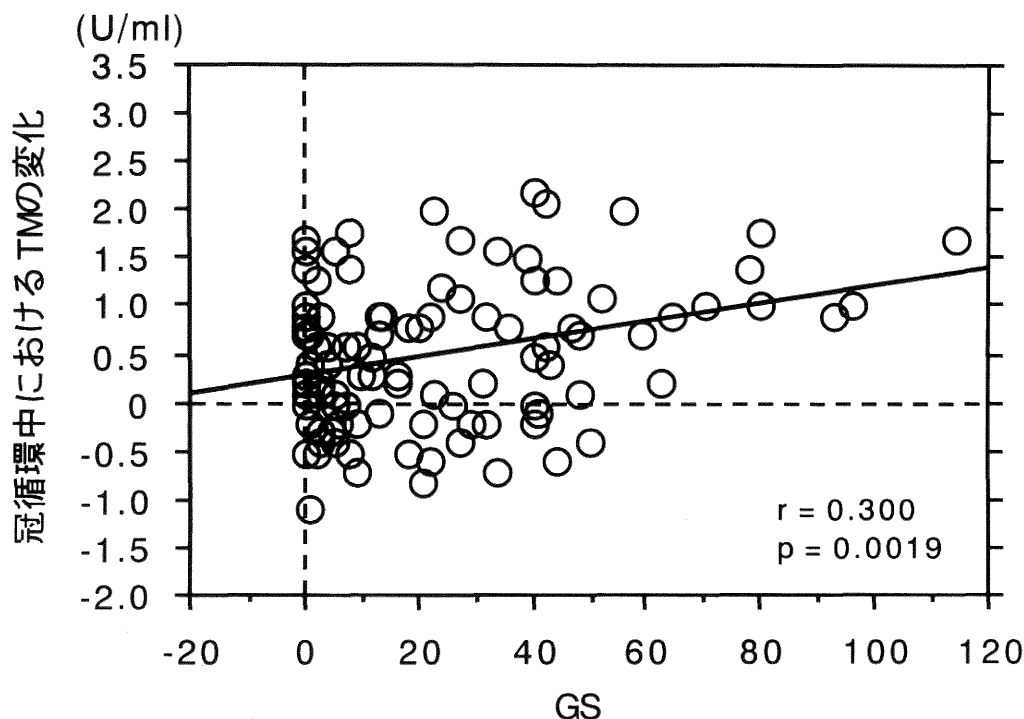


図3 冠動脈硬化の重症度と冠循環血中における可溶性 thrombomodulin (TM) レベルの変化との関連

定量的な冠動脈硬化の指標として Gensini Score (GS) を用いた。冠循環血中での TM レベルの変化については、図2の説明と同様。

## 2) 冠動脈罹患枝数と血中可溶性 TM について

血中可溶性 TM のレベルは、末梢血において0枝病変群、1枝病変群、多枝病変群の3群でそれぞれ、 $18.2 \pm 3.8$  U/ml,  $19.4 \pm 4.2$  U/ml,  $20.7 \pm 5.6$  U/ml また、大動脈基部においてそれぞれ  $18.0 \pm 3.7$  U/ml,  $19.0 \pm 4.1$  U/ml,  $20.1 \pm 5.4$  U/ml, 冠状静脈洞ではそれぞれ  $18.3 \pm 3.7$  U/ml,  $19.5 \pm 4.3$  U/ml,  $20.9 \pm 5.4$  U/ml であり、多枝病変群では、0枝病変群、1枝病変群に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) (図1)。

次に、冠循環血中における TM レベルの変化と冠動脈罹患枝数との関係について検討した (図2)。TM レベルの変化は、0枝病変群、1枝病変群、多枝病変群の3群でそれぞれ、 $0.3 \pm 0.7$  U/ml,  $0.4 \pm 0.7$  U/ml,  $0.7 \pm 0.8$  U/ml であり、多枝病変群では、0枝病変群、1枝病変群に比して有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、多枝病変群では冠循環血中において TM が増加していた。

## 3) 冠動脈硬化の重症度と冠循環血中における可溶性 TM の変化について

冠循環血中における可溶性 TM レベルの変化と GS による冠動脈硬化の重症度との関連を検討した (図3)。GS と冠循環血中の可溶性 TM の変化の間には有意な正の相関を認めた ( $r = 0.300$ ,  $p = 0.0019$ )。

## 4) 冠危険因子と血中可溶性 TM について

高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴の有無による、末梢血、大動脈基部および冠状静脈洞での血中可溶性 TM のレベル、また、冠循環血中での変化を表3に示した。いずれの冠危険因子についても、その有無で各部位における TM のレベルと冠循環血中 TM の変化に有意な差は認められなかった。また、冠危険因子の数と、冠循環血中 TM の変化との関係を検討したが、明らかな相関は見られなかった ( $r = -0.063$ ,  $p = 0.5138$ ) (図4)。

表 3 冠危険因子の有無と血中可溶性トロンボモジュリンのレベル

冠危険因子		血中可溶性トロンボモジュリン (U/ml)			
		末梢静脈	大動脈基部 (AO)	冠状静脈洞 (CS)	CS-AO
高血圧	(+)	20.5±5.3	19.9±5.1	20.5±5.0	0.6±0.8
	(-)	18.6±5.1	18.5±4.1	18.9±4.3	0.4±0.7
高コレステロール血症	(+)	19.6±4.8	19.4±4.8	19.9±4.8	0.4±0.7
	(-)	19.3±4.8	18.9±4.6	19.5±4.6	0.6±0.8
糖尿病	(+)	19.7±5.3	19.7±5.3	20.1±5.3	0.4±0.7
	(-)	19.3±4.5	18.8±4.2	19.3±4.3	0.5±0.8
喫煙歴	(+)	19.4±4.8	19.2±4.8	19.7±4.8	0.4±0.8
	(-)	19.6±4.9	18.7±4.3	19.4±4.5	0.7±0.7

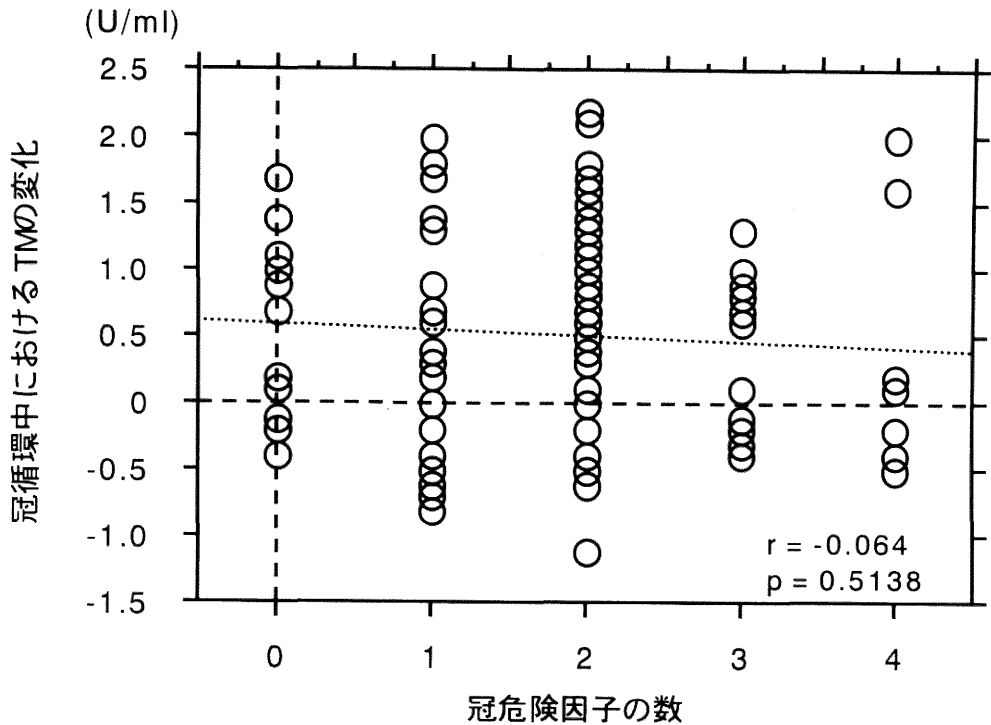


図 4 冠危険因子の数と、冠循環血中 thrombomodulin (TM) の変化との関係

冠危険因子数については高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴の主要な 4 つの因子に関して検討した。  
冠循環血中での TM レベルの変化については、図 2 の説明と同様。

考 察

今回の検討では、冠動脈疾患を疑われ冠動脈造影検査が施行された患者において、冠動脈罹患枝数と冠動脈硬化の重症度に応じ、末梢血だけでなく冠循環血中におけ

る可溶性 TM のレベルの有意な上昇が認められた。末梢血における TM の増加は、従来いわれているような全身の末梢動脈の動脈硬化性病変あるいは細血管における内皮傷害を反映していることも考えられる<sup>10)11)</sup>。しかし、可溶性 TM レベルの冠循環中における増加が、

冠動脈硬化の重症度と密接に関連していることから、冠循環中での TM レベルの上昇が、冠動脈硬化の進行と冠血管の内皮細胞表面の傷害の程度を鋭敏に表す指標となる可能性が示された。

アセチルコリンなどの薬物負荷試験による冠血管径や冠血流量の変化からとらえられる冠動脈の血管内皮機能検査において、冠動脈に内皮細胞機能障害があると考えられた例では、突然死や心筋梗塞の発生、その他の心血管イベントの発生が多かったという報告が最近なされた<sup>16)17)</sup>。これらの研究では、冠動脈硬化症の病態の進行・悪化において、冠動脈内皮細胞の機能障害が重要な要因となっていることを述べている。

近年、急性冠症候群の発症と冠動脈プラークの破綻に伴う血栓性閉塞に関する検討がなされてきた。Falk<sup>3)</sup>は、冠動脈造影検査が連続的になされた症例における研究をまとめた結果、急性心筋梗塞の約3/4の症例では、責任冠動脈病変部位の発症前の血管狭窄度が軽度から中等度の部位でプラークの破綻が生じ、急性心筋梗塞を発症していると考えられる事を報告した。一方、高度狭窄病変部位は、軽度な狭窄よりもより高い確率で閉塞しやすいことが多施設研究において指摘されている<sup>18)</sup>。これらの研究の結果は相反する事ではなく、冠動脈疾患を発症した患者における冠動脈全体の動脈硬化病変について考えてみると、軽度から中等度の狭窄部位の方が全狭窄病変に占める割合が圧倒的に多い事を考慮する必要がある。すなわち、高度な狭窄病変だけでなく、内皮細胞障害が進行・増悪しているような軽度から中等度の狭窄病変も臨床的に重要であることを示しているものと考えられる。

急性冠症候群の発生機序がプラークの破綻や亀裂の上に生じる血栓形成とその進行のみではないことも指摘されており、病理学的検討では急性心筋梗塞の約40%はプラークの破綻を伴わないびらん（erosion）の部位に生じる急性血栓であるとも言われている<sup>19)20)</sup>。このような病態においても、マクロファージや T リンパ球などの炎症性細胞の局所的な集積により生じた内皮細胞の高度な機能障害や細胞表面の傷害が、プラークにびらんを発生させ、その結果、局所的に血小板が付着し易くなり、血栓形成を起こしてくると思われる。

今回の結果では、冠動脈硬化の進行と内皮細胞表面の傷害の程度に関連があり、重症な冠動脈硬化病変を有する例では、内皮細胞膜表面からの TM の剥脱、遊離がより亢進していることを示唆するものであると考えられる。しかし、今回の検討においても、冠動脈硬化の重症

度の score が軽症から中等度の症例の一部で、冠循環血中の TM が明らかに上昇している例もあることから、このような症例では冠血管の内皮細胞の傷害が進行していることが予測される。

本研究は冠動脈疾患が疑われ、冠動脈造影検査を行った患者を対象とした後ろ向きの検討であるが、血中可溶性 TM の測定が、心血管イベントの発症の予測や冠動脈疾患患者における予後の予測因子となりうるかについては、長期間の追跡調査を含め、今後の課題である。

## 結 語

冠循環血中の可溶性 TM が、冠動脈硬化の重症度に応じ冠循環血中において上昇していることを明らかにした。可溶性 TM は冠動脈硬化症において、血管内皮細胞障害の指標として有用と考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜りました新潟大学第一内科学教室 松原 琢講師、相澤義房教授に深謝致します。

## 引 用 文 献

- 1) Ross, R.: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *New Engl. J. Med.*, **314**: 488~500, 1986.
- 2) Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J. and Chesebro, J.H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.*, **326**: 242~250, 1992.
- 3) Falk, E., Shar, P.K. and Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657~671, 1995.
- 4) Esmon, C.T.: Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J.*, **9**: 946~955, 1995.
- 5) Takano, S., Kimura, S., Ohdama, S. and Aoki, N.: Plasma thrombomodulin in health and disease. *Blood*, **76**: 2024~2029, 1990.
- 6) Ishii, H., Uchiyama, H. and Kazama, M.: Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb. Haemost.*, **65**: 618~623, 1991.
- 7) Boehme, M.W.J., Schmitt, W.H., Youinou, P., Stremmel, W.R. and Gross, W.L.: Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble

- E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am. J. Med.*, **101**: 387~394, 1996.
- 8) Iwashima, Y., Sato, T., Watanabe, K., Ooshima, E., Hiraishi, S., Ishii, H., Kazama, M. and Makino, I.: Elevated of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes*, **39**: 983~988, 1990.
  - 9) Blann, A.D., Amiral, J. and McCollum, C.N.: Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease. *Eur. J. Haematol.*, **59**: 115~120, 1997.
  - 10) Blann, A.D., Seigneur, M., Steiner, M., Boisseau, M.R. and McCollum, C.N.: Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: Relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, **27**: 916~921, 1997.
  - 11) Seigneur, M., Dufourcq, P., Conri, C., Constans, J., Mercie, P., Pruvost, A., Amiral, J., Midy, D., Baste, J.C. and Boisseau, M.R.: Levels of plasma thrombomodulin are increased in atheromatous arterial disease. *Thromb. Res.*, **71**: 423~431, 1993.
  - 12) Salomaa, V., Matei, C., Aleksic, N., Sansores-Garcia, L., Folsom, A.R., Juneja, H., Chambless, L.E. and Wu, K.K.: Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: A case-cohort study. *Lancet*, **353**: 1729~1734, 1999.
  - 13) Nawroth, P.P. and Haring, H.U.: Thrombomodulin and coronary heart disease. *Lancet*, **353**: 1722~1723, 1999.
  - 14) Ishii, H., Nakano, M., Tsubouchi, J., Ishikawa, T., Uchiyama, H., Hiraishi, S., Tahara, C., Miyajima, Y. and Kazama, M.: Establishment of enzyme immunoassay of human thrombomodulin in plasma and urine using monoclonal antibodies. *Thromb. Haemost.*, **63**: 157~162, 1990.
  - 15) Vlietstra, R.E., Kronmal, R.A., Frye, R.L., Seth, A.K., Tristani, F.E. and Killip, T.III.: Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the Coronary Artery Surgery Study. *Arteriosclerosis*, **2**: 208~215, 1982.
  - 16) Suwaidi, J.A., Hamasaki, S., Higano, S.T., Nishimura, R.A., Holmes, D.R. and Lerman, A.: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, **101**: 948~954, 2000.
  - 17) Schachinger, V., Britten, M.B. and Zeiher, A.M.: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, **101**: 1899~1906, 2000.
  - 18) Alderman, E.L., Corley, S.D., Fisher, L.D., Chaitman, B.R., Faxon, D.P., Foster, E.D., Killip, T., Sosa, J.A., Bourassa, M.G. and The CASS Participating Investigators and Staff.: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**: 1141~1154, 1993.
  - 19) van der Wal, A.C., Becker, A.E., van der Loos, C.M. and Das, P.K.: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, **89**: 36~44, 1994.
  - 20) Farb, A., Burke, A.P., Tang, A.L., Liang, Y., Mannan, P., Smialek, J. and Virmani, R.: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. *Circulation*, **93**: 1354~1363, 1996.

(平成13年 3 月 7 日受付)