

## 2) 冠動脈疾患の病態における血栓症の関与

新潟大学医学部第一内科 松原 琢・堀 知行・尾崎 和幸  
中川 巖・今井 俊介・相澤 義房

## Thrombosis in Coronary Artery Disease

Taku MATSUBARA, Tomoyuki HORI, Kazuyuki OZAKI,  
Iwao NAKAGAWA, Shunsuke IMAI and Yoshifusa AIZAWA

*The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

Coronary endothelial dysfunction is important not only for the progression of atherosclerosis but also for the trigger of plaque disruption. The rupture of plaques is now considered to be the common pathophysiological substrate of the acute coronary syndromes that include unstable angina, acute myocardial infarction and sudden ischemic death. To examine whether or not the levels of NOx (nitrite and nitrate) and thrombomodulin (TM) in coronary circulating blood reflect endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis, the levels in plasma obtained from ostium of left coronary artery and coronary sinus of patients who complained of chest pain were evaluated in relation to their coronary angiographic findings. Our study revealed a decreased NOx level and an increased TM level in coronary circulation in patients with severe coronary atherosclerosis implying severe coronary endothelial dysfunction. There is a possibility that the local therapy for the coronary segments where coronary endothelial function is severely impaired may contribute to the prevention of the acute coronary syndromes.

Key words: coronary artery disease, coronary angiography, nitric oxide, thrombomodulin

冠動脈疾患, 冠動脈造影検査, 一酸化窒素, トロンボモジュリン

## はじめに

現在, 不安定狭心症や急性心筋梗塞のほとんどが, 冠動脈内血栓によるとされている。さらに, 近年ではその冠動脈内血栓はプラークの破綻を引き金として起こることもわかってきた<sup>1)~3)</sup>。このため循環病態や重症度の

異なる急性心筋梗塞や不安定狭心症, 虚血性心臓突然死は発症機序から一括して急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) と呼ばれるようになった。

冠動脈の内腔を覆う内皮細胞はこれまで血液の単なるバリアーとしか考えられていなかったが, 最近, この細胞は血液の凝固, 線溶, 血管トーン, 炎症などを制御

Reprint requests to: Taku MATSUBARA,  
The 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 松原 琢

している多機能な細胞であることがわかってきた。また、この内皮細胞が様々なリスクファクターによる刺激で障害され、ACSのプラーク破綻の引き金となることも報告されてきている。

そこで、今回我々は冠動脈造影検査を行った患者において、冠動脈硬化の程度と冠血管内皮細胞障害との関連について検討した。また冠動脈硬化の程度とACSの発症について文献的に考察を加えた。

### 対象と方法

対象は1997年から1999年までの期間に当科で冠動脈疾患を疑い、冠動脈造影検査を施行された症例である。検査の際に冠動脈入口部(LCA)および冠状静脈洞(CS)および末梢静脈から採血をし、以下の分析と測定を行った。

冠動脈硬化の重症度の指標は、冠動脈造影上の有意狭窄病変枝数と修正 Gensini Score (GS) を用いた<sup>4)</sup>。冠動脈内皮細胞の機能の指標として血中の一酸化窒素(NO)の安定した最終代謝産物である nitrite と nitrate を HPLC-Griess 法で測定した。測定システムと測定感度については既報のごとくである<sup>5)</sup>。また、血中可溶性 thrombomodulin (TM) はサンドイッチ EIA 法で測定した。

### 結 果

#### 1. 冠循環血中 NO と冠動脈病変重症度

対象は77例(平均年齢63歳)。ただし、急性心筋梗塞、弁膜症および心不全症例は除いた。冠動脈造影所見よりGSを左冠動脈につき求め、正常群19例(GS:0)、軽度硬化群31例(GS:1-14)、重度硬化群27例(GS:≥15)の3群に分けた。血中NOx(nitrite+nitrate)のレベルはLCA, CSにおいて3群間で有意差を認めなかったが、NOxの冠循環血中変化率(%); [(CS-LCA)/LCA]は、正常群:  $-0.9 \pm 0.5\%$ 、軽度硬化群:  $-2.2 \pm 0.5\%$ 、重度硬化群:  $-2.8 \pm 0.5\%$ であり、重度硬化群は正常群に比し有意に低下していた( $p < 0.05$ )。さらに、GSと冠循環血中NOx変化率の間には有意な負の相関を認めた( $r = -0.36, p < 0.01$ ) (図1A)。

#### 2. 冠循環血中 TM と冠動脈病変重症度

127例(平均年齢63歳)を0枝群50例、1枝病変群29例、2枝病変群27例、3枝病変群(左主幹部病変を含む)21例に分けた。末梢静脈のTMレベルは、4群間で差を認めなかった。冠循環血中のTMレベルの変化[Δ

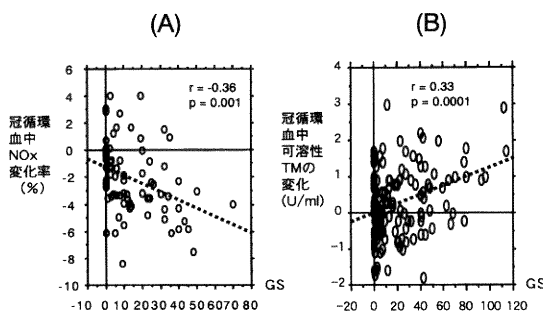


図1

A) Gensini Score (GS) を用いて評価した冠動脈硬化の重症度と冠循環血中 NO 代謝産物(NOx) の関係. B) GS と冠循環血中可溶性 thrombomodulin (TM) の関係.

TM; (CS-LCA)] は0VD:  $0.1 \pm 0.9$  U/ml, 1VD:  $0.1 \pm 1.1$  U/ml, 2VD:  $0.7 \pm 0.9$  U/ml, 3VD:  $0.6 \pm 0.9$  U/ml で、2VD は0VD, 1VDと比較して有意に高値であり、3VDは0VDと比較して有意に高値であった( $p < 0.05$ )。GSと冠循環血中のTMレベル(ΔTM)の変化は有意な正の相関を認めた( $r = 0.33, p < 0.0005$ ) (図1B)。

### 考 察

冠動脈硬化症患者では冠動脈の狭窄が重症になるに伴い、冠循環中でのNOxの減少とTM濃度の上昇が認められた。このことは冠動脈狭窄病変の重症度と冠血管の内皮細胞機能低下・傷害程度とが関連していることを示すものと考えられる。

Falkら<sup>3)</sup>は急性心筋梗塞の責任冠動脈病変部の発症前の冠動脈狭窄度を検討した。その結果、約3/4の症例では、狭窄程度が70%以下の軽度から中等度の狭窄部位にプラークの破綻が生じ、急性心筋梗塞を発症している事を報告した。しかし、このことは冠動脈疾患患者において、軽度から中等度の狭窄病変の方が圧倒的に数が多いためであり、Aldermanらの報告<sup>6)</sup>のように高度狭窄病変部位では、軽度な狭窄よりもより高い確率で閉塞しやすいことを指摘している(表1)。

ACSの発症の契機となるプラークの破綻は、まず、冠動脈内皮細胞の機能低下や組織学的傷害を基盤に生じると考えられている。今回の我々の検討結果からも、高度狭窄病変を有する患者では冠血管の内皮細胞障害が進んでおり、そのため高度狭窄病変部位では、軽度な狭窄

表1 冠動脈狭窄病変の進行

病変数	5年間で閉塞した病変		閉塞した全病変中で占める比率 %
	(%)	病変数	
0%	2161	→ (0.7%)	15 20.8% (15/72)
5-49%	430	→ (2.3%)	10 13.9% (10/72)
50-80%	258	→ (10.1%)	26 36.1% (26/72)
81-95%	89	→ (23.6%)	21 29.2% (21/72)
総数	2938	→ (2.5%)	72 100%

文献6)より

よりもより高い確率で閉塞しやすいことが予測される。

しかし、血管造影で軽度から中等度の狭窄のどのプラークが破裂しやすいかは予測が困難である。この事が解決できれば、現在、カテーテル治療やバイパス手術で対応している高度な狭窄病変以外に、プラークの破裂を起こしやすい病変部位に対して局所治療を積極的に行うことで、ACSの発生を減らすことが可能であるかもしれない。

### 参 考 文 献

- 1) Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J. and Chesebro, J.H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, **326**: 242~250, 1992.
- 2) Libby, P.: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **91**: 2844~2850, 1995.
- 3) Falk, E., Shar, P.K. and Fuster, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657~671, 1995.
- 4) 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 inpatients enrolled in the Coronary Artery Surgery Study. *Arteriosclerosis*, **2**: 208~215, 1982.
- 5) Ishibashi, T., Matsubara, T., Ida, T., Hori, T., Yamazoe, M., Aizawa, Y., Yoshida, J. and Nishio, M.: Negative NO<sub>3</sub> difference in human coronary

circulation with severe atherosclerotic stenosis, *Life Sci.*, **66**: 173~184, 2000.

- 6) 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., 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, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **22**: 1141~1154, 1993.

司会(社)ありがとうございました。それでは、ただいまのご発表にご質問、ご討議をお願いいたします。

高橋 生データは興味深く拝見させていただきました。冠動脈硬化病変における白血球の活性化とトロンボモジュリンとの関連についてはどのように考えられますか？

松原 冠動脈硬化病変による冠循環局所での白血球の活性化については、現在検討中であり、トロンボモジュリンとの関連については今後検討してみようと思います。

高橋 心筋梗塞後に狭心症を繰り返すような患者では、血中の凝固関連の指標が変動するのですが、それが冠循環中の変化を示しているのか、全身の血栓傾向を表しているのかを考えることが必要だと思います。

松原 今回の検討では、対象患者は安定した冠動脈病変を有する患者であり、急性心筋梗塞例は含まれていません。冠動脈の入口部と冠状静脈洞で採血することにより、冠循環中の変化を検討することができると思います。

諸 冠動脈バイパス術で内胸動脈を使用し、狭窄病変がある冠動脈の血流が改善した場合などでの、シアーストレスの影響についてはどのように考えられますか。

松原 動脈グラフトを用いた冠動脈バイパス術後の吻合された冠動脈の内皮機能については、いろいろと報告がなされていますが、血流量が増えることによりシアーストレスが増加し、それに伴って冠動脈の内皮細胞からのNOの産生も増えることが推測されます。

司会(社) どうもありがとうございました。それでは、次に、急性期脳血栓症の診断と治療ということで新潟小針病院の小山先生おねがいます。