<原 著>

老年慢性期脳梗塞例における血清脂質および 血液凝固線溶関連因子についての検討

小林 陽二   福生 吉裕   加藤 仁志   中澤 良寿
 稲葉 治樹   渋谷 敏道   羽田 和正   吉井 博
 赫 彰郎   金川 卓郎

<要 旨> 動脈硬化の発症、進展や血栓症の要因として考えられている血清脂質代謝異常と血液凝固線溶異常の、相互関係は多くの研究者により検討されている。しかし、老年慢性期脳梗塞例、いわゆる寝たきり状態例についての報告は少ない。そこで著者らは、これら寝たきり老人（平均76.4歳、発作より平均1.4年経過したADL著しく不良例）38例を対象として、血清脂質（TC, β 1p, TRG, HDL C, Apo AI, Apo AII）および血液凝固線溶関連因子（Fbg, α_1 AT, α_2 M, ATIII, pIg, FDP, α_2 PI, FN, Factor XIII）を測定し次の結果を得た。

- 1) 血清 Apo AI, AII は患者群で有意に低値を示した。
- 2) 血液 Fbg は患者群で有意に高値、 α_1 AT, α_2 M, pIg, ATIII, FDP は有意差なく、 α_2 PI, FN, Factor XIII は患者群で有意に低値を示した。
- 3) 血清 Apo AI と α_2 PI は患者群で有意の正相関を示した。
- 4) 血清 Apo AI と α_2 PI は、対照群で有意の負の相関を示した。
- 5) β 1p と FN は患者群で有意の正相関を示した。
- 6) FN と α_2 PI は患者群で有意の正相関を示した。

以上の成績より、老年慢性期脳梗塞例では動脈硬化の negative risk factor であるといわれている HDL C の質的变化が生じており、また凝固線溶面の検討より、これらの症例では、血栓形成促進傾向にあることが考えられ、長期臥床状態では、再発作への危険性が大である状態にあると考えられた。

Key words: 血液凝固線溶系, 血清脂質, 老年慢性期脳梗塞患者, 血栓症, 動脈硬化

はじめに

動脈硬化発症や進展の原因については、現在も完全に究明されておらず、種々の要因^{1)~3)}が複雑に関係しあって生ずるものと考えられている。著者らは、動脈硬化発症、進展の一因として、血液凝固線溶系異常と血清脂質代謝異常との関連性⁴⁾⁵⁾が重要であることに着目し、検討を行ってきた。今回は老年慢性期脳梗塞例を対象とし、数種類の血液凝固線溶関連因子および血清脂質の測定を行い、それらの因子の示す態度および相互の関連性についての検討を行った。

I. 対象および方法

愛正会田尻ヶ丘病院入院中の老年慢性期脳梗塞患者38例（62歳～84歳、平均76.4歳）を対象とした。いずれの例も脳梗塞発作より1年以上（平均1.4年）経過した例で、糖尿病、肝障害などの脂質代謝や凝固線溶系に影響をおよぼすと考えられる合併症は有しておらず、また経管栄養や経静脈の高カロリー輸液などは全例とも施行していなかった。ADL (Activity of Daily Living: ADL) の判定は、臨床ベッドサイドで容易に判定できる様に、Rankin⁶⁾, Marquardson⁷⁾らに準じて簡易な表 (Fig. 1) を作製し、5段階判定により評価を行った。対象群のADLは平均3.7でほぼ全例、いわゆる寝たきり状態であった。対照群は、日本医大第一病院内科外来を風邪などの軽微な疾患で受診した者の内、他の合併症や脳血栓症などの重篤な既往症を有し

Y. Kobayashi, Y. Fukuo, H. Kato, Y. Nakazawa, H. Inaba, T. Shibuya, K. Hada, H. Yoshii, A. Tera-shi : 日本医科大学第2内科学教室

T. Kanekawa : 愛正会 田尻ヶ丘病院
 受付日, 1984. 10. 11.

食 事	4	3	2	1	0	4 : 重度障害, 臥床, 椅坐, 常に医療の 介助を必要とする。
用 便	4	3	2	1	0	3 : 高度障害, 独歩不能, 自身全ての動 作に介助を要する。
衣服着脱	4	3	2	1	0	2 : 中等度障害, 独歩可, 着衣等のある 種の動作に介助を要する。
洗 面	4	3	2	1	0	1 : 軽度障害, 自身の生活に介助不要
入 浴	4	3	2	1	0	0 : すべての日常生活動作可能
歩 行	4	3	2	1	0	
起 立	4	3	2	1	0	
起 坐	4	3	2	1	0	
総合判定	4	3	2	1	0	

総合判定により評価した。

[Rankin, Marquardson に準じた]

Fig 1 Activity of Daily Living 判定表

ていない同年代（平均72.4歳）の老年者20例を使用した。対照群のADLは全例0であった。採血は原則として、早朝空腹時に行い、測定に供した。測定した凝固線溶関連因子は、fibrinogen (Fbg), antithrombin III (AT-III), α_1 antitrypsin (α_1 -AT), α_2 macroglobuline (α_2 -M), plasminogen (Plg), FDP, α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI), Fibronectin (FN), Factor XIII (FXIII) で、FDPはLatex凝集法、Fbg, AT-III, α_2 M, α_1 AT, plg, FNは一元免疫拡散法 (SRID) で、FXIIIは、ヘキスト社製第XIII因子測定テストを使用して、免疫学的方法で測定した。血清脂質はtotal cholesterol (TC), triglycerid (TRG), β lipoprotein (β lp), HDL cholesterol (HDLc), Apo AI, Apo AIIの測定を行い、TC, TRGは酵素法, β lpは免疫比濁法, HDLcはヘパリンCa⁺⁺沈澱法で測定を行い、Apo AI, AIIはSRID法で測定した。

II. 結 果

1) 血清脂質の比較

血清脂質の比較は、Table 1にて示す如く、患者群、対照群間にTC, β lp, TRG, HDLc, Apo AI/AII ratio

で有意差は認めなかったが、Apo AIにおいては患者群で有意 ($p<0.025$) に低値であり、Apo AIIもApo AI同様に患者群で有意 ($p<0.0005$) に低値を示した。

2) 血液凝固線溶関連因子の比較

血液凝固線溶関連因子の比較はTable 2にて示す様にFbgは患者群で有意 ($p<0.0005$) に高値を示したが、FN, α_2 PI, FXIIIはいずれもFbgとは逆に患者群において有意 ($p<0.025$) に低値を示した。また α_1 -AT, AT-III, α_2 -M, Plg, FDPでは、いずれの因子も有意な変化は認められなかったが、AT-IIIは患者群で低値傾向を認めた。

3) 血清脂質相互の関連

血清脂質相互間には、患者群、対照群ともに、有意の相関関係を示す結果は得られなかった。

4) 血液凝固線溶関連因子相互の関連性

血液凝固線溶関連因子相互の関係は、Fig. 2で示す様に、患者群でFNと α_2 PI間に有意 ($r=0.62$, $p<0.01$) の正相関を認めたが、対照群では、両者間には有意の関連性は認めず、また他の凝固線溶関連因子相互間においても、有意の相関関係を認めるものはなかった。

Table 1 Comparison of Serum Lipids Concentration

	T-chole (mg/dl)	β -Lp (mg/dl)	TRG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	APO AI (mg/dl)	Apo AII (mg/dl)	AI/AII ratio
Patient n=38	181.11 ± 51.98	385.06 ± 145.95	136.14 ± 51.44	54.64 ± 18.09	68.37* ± 17.59	40.89** ± 21.52	1.99 ± 0.63
Control n=20	189.00 ± 43.63	355.25 ± 109.34	120.02 ± 48.09	52.61 ± 16.93	112.20 ± 26.15	61.68 ± 23.47	1.93 ± 0.31

* $p<0.025$

** $p<0.0005$

Table 2 Comparison of Serum Fibrinolysis and Coagulation factors

	Fbg (mg/dl)	α_1 -AT (mg/dl)	AT-III (mg/dl)	α_2 -M (mg/dl)	Plg (mg/dl)	FDP (μ g/dl)	FN (%)	α_2 -PI (mg/dl)	Factor XIII (%)
Patient n=38	460.89** $\pm$ 125.58	308.00 $\pm$ 134.96	21.59 $\pm$ 6.03	180.00 $\pm$ 82.00	10.65 $\pm$ 3.94	<2.5	66.36* $\pm$ 14.49	4.44* $\pm$ 1.65	97.96* $\pm$ 23.37
Control n=20	298.22 $\pm$ 127.81	234.00 $\pm$ 69.00	25.56 $\pm$ 3.68	184.40 $\pm$ 23.46	8.07 $\pm$ 4.62	<2.5	77.10 $\pm$ 17.35	10.68 $\pm$ 3.72	100.00 $\pm$ 0.00

*p<0.025
**p<0.0005

Fig. 2 Correlation between FN and α_2 -PI in patient group

Fig. 4 Correlation between Apo AI and α_2 -PI in control group

Fig. 3 Correlation between Apo AI and α_2 -PI in patient group

Fig. 5 Correlation between β -Lp and FN in patient group

5) 血清脂質と血液凝固線溶関連因子の関連性
血清脂質と血液凝固線溶関連因子の関係では、 α_2 PIとApo AIがFig. 3にて示す如く、患者群で有意($r=0.59, p<0.01$)の正相関を示したが、対照群では、これらの因子はFig. 4にて示す様に、患者群とは逆に有意($r=0.63, p<0.01$)の負の相関を示し、患者群と対

照群で異なった相関性を示した点が注目された。他方、患者群においてFig. 5にて示す様に、FNと β lpが有意($r=0.82, p<0.01$)の正相関を認めたが、対照群では両因子間に有意の関連性は認められなかった。

III. 考案および結語

動脈硬化性疾患や血栓症における血液凝固線溶因子や血清脂質の示す態度についての報告⁸⁾⁹⁾は多くなされている。しかしながら、それらの報告の多くは急性期における変化についてのものであり、慢性期における血液凝固線溶関連因子や血清脂質の変化、また両者の関連についての報告は少ない。脳血管障害例における血清 Apo AI, AII について宮原¹⁰⁾は、患者群では、HDL C, Apo AI, AII のいずれもが低値を示したと報告している。著者らの老年慢性期脳梗塞例における結果では、Apo AI, AII が患者群で低値であったが、HDL C は有意差を認めなかった。HDL C については、患者群は ADL が著しく不良であるため、低値になることを予想し、またその様な報告¹⁰⁾も多いが、これに反する結果であった。この原因として、対象とした患者群は長期入院中であり、長期間抗高脂血症剤、降圧剤などの投与を受けている例が多く、これらの薬物の影響によるのかもしれない。また Apo AI, AII の患者群における低値の原因として、食餌性の影響も考えられたため、食餌内容についても調査を行ったが、患者群、対照群間に食餌内容の大きな差異は認められず、食餌性の影響はほぼ否定し得る結果であった。佐藤¹¹⁾は、脳血管障害後遺症例の Apo AI/AII ratio は正常例に比して有意に高値であったと報告しているが、著者らの結果では、Apo AI/AII ratio は有意ではないが、患者群でやや高い傾向を認めた。今回の著者らの結果では、患者群、対照群間に HDL C 値に有意差がなかったことから、著者らの対象とした患者群では、HDL C の構成に変化が生じていることも考えられ、これが LCAT の作用に影響している可能性¹²⁾¹³⁾が推測された。このような HDL C の質的变化の存在は、慢性期脳梗塞例では、常に再発作を起し易い状態にあることを考えさせた。血中凝固線溶関連因子では、Fbg のみ患者群で高値、 α_1 AT, α_2 M, plg, ATIII, FDP では変化を示さず、 α_2 PI, FN, FXIII は低下していた。高松¹⁵⁾は、脳卒中後遺症例における血漿 Fbg について、運動機能回復不良例では、Fbg は高値であり、リハビリテーションにより機能回復してくる例では、Fbg は低下し、長期臥床例では血栓再発の危険が大となると報告しており、著者らの対象とした患者群では血栓形成促進傾向にあると考えられた。他方、 α_2 PI, FN, FXIII のいずれもが患者群で低下していたが、これらの因子の低値であった原因は、今回のデータのみでは明確にする

ことはできないが、肝障害などの合併症がなかったことより、産生低下は考えにくい。また、消費による結果であることも証明できなかった。松田¹⁶⁾は、老年健常者における検索で、第 X 因子とコレステロール増加は直接的、関節的な血栓傾向促進であるのに対し、ATIII の増加は血栓防止傾向に働き、健常者ではこの両者がある程度バランスを保っていると述べており、また高松¹⁷⁾は、脳血管障害例では、血漿、血清の ATIII は低下していると報告していることより、著者らの対象とした様な患者群では、凝固線溶面より観ても、松田¹⁶⁾の提唱している生理的バランスが破綻しており、Fbg 増加とあいまって、血栓形成促進傾向、即ち再発しやすい危険な状態にあることが推測された。FXIII は FN と密接な関連性を有しているが、作田¹⁸⁾は、脳血管障害例では、機能予後不良例では低値であると報告し、著者らの成績でも同様、患者群で有意の低値をみた。この結果は、FXIII の動脈硬化進展への何等かの関与がみられた結果であるかもしれない。

脳卒中慢性期における血清脂質と血液凝固線溶因子との関係についての報告は少なく、また一定の結果も得られていない。さらに、血清 Apo 蛋白と血液凝固線溶因子との関連性についての報告も見当たらない。著者らの成績では、 α_2 PI と Apo AI 間には、患者群で正相関、対照群で逆に負の相関をみた。この様に両群間で、正反対の相関性を示したことは注目に値するが、患者群では Apo AI の増加に対し α_2 PI が増加し、plasmin を不活化している可能性もあり、この点からも患者群では、線溶抑制傾向にあるのかもしれない。他方 β lp と FN が患者群でのみ正相関を示したが、Isabel¹⁹⁾、Sarker⁴⁾は低比重リポ蛋白の増加が動脈硬化巣における線溶能を低下させると報告しており、線溶能低下の一因として、FN の増加があるのかもしれない。

以上、今回の検討で、著者らの対象とした老年慢性期脳梗塞例、いわゆる寝たきりの脳卒中後遺症例では、脂質代謝異常、特に HDLC の質的变化がみられ、その結果、動脈硬化進展に働くものと考ええる。また凝固線溶系の態度などより血栓促進傾向にあることから、これらの患者では血栓症再発の可能性が高い状態にあることが推測された。一方、積極的なリハビリテーションにより、いくつかの因子の改善が期待されることから、脳卒中例では、老年といえども可能な範囲で積極的なリハビリテーションが必要であると考えられ、リハビリテーションにより寝たきり患者の発生を少なくできると思われた。また、この様に動脈硬化を基盤と

する血栓症において、脂質代謝系、凝固線溶系の両面より検討することも重要と考える。

本論文の要旨は、第24回老年医学会総会、第8回日本脳卒中学会総会にて発表した。

稿を終るに際し、採血等に御協力頂きました愛正会田尻ヶ丘病院の看護婦一同に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 中村治雄：動脈効果，成因，脂質代謝異常。南江堂，東京，内科シリーズ，20：29—38，1975。
- 2) 前川 正：動脈硬化とその成因説，線溶説。Geriat Med 19：95—100，1981。
- 3) 田中健蔵：血栓と動脈硬化。南江堂，東京，内科シリーズ，20：39—44，1975。
- 4) Sarker N：Reduces fibrinolytic activity of atherosclerotic sera caused by increase of low density lipoprotein in blood. Nature 189：929—931，1961。
- 5) 阿部恒男：線溶活性とリポ蛋白代謝。現代医療 12：619—623，1980。
- 6) Rankin J：Cerebral vascular accidents in patient over the age of 60. Part II. Prognosis. Scot Med J 2：200—215，1957。
- 7) Marquardsen J：Natureal hystory and the prognosis of cerebral arterial disease：Ross-Russel, RW. Churchill Livingston, Edwin Burigh, London & New York, 24—39, 1976。
- 8) 栗田哲司，四宮宏一，大木康雄，松尾武文：心筋梗塞と脳梗塞発症後におけるコレステロールおよび凝固線溶因子の比較。動脈硬化 10：1051—1054，1983。
- 9) 高橋壮一郎，荒井奥弘：脳卒中の Stage と血清脂質，アポ蛋白。動脈硬化 10：1041—1049，1983。
- 10) 宮原忠雄，村井淳志，亀井正邦：脳梗塞とアポ蛋白 AI, AII。動脈硬化 11：185—190，1983。
- 11) 佐藤 敬，高松 滋，作田 茂，水野成徳，東海林文一郎，高松むつ：脳血管障害における血清アポ AI, AII 濃度。動脈硬化 10：273—278，1982。
- 12) 佐藤 敬，高松 滋，逸見一穂，作田 茂，水野成徳，目時弘文，高松むつ：動脈硬化7：脳血管脳血漿 lecithin：cholesterol acyltransferase 活性。動脈硬化 7：777—783，1980。
- 13) Fielding CJ, Shore VJ, Fielding PE：A protein cofactor of lecithin：Cholesterol acyltransferase. Biophys Res Common 46：1493—1498，1972。
- 14) 高松 滋，逸見一穂，山田悦輝，竹川弘美，玉田友一，水野成徳，菅原英保，一柳一郎，柳 一雄：脳血管障害後遺症患者の血漿フィブリノーゲン。Geriat Med 11：164—168，1973。
- 15) 松田 保，小河原緑，平村直子，松崎俊久，村上元孝：老年者の凝固・線溶，加齢と凝固線溶阻止因子ならびにプラスミノーゲン。血液と脈管 9：35—40，1978。
- 16) 高松 滋，逸見一穂，近藤恭子，竹川弘美，水野成徳，高松むつ，菅原英保，山田幸夫，我那覇安彦：脳血管障害後遺症例における血漿と血清 Antithrombin III。血液と脈管 7：75—79，1976。
- 17) 作田 茂，佐藤 敬，高松 滋，逸見一穂，木村恭子，水野成徳，目時弘文，山辺英彰，高松むつ：脳血管障害後遺症患者血液における第 XIII 因子濃度。血液と脈管 10：180—185，1979。
- 18) Isabel M. Riding, Ellis D：Anti-plasmin activity of β -lipoprotein. J Atheroscler Res 4：189—193，1964。

Abstract

Studies of Serum Lipids and Blood Coagulation-Fibrinolytic System in Aged Patients with Old Cerebral Thrombosis

Yoji Kobayashi, Yoshihiro Fukuo, Hitoshi Kato, Yoshihisa Nakazawa,
Haruki Inaba, Toshimichi Shibuya, Kazumasa Hada, Hiroshi Yoshii,
Akio Terashi and Takuro Kanekawa

It is well known that abnormality of coagulation-fibrinolytic system and abnormal metabolism of serum lipids play an important role in development of thrombus and atherosclerosis. Blood coagulation-fibrinolytic factors (Fbg, FDP, AT-III, α_2 -PI, FN, Factor XIII, α_1 AT, α_2 -M) and serum lipids (T-C, TRG, β -Lp, HDL-C, Apo AI, AII, Apo AI/AII ratio) were examined in 38 aged patients with old cerebral thrombosis (Ave 72.4 years). i) Serum Apo AI and AII levels were significantly lower in patient group than in control group ($p < 0.01$). ii) Fibrinogen levels were significantly higher in patient group ($p < 0.0005$) but α_2 -PI,

FN and Factor XIII levels were significantly lower in patient group ($p < 0.025$). AT-III, FDP, α_1 -AT and α_2 -M levels showed no significant change. iii) Correlation with serum lipids and blood coagulation-fibrinolytic factors were as follows. a) Apo AI levels showed positive correlation with α_2 -PI levels in patient group. b) Apo AI levels showed negative correlation with α_2 -PI levels in control group. c) β -Lp levels showed positive correlation with FN levels in patient group. iv) FN levels showed positive correlation with α_2 -PI levels in patient group. These results indicated that the aged patients with old cerebral thrombosis were in the hypercoagulability state associated with lowering of Apo AI and Apo AII in serum lipids.

key words: *coagulation-fibrinolytic system, serum lipids, old cerebral thrombosis in the aged patients, thrombus, atherosclerosis*

(Jpn J Geriatr 22: 340-345, 1985)

Nippon Medical School, The 2nd Department of Internal Medicine (3-5-5 Iidabashi Chiyoda-ku, Tokyo, Japan)

* Tajirigaoka Hospital (904-6 Tajiricho, Hitachi, Ibaragi, Japan)