原 著

虚血性心疾患患者における運動負荷時の 血漿 β -thromboglobulin 値の亢進

佐野 忠弘* 正野 昭信** 本宮 武司*** 山崎 博男***

Increase in plasma β -Thromboglobulin level after exercise in patients with ischemic heart disease

Tadahiro SANO*, Akinobu MASANO**, Takeshi MOTOMIYA***
and Hiroh YAMAZAKI***

Key words : β -thromboglobulin, von Willebrand factor, platelet
aggregation, ischemic heart disease, exercise

The authors have reported that when the patients with ischemic heart disease (IHD) were loaded with isometric exercise, platelet sensitivity to ADP-aggregation and plasma von Willebrand factor (vWF) level increased. In this paper, influence of isometric exercise on plasma β -thromboglobulin (β -TG) level was investigated.

MATERIALS AND METHODS : Eleven patients with IHD (Table 1), none of them were in acute stage, and their age-and sex-matched healthy controls were loaded with handgrip isometric exercise of 50 % maximal contraction using a Smedley's handgrip dynamometer for 2 minutes. Plasma β -thromboglobulin level, platelet sensitivity to ADP-aggregation and plasma vWF level were measured before and immediately after exercise and the values were compared statistically with a paired comparison procedure. Plasma β -TG was measured using β -TG Ria kit (The Radiochemical Centre, England). Platelet sensitivity was measured using a original method to detect microscopically the highest dilution (n) of serially two-fold diluted ADP solution (2^{-n} mg/ml) to give platelet aggregation. When the endpoint was 2^{-10} mg/ml, for example, the sensitivity was expressed as 10. Plasma vWF was also tested using a original device. The maximal dilution (n) of the serially two-fold diluted test plasma ($1 : 2^n$) to give ristocetin-induced platelet aggregation was detected microscopically and n was defined as plasma vWF titer.

RESULTS (Fig. 1) : 1) IHD : In 8 patients plasma β -TG level increased after exercise and the change was significant ($p < 0.05$) (before exercise $58.0 \pm$

* 東京都職員共済組合青山病院内科 (〒150 東京都渋谷区神宮前 5-53-3), Department of Medicine, Aoyama Tokyo Metropolitan Hospital, Tokyo, Japan.

** 同 中検, Central Clinical Laboratory, Aoyama Tokyo Metropolitan Hospital, Tokyo, Japan.

*** 東京都臨床医学総合研究所循環器研究部, Division of Cardiology Research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan.

17.71, after exercise 70.4 ± 21.21). Platelets were aggregated even by 2 to 4 times diluted ADP after exercise and platelet sensitivity increased significantly ($P < 0.05$) (bef. 9.8 ± 0.32 , aft. 10.4 ± 0.34). Plasma vWF titer also increased significantly ($p < 0.05$) after exercise (bef. 5.0 ± 0.19 , aft. 5.6 ± 0.19). 2) Controls: No significant changes.

COMMENT: The results suggest that isometric exercise may induce in vivo activation and release reaction of platelets in IHD patients. It might be attributable to a forced passage of platelets through stenotic portion of atherosclerotic coronary vessel during isometric exercise.

はじめに

筆者ら^{1,2)}はさきに、虚血性心疾患患者の血小板のADP凝集に対する感受性と血漿 von Willebrand factor (vWF) 値が、等尺性運動負荷後有意に亢進することを認め報告した。今回はこの際の血小板動態をさらに検討するため、血小板固有蛋白 β -thromboglobulin (β -TG) の血漿中の変動を観察した。

I. 対象と方法

各11例の虚血性心疾患患者(男6, 女5, 年齢40~73, 平均 59.0 ± 3.02 (S.E.) 歳, WHO分類: 労作性狭心症6, 陳旧性心筋梗塞1, 中間型1, 無痛性虚血性心疾患3例(いずれも非急性期)(表1)および年齢・性のマッチした健康対照(男6, 女5例, 年齢38~71, 平均 54.4 ± 3.02 歳, 患者群との間に血清コレステロール, 中性脂肪, β -リポ蛋白値に有意差なし)に, 空腹時, 坐位にて, Smedley 握力計を用いて最大握力の50%握力にて2分間, 等尺性運動負荷を行い, 負荷前後の血漿 β -TG, 血小板のADP凝集に対する感受性, 血漿 vWF 値を測定し, 負荷前値と後値の対応のある比較を行った。

β -TGは β -TG RIA kit (The Radiochemical Centre, England) にて, 血小板凝集感受性は筆者ら³⁾の方法により原液 1 mg/ml のADPの凝集惹起最高稀釈倍数 2^n の n にて, vWF値は筆者ら⁴⁾の方法により ristocetin 凝集惹起最高血漿稀釈倍数 2^n の n を求めて vWF titer とした。

Table 1 Characterization of patients

Ischemic heart disease		
Male	6 cases	Age: 40~73, 59.0±3.02 (S.E) years
Female	5 cases	
Who Classification		
1. Angina of effort		6 cases
2. Myocardial infarction		1
3. Intermediate types		1
4. Ischemic heart disease without pain		3

II 成績 (図1)

虚血性心疾患患者群: β -TG 値は11例中8例にて負荷後上昇し, 負荷前 58.0 ± 17.71 (S.E.), 負荷後 $70.4 \pm 21.21 \text{ ng/ml}$ と, 負荷後に前値の $25.2 \pm 10.07\%$ 増にあたる有意 ($P < 0.05$) の亢進を示した。負荷後血小板は7例にて負荷前の2~4倍に薄めたADPにて凝集するようになり, 凝集感受性は負荷前 9.8 ± 0.32 , 負荷後 10.4 ± 0.34 と負荷後有意 ($P < 0.05$) に亢進した。vWF titer は7例にて負荷後亢進を示し, 前 5.0 ± 0.19 , 後 5.6 ± 0.19 と負荷後有意 ($P < 0.05$) に亢進を示した。

健康対照群: β -TG 値は負荷前 21.4 ± 3.92 , 負荷後 $17.1 \pm 2.37 \text{ ng/ml}$ と, 負荷前後に有意の変動を示さなかった。血小板感受性は負荷前 10.1 ± 0.25 , 負荷後 10.0 ± 0.23 と有意変動を示さなかった。vWF titer は負荷前 5.1 ± 0.21 , 負荷後 5.0 ± 0.23 と, これも有意変動を示さなかった。

両群間にて負荷前安静時の値に関しては, β -TG 値, 血小板感受性, vWF titer のいずれにおいても有意差は認められなかった。なお, 患者群中の β -TG 値が207.0, 120.0, 76.0と高

値を示した3例は、それぞれ47歳女労作性狭心症、53歳男陳旧性心筋梗塞、52歳男労作性狭心症で、それぞれ検査前後10日間、数か月年余にわたり急性症状を示さなかった。

III. 考 察

β -TG は血小板の α 顆粒に含まれる血小板個有の蛋白であるとされており、その血漿中の増量は血小板の放出反応が起こったことを示すと考えられる⁵⁾。その radioimmunoassay による測定が、その後に関連された platelet factor 4 測定⁶⁾とともに、最近血栓形成の把握に利用されている。筆者ら¹⁻³⁾⁷⁾はさきに冠・脳動脈硬化、糖尿病を有する患者にて、等尺性運動負荷後血小板の ADP 凝集に対する感受性が亢進することを認め、次いで虚血性心疾患患者での観察でこの際血漿 vWF 値が上昇することを認めた。vWF は血管内皮にて合成され、その血漿中の15%に匹敵する量が血小板の submembrane, granular fraction に存するとされる⁸⁾。

また vWF 病のブタに大動脈アテロームの発生がきわめて弱く、本因子欠乏で血小板粘着が起こりにくいのみか、粥状硬化も起こりにくいことが観察されている⁹⁾。運動負荷後の vWF の血漿中での上昇が何に基因するかが問題であるが、同時に β -TG 増加をみたことから、血小板が虚血性心疾患患者の冠動脈の動脈硬化を伴った狭窄部を通過する際、運動負荷によって何らかのストレスを受け、その傷害、放出を起こした可能性が

Fig. 1 Changes in platelet sensitivity to ADP-aggregation, plasma von Willebrand factor titer and β -thromboglobulin level after isometric exercise in patients with ischemic heart disease.

Fig. 2 Number of ischemic heart disease patients whose plasma β -thromboglobulin level (β -TG), platelet sensitivity to ADP-aggregation and plasma von Willebrand factor level (vWF) increased after isometric exercise.

考えられる。同年齢の健康者では有意変動がみられなかったことから、動脈硬化壁での狭窄部位の存在などが重要なのであろう。この際単に β -TG、血小板感受性、vWFがおのおの上昇したばかりでなく、図2にみるごとく、11例中に β -TG 上昇8、血小板感受性亢進7、vWF 上昇7例をみたうち、5例では3者ともに上昇し、vWF 上昇例の全例で β -TG 上昇をみた。また、1例では3者いずれも上昇をみなかった。現在プロスタグランジン中間体やトロンボキサン A_2 の生成の問題を含めて、血小板の生体内での活性化が重視されているが、本成績でみられた血小板放出反応を伴う凝集感受性亢進は、血小板活性化の一指標と思われ、またかかる成績は血栓準備状態を示すとも思われる。

IV. 総 括

各11例の虚血性心疾患患者と健康対照者にて等尺性運動負荷前後の血漿 β -TG値、血小板のADP凝集に対する感受性、血漿vWF値を測定した。

1) 患者群にては負荷後血漿 β -TG値、血小板感受性、血漿vWF値は負荷前に比し有意($P < 0.05$)に上昇した。

2) 健康対照群にてはこれらに負荷前後の有意変動は認められなかった。

3) 以上の結果は、虚血性心疾患患者において等尺性運動負荷時、血小板が動脈硬化を伴った冠血管の狭窄部位の通過を強いられた際の血小板の生体内での傷害・活性化・放出のあらわれと考えられた。

文 献

- 1) 佐野忠弘, 正野昭信, 本宮武司, 山崎博男: 冠硬化患の等尺性運動負荷後血漿 von Willebrand 因子亢進とその予防, 日本血液学会雑誌, 41; 383, 1978.
- 2) Sano, T., Motomiya, T. and Yamazaki, H.: Increase in platelet aggregability and plasma

von Willebrand factor after exercise in patients with ischemic heart disease and its prevention. VIII World Congress of Cardiology, Tokyo, Sept. 17~23, 1978.

- 3) Sano, T., Motomiya, T., Yamazaki, H. and Shimamoto, T.: Enhancement of platelet sensitivity to ADP-aggregation by isometric exercise in arteriosclerotic patients and its prevention. Thrombos. Haemostas., 37; 329~338, 1977.
- 4) Sano, T., Motomiya, T., Mashimo, N. and Yamazaki, H.: New method for assessment of plasma von Willebrand factor. Thrombos. Haemostas., 38; 273, 1977.
- 5) Moore, S., Pepper, D. S. and Cash, J. D.: The isolation and characterisation of a platelet-specific beta-globulin (β -thromboglobulin) and the detection of anti-urokinase and anti-plasmin released from thrombin-aggregated washed human platelets. Biochim. Biophys. Acta, 379; 360~369, 1975.
- 6) Handin, R. I., McDonough, M. and Lesch, M.: Elevation of platelet factor four in acute myocardial infarction: measurement by radioimmunoassay. J. Lab. Clin. Med., 91; 340~349, 1978.
- 7) 佐野忠弘, 伊藤幸郎, 大江 透, 山田教史, 間下信昭, 内村 功, 前沢秀憲, 本宮武司, 山崎博男: 糖尿病における血栓形成傾向に関する研究(第3報)——加齢・運動負荷による血小板凝集感受性亢進および血漿 von Willebrand factor 量. 第20回日本糖尿病学会総会, 東京, 5月27~28日, 1977.
- 8) Nachman, R.L. and Jaffe, E.A.: The platelet-endothelial cell—VIII axis. Thrombos. Haemostas., 35; 120~123, 1976.
- 9) Fuster, V. and Bowie, E. J. W.: The von Willebrand pig as a model for atherosclerosis research. Thrombos. Haemostas., 39; 322~327, 1978.