原 著

冠動脈硬化性心疾患における血漿 β -thromboglobulin
に関する研究関 克美* 近藤 邦夫* 川崎 建市*
宮田 捷信* 細田 瑳一* 青木 延雄**

The plasma beta-thromboglobulin in ischemic heart disease

I) Myocardial infarction

Katsumi SEKI*, Kunio KONDO*, Kenichi KAWASAKI*,
Katsunobu MIYATA*, Saichi HOSODA* and Nobuo AOKI**

Key words : beta-thromboglobulin, myocardial infarction,
angina pectoris, coronary angiography

It is well recognized that increased platelet stickness and aggregation are the major causes of thrombosis at the sclerotic intima of the arteries. The purpose of this study is to evaluate the platelet consumption in patients with the ischemic heart disease, especially with myocardial infarction, by measuring the plasma Beta-thromboglobulin (Beta-TG).

MATERIALS AND METHOD : Control group, 29 healthy young adults (19 males, mean 25.1 yrs and 10 females, mean 21.2 yrs) and 11 middle aged men (mean 36.8 yrs) are volunteers who have no atherosclerotic change. Patient group consists of myocardial infarction (23 males, mean 59.3 yrs and 3 females, mean 60.3 yrs) and angina pectoris (8 males, mean 51.6 yrs and 3 females, mean 64.7 yrs). The plasma Beta-TG were measured with the RIA kit[®] (Radiochemical Centre, Amersham, England). In cases with myocardial infarction, the Beta-TG measurements were performed during the three periods. Coronary angiography (CAG) was performed in the 21 patients (11 myocardial infarction and 10 angina pectoris). Twenty one cases were divided into 4 groups according to the severity of stenosis.

RESULTS : The Beta-TG levels in each group were as follows, a) Control : 29.6 ± 18.7 ng/ml. b) myocardial infarction : 74.4 ± 43.0 ng/ml (during 0—2 days), 34.4 ± 21.0 ng/ml (during 3—30 days) and 51.0 ± 26.5 ng/ml (after 30 days), respectively. The mean levels during the acute phase (0—2 days) and

* 自治医科大学循環器内科〔〒329-04 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺3311—1〕, Department of Cardiology, Internal Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

** 同 血液医学研究部門, Institute of Hematology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

the chronic phase (after 30 days) were significantly higher than the control ($P < 0.01$) (Fig. 1 and 2).

The Beta-TG level in angina pectoris group (without recent attack) was 30.6 ± 12.4 ng/ml which was not significantly different from the control. The 17 patients without aspirin administration were classified in 4 groups depending on the number of the stenosed coronary arteries. Their Beta-TG levels were as follows : P.C. 28.5 ± 8.9 ng/ml, S.V.D. 48.8 ± 19.8 ng/ml, D.V.D. 58.2 ± 14.8 ng/ml and T.V.D. 53.7 ± 22.4 ng/ml. Four cases with stenosis had been administered aspirin. The Beta-TG levels of these 4 cases were 22.9 ± 5.4 ng/ml which was not significantly different from the control.

I. 目 的

動脈内膜の硬化性病変部では、血小板が粘着、凝集し、血栓形成の一因となると考えられている。典型的動脈硬化性疾患である虚血性心疾患の病態を知る手段として、血小板特異放出蛋白 β -thomboglobulin (以下 β -TG) を測定する方法が開発され、その有用性が注目されている。虚血性心疾患において、冠動脈病変の程度と、 β -TG の関係を直接検討した報告はない。そこでわれわれは、虚血性心疾患において、冠動脈造影を施行し、冠動脈硬化性病変の確認された例について、 β -TG を検討し、知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象 : 対象は、心筋梗塞27例 (男23例, 平均年齢58.3歳, 女4例, 平均年齢60.3歳) と、狭心症11例 (男8例, 平均年齢51.6歳, 女3例, 平均年齢64.7歳) である。心筋梗塞は、発症後の経過病日により、0 から2 病日, 3 から30 病日, 30 病日以降の3 期に分け、各期における β -TG 値を検討した。また、同一症例において、心筋梗塞発症期からの β -TG 値を経時的に検討した。

対照群として、明らかな動脈硬化性病変のないと思われる19 歳から29 歳までの、若年健常 Volunteer 29 例 (男19 例, 平均年齢25.1 歳, 女10 例, 平均年齢21.2 歳) と、30 歳から50 歳までの健常中年成人 Volunteer 11 例 (男11 例, 平均年齢36.8 歳) について、その血漿 β -TG 値を測定した。

冠動脈造影 : 冠動脈造影は心筋梗塞急性期死亡例, および65 歳以上の高齢者を除いた21 例 (心筋梗塞11 例, 狭心症10 例) に施行した。主要冠動脈50% 以上の動脈硬化性内腔狭窄を有意の狭窄とし、その病変枝数により一枝病変 (S. V. D.), 二枝病変 (D. V. D.), 三枝病変 (T. V. D.) とし、 β -TG レベルを比較検討した。

採血方法および β -TG の測定 : 21G 針付き5ml のプラスチック注射筒を使用し、駆血帯下に3 ml を採血した。血小板の崩壊を防止するため、採血に際し内筒に強い陰圧をかけず、さらに泡沫発生を起さないように留意し、一定速度で滞りなく行なった。その2.5ml の血液を氷水中に冷却したプラスチック試験管 (10% EDTA 0.1ml, Theophylline 0.18mg/ml 入り) に管壁に添ってすみやかに入れ、ゆっくり2 回転倒混和し、20 分氷水中に冷却後、 2°C , 1,500 G, 30 分遠沈し、上清500 μl を -20°C 下に凍結保存した。 β -TG の測定は、 β -TG RIA kit® (Radiochemical Centre, Amersham, England) で行なった。

III. 結 果

1. 虚血性心疾患例における β -TG 値

虚血性心疾患群と健常対照群の β -TG 値は、図1のごとくであった。若年健常 Volunteer で 28.7 ± 20.1 ng/ml, 成人 Volunteer で 29.9 ± 16.7 ng/ml で、両群間には有意差を認めなかった。

心筋梗塞発症0 から2 病日の β -TG 値は 74.4 ± 43.0 ng/ml で、健常対照群と比べて有意 (P

Fig. 1 The plasma Beta-TG levels in control group (healthy young adults and healthy adults), and ischemic heart disease (myocardial infarction and angina pectoris). Mean $\pm$ S.D., N.S.: no significance.

<0.01)に高かったが、3から30病日では $34.4 \pm 21.0 \text{ ng/ml}$ であり、健常対照群との間に差を認めなかった。30病日以上経過した時期の β -TG値は、 $51.0 \pm 26.5 \text{ ng/ml}$ で健常対照群と比較して有意 ($P < 0.01$)に高かった。

狭心症群(非発作時)における β -TG値は、 $30.6 \pm 12.4 \text{ ng/ml}$ で、健常対照群との間に有意差を認めなかった。

2. 急性心筋梗塞における β -TG値の推移

図2は、心筋梗塞発症から28日までの β -TG値の推移である。 β -TG値は、発症初期に健常群と比べ高く、時間経過とともに減少傾向を認めた。また β -TG値が発症後24時間以内で著減した例も認めた。しかし発症初期から低値を示す例においては、その後においても著変はなかった。死亡(†印)した4例の β -TG値の検討では、いずれも健常対照群と比べ高く、突然死した2例の死亡直前の β -TG値は、入院時と比較しさらに上昇していた。

3. 冠動脈病変と β -TG値の関係

主要冠動脈病変枝数と β -TG値の関係を、図3に示した。有意な器質的内腔狭窄を認めない

Fig. 2 Time course of the plasma Beta-TG levels in patients with acute myocardial infarction.

† represents cases of death.

7例の β -TG値は $28.5 \pm 8.9 \text{ ng/ml}$ で健常対照群との間に差を認めなかった。50%以上の器質的内腔狭窄を有する群のうちアスピリン服用中の4例(白丸印)を除いた例(黒丸印)の β -TG値は、 $54.0 \pm 20.1 \text{ ng/ml}$ で、有意の器質的内腔狭窄を認めない群との間に差 ($P < 0.01$)

Fig. 3 Relationship between plasma Beta-TG levels and coronary arteriographic findings. patent coronary (P.C.), single vessel disease (S.V.D.), double vessels disease (D.V.D.), triple vessels disease (T.V.D.).
○: cases who had been administered aspirin.
Mean±S.D. was calculated for each group from the values of the cases without aspirin.

を認めた。冠動脈病変枝数別に見た狭窄群のアスピリン投与例を除いた β -TG 値は、S.V.D. $48.8 \pm 19.8 \text{ ng/ml}$, D.V.D. $58.2 \pm 14.8 \text{ ng/ml}$, T.V.D. $53.7 \pm 22.7 \text{ ng/ml}$ で、一枝病変に比べ二・三枝病変で高い傾向を示した。しかしながら、各群の症例数の少ないことより統計的分析は行なわれなかった。アスピリン服用の4例(白丸印)における β -TG 値は、 $22.9 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$ で、狭窄群にあってもアスピリン非投与群と比較して有意 ($P < 0.01$) に低く、健常対照群と比べても差を認めなかった。

IV. 考 按

β -thromboglobulin は、血小板放出反応に際し血小板 α 顆粒より放出される特異蛋白である。Moore¹⁾ らによりその精製、同定が行なわれ、Ludlam²⁾ らにより、ラジオイムノアッセイ法が確立され、その結果、 β -TG 値の測定は臨床上、in vivo における血小板消費、破壊の検索として有用な手段の一つとなった。

Ludlam³⁾ らによれば、健常人160例の β -TG 値は、 $30.5 \pm 12.8 \text{ ng/ml}$ であった。年齢別に見た β -TG 値の検討でも、10代から50代までの範

囲ではほとんど差がなく、われわれの結果と同様の傾向を認めた。Denham⁴⁾ らの急性心筋梗塞で死亡した6例の β -TG 値の検討によると、心腔内壁に血栓を認めた4例の β -TG 値の平均は 108.6 ng/ml であり、正常対照群に比して有意に高かった。われわれの結果でも死亡した4例の心筋梗塞発症後0から2病日の β -TG 値は、健常者と比較して有意に高く、内2例の死亡直前の β -TG 値は、入院時と比較してさらに上昇していた。これらの死亡例は、いずれも心室中隔破裂、心室瘤等の重症合併症をとまっており、 β -TG の測定は、予後判定の一つの指標になり得ると思われた。

心筋梗塞急性期における β -TG 値上昇の機序として、梗塞冠動脈領域における冠動脈内血栓形成と血小板崩壊、ならびに心筋壊死にともなう心腔内壁に血栓や、カテコールアミン分泌による血小板凝集能の亢進⁵⁾ 等が考えられる。

3から30病日の β -TG 値が、0から2病日に比較して低下した理由として、 β -TG の半減期が短いこと、さらに抗凝血薬療法による血栓再発防止、および梗塞巣拡大防止、さらにカテコールアミン分泌の復元ないし抑制等の可能性が考えられる。

30病日以上経過した例の β -TG 値は、3から30病日の β -TG 値と比べて増加傾向を認めた。その理由としてこの時期では運動量の増大にともない、血流速度が増し、硬化性病変での血栓の増加および消費がより起り⁶⁾ 易いためと推察された。

冠動脈病変 β -TG と値の関係では、冠動脈に有意の器質的内腔狭窄を有した例において β -TG 値は高値を示し、病変枝数別に見ると一枝病変に比べ、二・三枝病変で高い傾向を認めた。冠動脈狭窄群で β -TG 値が高値を示す理由として、冠動脈内腔の動脈硬化性病変部で血小

板消費および放出反応が強くと考えられるが、他方冠動脈狭窄を有する例では、全身の動脈硬化性病変も強いと考えられ、その影響も大であると推察される。

結 語

冠動脈造影にて冠動脈硬化性病変の程度を確認した虚血性心疾患例において、血小板特異放出蛋白 β -thromboglobulin の血漿中濃度を測定した。

- ① β -TG 値は、健常者と比較して、血栓形成と関係のあると思われる心筋梗塞急性期（0 から 2 病日）において有意に高く、その後減少したが、発症後 1 か月以上経過した慢性期でも、有意に高値を示した。
- ② β -TG 値は有意の器質的内腔狭窄の明らかな例において、有意に高値を示した。またアスピリン投与例では、冠動脈狭窄例においても β -TG 値は、非狭窄群と有意差を認めなかった。
- ③ β -TG 値は、冠動脈病変枝数別に検討すると、一枝病変に比して、二または三枝病変において高い傾向を示した。

文 献

- 1) Ludlam, C. A., Moore, S., Bolton, A. E., Pepper, D.S. and Cash, J.D.: The release of a human platelet specific protein measured by a radioimmunoassay. *Thrombosis Res.*, 6; 543~548, 1975.
- 2) Pepper, D. S., Moore, S. and Cash, J. D.: Isolation and characterization of human platelet Beta-thromboglobulin. Vth congress, International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris (Abstract), 122, 1975.
- 3) Ludlam, C.A. and Anderton, J.L.: Platelet Beta-thromboglobulin. In *Platelet Function Testing*, Day, H. J. Holmsen, H. and Zucker, M.B. (eds) U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service, National Institutes of Health, 267 ~290, 1976.
- 4) Denham, M. J.: Beta-thromboglobulin and heparin-neutralising activity test in clinical conditions. *Lancet*, May 28, 1153~1154, 1977.
- 5) Drummond, A. H.: Interactions of blood platelets with biogenic amines; uptake, stimulation and receptor binding. In *platelets in biology and pathology*, Gorman, J. L. ed., North-Holland, Amsterdam, 203~239, 1976.
- 6) Baugartner, H.R. and Muggli, R.: Adhesion and aggregation; morphological demonstration and quantitation in vivo and in vitro. In *platelets in biology and pathology*, Gorman, J. L. ed., North-Holland, Amsterdam, 23~60, 1976.

●周産(生)期感染症の臨床指針書！

妊婦・胎児・新生児の感染症

編集 日本周産(生)期医学研究会 専門医91氏分担執筆
B5判 289頁 図102 表175 定価9,800円(〒240円)