狭心症および異型狭心症発症における 血小板の関与について

本宮 武司* 渡辺 浩二* 橋本 裕二* 桜田 春水*
稲葉 茂樹* 江尻 成昭* 磯久 一郎** 山口 敦美**
田上憲次郎** 山崎 博男**

The role of platelets in the pathogenesis of classic and variant angina pectoris

Takeshi MOTOMIYA*, Koji WATANABE*, Yuji HASHIMOTO*,
Harumizu SAKURADA*, Shigeki INABA*, Nariaki EJIRI*,
Ichiro ISOHISA**, Atsumi YAMAGUCHI**, Kenjiro TANOUE**
and Hiroh YAMAZAKI**

Key words: platelet aggregation, β -thromboglobulin, thromboxane A_2 ,
prostacyclin, myocardial hypoxia

To determine the role of platelets in the pathogenesis of angina pectoris, plasma levels of β -thromboglobulin (β -TG), thromboxane B_2 (TXB₂) and 6-keto-PGF_{1 α} were determined in the coronary sinus (CS) and left ventricle (LV) in 6 patients with effort angina, 6 with old myocardial infarction, 4 with variant angina and 6 with other diseases. Atrial pacing was performed by placement of a 7F Zucker catheter in the CS and LV pressure was monitored by a 8F pig-tail catheter. β -TG, TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} were determined by radioimmunoassay using β -TG RIA kit (Radiochemical Center, Amersham), anti-TXB₂ antisera, ³[H] TXB₂, anti-6-keto-PGF_{1 α} antisera and ³[H] 6-keto-PGF_{1 α} . Blood was also obtained for the metabolic study. β -TG in CS increased after pacing in both pacing-positive and negative cases (Fig. 1). Coronary arteriography revealed significant coronary stenosis in all pacing positive cases and many of the pacing-negative cases. Four patients with variant angina developed either spontaneous or ergonovine-induced coronary spasm and β -TG in CS significantly

* 都立広尾病院循環器科〔〒150 東京都渋谷区恵比寿 2-34〕, Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital, Tokyo, Japan.

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

increased. β -TG in LV did not change significantly in cases of either pacing or coronary spasm. TXB_2 in CS seems to be increased in pacing-positive cases and cases with coronary spasm. (Fig. 2). 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ also increased in cases with coronary spasm. Negative coronary (a-v) lactate and (a-v) pyruvate were seen only on pacing in cases of positive-pacing test (Fig. 3). Lactate/pyruvate concentration ratio in CS blood was significantly increased after pacing whereas L/P in LV blood stayed constant. These metabolic data suggest myocardial hypoxia developed in pacing-positive cases. The result indicates that platelet activation in the coronary circulation may be responsible for angina pectoris.

はじめに

狭心症は心筋酸素需要に供給が追いつかない状態で出現する。酸素供給の媒体である冠血流の決定には catecholamine, prostaglandin, adenosine などによる冠血管緊張の調節があり、血小板は prostanoid や他の血管作動性物質を放出することで関与していると考えられる¹⁾。本研究では自然発症、ペースング負荷、ergonovine 負荷で惹起した狭心症での血小板について諸測定を行い、心筋虚血における血小板の関与について調査した。

I. 対象と方法

労作および安静時狭心症 6 例 (平均 53 ± 4.5 SE 歳), 狭心症のない陳旧性心筋梗塞 6 例 (52 ± 1.5 歳), 異型狭心症 4 例 (58 ± 8.1 歳), その他 6 例 (58 ± 3.2 歳) うち syndrome X 2 例, 心筋症 3 例, 胆石 1 例の合計 22 例 (男 17, 女 5) を対象とした。

心臓カテーテル検査時に 7F Zucker カテーテルを冠循環の出口である冠静脈洞 (CS) にペースングおよび採血用に, 8F pig-tail カテーテルを冠循環の入口前方の左心室 (LV) に LV 圧測定, 採血用に留置し, CS ペースングを施行, 狭心痛出現, 2 mm 以上の ST 変化, A-V ブロックで心拍数増加の得られない点を end point として 10/分ずつ rate を増加 (各 rate 180 秒間ペースング) した前後, また心カテ中に冠動脈攣縮の自然発生, または ergometrine maleate (0.1~0.4 mg) 静脈内投与で惹起された前後で CS, LV よりヘパリン採血した。両カテーテルは常時, カテ先心内圧を上まわる圧で持続点滴

灌流して, カテーテル内への血液の逆流を予防し, カテーテル内で血小板の活性化の生じないように努めた。

ヘパリン血 2.5 ml は β -thromboglobulin (β -TG, Radiochemical Center 社製 kit 使用) 測定に用いた。6 ml は thromboxane B $_2$ (TXB_2), 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 測定に 1 mM EDTA と 0.1 mM indomethacin (終濃度) を含む polypropylene

Fig. 1 Plasma levels of β -thromboglobulin before and after atrial pacing and coronary spasm developed. Blood was obtained from the coronary sinus (CS, dotted bar) and left ventricle (LV, open bar). Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation of the mean.

試験管にとり、直ちに氷冷水中に入れた。遠沈で得た PPP は抽出、薄層クロマト展開の後、小野薬品提供の各抗体を用い RIA を行った。

Fig. 2 Changes in plasma levels of thromboxane B₂ (TXB₂) and 6-keto-PGF_{1α} after atrial pacing and coronary spasm developed. Samples are obtained from the coronary sinus.

5 ml は等量の 0.6 M 過塩素酸で除蛋白の後、乳酸とピルビン酸の測定に用いた。

II. 結果

ペーシング陽性 9 例、陰性 13 例、冠動脈攣縮自然発生 3, ergonovine 惹起 1 例。β-TG の結果 (図 1) pacing 陽性群 CS 血前 53.2 ± 20.9 (SD) ng/ml, 後 89.7 ± 37.5 ng/ml で pacing 後有意に増加した ($p < 0.005$)。LV 血前 63.6 ± 26.7 , 後 82.0 ± 48.5 で不変。pacing 陰性群 CS 血前 78.6 ± 32.2 ng/ml, 後 120.2 ± 69.8 ng/ml と上昇 ($p < 0.05$)。LV 血前 69.8 ± 39.6 , 後 94.5 ± 52.8 で不変。冠動脈攣縮群は CS 血前 80.3 ± 31.5 ng/ml, spasm 発生直後 143.3 ± 41.8 ng/ml と上昇 ($p < 0.05$)。LV 血前 95.0 ± 54.2 , 後 75.0 ± 28.8 で不変。

TXB₂, 6-keto PGF_{1α} は pacing 陽性群 3 例、冠動脈攣縮群 2 例の CS 血で測定 (図 2)。TXB₂ は両群ともに pacing 後, spasm 後で増加傾向, 6-keto-PGF_{1α} は pacing 群不変, spasm 群は増加の傾向を示した。

Fig. 3 Changes in the metabolic data after atrial pacing and coronary spasm developed. Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation of the mean.

(a-v) lactate, (a-v) pyruvate は (図 3) pacing 陽性群においてのみ pacing 後 3 例で負となり, また冠動脈血 L/P が pacing 前後で不変でありながら, 冠静脈血では上昇し ($p < 0.025$), 心筋低酸素を示す嫌気性代謝を呈した。

III. 考案と結語

心臓ペースティング後および冠動脈攣縮発生後に冠静脈血において β -TG が上昇し, 冠動脈血では不変であった成績は冠循環内での血小板の活性化を示唆している。なお pacing 陽性群でも β -TG の上昇をみた理由はこの群の多数例が冠動脈造影で確認された器質的狭窄病変を冠動脈に有するためと考えられる。

少数例ながら測定した冠静脈血 TXB_2 が pacing 陽性例, 冠動脈攣縮例で上昇したことは, 本物質の前駆体である強力な血小板凝集, 血管収縮作用のある TXA_2 が冠不全の病態に何らかの役割を果している可能性を示唆している。なお今回の冠静脈血 TXB_2 測定値 $0.2 \sim$

4.2 ng/ml は Lewy ら²⁾の測定値 $260 \sim 4800 \text{ pg/ml}$ および多田ら³⁾の $300 \sim 1300 \text{ pg/ml}$ とほぼ同範囲にある。

文 献

- 1) Shimamoto, T., Kobayashi, M., Takahashi, T., Motomiya, T., Numano, F. and Morooka, S.: Heart attack induced experimentally with thromboxane A_2 . Proc. Japan Acad., **53**(B); 38~42, 1977.
- 2) Lewy, I.R., Wiener, L., Walinsky, P., Lefer, A.M., Silver, M.J. and Smith, J.B.: Thromboxane release during pacing-induced angina pectoris: possible vasoconstrictor influence on the coronary vasculature. Circulation, **61**; 1165~1171, 1980.
- 3) Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Kodama, K., Mishima, M., Yamada, M., Inui, M. and Abe, H.: Elevation of thromboxane B_2 levels in patients with classic and variant angina pectoris. Circulation, **64**; 1107~1115, 1981.

●治療指針と問題点を解説する！

急性白血病の化学療法—基礎と臨床—

編集 京都大学内科教授 内野治人ほか 専門医33氏分担執筆

A 5 判 268頁 図106 表65 定価6,800円(〒200円)