原 著

脳動脈硬化症患者における血栓傾向 (第1報)*

今 井 淳 子** 板 倉 幸** 中 村 克 己**

Key words: cerebral arteriosclerosis, platelet function, cholesterol

序 論

脳動脈硬化症患者における血栓傾向の存在は一般に知られたところであり、またその個体の生命的予後におよぼす影響も大である。血栓形成に占める血小板の役割より、その個体の血小板機能、特にその血小板凝集能が血栓傾向の判定に有用であると考え、その測定を、Born¹⁾、O'Brien²⁾による吸光度法を用いて行い、同時に血小板数、血漿フィブリノーゲン量、血清コレステロール、トリグリセライド、血小板粘着能測定を行い、参考とした。

I. 対 象

文部省研究班による脳動脈硬化症の診断基準により、何らかの臨床症状を有し、最大血圧160mmHg以上、または最小血圧90mmHg以上にて、眼底所見KWⅡ以上のもので、40歳台～80歳台、各10例前後、計45例を選び対象とした。対照者としては、40歳～80歳台の上記診断基準に該当せず、眼底所見KW₀の者、各年台別5名前後、計25例を選び測定した。

II. 方 法

Born, O'Brienによる吸光度法に沿い、Evans

Fig. 1 Comparison between ADP induced Platelet Aggregation (time) in Patients with Cerebral Arteriosclerosis and Controls.

EEL aggregometer, No. 169 を用いて測定した。Inducer としては、ADP (Sigma: 最終濃度 $2 \times 10^{-6}M$)、Collagen (Sigma)、Epinephrine (最終濃度 $10^{-6}M$) を使用した。原則として、空腹時に、1/10 容のチトラート血漿を採取。PRP, PPP を遠心分離し、PRP につき凝集能を測定し、同時に PPP の吸光度を求めた。凝集能判定には、一定の吸光度に達するまでの補正凝集時間、および5分以内の最高吸光度と、PPP の吸光度と PRP の吸光度の差の比をもって表わした凝集率の両者を用いた。血小板数は、Brecher-Cronkite 法により測定した。血小板粘着能は、Salzman の法に沿って、医学書

* Studies on thrombotic tendency in cerebral arteriosclerosis. The first report. (The 4 th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975).

** 鳥取大学医学部第二内科〔〒683 米子市西町36-1〕, Atsuko IMAI, Tsukasa ITAKURA & Katsumi NAKAMURA: The 2nd Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine, Tottori, 683 Japan.

院器械のガラスビーズ管を用いて測定した。Fibrinogen測定には重量法を用いた。結果の判定には、平均値、標準偏差値を用い、t検定を行った。

III. 結 果

1. ADP 凝集

ADP 凝集率において、60歳台の患者群と対照者群において、患者群 $76 \pm 19\%$ 、対照者群 $43 \pm 28\%$ と $P < 0.05$ で患者群の凝集率の有意な高値を認めたが、他の年台においては、患者群と対照者群に有意差はなかった。また40歳～80歳を通じての患者群は、 $82 \pm 46\%$ と、対照者群($56 \pm 65\%$)に比し、有意差はなかった。次にADP 凝集時間については、各年台別には、患者群と対照者群には、有意の差は認めなかったが、40歳台～80歳台全体の患者群(26 ± 12 秒)、対照者群(63 ± 92 秒)で患者群の凝集時間の短縮が認められた($0.05 < P < 0.10$) (図1)。

2. Collagen 凝集

Collagen 凝集率では、60歳台において、患者群 $88 \pm 37\%$ 、対照者群 $29 \pm 29\%$ 、患者群全体において $72 \pm 36\%$ 対照者群 $54 \pm 31\%$ と、患者群の凝集率の増加が認められた($P < 0.05$) (図2, 4)。Collagen 凝集時間では、60歳台の患者群 125 ± 54 秒、対照者群 249 ± 75 秒で、患者群の凝集時間の短縮が認められ($0.025 < P < 0.05$)、40歳台～80歳台全体の患者群 140 ± 75 秒、対照者群 180 ± 79 秒で患者群の凝集時間の短縮が認められた($0.01 < P < 0.05$) (図3)。

3. Epinephrine 凝集

Epinephrine 凝集時間には、特にどの年台にも、また40歳台～80歳台全体の患者群と対照者群にも、有意差は認められなかった。

4. 血小板粘着能

各年台別には、患者群と対照者群には、有意差はないが、40歳台～80歳台全体の患者群 $45 \pm 26\%$ 、対照者群 $33 \pm 19\%$ で、患者群の粘着率の上昇が認められた($0.025 < P < 0.05$)。

Fig. 2 Comparison between Collagen induced Platelet Aggregation (rate) in Patients with Cerebral Arteriosclerosis and Controls.

5. 血漿 Fibrinogen 量

各年台別、また40歳台～80歳台全体の患者群と対照者群ともに有意差はなかった。しかし各年台別患者間の比較では、年台の増加とともに平均値の増加が認められた。

6. 血清 Cholesterol

各年台別では、70歳台患者群 $154 \pm 30\text{mg/dl}$ 、対照者群 $199 \pm 24\text{mg/dl}$ で、対照者群が高値を示し($0.01 < P < 0.05$)、40歳台～80歳台全体の患者群、対照者群でも同様の傾向を示した($0.01 < P < 0.05$)。

7. 血清 Triglyceride

各年台別には、70歳台患者群 $77 \pm 34\text{mg/dl}$ 、対照者群 $130 \pm 27\text{mg/dl}$ と有意差を示した($P < 0.005$)が、40歳台～80歳台全体の患者群、対照者群間には有意差はなかった。

8. Epinephrine 凝集と血清 Cholesterol 値の相関

患者群においては、血清 cholesterol 値と Epinephrine 凝集率との間に $0.01 < P < 0.05$ で、 $r = 0.469$ と正の相関がみられた($Y = 0.464X - 10.54$) (図5)。Epinephrine凝集時間と血清 Cholesterol の間には有意の相関はなかった。

ADP 凝集(時間、率)と血清 Cholesterol の相関、ADP 凝集(時間、率)と血漿 Fibrinogen

Fig. 3 Comparison between ADP (Collagen, Epinephrine) induced Platelet aggregation (rate) in Patients (P) with Cerebral Arteriosclerosis and Controls (C).

の相関は有意ではなかった。

Collagen 凝集(時間, 率) と血清 Cholesterol の相関, Collagen 凝集と Fibrinogen の相関は有意ではなかった。

Epinephrine 凝集(率, 時間) と血漿 Fibrinogen の相関も有意ではなかった。

IV. 考 察

60歳台患者群 ADP 凝集率は対照者群に比し有意に高く, 各年台全体患者群の ADP 凝集時間が対照者群に比し有意に短縮し, 凝集能の亢進が考えられた。また, 60歳台患者群および, 40歳~80歳台全体患者群の Collagen 凝集で対照者群に比し, 高い凝集性を認めた。Epinephrine 凝集では患者群と対照者群に有意差はなかった。凝集惹起物質として, より直接的な

Fig. 4 Comparison between Collagen induced Platelet Aggregation (time) in Patients with Cerebral Arteriosclerosis and Controls.

Fig. 5 Relationship between Epinephrine induced Platelet Aggregation (rate) and Cholesterol of Patients with Cerebral Arteriosclerosis.

ADP による凝集性よりも, 内因性 ADP 放出を起こさせる間接的な凝集惹起物質 Collagen による凝集性の方が有意差を示した点は, 一般

の報告⁴⁾⁵⁾とも、予想にも反するけれども、生体において、中膜に過剰な脂質をとり込み、アテローム硬化の著しい血管壁の Collagen 線維が、何らかの役割を果していると考えられる。血小板粘着率は、患者群全体で、対象者群全体に比し高値を示し、凝集能と並んで、脳動脈硬化症患者においては上昇し、血栓形成の一役をになっていると考えられる。血漿 Fibrinogen は、患者群と対照者群に有意差はないが、患者群にて加齢による Fibrinogen 量の増加を証明した。血清 Cholesterol, Triglyceride は 70 歳台患者群で、対照者群に比し低く、高脂血症の加療の有無による差ではないかと考えられた。各測定因子間の相関関係では、Epinephrine 凝集と、Cholesterol 値は、患者群で正の相関を示した。凝集能の本測定法の場合、凝集能に対する脂質の影響は、負の相関が考えられ、それ以上に血清脂質の脳動脈硬化症患者の血管壁のアテローム硬化病変の進展に与える影響の方が大であることを示しているように思われる。今回の検索に加え、今後さらに、対象者の選択基準の厳密性を高め、線溶系の動向なども併せ検討して行きたいと思う。

結 語

(1) 脳動脈硬化症患者 45 例、対照者 25 例について、血小板凝集能を測定し、60 歳台患者群の Collagen 凝集率 ($88 \pm 37\%$) が対照者群 ($29 \pm 29\%$) に比し有意 ($0.005 < P < 0.01$) に高く、患者群全体 ($72 \pm 36\%$) が対照者群 ($54 \pm 31\%$) に比し有意 ($0.02 < P < 0.05$) に高いことを認めた。また Collagen 凝集時間は、60 歳台患者群 (125 ± 54 秒) が対照者群 (249 ± 75 秒) に比し有意 ($0.025 < P < 0.05$) に短縮し、40 歳台～80 歳台全体の患者群 (140 ± 75 秒) が対照者群 (180 ± 79 秒) に比し有意 ($0.01 < P < 0.05$) に短縮していた。ADP 凝集率は、60 歳台患者群 ($76 \pm 19\%$) が対照者群 ($43 \pm 28\%$) に比し有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。ADP 凝集時間は、40 歳台～80 歳台全体の患者群 (26 ± 12 秒) が対照者群 (63 ± 92 秒) に比し有意 ($0.05 < P < 0.10$) に短縮していた。

(2) 血小板粘着率は、40 歳台～80 歳台全体の

患者群 ($45 \pm 26\%$) が、対照者群 ($33 \pm 19\%$) に比し有意 ($0.025 < P < 0.05$) に高値を示した。

(3) 血漿 Fibrinogen 量は患者群において、各年台間に加齢による増加が認められた。

(4) Epinephrine 凝集と血清 Cholesterol 値の間に、患者群において $r=0.469$ ($P < 0.05$) の正の相関が認められ、動脈硬化性病変の進展の度合を反映していると考えられた。

文 献

- 1) Born, G.V.R.: Strong inhibition by 2-chloro-adenosine of the aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate. *Nature*, **202**; 95, 1964.
- 2) O'Brien, J.R.: Platelet aggregation Part II Some results from a new method of study. *J. Clin. Path.*, **15**; 452, 1962.
- 3) 小池和夫: 血小板機能に関する基礎的並びに臨床的研究. Dipyridamole 誘導体 (RA 233 及び VK 744) の人血小板凝集に及ぼす影響 *臨血*, **14**; 114, 1973.
- 4) 小林逸郎, 山崎博男, 藤田 勉: 脳出血患者における血小板ならびに血漿フィブリノーゲンの動態. *日内会誌*, **64**; 1248, 1975.
- 5) Macfarlane, D.E. and Mill, D. C. B.: The effects of ATP on platelets: Evidence against the central role of released ADP in primary aggregation. *Blood*, **46**; 309, 1975.

<ABSTRACT>

Studies on Thrombotic Tendency in Cerebral Arteriosclerosis. The First Report.

by

Atsuko IMAI, Tsukasa ITAKURA and Katsumi NAKAMURA

from

Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan.

ADP, collagen and epinephrine induced platelet aggregation was measured by the optical density method in patients with cerebral arteriosclerosis (45 cases) and controls (25 cases) in order to clarify that patients with cerebral

arteriosclerosis have a thrombotic tendency. In addition, platelet count, platelet adhesiveness, fibrinogen, cholesterol and triglyceride were measured. The results obtained are as follows.

1) The time and rate of collagen induced platelet aggregation were higher in the patients than the controls ($P < 0.05$).

2) Neither ADP nor epinephrine induced platelet aggregation was significantly different

in both groups.

3) Platelet adhesiveness was higher in the patients than the controls ($P < 0.05$).

4) Epinephrine induced platelet aggregation correlated with serum cholesterol ($r = 0.469$, $P < 0.05$).

These data have probably reflected a thrombotic tendency in patients with prolonged cerebral arteriosclerosis.