原 著

脳血管障害後遺症患者血漿の接触因子活性*

高 松 滋** 佐 藤 敬** 逸 見 一 穂**
竹 川 弘 美** 近 藤 恭 子** 水 野 成 徳**
菅 原 英 保*** 山 田 幸 夫*** 高 松 む つ****

Key words : contact factor, cerebrovascular disorders

は じ め に

血管内皮の傷害や血小板の粘着、凝集などによってもたらされる第Ⅻ因子の活性化は内因性凝固機構の出発点とみなされている。第Ⅻ因子にはこのほかプラスミン系、キニン系への関与が明らかにされており、本因子の性状や意義はきわめて複雑と考えられる。血栓形成において凝固、線溶両系は互に相反する作用を営むので動脈硬化性疾患の病態解明にこのような第Ⅻ因子の観察は見逃すことができないものの一つと思われる。そこで、われわれは脳血管障害後遺症患者の血漿について第Ⅻ因子と第Ⅺ因子を含む接触因子の活性測定を行い、病像と比較、検討を試みることは有意義なことと考えた。

I. 方 法

肝機能の低下や急性感染症がない脳血管障害後遺症患者（以下患者と略）89例と、対照の健康人20例について検討した。

早朝空腹時、血液9容、3.8%クエン酸ソーダ1容の割合で採血し、3,000 r.p.m. 15分遠心して被検血漿を得た。接触因子活性の測定は、予めセライト503を血漿1.0mlにつき30mgの割合に加えて作製した exhausted 血漿を用

い、Waler 法¹⁾に従って行った。なお、採血、血漿分離ならびに活性測定にはすべてプラスチック製の器具を用い、また、患者と対照の測定は同時に行うようにした。

II. 成 績

1. 患者と対照の活性

89例の患者と20例の対照の健康人の活性はそれぞれ $140 \pm 39.0\%$ 、 $106 \pm 22.0\%$ で、患者では対照に比べて有意に高い活性を示していた ($p < 0.01$)。

2. 患者の病像と活性

a. 心電図所見と活性

心電図正常な患者40例と心筋傷害、心房細動、脚ブロックなどの心電図異常を示す患者49例の活性はそれぞれ $150 \pm 38.1\%$ 、 $131 \pm 40.2\%$ であった。心電図異常な患者の活性は対照に比べて有意に高値 ($p < 0.02$) であったが、心電図正常な患者に比べて有意に低値であった ($p < 0.05$)。

b. 血圧と活性

心電図正常群、異常群それぞれを高血圧の有無によって分け、その活性を表1に示した。心電図正常群では高血圧を示す患者が血圧正常な患者に比べて活性が有意に高値であった ($p <$

* Contact activity in plasma of patients with sequelae of cerebrovascular accidents (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Nov. 28, 1975).

** 弘前大学医学部附属脳卒中研究施設病態生理 (〒036 青森県弘前市在府町 5), Shigeru TAKAMATSU, Kei SATO, Kazuho HENMI, Hiroyoshi TAKEKAWA, Kyoko KONDO, Seitoku MIZUNO: Department of Pathologic Physiology, Institute of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine, Aomori, Japan.

*** 黎明郷リハビリテーション病院, Hideho SUGAWARA, Sachio YAMADA: The Reimeikyo Rehabilitation Hospital.

**** 弘前大学養護教諭養成所, Mutsu TAKAMATSU: Training Institute for Nurse Teachers, Hirosaki University.

Table 1 Contact Activity (%) and Blood Pressure

Hyper-tension \ ECG	Normal (cases)	Abnormal (cases)
—	140±35.1 (25)	142±39.7 (18)
+	167±34.3 (15)	124±40.0 (31)

Mean values and standard deviations

Table 2 Contact Activity (%) and Month After Admission

Month \ ECG	Normal (cases)	Abnormal (cases)
0—1	119±31.3 (7)	146±41.9 (11)
2—3	137±46.9 (10)	147±40.7 (11)
4—6	158±30.7 (12)	142±46.7 (8)
7—	174±40.4 (11)	132±35.5 (19)

Mean values and standard deviations

Table 3 Contact Activity (%) and Activity of Daily Living Marks

Marks \ ECG	Normal (cases)	Abnormal (cases)
0—89	140±40.4 (28)	131±43.0 (34)
90—111	172±21.6 (11)	138±31.9 (14)

Mean values and standard deviations

0.05). 心電図異常群では高血圧を示す患者の活性が血圧正常な患者に比べて低値であったが、その差は有意ではなかった。

c. 入院後の経過と活性

49例の全患者について検討すると入院後の経過とともに活性が増加する傾向があったが、推計学的には有意ではなかった。そこで、心電図異常の有無によってそれぞれ患者を分けて比較し、その成績を表2に示した。心電図正常群では入院後の経過とともに活性が増加し、入院1カ月までの患者に比べて入院4～6カ月および7カ月以上の患者における活性の増加は有意であった ($p<0.02$, $p<0.01$)。一方、心電図異常群では差がみられなかった。

d. 日常生活動作テスト(ADL-T)値と活性

活性測定前2カ月以内に評価を行った患者のADL-T値と活性との関係について検討した。表3に示したように日常の生活機能が良好なADL-T値90点以上の患者では機能が低下している90点未満の患者に比べて活性が有意に高値

Fig. 1 Contact Activity and Total Cholesterol in 14 Cases with Normal Blood Pressure and Abnormal ECG Findings

を示していた ($p<0.02$)。心電図異常群には差がみられなかった。

e. 他の病像と活性

患者の年齢、病型、発作後の経過月数、腎機能などとの関係について検討したが、いずれも一定の関係はみられなかった。

3. 血清脂質との関係

血清総コレステロール、トリグリセライド、磷脂質濃度およびリポ蛋白分画の相対濃度との関係について検討した。接触因子活性とこれら各脂質とを同時に測定した77例についてみると、いずれも一定の関係がなかった。しかし、血圧や心電図の所見の違いにより活性が異っていたので、これら77例を高血圧、心電図異常の有無によって分け、検討を行った。血圧正常・心電図異常群14例の活性と総コレステロール濃度との関係を図1に、 β -リポ蛋白分画との関係を図2にそれぞれに示したが、いずれも有意の負の相関が認められた ($p<0.01$, $p<0.05$)。血圧心電図正常群、高血圧・心電図正常群、高血圧・心電図異常群では活性とこれらの脂質との間にはいずれも一定の関係はみられなかった。

Fig. 2 Contact Activity and β -Lipoprotein Fraction in 14 Cases with Normal Blood Pressure and Abnormal ECG Findings

III. 考 案

脳血管障害では心筋硬塞などとともに従来から接触因子活性が高値を示すことが示されているが²⁾³⁾、今回のわれわれの成績でも同様であった。接触因子の活性測定には現在までいくつかの方法が開発されている。しかし、いずれの方法でも使用器具、測定時間などの制約から臨床的に一般に広く取上げられるには至っておらず、同一疾患について多数例を取上げその病像と活性との関係について観察した報告は少ない。

凝固系に対する接触因子の関与はよく知られている。脳血管障害においても本因子の活性増加は当然、凝固系への関与と関係があるとみななければならない。しかし、今回の成績をみると、通常、凝固促進因子と平行して変動すると考えられている血清総コレステロールや β -リポ蛋白分画と接触因子活性との間には血圧が正常で心電図が異常な患者では有意の負の相関があった。したがって、われわれの成績の意義づけ

に当たっては、ただ単に凝固促進因子のみならず本因子の有する線溶系の活性化作用、キニン遊離作用にも注目しなければならない。

心電図正常な患者では異常な患者に比べて活性が高く、しかも病像との関係が明らかであった。心電図が異常な患者では正常な患者に比べて全身的な動脈硬化は著しいとみなされるので、接触因子の凝固系への関与の面からのみ考えると説明が困難となる。心電図正常な患者の活性は発作からの経過月数によっては差がみられないのに、入院後の経過月数が長いほど高値で、また、日常生活機能が良好な患者では機能が低下した患者よりも高値であった。われわれが取上げた患者の大部分は発作から入院までの間には薬剤の投与を受けてはいるが、系統的な運動訓練は受けていないと思われる。したがって、入院後の経過に伴う活性の変化にはリハビリテーションの機能訓練の影響があると考えねばならない。従来から運動に伴う凝固、線溶系の変化については一過性の運動の前後における観察が報告されている。Iatridis ら⁴⁾は18~37歳の健康人にトレッドミルで負荷を行い、第Ⅷ、Ⅻ因子は負荷前に比べてそれぞれ180%、318%と上昇し、これに伴ってオイグロブリン溶解時間が短縮し、フィブリン平板の溶解面積が増加することを示している。また Berkarda ら⁵⁾によれば動脈硬化性疾患では若年および老年の健康人に比べて線溶活性の亢進は軽度であるといわれる。一方、長期間にわたる運動訓練の成果に伴う変化についての観察はほとんどみられない。われわれの成績⁶⁾によれば抗プラスミン作用を有する血清 α_1 -アンチトリプシンは生活機能の良好な患者では機能が低下した患者よりも低く、運動訓練による線溶系の変化が示されていた。第Ⅻ因子の線溶系に対する関与についてはなお議論がある⁷⁾が、従来からの成績を考え合わせると生活機能と関連して心電図正常な患者に高い接触因子活性がみられたことは同因子の中の第Ⅻ因子の線溶系に対する活性化作用によるものとして考えると説明がきわめて容易となる。次に問題となるのは心電図が正常な患者の中で、高血圧の患者の活性が高いことである。高血圧は細動脈の硬化を促進するとい

われるので、第Ⅻ因子が有する線溶系の活性化作用から硬化の進展に対して本因子が抑制的に働いている結果として説明することもできる。しかし、一方、第Ⅻ因子には血圧を下降させるキニンの遊離作用があり、しかもプラスミンにもキニン遊離作用があることが最近、強調されているので、第Ⅻ因子が高血圧自体に対しても防禦的に働いているとみなすこともまた、可能であろう。

接触因子の性状や意義は以上のように他の凝固促進因子に比べて臨床的にもはるかに複雑であることが改めて知ることができた。接触因子のうち、第Ⅻ、Ⅺ因子のいずれがこれらの成績に大きな影響を及ぼしているかはわれわれが上げた測定法によっては断定できない。しかし、従来から明らかにされている両因子の性状から考えて第Ⅺ因子よりも第Ⅻ因子の活性が反映されているとみなれば前述の説明は困難となる。第Ⅻ因子が欠乏し、本因子発見の端緒となった Hageman 氏が肺塞栓で死亡している⁸⁾ことから、第Ⅻ因子の凝固系に対する関与は大きくないとする見解もみられる。われわれの成績でも凝固系に対するよりも線溶、キニン両系に対する関与の結果とみななければならない所見が示されていた。しかし、凝固、線溶、キニン3系はそれぞれが独立しているものではなく、互に連動して生体の調節機構を維持しているので、これら3系の中心にある接触因子とくに第Ⅻ因子についての観察は動脈硬化性疾患の解明には決してゆるがせにできないものといわねばならない。

ま と め

脳血管障害後遺症患者の血漿について接触因子活性の測定を行った。患者では対照よりも活性が高かった。患者では心電図正常群が異常群よりも高い活性を示し、心電図正常群では高血圧の患者、入院後の経過の長い患者、日常生活動作テスト値の良好な患者の活性が高かった。また、血圧が正常で心電図が異常な患者では接触因子活性と血清総コレステロール、 β -リポ蛋白分画との間にいずれも負の相関関係が存在していた。

文 献

- 1) Waaler, B.A. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 11; Suppl. 37, 1959.
- 2) 伊藤正一：日血会誌, 31; 1142, 1968.
- 3) 梅田俊彦：日血会誌, 31; 1165, 1968.
- 4) Iatridis, S. G., et al. : J. Appl. Physiol., 18; 337, 1963.
- 5) Berkarda, B., et al. : Atherosclerosis, 13; 85, 1971.
- 6) 高松 滋, 他：日本臨牀, 32; 1064, 1974.
- 7) Biggs, R. : Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, 1st ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, p. 114, 1972.
- 8) Ratonoff, O.D. et al. : N. Engl. J. Med., 279; 760, 1968.

<ABSTRACT>

Contact Activity in Plasma of Patients with Sequelae of Cerebrovascular Accidents

by

Shigeru TAKAMATSU*, Kei SATO*, Kazuho HENMI*, Hiroyoshi TAKEKAWA*, Kyoko KONDO*, Seitoku MIZUNO*, Hideho SUGAWARA**, Sachio YAMADA** and Mutsu TAKAMATSU***

from

*Department of Pathologic Physiology, Institute of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine, **The Reimeikyo Rehabilitation Hospital, ***Training Institute for Nurse Teachers, Hirosaki University.

The blood coagulation factor XII which brings about the activation of the intrinsic coagulation system has more intricate significance in hemostatic balance than other clot promoting factors, because the factor is closely associated with kinin release and activation of the fibrinolytic system which inversely relates to the coagulation system in thrombus formation.

In this study the significance of contact factors, which include factor XII and XI, were

observed clinically by assessment of the activity in plasma of cerebrovascular patients.

Contact activity was determined in plasma of 89 cerebrovascular patients without acute infection and hepatic disorders, and of 20 healthy controls following Waalar's method using exhausted plasma prepared by adding 30 mg of celite 503 to 1.0 ml of plasma at the same time.

The mean values and standard deviations of activity in 89 patients and 20 controls were 140 ± 39.0 and 106 ± 22.0 %, significantly higher activity was indicated in patients than in controls. The activity in patients with normal ECG findings was 150 ± 38.1 %, and 131 ± 40.2 % in those with abnormal ECG findings, this difference was significant. In patients with normal ECG findings the activity of the hypertensives was higher than that of the normotensives, in patients elapsed over 4 months after their admission it was higher than that in one month, in patients with good marks in the test of activities of daily livings (ADL-T) it was higher than that with poor marks. The activity was not associated with other clinical findings. In normotensive patients with abnormal ECG findings the activity was inversely proportional to serum cholesterol and β -lipoprotein fraction levels respectively.

The high activity in patients with normal ECG findings, and few marked atherosclerotic changes in contrast to patient with abnormal ECG findings, and the inverse correlations between the activity and two lipids are unreasonable, considering only the participation of the coagulation system triggered by factor XII.

Few articles on the effect of long-term physical exercise on the fibrinolytic system have been published, except our previous study which demonstrated the lower serum α_1 -antitrypsin level in cerebrovascular patients with good ADL-T marks than in those with poor marks. However, activation of the fibrinolytic system by exercise of short duration has been reported frequently. Therefore, the high activity must be regarded as the result of a participation of the fibrinolytic system activated by factor XII. Although the high activity in patients with normal ECG findings and hypertension may be regarded as the protective effect of the fibrinolytic system to development of atherosclerosis induced by hypertension, and may be appreciated as the direct effect of kinin release by factor XII in hypertension.

These results indicated the complex association of the contact factors with three different systems, which are closely related to the pathophysiologic status of cerebrovascular disorders, and the necessity of further intensive investigation of contact factors, especially of factor XII.

<DISCUSSION>

長尾大 (神奈川こども医療センター)

①線溶系に関するご検討はいかがですか。

②心電図変化のある者は単一グループとして扱ってよいのか。

高松滋 (弘前大学脳卒中中研)

①線溶系因子との関連についてはまだ観察していない。

②動脈硬化に起因すると考えられる所見を示す患者を取上げ心電図異常群とした。