原 著

脳血管障害発作時における血清 antithrombin III 濃度*

高 松 滋** 佐 藤 敬** 作 田 茂**
 近 藤 恭 子** 逸 見 一 穂** 水 野 成 徳**
 菅 原 英 保*** 我那覇 安 彦*** 山 道 欽 弥***
 高 松 む つ****

Key words: serum antithrombin III, acute cerebrovascular stroke, clotting factors, fibrinolytic factors.

は じ め に

脳血管障害発作時には凝固線溶系に大きな変化をきたすことが多いのは明らかであり、また理論的には脳出血では凝固能亢進と線溶能亢進が、脳梗塞では凝固能亢進と線溶能低下が予想される。しかし、静脈血を用いた凝固線溶系の検査によって両病型を区別できることを示した報告は少なく、発作時における凝固線溶系の変化は単純ではない。最近、凝固線溶系の研究において抑制因子の重要性が強調されるようになり、なかでも、Proteinase inhibitor の一つである antithrombin III はわれわれの前報の成績¹⁾からも明らかなように、脳血管障害における凝固亢進や血栓形成に重要な意義を有している。この研究の目的は、脳血管障害発作時の血清 antithrombin III 濃度を測定し、その結果を病像と対比することにより、発作時における antithrombin III 変動の意義を明らかにすることにある。

I. 方 法

文部省脳卒中研究班の基準によって診断した

発作直後から25日までの60歳以下の患者の血清（内訳は脳出血 19例, 73検体, 脳梗塞 24例, 129 検体, 合計 43例, 202 検体）を治療の内容に関係なく検査対象とした。antithrombin III 濃度は、-18℃に凍結保存した被検血清につき抗 antithrombin III 家兎血清 (Behring-Werke) を用いて一元平板免疫拡散法により測定した。pH 8.6の Tris-Veronal 緩衝液で3%とした agarose 5ml に抗血清0.3ml を含む平板に2倍に希釈した被検血清と既知の antithrombin III 濃度を有する標準血清 (Behring-Werke) およびこれを1.5, 2倍に希釈した溶液をいずれも3μl ずつ注入し、37℃, 48時間後に生じた沈降輪の直径の2乗を求め、標準血清によってつくられた検量線から被検血清の antithrombin III 濃度を算出した。対照の値にはわれわれ¹⁾が同一の方法により脳血管障害後遺症患者の血清 antithrombin III を観察した際の20~59歳の健康な男女82例の測定値 23.5±3.3mg/dl を用いた。

II. 成 績

1. 発作後の経時変化

図1に発作後の病日毎に、病型別に血清

* Serum antithrombin III level in acute cerebrovascular stroke. (The Fifth Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 19, 1976.)

** 弘前大学医学部附属脳卒中研究施設病態生理部門〔〒036 弘前市在府町5〕, Sigeru TAKAMATSU, Kei SATOH, Shigeru SAKUTA, Kyoko KONDO, Kazuo HENMI and Seitoku MIZUNO: Department of Pathologic Physiology, Institute of Cerebrovascular Diseases, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan.

*** 黎明郷リハビリテーション病院〔〒038-01 青森県南津軽郡碓ヶ関村〕, Hideho SUGAWARA, Yasuhiko GAN-
 AHA and Kinya YAMAMICHI: The Reimeikyo Rehabilitation Hospital, Ikarigaseki, Japan,

**** 弘前大学看護教養養成所〔〒036 弘前市文京町1〕, Mutsu TAKAMATSU: Training Institute for nurse Teachers, Hirosaki University, Hirosaki, Japan.

Fig. 1 Serum antithrombin III levels after acute cerebrovascular stroke

Table 1 Serum antithrombin III levels and clinical symptoms
(): Number of serum samples

Clinical symptom	(-)	(+)	
Fever	29.8±6.7 (80)	26.2±5.3 (70)	p<0.01
Disturbance of consciousness	29.1±6.6 (95)	26.3±5.5 (55)	p<0.01

antithrombin Ⅲ 濃度の平均値の推移を示した。第 1 病日には脳出血 5 検体 $27.5 \pm 7.8 \text{ mg/dl}$ 、脳梗塞 9 検体 $26.5 \pm 8.5 \text{ mg/dl}$ でいずれも対照に比べて有意に高値を示していた ($p < 0.02$, $p < 0.05$)。以後、脳梗塞では全経過を通じて対照に比べて有意に高値を示し続けていたが、第 5 病日までの 70 検体と、第 6 病日以後の 132 検体の値はそれぞれ $27.3 \pm 6.2 \text{ mg/dl}$, $30.9 \pm 6.6 \text{ mg/dl}$ で、第 6 病日以後が第 5 病日までに比べて有意に高値であった ($p < 0.005$)。脳出血では第 6 病日までは対照よりも有意に高値であったが、第 7 病日 5 検体、第 8 病日 4 検体の値は $24.5 \pm 5.8 \text{ mg/dl}$ と $26.3 \pm 2.4 \text{ mg/dl}$ となり、第 1 病日に比べて減少し、対照との間に差がなくなり、第 9 病日以後は再び対照に比べて高値であった。脳出血、脳梗塞との間には全経過通じて差がみられなかった。

2. 臨床所見との関係について

第 7 病日までの 150 検体を意識障害と発熱の有無によって分け血清 antithrombin Ⅲ 濃度を比較すると表 1 に示したように意識障害群、有熱群が意識正常群、無熱群に比べていずれも有意に高値を示していた ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。また、心電図異常の有無によって分け図 2 に示した。第 1 病日における心電図正常群 4 検体、ST.T の異常、心房細動などの心電図異常群 6 検体の値はそれぞれ $29.7 \pm 7.3 \text{ mg/dl}$, $25.0 \pm 7.8 \text{ mg/dl}$ で心電図正常群の値は心電図異常群の値より高く、かつ対照よりも有意に高値を示していた。心電図異常群では対照との間に差がみられなかった。第 2 病日以後の心電図正常群の値は常に対照の値よりも高値であったが、心電図異常群では第 2 ~ 4 病日は対照よりも有意に高値、第 5 病日には差がなく (13 検体, 25.6 ± 4.2

Fig. 2 Serum antithrombin III levels in cerebrovascular patients divided by electrocardiographic findings

mg/dl), 第6～25病日に有意に高値を示していた。第2病日以後、心電図正常群では異常群に比べて第3病日を除いて高値であり、第8および第9～15病日における差は有意であった ($p<0.05$, $p<0.01$)。

3. 予後との関係について

生存者と死亡者について各病日における血清 antithrombin III 濃度を retrospective に観察した。図3に示したように第1, 2病日および第3, 4病日の比較では両群に差はみられなかったが第5～7病日の比較では生存群が死亡群に比べて有意に高い値を示していた ($p<0.01$)。

4. 他の凝固線溶因子との関係について

脳出血、脳梗塞それぞれについて血清 antithrombin III と一元平板免疫拡散法により測定した prothrombin, plasminogen, α_2 -macroglobulin および α_1 -antitrypsin との関係を観察し表2に示した。脳梗塞では prothrombin, plasminogen との間に有意の正の、 α_1 -antitrypsin との間には有意の負の相関関係が存在していた。脳出血ではこれら諸因子との間にはいずれも一定の関係がみられなかった。マイクロタイターを用いた感作赤血球凝集抑制反応によって測定した FDP 濃度と血清 antithrombin III と

Fig. 3 Serum antithrombin III levels and prognosis

の関係をみると、FDP 濃度が1.25, 2.50 $\mu\text{g/ml}$ を示した16例, 5.00, 10.00, 20.50 $\mu\text{g/ml}$ を示した27例の antithrombin III 濃度はそれぞれ $22.8 \pm 6.1 \text{ mg/dl}$, $27.3 \pm 7.6 \text{ mg/dl}$ で FDP 高値

Table 2 Relationships between antithrombin III and other clotting and fibrinolytic factors

Type of CVA	Cerebral hemorrhage			Cerebral infarction		
	n	r	p	n	r	p
Prothrombin	23	-0.086	n. s.	35	+0.613	$P < 0.01$
Plasminogen	23	+0.326	n. s.	35	+0.448	$P < 0.01$
α_1 -Antitrypsin	23	-0.145	n. s.	35	-0.351	$P < 0.05$
α_2 -Macroglobulin	23	+0.256	n. s.	35	+0.044	n. s.

群が低値群に比べて有意に高値を示していた ($p < 0.05$).

III. 考 察

血漿と血清における antithrombin III の意義は異っている¹⁾²⁾. 脳血管障害後遺症患者についての観察で、血清の測定値が試験管内の凝固能を反映すると考えられる血漿と血清の濃度差との間に有意の正の、また VII-X 因子活性との間に、負の相関関係が見られたが、血漿ではこれらの関係が認められなかったことから、われわれは先に凝固能の観察を目的とした antithrombin III の測定には、青木ら²⁾の報告と同様血漿よりも血清についての測定が有用であることを報告した⁵⁾. したがって、antithrombin III を指標に取上げた脳血管障害発作時においても、血漿でなく血清について測定したことは合理的であったといえよう. 脳血管障害発作時における antithrombin III についての観察は総活性を測定した小竹³⁾の報告と、老年者について定量した松田⁴⁾の報告のほかにはあまり詳細なものはいみられない. 脳出血と脳梗塞とは脳の病変の性質が異なるので、発作時の病型鑑別における凝固線溶系の検査の有用性が注目される. しかし、脳出血、脳梗塞とも脳局所の病変のほかに感染症や糖尿病などの合併が多く、これらも凝固線溶系に影響を及ぼすので、末梢血による凝固線溶系の検査所見によって脳局所の病変が出血であるか梗塞であるかをとらえることができない場合が多い. 今回の血清 antithrombin III についての成績でも発作後約一週間は両病型ともに対照よりも有意に高値で、しかも両病型間には差がなかったため血清 antithrombin III 濃度の測定によって脳血管障害の病型を鑑別する

ことは不可能といわねばならない. 一方、病型間に差がみられないことから両病型を合わせて検討した成績では重篤な例、予後不良な例では高値とならないことが示されたので、血清 antithrombin III は脳血管障害発作時における予後判定の指標として有用といえるであろう.

脳血管障害発作時における血液成分変動の由来追究は、本症の解明上重要であり、従来も凝固線溶系の諸因子のほか、酵素、電解質などの変化が観察され、これらの変動が発作の原因であるか結果であるかが論議されてきた. 今回の成績では凝固亢進時に低下する antithrombin III の性質を考えれば脳出血発作時に血清 antithrombin III が高値を示したことは antithrombin III が発作の原因であると考えても理論的には正しいことになる. しかし、antithrombin III の増加にもとづく出血性素因の発現は僅かに Robinson⁵⁾ らによって報告されているに過ぎず、また、高血圧が発症の最大の原因で病巣局所の血管透過性に重要な意義が求められる脳出血患者の血液に、発症前、凝固能が低下しているとは考え難い. したがって、脳出血発作時における血清 antithrombin III が高値を示すのは、脳局所の出血に対して全身的な止血機構が働く際、過剰の作用によって逆に血栓形成に至らぬよう antithrombin III が血液中に動員されているものと考えるのがよいと思われる. 一方、脳梗塞では動脈硬化の影響が大きく発症以前にすでに脳出血の場合より諸臓器の動脈硬化が著しいと思われる、動脈硬化では正常よりも血液が多少とも凝固亢進、血栓形成傾向にあると考えられるので脳梗塞発作時には血清 antithrombin III は低値のはずである. しかし、実際には脳出血の場合と同様、対照よりも高値を示

していたので、これは発作時の凝固亢進に対して全身的な防衛反応の一つとして antithrombin III が高値となっているものと考えるべきであろう。

凝固線溶系諸因子は出血や血栓形成をはじめ生体への侵襲時、平衡維持のため互に連動した変化を示す。prothrombin の増加は凝固亢進を意味するので脳梗塞における antithrombin III との有意の正の相関は antithrombin III が凝固亢進抑制のため prothrombin に比例して増加していることを推察させる。Plasminogen は plasminogen activator とともに plasmin の遊出に影響を与え、FDP の増加は線溶亢進を意味するので plasminogen と antithrombin III との間には有意の正の相関関係が存在したことや FDP 高値群に antithrombin III が高値を示したことは凝固亢進時における antithrombin III と線溶系との連帯作用の存在を示したものとえよう。凝固亢進時、過度の線溶作用の発現は抗線溶因子によって抑制される。 α_1 -antitrypsin に抗 plasmin 作用があることは周知のことであり、脳梗塞における antithrombin III と α_1 -antitrypsin との間の有意の負の相関関係の存在は凝固亢進に対して antithrombin III、 α_1 -antitrypsin のいずれか一方の濃度が高まれば他方が減少するような抗凝固、抗線溶両系の均衡保持機構が存在することを示している。一方、脳出血では antithrombin III の高値の原因は前述のように脳梗塞よりも複雑であり、このため脳梗塞におけるような antithrombin III と凝固線溶因子との間の密接な関係はみられなかったものであろう。

ま と め

脳血管障害発作時から第25病日までの60歳以下の患者43例、202検体の血清 antithrombin III 濃度を一元平板免疫拡散法により測定した。脳出血、脳梗塞いずれでも対照より有意に高値で、病型間に差は認められなかった。また、重篤な症状を示す例や死亡例では軽症例、予後の良好な例に比べて低値であった。FDP高値群では低値群に比べて有意に高値であり、脳梗塞では prothrombin, plasminogen との間に有意の正の、

α_1 -antitrypsin との間に有意の負の相関関係がみられた。これらの成績から脳血管障害発作時における血清 antithrombin III の増加は発作に伴って生じる凝固亢進に対する生体の防衛機構の現われの一つであろうと考えた。

文 献

- 1) 高松 滋, 逸見一穂, 近藤恭子, 竹川弘美, 水野成徳, 高松むつ, 菅原英保, 山田幸夫, 我那覇彦彦: 脳血管障害後遺症における血漿と血清の antithrombin III. 血液と脈管, 7; 75~79, 1976.
- 2) 青木延雄, 五十嵐紀子: アンチトロンビンの基礎と臨床. 日血会誌, 36; 472~476, 1973.
- 3) 小竹 要: Antithrombin に関する臨床的研究, 第2報, 血栓症, 動脈硬化性疾患の antithrombin 活性について. 日血会誌, 26; 709~716, 1963.
- 4) 松田 保: 内科疾患の凝固線溶, 脳血管障害. 総合臨牀, 24; 2678~2684, 1975.
- 5) Robinson, A.J., Aggeler, P. E., MacNicol, G.P. and Douglas, A.S.: An typical genetic haemorrhagic disease with increased concentration of natural inhibitor of prothrombin consumption. Brit. J. Haemat., 13; 510~527, 1967.

<ABSTRACT>

Serum antithrombin III level in acute cerebrovascular stroke

by

Shigeru TAKAMATSU*, Kei SATOH, Shigeru SAKUTA, Kyoko KONDO, Kazuho HENMI, Seitoku MIZUNO, Hideho SUGAWARA**, Yasuhiko GANAHA, Kinya YAMAMICHI and Mutsu TAKAMATSU***

from

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

Recently the important role of clot inhibiting

factors has been emphasized in the blood coagulation study. Antithrombin III is the best-known of all clot inhibiting factors and its close relation to arteriosclerotic disorders was clearly demonstrated in our previous paper on serum and plasma antithrombin III levels in patients with sequelae of cerebrovascular diseases. Because of the frequent appearance of biochemical changes in the blood of stroke patients, observation of antithrombin III, one of proteinase inhibitors, is also important in a study on the pathophysiologic status of cerebrovascular attacks complicating hemostatic unbalance. The purpose of this study is to evaluate the significance of serum antithrombin III in acute cerebrovascular stroke by comparing the levels of this factor with the patients' clinical features.

Serum antithrombin III levels were determined by means of the single radial immunodiffusion method in 73 serum specimens of 19 patients with cerebral hemorrhage and 129 specimens of 24 patients with cerebral infarction. The $M \pm SD$, 23.5 ± 3.3 mg/dl, which was the mean value and standard deviation of serum antithrombin III levels in 82 healthy adults aged 20 to 59 in our previous observation, was adopted as control. Mean values and standard deviations of 5 serum specimens of patients with cerebral hemorrhage and 9 of patients with cerebral infarction on the 1st day of the attacks were 27.5 ± 7.8 mg/dl and 26.5 ± 8.5 mg/dl, significantly higher than the value of the control. Significantly higher serum antithrombin III levels compared with the control maintained from the 1st day to the 25th day after the attacks, excluding values of hemorrhagic patients on the 7th and 8th day. In patients with cerebral infarction, the levels from the 6th to the 25 day after the attacks were significantly higher than that from the 1st to the 5th day. No difference was found in the types of the diseases. In 150 serum specimens obtained from the 1st to the 7th day, antithrombin III levels were significantly lower in patients with high fever, disturbance of consciousness,

and abnormal electrocardiographic findings, than those in patients without these clinical findings. In serum specimens obtained from the 5th to the 7th day after attacks, antithrombin III level of survivals were significantly higher than that of the dead. Serum antithrombin III levels in patients with high FDP levels were higher than those in patients with normal FDP levels. In cerebral infarction serum antithrombin III levels were directly proportional to prothrombin and plasminogen, and were inversely proportional to α_1 -antitrypsin. From these results, it is supposed that high antithrombin III levels in acute stroke patients are caused by the protective effects on excess thrombus formation occurring primarily in cerebral infarction and secondarily in cerebral hemorrhage. The high levels without difference in the types of the strokes and with the close relation to the outcome of patients indicate its usefulness in the clinical evaluation of a patient's prognosis.

<DISCUSSION>

桜川信男 (新潟大学第一内科)

①血清と血漿の Antithrombin III の活性は異っており、血清では凝固過程で生ずる thrombin による中和の結果、約60%に低下している。

②血清を用いる凝固因子の測定は、血漿と異なり、いわゆる凝固因子の死骸をみていると等しい。

高松 滋 (弘前大学脳卒中研)

①御指摘のとおりである。このことは私達の脳血管障害後遺症患者についての観察でも明らかにされている。

②血清 ATⅢ濃度は確かに試験管内凝固によって消費された残りの量といえる。しかし、今回、被検材料に血清を取上げた理由は、われわれの従来の観察で試験管内での凝固能を反映すると思われる血漿と血清の ATⅢ の濃度差、VII-X因子活性が血清 ATⅢとの間にそれぞれ有意の正または負の相関関係がみられたのに対して、血漿 ATⅢとの間にはいずれも一定の関係はなく、血清 ATⅢ が凝固能亢進状態を示す指標となり得ると考えたからである。

山田外春 (三重大学山田内科)

脳出血と脳血栓における成績の差を重ねて御教示願いたい。

高松 脳出血、脳硬塞との間に ATⅢの濃度差はなく、ATⅢの測定によつて発作時、病型診断を行うことは不可能と思う。発作時における ATⅢ濃度の増加は脳硬塞では一次的、脳出血では二次的に生じる過剰の血栓形成に対する生体の防衛反応の表われと解釈している。

丸山征郎（帝京大学第一内科）

EKG の異常は、心筋にも虚血性変化がくると考えるのか、それとも、中枢神経変化により EKG

に変化がもたらされたと考えるか。中枢神経の病変では ST・T の変化をはじめ EKG には色々な変化がもたらされる。

高松 心電図異常の中には巨大な T 波を示した例が若干含まれていた。これは発作による中枢神経系の異常によるものと考えられる。そのほか、心房細動、いわゆる心筋傷害などが含まれているが、これらは発作以前から存在していたと思われ、心筋に虚血状態があるかどうかは明らかでない。心脳卒中と思われるものは含まれていない。