

陳旧性心筋硬塞症における血液凝固能の検討

川崎医科大学内科, 同 中央検査部*

仲田 清剛, 北島 和彦

沢山 俊民, 山下 ユキノ*

中島 あけみ*

Blood coagulability in old myocardial infarction

Seigo Nakada M. D., Kazuhiko Kitajima M. D.,
Toshitami Sawayama M. D., Yukino Yamashita M. T.*
and Akemi Nakashima M. T.*

Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratories*,
Kawasaki Medical College

最近, 動脈硬化と血栓との関連性が再びクローズアップされてきている。虚血性心疾患の発症とその進展に及ぼす因子を検索してゆくと動脈硬化という問題につきあたらざるを得ない。虚血性心疾患における血液凝固能に関してすでに多くの研究がなされているが, 方法論を含めその見解は必ずしも一致していない。今回われわれは preliminary に陳旧性心筋硬塞症10例について, 健常者10例を対照群とし, 血液凝固能を検討した。その結果

- 1) 陳旧性心筋硬塞群は対象群に比し血小板粘着能, 同凝集能の異常が高率に認められた。
- 2) 狭心症を伴う心筋硬塞群では5例中4例に血小板機能異常が著しく, これらの例では発症時の合併症が激しく, しかも硬塞後の心室瘤を有し, 心室内血栓形成の可能性が強く示唆された。

Close relationship between atherosclerosis and thrombus formation has lately again been highlighted, and the problem is unavoidable in studying on onset and progress in ischemic heart disease. Although quite a few investigations have been carried out on the blood coagulability in this clinical entity, it is still controversial in terms of the methodology and the results. We, preliminarily, have studied blood coagulability in 10 patients with old myocardial infarction and with 10 normal subjects, and the followings were obtained.

- 1) Abnormality in platelet aggregation and adhesion was highly demonstrated in the patient group.
- 2) Platelet dysfunction was found 4 out of 5 patients with post-infarction angina pectoris and with ventricular aneurysm which has likely to have frequent intramural thrombus.

1. はじめに

急性心筋硬塞症では、必ずしも冠動脈血栓が一次的であるとは証明されておらず、逆に血栓は硬塞後二次的に形成されるとする報告¹⁾²⁾もある。

また最近、急死した例で、主要冠動脈には閉塞がなく、心筋内小血管に多数の血小板凝集があり、このことが死因であるとする報告³⁾もあり、微小循環における血小板凝集の意義が重要視されている。

一方、従来より虚血性心疾患では、血小板粘着能・凝集能の亢進、凝血因子活性の増強、線溶能の低下、血小板寿命・フィブリノーゲン寿命の短縮など、血小板系・凝固系・線溶系を含めた広い意味での hypercoagulability が存在することを指摘するもの⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾が少なくない。しかし、これらすべてが認められている訳ではなく、否定的な研究¹¹⁾¹²⁾もある。

今回、私共は陳旧性心筋硬塞症 (old MI) について、狭心症を有する群と有しない群に2分し、血液凝固能を検討したので報告する。

2. 対象と方法

対象は、急性心筋硬塞症で入院し、生存した old MI 10例 (平均年齢63歳)、うち狭心症を伴う (A) 群5名、狭心症を伴わない (B) 群5名である。対照群としてドック入院し、心電図・胸部X線・一般検血・肝機能・腎機能などで異常の認められなかった10例 (平均年齢50歳) である。急性心筋硬塞症の診断は、典型的な胸痛と心電図上のQ波出現と酵素値の上昇の三者がそろっていることを条件とした。又、old MI 群では、弁膜症、先天性心疾患、貧血、肝疾患、肺疾患、腎疾患、悪性腫瘍および炎症所見の認められるものは除外した。被検者はジギタリス剤、亜硝酸剤、 β -遮断剤 (A群の1例のみ) を投与されているが、Aspirin, Dipyridamol などの投与はうけていない。

方法は **Table 1** に示すごとく、各種の血液検査を行った。血小板粘着能検査はガラスフィ

Table 1. Laboratory examinations

1. Platelet adhesion (Tanaka's method)
2. Platelet aggregation (by aggregometer)
ADP 1 μ M.
ADP 5 μ M.
3. Thromboelastogram (whole blood)
4. Fibrinogen (Tyrosine method)
5. Euglobulin lysis rate (180 min.)
6. Plasminogen (casein lysis time)

ルターを用いる田中法で行った。血小板凝集能検査はブライストン社製のアグリゴメーターを使用し、最終濃度の ADP 1 μ Mole, 5 μ Mole を添加して測定した¹³⁾。また thromboelastogram, フィブリノーゲンの定量 (チロジン法), ユーグロブリン分解時間 (酢酸法), プラスミノノーゲンの定量も同時に行った。

old MI における採血時期は発症 24 時間以内と、発症後 1 カ月から 22 カ月の間に 1 回目、3 カ月から 29 カ月の間に 2 回目の検査を行った。A 群は非発作時に検査したものである。採血時間は絶食後、午前 9 時から 10 時の間で、約 5 分間の安静後に two-syringe method にて静脈採血し、直ちに検査を行った。

3. 成績

① 血小板粘着能 (platelet adhesion) について (**Fig. 1**)。

第 1 回目の検査では old MI 10 例中 6 例は control に比べて明らかに血小板粘着能が亢進していた。A 群 (●印) では 5 例中 4 例、B 群 (○印) では 5 例中 2 例にそれが認められ、A 群に血小板粘着能亢進がより著しい傾向を示した。しかも、6 例に行った 2 回目の検査でも、うち 3 例では尚高値を示していた。

② 血小板凝集能 (platelet aggregation) について (**Fig. 2, 3**)。

Fig. 2 は platelet aggregation の測定法を图示したものである¹³⁾。最大ピークの T_{max} から baseline の T_0 を減じた値を凝集率として表わし、曲線の角度を α とした。角度 α をみると第 1 回検査では old MI 全例において、

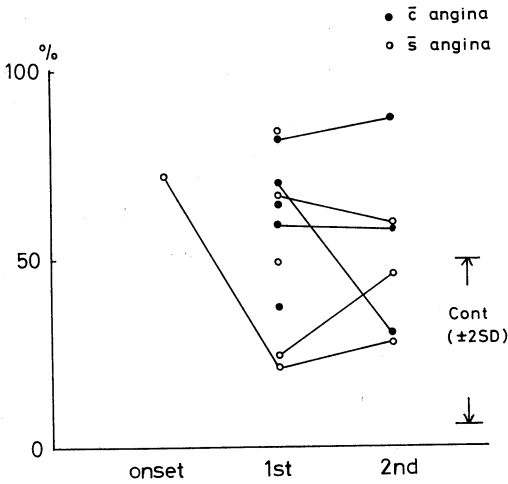


Fig. 1. The rate of platelet adhesion by Tanaka method examined after the onset of acute myocardial infarction (MI).
Cont=Control, SD=Standard Deviation.

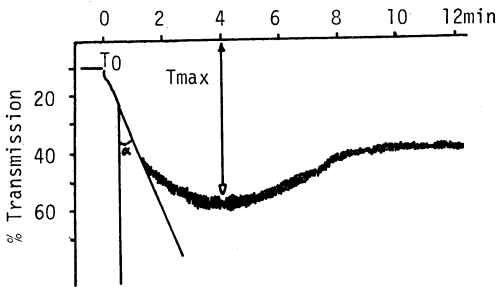


Fig. 2. The change of transmission by adding adenosine diphosphate in platelet rich plasma. The maximum change of transmission (Tmax) indicates the maximum rate of aggregation.
T₀=Starting point, α=The slope of the transmission curve (by the method of R. Gross et al.¹³).

control に比べて角度が小さく凝集速度が早いことがわかった。しかし第 2 回では control と差がなかった。

血小板凝集能については Fig. 3 に示すように、第 1 回検査では 1 μ Mole の ADP を使って凝集率をみた。old MI 10 例中 9 例で control に比べ、凝集能の亢進が認められた。A 群では全例が亢進し、B 群では 5 例中 4 例が亢進していた。第 2 回検査では 5 μ Mole の ADP を使

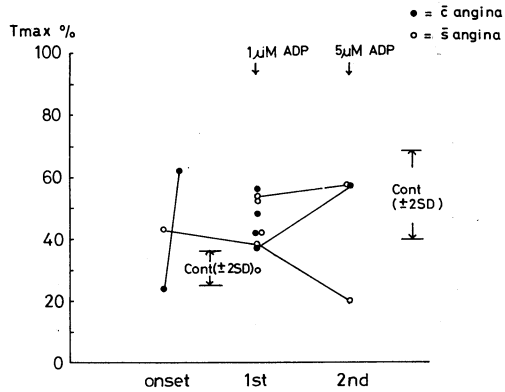


Fig. 3. The maximum rate of platelet aggregation (Tmax in Fig. 2.) examined after the onset of acute MI.

用したが亢進していた 3 例が正常値を示した。

③ Thromboelastogram について (Fig. 4).

最大振幅 M_a をプロットしたものであるが、第 1 回では M1 群 10 例中 5 例にその増大があった。これは reaction time, coagulation time がともに短縮の傾向があったことと一致していた。しかし A 群と B 群では差を認めなかった。第 2 回でも同様の傾向が得られた。

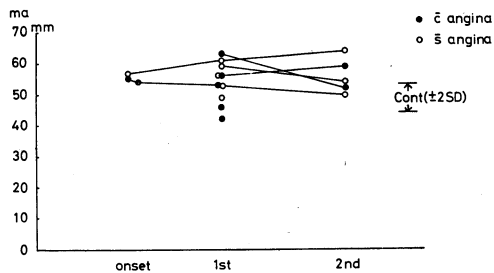


Fig. 4. The values at the maximum amplitude obtained from the thromboelastogram using whole blood after the onset of acute MI.
Ma=maximum amplitude.

④ fibrinogen の定量について (Fig. 5). control 群と old MI 群, A 群, B 群いずれも第 1 回, 第 2 回で差は認められなかった。

⑤ englobulin clot lysis rate について (Fig. 6).

180 分間で判定した成績であるが、old MI の

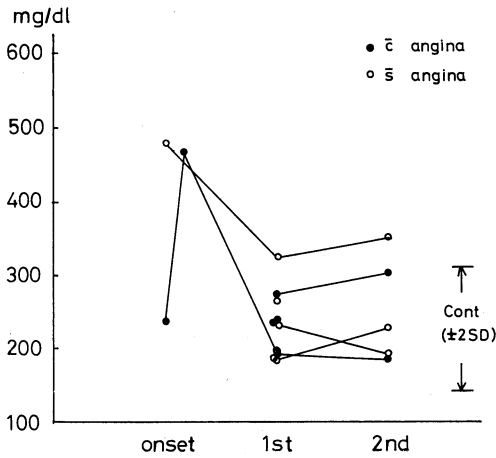


Fig. 5. The values of fibrinogen by thyrosine method examined after acute MI.

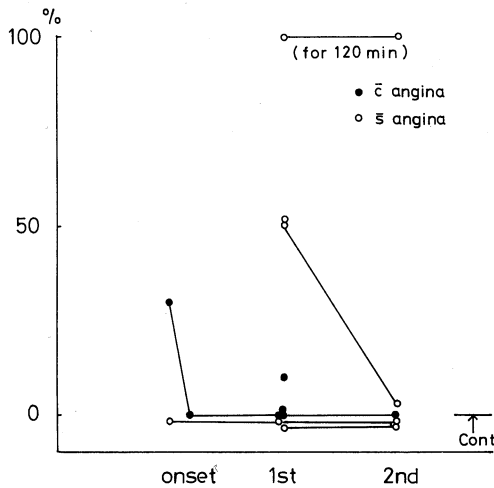


Fig. 6. The rate of euglobulin lysis observed for 180 minutes examined after acute MI.

4例が線溶亢進を示し、うち3例はB群であった。しかも線溶能の亢進を示した1例は図の上段に示すように120分ですでに100%溶解していた。第2回検査では、control群とold MI群、A群とB群ともに1例を除いてはいずれも差がなかった。しかし今回は clot が完全に溶解するまでは観察しえなかったので、線溶能の低下については判定しえない。

⑥ plasminogen の定量について。

とくに有意な変動は認められなかった。つぎに、old MI 群を狭心症の有無に2分し観察し

臨床データとの関連において両者の差の有無を検討した (Table 2 と 3)。A群ではB群に比べて発症時の合併症、Risk factor の種類が多い傾向を示した (Table 2)。また前者では心機図上の左室収縮時間 LVSTI にも異常例が多く、心尖拍動図上の Systolic bulge や Master 運動負荷陽性率が高く、左心機能低下がより強い傾向にあった (Table 3)。

Table 2. Clinical data in comparison of the groups with angina and without angina in old MI

CHF=Congestive heart failure

V. F.=Ventricular fibrillation

DM =Diabetes mellites

NYHA = The functional classification by New York Heart Association.

	c̄ angina	s̄ angina
No. of cases	5	5
Age	40 - 82 yo	36 - 78 yo
Complication at onset	4/5	1/5
	mild CHF 1 severe CHF 1 shock 1 V.F. 1	hypovolemic shock 1
Risk factor	4/5	3/5
	hyperlipidemia 2 heavy smoking 3 hypertension 2 previous MI 1 obesity 1	hyperlipidemia 1 DM 1 hypertension 1 previous MI 1 obesity 1
NYHA at discharge	I 1 II 3 III 1	I 2 II 2 III 1

Table 3. Mechanocardiographic data and exercise ECG in comparison of the groups with angina and without angina in old MI

	c̄ angina	s̄ angina
LVSTI	normal 1 mildly impaired 2 moderately 1 severely 1	normal 2 mildly impaired 2 moderately 1 severely 0
Bulge on ACG	4/5	1/5
S ₄ -G	4/5	3/5
PMDS	2/5	1/5
exercise ECG	negative 0 positive 4	3 0

MCG = mechanocardiography
LVSTI = Left ventricular systolic time index
PMDS = papillary muscle dysfunction

4. 考 察

① 虚血性心疾患における凝固線溶系について。

最近、冠動脈造影法が普及し、虚血性心疾患の病態は解剖学的により詳しく追及されてきている。さらに冠動脈血行再建術の出現により治療上、自覚症状の改善には著しいものがある¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし長期的予後を観察すると内科的治療か外科的治療かについての優劣は未解決である¹⁷⁾¹⁸⁾。心筋硬塞症の発症に最も重要な役割を果たしているのは冠動脈の狭窄という血管壁の異常であるが、それを基盤にして血流の変化、血液成分の変化がどの程度関与しているのかは不明である。松田らの報告⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹⁹⁾では、狭心症頻発時に血小板粘着能が亢進し、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、FDPが増加することから、凝血能および局所線溶能の亢進を想定した。彼らはまた心筋硬塞では発作直前に血小板粘着能が亢進し、凝血能も軽度に亢進、線溶能は正常であるという。さらに胸痛発作当日は血小板機能の減弱、凝血能の亢進、線溶能の亢進が認められ、consumption coagulopathyと類似していると述べている。硬塞2ないし4日後には線溶能が著しく抑制されているという。従って心筋硬塞の発生には局所の線溶能低下が促進的に作用する可能性があるとしている。また山崎¹⁰⁾らは心筋硬塞急性期に粘着性血小板の減少と血液凝固能の亢進を認め、血小板の凝固促進因子としての意義を指摘している。old MIや虚血性心疾患(IHD)については血小板粘着能に差ありとするもの、差なしとするもの両者あるが最近では差なしとする報告が多い。われわれの例では第1回検査では粘着能亢進を示していたが第2回では必ずしも亢進を示さなかったことは、2,3の示唆が、えられる。一つは病勢改善を意味すること。今一つはStormorken¹²⁾も指摘しているように日差変動であるかもしれないこと。さらに測定方法についても考慮する必要があることなどである。

凝集能についても亢進を示すものと、正常を示すもの両者があり一致した結論は得られていない。これについても測定器具、測定法の問題²⁰⁾があり検査法の確立が望まれる。われわれの例では添加したADPの濃度が第1回と第

2回で異なったため、変動が生じたのかもしれない。実際コントロールの正常値が濃度によりかなり異なっているからである。

その他、platelet survival timeの短縮¹⁰⁾、線溶能の低下⁹⁾²¹⁾²²⁾、凝血因子の亢進⁴⁾⁹⁾なども指摘されている。戸山²³⁾らはThromboelastogramによる血液凝固能の亢進、血小板粘着能の亢進、フィブリノーゲン量の増加を虚血性心疾患例で観察しているが心筋硬塞症の発生、再発作には何ら関係がなかったと否定的な結論を出している。われわれの例は少数例であり、経時的観察も頻回でないため、結論的なことはいえない。しかし6種類の検査のうちで、とくにA群に血小板粘着能、凝集能が異常を示したのが多かったことは興味深い。今回の結果が直接、生体内での現象を反映している訳ではないが、血流の早い部位血管壁にまず血小板が付着し、それが凝集することにより、血小板血栓が形成されるという血栓形成の初期の機序を考えると、冠動脈の粥状硬化のみられる血管壁に血小板が付着、凝集しやすいことは妥当な見解である。しかし血小板機能の亢進は、心筋硬塞後の一次的なものか、二次的なものかの鑑別は発作前後で経時的に観察しなければ困難である。われわれの例で臨床事項との関連についてみると、発作時合併症や心室瘤形成がA群では5例中4例にみられたことから血小板機能亢進は二次的である可能性もある。

② 測定上の問題

われわれの行った血小板粘着能は田中法であるが、glass beadsによるSalzmann法がより生体内に近いという利点があり一般には広く用いられている。凝集能についてもScreen filtration pressure methodが開発され²⁴⁾、これは半生体内法であるためaggregometerに比べ条件が一定になる²⁵⁾。その他にtime to time, day to day, seasonal variationについての問題を含め、生体内での凝固線溶系の動的バランス²⁶⁾がたえず調節されていることを考えねばならず、動脈硬化と凝固線溶系という広大な問題に直面する。また薬剤の影響²⁷⁾とくに β -blockerの血小板凝集抑制作用がみと

められており、その問題について、今後、臨床上の評価を含めて検討したい。

③ 今後の問題

ストレス、運動、食事摂取、カテコラミン²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾などにより、血液凝固、線溶系に異常が認められることから、今後は自律神経機能を含めた範囲で検索が必要であろう。また虚血性心疾患の早期診断、あるいは鑑別診断

に際して使用されている心房ペースングにより心筋代謝の変化と同時に冠静脈血中の凝固線溶系の検索を行うことにより、局所線溶を含めて、虚血性心疾患と血液凝固能について、多くの示唆が得られるものと期待する次第である。

(稿を終るにあたり、元川崎医大附属川崎病院内科荒川昌昭先生＝現京都府与謝海病院ならびに川崎病院中検血液部門の御協力を深く感謝致します。)

文 献

- 1) Spain, D. M. & Brades, V. A.: Sudden death from coronary heart disease, *Chest*, 58: 107—110, 1970.
- 2) 岡田了三: 心筋硬塞と冠状動脈血栓の関係, *最新医学*, 29: 20—25, 1974.
- 3) Haerem, J. W.: Platelet aggregates in intramyocardial vessels of patients dying suddenly and unexpectedly of coronary artery disease, *Atherosclerosis*, 15: 199—213, 1972.
- 4) 村上元孝, 松田 保: 血液凝固能からみた心筋硬塞の発症. *呼吸と循環*, 19: 25—31, 1971.
- 5) 村上元孝, 松田 保, 西野哲夫, 平丸三樹, 万見新太郎, 高瀬雅子: 心筋硬塞と血液凝固. *心臓*, 1: 1131—1140, 1969.
- 6) 松田 保, 万見新太郎: 冠疾患における血小板. 凝血線溶能, *日老医誌*, 8: 122—125, 1971.
- 7) Salky, N. & Dugdale, M.: Platelet abnormalities in ischemic heart disease, *Am. J. Cardiol.*, 32: 612—617, 1973.
- 8) Goldenfarb, P. B., Cathey, M. H., Zucker, S., Wilber, P. and Gorrigan, J. J.: Changes in the hemostatic mechanism after myocardial infarction, *Circulation*, 43: 538—546, 1971.
- 9) Seele, P. P., Weily, H. S., Davies, H. D. and Genton, E.: Platelet function studies in coronary artery disease, *Circulation*, 48: 1194—1200, 1973.
- 10) Yamazaki, H., Odakura, T., Takeuchi, K.: Adhesive platelet count and blood coagulability in myocardial infarction and cerebral thrombosis, *Thrombosis. Diathes. Haemorrh.*, 24: 450—459, 1970.
- 11) Sjögren, A., Böttiger, L. E., Biörck, G., Wahlberg, F. and Carlson, L. A.: Adenosine-diphosphate-induced platelet adhesiveness in patients with ischemic heart disease, *Acta. Med. Scand.*, 187: 89—94, 1970.
- 12) Stormorken, H.: Platelet adhesiveness in coronary heart disease, *Acta. Med. Scand.*, 188: 339—343, 1970.
- 13) Gross, R. & Renter, H. H.: Clinical and experimental experiences with antithrombotic substances, platelet adhesion and aggregation in thrombosis: countermeasures, F. K. Schttauer Verlag, Stuttgart and New York, 1970, p. 185—195.
- 14) Huchinson, J. E., Green, G. E., Mekhian, H. A., Gallozzi, E., Cameron, A. and Kemp, H. G.: Coronary bypass grafting in 476 patients consecutively operated on, *Chest*, 64: 706—710, 1973.
- 15) Cannon, D. S., Miller, D. C., Shumway, N. E., Fogarty, T. J., Daily, P. O., Hu, M., Brwn, B. and Harrison, D. C.: The long-term follow-up of patients undergoing saphenous vein bypass surgery, *Circulation*, 49: 77—85, 1974.
- 16) Najmi, M., Ushiyama, K., Blanco, G., Adam, A. and Segal, B. L.: Results of aortocoronary artery saphenous vein bypass surgery for ischemic heart disease, *Am. J. Cardiol.*, 33: 42—48,

1974.

- 17) McNeer, J. F., Starmer, C. F., Bartel, A. G., Behar, V. S., Kong, Y., Peter, R. H. and Rosati, R. A.: The nature of treatment selection in coronary artery disease: experience with medical and surgical treatment of a chronic disease, *Circulation*, 49: 606—614, 1974.
- 18) Aronow, W. S. and Stemmer, E. A.: Bypass graft surgery versus medical therapy of angina pectoris, *Am. J. of Cardiol.*, 33: 415—420, 1974.
- 19) 松田 保: Hypercoagulability と血栓. 血液と脈管, 1: 25—35, 1970.
- 20) 山崎博男, 佐野忠弘: 冠動脈疾患. 日本臨床, 32: 176—179, 1974.
- 21) Chakroborti, R., Fearnley, G. R., Hocking, E. D., Delitheos, A. and Clarke, G. M.: Fibrinolytic activity related to age in survivors of myocardial infarction, *Lancet*, March, 12: 573—574, 1966.
- 22) Rosing, D. R., Redwood, D. R., Brakman, P., Astrup, T. and Epstein, S. E.: Impairment of the diurnal fibrinolytic response in man, *Circulation*, 32, 752—758, 1973.
- 23) 戸山靖一, 鈴木恵子, 米田春毅, 森岡豊嗣: 心筋硬塞の発症と血液凝固能. 心臓, 4: 555—562, 1972.
- 24) Swnk, R. L.: Alteration of blood on storage: Measurement of adhesiveness of “aging” platelets and leucocytes and their removal by filtration, *New. Eng. J. Med.*, 265: 728—733, 1961.
- 25) 山崎博男, 沼野藤江: Screen filtration pressure (SFP) 法による血小板凝集の測定について. 臨床血液, 14: 43—49, 1973.
- 26) 松岡松三: 出血性素因と血栓症. 金原出版, 東京, 京都, 昭和 44 年, p. 9.
- 27) Hampton, J. R., Harrison, M. J. G., Honour, A. J. and Mitchell, J. R. A.: Platelet behaviour and drugs used in cardiovascular disease, *Circulation Res.*, 1: 101—107, 1967.
- 28) Haft, J. I. & Fani, K.: Stress and the induction of intravascular platelet aggregation in the heart, *Circulation*, 48: 164—169, 1973.
- 29) 佐野忠弘, 小林逸郎, 山崎博男, 島本多喜雄: ヒト血小板の粘着能, 凝集能に及ぼす adrenaline, 運動負荷の影響, 血液と脈管, 3: 1480, 1972.
- 30) 万見新太郎, 高瀬 雅, 松田 保, 村上元孝: 運動負荷ならびに Noradrenalin 負荷の血小板・凝血・線溶系におよぼす影響. 臨床血液, 12: 173, 1971.
- 31) Korsan-Bengsten, K., Wilhelmsen, L. and Tibblin, G.: Blood coagulation and fibrinolysis in relation to degree of physical activity during work and leisure time, *Act. Med. Scand.*, 193: 73—77, 1973.
- 32) 村上元孝: 脂肪負荷の凝血・線溶能に及ぼす影響. 日血会誌, 32: 30, 1969.
- 33) 松田 保: 蔗糖経口負荷の血小板粘着能・凝集能・線溶能に及ぼす影響. 血液と脈管, 2: 448, 1970.