

特 集

異型狭心症における凝固線溶系の日内変動

小川 久 雄*

心筋虚血は、一般に午前に生じやすく午後には生じにくい日内変動が認められるが、冠動脈攣縮により生じる異型狭心症の発作においては、その日内変動が顕著に現われる。すなわち、深夜から早朝にかけてピークを有する著明な日内変動が生じる¹⁾(図1)。また、その発症が冠動脈血栓により生じることが明らかにされている急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症に、冠動脈攣縮が関与するものがあることが知られている¹⁾。血栓形成には、血液凝固系の亢進および線溶系の低下が重要な要素と考えられる。著者らは、異型狭心症患者の凝固線溶系の日内変動について検討した。

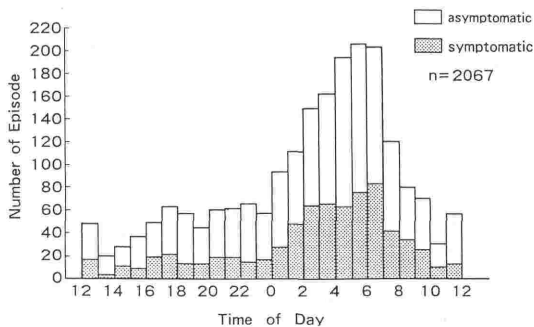


図1 異型狭心症患者71例の心筋虚血発作の日内変動

血液凝固系よりの検討

血液凝固系よりの検討では、thrombinによるfibrinogenの分解産物であるfibrinopeptide A (FPA)を用いて研究を行ってきた。FPAは生体内thrombin生成のもっとも鋭敏な指標であり、既に急性心筋梗塞でその上昇が確認され²⁾、続い

て不安定狭心症についても上昇していることが証明されてきた³⁾。つまり、FPAの上昇は冠動脈血栓の発生と何らかの関連を有していると考えられてきた。さらに、FPAの上昇はfibrinの生成が進行中であることを示唆するデータも得られている。即ち、急性心筋梗塞での血栓溶解療法後、抗凝固療法下でFPAレベルが上昇し続けている症例や再上昇してくる症例では、梗塞責任冠動脈の再閉塞の可能性が高いという報告がそれである⁴⁾。

著者らは、冠動脈の攣縮によって引き起こされることが知られている異型狭心症の発作と血漿FPAとの関係を調べた。その結果、冠攣縮の自然発作並びに過呼吸負荷試験で誘発される発作の前後で、血漿FPA値が有意に上昇することを明らかにした^{5,6)}。このことは冠攣縮により凝固カスケードの亢進が引き起こされ、冠攣縮から冠動脈血栓の形成ひいては急性心筋梗塞発症へと進展する可能性を示唆した。また、著者らは異型狭心症患者20名において、ホルター心電図検査施行下に血漿FPA値を4時間ごとに測定し、発作頻度と同様に深夜から早朝にかけて高値を示す明確な日内変動が存在することを証明した(図2)⁶⁾。さらに、著者らは心臓カテーテル検査時に冠静脈洞より採血を行い冠循環内の血漿FPA値の検討を行った。冠攣縮性狭心症患者15名と安定労作狭心症患者15名に対して、それぞれアセチルコリン投与および右心房ペースングを行い虚血発作を誘発し、冠動脈洞と大動脈から採血を行い両部位での血漿FPA値の較差の比較を行った。その結果、冠静脈洞-大動脈血漿FPA値較差は、安定労作狭心症患者ではペースングにより誘発される虚血発作前後で変化がみられなかったものの、冠攣縮性狭心症患者ではアセチルコリンで誘発された冠攣縮による虚血発作の前後で有意に上昇した。こ

*熊本大学循環器内科

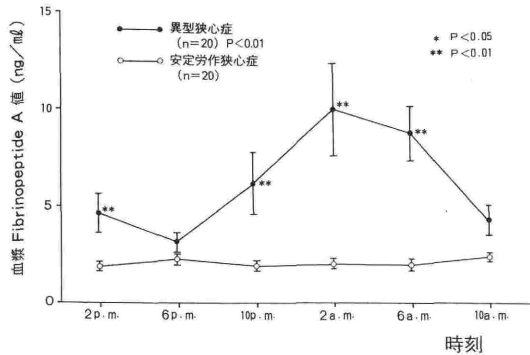


図2 血漿 Fibrinopeptide A 値の日内変動

このことから、冠攣縮時の血漿 FPA 値の上昇は主に冠循環内で生じることが明らかとなった⁷⁾。

線溶系よりの検討

冠動脈血栓の存在を検討するためには、生体内の血栓形成に対する防御機転である線溶系の面からの検討も必要である。線溶系の重要な要素は plasmin であり fibrin や thrombus を分解する。plasmin は tissue-plasminogen activator (t-PA) によって plasminogen から生成される。しかしながら、t-PA はその阻害物質である plasminogen activator inhibitor (PAI) により速やかに不活化される。このため、線溶能の発現は t-PA と PAI のバランスによって決まるが、PAI が全体の線溶活性を決定する、より重要な要素であることが知られている⁸⁾。すなわち、PAI 活性の上昇は線溶能の低下を、PAI 活性の低下は線溶能の亢進を意味する。著者らは、急性心筋梗塞の急性期において血漿 PAI 活性が上昇していることを示した。このことは、急性心筋梗塞の急性期では線溶能が低下していることを意味する。この血漿 PAI 活性の上昇は、約1ヶ月後の退院の時点においても、急性期より低下はするものの、対照群に比較し、なお上昇していた⁹⁾。さらに、不安定狭心症における血漿 PAI 活性についても検討を行い、不安定狭心症患者においては、安定労作狭心症患者や対照患者に比し、血漿 PAI 活性は有意に上昇していること、さらに、不安定狭心症患者をカルシウム拮抗剤や亜硝酸剤により治療を行い症状を安定化させると、血漿 PAI 活性は低下し、安定労作狭心症や対照患者のレベルになることも証明し

た¹⁰⁾。このように不安定狭心症においても線溶能の低下が認められ、また、治療により血漿 PAI 活性は正常レベルにまで低下することから、血漿 PAI 活性は不安定狭心症の病態とも密接に関係していることが示唆された。

著者らは、異型狭心症の発作と血漿 PAI 活性との関係を調べた。その結果、冠攣縮の自然発作並びに過呼吸負荷試験で誘発される発作の前後で、血漿 PAI 活性値が有意に上昇することを明らかにした^{11,12)}。さらに、著者らは、異型狭心症患者15名、安定労作狭心症患者12名、対照患者12名において、ホルター心電図検査施行下に血漿 PAI 活性を午前6時、午後2時、午後10時と8時間ごとに測定し、3群とも午前6時にピークを有する日内変動が存在したが、異型狭心症患者においてその日内変動は、最も顕著 (dynamic) であり、すなわち発作のピークの深夜から早朝後に最高値を示し、また各時点いずれにおいても、PAI 活性値は、異型狭心症患者群が他の2群に比し有意に高値であることを証明した¹²⁾ (図3)。

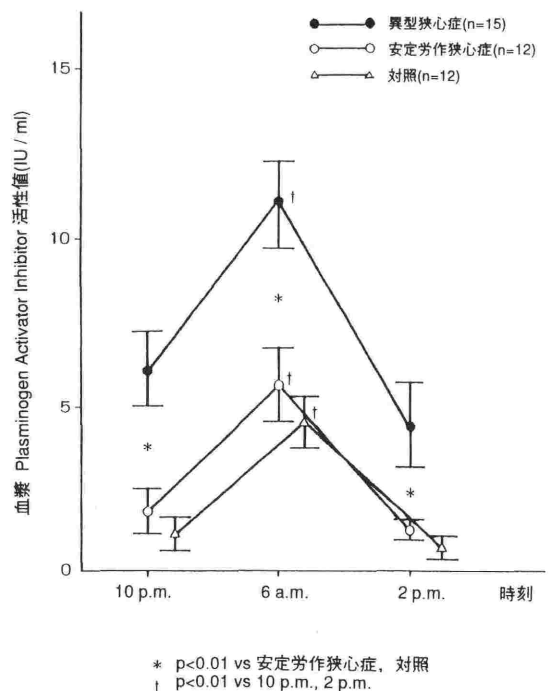


図3 血漿 Plasminogen Activator Inhibitor 活性値の日内変動

総 括

異型狭心症患者においては、冠攣縮による虚血発作が頻発する深夜から早朝において、thrombin生成ひいては冠動脈血栓が生じ易くなる一方、生じた血栓はPAI活性の上昇により溶解しにくい状態となることが示唆された。このことは、急性心筋梗塞や不安定狭心症と冠攣縮との関連を考慮する上で非常に興味深い。

文 献

- 1) Yasue H, et al : Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. A review. *Circ Res* 52(Suppl 1): 147-152, 1983
- 2) Eisenberg PR, et al : Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis. *Circulation* 71 : 912-918, 1985
- 3) Théroux P, et al : Fibrinopeptide A and platelet factor levels in unstable angina pectoris. *Circulation* 75 : 156-162, 1987
- 4) Rapold HJ, et al : Monitoring of fibrin generation during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 79:980-989, 1989
- 5) Oshima S, et al : Increased plasma fibrinopeptide A levels during attacks induced by hyperventilation in patients with coronary vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 14 : 150-154, 1989
- 6) Ogawa H, et al : Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation* 80:1617-1626, 1989
- 7) Oshima S, et al : Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 82:2222-2225, 1990
- 8) Eriksson E, et al : Determination of plasminogen activator inhibitor in plasma using t-PA and a chromogenic single-point poly-D-lysine stimulated assay. *Thromb Res* 50:91-101, 1988
- 9) Sakamoto T, et al : Association of patency of the infarct-related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 70 : 271-276, 1992
- 10) Masuda T, et al : Plasma plasminogen activator inhibitor activity and tissue plasminogen activator levels in patients with unstable angina and those with coronary spastic angina. *Am Heart J* 124 : 314-319, 1992
- 11) Misumi I, et al : Increased plasma plasminogen activator inhibitor activity after coronary spasm. *Int J Cardiol* 41 : 21-29, 1993
- 12) Masuda T, et al : Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J* 71 : 156-161, 1994