



## Clinical significance of plasminogen activator inhibitor activity in patients with exerciseinduced ischemia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂田, 和之 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1378">http://hdl.handle.net/10271/1378</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 101号	学位授与年月日	平成 3年 5月 7日
氏 名	坂 田 和 之		
論文題目	<p>Clinical significance of plasminogen activator inhibitor activity in patients with exerciseinduced ischemia  (労作性狭心症患者における plasminogen activator inhibitor activity の臨床的意義)</p>		

医学博士 坂田和之

## 論文題目

Clinical significance of plasminogen activator inhibitor activity in patients with exerciseinduced ischemia

(労作性狭心症患者における plasminogen activator inhibitor activity の臨床的意義)

## 論文の内容の要旨

### [はじめに]

急性心筋梗塞や不安定狭心症の発生因子として冠動脈内血栓形成が重視されている。最近、冠動脈疾患患者 (CAD) における線溶系の障害が報告され特に plasminogen activator inhibitor activity (PAI 活性) の増加が、冠動脈内血栓形成の重要な因子の一つと考えられている。しかし、CAD の労作性心筋虚血発作時の線溶系の変化については、ほとんど知られていない。今回我々は、運動負荷心筋シンチ像から得られた心筋虚血の程度及び冠動脈造影による CAD 重症度と線溶系物質との関係を検討した。

### [対象]

運動負荷タリウム心筋シンチ (Tl-201 ECT) を施行し、冠動脈造影で有意病変を認めた男性47例 (60 ± 1 歳; 平均 ± SE) 及び対照群として、正常 Tl-201 ECT 所見を呈し、冠危険因子のない男性20例 (55 ± 2 歳) である。

### [方法]

Tl-201 ECT; 10分間の床上安静後、肘静脈に留置針を挿入し採血をした後自転車エルゴメータによる symptom-limited 多段階運動負荷試験を行った。最大運動負荷時に採血後、 $^{201}\text{TlCl}_2\text{mCi}$  を静注し1分間同一負荷量で運動させた。Tl 像は、運動直後の初期像と4時間後の遅延像を撮影し、各領域を9領域に分割し各領域を0から3の visual uptake score (US) で示した。各領域の US が、初期像から遅延像で1以上増加し、同部位の washout rate が正常値の2SD 以下の時に一過性虚血と判定し、虚血の程度は、遅延像で増加した US の合計とした。虚血の程度は、遅延像の US の合計から初期像の US の合計を引いた  $\Delta$  US で示した。冠動脈造影; Sones 法または Judkins 法により施行した。病変血管は、右冠動脈、回施枝、後側壁枝、左前下行枝及び第一対角枝とした右冠動脈、回施枝、後側壁枝、左前下行枝及び第一対角枝とした。病変血管枝数は、American Heart Association 分類の75%以上をもつ上記血管数とし、CAD群を1枝病変24例と多枝病変23例の2群に分けた。線溶系物質の測定; tissue plasminogen activator antigen (t-PA) は、酵素免疫測定法により測定し、plasminogen activator activity は、plasminogen の活性化能を plasmin の特異的基質である S-2251 の水解による比色法にて測定した。PAI 活性も同様の方法で、即知濃度の t-PA を用い、その不活性化能より測定した。PAI-1 抗原は、高田らの方法により酵素免疫測定法により測定した。また同時に血中アドレナリンを high liquid chromatography assay で測定した。

### [結果]

- (1) 安静時における線溶系物質; 安静時では、PAI 活性は、CAD 群で  $76.6 \pm 4.4 \text{ U/ml}$  と、対照群の  $46.6 \pm 5.1 \text{ U/ml}$  に比し有意に高かったが ( $p < 0.01$ )、その他の線溶系物質には差を認めなかった。CAD の安静時 PAI 活性と  $\Delta$  US の間に有意な正相関を認めた ( $r = 0.47$ ,  $p < 0.01$ )。
- (2) CAD の運動負荷に対する線溶系の反応; 1枝病変群と多枝病変群との間には、冠危険因子、運動負荷時パラメーター及び血中アドレナリン値には差を認められなかった。しかし、 $\Delta$  US は1枝病変群が  $3.8 \pm 0.7$  に対し多枝病変群  $6.6 \pm 0.6$  と有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。線溶系物質では、運動による t-PA 放出量が、多枝病変群で  $0.2 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$  と1枝病変群の  $1.6 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$  に比し有意に低値であった ( $p < 0.01$ )。また、PAI 活性及び free PAI 抗原値は、1枝病変群に比し、多枝病変群で安静時及び最大運動負荷時共に有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。その他の線溶系物質には差を認めなかった。

### [考察]

CAD における PAI 活性の増加が知られているが、労作性狭心症患者では安静時より高い PAI 活性を有し、しかも PAI 活性は労作時心筋虚血の程度を反映していた。このように、PAI 活性は心筋虚血と密接な

関係にあることが示された。PAI 抗原は、t-PA 同様血管内皮細胞に存在していることより、PAI 活性の増加の機序の 1 つに、心筋虚血による内皮細胞の障害が考えられた。さらに多枝病変例が、1 枝病変例に比し安静時及び運動負荷時に PAI 活性が高く t-PA 放出量が少ないことより、t-PA 放出量の減少及び PAI 活性の増加に動脈硬化による内皮細胞の障害の関与も示唆された。PAI 活性の増加は、再梗塞例に認められることや血栓溶解療法後の再閉塞との関係が示唆されており、労作性狭心症患者において PAI 活性を測定することは、労作性狭心症の重症度及び治療効果を知る上で重要と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

急性心筋梗塞や不安定狭心症など冠動脈疾患(CAD)の病態として冠動脈内血栓形成が重視されているが、その血栓形成機序の一つとして線溶系の障害、特に plasminogen activator inhibitor(PAI活性)の増加が関与すると考えられている。しかし、CADの労作性心筋虚血発作時の線溶系の変化についてはほとんど知られていない。本論文は運動負荷によって心筋虚血を誘発し、虚血の程度を心筋シンチ像によって評価してスコア化するとともに CAD 重症度を冠動脈造影によって病変血管数を評価しこれらの所見と線溶系物質との関係を検討したものである。線溶系物質としては tissue plasminogen activator (t-PA) の antigen と activity, PAI の antigen と activity を測定した。

その結果 CAD 患者では従来の報告と同様 PAI 活性が増加していたが、今回の研究で運動負荷をかけると更に一層 PAI 活性は増加し、一方 t-PA 放出量が減少することがわかった。この傾向は運動負荷時の心虚血の程度が高度になるに従って、また障害血管が多枝に及ぶに従って有意な変化として現れた。その機序として心筋虚血による血管内皮細胞の障害や動脈硬化による内皮細胞の障害が t-PA 放出量の減少、PAI 活性の増加を招来するものと推論している。

本研究は CAD における線溶系の動態を明らかにしたもので、殊に PAI 活性の増加が心虚血と関連があることを明確にしたものである。近年 CAD の血栓溶解療法が広く行われているが本研究はその治療効果をあげる上で多大な示唆を与えるものと高く評価された。

なおこの研究に対して審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 加齢に伴う線溶系の変動について
2. 運動負荷時間の長短と PAI 活性の変動との関係について
3. CAD における PAI activity の上昇機序
4. 運動負荷による PAI activity の上昇機序
5. 心筋代謝と線溶の関係
6. 脳血栓や深部静脈血栓症など他の血栓性疾患における PAI activity の動態
7. 血管内皮細胞による線溶の制御機構

以上の試問に対する申請者の回答はおおむね適切であった。

以上の審査の結果、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	寺 尾 俊 彦		
	副査	教授	白 澤 春 之	副査	教授 原 田 幸 雄
	副査	講師	池 田 靖	副査	講師 中 辻 理 子