



# 急性心筋硬塞症における血漿フィブリノーゲン値の変動並びにその機序に関する研究

吉田, 睦

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1976-02-04

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0391

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000391>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| 氏名・本籍   | 吉 <sup>よし</sup> 田 <sup>だ</sup> 睦 <sup>むつみ</sup> (兵庫県) |
| 学位の種類   | 医学博士                                                  |
| 学位記番号   | 医博ろ第323号                                              |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当                                          |
| 学位授与の日付 | 昭和51年2月4日                                             |
| 学位論文題目  | 急性心筋硬塞症における血漿フィブリノーゲン値の変動<br>並びにその機序に関する研究            |

|      |                            |
|------|----------------------------|
| 審査委員 | 主査 教授 友松 達 弥               |
|      | 教授 岡 本 彰 祐      教授 山 口 延 男 |

## 論文内容の要旨

本邦でも近年急性心筋硬塞症の増加が注目されており、その予防、治療は緊急の問題とされている。本症の基礎病変である粥状硬化症の発生機序として、脂質代謝障害、内膜浮腫、壁血栓などが重視されている。

本症の発生に関して、冠動脈における血栓形成傾向の意義はきわめて重要とされ、したがって、血液学的もしくは凝血学的性状は以前より注目されているところである。

著者は急性心筋硬塞症における血漿フィブリノーゲン（以下Fbgと略）の動態並びにその意義と機序に関して臨床的並びに実験的研究を実施した。

### 方法及び結果

#### [1] 臨床的研究

急性心筋硬塞症患者29名35才～69才（平均54.8才）を対象としてFbgの変動を発症後経時的に観察するとともに、同時に測定した血清酵素値（CPK, GOT, LDH）、血沈値、白血球数、血清遊離脂肪酸などとFbg値の関連を検討した。

##### 1) 各測定値の経時的変動

Fbg値の発症当日平均 $219.0 \pm 26.9 \text{ mg/dl}$ であったが漸次増加し発作後5日で $513.8 \text{ mg/dl} \pm 24.2 \text{ mg/dl}$ と最高に達し、その後しだいに下降し、90日目では入院時の値に復した。

CPK, GOT, LDHは発症当日、それぞれ $269.1 \pm 72.3$ 単位、 $97.2 \pm 20.2$ 単位、 $1170.5 \pm 329.3$ 単位とすでに高値を示しており、CPK, GOTは発症後2日目でそれぞれ最高値 $304.9 \pm 48.6$ 単位、 $199.2 \pm 23.4$ 単位を示し、以後しだいに下降し、発症10日後に正常値に復した。LDHは発症後3日目で最高値 $1453.0 \pm 163.2$ 単位を示し20日後に正常値に復した。血清遊離脂肪酸及び白血球数は発症当

日すでにそれぞれ  $1242.6 \pm 186.4 \mu\text{Eq}/1$ ,  $12910 \pm 311$  と最高値を示していた。血沈値 (1 時間値) は発症当日平均  $11.7 \pm 2.4 \text{ mm}$  であったが漸次上昇し 8 日目に  $57.7 \pm 27.6 \text{ mm}$  の最高値に達し、しだいに下降し、発作 60 日後に  $13.1 \pm 7.6 \text{ mm}$  と前値に戻った。その他各種の測定値のうち、Fbg 値の変動は血沈値の変動と類似したパターンを示した。

## 2) Fbg 値とその他の測定値との関係

経過中に測定した CPK, GOT, LDH, 血沈値の各最高値と Fbg 値の最高値との間の関係並びに初診時における血清遊離脂肪酸値と Fbg 値の最高値との間の関係をそれぞれ検討した。

Fbg 値と CPK, GOT, LDH, 血沈値 (1 時間値) との間にはそれぞれ  $r = -0.324$ ,  $r = 0.514$ ,  $r = 0.384$ ,  $r = 0.555$  となり Fbg 値との間で GOT, LDH, 血沈値がそれぞれ正の相関を認めた ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

Fbg 値と初診時血清遊離脂肪酸との間には  $r = -0.200$  と有意の相関を認めなかった。

## [2] 実験的研究

急性心筋梗塞症における Fbg 値上昇の機序を検討する目的で特に本症において分泌亢進を認めるカテコールアミンの意義を重視する立場より以下の動物実験を実施した。

正常雄性家兎 22 羽を対象として、アドレナリン (以下 Ad と略す) 投与の Fbg 値に及ぼす影響を観察するため、Ad 投与後 24 時間にわたり経時的に Fbg 値を測定した。更に 16 羽の家兎にて  $\beta$ -交感受容体遮断剤 propranolol の前処置の Ad による Fbg 値変動に及ぼす効果を観察した。対照実験として、生理的食塩水投与の影響を観察すると共に propranolol 単独投与による Fbg 値に対する影響をも検討した。Ad 投与の観察は  $25 \text{ mcg}/\text{Kg}$  及び  $1 \text{ mcg}/\text{Kg}$  の両投与量について実施し、 $\beta$ -遮断剤の効果の観察もこれら両 Ad 投与量に対して、それぞれ  $2.5 \text{ mg}/\text{Kg}$ ,  $1.5 \text{ mg}/\text{Kg}$  の propranolol を用いて行った。Ad 投与実験においては Fbg 値と同様にヘマトクリット値、血漿蛋白量も測定した。なお上記の各測定は Ad 投与前、投与 6 時間、12 時間、24 時間後の各時点で行った。

### (1) Ad の Fbg 上昇作用

Ad  $25 \text{ mcg}/\text{Kg}$  投与後の Fbg 値は 6 時間後  $250 \pm 43 \text{ mg}/\text{dl}$ , 12 時間後  $295 \pm 58 \text{ mg}/\text{dl}$ , 24 時間後  $333 \pm 62 \text{ mg}/\text{dl}$  となり Ad 投与前の  $245 \pm 60 \text{ mg}/\text{dl}$  と比較して 12 時間、24 時間後では有意に増加していた ( $P < 0.001$ )。また、Ad  $1 \text{ mcg}/\text{Kg}$  投与でも 6 時間後は、 $230 \pm 55 \text{ mg}/\text{dl}$  と Ad 投与前値  $224 \pm 30 \text{ mg}/\text{dl}$  とほとんど変化をみなかったが 12 時間後、24 時間後ではそれぞれ  $269 \pm 54 \text{ mg}/\text{dl}$ ,  $295 \pm 62 \text{ mg}/\text{dl}$  と前値に比較して有意の増加を認めた ( $P < 0.05$ )。

### (2) Ad の Fbg 値上昇に及ぼす propranolol の影響

Ad  $25 \text{ mcg}/\text{Kg}$  投与群に対する propranolol の前処置は Ad 投与直前に  $2.5 \text{ mg}/\text{Kg}$  をあたえ更に、Ad 投与 6 時間、12 時間後に  $0.5 \text{ mg}/\text{Kg}$  投与することによって行った。

Fbg 値の変動は Ad 投与後 6 時間  $258 \pm 37 \text{ mg}/\text{dl}$ , 12 時間  $268 \pm 44 \text{ mg}/\text{dl}$ , 24 時間  $307 \pm 74 \text{ mg}/\text{dl}$  と投与前値  $258 \pm 39 \text{ mg}/\text{dl}$  と比較してほとんど変化を示さなかった。一方 Ad  $1 \text{ mcg}/\text{Kg}$  投与群では  $1.5 \text{ mg}/\text{Kg}$  の propranolol で前処置をほどこした。その場合、Fbg 値の変動は Ad 投与前  $247 \pm 29 \text{ mg}/\text{dl}$ , Ad 投与後 6 時間  $246 \pm 28 \text{ mg}/\text{dl}$ , 12 時間  $253 \pm 30 \text{ mg}/\text{dl}$ , 24 時

間  $254 \pm 28 \text{ mg/dl}$  とほとんど変動をみとめなかった。

以上のごとく、propranolol 前処置をほどこすことにより Ad による Fbg 値上昇作用は明らかに抑制されるのをみとめた。

### (3) 生理的食塩水投与による Fbg 値に及ぼす影響

対照実験として生理的食塩水  $5 \text{ ml}$  静注による Fbg 値への変動をみたところ、前値  $224 \pm 31 \text{ mg/dl}$  6 時間後  $226 \pm 32 \text{ mg/dl}$ 、12 時間後  $235 \pm 39 \text{ mg/dl}$ 、24 時間後  $237 \pm 40 \text{ mg/dl}$  と前値とくらべて有意差をみとめなかった。

### (4) propranolol 単独投与の Fbg 値に及ぼす影響

propranolol  $11.5 \text{ mg/Kg}$  投与による Fbg 値の変動は前値  $226 \pm 28 \text{ mg/dl}$ 、6 時間後  $232 \pm 18 \text{ mg/dl}$ 、12 時間後  $226 \pm 23 \text{ mg/dl}$ 、24 時間後  $244 \pm 28 \text{ mg/dl}$  と前値と比較して有意の変動を示さなかった。即ち、 $\beta$ -遮断剤自体は Fbg 値に影響を及ぼさなかった。

### (5) Ad 投与の血漿蛋白量及びヘマトクリット値に及ぼす影響

Ad  $2.5 \text{ mcg/Kg}$  投与後の変動をみたところ両値とも有意の変動をみなかった。

## 考 察

急性心筋硬塞症の発症に関する要因として血栓形成傾向を助長する血液学的性状の変化が重視される。本症における血漿フィブリノーゲンの上昇することに関してはすでに報告されている。今回著者のおこなった成績では Fbg 値は発症後上昇し、5 日後  $513.8 \pm 24.2 \text{ mg/dl}$  と最高に達し、以後漸次低下して 90 日を要して正常に復すのが認められた。その変動パターンは同時に観察した諸血清酵素とはことなった変動を示し、血沈値と類似する変動を示した。このように、Fbg が急性心筋硬塞症の発症後に著明に上昇を示すことは血栓形成傾向を助長し、硬塞病変の進展もしくは再発になんらかの影響を及ぼす可能性を推測させる。一方、Fbg 値と各血清酵素のそれぞれの最高値どおしを検討したところ GOT、LDH と Fbg 値との間には有意の相関を認めた。このことより Fbg は心筋硬塞症の程度もしくは広さを反映し、したがって本症の重症度判定に対する有用性を示唆するものと考えられる。

急性心筋硬塞症における Fbg 値の上昇機序に関してはこれまで明確にされていない。著者は急性心筋硬塞症の発症に伴いカテコールアミンが著明に増大することに着目し、このことと Fbg 上昇との関係を追求すべく動物実験をおこなった。正常家兎に Ad を投与すると Fbg 値は著明に上昇し、 $\beta$ -遮断剤 propranolol で前処置をほどこしたのち Ad を投与すると Fbg 値の上昇は明らかに抑制された。このように Fbg 値の上昇が Ad 投与によって発現し  $\beta$ -遮断剤の前処置により阻止されることより Ad の Fbg 上昇作用は  $\beta$ -受容体を介しておこるものと考えられる。このことより、更に Cyclic AMP 系の関与することも推測されるがこれは今後検討されるべきものと言えよう。

Ad の Fbg 上昇の機序については、Ad によるフィブリノーゲン合成若くは放出の促進あるいはフィブリノーゲンの消費ないしは分解の亢進の両機序のあづかる可能性が考えられる。フィブリノーゲン合成は主として肝臓でおこなわれると考えられているが本症の場合その合成を促進する要因としてカテコールアミンの関与が考えられる。これに関しては Ad による組織損傷のあづかる可能性も推測されるが著者の成績で少量の Ad 投与でも大量の Ad 投与時とほとんど同程度に Fbg 値を上昇させる点より組織損傷によることは一応否定しうる

ものと考えたい。一方、カテコールアミンにより高遊離脂肪酸の惹起されることは明らかにされており、血中遊離脂肪酸の上昇が肝臓におけるフィブリノーゲン合成の促進にあづかることも推測されるが、著者の急性心筋硬塞症患者における臨床観察ではFbg値と血清遊離脂肪酸とは相関が認められなかった。

以上、急性心筋硬塞症におけるFbgの変動の意義並びに機序に関して臨床的並びに実験的観察の成績を報告するとともに考察を加えた。

## 結 語

急性心筋硬塞症におけるFbg値の変動を臨床的に観察すると共にその機序に関し、特に、カテコールアミンの意義を重視する立場より動物実験を実施し次の結果を得た。

- 1) Fbg値は心筋硬塞発症後はほぼ5日で最高値に達し、約90日間で正常に復した。
  - 2) 急性心筋硬塞患者におけるFbg値は血沈値と類似するパターンを示した。また、Fbg値とGOT、LDH、血沈値との間にそれぞれ有意の正相関を認めた。
  - 3) 家兎においてはFbg値はAd投与によって上昇を示し、その12時間、24時間後の上昇は生理的食塩水投与対照群と比較して有意であった。
  - 4) AdによるFbgの上昇は $\beta$ -遮断剤propranololの前処置によって抑制された。
- 以上の結果より、急性心筋硬塞症では発症初期の顕著なカテコールアミン分泌増加に伴い、その $\beta$ -受容体作用を介してFbg値が上昇すると推測される。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### I

急性心筋硬塞の発症に冠動脈における血栓形成の意義はさきわめて重要である。著者は急性心筋硬塞における血漿フィブリノーゲン(Fbg)の動態とその機序に関して臨床的並びに実験的研究を行った。

急性心筋硬塞29例についてFbgの変動を経時的に追跡すると共に血清酵素値、血沈値、白血球数、血清遊離脂酸との関連を見たところ、Fbgは発症当日 $219\text{ mg/dl}$ で5日目に最高値 $513.8\text{ mg/dl}$ に達し90日後は入院時に戻った。CPK、GOT、LDHは発病第2～3日で最高値に達し、血清遊離脂酸、白血球は発症当日にすでに高値をとり、血沈値(1時間値)は8日目に最高値、60日後に正常値に戻った。Fbgの変動は血沈に類似し、最高値はGOT、LDH、血沈値と相関し、予後に関する意義が示唆された。心筋硬塞急性期のFbgの変動の機序としてカテコールアミンとの関係を追究した。すなわち家兎を用いてアドレナリン $25\text{ mcg/Kg}$ 及び $1\text{ mcg/Kg}$ を投与して血漿Fbgの変動を見ると両群とも6時間後及12時間後に有意の増加を示した。又投与量により差も認めた。これに対してpropranololをアドレナリン $25\text{ mcg/Kg}$ に対しては $2.5\text{ mg/Kg}$ 、アドレナリン $1\text{ mcg/Kg}$ に対しては $1.5\text{ mg/Kg}$ を以て前処置するとアドレナリンによりFbgに対する効果は殆んど完全に阻止された。血漿Fbgは生理的食塩水、又propranolol単独では有意の変動を示さなかった。以上の成績から心筋硬塞の急性期にFbgが高値をとり血清酵素値、血沈値と相関して、Fbgが心筋硬塞の傷害範囲を示唆すると共に、Fbgが交感神経活動によって $\beta$ 受容体を介してコントロールされていることを明かにした。

本研究は急性心筋硬塞におけるフィブリノーゲン動態を明かにし交感神経 $\beta$ 受容体によってコントロールさ

れていることを解明したものであって、急性心筋硬塞について従来行われなかった方面の研究であって本症の予後、治療上に重要な知見を加えたものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。