



Title	狭心症患者の血中トロンボキサンB2変動とその意義について
Author(s)	葛谷, 恒彦
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33527">https://hdl.handle.net/11094/33527</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	葛谷恒彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5803 号
学位授与の日付	昭和57年10月6日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	狭心症患者の血中トロンボキサンB <sub>2</sub> 変動とその意義について
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 川島 康生 教授 吉田 博

### 論文内容の要旨

#### [目的]

虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）の発生進展においては、動脈硬化性冠動脈壁変化に加えて、血管壁緊張の異常（収縮）や血小板活性化（血小板凝集）などの機能的要因が重要な役割をはたす。この際、血小板由来の血管攻撃因子（トロンボキサンA<sub>2</sub>：TXA<sub>2</sub>）や血管壁由来の血管防禦因子（プロスタサイクリン：PGI<sub>2</sub>）の生成過不足が主要病態因子として作用することが推察される。しかしながら、これらプロスタノイドの生成・分解は極めて速やかで、実際に臨床病態においてかかる代謝変化が存在するか否かは不明であった。そこで、冠動脈疾患における TXA<sub>2</sub> の病態生理学的意義を明らかにする目的で、この代謝物質 TXB<sub>2</sub> の冠循環及び末梢循環での変動を狭心症患者において追跡した。

#### [方法ならびに成績]

1. 冠動脈造影（CAG）にて病変の明らかな狭心症患者30例（労作狭心症（EA）18例、異型狭心症（VA）12例；年令41-69才：平均56才）及び対照（N）として健常志願者20例、CAG 無所見 4 例（年令25-40才：平均30才）を選んだ。末梢血は前腕静脈より、さらに心房ペーシングないしエルゴノビン負荷施行時にはバルサルバ洞（冠動脈入口部）、冠静脈洞より同時にカテーテル採血した。採血後直ちに EDTA、インドメサシン処理下に血漿分離し、酸性化の後、酢酸エチル抽出を行い、 TXB<sub>2</sub> のラジオイムノアッセイに供した。

2. TXB<sub>2</sub> のラジオイムノアッセイは Fitzpatrick らの変法にて行った。<sup>[3]H</sup> TXB<sub>2</sub> は <sup>[3]H</sup> アラキドン酸を羊精のう腺ろ胞、ウマ血小板小胞体分画と反応させることにより生合成し、薄層クロマトグラフィーにて分離精製した。TXB<sub>2</sub> 標準液あるいは血漿抽出物検体に <sup>[3]H</sup> TXB<sub>2</sub> および TXB<sub>2</sub> 抗血

清を加え、反応後デキストラン炭末で非結合TXB<sub>2</sub>を分離し、上清中の抗原抗体複合体の放射活性を液体シンチレーションにてカウントすることにより TXB<sub>2</sub>量を測定した。本法により血漿試料において TXB<sub>2</sub> 10 pg/ml より精度よく測定可能となった。

3. 末梢静脈での血漿TXB<sub>2</sub>値はN群において 254±89 pg/ml (平均値±SD) を示した。同一個人におけるTXB<sub>2</sub>値の日内・日差変動は軽微であった。狭心症患者の非発作時安静時 TXB<sub>2</sub> 値は各々 EA 群 505 ± 178 pg/ml, VA 群 802 ± 249 pg/ml と有意に高値を示した。

4. EA群に心房ペーシングを実施し、心筋虚血(狭心発作)誘発下に、冠循環血 TXB<sub>2</sub> 流出量 [冠静脈・動脈 TXB<sub>2</sub> 濃度較差 × 冠血流量 (熱希釈法)] の変化をもとめたところ、10例中 6 例において、心筋虚血誘発とともに、TXB<sub>2</sub> 流出量は増大した。TXB<sub>2</sub> 流出量の平均値は N 群 (n = 4), 負荷前 (-1.0 ± 5.0 ng/min), 負荷後 (-1.5 ± 10.9 ng/min) と変化を認めないのでに対して、EA 群 (n = 10) では -2.3 ± 14.8 ng/min から 34.7 ± 50.6 ng/min と有意 (p < 0.01) に増加した。

5. 異型狭心症 5 例において、自然発作、エルゴノビンなど発作誘発時、主幹冠動脈の強度の痙攣(冠動脈造影)あるいは冠血流量の減少を認めるとともに冠循環血中 TXB<sub>2</sub> は著増した。VA群では、TXB<sub>2</sub> の増加は冠動脈血とともに併行して認められ、2 例では狭心発作出現に先行して明らかに大動脈血中 TXB<sub>2</sub> が増加した。

#### [総括]

1. 活性型プロスタノイドTXA<sub>2</sub>の安定代謝物質 TXB<sub>2</sub> のラジオイムノアッセイを臨床応用することにより、病態因子としての TXA<sub>2</sub> の血中活性を定量化した。本法にて健常人血漿において 254 ± 89 pg/ml の TXB<sub>2</sub> を検出した。

2. 狹心症患者の末梢並びに冠循環血中 TXB<sub>2</sub> は有意に高値を示し、狭心発作に際して冠循環血中 TXB<sub>2</sub> 産生増大を示す例が多数観察された。狭心発作中の冠循環 TXB<sub>2</sub> 動態は EA 群、VA 群では異なり、EA では心筋虚血に伴って冠循環血中に TXB<sub>2</sub> が産生放出されるのに対し、VA では冠動脈痙攣発作に先行して、動脈血 TXB<sub>2</sub> が一過性に著増する傾向を示した。

3. 以上より、血小板における TXA<sub>2</sub> 産生亢進が、血小板凝集や血管痙攣と関連して冠不全増悪を惹起しえることが示唆される。

#### 論文の審査結果の要旨

血管痙攣、血栓形成などの血管病発生・進展に際しては、血小板に由来する新しいプロスタグランディン：トロンボキサン A<sub>2</sub> の果す役割が基礎的研究から注目されている。

本研究は、その代謝物質トロンボキサン B<sub>2</sub> のラジオイムノアッセイによる血中定量を独自に開発し、その血中変動を狭心症患者において追跡することにより、冠動脈疾患の病態進展に関わるトロンボキサン A<sub>2</sub> の意義を明らかにしたものである。冠動脈疾患の治療・予防対策に資する点、臨床的意義は深く、また独創性も高い。