

凝固・線溶系の制御と心血管イベント

坂本 知浩 小川 久雄

要 旨：虚血性心疾患，とりわけ急性冠症候群の発症には冠動脈プラークの破綻とそれに続く冠血栓の形成が深く関与していることは広く知られている事実である。

冠動脈血栓の形成において，血管損傷やプラークの破綻により血液凝固の開始因子である組織因子(TF)が血流に曝され，凝固カスケードが活性化される。一方，プラークの破綻により内膜下のコラーゲンが血流に曝され，流血中の血小板がこれに粘着し白色血栓が形成される。そこに次々に新しい血小板が接着し，さらに凝固カスケードが促進され，フィブリンを巻き込んだより強固な赤色血栓が形成される。フィブリンは線溶系の主体であるプラスミンによって分解されるが，前駆物質であるプラスミノゲンからプラスミンに変換する酵素がt-PAである。t-PAにはその特異的な阻害物質であるPAI-1が存在し，その反応の迅速性から実質上の線溶系のコントローラーとして知られている。すなわち冠動脈内に形成された血栓が成長を続け，心筋を壊死せしめるのに十分な時間，完全閉塞を維持できるかどうかはこのPAI活性に大きく依存していると考えられる。

凝固の開始因子としてのTF，血栓の構成成分としての血小板，線溶系のコントローラーであるPAI-1，これら血栓を取り巻くプレーヤーたちの動態を観察することで，急性冠症候群の病態を詳細に把握することが可能になる。とりわけ急性心筋梗塞急性期の冠動脈の開存性や，虚血性心疾患の予後に深く関与しているPAI-1をコントロールすることで，より有効な虚血性心疾患の治療が可能になると考えられる。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 167-171)

Key words: Activated protein C (APC), Fibrinopeptide A (FPA), Plasminogen activator inhibitor (PAI), Tissue factor (TF)

序 言

冠動脈プラークの破綻と，それに続く冠血栓の形成によって生じる急性心筋梗塞，不安定狭心症，虚血性突然死は，それぞれ同じベクトルを有する疾患群として，急性冠症候群と呼ばれている。血管内における血流の維持と血栓形成には「血管壁」，「血小板を含む血液成分」，「血流」の3大要素が関与しており，それらは互いに密接な関係を持っていると19世紀に活躍した「病理学者の父」，ウィルヒョウ(Rudolf C. Virchow: 1821～1902)は提唱した。彼のこのコンセプトは150年近く経った現代においても少しも古びることなく，われわれはその考えを容易に受け入れることができる。ウィルヒョウの3要素は，現代のわれわれの知識に照らし合わせると，「血管壁」は血管内皮，「血小板を含む血液成分」は血小板・血液凝固線溶系，「血流」は器質的冠動

脈狭窄やダイナミックな冠動脈狭窄である冠攣縮と言え換えることができる。そしてウィルヒョウの言葉どおり，これらの因子はそれぞれが互いに影響し合い複雑な相互関係を呈している。

本稿では，それらの中から，器質的冠動脈狭窄および冠攣縮と凝固系，心筋梗塞急性期の冠動脈病変形態と線溶系との関連を中心に解説を行う。

血栓形成と外因系血液凝固

血栓の形成においては，外因系の凝固反応が大きな役割を果たす。外因系の凝固は，組織因子(tissue factor: TF)が血漿中の凝固第VII因子の補因子として働くことで開始される。TFは血管壁が破綻したり，内皮細胞が刺激を受けることで，その表面に生成される。TF-VII因子複合体から始まった凝固カスケードは，最終的にフィブリンの形成に至り，安定血栓の構成因子

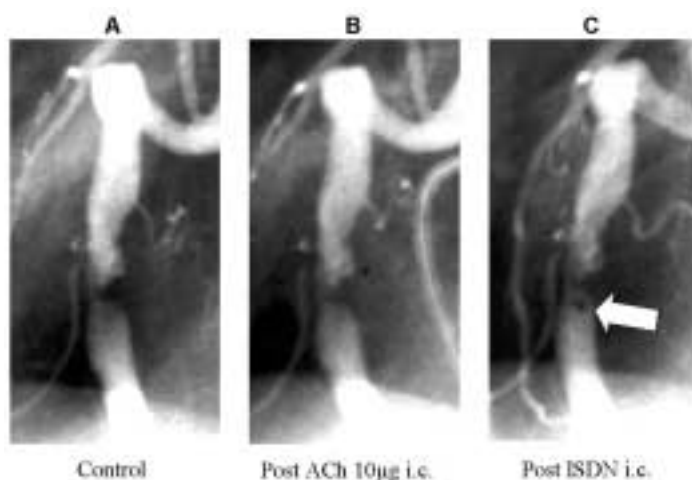


Figure 1 Coronary artery thrombus formation after coronary spasm induced by intracoronary injection of acetylcholine to the right coronary artery. White arrow on panel C indicates the thrombus.
ACh: acetylcholine; i.c.: intracoronary injection; ISDN: isosorbide dinitrate

となる。その凝固カスケードの最終段階においてフィブリノーゲンにトロンビンが作用すると同時に、フィブリノペプチドA (fibrinopeptide A : FPA)が遊離し、フィブリンモノマーが生成される。すなわち外因系凝固活性のモニターにおいては、TFレベルによってそのインプットの、FPAによってアウトプットの情報を得ることができる。

急性冠症候群と凝固系マーカー

急性冠症候群患者にアテレクトミーを行い、得られた冠動脈プラーク組織を、免疫組織化学染色にて観察すると、その病変部には安定狭心症に比較しマクロファージが多く集積しており、その表面にはTFが多く発現している¹⁾。このTF陽性マクロファージの存在が、冠動脈病変局所のフィブリン析出に深く関与していることが示唆される。また不安定狭心症例では、TFレベルは局所の動脈硬化巣だけではなく、末梢循環血液中においても上昇しており²⁾、急性冠症候群では凝固の開始段階において、全身レベルで凝固活性が亢進している。

冠攣縮と血液凝固系

日本人の虚血性心疾患の病因に深く関与している冠攣縮と血液凝固活性に関して、心臓カテーテル検査中にアセチルコリンを冠動脈内に投与し、冠攣縮を誘発することにより検討を行った。血液凝固のアウトプットを反映

するFPAの血中レベルを、大動脈と冠状静脈洞から同時に採血を行い比較すると、誘発された冠攣縮による虚血の後では、冠循環中の凝固活性が亢進していたのに対して、器質的狭窄を有する症例において、心臓ペースキングによって誘発された虚血の後では、FPAレベルは変化しなかった³⁾。すなわち、冠攣縮により冠動脈内血栓が生成する可能性が示唆される。実際にわれわれは、冠動脈造影にて冠攣縮誘発直後に冠動脈内に血栓が生じた症例を経験した (Fig. 1)。

線溶系の活性化および抑制機構

血栓を処理する生体のシステム、線溶系の主体はプラスミンであるが、プラスミンはその前駆体であるプラスミノゲンから、組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue-type plasminogen activator : t-PA)の作用によって作られる。線溶系には、生体に必要な止血血栓までもが処理されてしまわないよう、いくつかの制御システムが存在するが、その中でも最も有意なのがプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor : PAI)によるコントロールである。PAI、とりわけt-PAの特異的な阻害物質であるtype-1 PAI (PAI-1)は、その反応の速度とt-PAとの親和性から、実質上、線溶系をコントロールしている物質として知られている (Fig. 2)。すなわちPAI活性が亢進するとt-PAの作用が低下し、プラスミンの生成が低下し、線溶能は低下する。PAI活性が低い症例では、逆に線溶能は亢進しており、血管内の血栓は容易に処理される。

心筋梗塞の病態と線溶系

急性心筋梗塞患者におけるPAI活性を調べてみると、心筋梗塞急性期ではPAI活性は著明に上昇していた。また急性期だけではなく、発症から2, 3週経過した退院の時点においても、PAI活性の上昇は持続していた (Fig. 3)⁴⁾。

急性心筋梗塞症例に緊急で冠動脈造影を施行すると、20ないし25%の症例で、冠動脈の血流が再開している症例に遭遇する。このようないわゆる自然再開通例のPAI活性を測定すると、PAI活性はむしろコント

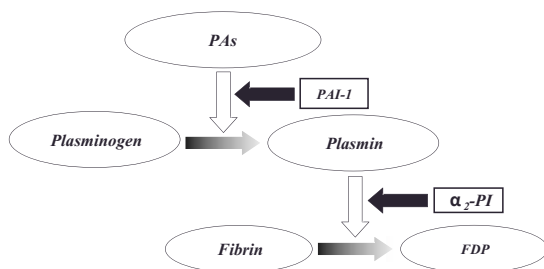


Figure 2 Schematic summarization of the fibrinolytic system. Black arrows: inhibition; white arrows: promotion; α_2 -PI: α_2 plasmin inhibitor; FDP: fibrin degradation products; PAs: plasminogen activators such as tissue-type plasminogen activator or urokinase; PAI-1: type-1 plasminogen activator inhibitor

ロールと比較して低下していた(**Fig. 4**)⁴⁾。これらの症例では、線溶活性が亢進していることを意味しており、いったんは冠動脈内に生じた血栓によって冠血流が途絶えたものの、活性化した線溶系の存在により、血栓が処理された可能性が示唆される。このような症例では、梗塞サイズは限定される可能性があり、これにより急性心筋梗塞の予後は改善することが予想される。

急性心筋梗塞に血栓溶解療法を行うと、数時間で再び血栓性に冠動脈が閉塞する症例がある。血栓溶解療法後にPAI活性を経時的に測定すると、血栓溶解療法後4時間でPAI活性はt-PA投与前値の2倍以上に上昇し、24時間はコントロールに対して有意に高値をとる(**Fig. 5**)⁵⁾。このことは血栓溶解療法後数時間を経過すると、むしろ血栓が処理されにくくなることを意味しており、t-PA投与後の血栓性閉塞の原因の一つと考えられ、この時間帯のPAI活性の上昇をいかに抑えるかが、急性心筋梗塞の予後を改善させる一つのポイントとなると考えられる。

PAI活性と冠動脈疾患患者の予後

PAI活性が患者の長期予後にどのような影響を及ぼすかについて、249例の慢性心筋虚血症例(冠攣縮性狭心症、器質性狭心症、陳旧性心筋梗塞など)を9年間フォローした成績では、PAI活性が8.4 IU/L以上の症例は8.4未満の症例に比し、心血管イベントの発症は有意に増加していた(**Fig. 6**)⁶⁾。さらにこのPAI活性上昇の影響は、糖尿病合併の影響をも上回っていた。心筋梗塞などの急性心筋虚血だけでなく、慢性心筋虚血にお

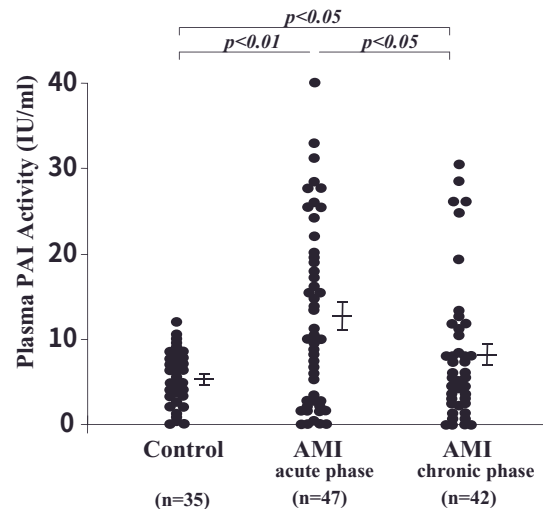


Figure 3 Plasma PAI activity in patients with acute myocardial infarction on admission and at the time of discharge. AMI: acute myocardial infarction

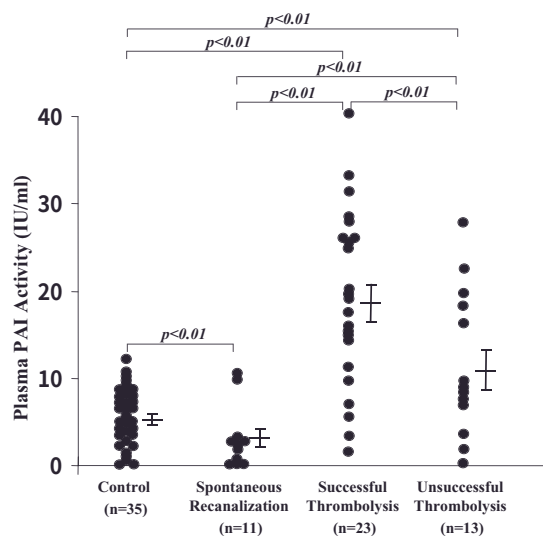


Figure 4 Plasma PAI activity in patients with acute myocardial infarction of each coronary angiography finding. AMI: acute myocardial infarction

いてもPAI活性を低く保つことで、予後を改善させる可能性が示唆される。

PAI活性コントロールの可能性

PAI活性を低く保つことが、急性、慢性を問わず虚血性心疾患の予後を改善させることから、PAI活性の上昇

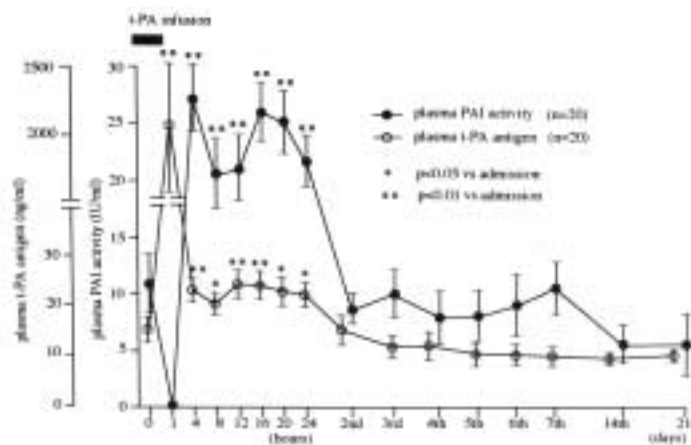


Figure 5 Time course of plasma PAI activity and t-PA antigen in patients with acute myocardial infarction after thrombolysis with recombinant t-PA. PAI: plasminogen activator inhibitor; t-PA: tissue-type plasminogen activator

を抑えることがこれらの疾患の治療の成否を左右すると考えられる。急性心筋梗塞の再灌流療法において、バルーンカテーテルによる血管形成術を用いると、PAI活性の上昇は有意に抑えられることが知られている⁵⁾。また血栓溶解剤に血中半減期の長い遺伝子組み換え型のt-PAを用いることでも、PAI活性の上昇を抑えることができる⁶⁾。これらの再灌流手段を用いることで、急性心筋梗塞の予後を改善させる可能性がある。

現在、急性心筋梗塞の血栓溶解療法の併用薬としてはヘパリンの使用が一般的である。ヘパリンの代わりにイヌの冠動脈血栓モデルにて、ヘパリンよりも血栓性の際閉塞予防に優れていることが証明されている抗凝固薬、活性型プロテインC(activated protein C: APC)⁷⁾を用いて検討を行った。活性型凝固第V、第VIII因子を阻害することで抗凝固活性を有するAPCは、培養細胞の実験でPAI活性を低下させる作用をも有することが知られている。**Fig. 7**に示すとおり、APCは臨床例においてもPAI活性の上昇を抑制し、血栓溶解療法後の併用薬として有用であると考えられた。

一方、慢性心筋虚血におけるPAI活性低下への介入の可能性についてであるが、血清中性脂肪レベルはPAI活性と強く相関することが知られている。すなわち中性脂肪を低下させるフィブラート系の高脂血症用薬や一部のスタチンの使用により、PAI活性を長期にわたり低下させることが可能となると考えられる。

結 語

冠動脈血栓に由来する急性冠症候群の発症には、血

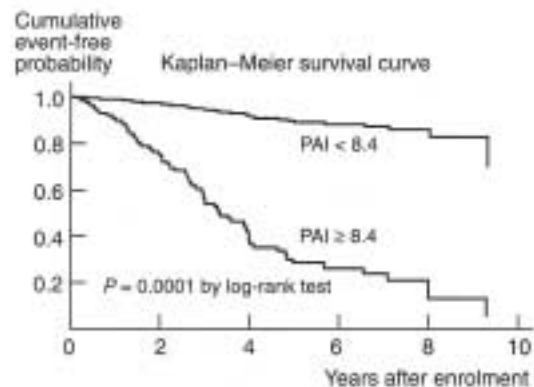


Figure 6 Kaplan-Meier survival curve of higher or lower plasma PAI activity in patients with chronic myocardial ischemia. Patients with lower PAI activity (less than 8.4 IU/mL) have a better prognosis than those with higher PAI activity. PAI: plasminogen activator inhibitor

小板の活性化に加え血液凝固活性の亢進が関与している。冠動脈内に生成された血栓が実際に長時間にわたり虚血を引き起こす存在になりうるかどうかについては、線溶系が深く関与している。線溶系のコントローラーであるPAI活性の制御は、虚血性心疾患の効果的な治療においてきわめて重要であると考えられる。

文 献

- 1) Kaikita K, Ogawa H, Yasue H et al: Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2232-2237.
- 2) Soejima H, Ogawa H, Yasue H et al: Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in

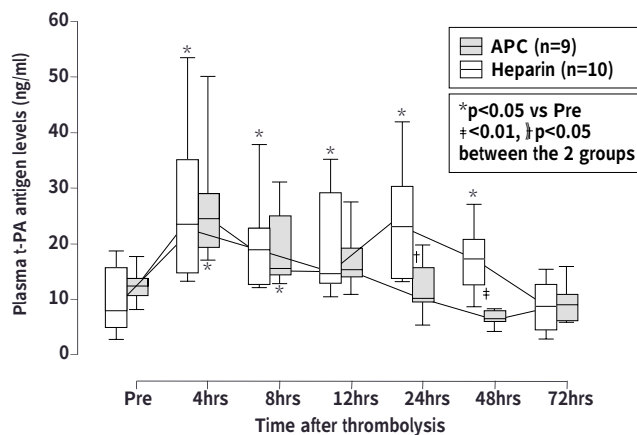


Figure 7 Time course of plasma PAI activity after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. As a conjunctive therapy patients were treated with drip infusion of intravenous heparin (closed circle) or APC (open circle).

APC: activated protein C; PAI: plasminogen activator inhibitor

- patients with unstable angina. *Circulation*, 1999, **99**: 2908-2913.
- Oshima S, Yasue H, Ogawa H et al: Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation*, 1990, **82**: 2222-2225.
 - Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H 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*, 1992, **70**: 271-276.
 - Hirashima O, Ogawa H, Oshima S et al: Serial changes of plasma plasminogen activator inhibitor activity in acute myo-

- cardial infarction: difference between thrombolytic therapy and direct coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1995, **130**: 933-935.
- Ogata N, Ogawa H, Ogata Y et al: Comparison of thrombolytic therapies with mutant tPA (lanoteplase/SUN9216) and recombinant tPA (alteplase) for acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 1998, **62**: 801-806.
 - Sakamoto T, Ogawa H, Yasue H et al: Prevention of arterial reocclusion after thrombolysis with activated protein C. Comparison with heparin in a canine model of coronary artery thrombosis. *Circulation*, 1994, **90**: 427-432.

Coagulation Factors and Fibrinolysis in Cardiovascular Disorders

Tomohiro Sakamoto, and Hisao Ogawa

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Key words: Activated protein C (APC), Fibrinopeptide A (FPA), Plasminogen activator inhibitor (PAI), Tissue factor (TF)

It is well known that intracoronary thrombus formation subsequent to rupture of atherosclerotic coronary plaque is closely related to the pathogenesis of ischemic heart disease, particularly acute coronary syndromes (ACS).

At the very early stage of coronary thrombus formation, tissue factor (TF) is expressed on the surface of the endothelial cells after vascular injury or plaque rupture. Then the extrinsic coagulation cascade is initiated by TF-factor VII complex formation. On the other hand, circulating platelets are activated by shear stress generated by coronary stenosis. Activated platelets adhere to collagen under the injured endothelium; then aggregation of platelets occurs. Acid phospholipid of the membrane surface of the platelets is mandatory to proceed with the coagulation cascade. At the final stage of the coagulation cascade, fibrinopeptide A (FPA) is generated with fibrin formation from fibrinogen. Therefore, the monitoring of TF and FPA levels is useful to estimate the activity of coagulation.

Fibrin is degraded by plasmin, which is the main component of the fibrinolytic system. Plasmin is generated from plasminogen by the stimulation of plasminogen activators such as tissue-type plasminogen activator (t-PA) or urokinase. Type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) is a rapid and specific inhibitor of t-PA and is therefore considered a substantial controller of the fibrinolytic system. The activity of the fibrinolytic system determines whether generated intracoronary thrombus induces myocardial damage. In other words, PAI-1 activity is a key factor in the onset of ACS. Furthermore, PAI-1 is closely related to the prognosis of acute or chronic ischemic heart disease. A promising therapeutic option could be to manage PAI-1 activity to improve the prognosis of these patients.

(*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2003, **43**: 167-171)