

日本人の動脈硬化と凝固線溶系の関与

田中 健藏^{1,2}

日本脈管学会の機関誌「脈管学」が通巻 50 巻を迎えられたことに心からお喜びを申し上げます。最近の 50 年間に於ける自然科学、ことに医学、生物学の進歩、社会環境の改善等は著しく、日本人の疾病構造は著しく変化し、わが国は世界一の長寿国になった。少子高齢社会を迎えて、動脈硬化性疾患の罹患率、死亡率は著しく増加している。

将来の日本人の動脈硬化性疾患についての予防・治療を検討するには、過去、現在の日本人の動脈硬化および動脈硬化性疾患の実態を把握し、その発生要因に日本人の特性を勘案して、正しく解析した上で対応することが必要である。私共が行ってきた日本人の動脈硬化の実態に関する調査検討と、その発生病理についての研究の一部を述べ、将来の研究の参考にしていただきたいと思います。

日本人の動脈硬化の実態

日本人の動脈硬化の実態をどのようにして調査するかについては、個人差が大きいこともあって、いろいろと問題がある。事故死剖検例を多数検索するか、prospectiveな広域的疫学調査をふまえての剖検例の検討による以外には、明らかにしえないと考えられる。この点、九州大学大学院医学研究院病態機能内科学講座と病理学講座が久山町とともに協同行っている福岡県久山町の疫学調査の継続は、学問的にも、また社会環境的にも大変に重要で、かたよりのない地域住民の剖検例における動脈硬化の実態を時代別、cohort 別に追跡することは、大変に意義のあることである。Fig. 1 に疫学調査を開始した昭和 36 年 11 月より 46 年 10 月までの 10 年間の剖検 377 例(剖検率 78.1%)の検討から得られた大動脈における各種動脈硬化性病変の広がり程度を示す。若年者では fatty streak, 成人では fibrous plaque が主体であり、潰瘍、石灰化は加齢とともに増加している。

日本人の動脈硬化の程度を世界の各地域(ハワイ、ロス・アンジェルスなど)の日本人やアメリカ人の動脈硬化の程度と対比した研究は多い。かつて、今井らは、九州の剖検例とボストンの剖検例の冠状動脈の硬化度を比較して、日本人は 20 歳若いアメリカ人と同程度であることを報告した。われわれの日米共同調査でも、Fig. 2 に示すように、同様の傾向がみられ、日本人の動脈硬化巢による内膜占有率は、アメリカ人の同年代層と対比して、ほぼ 50%であった。

細田らも、25~40 歳のニューオーリンズの白人、黒人男性と東京の日本人男性の剖検例を対比し、冠状動脈の 3 枝とも、隆起性病変の程度は、アメリカの黒人、白人でははるかに強く、とくに白人で強く、日本人では白人と比べて動脈硬化性病変による内膜占有率は、ほぼ 1/3 であったと述べている。

広島の人とハワイ、ロス・アンジェルスの日本人、日系アメリカ人、アメリカ人の病理剖検例について対比した研究でも、ほぼ同様の成績が得られており、動脈硬化の進展、動脈硬化性疾患の頻度には、環境要因の意義が大きい。

わが国は、先進工業国のなかで、虚血性心疾患の頻度が低い例外的な国であった。九州大学病理学教室剖検例について、1940 年以降の 40 歳以上の剖検例における心筋梗塞の頻度をみると、1940~1960 年では約 2%、1971~1975 年でも約 7%に過ぎなかった。1950~1960 年頃のアメロカ・ボストンの剖検例と九大病理剖検例における心筋梗塞の頻度を対比すると、各年齢層で 20%以上の差がみられた。

近時、心筋梗塞の原因となる冠状動脈硬化巢の vulnerability についての検討がなされ、冠状動脈硬化とともに、血液凝固線溶の異常、心筋の性状変化、遺伝など、患者の病態をも参考にして、vulnerable patient として対応することが主張されている。これに日本人の凝固線溶系の特

¹九州大学元学長

²福岡歯科学園理事長

2010 年 1 月 13 日受理

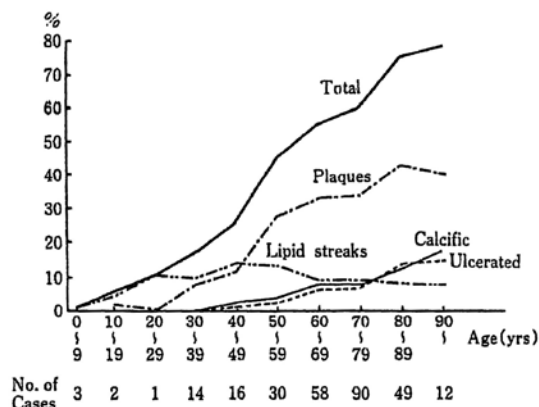


Figure 1 大動脈における動脈硬化病変の広がり(文献1より)

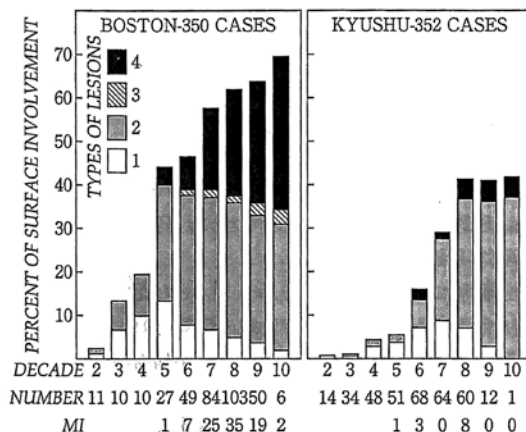


Figure 2 ポストンおよび九州における冠状動脈硬化の程度の比較(文献1より)

性を勘案して対策を検討することが、tailormade medicine としては大切なことと考えられる。

小児・若年者の動脈硬化

動脈硬化は、小児期に始まるので、成人における動脈硬化性疾患の予防を考えるには、小児・若年者よりの対策が必要である。そのためには、日本人の小児・若年者の動脈硬化の実態と、その促進要因の解析が重要である。

われわれは、昭和53年から57年までの5年間の40歳未満の全国剖検例2,856例について、大動脈、冠状動脈、脳動脈の動脈硬化の程度・拡がり、年齢、性、血圧、血清コレステロール値、尿酸、中性脂肪、血小板数などとの相関を解析した。

冠状動脈における年齢層別、性別にみた各種動脈硬化病変の拡がりの程度を Fig. 3 に示す。加齢とともに高度となり、30歳台では男性が女性に比して高度な傾向がみられた。

脳動脈における各種硬化性病変の拡がりは冠状動脈より軽度で、かつ硬化病変が相対的に多く、30歳台では、男性は女性に比して、硬化性病変の拡がりが高度であった。

動脈硬化病変の種々のスコアと危険因子についての simple correlation coefficients を検討すると、年齢、収縮期および拡張期血圧、血清コレステロールは、冠状動脈、脳動脈のSI(動脈硬化巣の内膜表面占有率)と有意な相

関を示した。

動脈別に検討すると、血清コレステロールは冠状動脈のSI、AI(動脈硬化性病巣の性情を加味した病巣の拡がり)と高度な相関を示し、収縮期、拡張期血圧は、脳動脈のSI、AIとより高い相関を示した。

これは、高血圧負荷ウサギで脳動脈内膜の高分子物質の透過性が亢進するという実験事実や、ウサギの脳動脈硬化が、高コレステロール血症のみでは形成が困難で、高血圧を加えると進展するという実験所見などで裏付けられると考えられる。

ちなみに、アメリカでは、最近の10年以上にわたり、Wissler, Strongらによって、PDAY(pathological determinants of atherosclerosis in youth) studyが行われており、若年者事故死、急死剖検例の動脈硬化の実態とその進展要因の解析が精力的に進められており、アメリカの若年者の大動脈、冠状動脈の動脈硬化は、日本人若年者よりも高度であると報告されている。

国立循環器病センターの油谷を班長とする厚生省研究班で、平成3年(1991年)より平成9年(1997年)までの7年間における40歳未満の全国剖検例976例について、われわれが行ったと同様の検索方法で、動脈硬化の実態が検討され、冠状動脈のSI(硬化性病変の内膜表面における拡がり)、AI(硬化性病変の程度を加味した内膜表面における拡がり)について、われわれがかつて検討した昭和53年より57年までの症例の所見と対比している。

13年の間に、20歳台、30歳台では、ことに男性で高度になっており、このことは大変重要な所見である。ちなみに、これら二つの調査の間隔13年間に、脂肪摂取量は、30歳台で約5g増加している。今後とも、この種の調査研究が、メタボリック・シンドロームへの対応策として重要なことと考えられる。

日本人の動脈硬化の将来像を推定することは容易なことではない。それは、動脈硬化が多元的要因で発生進展し、遺伝的要因と環境要因とが、複雑に絡み合って進展するからである。しかしながら、過去から現在までの推移をみると、更に高度になり、動脈硬化性疾患が若年化し、罹患率が高くなる傾向は否定できないと考えられる。

動脈硬化の発生病理における凝固線溶系の関与

動脈硬化の発生進展に関して、Vichowは1856年に血漿成分しみ込み説を提唱した。Rokitanskyは1852年に血栓原説を提唱し、後に1946、1948年Duguidにより、人の大動脈、冠状動脈の硬化は壁に血栓の壁内取り込みによるという血栓取り込み学説に発展した。

アメリカSeattleのRussell Rossは、1999年に動脈硬化は反覆する内皮細胞障害に対する動脈壁細胞の反応であるとして、“Response to Injury Hypothesis”を提唱した。血小板は種々の障害により露呈した内皮下層に粘着、凝集し、またマクロファージは内皮細胞表面に粘着し、内皮下層に侵入する。これらから増殖因子、サイトカインなどが放出され、平滑筋細胞の増殖などが起こり、動脈硬化巣を形成すると主張した。これら3つの代表的動脈硬化発生説のいずれにおいても、凝固線溶系の密な関与が認められる。

われわれは、フィブリンが平滑筋細胞の増殖を促進し、フィブリン分解産物は、それを抑制することを証明した。ウサギ大動脈内皮細胞を細いビニール管で機械的に障害剥離すると、数秒後に露呈した内皮下層に血小板の粘着凝集がみられ、数分後にはフィブリン網の形成がみられた。このような障害、壁に血栓形成に続いて、ヒトのatheromaと同様の動脈硬化巣が形成される。また、コレステロール負荷ウサギの大動脈内面に、マクロファージが粘着し、内皮下層へ侵入し、泡沫細胞となる。これらの所見は、炎症反応の一所見と考えられる。マクロファージの内皮細胞への接着には、フィブリノーゲンその他の接着因子の関与が報告されている。

脳動脈内膜へのフィブリノーゲン、フィブリンの沈着

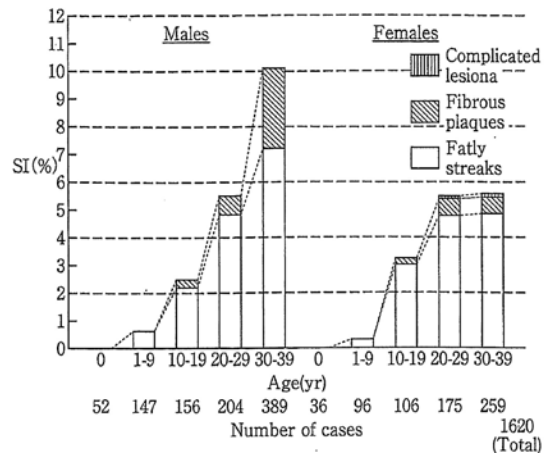


Figure 3 冠状動脈における種々の動脈硬化病変の広がり 小児若年者剖検例(40歳以下)(文献1より)

は、LDLの沈着に先行し、その頻度も高く、動脈硬化巣形成の、ことに初期において、LDLより重要な役割を演じていると考えられる。同様の所見は、小児・若年者の冠状動脈におけるフィブリノーゲン、LDLの沈着の検索においても認められた。内皮細胞表面に沈着したフィブリンおよびその分解産物により、内皮細胞のseparation, migrationが起こり、内皮下層の露呈や高分子物質透過性の亢進が起こる。また、フィブリノーゲン分解産物は内皮細胞のPGI₂産生を障害する。

現在、平滑筋細胞の増殖因子としては、PDGF, MDGF, EGF, ECDF, SMDGF, VEPF-pl, TGFβ, III, II6など多くのものが挙げられており、それらの作用機序については、レセプター、遺伝子レベルで検討されている。われわれは、先に述べたように、培養平滑筋細胞を用いて、平滑筋細胞の増殖に及ぼすフィブリン、フィブリン分解産物などの影響の検討を行ったのである。

以上述べた所見は、動脈壁の表面あるいは壁内におけるフィブリノーゲン、フィブリンの沈着とそれらの分解とは、凝固線溶系諸因子の生物活性とともに、動脈硬化の発生病理において無視できない現象であると考えられる。そして、動脈硬化の発生進展に関連しておこる動脈壁の種々の病的現象は、Fig. 4に示すように、凝固線溶系の諸因子が複雑に関係して進展すると纏めることができる。凝固線溶系諸因子の遺伝子発現の検討は今後の課題である。なお、血漿フィブリノーゲンの増量は、動

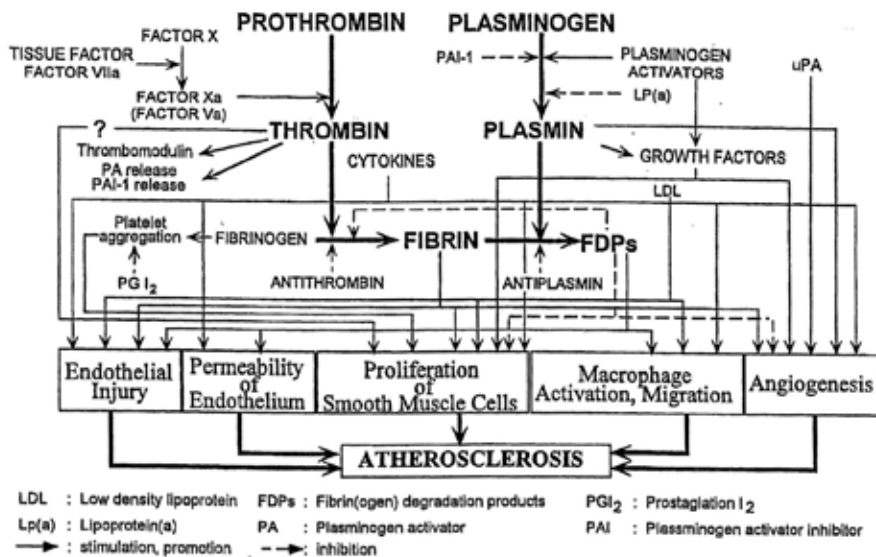


Figure 4 動脈硬化の発生進展における凝固線溶系の関与(文献3より改変)

脈硬化性疾患の独立した危険因子とされている。

まとめ

(1)日本人の動脈硬化

① かつて、日本人の冠状動脈硬化はアメリカ人に比して軽く、急性心筋梗塞の頻度も著明に低かった。近時、わが国では、急性心筋梗塞は増加しているが、アメリカ人に比して、その頻度は低く、冠状動脈硬化の程度は軽度である。

② 動脈硬化性疾患は小児成人病といわれるように、その一次予防は小児・若年者から始めることが重要である。小児・若年者の動脈硬化の進展について、冠状動脈では、加齢が最も大きい要因であり、次いで血清コレステロールであり、脳動脈では高血圧の関与が大きく、臓器動脈によりその進展促進要因に差がある。

小児・若年者の冠状動脈硬化は、1978～82年の剖検例に比し、1991～95年の剖検例で、男性に有意に高度化の傾向がみられ、脂肪摂取量の変化などは、その高度化の要因と考えられる。

(2)動脈硬化の発生進展における凝固線溶系の意義

動脈硬化は多元的・多面的要因で発生し進展する。その発生

病理学説には、血漿成分滲み込み学説、コレステロール学説、血栓原説、障害反応学説などがあるが、これらの学説の何れでも、凝固線溶系が密に関与している。フィブリンには内皮細胞障害、平滑筋細胞の増殖、遊走の促進、血管新生促進作用、マクロファージの粘着促進作用などがあり、フィブリン体分解産物は平滑筋細胞の増殖を抑制し、血管内皮透過性亢進作用、抗凝固作用などがある。また、粥瘍の破綻、血栓形成による内腔閉塞は、臓器虚血の原因となる。

従って、動脈硬化性疾患の発生には、凝固線溶系異常が重要な役割を果たしていると考えられる。

文 献

- 1) 田中健藏：日本人の動脈硬化—加齢と新しい危険因子—。日本老年医学会雑誌，1998，**35**：880-890。
- 2) 田中健藏：動脈硬化の発生進展における凝固線溶系の関与（凝固線溶系不全学説）。日本血栓止血学会誌，2009，**20**：336-341。
- 3) Tanaka K, Sueishi K: The coagulation and fibrinolysis systems and atherosclerosis. Lab Invest, 1993, **69**: 5-18.
- 4) Tanaka K and Davie Ew (eds): Recent advances in thrombosis and hemostasis, 2008. Springer, 2008.