

冠動脈疾患患者における冠循環中での可溶性トロンボモジュリンの意義

Significance of Soluble Thrombomodulin in the Coronary Circulation of Patients With Coronary Artery Disease

中川 巖
松原 琢
堀 知行
今井 俊介
尾崎 和幸
目崎 亨
那須野 暁光
久保田 要
中野 昌彦^{*1}
山添 優^{*2}
相澤 義房

Iwao NAKAGAWA, MD
Taku MATSUBARA, MD
Tomoyuki HORI, MD
Shunsuke IMAI, MD
Kazuyuki OZAKI, MD
Tohru MEZAKI, MD
Akimitsu NASUNO, MD
Kaname KUBOTA, MD
Masahiko NAKANO, PhD^{*1}
Masaru YAMAZOE, MD^{*2}
Yoshifusa AIZAWA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. The relationship between plasma levels of soluble thrombomodulin, a probable marker for endothelial damage, and the severity of coronary atherosclerosis was investigated.

Methods. Plasma soluble thrombomodulin levels were evaluated in 160 patients (mean age 62 ± 11 years) who underwent coronary angiography. Blood samples were obtained from the peripheral vein, ostium of the left coronary artery and coronary sinus. The levels of plasma thrombomodulin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The change of thrombomodulin level in the coronary circulation (TM) was calculated as the coronary sino-arterial difference. Patients were classified into four groups according to the number of diseased vessels, and the severity of coronary atherosclerosis was evaluated with the modified Gensini score.

Results. Coronary sinus levels of thrombomodulin were significantly higher in the two or more vessel disease (VD) groups than in the no or one VD groups ($p < 0.05$). TM were significantly higher in the 2VD than in the 0VD groups ($p < 0.05$), and higher in the 3VD than in the 0VD or 1VD groups ($p < 0.05$). TM showed positive correlation with Gensini score for left coronary arteries ($r = 0.347$, $p < 0.0001$).

Conclusions. The increment of thrombomodulin across the coronary circulation was significantly correlated with the severity of coronary atherosclerosis, suggesting a close association between the progression of coronary atherosclerotic stenosis and damage to the endothelial surface.

J Cardiol 2001; 38(3): 145-152

Key Words

Coronary artery disease Coronary circulation (thrombomodulin)
Atherosclerosis Angiography

新潟大学医学部 第一内科: 〒951-8510 新潟県新潟市旭町通り1-754; ^{*1}三菱瓦斯化学株式会社 新潟研究所, 新潟; ^{*2}新潟市民病院 総合診療科, 新潟

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata; ^{*1}Niigata Research Laboratory, Mitsubishi Gas Chemical Co Inc, Niigata; ^{*2}Division of General Medicine, Niigata City General Hospital, Niigata

Address for correspondence: MATSUBARA T, MD, The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Asahi-machi 1-754, Niigata, Niigata 951-8510

Manuscript received March 13, 2001; revised May 21, 2001; accepted May 24, 2001

はじめに

従来、血中の可溶性トロンボモジュリンは、血管炎あるいは糖尿病などで、とくに細血管傷害がある際に上昇するため、広い意味で細血管傷害の指標となりうるということが報告されている^{1,2)}。一方、心筋梗塞の再発や末梢動脈閉塞性疾患の指標になるとの報告もあるが³⁻⁵⁾、末梢血中の可溶性トロンボモジュリンが高いほど冠動脈疾患のリスクは低くなるという報告もあり⁶⁾、冠動脈疾患における血中可溶性トロンボモジュリンの意義についてはいまだ明らかではない⁷⁾。

今回我々は、当院でカテーテル検査を受けた患者を対象に、血中の可溶性トロンボモジュリンが冠動脈硬化の重症度とどのような関連性を有するかについて検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は冠動脈疾患を疑われ冠動脈造影検査が施行された160例で、平均年齢は62 ± 11歳であった。陳旧性心筋梗塞41例、狭心症82例(このうち冠攣縮性狭心症33例)、その他、心臓弁膜症3例、狭心症を疑われたが冠動脈造影検査で有意狭窄がなく、エルゴノピンによる冠攣縮誘発検査でも陰性の非定型胸痛症候群と考えられた症例が34例であった。急性心筋梗塞、不安定狭心症、重症弁膜症および心不全例は除外した。対象患者の背景をTable 1に示した。なお、すべての患者に対して事前に十分な説明を行い、承諾を得た。

2. 方法

冠動脈造影検査時、左冠動脈入口部(ないし大動脈基部)、冠静脈洞および末梢静脈より採血し、血中可溶性トロンボモジュリンを酵素免疫測定法(トロンボモジュリン「MGCC」EIAキット、三菱瓦斯化学製⁸⁾)を用いて測定した。冠循環血中のトロンボモジュリンの変化は、冠静脈洞のレベルから左冠動脈入口部のレベルを差し引いた値として評価した。

冠動脈硬化についての重症度評価の指標として、冠動脈造影上、対象血管径の75%以上の狭窄を有意狭窄病変とし、従来どおり罹患枝数により、0枝病変(0 vessel disease: VD)、1枝病変(1VD)、2枝病変(2VD)、3枝病変[左主幹部病変(left main trunk: LMT)を含む];

Table 1 Patient profile

Number of patients	160
Age(yr, mean ± SD)	62 ± 11
Sex(male/female)	128/32
Old myocardial infarction	4(26)
Angina pectoris	8(51)
Coronary risk factors	
Hypertension	7(49)
Hypercholesterolemia	5(35)
Diabetes mellitus	5(34)
History of smoking	10(66)

() %.

3VD/LMT]の4群に分類した。その結果、160例の内訳は0VD 70例、1VD 39例、2VD 30例、3VD/LMT 21例となった。さらに、今回は冠動脈硬化を定量的に評価する指標としてmodified Gensini score(GS)⁹⁾を用いた。これは、冠動脈造影所見の内径狭窄度(%)より求めたseverity point(0% = 0; 1 - 25% = 1; 26 - 50% = 2; 51 - 75% = 4; 76 - 90% = 8; 91 - 99% = 16; 100% = 32)に各病変部位によるweighting factor(American Heart Association分類, 分節5: × 5; 分節6, 分節11: × 2.5, 分節7: × 1.5; 分節1 - 3, 分節4, 分節8, 分節9, 分節12, 分節13, 分節15: × 1; 分節10, 分節14, その他: × 0.5)を乗じた値の総和としてスコアを算出したものである。また、冠危険因子は高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙歴について検討した。

3. 統計学的検討

数値は平均 ± 標準偏差で記載した。患者背景における性別および冠危険因子には²検定を使用し、年齢および血中可溶性トロンボモジュリンレベルについて、2群間の平均値の差の検定は対応のない t 検定を行い、4群間における平均値の差の検定は一元配置分散分析を用い、有意であればBonferroniの検定を行った。また、連続変数の相関は単回帰分析を用いて検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

Table 2に冠動脈罹患枝数により分類した4群の患

Table 2 Clinical characteristics of the four groups according to the number of diseased vessels

	0VD (n = 70)	1VD (n = 39)	2VD (n = 30)	3VD/LMT (n = 21)	p value
Age(yr, mean \pm SD)	61 \pm 11	60 \pm 10	69 \pm 5	65 \pm 14	<0.001*
Sex(male/female)	56/14	32/7	24/6	16/5	NS
Coronary risk factors					
Hypertension	31(44)	17(44)	16(53)	15(71)	NS
Hypercholesterolemia	21(30)	17(44)	10(33)	8(38)	NS
Diabetes mellitus	19(27)	13(33)	14(47)	9(43)	NS
History of smoking	47(67)	25(64)	22(73)	12(57)	NS

() %. * $p = 0.0003$ for the difference in the mean age between the 0VD and 2VD groups, and $p = 0.0005$ between the 1VD and 2VD groups.

VD = vessel(s) disease; LMT = left main trunk lesion.

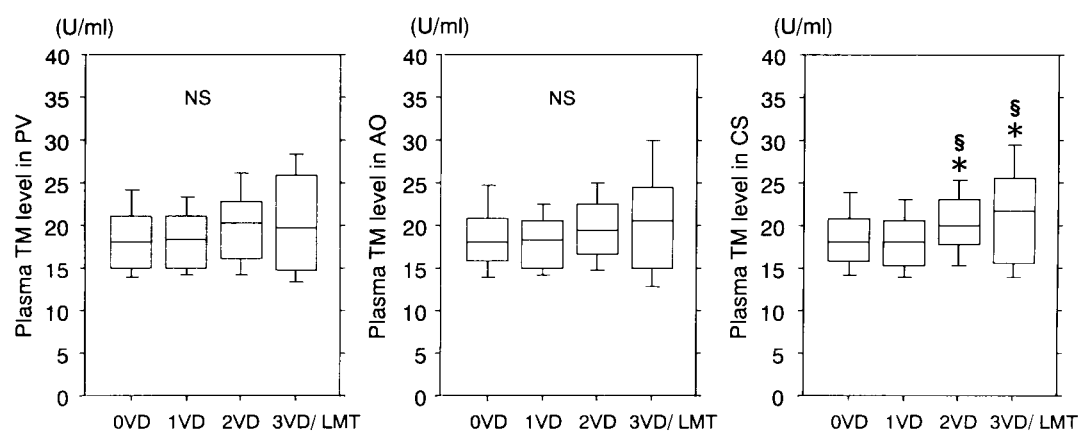


Fig. 1 Plasma soluble thrombomodulin levels in the peripheral vein(left), the aortic root(middle) and the coronary sinus(right)

Values shown as a box showing the 25th to 75th percentiles containing the median line and a short bar showing the 10th to 90th percentiles.

* $p < 0.05$ vs 0VD, \$ $p < 0.05$ vs 1VD.

TM = thrombomodulin; PV = peripheral vein; AO = aortic root; CS = coronary sinus. Other abbreviations as in Table 2.

者背景を示した。性別、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙歴については各群間に有意差は認められなかったが、年齢については2VDが0VDおよび1VDに比べて有意に高齢であった($p < 0.001$)。

2. 冠動脈罹患枝数と血中可溶性トロンボモジュリン

血中可溶性トロンボモジュリンのレベルは、末梢血において冠動脈罹患枝数0VD, 1VD, 2VD, 3VD/LMTの4群でそれぞれ, 18.5 \pm 3.9, 18.5 \pm 3.7, 20.4 \pm 5.4, 20.4 \pm 6.1 U/ml, また、左冠動脈入口部(ないし大動脈基部)においてそれぞれ18.5 \pm 3.9,

18.1 \pm 3.5, 20.0 \pm 4.8, 20.4 \pm 6.4 U/mlであり、4群間において統計学的に有意差は認められなかった。しかし、冠静脈洞のレベルは4群でそれぞれ18.6 \pm 3.8, 18.4 \pm 3.7, 20.7 \pm 4.9, 21.3 \pm 6.3 U/mlであり、2VDおよび3VD/LMTはおのこの0VD および1VD に比べて有意に高値であった($p < 0.05$; Fig. 1)。

冠循環血中におけるトロンボモジュリンレベルの変化と冠動脈罹患枝数を検討した(Fig. 2)。トロンボモジュリンレベルの変化は、0VD: 0.1 \pm 1.0, 1VD: 0.2 \pm 1.1, 2VD: 0.7 \pm 1.2, 3VD/LMT: 0.9 \pm 1.5 U/mlであり、0VDと1VDに差はみられなかったが、2VD

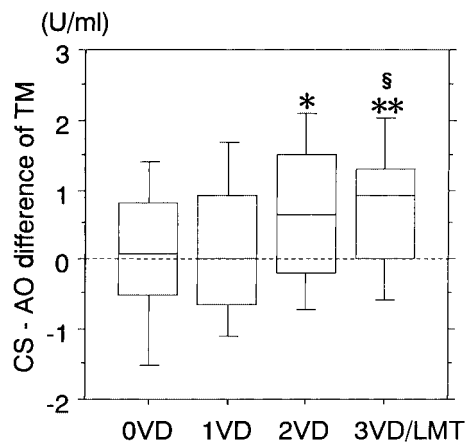


Fig. 2 Difference in plasma soluble thrombomodulin levels between the coronary sinus and aorta

Values shown as a box showing the 25th to 75th percentiles containing the median line and a short bar showing the 10th to 90th percentiles.

* $p < 0.05$ vs OVD, ** $p < 0.01$ vs OVD, § $p < 0.05$ vs 1VD.

CS-AO = coronary sinus-aortic. Other abbreviations as in Table 2, Fig. 1.

はOVDに比べて有意に高値であり($p < 0.05$), また, 3VD/LMTはOVD, 1VDに比べて有意に高値であった(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$).

3. Gensini scoreと冠循環血中可溶性トロンボモジュリンの変化

冠循環血中における可溶性トロンボモジュリンレベルの変化とGSとの関連を検討するに際して, 冠循環血中での変化を, 冠静脈洞のレベルから左冠動脈入口部(ないし大動脈基部)のレベルを差し引いた値として算出しているため, 左冠動脈, 右冠動脈それぞれのGSとの関連, また左右冠動脈のGSの総和との関連について検討した(Fig. 3). 冠循環血中の可溶性トロンボモジュリンの変化と右冠動脈のGSとの間には明らかな相関はみられなかったが, 左冠動脈のGSおよび左右冠動脈のGSの総和との間には弱い相関ではあるが有意な正の相関が認められた(それぞれ $r = 0.347$, $p < 0.0001$; $r = 0.330$, $p < 0.0001$).

4. 冠危険因子と血中可溶性トロンボモジュリン

高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙歴の有無による, 末梢血, 左冠動脈入口部(ないし大動脈基部)および冠静脈洞での血中可溶性トロンボモジュリンのレベル,

また, 冠循環血中での変化をTable 3に示した. いずれの冠危険因子においても, その有無で各部位におけるトロンボモジュリンのレベルと冠循環血中トロンボモジュリンの変化に有意な差は認められなかった. また, 冠危険因子の数と冠循環血中トロンボモジュリンの変化との関係を検討したが, 明らかな相関はみられなかった($r = 0.033$, $p = 0.679$).

考 察

今回の我々の検討では, 冠動脈疾患を疑われ冠動脈造影検査が施行された患者において, 冠動脈罹患枝数と冠動脈硬化の重症度に応じ, 冠循環血中における可溶性トロンボモジュリンレベルの有意な上昇が認められた. このことから, 冠循環中の可溶性トロンボモジュリンが, 冠動脈硬化の進行と内皮細胞表面の傷害の程度を反映する指標となる可能性が示された.

冠動脈に内皮細胞傷害がある患者群では突然死や心筋梗塞の発生, 冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の頻度など心血管事故の発生が多いという報告が最近なされている^{10,11}). これらの研究では, 内皮細胞傷害の直接的な原因については言及していないが, 冠動脈に内皮細胞機能傷害があると考えられた例では冠動脈硬化症の病態の進行, 悪化が生じやすいことを述べている.

冠動脈の血管内腔を覆う1層の内皮細胞は血液の凝固, 線溶, 血管トーンス, 炎症などを制御する多機能細胞である. この内皮細胞の傷害が粥腫の形成と進行および破綻の引き金になることが病理学的検討をもとに報告されてきた¹²⁻¹⁴). トロンボモジュリンは血管内皮細胞表面上で抗血栓作用を担っている膜蛋白であり^{15,16}), 血管内皮が損傷を受けたり, 各種の白血球由来のプロテアーゼが作用すると膜の一部と結合したトロンボモジュリンや断片化したトロンボモジュリンが可溶化型として血中に移行すると考えられている^{17,18}). このことから, 冠循環血中の可溶性トロンボモジュリンは冠血管内皮細胞傷害のマーカーとなりうる可能性がある.

Falkら¹⁴)は急性心筋梗塞の責任冠動脈病変部の発症前の冠動脈狭窄度を検討した結果, 約3/4の症例では, 狭窄程度が軽度から中等度の部位にプラークの破裂が生じ, 急性心筋梗塞を発症していることを報告した. しかし, このことは, 冠動脈疾患を発症した患者にお

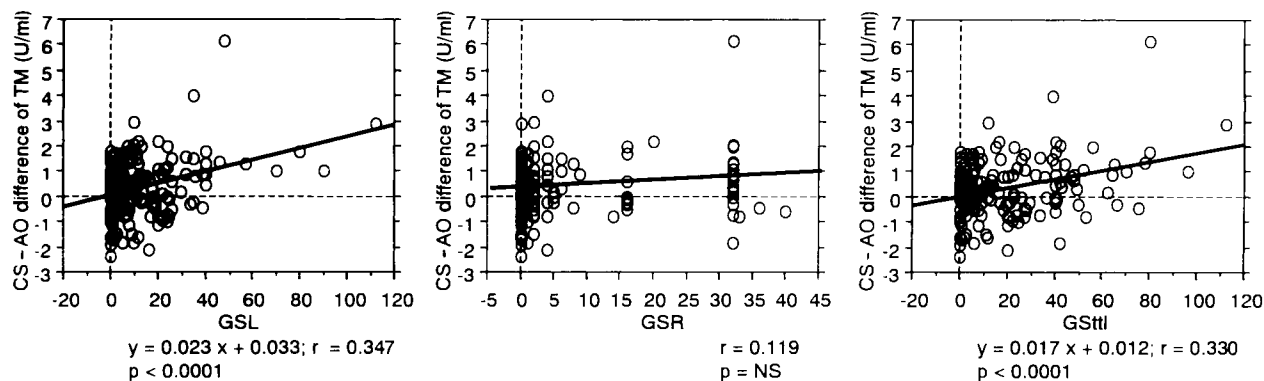


Fig. 3 Relationship between the difference in plasma soluble thrombomodulin levels between the coronary sinus and aorta and the severity of coronary atherosclerosis evaluated by Gensini score

Left: Gensini score for left coronary arteries(GSL)

Middle: Gensini score for right coronary artery(GSR)

Right: Total Gensini score for left and right coronary arteries(GSStl)

Abbreviations as in Figs. 1, 2.

Table 3 Coronary risk factors and plasma soluble thrombomodulin levels

Coronary risk factors	Levels of plasma soluble thrombomodulin (U/ml)				
	PV	AO	CS	CS-AO	
Hypertension	(+)	19.7 ± 5.1	19.4 ± 4.9	19.9 ± 4.9	0.5 ± 1.2
	(-)	18.5 ± 3.9	18.4 ± 3.8	18.6 ± 3.9	0.2 ± 1.0
Hypercholesterolemia	(+)	19.1 ± 4.6	19.1 ± 4.8	19.5 ± 4.9	0.4 ± 1.1
	(-)	19.1 ± 4.5	18.8 ± 4.2	19.2 ± 4.3	0.3 ± 1.2
Diabetes mellitus	(+)	19.3 ± 5.0	19.2 ± 5.2	19.5 ± 5.2	0.3 ± 1.2
	(-)	19.0 ± 4.3	18.8 ± 4.0	19.1 ± 4.1	0.4 ± 1.2
History of smoking	(+)	19.1 ± 4.6	19.0 ± 4.7	19.3 ± 4.7	0.3 ± 1.1
	(-)	19.2 ± 4.5	18.7 ± 3.9	19.2 ± 4.1	0.5 ± 1.3

Values are mean ± SD.

Abbreviations as in Figs. 1, 2.

ける冠動脈全体の動脈硬化病変について考えてみると、軽度から中等度の狭窄部位のほうが全狭窄病変に占める割合が圧倒的に多いことを考慮する必要がある。実際に、Coronary Artery Surgery Study(CASS)の結果では¹⁹⁾、高度狭窄病変部位は、軽度な狭窄よりもより高い確率で閉塞しやすいことを指摘している。これらの臨床研究の結果は、相反することではなく、現在のようにカテーテル治療やバイパス手術で対応するような冠動脈に高度な狭窄病変を有する患者においてだけでなく、患者・病変の母集団の数としては圧倒的多数の血管造影上、いわゆる軽度から中等度の狭窄の中で、内皮細胞傷害が進行、増悪しているような症例があることを示しているものと考えられる。

一方、急性冠症候群の発生機序がプラークの破裂や亀裂の上に生じる血栓形成と、その進行のみではないことも指摘されており、病理学的検討では急性心筋梗塞の約40%はプラークの破裂を伴わないびらん(erosion)の部位に生じる急性血栓であることもいわれている^{20,21)}。このような病態においても、炎症性細胞の局所的な集積のために生じた内皮細胞の高度な機能傷害や細胞表面の傷害が、プラークにびらんを発生させ、その結果、局所的に血小板が付着しやすくなり、血栓形成を起こしてくると思われる。

冠血管の内皮細胞機能については、主に一酸化窒素(nitric oxide: NO)との関連について検討されており、これまで冠動脈内にNO供与体あるいはNO合成酵素

阻害薬を投与し、その血管径の変化や血流変化をみることにより行われている。しかし、このような薬物による間接的な内皮細胞機能の検討には限界がある。最近、我々は、冠動脈硬化症患者で冠循環血中においてNOの代謝産物のレベルが、冠動脈硬化の重症度に応じて低下することを示した^{22,23}。このことは、冠血管の内皮細胞機能の低下が、冠動脈硬化の進行程度に関連していることを示すものである。さらに、今回の検討により、冠循環血中の可溶性トロンボモジュリンが、冠動脈硬化の重症度に応じて上昇していることが認められた。冠動脈硬化の進行と内皮細胞表面の傷害の程度に関連があり、重症な冠動脈硬化病変を有する例では、内皮細胞でのトロンボモジュリンの産生の増加あるいは膜表面からのトロンボモジュリンの α 脱、遊離がより亢進していることを示唆するものであると考えられる。

血中の可溶性トロンボモジュリンレベルについては、Blannら³が心筋梗塞を発症した患者においてその再発の指標になるとする前向き検討の報告をしているが、一方、Salomaaら⁶は可溶性トロンボモジュリンのレベルが上昇するに伴い冠動脈疾患の事故発症リスクが低いことを報告した。彼らはBlannらの報告と逆の結論になったことに関して、検討対象の症例数の差のほかに、彼らの検討対象が検討開始時には健康であると判断された人であり、対象そのものが異なることを挙げている。さらに、健康人では内皮細胞表面のトロンボモジュリンの発現量と血中の可溶性トロンボモジュリンレベルが相関している可能性があるが、この点がすでに動脈硬化性疾患を有する患者では異なるのではないかと述べている。しかし、彼らの検討では末梢血のトロンボモジュリンレベルの上昇に伴い頸動脈硬化の程度は進行しており、この説明には矛盾した点がある。血中の可溶性トロンボモジュリンレベルには、白血球由来のプロテアーゼによる内皮細胞表面からのトロンボモジュリンの α 離も影響することが報告されている^{17,18}。この点について、Salomaaらは検討対象となった健康人ではトロンボモジュリンと白血球、C反応性蛋白などの炎症の指標とは相関がなかったことを述べ、すでに動脈硬化病変がある患者では血

中のトロンボモジュリンレベルは内皮細胞表面のトロンボモジュリンの発現量よりも内皮細胞傷害やそれに伴う炎症の程度が、より関与しているためと推測している。しかし、今回我々の検討した一部の症例において、高感度C反応性蛋白を用いて測定した結果では、C反応性蛋白のレベルはGSが高値の群では正常群に比べて高い傾向があったものの、統計学的には有意な差はみられなかった。このことについては、我々の検討した症例に急性心筋梗塞や不安定狭心症が含まれていなかったことも影響していると思われる。

Goldstein²⁴は、動脈硬化をすでにきたしている血管では内皮がトロンボモジュリンをより多く産生することで抗血栓傾向を維持し、冠動脈事故の発生を抑制している可能性を述べている。今回の我々の検討対象のような安定した冠動脈病変を有する患者では、冠循環中で内皮がトロンボモジュリンをより多く産生することで安定した状態を維持することに関与していることが推測され、そのために冠動脈硬化の狭窄程度と病変の分布から評価した重症度と冠循環中のトロンボモジュリンレベルに関連があったと考えられる。

本研究は冠動脈疾患が疑われ、冠動脈造影検査を行った患者を対象とした後ろ向きの検討である。また、今回の検討では急性心筋梗塞症、不安定狭心症は対象から除外されているが、いわゆる急性冠症候群も検討することにより、血中トロンボモジュリンの測定について新しい臨床的意義を見出すことができる可能性がある。さらに、我が国において心血管事故の発症の予測や冠動脈疾患患者における予後の予測因子となりうるかについては、長期間の追跡調査を含め、今後の課題である。

結 論

我々は冠循環血中の可溶性トロンボモジュリンが、血管内皮細胞傷害の指標として、冠動脈硬化の重症度に応じて冠循環血中において上昇していることを明らかにした。今後はさらに、この指標が急性冠症候群の発症に関連するものかを検討することが重要と思われる。

要 約

目 的: 血中可溶性トロンボモジュリンと冠動脈病変の重症度との関係を検討した。

方 法: 対象は冠動脈疾患を疑われ冠動脈造影を行った160例(平均年齢 62 ± 11 歳)。冠動脈造影検査時, 左冠動脈入口部(ないし大動脈基部), 冠静脈洞および末梢静脈より採血し, 血中可溶性トロンボモジュリンを酵素免疫測定法で測定した。冠循環血中におけるトロンボモジュリンの変化は, 冠静脈洞のレベルから左冠動脈入口部のレベルを差し引き算出した。冠動脈病変の重症度の指標として, 有意狭窄罹患枝数から0枝病変(0VD), 1枝病変(1VD), 2枝病変(2VD), 3枝病変(左主幹部病変を含む)(3VD/LMT)の4群に分類した。さらに, 冠動脈硬化について定量的に評価する指標としてGensini score(GS)を用いた。

結 果: 血中トロンボモジュリンのレベルは, 末梢血, 左冠動脈入口部において4群間に差は認められなかった。しかし, 冠静脈洞において, 2VDおよび3VD/LMTはおのこの0VDおよび1VDに比べて有意に高値であった($p < 0.05$)。また, トロンボモジュリンの変化は, 0VDと1VDに差はみられなかったが, 2VDは0VDに比べて有意に高値であり($p < 0.05$), 3VD/LMTは0VD, 1VDに比べて有意に高値であった($p < 0.05$)。トロンボモジュリンの変化と左冠動脈のGSの間には有意な正の相関が認められた($r = 0.347, p < 0.0001$)。

結 論: 冠動脈硬化の重症度に応じ, 冠循環血中においてトロンボモジュリン濃度の上昇がみられた。このことは, 冠動脈硬化による狭窄病変の進行と内皮細胞表面の傷害の程度との関連を示唆すると考えられる。

J Cardiol 2001; 38(3): 145 - 152

文 献

- 1) Boehme MWJ, Schmitt WH, Youinou P, Stremmel WR, Gross WL: Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am J Med* 1996; **101**: 387 - 394
- 2) Iwashima Y, Sato T, Watanabe K, Ooshima E, Hiraishi S, Ishii H, Kazama M, Makino I: Elevation of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990; **39**: 983 - 988
- 3) Blann AD, Amiral J, McCollum CN: Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease. *Eur J Haematol* 1997; **59**: 115 - 120
- 4) Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Boisseau MR, McCollum CN: Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: Relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* 1997; **27**: 916 - 921
- 5) Seigneur M, Dufourcq P, Conri C, Constans J, Mercie P, Pruvost A, Amiral J, Midy D, Baste JC, Boisseau MR: Levels of plasma thrombomodulin are increased in atherosclerotic arterial disease. *Thromb Res* 1993; **71**: 423 - 431
- 6) Salomaa V, Matei C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, Chambless LE, Wu KK: Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study: A case-cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 1729 - 1734
- 7) Nawroth PP, Haring HU: Thrombomodulin and coronary heart disease. *Lancet* 1999; **353**: 1722 - 1723
- 8) Ishii H, Nakano M, Tsubouchi J, Ishikawa T, Uchiyama H, Hiraishi S, Tahara C, Miyajima Y, Kazama M: Establishment of enzyme immunoassay of human thrombomodulin in plasma and urine using monoclonal antibodies. *Thromb Haemost* 1990; **63**: 157 - 162
- 9) Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T: Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arteriosclerosis* 1982; **2**: 208 - 215
- 10) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; **101**: 948 - 954
- 11) Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; **101**: 1899 - 1906
- 12) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; **314**: 488 - 500
- 13) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1). *N Engl J Med* 1992; **326**: 242 - 250
- 14) Falk E, Shah PK, Fusteh V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657 - 671
- 15) Esmon CT: Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J* 1995; **9**: 946 - 955
- 16) Sadler JE: Thrombomodulin structure and function. *Thromb Haemost* 1997; **78**: 392 - 395
- 17) Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N: Plasma thrombomodulin in health and disease. *Blood* 1990; **76**: 2024 - 2029

- 18) Ishii H, Uchiyama H, Kazama M: Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991; **65**: 618 - 623
- 19) Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG, the CASS Participating Investigators and Staff: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study(CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1141 - 1154
- 20) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; **89**: 36 - 44
- 21) Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, Virmani R: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; **93**: 1354 - 1363
- 22) Ishibashi T, Matsubara T, Ida T, Hori T, Yamazoe M, Aizawa Y, Yoshida J, Nishio M: Negative NO³⁻ difference in human coronary circulation with severe atherosclerotic stenosis. *Life Sci* 2000; **66**: 173 - 184
- 23) Ishibashi T, Matsubara T, Yamazoe M, Hori T, Ida T, Aizawa Y, Yoshida J, Nishio M: Plasma NOx balance across coronary circulation in patients with coronary organic stenosis and with vasospastic angina. *in* The Biology of Nitric Oxide: Part 7 (ed by Moncada S, Gustafsson LE, Wiklund NP, Higgs EA). Portland Press Ltd, London, 2000; pp 98
- 24) Goldstein MR: Soluble thrombomodulin as predictor of incident coronary heart disease. *Lancet* 1999; **354**: 426