

Title	脳血栓症に対する新しい抗血小板療法の試み
Author(s)	長束, 一行
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35674
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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【64】

氏名・(本籍)	なが	つか	かず	ゆき
	長	束	一	行
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7898	号	
学位授与の日付	昭和62年	10月	13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	脳血栓症に対する新しい抗血小板療法の試み			
論文審査委員	(主査)			
	教授	鎌田	武信	
	(副査)			
	教授	熊原	雄一	教授 多田 道彦

論文内容の要旨

[目的]

脳血栓の病態において血小板のはたす役割は大きく、これまでも種々の抗血小板療法が行われてきた。しかし、脳血栓症の予防に関して現在の抗血小板療法は十分とは言えない。アスピリンは強力な cyclooxygenase の阻害剤であり血小板の thromboxane A_2 (TXA₂) 産生を抑制するが、通常の投与量では同時に血管壁の prostacyclin (PGI₂) 産生をも抑制するため抗血栓作用が弱まると考えられている。この“aspirin dilemma”を解決するため、まず微量アスピリンの投与が試みられたが、現在のところ PGI₂ 産生を抑制することなく十分な抗血小板作用を得るようなアスピリンの投与量は決定されていない。そこで近年、“aspirin dilemma”を解決する新しい抗血小板剤として TX 合成酵素阻害剤が開発され注目を集めている。

本研究ではまず TX 合成酵素阻害剤である OKY-046 を用い、脳血栓症患者の血小板機能およびアラキドン酸代謝に与える影響を検討した。その結果、これに加えて cyclooxygenase を部分的に抑制することにより抗血小板作用を増強されることが可能と考えられたため、新しい抗血小板療法として血小板 cyclooxygenase 活性を約 50% 抑制するような微量のアスピリンと OKY-046 との併用療法を試み、その評価を行った。

[対象・方法]

対象は、健康者 2 名と発症後少なくとも 1 ヶ月以上経過した慢性期脳血栓症患者 11 名である。

1) OKY-046 単独投与：OKY-046 100mg を経口投与し、投与前および投与後 1, 4, 6, 8 時間目に採血、投与前 3 時間および投与後 0-3 時間、6-9 時間の採尿を行い、血小板凝集能、血小板 T

TXB_2 産生能, 尿中immunoreactive- TXB_2 ($i\text{-TXB}_2$) およびimmunoreactive-6-keto-PGF $_1\alpha$ ($i\text{-6-keto-PGF}_1\alpha$) 排泄量の測定を行った。

2) OKY-046, 微量アスピリン併用療法: 併用療法に先だち, 微量アスピリンの投与量決定のため0.1mg/kg/dayのアスピリンを1ヶ月間投与の後, 血小板 TXB_2 産生能を測定し, 投与前の70%以下にならない症例はアスピリンの投与量を漸次増量した。アスピリンの至適投与量決定の後, OKY-046 100mgを1回同時に経口投与し, OKY-046単独投与時と同様の測定を経時的に行った。

血小板凝集能は, Bornの方法により測定し, 凝集惹起物質としてはアラキドン酸(2mM)およびコラーゲン(3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を用いた。血小板 TXB_2 産生能は, PRPの血小板を3回freeze and thawingすることにより破碎し, 攪拌しながらアラキドン酸1mMと5分間反応させ, その一部をindomethacinを含むphosphate bufferに混和し, 直ちに凍結したものをradioimmunoassayにより TXB_2 濃度を測定することにより得た。尿中 $i\text{-TXB}_2$, $i\text{-6-keto-PGF}_1\alpha$ 排泄量はSilica extraction columnにより3mlの尿中より抽出後, radioimmunoassayにより測定した。

[結 果]

1) OKY-046単独投与: アラキドン酸凝集では $78\pm 7\%$ から $30\pm 27\%$ (平均 \pm SD)と有意な抑制がみられたものの, 各症例によりその抑制率は著しく異なった。この結果により, 各症例を凝集率15%以下(type I), 15%以上であるが解離のみられるもの(type II), 不可逆凝集(type III), の3群に分けた。各々の群の例数はtype I 16名, type II 3名, type III 4名であった。コラーゲン凝集では $84\pm 5\%$ から $72\pm 9\%$ と軽度の抑制が認められた。一方, 血小板 TXB_2 産生能はOKY-046投与前の5%以下と著明に抑制された。尿中 $i\text{-TXB}_2$ 排泄量はOKY-046投与により $220\pm 77\text{pg}/\text{ml}$ から 128 ± 82 (0-3hr), 110 ± 51 (3-6hr), $116\pm 46\text{pg}/\text{ml}$ (6-9hr)と有意に抑制され, 尿中 $i\text{-6-keto-PGF}_1\alpha$ 排泄量は $117\pm 63\text{pg}/\text{mg creatinine}$ から 174 ± 111 (0-3hr), $189\pm 101\text{pg}/\text{mg creatinine}$ (3-6hr)と有意に増加した。

2) OKY-046, 微量アスピリン併用療法: アスピリン投与量は, 脳血栓症患者6例中4例では0.1mg/kg/day, 残り2例は各々0.25, 0.15mg/kg/dayで, 血小板cyclooxygenase活性は投与前の15-69%に抑制された。微量アスピリンの単独投与ではアラキドン酸凝集は 77 ± 7 から $46\pm 31\%$ と有意に抑制されたが, コラーゲン凝集は $82\pm 3\%$ から $74\pm 7\%$ と有意な変化が認められなかった。また尿中 $i\text{-TXB}_2$ 排泄量は $220\pm 77\text{pg}/\text{ml}$ から $191\pm 80\text{pg}/\text{ml}$ と有意に抑制されたが, 尿中 $i\text{-6-keto-PGF}_1\alpha$ 排泄量は $117\pm 63\text{pg}/\text{mg creatinine}$ から $119\pm 60\text{pg}/\text{mg creatinine}$ と有意な変化を示さなかった。OKY-046, 微量アスピリンの併用療法では, アラキドン酸凝集は $46\pm 36\%$ から $14\pm 20\%$, コラーゲン凝集は $74\pm 7\%$ から $51\pm 20\%$ と共に微量アスピリン単独投与に比し有意に抑制された。血小板 TXB_2 産生能は, 併用療法時にも全例著明な抑制が認められた。また尿中 $i\text{-TXB}_2$ 排泄量は, OKY-046の併用により $191\pm 80\text{pg}/\text{ml}$ から 137 ± 80 (0-3hr), 110 ± 39 (3-6hr), $122\pm 72\text{pg}/\text{ml}$ (6-9hr)と低下を示したが, 尿中 $i\text{-6-keto-PGF}_1\alpha$ 排泄量は $119\pm 60\text{pg}/\text{mg creatinine}$ から 125 ± 78 (0-3hr), 110 ± 57 (3-6hr), $107\pm 63\text{pg}/\text{mg creatinine}$ (6-9hr)と有意な変化を示さなかった。

[総 括]

- 1) 健常者および慢性期脳血栓症患者にTX合成酵素阻害剤であるOKY-046単独、および血小板cyclooxygenase活性を約50%抑制する投与量のアスピリンとの併用療法を試み、その評価を行った。
- 2) OKY-046単独投与時の血小板凝集抑制作用は症例により異なり、その反応性は3群に分けることができた。これはTX合成酵素の阻害により蓄積したPG endoperoxideの一部が血管壁でのPGI₂産生に利用されるが、一方では抗血小板作用を弱めることによると考えられた。
- 3) 0.1-0.25mg/kg/dayの微量アスピリン投与により血小板cyclooxygenase活性は15-69%に抑制されたが、生体内でのPGI₂合成は影響を受けなかった。
- 4) 微量アスピリンとOKY-046の併用療法により血小板凝集抑制作用が増強したが、OKY-046単独投与時にみられたPGI₂増加作用は認められなくなった。

以上のごとく、新しい抗血小板療法としてTX合成酵素阻害剤と微量アスピリンの併用療法を試み、TX合成酵素阻害剤単独投与との比較を行った結果、今後有用な抗血小板療法と考えられたが、さらにその抗血栓作用について長期にわたる比較検討が必要である。

論文の審査結果の要旨

脳血栓症の予防のため、近年抗血小板療法がさかに行われているが、現在の抗血小板療法には“aspirin dilemma”などまだ問題点も多く、その治療評価法も確立されていない。本研究は、尿中アラキドン酸代謝産物および血小板凝集能を測定することにより、抗血小板療法を初めて多角的に評価したものである。その検討を通じて、極微量のアスピリンとthromboxane合成酵素阻害剤の併用療法を新たに開発し、本法を“aspirin dilemma”を解決する理想的な抗血小板療法になりうるものとして提唱している。この研究は今後の抗血小板療法に新しい指針を与えるものであり、博士論文に値する。