

Title	イヌ急性心筋梗塞モデルを用いた血栓溶解薬ナサルプラーゼの効果に関する薬理学的研究
Author(s)	木戸, 秀明
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39363">https://hdl.handle.net/11094/39363</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	木 戸 秀 明
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 0 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 1 2 月 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	イヌ急性心筋梗塞モデルを用いた血栓溶解薬ナサルプラーゼの効果に関する薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三 村 務 (副査) 教 授 眞 弓 忠 範    教 授 馬 場 明 道    教 授 田 中 慶 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、生活の欧米化などに伴い心筋梗塞の発症が増加している。本疾患にはこれまで streptokinase (SK) や urokinase (UK) などの血栓溶解薬を冠動脈内 (PTCR) に投与することにより血流の再開が図られてきたが、SK も UK も血栓に対する選択性が低く、多量に投与すると全身線溶系が亢進して出血性副作用がみられることから、静脈内投与療法 (IVCT) には適さなかった。近年、血栓への親和性を高めた血栓溶解薬が開発されてきた。ヒト培養腎細胞より産生されるナサルプラーゼはその一つであり、UK の不活性型プロ酵素で、プラスミンの限定分解により UK に変換され、酵素活性を発現する。本薬はフィブリンに対する親和性が UK より強く、全身線溶系に及ぼす影響が少くないと言われている。

今回、著者らはイヌを用いて臨床の病態に類似した新しい急性心筋梗塞モデルを開発し、ナサルプラーゼの PTCR および IVCT による血栓溶解作用、全身線溶系への影響、再開通後急性期および慢性期の心機能ならびに梗塞サイズに及ぼす効果について検討し、対照群 (薬物非投与群) および現在臨床で使用されている遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン活性化薬 (rt-PA) と効力を比較した。

最初にイヌ急性心筋梗塞モデルにおけるナサルプラーゼの血栓溶解作用および全身線溶系に及ぼす影響を調べた結果、本薬は PTCR では投与後平均17分後に13例全例で、また IVCT では平均37分後に14例中11例 (79%) に再開通を認めた。また、rt-PA は IVCT で平均36分後に24例中19例 (79%) に再開通を認めたことから、両薬の血栓溶解活性は同等であると考えられた。一方、全身線溶系に対してナサルプラーゼは PTCR および IVCT とも大きな影響を及ぼさないのに対し、rt-PA は血漿中  $\alpha 2$ -PI量ならびにフィブリノゲン量を著しく低下させ、全身線溶系の亢進がみられた。このことから、ナサルプラーゼは血栓に選択性の高い安全な血栓溶解薬であると示唆された。

血栓を溶解して閉塞血管を再開通させることにより、虚血心筋細胞を救済するという効果が期待される一方、再開通させることで新たに生じる問題もある。再開通後急性期に生じる再灌流障害はその代表的なものであるが、今回の検討ではナサルプラーゼおよび rt-PA の IVCT は PTCR に比べ再開通直後にみられるリエントリー性の不整脈の発現頻度を有意に低減し、また貫壁性の梗塞を示唆する ST segment の再上昇を抑制した。このことから、PTCR で急激

に血流の再開を図るよりも IVCT により緩徐に再灌流させた方が刺激伝導系の異常ならびに心筋虚血の程度を改善できると考えられた。

左心室機能は再開直後には閉塞前の機能までには回復しなかった。しかしながら、IVCT による再開では PTCR に比べ収縮機能を部分的に改善する傾向を示し、再灌流障害の影響を軽減したと推察された。PTCR に比べ IVCT で再灌流障害が軽減された原因の一部に再灌流時の  $\text{Ca}^{2+}$  overload の抑制が関与していると示唆された。1週間後の慢性期には、ナサルプラゼ投与群で PTCR, IVCT の如何に関わらず左心室駆出率 (LVEF) および左心室前壁側部 (Seg.2) の局所壁運動 (rWM) が冠動脈閉塞前の値までに回復した。特に収縮機能の回復が顕著であった。これに対し、rt-PA の IVCT 群では EF および rWM の回復が十分ではなく、回復の全くみられなかった対照群とナサルプラゼ群の値の中間に位置した。これらのことから、心機能の回復は主に収縮機能の亢進に起因することが示唆され、rt-PA は何らかの要因により収縮機能の回復が遅延すると考えられた。

実験終了後、動物の心臓を摘出して梗塞サイズおよび心肥大の指標である心重量比を求め、組織学的検討を行った。梗塞サイズはナサルプラゼの PTCR 群で IVCT 群に比し小さい傾向を示した。また、ナサルプラゼと rt-PA との間には差はみられず、対照群に比べると有意に低値を示した。一方、心重量比はナサルプラゼの IVCT 群で対照群に対し有意に低値を示したものの、rt-PA 群には明らかな抑制効果を認めなかった。梗塞巣は対照群において左心室前壁から心尖部にかけて広範な壊死がみられ、その大部分が線維化していた。ナサルプラゼ群においても壊死巣の大部分に線維化がみられた。これに対し、rt-PA 群では 19 頭中 9 頭と約半数に出血性梗塞を認め、その発生頻度は対照群およびナサルプラゼの IVCT 群に比べ有意に高かった。したがって、出血性梗塞が心臓に対する負荷の増大に影響を及ぼす可能性があるとして示唆された。

今回の試験において、rt-PA はナサルプラゼに比べ血栓溶解時に全身線溶系を著しく亢進させ、慢性期の心機能の回復も悪かった。さらに出血性梗塞の発生が有意に高かったことから、この3者の間にどのような相関関係が存在するか検討した。その結果、全身線溶系の亢進した例に出血性梗塞の発生が多く、出血性梗塞がみられる部位で1週間後の壁運動の回復が悪かった。また血漿  $\alpha 2$ -PI ないしフィブリノゲン量と全梗塞巣中に占める出血性梗塞の割合との間には強い負の相関が、局所壁運動の回復との間には強い正の相関がみられた。このことから、再開通時に全身線溶系が顕著に亢進すると、閉塞冠動脈の支配領域の心筋に高頻度かつ広範囲な出血性梗塞を引き起こし、これが慢性期の壁運動の回復を遅延させることが示唆された。

以上のことから、ナサルプラゼは全身線溶系にほとんど影響を及ぼさない安全かつ強力な血栓溶解薬であり、高い血栓選択性を有することで出血性梗塞の発生を抑制し、慢性期における心機能を良好に回復させることが明らかとなった。また、IVCT で緩徐に再開通させることにより再開直後の心室性不整脈の出現、左心室機能の低下などの再灌流障害を一部抑制すると推察された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文はレーザー焼灼による動脈閉塞心筋梗塞の新しいモデルを開発し、このモデルを用いてウロキナーゼのプロドラックであるナサルプラゼと遺伝子組み替え組織型プラスミノゲン活性化薬 (rtPA) とを比較検討したもので以下の新知見を得ている。

- (1) 血栓溶解薬ナサルプラゼは強い血栓溶解作用を示し、高い再開通率を得た。また rtPA に比べて再開通時において全身線溶系に及ぼす影響はすくなかった。
- (2) 再開直後に心室性不整脈の出現、左心室機能の低下など再灌流障害が生じたが、ナサルプラゼの静脈内投与療法 (IVCT) により、不整脈の発生が一部抑制され、心筋虚血を軽減した。これは虚血心筋に血流を徐々に供給し、急激な  $\text{Ca}^{2+}$  の流入を抑制したことによるものと考えられる。
- (3) 壊死した心筋は対照群、ナサルプラゼ群では線維化が殆どであった。これに対して、rtPA 投与群では出血性梗

塞が有意に多く観察された。梗塞巣のサイズはナサルプラゼおよびrtPA群では対照群に比べ有意に小さかった。

- (4) 出血性梗塞発生例では再開通時において全身線溶能が非発生例に比べ有意に亢進しており、再開通時の血漿中 $\alpha 2$ -PI量ないしフィブリノーゲン量と梗塞巣に占める出血性梗塞の割合との間には高い負の相関が、出血性梗塞発生域の壁運動との間には緩やかな正の相関がみられた。

以上のように本論文は心筋梗塞治療薬の開発に大きく寄与するものであり、博士論文として充分価値あるものと認める。