Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Glycoprotein IIb/IIIa Antagonist FK633 Could Not Prevent Neointimal Thickening in Stent Implantation Model of Canine Coronary Artery |
| Author(s) | 上田, 恭敬 |
| Citation | 大阪大学, 1999, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/41719 |
| 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

【80】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 上田恭敬（うえだ やすのり） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学位記番号 | 第　14509　号 |
| 学位授与年月日 | 平成11年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科内科系専攻 |
| 学位論文名 | Glycoprotein IIb／IIIa Antagonist FK633 Could Not Prevent Neointimal Thickening in Stent Implantation Model of Canine Coronary Artery<br>（糖蛋白 IIb／IIIa の拮抗薬 FK633は犬冠動脈ステント留置モデルにおける新生内膜肥厚を抑制できなかった） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授　武田　裕<br>（副査）<br>教授　堀　正二　　教授　松田　暉 |

## 論文内容の要旨

【目的】

虚血性心疾患の主要な治療法である冠動脈形成術にとって，再狭窄は最大の問題である。しかし，これまで再狭窄に対する有効な予防法はなかった。最近開発されたステントがリコイルやリモデリングを抑制することによって，初めて再狭窄率を有意に低下させることが報告されたが，依然ステント内再狭窄が20～30%の症例で認められ，その原因は主に新生内膜の肥厚であることが知られている。また，血小板の凝集に関与する糖蛋白（GP）IIb／IIIa の拮抗薬は，冠動脈形成術後の虚血性イベントの発生を抑制するのみならず，冠動脈形成術再施行の必要性を減少させることが臨床試験によって示された。この結果から，GP IIb／IIIa 拮抗薬による再狭窄予防効果が期待されているが，実験的に検討した報告はない。そこで，ステント留置後再狭窄の主な原因である新生内膜の肥厚を GP IIb／IIIa 拮抗薬（FK633）によって抑制できるか否かを，犬冠動脈へのステント留置モデルを用いて検討した。

【方法】

ビーグル犬14頭を用い，GP IIb／IIIa 拮抗薬投与群（n＝7）と対照群（n＝7）を作成した。GP IIb／IIIa 拮抗薬投与群においては，ステント留置の3時間前に皮下浸透圧ポンプ（0.2mg／kg／hr）を植え込み，さらに直前の静脈内投与（1mg／kg）を行うことによって FK633を持続的に作用させた。

麻酔下に大腿動脈にシースを挿入し，経カテーテル的に左冠動脈回旋枝に金属製のコイルステントを留置した。ステント留置3カ月後に心臓を摘出し，冠動脈を灌流固定（95%エタノール）後樹脂包理（glycol methacrylate）した。各血管につき3mm間隔で薄切染色標本を作製して新生内膜面積（内膜・中膜合計面積）および面積狭窄度（外弾性板内面積に占める新生内膜面積の割合）を計測し，平均値をもってその個体のデータとした。臨床において本研究の結果を検証する際のことを考慮し，臨床においても測定できるこれらの指標を用いた。

GP IIb／IIIa 拮抗薬による血小板凝集抑制効果を評価するために，ステント留置前日および留置1または2日後，2週間後，1，2，3カ月後にそれぞれ血小板凝集能（ADP20μM）を測定した。

【成績】

GP IIb／IIIa 拮抗薬投与群の血小板凝集能は，ステント留置翌日に軽度の上昇（最大凝集率10～30%）を認めた以

外，全経過を通じて著明に抑制（最大凝集率＜５％）された。ステント留置時の血小板凝集能は本研究において測定していないが，FK633（１mg／kg）の静脈内投与によってほぼ100％の凝集抑制が得られることを予備検討にて確認している。

新生内膜面積はGP IIb／IIIa拮抗薬投与群で1.3±0.2㎟，対照群で1.3±0.2㎟と差を認めず，面積狭窄度もGP IIb／IIIa拮抗薬投与群で41.8±7.5％，対照群で33.9±6.7％と２群間に有意差を認めなかった。

【総括】

再狭窄（内膜肥厚）の機序については未だ明らかにされていないが，傷害血管の局所で形成された血栓がPDGFやトロンビンを介して平滑筋細胞の遊走増殖を促進し，内膜肥厚を促進すると考えられている。実験的にも強力な抗凝固療法によって内膜肥厚を抑制したとする報告がある。しかし，本研究の結果，血小板の凝集を強力に抑制しても，内膜肥厚は抑制されないことが示された。ただし，血管局所の血小板接着を完全には抑制できないと考えられることより，内膜肥厚における血小板の関与を完全には否定できない。

これまで，動物実験と臨床試験においてはそれぞれ異なった指標を用いて検討が行われてきた。しかし，ステント留置血管での検討は，リコイルやリモデリングの影響を排除できるのみならず，動物実験と臨床試験で同じ指標を用いて比較検討できるため，再狭窄の研究にとって非常に有用と思われる。本研究の結果についても，ステント留置症例を対象とした臨床試験で検証することが必要である。

本研究の結果，GP IIb／IIIa拮抗薬（FK633）は，犬冠動脈ステント留置モデルにおいて，血小板凝集能を著明に抑制したにも関わらず，新生内膜の肥厚を抑制できなかった。

## 論文審査の結果の要旨

冠動脈形成術後の再狭窄は虚血性心疾患の治療上解決しなければならない重要な課題の一つである。本論文は，再狭窄を促進する重要な要因と考えられている血小板凝集を糖蛋白IIb／IIIa拮抗薬を用いて十分に抑制しても，ステント留置後再狭窄の主な原因である新生内膜肥厚を抑制できないことを実験的に示したものである。本研究は血小板凝集の内膜肥厚への影響を明らかにしている点のみならず，冠動脈へのステント留置によって臨床に近似した血管傷害モデルを作成している点においても優れた研究である。虚血性心疾患の重要な課題である再狭窄の機序解明及び治療法確立を追求する研究の流れにおいて本論文は重要な情報を提供するものであり，研究の進歩に貢献するものと考える。よって本論文は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。