

川崎病のアスピリン少量投与療法における 血小板凝集能、トロンボキサン A₂ 産生

東京大学小児科 太神 和広

五十嵐 隆、張 伯棠、小林 登

川崎病の治療には従来より種々の薬剤が用いられてきたが、薬理作用別には抗炎症剤と抗血栓剤の二者が好んで使用されている。しかし抗炎症剤については、川崎病の病態においてのその役割が解明されておらず、またステロイドホルモン剤の大量投与といった強力な抗炎症剤によっても川崎病の炎症に引続いておきる合併症の発生を抑えることができないことから、現在では主として抗血栓剤が用いられる傾向にある。アスピリンは抗炎症作用と抗血栓作用の二者を有する薬剤として、好んで川崎病の治療に用いられてきたが、最近ではその薬理作用としては後者に期待する傾向が強いと思われる。

近年アスピリンの薬理作用の解明が進んだ結果、アスピリンのアラキドン酸代謝系路における cyclooxygenase 阻害作用は、血小板においては少量投与で不可逆的に起こり、Thromboxane A₂ (TXA₂) 産生を抑制し血小板凝集を抑制するが、中等～大量投与では血管内皮細胞の cyclooxygenase をも阻害し、強力な血小板凝集阻害物質である prostacycline (PGI₂) 産生をも抑制することによって、むしろ血栓形成傾向に傾くことが指摘されてきた。⁽⁸⁾

我々は以上のことから、川崎病患児に大量のアスピリンを投与することは心血管合併症予防の面から考えるとむしろ危険ではないかと考え、成人での心筋梗塞予防での有用性が示されている少量および極少量のアスピリン投与を行い、血小板凝集能および TXA₂ 産生能に与える効果を検討した。⁽⁹⁾

【方 法】

a) 血小板凝集能

血小板凝集能は、Chrono-log 社製 Lumiaggregometer を使用し、クエン酸採血により得た全血より Platelet rich plasma (PRP) を作成し、血小板数を 30～40 万/mm³ に調整し、ADP (1 μmole/ml, 5 μmole/ml)、コラーゲン (2 μg/ml)、エピネフリン (2 μg/ml) の各凝集惹起物質により凝集させ、5 分間における最大凝集率につき検討した。

b) Thromboxane A₂ 産生

Thromboxane A₂ の産生は、血液 2 ml をガラス試験管に採取し 37℃ にて 1 時間凝固させ血清中に放出される TXA₂ を、その安定な代謝産物である Thromboxane B₂ (TXB₂) として radioimmunoassay (NEN 社製) にて測定した。

【結 果】

川崎病患児に対し少量および極少量のアスピリン投与を施行する前に、1 mg/Kg/day の極少量のアスピリンを健康成人に投与し、血小板凝集能、アスピリン血中濃度、TXB₂ 産生につき検討した。その結果、アスピリン内服後 1 時間で血小板凝集能、TXB₂ 産生共に著明に抑制され、しかもこの効果は内服終了後 3 日～

5日持続することが判明した。またこの間のアスピリン血中濃度は 0.5mg/dl 以下の低値であった(データは省略)。

以上の基礎的実験の後に、川崎病患児に対し少量及び極少量のアスピリン投与を施行した。図1および図2は、それぞれコラーゲン、エピネフリンによる血小板凝集能を最大凝集率で示したものであるが、アスピリン等の解熱鎮痛剤の投与を受けていない治療前の川崎病患者の血小板凝集能は、コラーゲン凝集 100% (正常 $70.8 \pm 12.6\%$)、エピネフリン凝集 $95.0 \pm 5.0\%$ (正常 $72.1 \pm 14.5\%$)と著明に亢進していた。一方、アスピリン 10mg/Kg/day 以上投与群では、コラーゲン凝集 $45 \pm 4.1\%$ 、エピネフリン凝集 $14.7 \pm 7.9\%$ 、アスピリン 5mg/Kg/day 投与群ではそれぞれ $2.0 \pm 2.9\%$ 、 $12.7 \pm 10.9\%$ 、アスピリン $1 \sim 2\text{mg/Kg/day}$ 投与群ではそれぞれ $2.0 \pm 3.8\%$ 、 $7.8 \pm 5.2\%$ といずれの投与群においても、著明な血小板凝集抑制が認められた。

Thromboxane A_2 産生については、アスピリン等の解熱鎮痛剤の投与を受けていない患児では、血清 Thromboxane B_2 として 410mg/ml 、 335mg/ml (正常 $166 \pm 68\text{mg/ml}$)と亢進していたが、アスピリン 10mg/Kg/day 以上投与群、 5mg/Kg/day 投与群、 $1 \sim 2\text{mg/Kg/day}$ 投与群のいずれの患児においても 5mg/ml 以下を示し、著明な抑制がみられた(図3)。

【考 察】

川崎病の治療には従来よりアスピリン、ワーファリン、ステロイドホルモン剤、非ステロイド抗炎症剤などが使用され、近年ではビタミンE、大量ガンマグロブリン投与など種々の治療が行なわれてきたが、現在までのところ決定的治療法がないのが実情である。

川崎病におけるアスピリン投与は、我国では初期には $80 \sim 120\text{mg/Kg/day}$ の大量投与が行なわれていたが、血中濃度上昇の不良、肝障害の発生、臨床症状改善の不良などの点から近年では投与量を減少する傾向にある。はじめに述べたように、川崎病において期待されるアスピリンの薬理作用には、抗炎症作用と抗血小板作用があるが、前者については、上に述べた大量投与時の問題点や、例えばステロイド剤のような強力な抗炎症剤によっても心血管合併症の発生がおさえられないことなどから、近年ではその薬理作用があまり期待されなくなっている。したがって現在アスピリンの投与量は $30 \sim 50\text{mg/Kg/day}$ が一般的となっている^(10,11)。しかし先に述べたようにアスピリンの中等量～大量投与においては、血小板と血管内皮細胞の二者における cyclooxygenase 阻害のバランスの点から、血栓形成傾向に傾く可能性も考えられており、抗血小板療法を主目的とする場合は少量投与が推奨されている。

今回我々は、このような点から川崎病患児にアスピリン少量～極少量投与療法を試み、その血小板凝集、 TXA_2 産生に与える影響をみたが、アスピリン $1 \sim 2\text{mg/Kg/day}$ の投与でも抗血小板作用は充分であるという結果を得た。このことは川崎病患児においてもアスピリンの消化管よりの吸収は著明には障害されておらず、また川崎病患児血小板のアスピリンに対する感受性も正常人との間に大きな差違のないことを示していると考えられる。しかし、この量において川崎病患児血管内皮細胞に対する PGI_2 産生阻害作用がないか否かは明らかでなく、今後の問題である。

今回の結果により、川崎病の抗血小板療法としてアスピリン少量～極少量投与が有効であることが判明したが、もとよりこの治療は川崎病の原因治療ではなく、心血管合併症の発症を完全に予防することは不可能

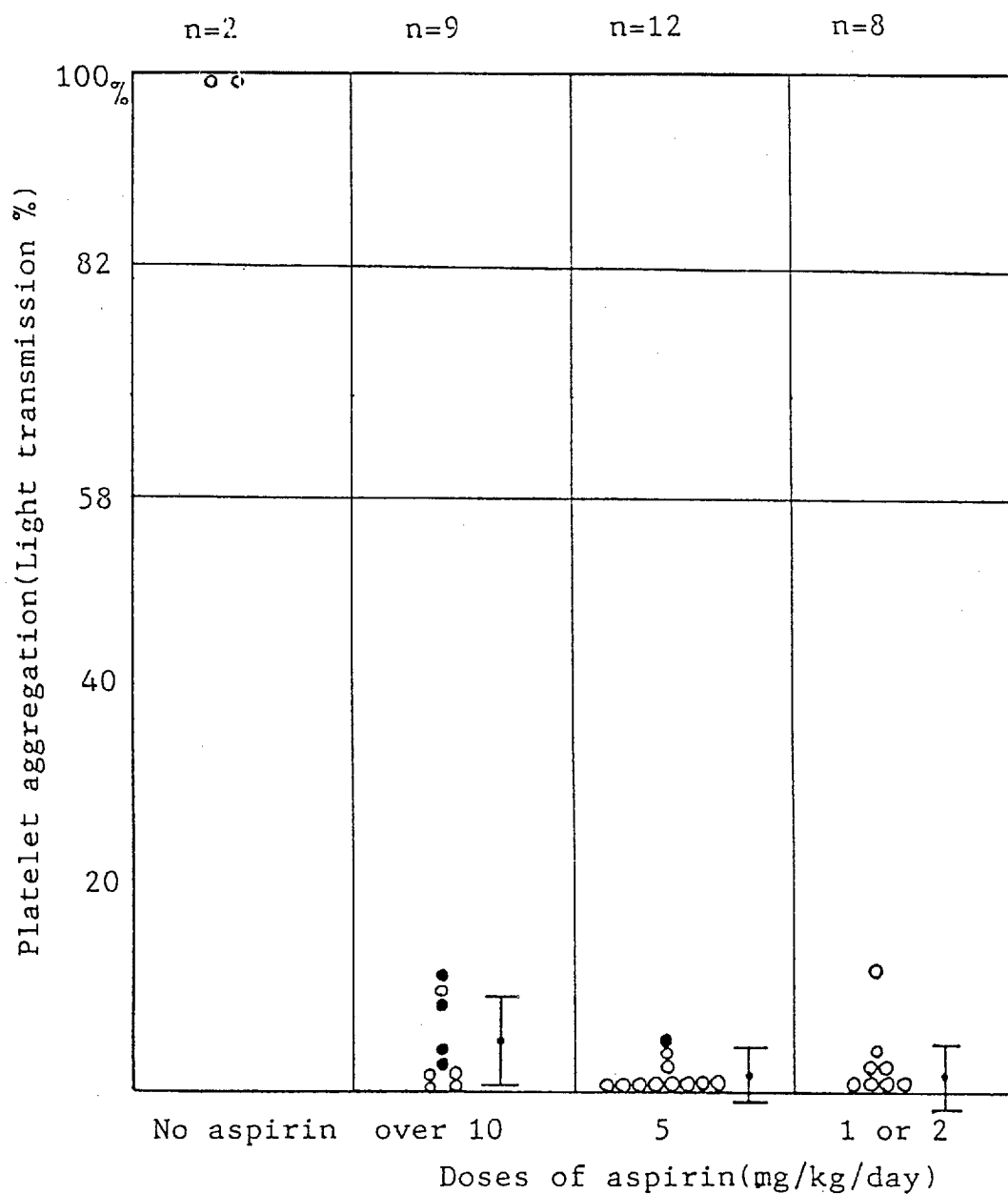
であることは明らかであり、特に冠動脈瘤発生予防に関してはその効果はあまり期待できない。しかし、心筋梗塞の予防に関しては、成人での成績からも有効であることが予想され、少なくとも急性期後の川崎病の治療には必要かつ十分と思われる。特に冠動脈瘤を残す患児においては、投薬期間が年余にわたることもあるため、肝障害等の副作用の減少あるいは薬剤自身の小児における安全性の点からも、アスピリン少量～極少量投与のメリットは大きいものと思われる。

【文 献】

- 1) Roth, G.J. and Majerus, P.W.: The mechanism of the effect of aspirin on human platelet. J.Clin.Invest., 56:624, 1975.
- 2) Vane, J.R.; Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature, 231; 232, 1971.
- 3) Patrignani, P., Filabozzi, P. and Patrono, C.: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. J.Clin.Invest., 69:1366, 1982.
- 4) Patrono, C., Ciabattoni, G., Pina, E., Castrucci, G., De Salvo, A., Satta, M.A. and Peskar, B.A.: Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B₂ production in healthy subjects. Thromb.Resea., 17:317, 1980.
- 5) Kelton, J.G., Hirsh, J., Carter, J. and Buchanan, M.R.: Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbits. J.Clin.Invest., 62:892, 1978.
- 6) Masotti, G., Galanti, G., Poggesi, L., Abbate, R. and Serneri, G. G.N.: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. Lancet, 2:1213, 1979.
- 7) Preston, F.E., Whipps, S., Jackson, C.A., French, A.J., Wyld, P.J. and Stoddard, J.S.: Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A₂ after low-dose aspirin. N.Eng.J.Med., 304: 76, 1981.
- 8) O'Grady, J. and Moncada, S.: Aspirin: A paradoxical effect on bleeding-time. Lancet, 2:780, 1978.

- 9) Lewis, H.D., Davis, J.W., Archibald, D.G., Steinke, W.E.,
Smitherman, T.C., Doherty, J.E., Schnaper, H.W., LeWinter, M.
M., Linares, E., Pouget, J.M., Sabharwal, S.C., Chesler, E. and
DeMots, H.,: Protective effects of aspirin against acute
Myocardial infarction and death in men with unstable
angina. N.Eng.J.Med., 309:396, 1983.
- 10) 菌部友良: 川崎病の治療と管理(1)、日児誌 87:1824、1983.
- 11) 白幡聡、中村外士雄、朝倉昭雄: 抗血小板薬、アスピリン療法: 最適投与法と
その評価、日本臨床、41:2103、1983.
- 12) Elwood, P.C.: British studies of aspirin and myocardial
infarction. Am.J.Med., 63:50, 1983.
- 13) Fields, W.S.: Aspirin for prevention of stroke: A review.
Am.J.Med., 63:61, 1983.
- 14) McNicol, G.P.: Antiplatelet drugs in the secondary
prevention of myocardial infarction. Lancet, 2:736, 1980.
- 15) Editorial: Aspirin after myocardial infarction. Lancet, 1:
1172, 1980.
- 16) Mustard, J.F., Kinlough-Pathbone, R.L. and Packham, M.A.:
Aspirin in the treatment of cardiovascular disease:
A review. Am.J.Med., 63:43, 1983.

1 Platelet aggregation induced by collagen
 (2 microgram/ml)
 ○ acute phase
 ● convalescent phase



2 Platelet aggregation induced by epinephrine
 (2 microgram/ml)

○ acute phase

● convalescent phase

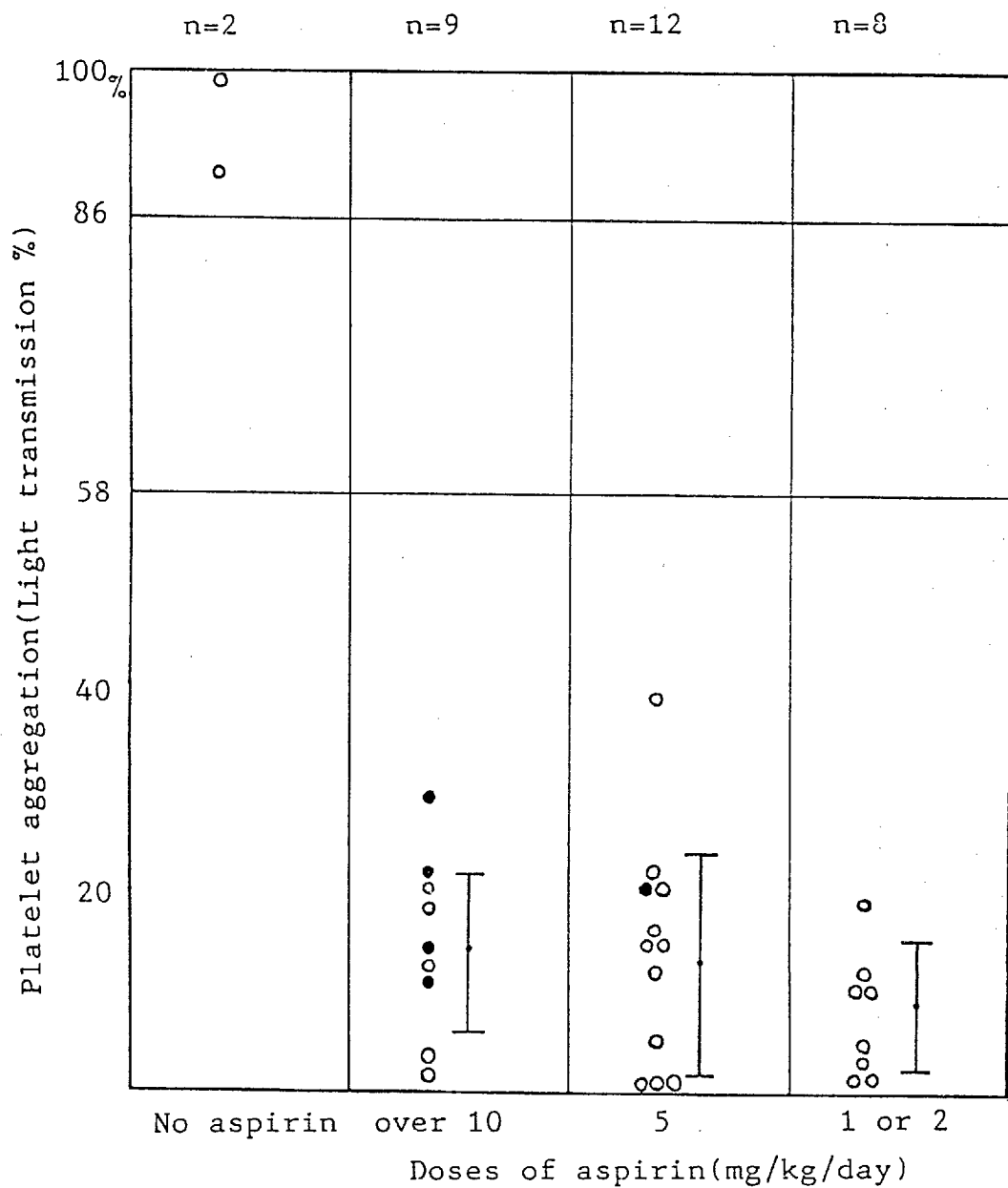


Figure 3 Serum Thromboxane B₂ production in MCLS

○ acute phase

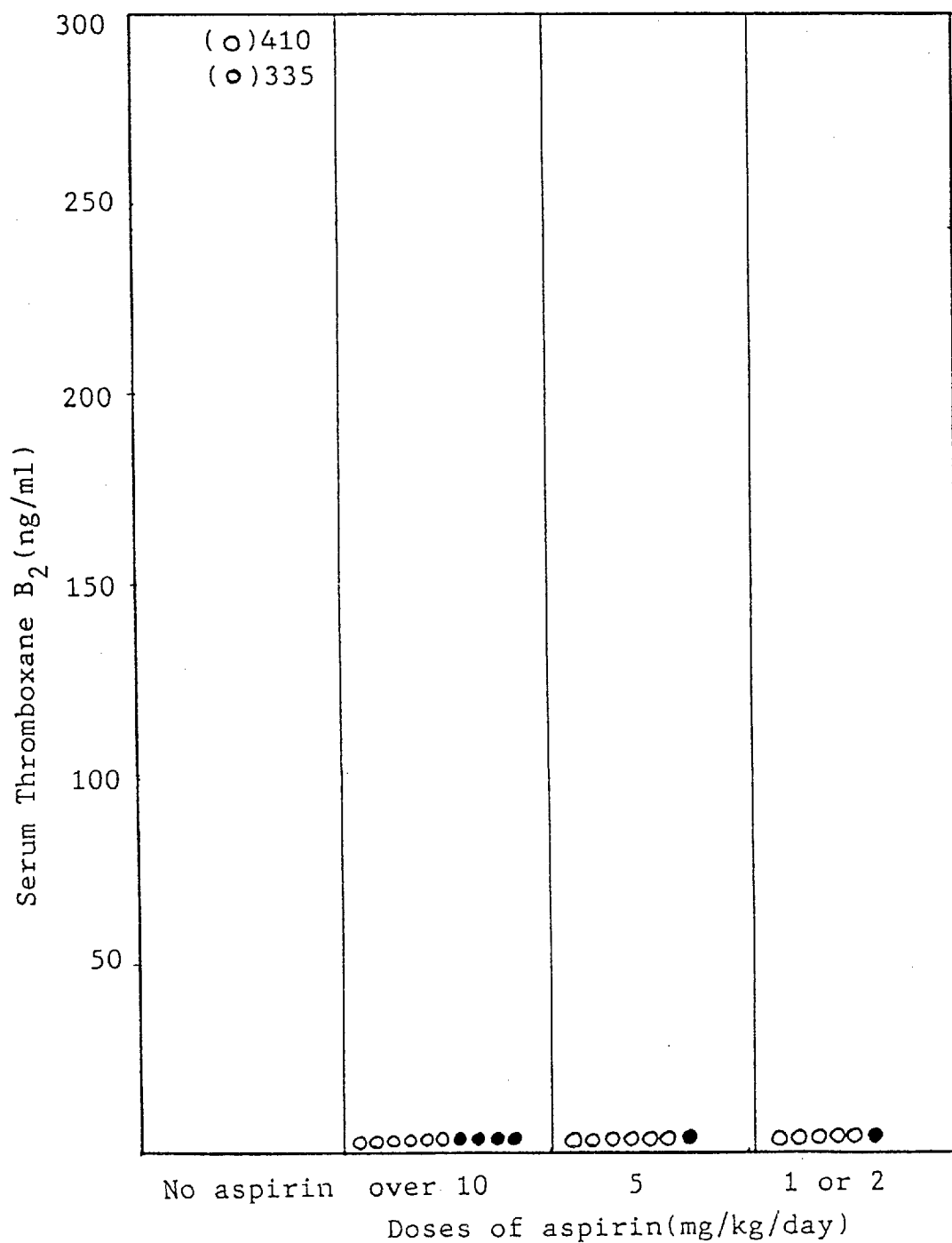
● convalescent phase

n=2

n=10

n=7

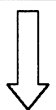
n=6





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



川崎病の治療には従来より種々の薬剤が用いられてきたが、薬理作用別には抗炎症剤と抗血栓剤の二者が好んで使用されている。しかし抗炎症剤については、川崎病の病態においてのその役割が解明されておらず、またステロイドホルモン剤の大量投与といった強力な抗炎症剤によっても川崎病の炎症に引続いておきる合併症の発生を抑えることができないことから、現在では主として抗血栓剤が用いられる傾向にある。アスピリンは抗炎症作用と抗血栓作用の二者を有する薬剤として、好んで川崎病の治療に用いられてきたが、最近ではその薬理作用としては後者に期待する傾向が強いと思われる。

近年アスピリンの薬理作用の解明が進んだ結果、アスピリンのアラキドン酸代謝系路における cyclooxy-genase 阻害作用は、血小板においては少量投与で不可逆的に起こり、Thromboxane A₂(TXA₂)産生を抑制し血小板凝集を抑制するが、中等～大量投与では血管内皮細胞の cyclooxygenase をも阻害し、強力な血小板凝集阻害物質である prostacycline(PG₁₂)産生をも抑制することによって、むしろ血栓形成傾向に傾くことが指摘されてきた。

我々は以上のことから、川崎病患児に大量のアスピリンを投与することは心血管合併症予防の面から考えるとむしろ危険ではないかと考え、成人での心筋梗塞予防での有用性が示されている少量および極少量のアスピリン投与を行い、血小板凝集能および TXA₂ 産生能に与える効果を検討した。