

# Prostacyclin like activity に及ぼすアスピリンの効果

産業医科大学小児科学教室 白幡 聡 中村外士雄 椎木みどり

## 1. 緒言

川崎病の治療薬として、現在、アスピリンが最も広く使用されている。アスピリンは血小板の cyclooxygenase を不活化することにより thromboxane-A<sub>2</sub> の産生を抑えて、その抗血栓作用を発揮するが、同時に血管壁の cyclooxygenase にも作用して prostacyclin の産生を低下させる点に問題がある。その後、少量のアスピリン投与により血小板の cyclooxygenase のみを抑制しうることが摘出した血管輪を用いた実験系で明らかにされ、最近では 1~2 mg/kg/day という超少量のアスピリン投与が普及しつつある。そこでわれわれも 1~30 mg/kg/day の範囲のアスピリンを川崎病患儿に投与して thromboxane-A<sub>2</sub> の安定代謝産物である thromboxane-B<sub>2</sub> (以下、TX-B<sub>2</sub>) と、prostacyclin の安定代謝産物である 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub>α (以下、6-keto-PG F<sub>1</sub>α) の血漿レベルの変動を検索した。TX-B<sub>2</sub> は 1~2 mg/kg/day のアスピリン投与によっても 1 例を除いて、著しい低下が観察されたが (図 1)、予期に反して 6-keto-PG F<sub>1</sub>α は 30 mg/kg/day のアスピリン投与時でも低下が認められなかった (図 2)。

一方、われわれは全血血小板凝集能を検討している過程で、図 3 に示したごとく血小板凝集率は採血直後より採血 30~60 分後まで経時的に著しく亢進してゆくことを見出した。この現象はいくつかの基礎的検討成績<sup>1)</sup>から、血漿中に存在する不安定な血小板凝集阻害因子によるものと推定された。われわれは、この血小板凝集阻害因子を prostacyclin like activity と仮称しているが、前述したごとくアスピリンの中等量投与により 6-keto-PG F<sub>1</sub>α の血漿レベルに低下がみられなかったことから、今回は、prostacyclin like activity に及ぼすアスピリンの影響を検討した。

## 2. 対象と方法

1 週間以上服薬歴のない健康成人 20 名を対象とした。アスピリン (EA錠<sup>®</sup>) 1500 mg、ticlopidine (Panaldin<sup>®</sup>) 500 mg、trapidil (Rocornal<sup>®</sup>) 250 mg あるいは dipyridamole (Persantin<sup>®</sup>) 125 mg の服薬前、服薬 2 時間後および服薬 2 4 時間後に肘静脈より採血し、図 4 に示した方法で全血血小板凝集能を測定した。また、採血 45 分後に Born の原法に準じて、多血小板血漿 (platelet rich plasma, PRP) を用いた血小板凝集能を併せて測定した。凝集抑制率は、服薬前の凝集率から服薬後の凝集率を差し引いた値を服薬前の凝集率で除して求めた。

## 3. 成績

経時的に測定した全血血小板凝集率の中で、採血 7 分後と 60 分後の時点での凝集抑制率を図 5 および図 6 に示した。図 5 は、各抗血小板薬を服用後 2 時間目に採血した時の成績であるが、採血 7 分後の

ADP誘発凝集能の抑制率は、アスピリン32%、ticlopidine 27%、trapidil 24%、dipyridamole 22%であった。一方、採血60分後の凝集抑制率はそれぞれ、8%、5%、7%、2%であり、アスピリンを含めていずれの薬剤においても採血7分後の凝集抑制率が大きであった。採血7分後の抑制率と採血60分後の抑制率の差は、アスピリン24%、ticlopidine 22%、trapidil 17%、dipyridamole 20%であった。PRPを用いた血小板凝集率に有意の抑制が認められなかったtrapidilとdipyridamoleでは、採血7分後の全血血小板凝集率にのみ凝集の抑制が観察された。図6は、各抗血小板薬を服用後24時間目に採血した時の成績であるが、服用後2時間目に採血した場合と同様の成績が得られた。

#### 4. 考按

現在のアスピリン投与法は次第に少量化する傾向にあるがその論拠となっているのは、健全な静脈壁を用いて得られた成績である。動脈壁のprostacyclin産生能は静脈壁に比べて高いので、したがって、静脈壁を用いて得られた成績を、川崎病のごとき動脈血栓症にあてはめるのは問題がある。また、血管内皮細胞が障害され、それゆえに血栓ができ易くなっている部位で、局所のprostacyclin産生能がどれだけ保持されているか、という問題もある。その意味で、circulating prostacyclinの意義は大と考えられるが、われわれの検討では中等量のアスピリン投与は6-keto-PG F<sub>1</sub>αの血漿レベルを低下させなかった。また、採血7分後と60分後の凝集抑制率を比べた場合、前者の抑制が大きであったところからわれわれの提唱しているprostacyclin like activityも阻害しないと考えられる。一方、われわれの検討では1~2mg/kg/日のアスピリン投与では血漿TX-B<sub>2</sub>値が高値を示す例があり<sup>2)</sup>、少量のアスピリンを川崎病患児に投与する場合には慎重な配慮が望まれる。

#### 文 献

- 1) 白幡聡ほか：採血直後の血小板凝集抑制機序に関する検討、日血会誌 46:576, 1983
- 2) 白幡聡ほか：川崎病に対するアスピリン最適投与法の検討、日児誌 投稿中

図1. アスピリン投与量別にみた血漿 thromboxane-B<sub>2</sub> 値

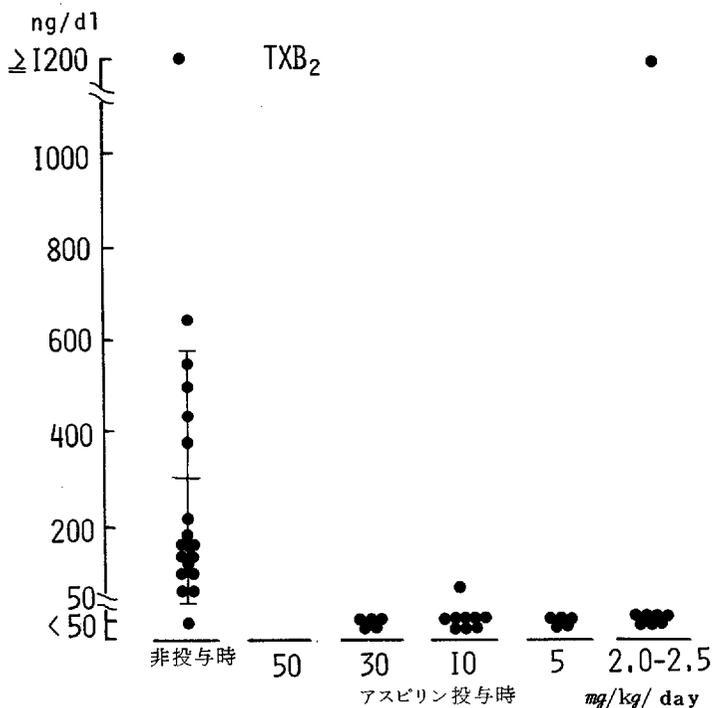


図2. アスピリン投与量別にみた血漿 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> 値

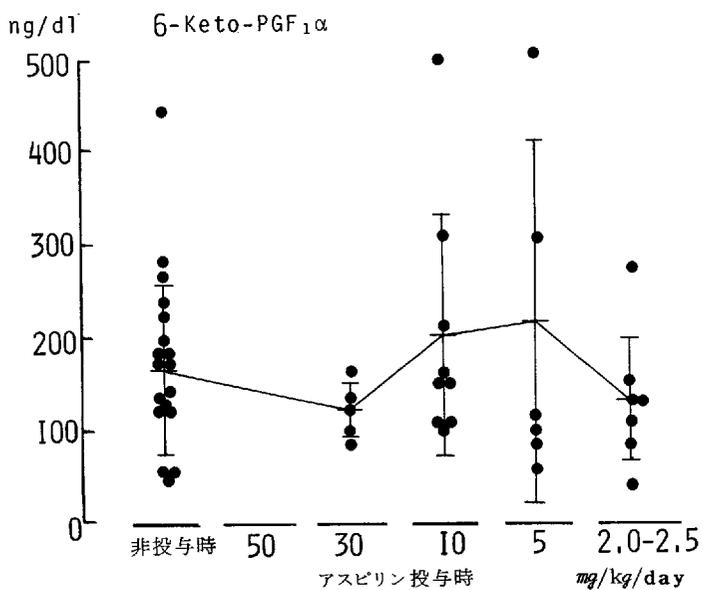


図3. 全血血小板凝集率の経時的変動

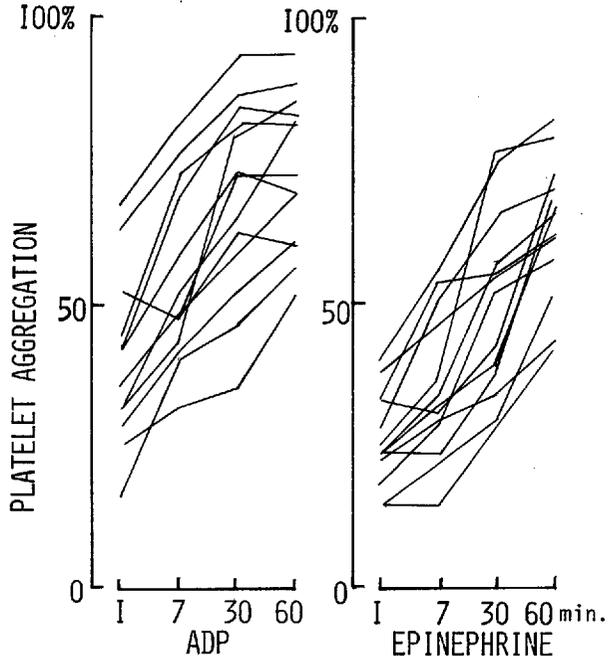


図4. 全血血小板凝集能の測定方法

採血 (全血 : 3.8%クエン酸ナトリウム=9 : 1)

室温 1時間

225  $\mu$ l を凝集計のキューベットに入れ攪拌

凝集誘発剤 25  $\mu$ l 添加

37°C 5分間

0.9%ホルマリン 5  $\mu$ l 添加  
(終濃度 0.02%)

血小板数算定

$$\text{血小板凝集率 (\%)} = \frac{\text{誘発剤添加前後の血小板数の差}}{\text{誘発剤添加前の血小板数} \times 0.9} \times 100$$

図5. 各種抗血小板薬服用2時間後の凝集抑制率。

左側は採血7分後の全血血小板凝集能抑制率を、  
中央は採血60分後の全血血小板凝集能抑制率を、  
右側はBornの方法による血小板凝集能抑制率を示す。

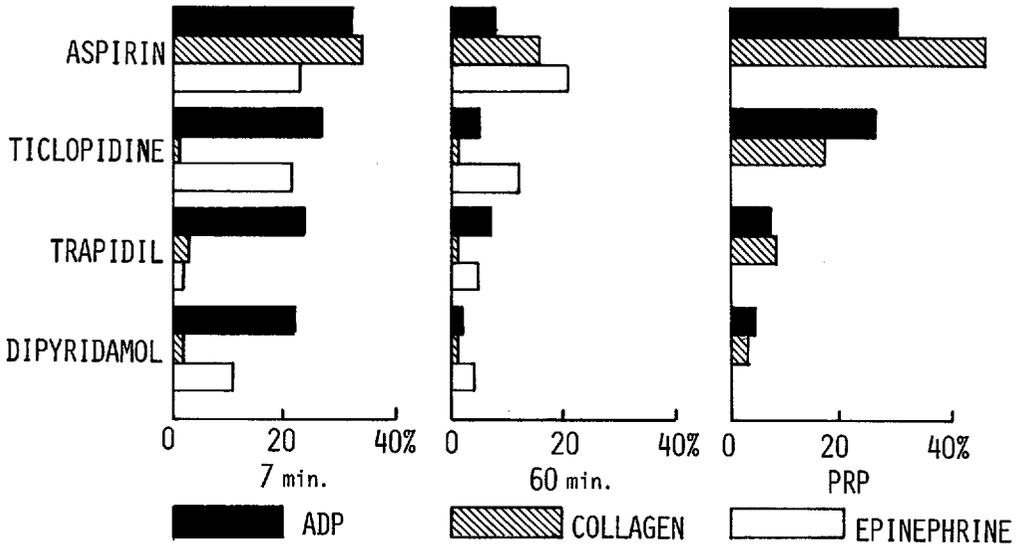
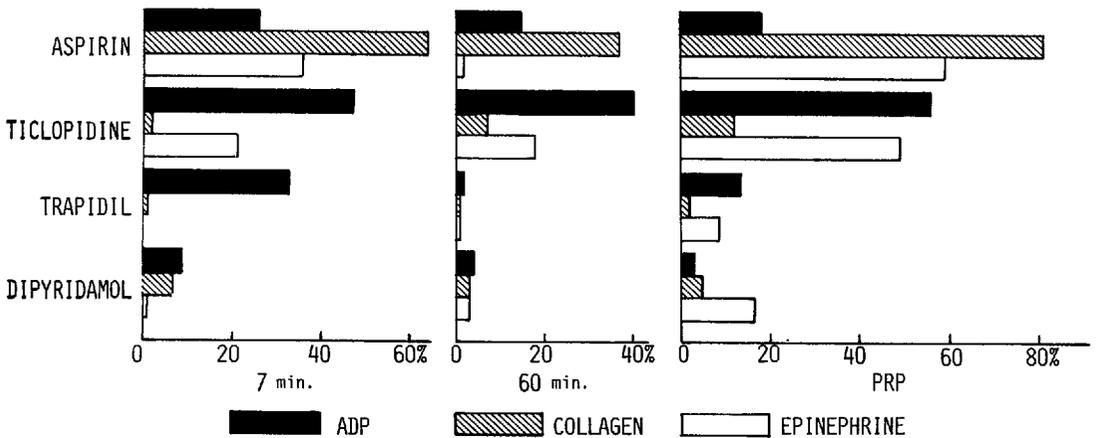
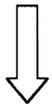


図6. 各種抗血小板薬服用24時間後の凝集抑制率。

左側は、採血7分後の全血血小板凝集能抑制率を、  
中央は、採血60分後の全血血小板凝集能抑制率を、  
右側はBornの方法による血小板凝集能抑制率を示す。





## 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



### 1. 緒言

川崎病の治療薬として、現在、アスピリンが最も広く使用されている。アスピリンは血小板の cyclooxygenase を不活化することにより thromboxane-A2 の産生を抑えて、その抗血栓作用を発揮するが、同時に血管壁の cyclooxygenase にも作用して prostacyclin の産生を低下させる点に問題がある。その後、少量のアスピリン投与により血小板の cyclooxygenase のみを抑制しうることが摘出した血管輪を用いた実験系で明らかにされ、最近では 1~2 mg/kg/day という超少量のアスピリン投与が普及しつつある。そこでわれわれも 1~30 mg/kg/day の範囲のアスピリンを川崎病患儿に投与して thromboxane-A2 の安定代謝産物である thromboxane-B2(以下、TX-B2)と、prostacyclin の安定代謝産物である 6-keto-prostaglandinF1 (以下、6-keto-PGF1 )の血漿レベルの変動を検索した。TX-B2 は 1~2mg/kg/day のアスピリン投与によっても 1 例を除いて、著しい低下が観察されたが(図 1)、予期に反して 6-keto-PGF1 は 30 mg/kg/day のアスピリン投与時でも低下が認められなかった(図 2)。

一方、われわれは全血血小板凝集能を検討している過程で、図 3 に示したごとく血小板凝集率は採血直後より採血 30~60 分後まで経時的に著しく亢進してゆくことを見出した。この現象はいくつかの基礎的検討成績から、血漿中に存在する不安定な血小板凝集阻害因子によるものと推定された。われわれは、この血小板凝集阻害因子を prostacyclin like activity と仮称しているが、前述したごとくアスピリンの中等量投与により 6-keto-PGF1 の血漿レベルに低下がみられなかったことから、今回は、prostacyclin like activity に及ぼすアスピリンの影響を検討した。