

アスピリンおよびパナルジンによる 川崎病の抗血小板療法

山形大学医学部小児科 大滝晋介、横山新吉、秋場伴晴、芳川正流、木野田昌彦、
石井一元、小林代喜夫、鈴木 浩、佐藤哲雄

冠動脈病変をもつ川崎病患児に対して、冠動脈の血栓性閉塞による突然死を防ぐ意味から、長期間にわたる抗血小板療法が行なわれる。抗血小板剤としては、主にアスピリンが用いられており、その有用性については多くの報告がある¹⁾²⁾が、最近、逆作用としての血栓形成作用が明らかになってきている。

1974年に新しく開発された塩酸チクロピジン(商品名パナルジン)はアスピリンとは作用機序の異なる抗血小板作用を有する。今回我々は健常成人でチクロピジンとアスピリンの血小板凝集抑制効果について比較した。また、長期間にわたりアスピリンまたは、チクロピジンの投与を続けている川崎病患児の血小板凝集能についても検討したので報告する。

対象および方法

健常成人をアスピリン投与群とチクロピジン投与群にわけた。アスピリン投与群をさらに2つにわけ、330 mg、または660 mgを1回経口投与した。チクロピジン投与群も2つにわけ、200 mgまたは300 mgを1日1回、3日間連日投与した。各群それぞれ3名について血小板凝集能の時間経過を検討した。

また急性期をすぎた川崎病患児のうち、選択的冠動脈造影において動脈瘤を認め、ほぼ3年間にわたりアスピリンを10 mg/kg/day投与中の患児6名とチクロピジン3~5 mg/kg/day投与中の患児5名についても血小板凝集能を調べた。

血小板凝集能の測定はBornの変法である吸光度法により行なった。凝集惹起物質として最終濃度2 μM 、10 μM のADP (Sigma社)と最終濃度1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲン(Horm社)を用い5分間の最大凝集率を測定した。

結果

健常成人29名の各凝集惹起物質による血小板の最大凝集率を測定したところ、1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンによる凝集では最大凝集率は、81.4 \pm 4.9 % (平均 \pm 標準偏差)で、2 μM のADPによる凝集では26.1 \pm 17.3 %、10 μM のADPによる凝集では73.4 \pm 7.7 %であった。

次に健常成人にアスピリンを1回経口投与した時の血小板凝集率の時間的経過を図1に示した。矢印はアスピリンの投与を示し、実線は330 mg、破線は660 mg投与群を示す。

1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコラーゲンによる最大凝集率は、投与後4時間ですでに著明に低下し、48時間後にも凝集の抑制効果は認められたが、投与後5日ではその回復は明らかであった。投与量による違いはほとんどみられなかった。2 μM のADPによる凝集は、330 mg、660 mgの両群とも1回投与では凝集率の低下は認められなかった。10 μM のADPによる凝集は、投与後4時間で凝集率の低下がみられ、投与後5日でもその効果は持続していた。

アスピリンでは1回投与で血小板凝集抑制効果は明らかであるが、チクロピジンでは、200 mg、または300 mgの1回経口投与では最大凝集率の低下がみられなかった。そこで3日間連日投与した場合の血小板凝集率の時間的経過を検討した(図2)。その結果をみるとコラーゲンによる凝集は3日間連日投与でも抑制されなかった。2 μ M、10 μ MのADPによる凝集は3日間で徐々に抑制される傾向がみられた。

川崎病患児の血小板凝集能を図3、4に示した。アスピリン投与中の患児では1.5 μ g/mlのコラーゲンによる凝集および10 μ MのADPによる凝集が著明に抑制されていたが、2 μ MのADPによる凝集では対照と比較して凝集率の低下はみられず、むしろ凝集の亢進している症例もみられた。チクロピジン投与中の患児の血小板凝集能(図4)は対照と比較して2 μ MのADPによる凝集でやや抑制の傾向がみられたが、1.5 μ g/mlのコラーゲンおよび10 μ MのADPによる凝集は強く抑制されていた。

考察

アスピリンはアラキドン酸からトロンボキサン_{A2}(TXA₂)が産生される過程に必要な血小板 cyclooxygenase をアセチル化することにより血小板の凝集を抑制し、血小板に不可逆的な変化を与える。しかし一方では、高濃度のアスピリンが血管内皮細胞の cyclooxygenase も阻害し、強力な血小板凝集抑制物質であるプロスタサイクリン(PGI₂)の血管壁での生成をも阻害し、その結果TXA₂とPGI₂のバランスがくずれるとむしろ血栓形成傾向を示すともいわれている³⁾。したがってアスピリンの投与量および投与方法が問題とされている^{4) 5)}。今回、我々はアスピリン330 mgと660 mgを健常成人に1回投与した時の血小板凝集能を調べた。両者とも同様に最終濃度1.5 μ g/mlのコラーゲンおよび10 μ MのADPによる凝集を抑制していた。成人では330 mgの投与量でも十分に凝集抑制効果があることを示している。現在、我々は冠動脈病変をもち、急性期をすぎた川崎病患児に対して10 mg/kg/dayのアスピリンを投与している。これらの患児の血小板凝集能は、今回健常成人で行なったコントロールスタディで得られた結果と同様に、1.5 μ g/mlのコラーゲンと、10 μ MのADPによる凝集が強く抑制されており、10 mg/kg/dayの投与量は川崎病患児に対する抗血小板療法として十分な効果が得られる量であると思われる。アスピリンは血小板の2次凝集を抑制する薬剤であるが、2 μ MのADPによる凝集で一部の症例が対照と比較して凝集の亢進を示していたことは、今後症例をふやし検討していく必要があると思われる。

チクロピジンは血小板のadenylate cyclaseに働いて血小板内のcyclic AMPを増加させることにより血小板の凝集を抑制する薬剤で、アスピリンと異なり高濃度でも血管壁でのPGI₂生成を阻害しないといわれている⁶⁾。チクロピジンは動物実験では、1回投与で投与後3時間には血小板凝集抑制効果がみとめられ、少なくとも24時間はその効果が持続したという報告⁷⁾もあるが、連日投与することによりその効果は強く持続する様である^{8) 9)}。我々の行なったコントロールスタディでは、200 mgまたは300 mgの1回投与では抑制効果はほとんどみられず、連日投与により、徐々にその効果は増強され、その傾向は300 mg投与でより強くみられた。したがって、その効果は芦田ら¹⁰⁾や伴ら¹¹⁾の指摘する様に投与量に依存すると思われる。3~5 mg/kg/dayのチクロピジンを長期間投与中の川崎病患児の血小板凝集能をみると、最終濃度1.5 μ g/mlのコラーゲンによる凝集や10 μ MのADPによる

凝集も強く抑制されており、チクロピジン、血小板の1次凝集を抑制する¹²⁾¹³⁾だけでなく、長期間の投与により、2次凝集をも抑制することが確認できた。今回、我々は検討を加えなかったが、O'Brien¹²⁾はチクロピジン投与中止後、血小板機能異常は4-8日持続したと報告しており、Ashida¹³⁾も、ラットを用いた実験で凝集抑制効果は血小板寿命と一致したと報告している。このことからチクロピジンはアスピリンと同様に、血小板に対し何らかの不可逆的な変化をおよぼしているだろうと推定されている。

現在のところチクロピジンの小児に対する投与量は確立していない。我々は瀬戸¹⁴⁾の報告よりは少ない量を投与したが、抗血小板療法の効果は十分に認められた。

チクロピジンの副作用に関しては、出血傾向、消化管障害、皮膚掻痒感、好中球減少などいわれている。我々は中毒疹を呈した1例を経験したが、点状出血、鼻出血にいたる出血症状はみていない。

文献

- 1) 白幡聡 他：日児誌，83：365，1979
- 2) 福田豊 他：小児科臨床，37：489，1984
- 3) Masatti, G., et al. : Lancet, 2 : 1213, 1979
- 4) 白幡聡 他：日本臨床，41：143，1983
- 5) 五十嵐隆 他：日児誌，88：1540，1984
- 6) Ashida, S., et al. : Thrombos. Res., 13 : 901, 1978
- 7) 小林紀夫 他：血液と脈管，11：164，1980
- 8) 青崎正彦 他：血液と脈管，10：478，1979
- 9) 松島敏夫 他：血液と脈管，15：424，1984
- 10) 芦田伸一郎 他：血液と脈管，11：179，1980
- 11) 伴 一郎 他：臨床と研究，55：179，1978
- 12) O'Brien, J, R., et al. : Thrombos. Res., 13 : 245, 1978
- 13) Ashida, S., et al. : Thrombos. Haemost., 40 : 542, 1979
- 14) 瀬戸嗣郎 他：小児科診療，47：31，1984

図1 健康成人における血小板の最大凝集率の時間的変化(アスピリン投与群)

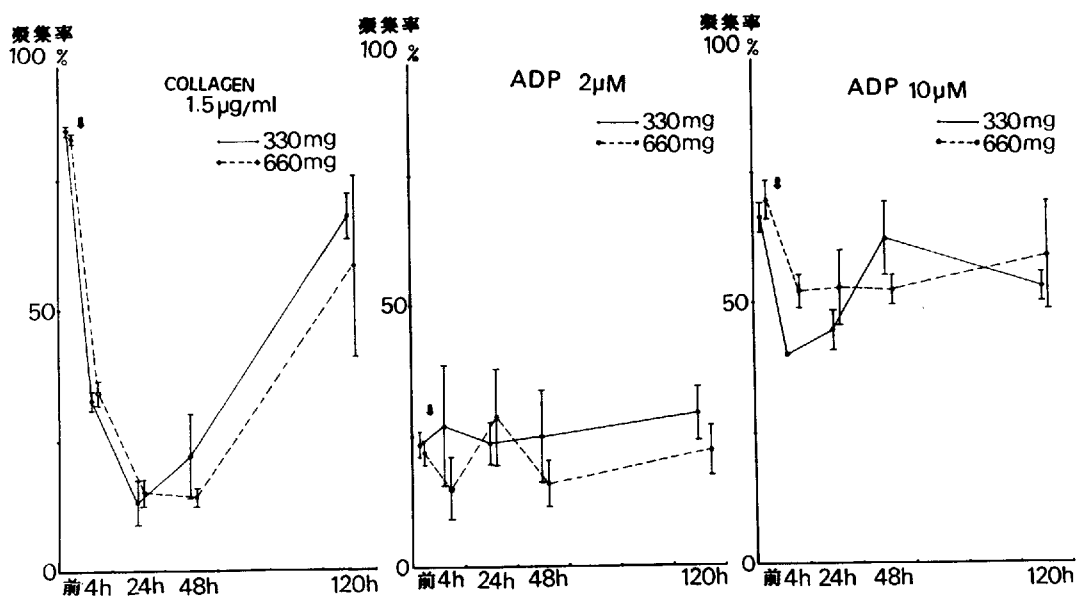


図2 健康成人における血小板の最大凝集率の時間的変化(チクロピジン連日投与群)

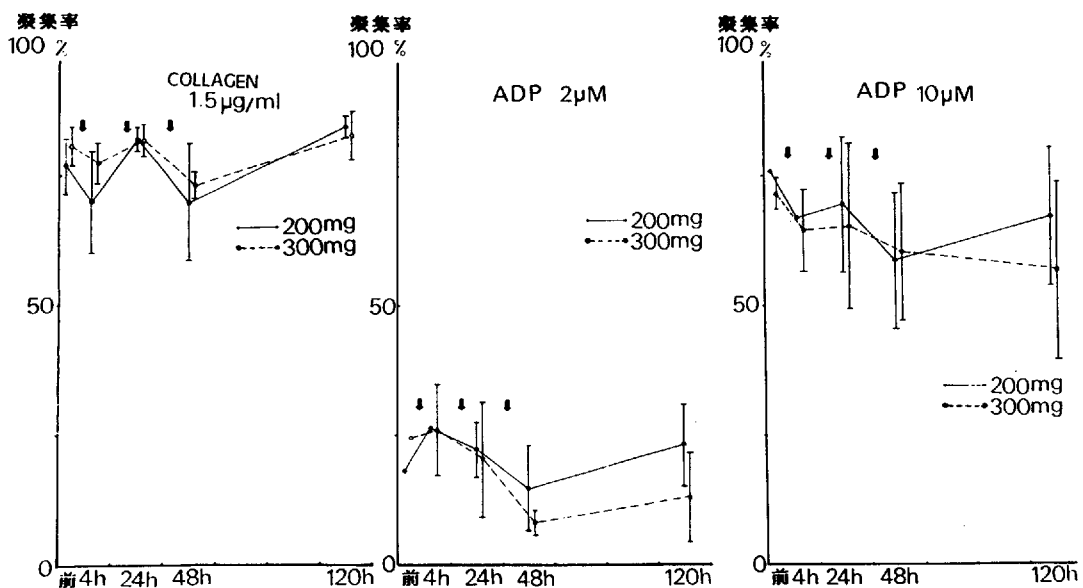


図3 川崎病患児の血小板凝集能
(アスピリン投与群)

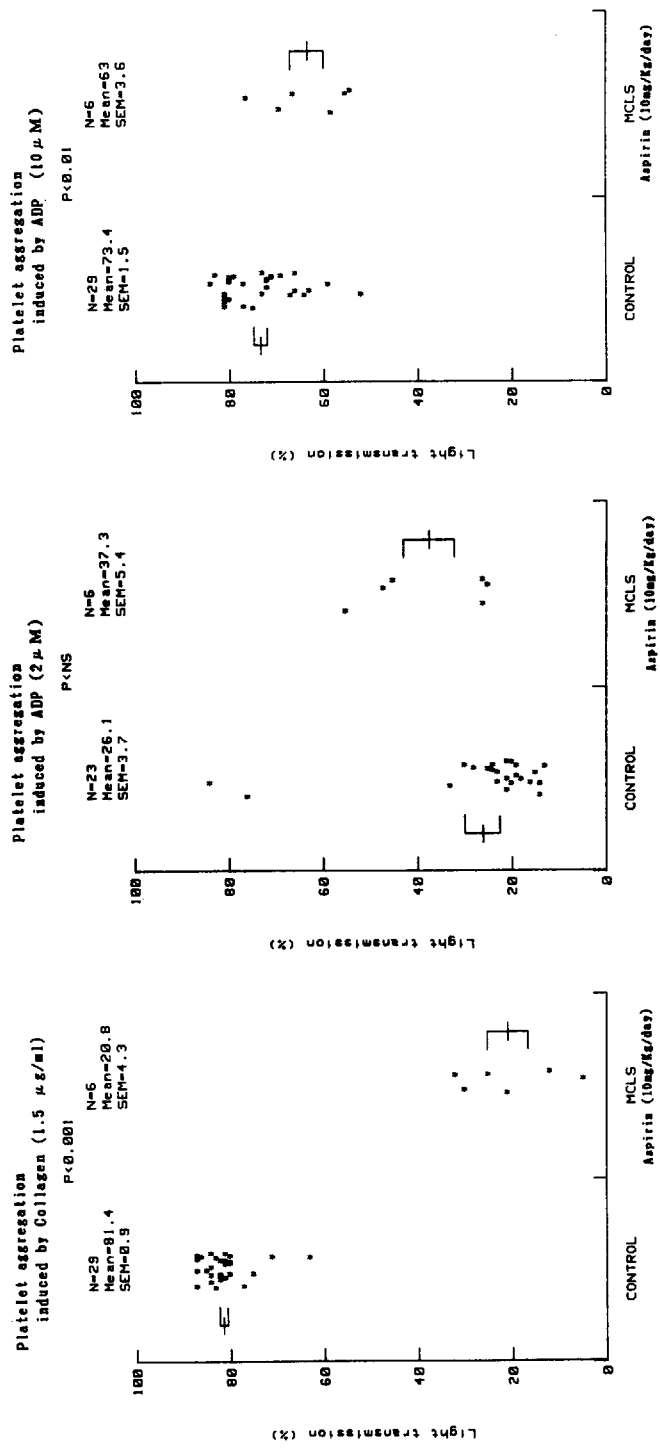
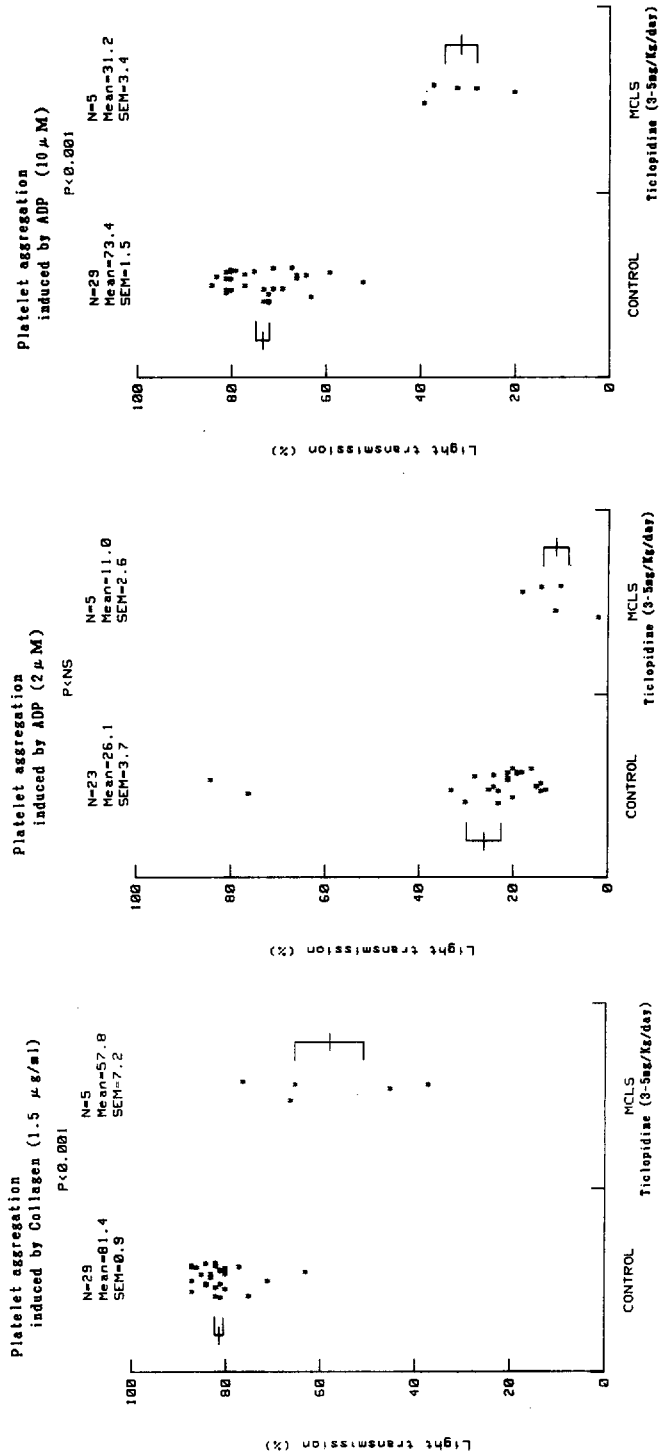


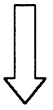
図4 川崎病患児の血小板凝集能
(チクロピジン投与群)





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



冠動脈病変をもつ川崎病患儿に対して、冠動脈の血栓性閉塞による突然死を防ぐ意味から、長期間にわたる抗血小板療法が行なわれる。抗血小板剤としては、主にアスピリンが用いられており、その有用性については多くの報告がある¹⁾²⁾が、最近、逆作用としての血栓形成作用が明らかになってきている。

1974年に新しく開発された塩酸チクロピジン(商品名パナルジン)はアスピリンとは作用機序の異なる抗血小板作用を有する。今回我々は健常成人でチクロピジンとアスピリンの血小板凝集抑制効果について比較した。また、長期間にわたりアスピリンまたは、チクロピジンの投与を続けている川崎病患儿の血小板凝集能についても検討したので報告する。