

川崎病遠隔例のアスピリン療法

順天堂大学小児科 井埜利博、秋元かつみ、西本 啓、岩原正純、福田 豊、
古川 漸、藪田敬二郎、加藤英夫

はじめに

最近、冠動脈硬化に対するアスピリン療法の量的検討では、血管壁のPGI₂産生を高め、血小板中のTXA₂産生を抑制するためには少量のアスピリン投与がよいとされている。^{1)~4)}川崎病に関しても東大グループにより急性期のアスピリン少量療法について本班会議にて報告された。⁵⁾しかし動脈瘤をもつ遠隔期の川崎病におけるアスピリン少量療法についての検討はなされていない。

今回、著者らはアスピリンの少量療法を行なった遠隔期の川崎病に対して血清トロンボキサンB₂値(以下TXB₂)、一部の症例では血小板凝集能および出血時間を測定し、アスピリン療法の量的検討を試みた。

対象および方法

著者らは一昨年の川崎病研究会でアスピリン2 mg/kgおよび5 mg/kg、1回経口投与によるTXB₂の経時変化について検討し、投与後1~4日間TXB₂の産生および血小板凝集能が抑制されることを報告した。⁷⁾それらの成績に基づいて遠隔期の川崎病のフォローアップに対しアスピリン少量療法を試みた。対象は15例で、全例冠動脈病変をアングิโอにて確認された。これらを2群に分けると、Group 1はアスピリン1~3.5 mg/kg、平均、1.57 mg/kg、Group 2は5~10 mg/kg、平均7.62 mg/kgを投与されていた。Group 1の1例とGroup 2の1例はDipyridamoleを併用しており、残り13例は全てアスピリン単独であった。

TXB₂の測定法は、血液1~2 mlを採血し37℃にて1時間 incubateすることにより血小板から血清中に放出されるトロンボキサンA₂をその安定した代謝産物であるTXB₂としてRIA法にて測定した(図1)。また出血時間はDuke法にて測定し、血小板凝集能はepinephrine、ADPおよびcollagenによる凝集惹起物質を用いて、5分間の最大凝集率を検討した。

成績

図2に血清TXB₂値を示した。TXB₂値はGroup 1、Group 2いずれもアスピリンを投与されていないcontrolに比し、著しく低値であった。open circleの2例は週2回のアスピリン4~5 mg/kg 1回投与の症例であるが、同様に低値であった。すなわちアスピリン1~3.5 mg/kgの少量療法でもTXB₂産生を十分抑制できるものと考えられる。

血小板凝集能はGroup 1ではepinephrine凝集が著明に抑制され、Group 2ではepinephrineおよびcollagen凝集が著明に抑制されていた(図3)。出血時間は図4に示す。図4のcontrolは心カテーテル検査のため入院した非チアノーゼ性の先天性心疾患18例の出血時間である。これらに比してGroup 2では出血時間の明らかな延長を認めた。

次にアスピリン 1 mg/kg にて経過観察した症例を示す。

症例 4歳 男児。

患児は2歳時に川崎病に罹患し、図5のような冠動脈瘤を後遺症として残し、その後アスピリン 10 mg/kg 、単独にて治療し、1回目のアンギオから約6ヶ月後より 1 mg/kg に減量した。図6にアスピリン 1 mg/kg 投与していた時の血小板凝集能を示す。出血時間は3分であるが、血小板凝集能は抑制され、特に epinephrine 凝集は20%と著明に抑制されていた(図6上段)。また、 TXB_2 値は 0.146 mg/ml と低値であった。1回目のアンギオから1年6ヶ月後に行なった2回目のアンギオ所見では、軽度の拡張を残したが重篤な狭窄性病変へと進行せずに、*regression*していた。

考 按

アスピリンは *cyclooxygenase* をアセチル化することにより、不可逆的に不活性化する。また、血小板中の *cyclooxygenase* は血管内皮細胞中のそれに比しアスピリンに対する感受性が高いとされている。従って、アスピリン療法は PGI_2 産生を抑制せず、 TXA_2 産生のみを抑制するには少量でよいと考えられる。著者らの成績によればアスピリン 1 mg/kg の極少量療法であっても TXB_2 産生および epinephrine による血小板凝集能は抑制された。これらの量ではおそらく PGI_2 産生には影響を及ぼさないと考えられ、冠動脈病変の予後にとって好都合であると思われる。また、アスピリンの副作用として肝機能障害、ライ症候群、胃潰瘍などが報告されており、川崎病患児を *follow up* するにあたっては、 TXA_2 を抑制し得る最低限の量を投与すべきと考える。しかし、冠動脈瘤の狭窄性病変への進展は TXA_2 および PGI_2 などによる血小板凝集だけではなく、他の血小板活性物質 (β -TG、血小板 Factor 4 など)あるいは線溶系などが血栓形成に関与しており、また急性期に発生した冠動脈瘤の形態が大きく関与するため重篤な冠動脈病変に対しては慎重な経過観察が必要であると思われた。

Reference

- 1) Ratrignani, P., Filabozzi, P. and Patrono, C.: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 69:1366-1372, 1982.
- 2) Boer, A.C., Turpie, A.G.G., Butt, R.W., Johnston, R.V. and Genton, E.: Platelet release and thromboxane synthesis in symptomatic coronary artery disease. *Circulation.* 66:327-333, 1982.
- 3) Fitzgerald, G.A., Oates, J.A., Hawiger, J. and Maas, R.L. et al: Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J. Clin. Invest.* 71:676-688, 1983.
- 4) Weksler, B.B., Tack-Goldman, K., Subramanian, V.A. and Gay, W.A.: Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis.

Circulation.71:332-340, 1985.

- 5) 太神和広、五十嵐隆、張伯栄、小林登：川崎病のアスピリン小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、厚生省心身障害研究、川崎病に関する研究、研究報告書58年度：54-60、1983.
- 6) 加藤英夫、古川漸：ヒト免疫グロブリン療法とアスピリン療法、厚生省心身障害研究、川崎病に関する研究、研究報告書58年度：75-79、1983.
- 7) 福田豊、古川漸、佐藤尚武、渡辺幸彦、岩本健秀：アスピリン療法の血小板凝集能に対する影響、小児科臨床37：53-58、1984.

図1. TXB₂の測定法

Flow sheet for extraction and radio-immunoassay of thromboxane B₂ (TXB₂)

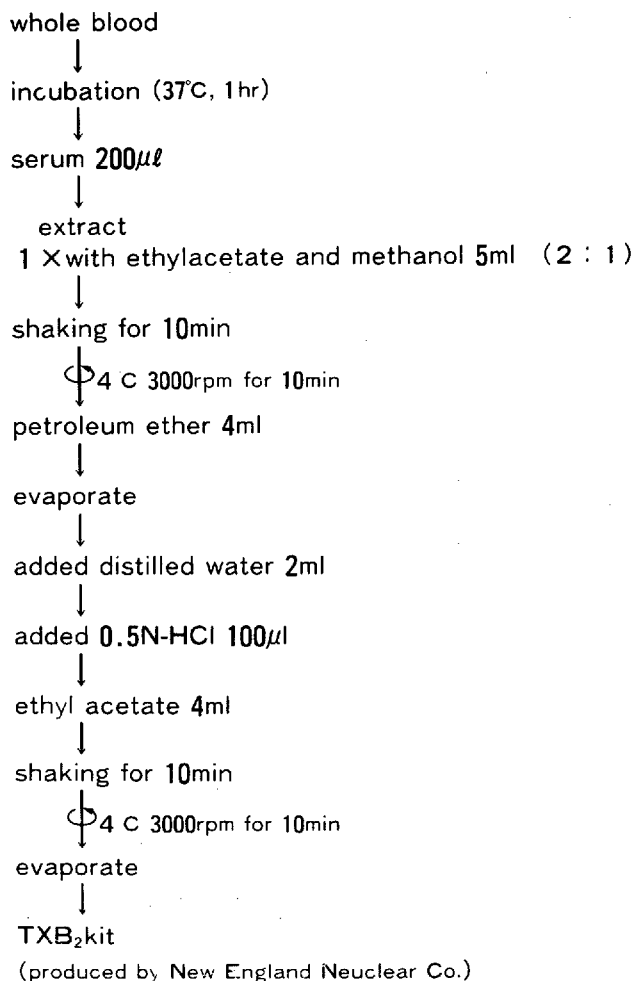


图2. TXB₂ 值

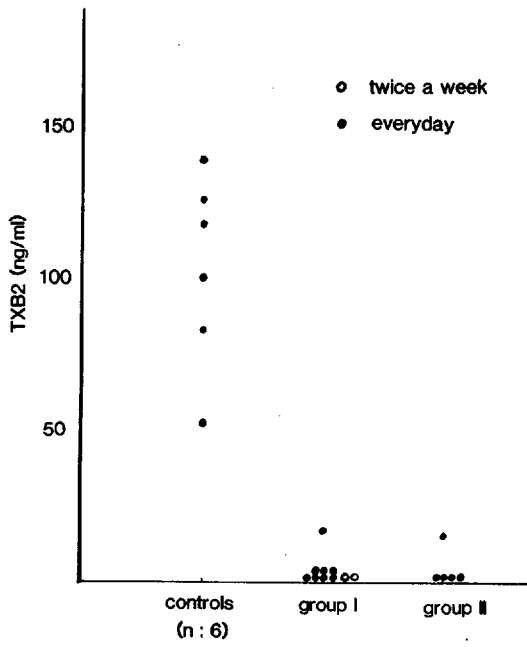


图3. 血小板凝集能

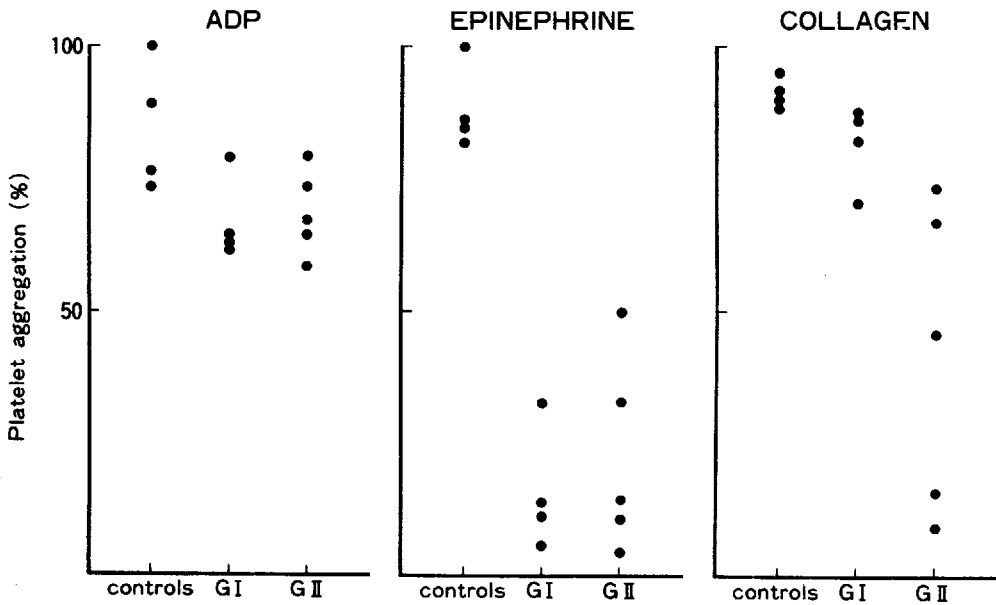


図4. 出血時間

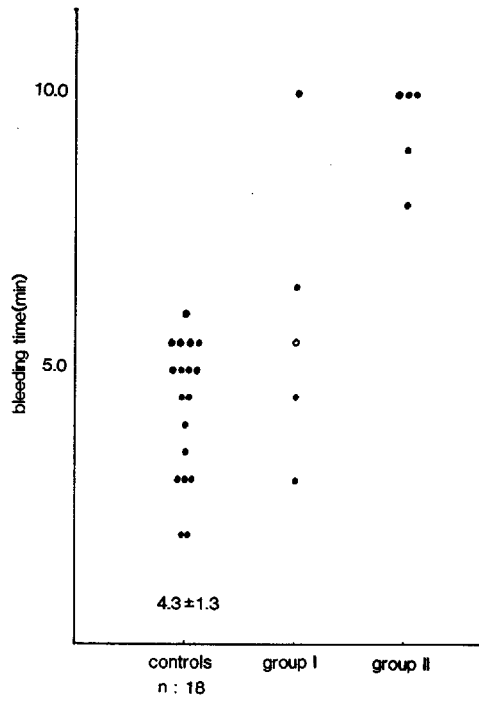
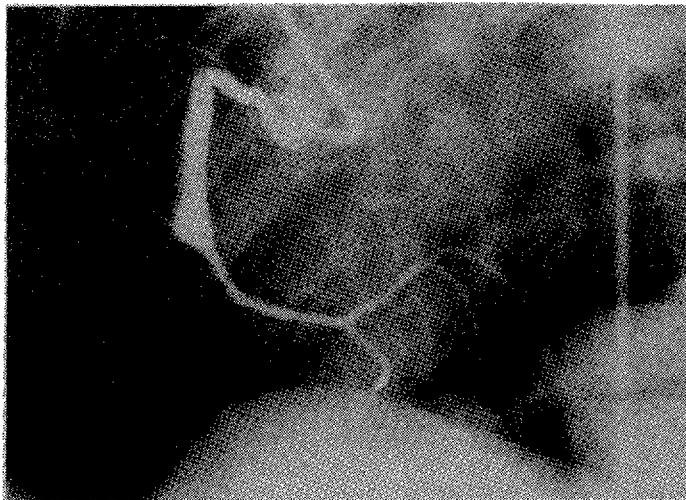


図5. 症例4歳、男児の冠動脈瘤

A 2歳時(1回目のアンギオ時)

B 4歳時(2回目のアンギオ時)

(A)



(B)

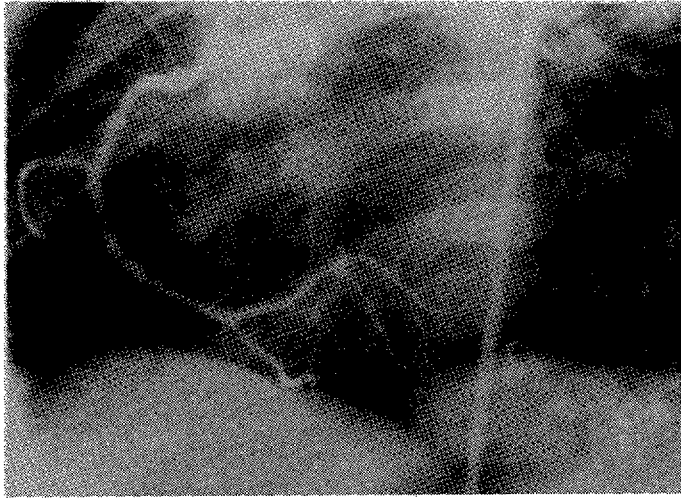
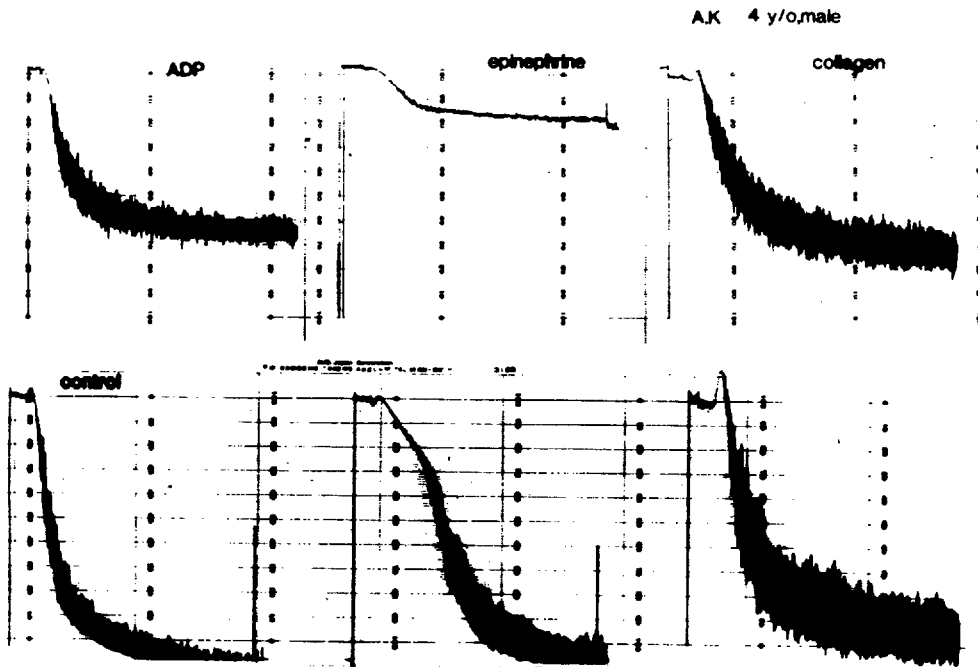
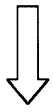


図 6. 症例の血小板凝集能

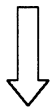
上段：患児、下段：正常対照





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



はじめに

最近、冠動脈硬化に対するアスピリン療法の量的検討では、血管壁のPGI₂産生を高め、血小板中のTXA₂産生を抑制するためには少量のアスピリン投与がよいとされている。1)~4)川崎病に関しても東大グループにより急性期のアスピリン少量療法について本班会議にて報告された。5)しかし動脈瘤をもつ遠隔期の川崎病におけるアスピリン少量療法についての検討はなされていない。今回、著者らはアスピリンの少量療法を行なった遠隔期の川崎病に対して血清トロンボキサン B₂ 値(以下 TXB₂)、一部の症例では血小板凝集能および出血時間を測定し、アスピリン療法の量的検討を試みた。