原 著

Ticlopidine (DE-4160) の血小板機能, その他の血液
レオロジー的諸要因におよぼす効果について岡 部 弘 正* 横 瀬 琢 男* 望 月 紘 一*
磯 貝 行 秀* 阿 部 正 和*The effects of Ticlopidine (DE-4160) on platelet function
and hemorheological parametersHiromasa OKABE*, Takuo YOKOSE*, Koichi MOCHIZUKI*,
Yukihide ISOGAI* and Masakazu ABE*

Key words: Ticlopidine, platelet function, hemorheology
diabetic retinopathy

Recent interest has focused on the implication of platelet function in the development and inhibition of thrombogenesis. Ticlopidine is oral drug with a platelet inhibitory effect, being developed by PARCOR CO. in France.

Six patients with diabetic retinopathy were given 200 mg/day of Ticlopidine and were clinically studied on the effect of Ticlopidine.

Significant inhibition of platelet function (platelet aggregation and adhesion) was observed.

No significant effect was found in plasma viscosity, whole blood viscosity and maximum dynamic elastic modules $G'm$ in blood clotting curve. One patient with retinopathy showed a clear sign of improvement.

床的効果を検討した。

はじめに

糖尿病にみられる細小血管症, ことに糖尿病性網膜症の発現および進展に作用する因子のひとつに血液レオロジー的因子¹⁾, 血小板機能の異常²⁾をあげることができる。私たちはこれらの諸因子, とくに血小板機能異常に注目し, その改善をはかる目的で, フランス (PARCOR 社) で開発された血小板機能抑制作用を有する内服剤, Ticlopidine (5-(α -chlorobenzyl)-4, 5, 6, 7 tetrahydrothieno [3, 2-c] pyridine hydrochloride)³⁾⁴⁾⁵⁾ を糖尿病患者に投与し, その臨

I. 被検対象と研究方法

1) 被検対象: 被検対象は表 1 に示す 6 症例である。平均年齢は 44 歳である。表 1 に示した空腹時血糖値 (FBS) は測定期間中の平均値を示してある。症例 4 は, FBS が高く平均 164 mg/dl であり, 他の症例は 140mg/dl 以下にコントロールされていた。

2) 研究方法: Ticlopidine 1 日 200mg を 8 週間にわたって服用させ, 服用前および服用後 2 ~ 3 週毎に, つぎの測定項目について検討を行

* 東京慈恵会医科大学第三内科 (〒105 東京都港区西新橋 3-25-8), The 3rd Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Table 1 Summary of clinical features in diabetics

case	sex	age	FBS (mg/dl)	height (cm)	weight (kg)	protein- uria	duration (years)	Retino- pathy (Scott)	treatment	side effect
(1)K. T.	♂	41	140	168	65	(-)	4	IIIa	acetoexamide 2T/day	GOT, GPT ↑ (transient) epigastralgia, nausea
(2)N. S.	♀	60	106	145	46	(-)	1	IIIa	diet	
(3)Y. T.	♂	46	123	170	70	(-)~(+)	9	IIIa	diet	
(4)H. S.	♂	49	164	164	83	(-)~(+)	3	IIIa	diet	
(5)M. K.	♂	36	87	157	47	(-)~(+)	6	IIIa	Lente Insulin 20u/day	
(6)H. H.	♀	32	142	150	42	(-)~(卅)	2	IIIa	Rapitard Insulin 24u/day	

なった。採血は早朝空腹時に肘静脈より行なった。

(1) 血小板凝集能：Born-O'Brein 法, Brystone の aggregometer を使用し、凝集導入剤は ADP (Sigma) および Collagen (Horm) の 2 種を用いた。おのおのの最終濃度は $2\mu\text{M}$ および $2\mu\text{g}$ である。

(2) 血小板粘着能：Salzman 変法にて測定した。

(3) 血漿粘度：毛細管粘度計を使用し、水に対する相対粘度で表わした。

(4) 全血粘度：Wells-Brookfield 型回転粘度計を用い、各種のずり速度で測定し予め測定した Ht 別の全血粘度正常値と実測値との比をもって全血粘度指数とした。今回はずり速度 115sec^{-1} , 37°C の数値をもって比較した。

(5) 凝固曲線：動的粘弾性測定装置を使用して記録し、曲線の最高値をもって最大動的弾性率 $G'm$ として比較検討した。振幅 peak to peak 60μ , 3H , 25°C , Ca 再加法を用いた⁶⁾。

(6) 血漿フィブリノーゲン濃度：Ratnoff and Menzie 法にて測定した。

II. 研究結果

(1) 血小板凝集能：ADP による最大凝集率は図 1 に示すごとくである。Ticlopidine 投与前 6 例中 5 例で最大凝集率が $60\sim 70\%$ の範囲内であったが、投与後 2 週間で平均値は 25% 前後と著しい抑制を示した。図 1 の症例 4 はすでに

Fig. 1 Changes of platelet aggregation in clinical course

他の血小板凝集抑制剤を服用していたためか、本剤の効果は認められなかった。症例 3 および 6 の点線で示した部分は Ticlopidine の服用を中止した後の成績を示したもので、血小板最大凝集率が再び高値をとっているのが分る。症例 3 は 8 週目に最大凝集率がかなり高値をとっている。Collagen による凝集率は、Ticlopidine 投与前 6 例とも最大凝集率が $60\sim 85\%$ の範囲内であったが、投与後 2 週で平均値は 34% と抑制を示した。投与後 6 週では、4 例が最大凝集率 0% と著しく抑制された。症例 3 は 8 週目に凝集率が高値を示し、ADP 凝集の場合と同様であったが、症例 4 では投与を中止してもひきつづき Ticlopidine の凝集抑制効果が認められた。

Fig. 2 Changes of maximum dynamic viscoelasticity ($G'm$) of blood clotting curve in clinical curve

□: normal ($n=23$)

$P < 0.01$

▨: diabetics (Scott IIIa) ($n=23$)

$P^* < 0.001$

Fig. 3 Rheological parameters in normal and diabetics with retinopathy

(2) 血小板粘着能: Ticlopidine 投与前の測定値が50%を越えるものは6症例中4例で、全症例の平均粘着率は65%であった。投与2週目より粘着率はすでに低下を示し、経過とともに一層の減少がみられ、8週目では始め高値を示した4症例の平均血小板粘着率は19%に低下した。なお、Ticlopidine 投与前の血小板粘着率が30%前後であった2症例では投与後の経過とともにむしろ粘着率の増加を認めた。

(3) 血漿粘度および全血粘度: 大きな変化を認めなかった。

(4) 凝固曲線の最大動的弾性率 ($G'm$): 図2に示すような結果を得た。症例2および6のように、Ticlopidine 投与前 $G'm$ の値が7,000dyn/cm² を越えるような場合は投与後明らかに抑制を認めた。これに対して、投与前4,000~5,000dyn/cm² と正常よりやや高い値を示す群にては服用後とくに変動はみられなかった。

(5) 血漿フィブリノーゲン: Ticlopidine 服用と関連を示すような結果は得られなかった。

(6) 臨床所見: 臨床像に対する本剤の効果は次の諸点に認められた。

a) 眼底所見: 明らかな改善を示したのは1例で、投与前 Scott IIIa のものがⅢになった。その他の5例では不変であった。

b) 副作用: Ticlopidine の副作用と思われる所見は2例に認められた。1例は心窩部痛と嘔気であるが、1週間後には軽快し、服用中止までにはいかなかった。他の1例は服用後6週間より血清 GOT および GPT がそれぞれ80および100単位と上昇したが、自覚症はなく服用中止3週間で軽快、正常値に復している。

III. 考 案

図3に、私たちがこれまでに報告した⁷⁾ 糖尿病性網膜症を有する患者と正常者について比較検討した血液レオロ

ジーに関する諸要因の成績を示した。この場合の網膜症はすべて Scott IIIaである。血小板粘着能を除く他の全項目に糖尿病と正常者の間に有意差を認めている。中でも糖尿病性網膜症が進行したものに限っていえば hypercoagulability の状態におかれているといつてよからう。これらの各種要因の異常は、空腹時血糖値が正常化しても直ちに改善をみるというものではないが、血小板機能をはじめとする血液レオロジー的要因を正常化することが、hypercoagulability の状態にある糖尿病性網膜症そのものの改善に

つながるというのが私たちの考え方である。

さて、今回の Ticlopidine の治験成績からいえることは、血小板凝集率が本剤投与後2週で明らかな抑制効果が認められ、投薬中止例では rebound 現象といってよいか、どうかは不明であるにしても凝集率の増加がみられたということである。血小板粘着能は、投薬前にすでに高値をとっているものと正常の範囲内の値を示すものとは投与後の粘着率の動きに相違がみられた。つまり、血小板粘着能の高値を示したものは本剤で抑制されたが、投与前から正常範囲内にあったものではとくに影響がみられなかったのである。そのメカニズムに関しては不明である。Ticlopidine は血小板中の adenyl cyclase を活性化する結果として、c-AMP を増加させ、凝集作用を抑制するものと考えられているが、この作用は dipyridamole の phosphodiesterase 阻害作用、あるいは Aspirin のプロスタグランدين生合成の抑制作用とは血小板凝集に対するメカニズムが異っているといえよう。各種の血液レオロジー要因の動きについては、G'm に対する動きが確認された。すなわち、はじめ高値を呈した G'm が本剤投与後2週より正常化を示したことはきわめて興味深い所見である。その効果発現の機序を含めて多くの症例について今後さらに検討する予定である。

Ticlopidine の副作用は2例にみられた。それほど重要なものではないが今後慎重な臨床観察が必要であろう。Ticlopidine は糖尿病性網膜症に対して一部改善を期待できる薬剤と思われるが、今後さらに観察期間を延長したり治験症例数を増して、検討を行ないたいと考えている。

結 論

- 1) Ticlopidine (DE-4160) を6例の糖尿病患者に投与し、2週以降本剤の血小板機能抑制

効果を認めた。

- 2) 血液凝固曲線における最大動的弾性率 (G'm) は本剤投与により2例に減少 (40%) を認めた。
- 3) Ticlopidine を投与した6例のうち1例において糖尿病性網膜症の改善がみられた。(Scott III a→II)

以上の成績より本剤は糖尿病性細小血管症に何らかの良い効果を有するものと考えたが、今後症例を増加してさらに検討を行ないたい。

Ticlopidine の薬理作用および血小板におよぼす効果について、第一製薬安孫子雍史氏に御教示いただいたことを感謝する。

文 献

- 1) 磯貝行秀：血液系合併症に関する新知見—とくに細小血管症の成因に関連して。治療, 59; 970~978, 1977.
- 2) Colwell, J. A., et al.: Altered platelet function in diabetes mellitus. Diabetes, 25 (Suppl. 2); 826~831, 1976.
- 3) Abiko, Y., et al.: Ticlopidine, a new inhibitor of platelet aggregation, and its antithrombotic effect. The 16th International Congress of Hematology (Kyoto), Sep. 5-11, 1976.
- 4) Thebault, J.J., et al: Effect of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. Clin. Pharmacol. & Therap., 18; 485~490, 1975.
- 5) 海老原昭夫, 他：新しい抗血栓薬 DE-4160 の phase 1 study. 第7回臨床薬研究会総会, 11月, 1976.
- 6) Isogai, Y., et al.: Dynamic viscoelasticity of blood during clotting in health and disease. Biorheology, 10; 411~424, 1973.
- 7) 磯貝行秀, 他：糖尿病の治療—何が良い治療の指標となるか—血液レオロジーの立場から。糖尿病, 20; Supple. シンポジウム 7, 1977.