ADP, アラキドン酸注入による, 血管内血小板凝集 起因の脳血管傷害における血小板の役割

藤本 司* 稲葉 穰* 小林 正彦**
松原 修*** 渡辺 節子**** 榊原千枝子****
本宮 武司**** 山崎 博男****

The role of platelet on the cerebrovascular injuries caused by ADP or arachidonic acid

Tsukasa FUJIMOTO*, Yutaka INABA*, Masahiko KOBAYASHI**,
Osamu MATSUBARA***, Setsuko WATANABE****, Chieko SAKAKIBARA****,
Takeshi MOTOMIYA**** and Hiroh YAMAZAKI****

Key words : platelet aggregation, cerebrovascular injury
arachidonic acid, ADP

A group of 30 rabbits (22 with no pretreatment, 8 thrombocytopenic) were given 0.7 mg/kg of sodium arachidonate (AA) within 4—5 sec. into the right carotid artery. Thirty minutes later, Evans blue was injected. Another 12 rabbits were given 20 mg/kg of ADP within 1 minute. One hour after injection, brains were observed histologically. Brains of 77 % (17/22) of AA-injected rabbits showed irregular blue staining in the ipsilateral cerebral hemisphere. Extravasation of plasma substance was histologically observed in this area. Frequent platelet adhesion on the luminal wall was seen. Derangement of endothelial lining was apparent around the area to where platelets adhered. The changes were not observed in the opposite hemisphere or in the thrombocytopenic group. Sixty six percent (8/12) of ADP injected rabbits showed marked blue staining and edematous changes which were confined to the right cortex. Ipsilateral hemisphere was stained in 2 cases and 2 cases showed no changes. The ADP-injected group showed similar, but less pronounced histological changes. Platelet count was more marked and of longer duration in the AA group as compared

* 東京医科歯科大学脳神経外科〔〒113 東京都文京区湯島1—5—45〕, Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

** 日本動脈硬化研究所, Japan Atherosclerosis Research Institute, Tokyo, Japan.

*** 東京医科歯科大学病理学教室, Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

**** 東京都臨床医学総合研究所循環器部, Division of Cardiovascular Research, The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan.

to the ADP group. These vascular injuries may be related to the consumption of intra-vascular platelet aggregates. Activated platelets might play an important role in the genesis of vascular injury.

はじめに

血小板凝集塊からは、セロトニン、プロスタグランディン中間体 (PG), トロンボキサン A_2 (TXA_2) など生物学的活性の高い物質が放出分泌される¹⁻³⁾. われわれは血小板凝集物質であるアラキドン酸 (AA) を家兔の内頸動脈内に注入した時、脳血管傷害が発生し、これが血小板凝集を介して起る可能性について既に報告した⁴⁾. 今回血小板凝集惹起物質としてADPを用いて検討し、この両者による変化を対比することにより血小板凝集起因血管傷害における血小板の果す意義について検討を行った.

I. 対象と方法

白色家兔を用い全麻下で右外頸動脈から逆行性にポリエチレンチューブを頸動脈分岐部まで挿入し、内頸動脈の血流を避けぬように留置した. 100単位/kgのヘパリンを注入した後、AAの場合は0.7mg/kgを4~5秒間で注入し、ADPの場合は20mg/kgを60秒間かけて注入した. 注入30分後に血液脳関門の障害の示標として2%エバンスブルーを1.0ml/kg注入した. AAあるいはADPの注入の直前、直後、10分、30分、60分後に採血し血小板数をCoulter Counterにて測定した. 1時間後、10%中性ホルマリン液、あるいは2.5%グルタルアルデヒド液で灌流固定し、光顕的電顕的検索に供した.

II. 結 果

AA注入の場合には73% (16/22)の動物の注入側大脳半球全体に不規則なエバンスブルーの血管外漏出による青染がみられ、充血等による赤褐色の部分と交錯していた (図1). ADP注入の場合には、エバンスブルーの血管外漏出は67% (8/12)において、大脳皮質にのみ著明に認められ、しかも極めて均一であった (図2). 17% (2/12)では漏出はより著明であり

Fig. 1 One hour after the injection of sodium arachidonate, remarkable extravasation of Evans blue is seen in all of the hemisphere of the injected side of the brain. Extravasation is irregular and mixture of bluish and brownish area is characteristically seen.

Fig. 2 One hour after the injection of ADP, remarkable extravasation of Evans blue is seen only in the cortex of the ipsilateral side of the brain. Blue staining is quite homogeneous.

この場合は大脳半球全体に及んでいた. 組織学的にみると、AA注入では血小板血栓は散発的にしかみられなかったが、血小板の内膜への粘着、凝集像が広範にみられ、直径100~200 μ の血管では血管壁内および血管腔外への血漿成分の漏出が著明であった. 走査電顕的には丸みを帯びた血小板の粘着凝集を中心として内皮細胞の走行が乱れ、一部に突出、陥凹、平坦化など

Fig. 3 Changes of platelet count before and after the injection of ADP or sodium arachidonate. Significant decrease of the platelet count is seen immediately after the injection of ADP and immediately and 10 min. after the injection of sodium arachidonate. Degree of the decrease of the platelet count is more remarkable in the case of sodium arachidonate compare to ADP. The case showed remarkable staining revealed more prominent decrease of the platelet count.

の所見が著明であった。透過電顕では内皮細胞の膜の破壊、内皮細胞および平滑筋細胞内に空胞形成がみられた。一方、ADP注入例では、光顕的には毛細血管、細動脈の周囲に浮腫性変化が著明にみられ、電顕的にも血管周囲の浮腫性変化が著明であり、内皮細胞体内の水胞形成が多数みられた。これらの群別に血小板数の変動をみると、ADP投与群では、青染が強度で漏出の著明であった群で注入直後、注入前値血小板数の $79 \pm 10\%$ と有意 ($P < 0.05$) に減少した。漏出が弱かった群では有意な変動は認められなかった。漏出の強かった群でも10分後にはほぼ前値に復した。一方AA投与群では血小板数の減少は著明で、とくに漏出の強かった群では注入直後、前値の $68 \pm 18\%$ におよぶ有意の減少 ($P < 0.01$) がみられ、10分後にはさらに減少を示した。30分後には前値にもどった (図3)。

III. 考察ならびに結語

血小板凝集起因物質として、AAおよびADP

を用い内頸動脈内に注入したところともに脳血管傷害が認められたが、その分布と傷害像は著明に異なっていた。AAの場合には大脳半球全体に障害がみられ、しかも不均一であり血管壁の傷害も著明であった。ADPの場合には大脳皮質に局限して血管傷害がみられたが細動脈周囲の浮腫像が主であった。この差が生じた原因として種々の因子が考えられるが、血小板数の変動をみると血小板数の減少が血管壁の傷害の程度と平行しており、AAとADPによる減少の経過を比較すると、注入直後ならびに10分後においてそれぞれ有意の差をもってAA群で血小板数の強い減少がみられた。短時間におけるこの血小板数の減少は血管内における血小板の消費の反映と考えられ、血小板凝集能力の強いAA注入において強い血小板消費が想起される。すなわち同じように血小板凝集をおこす物質でも、凝集能力の強いAAにおいて血小板消費はその程度も持続時間もADPより著明であった。一方、あらかじめ抗ウサギ血小板ヒツジ血清を用いて血小板数を $4 \sim 5$ 万/ μ lに減

少させておいた動物で、同じ方法を用いてAAを注入した時脳血管傷害が著明に抑制されたことから、これら脳血管傷害所見は血管内血小板凝集を介して行われる血小板消費、さらにこれに関連する血小板活性化が強く影響していると考えられる。

文 献

- 1) Smith, J.B. and Willis, A.L.: Formation and release of prostaglandins by platelets in response of thrombin. Br. J. Pharmacol., 40; 545~546, 1970.
- 2) Hamberg, M., Svensson, J., et al.: Thromboxanes, a new group of biologically active compounds derived from prostagrandin endoperoxides. Proc. Natl. Sci. USA, 72; 2994~2998, 1975.
- 3) Hamberg, M., Svensson, J., et al.: Isolation and structure of two prostagrandin endoperoxides that cause platelet aggregation. Proc. Natl. Sci. USA, 71; 345~349, 1974.
- 4) Fujimoto, T., Inaba, Y., Motomiya, T. and Yamazaki, H.: Intravascular aggregation of platelets and cerebrovascular insufficiency. In. Circulatory and Developmental Aspects of Brain Metabolism, Ed. Spatz, M. et al., 1980, pp. 169~180.

●内科と眼科の統合による成果！

糖尿病性網膜症

編集 東北大学内科教授 後藤由夫

琉球大学眼科教授 福田雅俊

専門医37氏分担執筆

A 5判 355頁 図92 表86 原色10 定価7,800円(千200円)

今世紀初頭、糖尿病は死の病気であったが、インスリンや抗生物質が発見されて、寿命は飛躍的に延長した。しかし、寿命の延長によって新たな問題が起こってきている。それは慢性合併症（眼・腎・神経障害など）である。とくに糖尿病性網膜症による失明は近年大きな問題となり、世界的に大規模な研究が進められている。ここに内科、眼科の専門医が従来の研究をまとめ、治療法、発症の防止法を一書に論じたのが本書である。

●内容：第1章 糖尿病性網膜症の頻度、第2章 網膜症患者にみられる病態、第3章 内科的諸条件と網膜症の発生と進展、第4章 糖尿病性網膜症の分類、第5章 糖尿病性網膜症の診断と予後、第6章 糖尿病性網膜症の発生病理、第7章 眼局所状態と網膜症との関係、第8章 糖尿病患者の網膜電図、第9章 Diabetic maculopathyの実態について、第10章 糖尿病の治療と網膜症、第11章 糖尿病性網膜症の内科的治療、第12章 糖尿病性網膜症による視覚障害者のリハビリテーション、第13章 網膜光凝固療法による網膜症の治療。