物理的内膜障害後の内膜肥厚 に対する dilazep の影響

林 透* 住吉 昭信*

Effect of dilazep on the aortic intimal thickening caused by endothelial injury

Tooru HAYASHI* and Akinobu SUMIYOSHI*

Key words: antiplatelet drug, dilazep, intimal thickening,
thrombus, organization

The effect of dilazep (1, 4-bis [3-(3, 4, 5-trimethoxy benzoyloxy)-propyl] perhydro-1, 4-diazepine) on the aortic intimal thickening was examined. New Zealand white rabbits were used. The intimal injury was induced by insertion of polyethylene tubing which was drawn out on the next day. Dilazep was intramuscularly administered in a dose of 50 mg/kg three times a day. In Experiment I, rabbits were sacrificed immediately after the drawing out of tubing. In Experiment II, each animal of the experimental and control groups which were composed of ten animals respectively were sacrificed 10 days after the drawing out of tubing. Five sections from the thoracic aorta were embedded in Epon and the thickness of the thrombi in Experiment I and of the intima in Experiment II was measured.

In Experiment I, the thickness of the thrombi in the dilazep group was smaller than that in the control group ($p < 0.05$). In Experiment II, the average thickness of the intima in the dilazep group was smaller than that in the control group ($p < 0.2$), but the difference was not statistically significant as that of Experiment I.

Thus it was considered that the degree of intimal thickening after mechanical injury might not be proportional only to the amount of aggregated platelets and platelet derived growth factor.

* 宮崎医科大学第一病理〔〒889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200〕, First Department of Pathology, Miyazaki Medical College, Miyazaki, Japan.

はじめに

動脈内膜を損傷すると主として血小板よりなる壁在血栓を形成する^{1,2)}。血栓は時間とともに周縁の内皮細胞による被覆、および中膜平滑筋細胞の内膜、さらには血栓内への侵入増殖により器質化され、動脈壁に細胞線維性肥厚を残す³⁾。血小板には血管平滑筋増殖因子が含まれており⁴⁾、血小板の内膜障害部への粘着を阻止すると障害部の修復ないし血栓の器質化により形成される動脈の内膜肥厚が軽度になるという報告がある⁵⁾。

Dilazep (1,4-bis-[3-(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy)-propyl] perhydro-1,4-diazepine) には血小板凝集抑制作用があり、家兎を使つての *in vivo* の実験でも障害内膜への血小板付着を抑制する^{6,7)}。今回われわれは dilazep 投与が障害内膜の修復に及ぼす影響について検討した。

I. 実験方法

体重 2～3 kg の雄性家兎を用いた。内膜障害は左大腿動脈よりポリエチレンチューブ (PE 50) を胸部大動脈まで挿入し、1 日留置後抜管することにより惹起せしめた。予備実験から dilazep は 50 mg/kg を 1 日 3 回筋注することとし、障害 30 分前に第 1 回目の投与を行った。この投与方法では血小板凝集を十分に抑制しうる 50 ng/ml 以上の血中濃度を維持できる。実験 I においては 50 mg/kg 投与群 3 羽、100 mg/kg 投与群 3 羽、コントロール群 3 羽とし、チューブ挿入後 1 日目の抜管時に屠殺、実験 II においては dilazep 50 mg/kg 投与群 10 羽、コントロール群 10 羽とし、チューブ挿入後 11 日目に屠殺した。両群とも大動脈を PBS で灌流後摘出し、板に伸展貼付し、固定した。胸部および腹部大動脈よりおのおの 5 か所ずつほぼ等間隔に切り出し (T1～T5, A1～A5) 通常の方法にしたがってエポンプロックを作製、1 μ の薄切標本をトルイジンブルー染色し、血栓の厚さおよび内膜の厚さを計測した。

II. 結 果

腹部大動脈における血栓の厚さにはばらつき

が大きく、胸部では比較的に均等であったことから本研究では胸部大動脈で対比検討した。

実験 I において dilazep 50 mg/kg, 100 mg/kg 投与群間に血栓の厚さに差は無く、コントロール群 40 μ , dilazep 群 19 μ で dilazep 投与で血栓形成が抑制されていた。抜管 10 日目には病変部は修復されており、コントロール群 45 μ , dilazep 群 27.5 μ で dilazep 群で小さかったが、抜管時の血栓の大きさほどの有意差はみられなかった。血栓は胸部大動脈の上部ほど大きな傾向がみられたため、胸部大動脈 5 か所においておのおの血栓の大きさおよび内膜肥厚の平均値をもとめ、前者を x 軸に、後者を y 軸にとると、その相関係数は 0.58 で相関はさほど高くなかった。

III. 結 論

Dilazep は内膜肥厚を抑制する傾向があったが、血栓形成の抑制の程度ほど大きな有意差はみられないため、内膜肥厚には血小板の関与のみでなく、他の要因の関与が推定された。

文 献

- 1) Bylock, A. and Bondjers, G.: Early reactions of the arterial wall, following mechanical trauma; A scanning and transmission electron microscopic study. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A*, **89**; 313～323, 1981.
- 2) 住吉昭信: 動脈硬化症及び血栓症と血小板. *最新医学*, **35**; 2158～2164, 1980.
- 3) 住吉昭信, 林 透: 動脈硬化; その進展と退縮. *肺と心*, **28**; 224～232, 1981.
- 4) Ross, R., Glomset, J., Kariya, B., et al.: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **71**; 1207～1210, 1974.
- 5) Moore, S., Friedman, R.J., Singal, D.P. et al.: Inhibition of injury induced thrombo-atherosclerotic lesions by anti-platelet serum in rabbits. *Thrombos. Haemostas. (Stuttg.)*, **35**; 70～81, 1976.
- 6) Sumiyoshi, A., Hayashi, T. and Fujii, M.:

The inhibitory effect of dilazep on *in vivo* accumulation of platelets onto the damaged aorta in rabbit.; I. Quantitative radioisotopic analysis. Thrombos. Res., **23**; 381~386, 1981.

7) Sumiyoshi, A., and Hayashi, T. :The inhibitory effect of dilazep on *in vivo* accumulation of platelets onto the damaged aorta in rabbit.; II. Morphological analysis. Thrombos. Res., **29**; 37~42, 1983.

● 周産(生)期感染症の臨床指針書！

妊婦・胎児・新生児の感染症

編集 日本周産(生)期医学研究会 専門医91氏分担執筆

B5判 289頁 図102 表175 定価9,800円(〒240円)

本書は周産(生)期医学の立場に立って問題の多い妊婦、胎児、新生児の感染症を再検討し、ウイルス、マイコプラズマ、原虫、細菌を含めて、新しく見出された疾患、従来より知られた感染症を現代の進歩したウイルス学、細菌学および免疫学より洗い直し、産婦人科医、小児科医の実地診療上必要な感染症の臨床指針書である。

●内容：〔妊婦の感染症〕1.妊婦感染症，2.化学療法，3.産褥感染症，4.妊婦慢性腎盂腎炎，〔胎児の感染症〕1.胎児感染症の化学療法，2.先天性トキソプラズマ症，3.サイトロメガロウィルス感染症，4.HBs抗原と垂直感染，5.B型肝炎ウィルスの垂直感染，6.B型肝炎ウィルスの母児間伝播，7.前期破水，分娩遷延と未熟児感染症，8.感染の母児相関，9.新生児肺炎と産科的異常，10.妊婦予防接種の胎児への影響，〔新生児の感染症〕1.新生児感染症，2.新生児と抗生物質，3.新生児感染症の診断と治療，4.先天性免疫不全症と新生児敗血症，5.予後不良であった新生児細菌感染症，6.未熟児室における感染症の集団発生，7.新生児室内感染，8.細菌培養と感受性検査，〔周産期感染症と免疫〕1.妊婦の感染と免疫，2.胎児感染と免疫，3.新生児感染症と免疫，4.初乳の免疫に関する役割。