諸種疾患における Platelet-activating factor (PAF) 凝集

—aspirin, ticlopidine の影響を中心に—

村嶋 正幸*	武内 令子*	上野 利通*
津田 雅之*	長野 正*	貝沼 悟*
久藤 真*	出口 克巳*	白川 茂*

Platelet-activating factor (PAF) induced platelet
aggregation in various diseases

—Effect of aspirin and ticlopidine on PAF-induced platelet aggregation—

Seiko MURASHIMA*, Reiko TAKEUCHI*, Toshimichi UENO*,
Masayuki TSUDA*, Tadashi NAGANO*, Satoru KAINUMA*,
Makoto KUTO*, Katsumi DEGUCHI* and Shigeru SHIRAKAWA*

Key words: PAF, human platelet aggregation, aspirin, ticlopidine

PAF-induced platelet aggregation and the effect of anti-platelet drugs (aspirin and ticlopidine) on PAF-induced platelet aggregation were investigated in various diseases and normal volunteers to reveal the role of PAF in human platelet aggregation.

In various diseases, there was a close correlation between PAF-induced platelet aggregation and ADP-induced aggregation (Fig. 1). In a case of primary thrombocytopenia, PAF-induced aggregation was remotely correlated with ADP-induced aggregation (Fig. 1).

In thrombotic diseases, PAF-induced aggregation (the maximum aggregation rate), as well as ADP, was not remarkably affected by the administration of aspirin (250~330 mg/day), but was affected by ticlopidine (300~600 mg/day). Collagen-induced aggregation which was inhibited by aspirin, was not remarkably affected by ticlopidine.

In vivo, the administration of aspirin (1g) inhibited the second wave of PAF-induced aggregation and ATP secretion. But these inhibition was observed only in the restricted concentration of PAF.

* 三重大学医学部第二内科 [〒514 津市江戸橋 2-174], The 2nd Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mie University, Mie, Japan.

In vitro, aspirin did not inhibit PAF-induced aggregation and ATP secretion (Fig. 2).

These results suggest that, in human platelet aggregation, PAF plays a role different from ADP and induces the aggregation mainly via the pathway different from the cyclooxygenase pathway.

はじめに

ヒト血小板凝集における Platelet-activating factor (PAF) の役割を明らかにする目的で、

健康人、諸種疾患における血小板の PAF 凝集態度ならびに aspirin (ASA), ticlopidine の PAF 凝集に及ぼす影響を検討した。

Fig. 1 Relationship between PAF-induced platelet aggregation and ADP-, collagen- or adrenaline-induced platelet aggregation in various diseases. Final concentrations of PAF, ADP, collagen and adrenaline were $1.0 \mu\text{g/ml}$, $1.8 \mu\text{M}$, $1 \mu\text{g/ml}$ and 1.3 mM respectively.

Fig. 2 Effects of ASA on platelet aggregation and ATP secretion in PRP ($30 \times 10^4/\text{cmm}$). Platelets were preincubated with buffer (control) or ASA ($500 \mu\text{g}/\text{ml}$) for 1 minutes.

1. 対象および方法

①対象は健常男性15名, 血栓性疾患30例, 固型癌35例, von Willebrand 病 3例, 原発性血小板血症 1例である。②血栓性疾患患者に, ASA ($250 \sim 330 \text{ mg}/\text{日}$)あるいは ticlopidine ($300 \sim 600 \text{ mg}/\text{日}$)の単独ないしは併用投与を試み, また③健常人 (5名)にて ASA (1 g)経口負荷前後で血小板凝集を, ④in vitroでの PAF 凝集に及ぼす ASA, CP/CPK, ATP の影響を検討した。血小板凝集能, ATP 放出能は諸家の方法によった^{1,2)}。

II. 結 果

① PAF (終濃度 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 凝集能は, 健常人では $41.0 \pm 13.6\%$ ($M \pm SD$)であり, 諸種疾患では, ADP ($1.8 \mu\text{M}$) 凝集能と最も良く相関した(図1)。しかし, 原発性血小板血症の1例の両凝集能は, 解離を示した。②ASA 単独投与群では Collagen ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 凝集が, ticlopidine 単独投与群では ADP および PAF 凝集が, 有意に抑制された。両剤併用投与群では, PAF, ADP, Collagen 凝集ともより強く抑制された。③ASA 内服 2 時間後, Collagen 凝集

は安全に抑制され, $0.3 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の PAF による血小板凝集曲線は, 非解離型から解離型に変化し, ATP 放出も抑制された。ASA による抑制効果が観察された PAF 濃度は, 非常に限定されており, より高, あるいは低濃度では, その抑制効果は観察できなかった。④in vitro では ASA (1 M tris buffer pH 8.4 に溶解, $500 \mu\text{g}/\text{ml}$), CP/CPK (4 mM , $10 \text{ U}/\text{ml}$), ATP ($1 \text{ mg}/\text{ml}$) を健常人 PRP に添加し, 検討した。ASA により Collagen, アラキドン酸凝集および ATP 放出は強く抑制されたが, 種々濃度の PAF による凝集および ATP 放出は抑制されなかった(図2)。また CP/CPK および ATP は, ADP 一次凝集, 二次凝集を抑制したが PAF 一次凝集を抑制しなかった。

III. 考 察

われわれの経験した臨床症例の血小板機能成績では, PAF 凝集は ADP 凝集と最も似かよった態度を示した。しかし, PAF 凝集は ADP 凝集と解離する症例もみられ, その一次凝集は, CP/CPK, ATP にて抑制されなかった。これらは, PAF 凝集と ADP 凝集は異なる機序により惹起されることを示唆する。さらに,

PAF 凝集に対する ASA の影響についても種々の報告がみられる³⁾が、今回 in vivoでは抑制効果のみられた PAF 濃度は限定され、in vitroでも ATP 放出も含め PAF 凝集は抑制を受けないことにより、PAF 凝集においてアラキドン酸代謝系は、重要な役割を果たしていると考え難い。

結 語

ヒト血小板において、PAF は ADP と異なる機序にて、また主にアラキドン酸代謝系以外の系路を介して凝集を惹起すると考えられる。

文 献

- 1) 出口克巳, 上野宏之: 血小板機能とその臨床病理学的解析 —粘着と凝集—. 臨床病理, **29**; 335~343, 1981.
- 2) Feinman, R.D., et al.: The lumi-aggregometer; a new instrument for simultaneous measurement of secretion and aggregation by platelets. J. Lab. Clin. Med., **90**; 125~129, 1977.
- 3) Klopogge, E., et al.: Stimulus-response coupling in human platelets. Evidence against a role of PAF-acether in the 'third pathway'. Thromb. Res., **30**; 107~112, 1983.

●血小板研究のすべてを網羅して体系化!

血 小 板 —基礎と臨床—

編集 東京大学教授 山中 學 専門医44氏分担執筆
A4判 447頁 図159 表74 定価8,800円(〒300円)

今日ほど基礎と臨床の両面から、血小板に対する関心が寄せられている時はない。心筋梗塞や脳梗塞などの発症と血栓形成の関係が重大視され、わけても血小板の役割に注目が集まっている。本書は血小板に関するすべての研究の成果を網羅して体系化し、血小板研究の現状を理解するとともに将来への展望を知ることができる。

●内容: 第1章 血小板の生成と崩壊, I. 巨核球の成熟, II. トロンボポエチン, III. 血小板のturnover, IV. 血小板のpopulation, 第2章 血小板の形成(電顕), I. 巨核球分化と血小板産生, II. 血小板の形態と機能, 第3章 血小板機能と代謝, I. 糖・エネルギー代謝, II. 血小板機能と脂質代謝, III. 血小板のcyclicAMPとcyclicGMPの代謝, 第4章 血小板機能と検査法, I. コラゲンと血小板反応, II. 血小板膜と機能, III. 血餅収縮と血漿因子, IV. 粘着能測定法, V. 凝集能測定法, VI. 血小板凝固因子測定法, 第5章 血小板異常と臨床, I. 血小板と免疫, II. 血小板機能異常症, III. 血小板と線溶, IV. 血栓症と血小板(抗血小板凝集剤), V. 女性と血小板, 第6章 血小板保存と輸血, I. 血小板保存と血小板機能, II. 血小板輸血。