臨床薬理

Carbocromen の血小板粘着・凝集能に及ぼす影響*

遠藤 安行** 柴田 昭**

Key words: platelet adhesiveness, aggregation, vasodilator.

緒 言

最近、冠拡張剤の一種である carbocromen に血小板粘着・凝集能を低下させる作用のあることが報告され、注目を集めている^{1)~4)}。しかし、本剤の in vivo における効果の観察は少く、また、投与量との関係も明確にされていない。われわれはこれらの点について検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 方法および対象

血小板数の測定は Coulter FN 型自動測定器によった。粘着能は Hellem II 法改良法⁵⁾に従い、4 ml/40 sec の血液量並びに通過速度を標準とした。薬剤効果の in vitro の観察は、4.5 ml の血液に 0.5 ml の生食或いは薬剤溶液を予め添加して、両者の粘着能を測定することによって行った。

凝集能の測定には Conada, Bryston 社製の Aggregometer を用い、PRP 1 ml に control として生食を 0.1 ml 添加し、carbocromen は各種の濃度を作成し、生食の場合と同様に 0.1 ml 加えた。更にこれらに ADP 0.4 μ g/ml, plasma, adrenalin 1 μ g/ml 或いは bovine fibrinogen を加えて凝集能を測定した。この時の carbocromen 原液の pH は 4.7, 生食は 6.6 であった。PRP 中の血小板数は 20~40 万であった。

対象は入院、外来中の冠動脈疾患の症例の中から選んだが、in vitro の検討の際には若干の正常人を含めた。

II. 結 果

1. 血小板粘着能への影響

In vitro において、carbocromen 1 mg/ml blood

図 1

図 2

の割に添加すると、粘着能は著明な低下を示した。0.25 mg/ml の添加でも粘着能低下作用はなおかなり著しい (図 1)。0.1 mg/ml の添加では、粘着能の低下を示すものもあるが 0.01 mg/ml (40 mg i. v. にほぼ相当する量) の添加では影響は殆ど認められなかった

* Effect of carbocromen on the adhesiveness and aggregation of human platelets. (Received Jan.27, 1975).

** 秋田大学医学部第一内科, Yasuyuki ENDO and Akira SHIBATA: First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine, Akita, Japan.

図 3

図 4

図 5

図 6

(図 2).

次に in vivo において, carbocromen 40 mg を静注し 45 分間観察したが, 粘着能には一定の傾向は認められなかった (図 3).

Carbocromen を 450 mg/日の割に経口投与した症例を 2 週毎に, 最長 8 週まで追跡したが, この場合にも一定の傾向は認められなかった (図 4). 但し 3 例中 2 例は 6 週目に著明な低下を示した.

2. 血小板凝集能への影響

PRP 1 ml に ADP 0.4 μ g/ml を加えると正常者の血小板は 60~80% の凝集率を示すが, この凝集率および凝集 pattern は, PRP 1 ml に予め生食 0.1 ml を添加した場合でも有意の差は認められなかった. 従って, 生食および carbocromen それぞれ 0.1 ml を添加した場合の凝集率の比較が可能である.

Carbocromen 1 mg/ml plasma (原液) の添加では ADP 凝集能は著明な低下を示した. また, 解離の非常に早いことが pattern の上から特徴的であった. Carbocromen の濃度を次第に減じてゆくと, 凝集能

抑制の程度も低下し, 0.06 mg/ml 以下では, 生食添加の場合と全く同じ pattern および凝集率を示した (図 5).

ウシ fibrinogen 0.8 mg/ml による凝集能も ADP の場合と同様の傾向を示し, carbocromen 0.06 mg/ml の添加では凝集能抑制は認められなかった (図 6).

Adrenalin 1 μ g/ml による凝集は, carbocromen 1 mg/ml の添加で完全に抑制され, 0.06 mg/ml の添加でもなお軽度抑制された. 本剤のこの作用は 0.03 mg/ml でもなお認められ, 0.015 mg/ml 以下になって初めて失われた (図 7).

次に, carbocromen の濃度を一定にして, ADP の濃度を変えて検討したが, 凝集能抑制の程度に著明な変化は認められなかった (図 8).

III. 考 按

冠拡張剤として用いられている薬剤の一部に, 血小板粘着・凝集能を抑制する作用を併せもつものが報告されている. その中には, adenosine の作用を増強す

図 7

るため、一方では冠拡張作用を示し、他方では ADP に拮抗して血小板粘着・凝集能を低下させると考えられる dipryidamale 等があり²⁾⁶⁾、著者らもその作用を認めている⁵⁾。

Carbacromen の血小板機能への作用機序はまだ明らかではないが、本剤は明らかに粘着能を抑制し、その作用は原液添加である 1 mg/ml blood から、ほぼ 0.1 mg/ml blood の範囲の濃度で有効と考えられた。本剤の原液の pH は 4.7 であった。一般に塩酸塩の添加による pH の低下は粘着能の低下を招くが、この程度の pH では殆ど影響がないことから⁵⁾、ここに見られる作用は本剤固有の作用と考えられる。0.01 mg/ml blood の添加では抑制作用は認められなかったが、これは、常用量とされる 40 mg 静注時の血中濃度にほぼ一致する。従って、常用量では in vivo における粘着能への影響はないものと考えられる。尚、本剤の静注の場合の血中濃度は 10 分後に最高に達し、約 60 分間持続するという報告に基き⁷⁾、測定時間は静注後 45 分まで追跡した。

経口投与時における粘着能の変動について、著者らは 5 例を選んで検討を開始したが、8 週目まで観察し得たのはそのうち 3 例のみであった。4 週目までは、本剤による影響は殆ど認められなかったが、6 週目に 3 例中 2 例で低下、次いで 8 週目に rebound 様の亢進が認められた。この原因は明らかではない。本剤の経口投与時における粘着能の変動に関する報告はこれまでに認められていない。長期間の観察は測定時の条件を一定にすることが難しく、今後更に検討する必要がある。

一方、凝集能の測定では、まず、凝集を起す薬剤の濃度が問題になる。1 ml の PRP に 0.04 ml の薬剤を加える著者らの方法においては、ADP, adrenalin および ウシ fibrinogen は各々 0.4 µg, 1 µg および

図 8

0.8 mg/ml plasma で最大の凝集率を示すことと、濃度調整の簡便な点から、今回の検討にもこれを用いた。

ADP および ウシ fibrinogen 凝集に対しては carbocromen は 1~0.125 mg/ml plasma の範囲内でこれを抑制し、0.063 mg/ml 以下の濃度では殆ど影響を及ぼさないことが明らかとなった。Carbacromen は赤血球には影響を与えないとされているから²⁾、Ht を約 40% とすると、0.15 mg/ml plasma の carbocromen は 0.1 mg/ml blood に相当し、前述の凝集能抑制の最低有効濃度と粘着能抑制の濃度とは非常によく一致している。

これに対して、carbocromen は更に低い濃度でも adrenalin 凝集を抑制する。この違いの原因は明らかではないが、心筋硬塞時に血中 adrenalin 量が増加し、更に血栓を作り易い状態にあるとすれば⁸⁾⁹⁾、本剤はその治療により有効ではないとも考えられる。

また、carbocromen の凝集能抑制は、最大凝集率の低下と共に、素早い解離を示し、血小板から放出された ADP によって惹起される二次凝集が本剤によって抑制されていることが推定された。

更に、ADP を増加しても、一定量の carbocromen に対する凝集能抑制反応に変化が認められなかったことから、本剤の凝集能抑制作用は、凝集を起す物質と反応することによってではなく、血小板に直接働いてその凝集能を抑制することによると考えられた。

結 語

冠拡張剤の一種である carbocromen の血小板粘着・凝集能に及ぼす影響について検討した。本剤は 1~0.1 mg/ml blood の範囲の濃度で粘着能、ADP および ウシ fibrinogen による凝集能を抑制し、その程度は薬量と平行した。Adrenalin 凝集は 0.03 mg/ml

plasma の濃度でも抑制され、本剤の心筋硬塞時の有効性が示唆された。本剤の粘着・凝集能抑制作用は血小板への直接作用によると考えられた。

〔本論の要旨は第37回日本血液学会(1975年3月)において発表した。本研究の一部は文部省奨励研究費によった。Carbocromen (Intensain) の試料を提供して下さった武田薬品に感謝する。〕

文 献

- 1) Hampton, J. R., et al. : Cardiovasc. Res., **1**; 101, 1967.
- 2) Nitz, R. E. : 別冊日本臨床(虚血性心疾患の治療), 日本臨床社, 大阪, 1974, p. 9.
- 3) 西野哲夫, 他: 血液と脈管, **3**; 948, 1972.
- 4) 隅田幸男: 臨床と研究, **51**; 839, 1974.
- 5) 遠藤安行: 日血会誌, **37**; 795, 1974.
- 6) 今井昭一: 臨床科学, **7**; 1376, 1971.
- 7) Nitz, R. E. : Argneimittel Forshung, **20**; 433, 1970.
- 8) McDonald, L., et al. : Lancet, **2**; 1021, 1969.
- 9) Klein, R. E., et al. : Arch. Int. Med., **122**; 476, 1968.

次 号 予 告

第6巻 第9号(9月号)

- <電 頭> 脳動脈壁透過性と動脈硬化……………九州大学・病理 黒住 武史・他
 <綜 説> 人工血管の諸問題……………岡山大学・温研 古 元 嘉 昭

特 集 I T P

- 定義と診断基準……………筑波大学・臨床医学系 小 宮 正 文
 病態生理……………広島大学・原医研内科 蔵 本 淳
 産婦人科における問題点……………弘前大学・産婦人科 真 木 正 博
 小児の ITP……………奈良医科大学・小児科 福 井 弘
 治 療……………群馬大学・第三内科 前 川 正
 ITP と脾摘……………九州大学・第二外科 井 口 潔

血液検査法

- 血小板第3因子……………東京医科大学・臨床病理 福武 勝博・他

トピックス

- Normal pressure hydrocephalus……………自治医科大学・脳神経外科 岩 佐 英 明

透 析

- Hemoperfusion の問題点……………東京女子医科大学・人工腎センター 太田 和夫・他