原 著

Screen Filtration Pressure (SFP) 法による脳血管 障害における血小板ADP (adenosine 5'-diphosphate) 凝集能

東京医科歯科大学医学部第三内科

小林 逸郎◇ 山崎 博男

長野県厚生連リハビリテーションセンター鹿教湯病院

藤田 勉

ADP-INDUCED PLATELET AGGREGABILITY MEASURED BY SCREEN FILTRATION PRESSURE METHOD IN CEREBROVASCULAR DISORDERS

Itsuro KOBAYASHI, M.D. and Hiroh YAMAZAKI, M.D.

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University,
School of Medicine

Tsutomu FUJITA, M.D.

Kakeyu Rehabilitation Center, Nagano

概要 血小板凝集能の測定方法には数多くの報告があるが、われわれは全血を用いて血小板ADP凝集能を測定するscreen filtration pressure (SFP) 法 (Swank, 1961年) を用い、健康老年者50例、高血圧症93例、回復期脳出血74例、脳血栓 166例の血小板ADP凝集能 (SFP) を検討した。健康老年者、高血圧症、回復期脳出血、脳血栓症のSFPはそれぞれ 148.7 ± 53.5 mmHg (Mean $\pm$ S D), 176.2 ± 74.4 mmHg, 189.8 ± 58.3 mmHg, 206.3 ± 58.9 mmHgであつた。これら各疾患群は、健康老年者に比べて有意 ($p < 0.01 \sim 0.05$) に高い血小板ADP凝集能 (SFP) を示した。このほか急性期脳出血18例、脳血栓 9例についても発症より経時的に血小板ADP凝集能を測定し、その特徴を検討した。急性期脳出血ならびに脳血栓症のSFPはそれぞれ 142.4 ± 52.5 mmHg, 241.3 ± 65.4 mmHg (第10病日以内), 186.2 ± 60.5 mmHg, 282.1 ± 69.9 mmHg (第11~30病日), 217.7 ± 68.5 mmHg, 235.5 ± 47.7 mmHg (第31~第180病日)であつた。脳出血では脳血栓に比べ1%以下の危険率で有意に低い血小板ADP凝集能 (SFP) を示した。また急性期脳出血症にて生存9例、死亡9例との間に1%以下の危険率で生存例の方が有意に低い血小板ADP凝集能 (SFP) を示した。

緒 言

血栓症において重要である血小板機能にかんしてはすでに多くの報告があるが、とくに近年凝集能の変化が注目されている。さきに著者らは血栓急性期における吸光度 (optical density, 以下O

Dと略す) 法による血小板ADP (adenosine 5'-diphosphate, 以下ADPと略す) およびアドレナリン凝集の亢進を報告¹⁾した。OD法は現在血小板凝集能を測定するのに最も広く用いられている方法であるが、血小板多血漿をうるための遠心操作による血小板の破壊損傷の可能性がさけられず、このためわれわれは全血を用いて血小板凝集能を

〔昭和50年3月3日受稿〕

測定するscreen filtration pressure (以下SFPと略す) 法(Swank, 1961²⁾)を用い脳血栓, 脳出血の急性期から回復期にかけての血小板凝集能の変動を経時的に測定し, それぞれ特徴ある変化を認めたので報告する. また認むべき疾患のない老年者, 並びに高血圧症患者について血小板ADP凝集能を測定し, 上記脳血管障害患者と対比した.

対象ならびに方法

鹿教湯病院の人間ドックにて判定された認むべき疾患のない老年者(以下健康老年者と略す)50例(52~78才, 男25例, 女25例, 平均値ならびに標準偏差 64.0 ± 9.4 才), 収縮期圧160mmHg, 拡張期圧95mmHg以上の本態性高血圧患者93例(43~85才, 男43例, 女50例, 65.6 ± 8.5 才), リハビリテーションを目的として入院中の発症より2カ月以上経過した回復期脳血栓患者166例(41~84才, 男111例, 女55例, 62.4 ± 11.8 才), 回復期脳出血患者74例(36~84才, 男50例, 女24例, 57.4 ± 10.0 才)の血小板ADP凝集能をSFPを用いて測定した. このほか入院中に脳血管障害の再発をみたか, または発症後2日以内に入院した急性期脳血栓患者9例(49~84才, 男3例, 女6例, 66.8 ± 9.5 才)および急性期脳出血患者18例(52~87才, 男10例, 女8例, 66.4 ± 10.6 才)について発症10病日以内より40~180病日にあたり血小板凝集能を測定した. なお急性期脳出血4例にて発症3カ月前より数時間前に血小板ADP凝集能を測定しえ, 発症後も経過を追跡しえた. 上記対象中, 急性期脳血栓で第18病日に1例, 急性期脳出血で第3~25病日に9例の死亡をみた. このうち血栓1例, 出血4例を剖検にて確認しえた. 脳出血, 脳血栓の診断基準は, ad hoc committeeの“A classification and outline of cerebrovascular diseases”に従い³⁾, 補助診断として腰椎穿刺, 脳動脈写, 脳波, 眼底検査等を用いた. これらの対象には, その臨床症状に応じて薬剤が投与されているが, 血小板凝集能に影響を及ぼすと考えられているアスピリン⁴⁾, ビリジノールカルバメイト⁴⁾⁵⁾, ジピリダモール⁶⁾等は投与されていない.

血小板ADP凝集能測定法については, Swankの方法²⁾に準じた. すなわち, 早朝空腹時に前腕正中静脈よりプラスチック製ディスポーザブル注射筒を用いクエン酸(終濃度0.38%)加血液20mlを採血し, ADP(Sigma) $3 \mu\text{M}$ (終濃度)を全血に加え1分間攪拌後, Chapman社製SFP apparatusにセットして, 10秒間で注射筒を押し切れるようにmotor driveを調節した. 注射筒より押し出されたADP混入の血液は, $20 \times 20 \mu$, 深さ 20μ の網目を持つ北米Buckbee Mears社製のニッケル製の網目を通して, このとき全血中にADPを入れたことにより血小板のみが凝集し⁷⁾, この凝集塊がスクリーンの網目を塞ぐことによって生ずる圧をストレーンゲージに導き, 水銀マンオメーターに作動せしめてペン書き記録計(Shimazu社製)に記録させた. 描かれた圧曲線の頂点の圧をSFPとして測定, 2回測定の平均値をそのSFPとして水銀柱圧(mmHg)で表わし, それを血小板凝集能とした. なお使用する血液量は1回の測定について各2.7mlである.

成績はすべて平均値ならびに標準偏差であらわれ, 有意性の検定はstudent-tテストに従って行なった.

成 績

健康老年者, 高血圧症, 回復期脳出血, 脳血栓症の血小板ADP凝集能(SFP): 健康老年者のSFPは 148.7 ± 53.5 mmHgであつた. このうち男性群のSFPは 142.9 ± 47.9 mmHg, 女性群のSFPは 154.5 ± 62.3 mmHgで, 男性群と女性群の間のSFPに有意差はみとめられず, また年令とSFPとの間に相関もみとめられなかつた(表1). 高血圧では 176.2 ± 74.4 mmHg, 回復期脳出血では 189.8 ± 58.3 mmHg, 脳血栓では 206.3 ± 58.9 mmHgであつた. 高血圧, 脳出血, 脳血栓のSFPは, 健康老年者に比べ有意($p < 0.01 \sim 0.05$)に高かつた(図1). しかし, 脳出血と脳血栓との間にはSFPに有意の差はみとめられなかつた.

急性期脳出血, 脳血栓の血小板ADP凝集能(SFP)の変動(図2, 3, 4): 図2に示

表 1. 健康者の50代, 60代, 70代における血小板凝集能 (SFP) ならびに男性群, 女性群の血小板ADP凝集能 (SFP)

Age Group And Sex Difference in Platelet Aggregability

	Age (yrs.)	Male		Female	
SFP (mmHg)	50 ~ 59	165.7 ± 57.8	NS	151.9 ± 60.4	NS
	60 ~ 69	136.3 ± 42.5		159.5 ± 60.1	
	70 ~ 79	126.7 ± 36.6	NS	152.5 ± 55.7	NS
	Total	142.9 ± 47.9		154.5 ± 62.3	

Platelet Aggregability in Healthy

Hypertension

Cerebral Hemorrhage

and Thrombosis

図 1. 健康老年者, 高血圧症, 回復期脳出血, 脳血栓症の血小板ADP凝集能 (SFP)

すぐとく脳出血にて発作前に測定しえた4例のSFPはそれぞれ126, 150, 186, 256mmHgであつたが, 発症第1病日~第2病日のSFPはそれぞれ88, 135, 148, 198mmHgと全例においてSFPの減少がみとめられた。他の14例も含めて全般に脳出血18例のSFPの経過は, 発症直後低い値を示し, 病日とともに漸次上昇してゆく傾向を示した。この脳出血18例では, 発症より10病日以内に死亡した9例のSFPは 194.0 ± 96.2 mmHgで

図 2. 発症前および発症第60病日までの血小板ADP凝集能 (SFP) の経時的変化を示す。——脳血栓, - - - - -脳出血, 脳出血死亡例を示す

Platelet Aggregability

in Death

and Survival of

Cerebral Hemorrhage Within 10 Days

図 3. 急性期脳出血症の生存例と死亡例の血小板ADP凝集能 (SFP)

あるのに対し, 生存9例の同じ病日内でのSFPは 95.2 ± 17.7 mmHgと生存例は死亡例に比べ有意 ($p<0.01$) に低い値を示した (図3)。これに対して脳血栓9例のSFPの経過は, 発症直後, 脳出血群に比し高いものが多く, 病日の進行とともに増加傾向を示し, 第20ないし30病日に至り漸次減少してゆく傾向を示した。

これを仮りに第10病日以内, 11~30病日以内, 31~180病日の3群にわけてまとめてみると,

図4. 脳出血, 脳血栓症の発症より第10病日以内, 第11~30病日, 第31~180病日の血小板ADP凝集能 (SFP)

図4に示すとき成績をえた。すなわち発症第10病日以内の脳出血18例のSFPは 142.4 ± 52.5 mmHg, 脳血栓9例のSFPは 241.3 ± 65.4 mmHgであつた。第11~30病日の脳出血11例および脳血栓9例のSFPはそれぞれ 186.2 ± 60.5 mmHg, 282.1 ± 69.9 mmHgであつた。第30病日以内の脳出血は, 脳血栓に比べ有意 ($p < 0.01$) に低いSFPを示した。第31病日より第180病日までの脳出血9例, 脳血栓21例のSFPは 217.7 ± 68.5 mmHg, 235.5 ± 47.7 mmHgであつた。この両群の間に差はみとめられず, またこれらの値は, 前に述べた回復期脳出血, 脳血栓のSFPに近づく傾向を示した。

考 察

われわれは全血を用いて血小板ADP凝集能を測定するscreen filtration pressure (SFP) 法 (Swank, 1961²⁾) を用い, 高血圧, 回復期脳出血, 脳血栓例で健康老年者よりも有意 ($p < 0.01 \sim 0.05$) に高い血小板凝集能をみとめた。特に急性期脳血栓症における観察で, 発作直後より20病

日にかけて高いSFPを示した。一方同じ病日の急性期脳出血でSFPは脳血栓よりも有意 ($p < 0.01$) に低い値を示した。このことは, 脳血栓および脳出血の病態の成り立ちを考えると興味深い。急性期脳血栓症では吸光度 (OD) 法にて血小板ADP凝集能の有意 ($p < 0.05$) の増強をみとめている¹⁾。吸光度法によるADP二次凝集能とSFPとの間には, 相関係数 0.534 ($p < 0.05$) の正相関が存在するが⁹⁾, 全血を用い遠心操作などによる血小板破壊をさけたSFP法でも, 脳血栓症にて強い血小板ADP凝集能の亢進がみられたことは, 脳血栓症における血小板凝集能の病態を更にはつきりと把握した所見と考えられる。一方脳出血は脳血栓に比し低SFPを示したが, 急性期脳出血にて生存例と死亡例にて発症10日以内のSFPに大差がみられ, 生存例では死亡例に比べ有意 ($p < 0.01$) に低いSFPを示した。これは脳出血時の血小板凝集能の面からみた予後判定を推察するのに興味深い所見と考えられる。この両群の違いの原因については不明であるが, 一つに生体に対するストレスとか頭蓋内における致死に到る大出血はかえつて血栓傾向を促進する可能性がある。事実, 大出血時には凝血促進, 血栓促進傾向の出現⁹⁾がみられ, また手術後にも血小板凝集能の増加がみられるとの報告がある¹⁰⁾。ここで全血を用いて血小板凝集能を測定するSFPが, 血小板凝集能のみを反映しているか否かを考えてみねばならないが, SFPが赤血球数, ヘマトクリット値, 血小板数にあまり影響を受けず, もつぱら血小板凝集の程度で決定されることは既報した⁷⁾。

このような脳血管障害急性期における血小板機能の変化が, 疾患の原因か結果であるかについて決定することはきわめてむずかしい。脳出血にかんしては発症前後に測定しえた成績では, わずかに4例ではあるが, SFPは脳出血発症直後全例 $25 \sim 100$ mmHgの低下を示している。脳出血の成因としては, 脳小動脈瘤の破綻が考えられているが¹¹⁾, 通常血小板機能異常や血液凝血学的に異常がみら

れなくとも脳出血はおこりうる¹²⁾。このような状態において血小板凝集能が低下することは、脳出血発作前と比較して、脳出血時における出血後の血小板機能異常としての結果をとらえているとも考えられる。また脳血栓では発症10日以内よりも11~20病日において高い。このことは、血小板凝集能亢進が血栓を作り出すというよりは、血栓形成をみたことにより、その生体内条件が血小板凝集能を亢進せしめる可能性を示唆しているように考えられる。一方急性期を過ぎ発症より2ヵ月以上たつて病状が安定を示している回復期に入ると脳出血、脳血栓症ともに同程度のSFPを示し、脳血栓にてやや高値を示すけれども、推計学的な差はみとめられない(図1)。しかし両群とも健康老年者と比べるとSFPは高い。一方健康老年者群にて年令とSFPとの間に相関はみとめられなかつた。しかるに健康老年者、高血圧症、回復期脳出血、脳血栓症の平均SFP(図1)を比較してみると、健康老年者<高血圧症<脳出血症<脳血栓症と順次SFPは高くなっている。このことは動脈硬化性病変を主体とする血管障害と血小板機能との関連を考えると興味深い。高SFPが血管障害とくに血栓の再発に結びつくか否かは問題であるが、著者らは高SFPを示す家族における高率な脳血管障害の合併をみとめ報告した¹³⁾。また、年令と関連して健康若年男性、女性間で女性に有意に高いSFPをみとめ、またこれとエストロゲンとの関連を示唆する成績も報告したが¹⁴⁾、今回健康老年者ではこの男性、女性間のSFPの差はみとめず、近時重要視される女性ホルモンと血栓症との関連¹⁴⁾¹⁵⁾において興味深い所見が得られた。

さらに、冠硬化患者にMasterの運動負荷を加えた直後に心電図上の虚血性変化とともに血小板ADP凝集能の増大がみられることも既報した⁵⁾。このことは血管壁と血小板の相互関係の重要性を示唆し、とくに血栓症における血小板動態、なかでもその凝集能の役割りを示したものと考えられる。かかる見地から回復期脳血栓症にて、高SFP

Pをみることは動脈病変の血小板凝集能に及ぼす影響も十分考えられ、これらの研究成績をもとに血小板機能の面からみた脳血管障害の予知・予防・予後判定の一つの方法として発作時、非発作時の血小板アデニンスクレオタイド代謝、特に血小板からのADP放出現象にかんする研究¹⁶⁾が今後の課題となるであろう。

結 論

1) 健康老年者の男性と女性の間血小板ADP凝集能(screen filtration pressure, SFP)に有意差はみとめられず、また年令とSFPの間の相関もみとめられなかつた。

2) 高血圧、回復期脳出血、脳血栓症のSFPは同年代の健康人と比べ有意($p<0.01\sim0.05$)に高い値を示した。しかし回復期脳出血、脳血栓の間ではSFPに有意差はみとめられなかつた。

3) 急性期脳出血と脳血栓との間にSFPに違いがみられ、脳出血では脳血栓に比べ1%以下の危険率で有意に低い値を示した。

4) 急性期脳出血にて生存例と死亡例との間に1%以下の危険率で、生存例の方が有意に低いSFPを示した。

文 献

- 1) Yamazaki, H., Sano, T., Shimamoto, T., Mashimo, N., Takahashi, T. and Shimamoto, T.: Platelet function in thromboembolic disorders. In Platelets, Thrombosis, and Inhibitors, (eds. by Didisheim, P., Shimamoto, T. and Yamazaki, H.) Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl., 60: 213~222, 1974. —2) Swank, R.L.: Alteration of blood on storage; measurement of adhesiveness of "aging" platelets and leukocytes and their removal by filtration. New Engl. J. Med., 265: 728~733, 1961. —3) Millikan, C.H. et al.: A classification and outline of cerebrovascular diseases. Neurology 8: 397~434, 1958. —4) Kobayashi, I. and Didisheim, P.: Systemic effects of ADP-induced platelet aggregation and their modification by aspirin and by pyridinolcarbamate. Thromb. Diath. Haemorrh. 30: 178~190, 1973. —5) Yamazaki, H., Kobayashi, I. and Shimamoto, T.: Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by exercise in coronary patients and its prevention by pyridinolcarbamate. Thromb. Diath. Haemo-

rrh. 24: 438~449, 1970. —6) Didisheim, P., Sturm, R.E. and Owen, C.A. Jr.: Experimental on thrombosis and its prevention. In: Losito, R. and Longpre, B. (eds.) Current Concepts of Coagulation and Hemostasis, Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 46: 177~185, 1971. —7) 山崎博男, 沼野藤江: Screen Filtration Pressure (SFP) 法による血小板凝集の測定について, 臨床血液, 14: 43~49, 1973. —8) Yamazaki, H., Numano, Fujie, Numano, Fujio and Shimamoto, T.: Estrogen and hyperaggregability of platelets measured by the screen filtration pressure (SFP) method in Takayasu's disease. Haemostasis 1: 285~293, 1972/3. —9) 前川 正: 血栓症の成因—血液の面より—血液と脈管, 1: 13~24, 1970. —10) Emmons, R.P. and Mitchell, J.R.A.: Post-operative changes in platelet-clumping activity, Lancet 1: 71~77, 1965. —11) 大根田玄寿: 脳出血の病理, 文光堂刊, 東京, 1974, p. 161~163. —12) 新城之介, 赫 彰郎, 日高隆徳, 瀬田健一, 外山 衛, 河野靖:

脳出血の管理, 血液と脈管, 1: 39~47, 1970. —13) 藤田 勉, 畦上香代子: 脳血栓発生機序に関する研究(第1報)—脳血栓患者の血小板凝集能とその遺伝について—第15回日本神経学会総会抄録集, 昭和49年5月14~16日, 横浜, p. 71. —14) Veterans' Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg. Gynec. Obstet. 124: 1011~1017, 1967. —15) Vessey, M.P. and Doll, R.: Investigation of relationship between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit. Med. J. 2: 199~205, 1968. —16) Kobayashi, I., Mashimo, N., Herther, K.K. and Didisheim, P.: Systemic effects of intravenous collagen-induced platelet aggregation and their modification by aspirin and by pyridinolcarbamate. In: Platelets, Thrombosis, and Inhibitors, (eds. by Didisheim, P., Shimamoto, T. and Yamazaki, H.) Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 60: 289~298, 1974.