

氏名(本籍)	平松祐司(愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,298号
学位授与年月日	平成9年5月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Platelet Anesthesia during Cardiopulmonary Bypass in Baboons (血小板麻酔：ヒヒ体外循環中の可逆的血小板機能抑制の研究)
主査	筑波大学教授 医学博士 草刈 潤
副査	筑波大学教授 医学博士 杉下 靖 郎
副査	筑波大学教授 医学博士 豊岡 秀 訓
副査	筑波大学教授 医学博士 渡 邊 照 男
副査	筑波大学助教授 医学博士 岡 村 健 二

論文の内容の要旨

(目的)

心臓手術において体外循環中の抗凝固に用いられる heparin は生成後の thrombin を部分的に阻害するに過ぎず、大量の heparin 使用下でも内外因系，線溶系，血小板などの血液因子の活性化は進行している。heparin に代わる理想的な抗凝固剤の開発はより安全な体外循環のための課題であるが、いまだそれに代わるものはない。本研究では heparin では制御出来ない血小板の凝集抑制と体外循環回路表面への付着による血小板減少の防止，さらにその結果として得られる可能性のある術後出血の減少を目的として，血小板 glycoprotein II b/III a 阻害剤 tirofiban を用いて体外循環中の可逆的な血小板機能抑制すなわち“platelet anesthesia”を追求した。またこれに先立って気泡型人工肺を用いたヒヒ (baboon) の体外循環モデルの開発を行った。ヒヒとヒトの血漿蛋白は交差反応するため，ヒト用の各種抗体はヒヒの血液分析に応用できる利点がある。ここではその cross-reactivity を利用して，体外循環中の血液凝固阻害剤の評価に適したヒヒ・モデルを確立し，これに基づいて tirofiban の評価を行った。

(対象と方法)

実験-1：体外循環モデル確立のため，ヒヒを膜型人工肺群 (n=7)，気泡型人工肺群 (n=7) に分け，heparin 投与下に60分間の体外循環を行った。血小板数，白血球数，血小板凝集能， β TG, FPA, F1.2, TAT, D-dimer, plasmin-antiplasmin complex, C3b/c, C4b/c, elastase および出血時間を体外循環前，中，後に測定した。実験-2：このモデル動物で heparin 投与下に気泡型人工肺を用い，tirofiban の効果を検討した。動物は対照群 (heparin のみ投与, n=12)，heparin+low dose tirofiban 群 (n=7)，heparin+high dose tirofiban 群 (n=7)，heparin+bolus および low dose tirofiban 群 (n=7) の4群に分類された。各群に応じた tirofiban を体外循環前60分から体外循環終了時まで使用した。血小板数，血小板凝集能， β TG, 出血時間を体外循環前，中および後 (終了3時間まで) に測定した。

(結果)

実験-1：D-dimer, plasmin-antiplasmin complex 以外の因子および出血時間は気泡型肺群において体外循環終了時に全て異常値を示した。気泡型肺群では膜型肺群に比べ各因子の変化, 延長度は同等または高度であった。実験-2：high dose tirofiban により血小板減少は完全に阻止された。血小板ADP凝集能, β TG 放出は全てのtirofiban 群で有意に抑制された。体外循環終了後における出血時間の正常値への回復も全てのtirofiban 群で対照群よりも速やかであった。

(考察)

本研究より開発された気泡型肺を用いたヒヒ体外循環モデルは血小板, 補体, 好中球の活性およびthrombin生成を強調するため, 体外循環中の各種の血液凝固阻害剤の評価に適していることが明らかとなった。また, このモデルは再使用が可能のため経済性にも優れており, 新しい血液凝固阻害剤評価研究の発展に役立つものと考ええる。

ヒヒ体外循環においてhigh dose tirofiban はheparin では制御出来ない血小板凝集を抑制し, 結果として血小板数を温存し, 血小板機能を良好に維持し, 体外循環終了後の出血時間の回復を早めた。tirofiban は心臓手術における“platelet anesthesia”のための薬剤として極めて有望であると言える。

審査の結果の要旨

体外循環を用いた心臓手術では血液と体外循環装置との接触などにより血小板が消費され, その結果術後出血が生ずることが少なくない。したがって, 体外循環中に血小板の粘着能を抑制し, 術後速やかにその機能を回復させることが望ましい。著者はまずヒヒを用いた体外循環モデルを確立した。ヒヒの血漿蛋白はヒト血漿蛋白と交差反応することが知られており, またこのモデルは再使用が可能で経済性にもすぐれているという利点がある。次いでこのモデルを用いて, 血小板 glycoprotein II b/III a の阻害剤である tirofiban の有効性を調べた。従来の方法に準じた heparin 単独投与例に比べ, この薬剤の併用投与群では体外循環による血小板減少がほぼ完全に阻止され, 血小板機能はより良好に維持され, また体外循環終了後の出血時間の回復も有意に促進されとの結果を得た。今後解決すべき点も残されてはいるが, 本実験の結果は心臓手術の発展に大きく寄与するものであり, 高く評価出来る。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。