

氏名(本籍)	鈴木保之(千葉県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2,183号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	Integrilin Prevents Prolonged Bleeding Times After Cardiopulmonary Bypass (血小板受容体(GPⅡb/Ⅲa)拮抗剤(インテグリン)による人工心肺後止血時間延長阻止効果)		
主査	筑波大学教授	医学博士	久保 武士
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	長澤 俊郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	山口 巖

論文の内容の要旨

(目的)

現在の心臓外科手術では、心拍を停止させ人工心肺による体外循環を行うことが一般的で、この際、ヘパリンを使用し血液の凝固を阻止している。しかし、ヘパリンを使用しても、凝固因子の一つであるトロンビンは形成され、血小板は活性化及び消費され、術後に血小板数が低下し、非外科的な出血の一因であると言われている。人工心肺中、血小板と人工物の相互作用を抑制し体外循環終了後に、もとの状態に戻すことが可能ならば、血小板の消費も抑えられ、正常な機能を持った血小板により術後の出血を減少するものと考えられる。今回、血小板と人工物の相互作用を抑制する薬として血小板膜に存在する糖蛋白複合受容体(グリコプロテインⅡb/Ⅲaレセプター [GPⅡb/Ⅲa])拮抗剤であるIntegrilin(インテグリン)、別の機序で抑制するプロスタグランジン、Iloprost(アイロプロスト)を使用して、実験を行った。

(対象と方法)

体重11kg~20kgのサル(Papio annubis)に、全身麻酔下、人工心肺により体外循環を行った。人工心肺はローラーポンプ、気包型人工肺、動脈フィルター、12F脱血8F送血カニューラ、シリコンチューブからなり、頸静脈に脱血カニューラ、大腿動脈に送血カニューラを挿入し、人工心肺流量50mL/kg/minで60分間の体外循環を行った。体外循環終了後、プロタミンを投与しヘパリンを中和した。実験中、心電図、動脈圧測定カテーテル、スワングアンツカテーテルを挿入し連続的に循環動態を監視した。

薬の投与量、方法の違う4つのグループで実験を行った。グループ1(コントロール群)ヘパリン、300単位/kg、グループ2(少量インテグリン)：ヘパリン、300単位/kg、インテグリン200ug/kg+4ug/kg/min、グループ3(多量インテグリン)：ヘパリン、300単位/kg、インテグリン200ug/kg+6ug/kg/min、グループ4(インテグリン+アイロプロスト)：ヘパリン、300単位/kg、インテグリン200ug/kg+4ug/kg/min、アイロプロスト2ug/kg/min。血小板の指標として数、ADPによる凝集能、血小板タンパク(β -Thromboglobulin [β TG])、出血時間を、凝固線溶系の指標としてフィブリノーゲン1.2(F1.2)、フィブリモペプチドA(FPA)、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)を人工心肺前、中、後に測定した。また、測定結果は希釈による補正を行った。

(結果)

コントロール群では人工心肺後血小板数は、前値の50%に、凝集能は、60%に減少し体外循環終了後3時間後も回復せず、 β TGは体外循環終了直前には108ng/mlと上昇した。出血時間は体外循環前4分だったものが終了後15分に延長し3時間後も13分であった。これに対し、薬剤投与群ではいずれのグループも、血小板数は、体外循環終了後80%に保たれ、3時間後には90%に回復した。凝集能に関してはいずれのグループも投与後2%台に抑制され、体外循環終了後回復し、1時間後には90%~70%まで回復した。 β TGについては、グループ3でのみ抑制され、他の群ではコントロール群と差はなかった。出血時間はいずれの群も体外循環終了後1時間で前値に回復し、特にグループ4ではプロタミン投与直後に前値に回復した。線溶系の指標であるF1.2、FPA、TATはコントロール群と比較しどのグループでも低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

(考察)

インテグリン、アイロプロストとも、血小板の可逆的な阻害剤でありその半減期も短く人工心肺中の血小板抑制には適すると考え、また作用の違う2剤を使うことで各々の投与量を減量でき且つ完全な血小板の保護を行えるものと考えた。

薬剤を投与したいずれのグループも体外循環中の血小板機能を抑制し、体外循環後には、正常な血小板の機能を回復したが、中でも、インテグリン大量投与をしたグループでは、 β TGの放出も抑制し、満足な結果が得られた。これに対し2剤を併用したグループでは、止血時間はプロタミン投与時に前値に回復したが β TGを抑制することはできなかった。今回のアイロプロストの投与量はかなり少量であり、2剤併用の利点を得ることはできなかったが、インテグリンの投与量と併せて適切な投与量を見れば、2剤併用により、より良い効果を得る可能性があると考えられる。線溶系の指標は、血小板阻害剤投与群で幾分低い傾向を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった。しかし、他のGP II b/III a拮抗剤を用いた実験ではF1.2、FPA、TATの抑制を認めたと報告されており、血小板GP II b/III a受容体拮抗剤が外因性凝固系に少なからず関与しているものと考えられた。今回の実験でGP II b/III a受容体拮抗剤は、人工心肺中の血小板保護には有用であり、投与量の慎重な検討は必要であるが、臨床応用可能な薬剤であると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

心臓手術の際使用する人工心肺は、ヘパリンによる抗凝固を得て使用しているが、完全なものではなく血小板、補体などの血液成分が活性化されることが知られている。本研究は、特に血小板について取り上げ、人工心肺中の血小板麻酔という概念のもとに、血小板の抑制剤を使用して人工心肺中の血小板機能を抑制し、人工心肺後に正常の機能に復活することで血小板保護を行いかつ、人工心肺後に出血時間を短縮しうるかを検討したものである。

その結果、今回使用した血小板抑制剤(インテグリン)は、その大量投与において人工心肺中の血小板機能を抑制し、活性化を抑え、人工心肺後の血小板数は保たれ、機能もすみやかに回復し、血小板麻酔を行うにふさわしい薬剤であることが示唆された。人に近いサルでの動物実験であり、インテグリンを臨床応用可能であることを示唆するものとして価値ある論文である。

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。