

原 著

急性期脳血栓症における血小板 ATP 放出能

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科 (主任:丸山勝一教授)

コバヤシ	イツロウ	ウチヤマシンイチロウ	サトウ	レイコ
小林	逸郎	内山真一郎	佐藤	玲子
ナガヤマ	タカシ	マルヤマ	シヨウイチ	
長山	隆	丸山	勝一	

(受付 平成元年3月6日)

Measurement of ATP Release from Platelet in Acute Cerebral Thrombosis

Itsuro KOBAYASHI, Shinichiro UCHIYAMA, Reiko SATO, Takashi NAGAYAMA
and Shoichi MARUYAMADepartment of Neurology (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA), Neurological Institute,
Tokyo Women's Medical Collage

ADP-induced release of ATP from platelet was measured by lumi-aggregometer in 14 cases of acute cerebral thrombosis. The amount of ATP release was suppressed within 3 days after the onset, then it increased gradually between 4 and 14 days. We propose that ADP-induced release of ATP from platelet is useful for assessing the dynamic platelet functions in acute stage of cerebral thrombosis.

はじめに

虚血性脳血管障害 (ischemic cerebrovascular disorders, ICVD)特に脳血栓症における血小板機能の変化が注目されている。血小板が種々の物質によって刺激を受けて凝集するとき、血小板内顆粒放出物質として、ATP (adenosine triphosphate), ADP (adenosine diphosphate), serotonin, PF4 (platelet factor 4), β -TG (β -thromboglobulin)などが知られている。PF4, β -TGについては、ICVDにおいて有意に高値を示し、抗血小板薬投与により正常化することは既に報告した¹⁾。最近、Feinmanら²⁾は luciferin-luciferase を用いて血小板より放出された ATP を測定する方法を報告し、その有用性についても論じた。この方法を応用してわれわれは ICVD, 特に慢性期の脳血栓症ならびに抗血小板薬の治療における血小板 ATP 放出能を検討した報告を行った³⁾。

今回、急性期脳血栓症において、血小板 ATP 放出能の経時的変化をとらえ、その病態について検

討したので報告する。

対象と方法

対象は東京女子医科大学脳神経センターの外来を受診または入院した急性期脳血栓症14例 (65.3 \pm 8.9歳, 平均値 \pm 標準偏差)である。ATPの測定は、同一人物を含め急性期から追跡可能であった症例で繰り返し行い、発症後3日以内に ATP 放出量を測定できた症例は7例である。4日から14日以内に測定できた症例数は12例、15日以降は10例であった。脳血栓症は Ad Hoc Committee の診断基準⁴⁾に従い、発症様式および心疾患、不整脈などの基礎疾患を有し脳塞栓症を疑わせる症例は除外した。

方法は早朝空腹時に肘静脈より3.8%クエン酸ナトリウムを加え採血した。血小板多血漿 (platelet rich plasma) を自己の血小板乏血漿 (platelet poor plasma) で稀釈し、血小板数を 20~30 \times 10⁴/mm³に調整した。この450 μ lを lumi-aggregometer (Chrono-Log Corp. USA) を用いて、luciferin-luciferase 法で ADP (最終濃

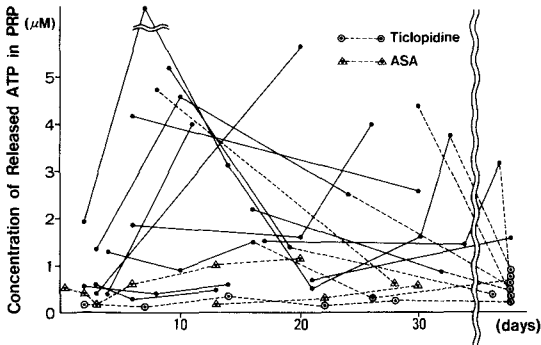


図 急性期脳血栓症の血小板 ATP 放出能

度 $4\mu\text{M}$)による ATP 放出量を測定した。実施にあたっては、既報³⁾の通り、林ら⁵⁾の方法に従った。

成 績

急性期脳血栓症の血小板 ATP 放出能 (図)

1. acetylsalicylic acid, ticlopidine 未治療群

急性期発症 3 日以内に測定した acetylsalicylic acid, ticlopidine 未治療の ATP 量は $1\mu\text{M}$ 以下が 4 例、 $1\mu\text{M}$ と $2\mu\text{M}$ の間が 3 例であった。 $2\mu\text{M}$ 以上は 1 例もみられなかった。これらをまとめると、 $0.9\pm 0.8\mu\text{M}$ であった。4~14日以内では、 $1\mu\text{M}$ 以下 3 例、 $1\sim 2\mu\text{M}$ が 1 例、 $2\sim 4\mu\text{M}$ が 1 例で、 $4\mu\text{M}$ 以上が 6 例であった。これらをまとめると、 $3.5\pm 2.5\mu\text{M}$ であった。14日以後回復期には、 $1\mu\text{M}$ 以下 2 例、 $1\sim 2\mu\text{M}$ が 2 例、 $2\sim 4\mu\text{M}$ が 5 例で依然として高い値を示していた。

2. acetylsalicylic acid, ticlopidine 治療群

急性期・回復期 (ATP 測定時期は慢性固定期で、60日から 6 カ月の間)ともに acetylsalicylic acid あるいは ticlopidine が投薬された症例は、健康老年者群と同じ $1\mu\text{M}$ を越えず、正常範囲内にとどまった。

考 察

われわれは虚血性脳血管障害特に脳血栓症、一過性脳虚血発作において、血小板 ADP 凝集能の亢進⁶⁾ならびに血小板 ATP 放出能の亢進³⁾を既に報告した。この、ATP 放出能の亢進は血小板が ATP を放出しやすい病態が考えられ、凝集能が亢進することを考えあわせると血栓傾向を示唆する所見と考えられる。

急性期脳血栓症の経時的血小板 ATP 放出能の報告は未だみられない。急性期発症 3 日以内では ATP 放出量は低下し、4~14日の間では増加していた。このことから、ATP 放出能はいったん低下した後亢進すると考えられる。Uchiyama ら⁷⁾は、1 週間以内の血小板 ADP 凝集能はむしろ低下していることを報告している。この理由として、O'Brien⁸⁾は、急性期に放出反応を起こした empty "exhausted" platelet がその寿命まで流血中に存在し、血小板は refractory state にあるため凝集能は低下するとしている。ATP 放出能も ADP 凝集能と同様に急性期の血小板は、refractory state にあたると考えられる。4~14日の ATP 放出量の増加は refractory state にあたる血小板が回復したか、あるいは血小板寿命により refractory state にあたる血小板が無くなって、若い血小板が多量に出現したためとも考えられる。この時期での ATP 放出能の亢進は、血栓形成の機序として重要な役割を演じているので、再発予防を考える上で考慮しなければならない。

初期よりの ticlopidine, ASA で治療された患者では ATP 放出能の亢進は抑制され、一貫して正常範囲であった。ATP 放出能の亢進を抑制することによって脳血栓急性期でも ticlopidine, ASA のような抗血小板薬の投与が必要であると考える。

結 語

急性期脳血栓における血小板 ATP 放出能は発症 3 日以内では低下、4~14日では亢進を示した。急性期脳血栓における血小板の動態を知る上で重要な所見と考えられる。

文 献

- 1) 竹内 恵, 内山真一郎, 小林逸郎ほか: 虚血性脳血管障害における Ticlopidine の効果—血小板凝集能, β -TG, PF-4 を中心として—。現代医療 16: 1233-1236, 1984
- 2) Feinman RD, Lubowsky J, Charo I et al: A new instrument for simultaneous measurement of secretion and aggregation by platelets. J Lab Clin Med 125: 125-129, 1977
- 3) 小林逸郎, 内山真一郎, 佐藤玲子ほか: 虚血性脳血管障害における血小板 ATP 放出能と凝集能の亢進ならびに抗血小板剤の効果。脳卒中 9: 1-5,

- 1987
- 4) **Ad Hoc Comittee (NINCDS, NIH):** A classification and outline of cerebrovascular disease II. *Stroke* 6 : 564-616, 1975
 - 5) 林 雅敏, 斎藤 幹, 尾崎喜一ほか: 血小板放出能と凝集能との関係—Lumiaggregometerによる観察—. *血液と脈管* 15 : 391-400, 1984
 - 6) **Kobayashi I, Fujita T, Yamazaki H et al:** Platelet aggregability measured by screen filtration pressure method in cerebrovascular disease. *Stroke* 7 : 406-409, 1975
 - 7) **Uchiyama S, Takeuchi M, Osawa M et al:** Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke* 14 : 511-517, 1983
 - 8) **O'Brien JR:** The investigation of platelets in the thrombotic diseases. *血液と脈管* 11 : 1-15, 1980
-