

〈抄録〉 第21回 日本臨床薬理学会年会 2000年9月28~29日 札幌

## 抗血栓薬における脳出血のリスク評価モデル

梅村和夫\* 鈴木康裕\* 近藤一直\*

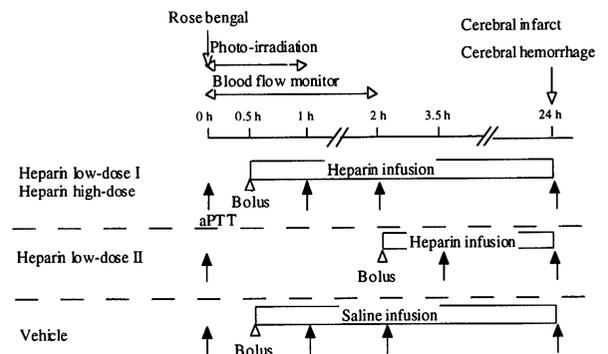
## 【はじめに】

脳梗塞の治療薬として抗血栓薬が用いられている。しかし、高用量の抗血栓薬は副作用である脳出血傾向が増加し、効果をマスクするだけでなく症状を悪化させる。そのため、十分な投与量まで上げられないことから、効果があまり期待できない。抗血栓薬における外科的な傷に対する止血機構の抑制は出血時間を測定することで評価できる。しかし、抗血栓薬による脳出血の際の出血傾向は止血機構抑制とは異なる。現在、脳出血のリスクを評価できる動物モデルやヒトでの評価系はない。そこで、我々は動物における脳出血のリスクを評価できるモデルの確立を試みた。

【方法】我々の教室で開発したローズベンガルと緑色光による血栓モデル（PITモデル）をウサギ中大脳動脈に応用し、脳出血のリスクを評価できるモデルを作成した。中大脳動脈に緑色光を当て、静脈内にローズベンガルを投与し中大脳動脈に血栓

を形成し脳虚血を作成した。まず、臨床用量あるいは高用量のヘパリンを中大脳動脈閉塞後30分から24時間後まで持続投与した。さらに、臨床用量を閉塞2時間後から持続投与した。24時間後に脳梗塞と脳出血の面積、神経症候を評価した。

## 実験プロトコール



Heparin at a low dose was administered as a bolus injection of 100 IU/kg followed by 75 IU/kg/hr continuous infusion.

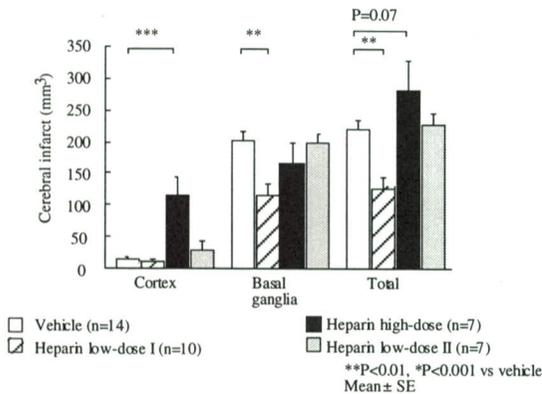
Heparin at a high dose was administered as a bolus injection of 200 IU/kg followed by 75 IU/kg/hr continuous infusion.

【結果】臨床用量のヘパリンの投与群では、活性化部分トロンボプラスチン時間は約3倍延長し、高用量投与群では約10倍延長した。臨床用量を30分後から投与し始めた群ではコントロール群と比べ有意に梗塞面

\* 浜松医科大学薬理学

〒431-3192 浜松市半田町 3600

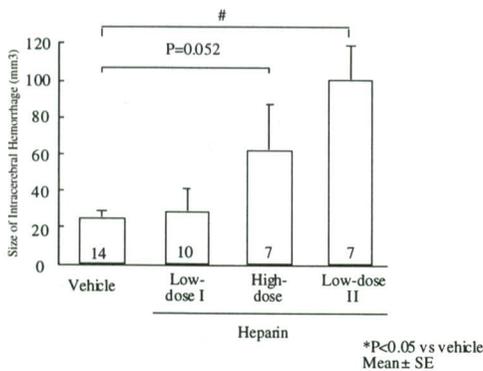
Effects of heparin on cerebral infarct



積が縮小し、神経症候も改善した。しかし、高用量投与では梗塞面積と共に出血面積も増大し、神経症候も悪化した。コントロール群では見られなかった皮質部に出血性梗塞がみられた。一方、2時間後から投与した群では線状体の梗塞部位に出血が見られ梗塞縮小効果は消失した。

脳出血と中大脳動脈の再開通との関係を検討した。ヘパリン臨床用量を閉塞30分後から投与した群で中大脳動脈が閉塞30分後にすでに再開通しているものが10例中6例に見られるが、再開通の有無と梗塞の広がり及び脳出血との関連は見られなかった。

Effects of heparin on cerebral hemorrhage



【考察・結語】臨床では高用量ヘパリンは脳出血を起こし症状を増悪することから中程度の用量の投与を推奨している。このモデルにおいてヘパリンによる脳出血が誘導でき、その程度は臨床に近いと思われた。このモデルを用い脳出血の機構を解明することで抗血栓薬による脳出血を抑制する方策を提案できればと考える。

The effects of early reperfusion of the MCA on total infarct volume and hemorrhage size 24 hr after photothrombosis in animals of low dose heparin I

Group	n	Total infarct volume (mm <sup>3</sup> )	Size of hemorrhage (mm <sup>3</sup> )
With reperfusion within 30 min	6	146.0 ± 13.4	42.8 ± 20.3
Without reperfusion within 30 min	4	125.0 ± 30.8	18.1 ± 3.4

Values are represented as mean ± SE.