

## 第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

## 血小板凝集能の臨床薬効評価法について： PRP法，全血インピーダンス法，血小板カウント法の比較

小 菅 和 仁\* 植 松 俊 彦\* 水 野 敦 宏\*  
 和 田 孝 一 郎\* 中 野 真 子\* 梅 村 和 夫\*  
 滝 口 祥 令\* 中 島 光 好\*

近年、虚血性疾患及び喘息に伴うアレルギー疾患において、血小板凝集能に作用する薬物、特にアラキドン酸(AA)代謝物であるトロンボキサン(TX)<sub>A2</sub>の生成抑制やその受容体に対する拮抗作用を有する薬物の開発が進められている。その臨床薬効評価にはex vivoでの血小板凝集能の測定、特にplatelet-rich plasma(PRP)法が行われているが血小板以外の血球成分の関与も示唆され、全血中での凝集能を測定する事も必要であると考えられる。今回、我々は当施設にて行われた治験の中からアラキドン酸合成酵素阻害薬、アラキドン酸レプター拮抗薬及び両作用を併せ持つ薬物について、血小板凝集阻害作用の評価法としてPRP法、全血インピーダンス法(Imp)法、全血血小板カウント法(Cnt)法を用いて比較検討したので報告する。

**方 法：**健康成人男子を対象としたTXA<sub>2</sub>合成阻害剤(SI)、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗薬(AN)、その両作用を有する薬剤(CO)それぞれの臨床第I相試験時に、PRP, Imp, Cnt法を組み合わせ実施し、血中薬物濃度と血小板抑制効果の経時変化を検討した。SI薬は100mgを6名及び50mgを5名、AN薬は45mgを6名、CO薬は300mgを6名に対する空腹時単回投与群にて得られたデータを用いた。凝集惹起物質は作用機序を考慮し、SI薬にはAA、AN薬とCO薬にはTXA<sub>2</sub>アナログであるU-46619(U)を用いた。それぞれの測

定法は37度、10分間のインキュベーションを行い、PRP法では最大凝集率、Imp法は凝集剤添加10分後の凝集率、Cnt法は凝集剤のIC<sub>50</sub>値をそれぞれ評価の指標とした。

**結果：**AN薬はPRP法とImp法の比較を行った。血中の薬物は投与後約2時間でピークに達しその後順次消失したが、両方法による凝集能測定による結果は8時間目までほぼ完全に凝集を抑制し、それぞれの測定法はよく一致した結果を示した。血中濃度と比較して凝集抑制作用が持続する傾向は、AN薬の持つTXA<sub>2</sub>受容体に対する高親和性由来していると考えられた。

SI薬は100mg投与群でPRP法とImp法による測定を、さらに50mg投与群においてはImp法とCnt法の測定を行い、それぞれについて血中濃度と各測定法の比較検討を行った。血中濃度は投与0.5～1時間でピークに達し半減期は0.5～1時間であり、吸収及び排泄の早い動態を示した。100mg投与群におけるPRP法は2時間目の測定でほぼ凝集抑制が最大に達するが、Imp法では4時間目に作用のピークがあり、最大作用を示す時間が血中濃度より遅れる傾向を示した。またPRP法では抑制作用が24時間まで持続する傾向を示したが、Imp法においては8時間目に抑制作用からの回復が観察された。AN薬と比べてPRP法とImp法の結果が異なり、SI薬の薬理効果に関して血小板以外の血球成分の関与が示唆された。50mg投与群におけるImp法とCnt法による測定では、Cnt法はImp法と同様の推移を示し4時間目の最大凝集抑制及び8時間目の凝集能の回復が観察された。

\* 浜松医科大学薬理  
〒431-31 浜松市半田町 3600

各被験者ごとの比較においてもその傾向は明らかであり、Imp法では48hr目まで凝集能の回復が確認できなかった2名の被験者において、Cnt法による測定では回復過程を確認する事が出来た。SI薬においては、全血を用いる測定法であるImp及びCnt法は血中の薬剤濃度の消失後も作用を維持しているが、PRP法による測定と比較をすると回復は速やかに起こる傾向にあった。

CO薬はレプター拮抗と合成阻害の両作用を持ち、前述の2薬剤と比較して、レプター及び合成酵素に対する親和性は低く、また両作用のうちレプター拮抗作用が優位な作用を持つ薬物である。本薬剤は同一群でPRP法、Imp法及びCnt法を用いて測定を行い比較検討した。PRP法は24時間目の測定から明かな回復傾向が確認された。Imp法は8時間目で既に回復を開始する事が確認されその後血中薬物の消失と共に凝集阻害作用も減弱し、作用の効果が薬物濃度に依存した結果を示した。Cnt法による測定はImp法とよく一致した傾向を示したが、Imp法では確認不可能であった血中濃度に依存した4時間目の薬物作用の低下をも検出する事が出来た。

結語：今回、各薬剤の血小板凝集能への作用をPRP法、Imp法、Cnt法を用いることで比較検討を行ったが、各薬剤ごとにそれぞれ異なる結果を得た。特に血小板のみを取り出し他の血球成分を含まないPRP法による測定は、全血を用いたImp法、Cnt法と比較して見かけ上作用時間が延長する結果を与えた。この結果は現在主流であるPRP法のみでの検査が測定時間等の制約から凝集剤濃度を固定して行わざるを得ず、ある程度 all-or-none 的な反応を見ているからと考えられ、十分に薬剤の特徴を表してはいない可能性を示唆していると考えられる。また、Imp法の測定に必要な電極への凝集塊形成が、血小板凝集の最終段階である事を考え合わせると、わずかな凝集を検出するCnt法を用いてIC<sub>50</sub>を求める方法は、より直接的に血小板凝集を検出していると考えられ、薬効評価法のひとつとして期待される。今後も我々は、当施設における臨床第I相試験に対して各測定方法を行い検討を加えていく予定である。