

氏 名	ひら かつ ひで お 平 方 秀 男
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1593 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	麻酔薬の血小板機能に及ぼす影響に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 大 熊 稔	教 授 眞 崎 知 生	教 授 森 健 次 郎
--------	--------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

揮発性麻酔薬のハタロンは、出血時間を延長し血小板凝集を抑制することが知られているが、血小板凝集抑制の機序は解明されていない。本研究は、揮発性麻酔薬のハタロン、エンフルラン、イソフルラン及びセボフルランのヒト血小板凝集に及ぼす影響を比較した。さらに、その機序を解明することを目的に、トロンボキサン B₂ (TXB₂) 生成量とトロンボキサン A₂ (TXA₂) 受容体結合能に及ぼす麻酔薬の影響を検討した。

実験方法は、ヒト血小板を ADP, エピネフリン, アラキドン酸, プロスタグランジン G₂ (PGG₂), 及び TXA₂ 類似体である STA₂ で刺激し、惹起される凝集を血小板凝集計を用いて測定した。TXB₂ 生成量はラジオイムノアッセイ法で測定した。さらに、TXA₂ 受容体結合能を、特異的 TXA₂ 受容体拮抗薬である ³H-S145 を用いスカッチャード解析法により検討した。

実験の結果、イソフルラン (0.28-0.84 mM) は、ADP, エピネフリンによる血小板凝集に有意の影響を与えなかった。セボフルラン (0.13-0.91 mM) とハロタン (0.49-2.6 mM) は、ADP 及びエピネフリンにより惹起される血小板二次凝集のみを、一次凝集に影響を与えることなく抑制した。セボフルラン (0.13 mM) はさらにアラキドン酸による血小板凝集も阻害したが、PGG₂ 及び STA₂ による凝集は阻害しなかった。一方、ハタロン (0.49 mM) は PGG₂ 及び STA₂ による凝集も抑制した。STA₂ 投与により惹起される血小板凝集は、各麻酔薬により濃度依存的に抑制されたが、セボフルランとハロタンの作用がエンフルラン、イソフルランの作用よりも大であった。アラキドン酸刺激による血小板の TXB₂ 生成量は、セボフルラン (0.26 mM), ハロタン (0.98 mM) で強く抑制された。

³H-S145 の血小板への結合には、セボフルラン (3.0 mM), エンフルラン (20 mM), イソフルラン (20 mM) は影響を与えなかったが、ハロセン (3.3 mM) はこれを強く抑制した。スカッチャード解析の結果、セボフルラン (3.0 mM) は Bmax 値, Kd 値とも変化させなかったが、ハロタン (3.3 mM) は、Bmax 値は変化させなかったものの、Kd 値を 0.5 nM から 11 nM へ増大させた。

ADP, エピネフリンなどのアゴニストの刺激により血小板自身よりアラキドン酸が遊離され、アラキ

ドン酸が血小板サイクロオキシゲナーゼにより PGG_2 となり、最終的に TXA_2 が生成放出され血小板自身に結合することが血小板二次凝集の主な原因となる。セボフルランが、アラキドン酸刺激による血小板凝集を抑制し TXB_2 生成量を減少させたが、 PGG_2 や STA_2 による血小板凝集に対して影響を与えなかったことは、セボフルランがサイクロオキシゲナーゼ活性を抑制することにより TXA_2 の生成を阻害していることを強く示唆している。一方、ハロタンは TXA_2 合成とその受容体への結合の両方を抑制することにより血小板凝集を阻害していることが示唆された。なお、1 MAC は、ハロタン、セボフルランでそれぞれ 0.68 mM, 0.49 mM 程度と報告されており、したがって以上の実験結果より、セボフルランは臨床使用濃度より低い濃度から、ハロタンはほぼ臨床濃度で強い血小板凝集抑制効果を示すが、イソフルラン、エンフルランは臨床使用濃度では血小板凝集に対して有意の影響を与えないことが示された。

論文審査の結果の要旨

本学位申請者は、揮発性麻酔薬のヒト血小板凝集に及ぼす影響とその機序を検討した。実験の結果、揮発性麻酔薬のイソフルラン、エンフルランは高濃度まで血小板凝集に影響を与えなかった。一方、セボフルラン、ハロタンは、臨床濃度ないしはそれ以下の濃度から、ADP 及びエピネフリンにより惹起される血小板二次凝集を強く抑制したが、一次凝集には影響しなかった。セボフルラン、ハロタンは、アラキドン酸による血小板凝集を抑制し TXB_2 生成量を減少させた。 PGG_2 及び STA_2 による凝集は、ハロタンで抑制されたが、セボフルランでは抑制されなかった。 TXA_2 受容体拮抗薬 ^3H -S145 の血小板への結合をハロタンは強く抑制したが、セボフルラン、イソフルランは影響を与えなかった。即ち、セボフルランは、サイクロオキシゲナーゼ活性を阻害し、 TXA_2 の生成を抑制することにより血小板凝集を抑制することが示唆された。一方、ハロタンは TXA_2 合成とその受容体への結合の両方を抑制することにより血小板凝集を阻害しているものと考えられる。

以上の研究は、麻酔薬の血小板機能に及ぼす影響という临床上重要な課題の解明に貢献し、麻酔学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 1 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。