

氏 名	佐 藤 雅 美
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2650 号
学位授与の日付	平成 15 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Effects of barbiturates on human platelet aggregation (バルビツレートがヒト血小板凝集反応に及ぼす影響)

論文調査委員 (主 査) 教授 前 川 平 教授 成 宮 周 教授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

静脈麻酔薬であるバルビツレートは、鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用等を有し、臨床的に広く用いられている一群の薬物である。バルビツレートが血小板機能の変化を引き起こすことが示唆されてきたが、その詳細は明らかではない。本研究では、9種のバルビツレートがヒト血小板凝集に及ぼす影響を解析し、その機序について検討した。

健常人血液から調製した多血小板血漿または洗浄血小板を用いた。血小板をアデノシン二リン酸 (ADP) あるいはエピネフリンにより刺激すると一次凝集とそれに続く二次凝集が惹起されるが、これらの凝集反応に対するバルビツレートの作用を血小板凝集試験により評価した。二次凝集は、アラキドン酸 (AA) 放出、トロンボキサン₂ (TXA₂) 産生、TXA₂ 受容体活性化によるホスホリパーゼC活性化とイノシトール (1, 4, 5) 三リン酸 (IP₃) を介するカルシウム放出によって引き起こされることが知られており、これらの過程に対するバルビツレートの影響についても検討した。

ADP、エピネフリンによる血小板二次凝集はチアミラールにより促進され、ペントバルビタールにより抑制された。チアミラール、ペントバルビタールは、AAあるいはTXA₂の類似体であるSTA₂による血小板凝集、TXA₂受容体結合能には影響しなかった。ADP刺激時のAAの放出はチアミラールにより促進され、ペントバルビタールにより低下したが、チアミラール、ペントバルビタールともADP刺激時の細胞内カルシウム濃度の上昇には影響しなかった。以上の結果は、チアミラールとペントバルビタールは、ADPによるAA放出を変化させることによってTXA₂産生量に影響を及ぼし、血小板凝集をそれぞれ促進または抑制することを示唆する。

アモバルビタール、プタルビタール、セコバルビタールは、ADP、エピネフリンによる血小板二次凝集を抑制した。これらのバルビツレートは、STA₂による血小板凝集、細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制したが、STA₂刺激時のIP₃産生には影響しなかった。これらの結果は、アモバルビタール、プタルビタール、セコバルビタールは、細胞内カルシウムストアのIP₃受容体に影響を与えてカルシウム放出を抑制することにより血小板凝集を抑制することを示唆する。

バルビタール、フェノバルビタール、メタルビタール、プリミドンはADP、エピネフリンによる血小板凝集に影響しなかった。

本研究の結果から、臨床的に用いられるバルビツレートの種類によって血小板凝集に対する影響が異なること、血小板活性化経路における作用点が異なることが明らかになった。さらに、臨床的にバルビツレートを投与する際には、血小板による一次止血に対する作用を考慮する必要があることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

バルビツレートは、全身麻酔作用、鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用を有し、臨床的に広く用いられている一群の薬物である。周術期の薬剤使用にあたっては血液凝固機能に対する影響を考慮する必要があるが、バルビツレートの血液凝固能に対する影響については詳細に解析されていなかった。本研究では、健常人血液から調製した血小板を用いて、9種のバル

ビツレートが血小板凝集に及ぼす影響を解析し、その機序について薬理学的に検討した。

チアミラールは、アラキドン酸放出を促進することによってトロンボキサン A_2 産生量に影響を及ぼし、アデノシン二リン酸 (ADP)、エピネフリンによる血小板二次凝集を促進した。逆に、ペントバルビタールはアラキドン酸放出を抑制することにより血小板二次凝集を抑制した。一方、アモバルビタール、ブタビタール、セコバルビタールは、イノシトール 1, 4, 5-三リン酸受容体に影響を及ぼして細胞内カルシウム貯蔵部位からのカルシウム放出を抑制することにより、ADP、エピネフリンによる血小板二次凝集を抑制した。バルビタール、フェノバルビタール、メタルビタール、プリミドンはADP、エピネフリンによる血小板凝集に影響しなかった。

以上の結果は、バルビツレートの種類によって血小板凝集過程における作用点が異なり、ヒト血小板凝集に対する作用が一定ではないことを示している。さらに、臨床的にバルビツレートを投与する際には、一次止血に対する作用を考慮する必要があることが示唆された。

以上の研究は静脈麻酔薬が血小板機能に及ぼす影響の解明に貢献し、麻酔科学の発展に寄与するところが多い。

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15年7月28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。