

橈骨動脈における Sarpogrelate Hydrochloride の 収縮抑制効果についての薬理的検討

学位論文内容の要旨

【緒言】冠動脈バイパス(以下 CABG)手術で内胸動脈グラフト (ITA) に次ぐ動脈グラフトとして橈骨動脈 (RA) が注目されている。しかし、RA は血管攣縮を来しやすく、これを防止するために diltiazem(以下 DZ) が用いられている。しかし、DZ は心臓に対する陰性変時作用や陰性変力作用を有し、CABG 術後には血圧低下や徐脈などの重篤な副作用をもたらすことがある。同様なカルシウムチャンネルブロッカーである nifedipine, nicardipine も血圧低下や徐脈などの作用を有し、CABG 術後早期には致命的な合併症を引き起こす危険性がある。血管平滑筋細胞には、5-Hydroxytryptamine (以下 5-HT) 受容体が豊富に存在する。5-HT 受容体のうち 5HT₂ 受容体は血管平滑筋に存在し、その刺激により血管収縮が惹起される。平滑筋の多い RA では 5-HT はより血管収縮に影響することが予想される。本研究の目的は、陰性変時作用や陰性変力作用などの副作用がなく、かつ 5-HT₂ 受容体の特異的拮抗薬である Sarpogrelate Hydrochloride(以下 SAR) の RA と ITA における血管収縮抑制作用について検討し、SAR の RA グラフトに対する血管攣縮予防の可能性について検討することである。

【材料と方法】CABG 患者から採取した RA および ITA グラフト断端を用いた。患者の性別、年齢は、RA 群は男性 12 例、女性 1 例、33-78 歳、平均 66 ± 10 歳、ITA 群は男性 7 例、54-77 歳、平均 65 ± 11 歳であった。

血管収縮力の測定：95%O₂、5%CO₂ でガス化された PSS(Physiologic salt solution) 中 (pH 7.40, 37℃) で 3mm のリング標本を作成した。実験には Organ bath technique を用いた。リング標本をフックに掛け、下端を固定、上端を圧トランスデューサーに接続し、4ml の PSS を満たした organ bath に吊して基本張力 2g を負荷し、以下について血管収縮力測定 (以下測定) を行った。

実験群および薬剤負荷：

1) 対照群：60mM[K⁺]PSS 中で測定

2)5-HT 群 : PSS に 5-HT を 0.01~30 μ M で加え, 累積的に反応させ測定
3)SAR 群 : 0.1 μ M の SAR で前処置し, 2) 同様, 5-HT を反応させ測定
4)SAR 濃度変更群 : SAR を 1 μ M, 10 μ M と変え, 同様に 5-HT を反応させ測定

5) Norepinephrine (NE 群) : 5-HT にかわり NE を加え, 測定

6) DZ 群 : SAR のかわりに DZ を加え, 測定

【結果】 1. RA および ITA の最大収縮力

60mM [K⁺] PSS 中での最大収縮力は, RA 群は 7.486 ± 0.603 (mean \pm SEM) g (n=35), ITA 群は 2.694 ± 0.312 g (n=14) であり, RA の収縮力が 2.78 倍強かった. 有意差あり.

2. 5-HT, NE による動脈片の最大収縮力

RA 群 : 5-HT が 30 μ M では 3.794 ± 0.503 g (n=18), NE が 10 μ M では 3.612 ± 0.324 g (n=17) であった.

ITA 群 : 5-HT が 30 μ M では 1.022 ± 0.232 g (n=9), NE が 30 μ M では 1.400 ± 0.230 g (n=5) であった.

3. SAR, DZ の収縮抑制効果

RA 群 : 5-HT/SAR 群 : 5-HT が 1 μ M のとき, SAR が 10 μ M で 79.6% と有意に抑制した. 5-HT/DZ 群 : 5-HT が 1 μ M の場合, DZ が 10 μ M で 81.0% で有意に抑制された. NE/SAR 群 : NE が 1 μ M の場合, SAR が 10 μ M で 60.5% の血管収縮抑制を示したが, 有意差は認めなかった. NE/DZ 群 : NE が 1 μ M の場合, DZ が 10 μ M で血管収縮は 72.8% で有意な抑制がみられた.

ITA 群 : 5-HT/SAR 群 : 5-HT が 1 μ M の場合, SAR が 10 μ M で血管収縮は 59.4% で有意な抑制がみられた. 5-HT/DZ 群 : 5-HT が 1 μ M の場合, DZ が 10 μ M で血管収縮は 40.9% 抑制されたが, 有意差はなかった. NE/DZ 群 : NE が 1 μ M の場合, DZ が 10 μ M で血管収縮は 42.4% 抑制された.

【考察】 60mM [K⁺] PSS による最大収縮力は RA が ITA よりおよそ 3 倍強かった. RA 群で SAR が 10 μ M では選択的な 5-HT₂ 受容体遮断薬としてではなく他の非特異的な作用を示した可能性が高い. NE に対する血管収縮に対しては SAR はわずかに収縮を抑制したが, SAR が高濃度 (10 μ M) でのみ濃度依存曲線を下方移動させた. 一方, ITA に対して SAR は 5-HT による血管収縮を RA 同様に有意に収縮力を抑制した. ITA では 10 μ M のみでなく 1 μ M でも濃度依存曲線を下方に移動させた. SAR の NE に対しても軽度に濃度依存曲線を下方に移動させており, RA 同様に非特異的な作用が関与しているものと考えられる. また 5-HT₂ 受容体の量が ITA では RA に比べて少なく, RA ではアドレナリン作動性受容体が ITA に比べて少ない可能性が示唆された. 5-HT はヒトの冠動脈や RA グラフトを攣縮させる. 現在臨床では RA を使用した CABG 術後においては主に DZ がグラフトの攣縮予防に使用されている. しかし, DZ

は実際の CABG 術後では、除脈や血圧低下といった副作用をもたらすため、これらの副作用の少ないカルシウムブロッカー以外の血管攣縮を予防する薬剤の導入が期待されている。SAR は 5-HT₂ 受容体を遮断することによって血管攣縮を抑制するものであり、DZ に代わって、CABG 術後のグラフト攣縮防止に使用できる可能性が示唆された。

【結語】RA は ITA より強い収縮力を有した。SAR は RA および ITA において、5-HT による血管収縮を抑制した。しかし、NE による血管収縮は抑制しなかった。陰性変時作用と陰性変力作用のない SAR は、RA グラフトを用いた CABG の周術期管理への臨床応用が期待できる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 川 口 秀 明

学 位 論 文 題 名

橈骨動脈における Sarpogrelate Hydrochloride の 収縮抑制効果についての薬理的検討

本研究の目的は、陰性変時作用や陰性変力作用などの副作用がなく、かつ 5-HT₂ 受容体の特異的拮抗薬である Sarpogrelate Hydrochloride (SAR) の橈骨動脈 (RA) と内胸動脈 (ITA) における血管収縮抑制作用と RA グラフトに対する血管攣縮予防の可能性を検討することである。

CABG 患者から採取した RA および ITA グラフト断端を用いた。実験には organ bath technique を用い、3mm のリング標本を PSS (Physiologic salt solution) を満たした organ bath に固定し、圧トランスデューサーに接続し、血管収縮力を測定した。結果：1) 60mM [K⁺] PSS による最大収縮力は、RA 群は 7.486 ± 0.603 (mean \pm SEM) g (n=35), ITA 群は 2.694 ± 0.312 g (n=14) であり、RA の収縮力が 2.78 倍強かった (有意差あり)。2) 5-HT, NE による RA と ITA の最大収縮力：5-HT 群：RA では 3.794 ± 0.503 g (n=18), ITA では 1.022 ± 0.232 g (n=9), NE 群：RA では 3.612 ± 0.324 g (n=17), ITA では 1.400 ± 0.230 g (n=5) と両群とも有意に RA の収縮力が強かった。3) SAR, DZ の収縮抑制効果：RA に SAR を前処置すると 1 μ M, 10 μ M で有意に 5-HT による収縮を抑制したが、0.1 μ M, 1 μ M で濃度依存曲線を右方移動させたのに対し、10 μ M では下方移動させた。DZ を前処置させた群では 1 μ M, 10 μ M で有意に 5-HT による収縮を抑制した。SAR は NE による収縮を有意に抑制しなかった。DZ では 1 μ M, 10 μ M で有意に NE による収縮を抑制した。一方、ITA では 5-HT を反応させると、SAR 群では 0.1 μ M で有意に収縮を抑制したが、濃度依存曲線は下方移動を示した。DZ 群では収縮に有意差を認めなかった。DZ を前処置し、NE を反応させた群では、一部の濃度でのみ収縮を抑制した。5-HT による最大収縮率は ITA の 37% と比較して RA は 50% と強い傾向にあった。

60mM [K⁺] PSS による最大収縮力は RA が ITA よりおよそ 3 倍強く、また

5-HT による最大収縮力も大きく、SAR による濃度依存曲線は RA では一定の濃度で右方移動を示したのに対し、ITA では下方移動のみを示した。このことは RA と ITA における血管攣縮の差が 5-HT 受容体（特に 5-HT₂ 受容体）の量の差にあることを示唆するものである。SAR は、陰性変力作用や陰性変時作用がなく、5-HT₂ 受容体を遮断することによって血管攣縮を抑制するものであり、CABG 術後のグラフト攣縮防止に使用できる可能性が示唆された。

公开发表に際して、副査の北畠頭教授からはグラフトの血栓形成と抗血小板薬の関連、RA と ITA の開存成績、スパズム予防に SAR の長期投与が必要か、川口秀明教授からは SAR の心臓に対する副作用、DZ との相乗・相互作用、SAR が濃度依存性に抑制作用増強しない理由、多枝バイパス術に対する RA や ITA の使用法などの質問があった。主査の安田（慶）教授からは RA と ITA の平滑筋量の相違、臨床で SAR は DZ の変わり得るのか、composite graft を用いた時の血行動態変動の問題などに関する質問があった。これらの質問に対し、申請者は自らの実験結果、臨床経験、過去の報告例をもとに、誠実、かつ概ね適切に回答し得た。

CABG における橈骨動脈グラフト攣縮防止に対し、5-HT₂ 受容体の特異的拮抗薬である Sarpogrelate Hydrochloride の有効性と臨床応用の可能性を示した本研究は、CABG への橈骨動脈グラフト応用の今後の展開に重要な寄与をなすものとして評価しうる。

審査員一同は、申請者の学識と併せて、この研究が実際の臨床に与える成果を評価し、申請者が博士（医学）を受けるに十分な資格を有するものと判断した。