

授与番号	甲第 1806 号
------	-----------

論文内容の要旨

Evaluating thrombin-induced platelet aggregation of a direct thrombin inhibitor using automated platelet aggregometry

(全自動凝固分析装置を用いた直接トロンビン阻害剤のトロンビン惹起血小板凝集能の評価)

(津田圭介, 名取達徳, 清水美衣, 大井清貴, 鎌田麻美, 吉田まき子, 大浦一雅, 鳴海新介, 石角陽子, 寺山靖夫)

(Thrombosis Research, 2020 年掲載予定)

I. 研究目的

直接経口抗凝固剤 (direct oral anticoagulants; DOACs) は, 脳梗塞の予防薬として広く使用されている. 中でも Dabigatran は直接 thrombin を阻害することで間接的な抗血小板作用を有する可能性が期待されている. thrombin 惹起血小板凝集能は, 従来の複雑な手動による吸光度法では thrombin により生成されるフィブリン塊により測定できなかったが, 我々は高濃度のフィブリンポリマー阻害剤 GPRP (Gly-Pro-Arg-Pro) を用いることで, 凝固系のフィブリン塊の生成を完全に阻害し, より生体に近い platelet rich plasma (PRP) を用いて, thrombin 惹起血小板凝集能を測定できる方法を確立した. また近年, 全自動凝固分析装置が開発され, 従来の手動の測定法から全自動での血小板凝集能の測定が可能となった. 我々は, 最新の全自動凝固分析装置 CS-2400 (Sysmex 社, Japan) に自動で GPRP を添加するプログラムを構築し, 安定した thrombin 惹起凝集能測定法を確立した. そこで, 本研究では, CS - 2400 を使用して, 非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における Dabigatran よる thrombin 惹起血小板凝集を in vivo で評価することを目的とする.

II. 研究対象ならび方法

本研究は当大学医学部倫理委員会の承認 (H27-32) を得て行われており, 岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野に入院または外来通院している研究に同意を得られた NVAF 患者 18 例 (2017 年 4 月-2018 年 4 月) の血液を採取し, PRP を作成し, CS-2400 を用いて測定した. Dabigatran 投薬前, 投薬 2 週間後, 投薬 4 週間後の 3 回, thrombin (0.1-1.0 U/mL) 惹起血小板凝集能と従来有用とされることも多い thrombin receptor activating peptide (TRAP) (0.1-10.0 μ M) 惹起血小板凝集能, ならびに他の凝固線溶系マーカーを測定した. 解析方法は, thrombin/TRAP 惹起血小板凝集能, 凝固線溶系マーカーにおける差異を, Friedman test を使用し Dabigatran を投薬前後での検体間で検討した. さらに, Mann-Whitney' s test を使用し, Dabigatran 服用量の違い (110 mg と 150 mg) による thrombin 惹起血小板凝集能を比較した. $p < 0.05$ の統計値は有意とみなした.

Ⅲ. 研究結果

Dabigatran 投与患者では, 投与前では thrombin の濃度依存性に thrombin 惹起血小板凝集が認められたが, 投与2週後, 4週後では完全に抑制されていた. 一方, TRAP 惹起血小板凝集は Dabigatran 投与後でも抑制は認められなかった. APTT, PT, および D-dimer を含むいくつかの凝固線溶系マーカーは, Dabigatran の抗凝固作用より投与前後で変化が見られた.

Ⅳ. 結 語

全自動凝固分析装置 CS - 2400 を用いて, NVAF 患者における Dabigatran の thrombin を介した抗血小板作用を証明した. 本手法により, 将来的に脳卒中予防の新しい治療戦略に寄与できる可能性が考えられた.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

副査 教授 小笠原 邦昭 (脳神経外科学講座)

副査 講師 石橋 靖宏 (内科学講座神経内科・老年科学分野)

直接 thrombin 阻害剤である Dabigatran は、その抗凝固作用に加えて抗血小板作用を有すると考えられている。しかしながら、thrombin 惹起血小板凝集能は未だ確立されていない。本研究では、全自動凝固測定装置 CS-2400 を使用して、非弁膜症性心房細動 (NVA) を有する 18 人の患者において、in vivo で Dabigatran によって影響を受ける thrombin 惹起血小板凝集能を評価することができた。これまで複雑であった抗血栓療法を受けている患者の血小板機能の評価が、本研究によって、より簡便に評価できる可能性が示され、今後の臨床応用が期待できる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

非弁膜症性心房細動 (NVA) の病態、直接 thrombin 阻害剤である Dabigatran の作用機序、血小板凝集能検査・凝固線溶系について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えた。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

1) Detecting lenticulostriate artery lesions in acute ischemic stroke patients using high-resolution MRA at 7T

(7T MRI による超高解像度 MRA を用いたレンズ核線条体動脈領域の急性期脳梗塞患者における血管病変の検討)

(宮澤晴奈, 名取達徳, 亀田浩之, 大庭英樹, 鳴海新介, 伊藤浩平, 佐藤光信, 鈴木隆史, 津田圭介, 吉岡邦浩, 佐々木真理, 寺山靖夫)

International Journal of Stroke 14 巻, 3 号

2) An Anatomical Variation in the Cervical Carotid Artery of a Young Stroke Patient

(若年性脳梗塞患者の頸動脈の解剖学的破格の報告)

(名取達徳, 鳴海新介, 佐藤光信, 鈴木隆史, 津田圭介, 鎌田麻美, 吉田まき子, 大井清貴, 鈴木啓生, 寺山靖夫)

International Medicine 58 巻