

P-071

イヌとラットにおける PT と APTT 短縮機序の検討 (in vitro)
-PT および APTT 短縮に関するフィブリノゲンの影響-



○笹山由紀子, 山崎尚子, 北澤郁恵, 倉田昌明, 濱田悦昌, 堀井郁夫

ファイザー製薬(株)中央研究所

【目的】毒性試験においてプロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮がしばしば経験されるが, その意義・機序は明らかでない。今回, この短縮の機序を調べる目的で, イヌ (Marshall Beagle : 雄性) とラット (IGS : 雄性) の血漿を用いて, in vitro でフィブリノゲン (Fbg) の影響を検証した。【方法】イヌとラット血漿にそれぞれ同種の Fbg を添加し, PT と APTT を測定した。また, Fbg の指標としてトロンビン時間 (TT) を測定し, 凝固亢進を確認するためトロンボエラストグラム (TEG) を測定した。【結果】イヌ Fbg を 2, 4, 8 mg/mL (添加 Fbg 最終濃度 ; 以下, 最終濃度) となるようにイヌ血漿に添加したところ, 全ての濃度で有意な PT と APTT の短縮がみられた。試験管内におけるフィブリノゲン濃度の上昇は, TT の短縮によって確認された。また, TEG ではイヌ Fbg の最終濃度 4 mg/mL において凝固塊形成速度と最大振幅の増大がみられ, 凝固亢進が確認された。一方, ラットではラット Fbg 2, 4, 8 mg/mL (最終濃度) で, PT と APTT の短縮はみられなかった。しかしながら, ラットでも, TT は短縮し, TEG はラット Fbg 1 mg/mL (最終濃度) で凝固亢進を示した。【結論】イヌでは, PT と APTT の短縮がフィブリノゲン濃度の上昇によって生ずることが示され, 毒性学的に凝固亢進や炎症発現の警告となりうる可能性を示唆している。一方, ラットにおいては PT と APTT 短縮を起こす要因はフィブリノゲンに帰属しなく, 今後の検討課題である。

A mechanism for shortening PT and APTT in dogs and rats-Effect of fibrinogen on shortening PT and APTT-

○Yukiko SASAYAMA, Naoko YAMASAKI, Ikue KITAZAWA, Masaaki KURATA, Yoshimasa HAMADA, Ikuo HORII, Toxicology
Drug Safety Evaluation Pfizer Global Research & Development Nagoya Laboratories Pfizer Inc.