線溶活性化療法におけるウロキナーゼ抵抗時間 測定の有用性

西松 輝高* 岡田 慶一** 和田裕千代**

Availability of urokinase resistant time in fibrinolytic therapy

Terutaka NISHIMATSU*, Keiichi OKADA** and Hirochiyo WADA**

Key words: cerebral thrombosis, fibrinolytic therapy, urokinase, hypercoagulability, urokinase resistant time (UKRT)

Problems in the Urokinase (UK) therapy, were marked difference of the sensitivity against UK in case by case, and hypercoagulability induced by UK administration in some cases. Then, utilizing Urokinase resistant time (UKRT) that indicates the sensitivity against UK, we devised the method for determination of the optimal administration dose. Furthermore, we used UKRT to monitor the blood coagulation fibrinolysis after UK administration. Twenty three cases of cerebral thrombosis were treated by rapid venous drip infusion of calculated UK doses. All cases were obtained optimal fibrinolytic state without bleeding. Eighteen cases (78 %) showed excellent or good clinical results, in which UKRT were shortened between 6 to 10 min. at 1 to 3 hours after UK administration. Only increased fibrinolysis might be induced in these cases. Five cases (22 %) showed no change or poor clinical results, in which UKRT was prolonged, and then occurrence of hypercoagulability and increased fibrinolysis were suspected.

In conclusion, UKRT may be practically available for the determination of optimal UK doses and monitoring the fibrinolytic therapy.

はじめに

Urokinase (UK) を用いた線溶活性化療法の問題点は、UK に対する感受性の個体差¹⁾の存在と一部の症例で認められる UK 投与による凝

固亢進²⁾の存在である。そこで、UK に対する感受性の個体差が判明する UK 抵抗時間 (UKRT)³⁾の特性を用いて、至適 UK 投与量の算出法を考案した。さらに、UK 投与後の血液凝固線溶能動態把握にも UKRT を用いたところ、

* 月夜野病院脳神経外科 (〒379-13 群馬県利根郡月夜野町真庭316), Department of Neurosurgery, Tsukiyono Hospital, Gunma, Japan.

** 伊勢崎市民病院脳神経外科, Department of Neurosurgery, Isesaki City Hospital, Gunma, Japan.

凝固亢進による症状悪化の防止にも UKRT が有用であったので報告する。

I. 対象および方法

対象は、臨床経過、CT scan、脳血管写にて確定診断された急性期脳血栓症23例である。全例に血小板機能抑制剤も投与された。

UK の投与法は、算出された至適 UK 量を混入したソリタ T₃ 200ml を15分で半量、残りを1時間で点滴静注する方法を用い、1日1回、最高3日間行った。

UKRT は、PRP (クエン酸 1/10 容血液を 1,500回転 5分で作製) 0.26ml, 最終濃度77U/ml の UK (1 vial 6,000U の高分子 UK, 安定剤は低分子 Dextran) 0.05ml, 1.29%無水 CaCl₂ 0.05ml を直続式 TEG の cell 内に順次混入して、得られた凝固開始から線溶終了までの時間 (分) である (図 1 A)。

UKRT 以外の血液凝固線溶検査は、PT, ATⅢ, Fbg, FDP, Plg, ELA (標準 fibrin-plate 法), α_2 PI, α_2 MG, α_1 AT について UK 投与前から継時的に測定した。

II. 結 果

正常者10例の UKRT 値は、77U/ml の UK 濃度では、12~60分と約 5 倍の個体差を認め、平均24分であった。さらに、UK濃度を108.154 U/mlに調節して得られた正常者10例の UKRT の平均は、11分、5分となり、UK 濃度と UK RT は両対数表上で直線化した (図 1 B)。この直線性は、用いる UK 製剤が同一ならば、個体差によって平行移動するのみであった。よって、最終濃度77U/ml の UKRT と両対数表から、同一検体における任意の UK 濃度の UKRT が判明した。

そこで、UK の至適投与量は、UK 投与後の UKRT が5分以下に短縮すると、易出血部位からの出血を認めるという経験に基づいて算出された。すなわち、最終濃度77U/ml の UKRT を両対数表に plot し、正常人の傾きをもつ直線を引き、UKRT が5分となる UK 濃度を求める。この値から測定用の77Uを引いた値に全血漿量を乗じた値を至適量とした。よって、この値は、出血を生じる危険のない最大投与量で

Fig. 1 A: Measurement of Urokinase resistant time (UKRT)
B: Mean UKRT of normal human PRP

Fig. 2 Calculation of optimal UK doses

ある。実際投与量は、簡便式 $[3 \times UKRT \text{ (分)} \times \text{全血漿量 (ml)}]$ を用いて概算した(図2)。

算出された至適 UK 量は $7.2 \sim 43.2 \times 10^4 U$ と 6 倍もの個体差を認めたが、全例、投与開始後 1 時間から 3 時間の間に、出血のない適度な線溶亢進が得られた。すなわち、Fbg および Plg は $20 \sim 30\%$ の低下、 α_2PI は $40 \sim 50\%$ の低下、FDP の上昇(通常、平均 $20 \mu g/dl$)、 α_2MG および ATⅢ の軽度減少、ELA の線溶亢進を認めた。

23 例中 18 例 (78%) の UKRT は、線溶亢進の時期に 6 ～ 10 分の値を示した。すなわち、凝固亢進がほとんど生じなかった例である。これらの症例は、全例、投与期間中に症状の進行停止、改善を認めた。

23 例中 5 例 (22%) の UKRT は、初回または次回投与後に延長を示した。すなわち、凝固亢進も同時に生じた例である。5 症中 2 例は、

Fig. 3 59 yrs old, male, diagnosed as rt-MCA stenosis. Hypercoagulability was observed after the 2nd UK administration, accompanied by deterioration of clinical symptoms.

一過性の軽度の延長のみで、症状の悪化はなかった。5例中3例は、著明な延長を示し、症状の悪化を認めた。この3例は、UKの追加投与を行ったところ、UKRTはさらに延長し、症状は急速に増悪した。3例中2例は、ヘパリンの大量投与にても症状の改善を認めなかった(図3)。

III. 考 案

一刻を争う脳血栓症の治療は、発症早期に、生体の生理的状态を凝固抑制線溶亢進の状態に置き換えることにある。この目的に用いる製剤中、UKは個体差が強く、一律投与では出血または凝固亢進のみを生じる可能性がある。よって、UK療法は、いまだ確立された治療法とされていない。

そこで、UKRTから算出された至適UK量を投与したところ、全例で、出血を生じる危険のない最大の線溶亢進が得られた。ところが、今回用いたUK製剤(高分子UK+Albumin)は、UK投与後のUKRTにて、22%の症例で凝固亢進も同時に生じることが判明した。この凝固亢進は、UK自体が一部の症例の凝固系を

活性化するものと考えられ、ヘパリンの併用にても防止できなかった。しかしながら、UK投与後もUKRTを測定することにより、凝固亢進による症状悪化を防止できることを示した。すなわち、凝固亢進の程度が強ければ、UKの投与を中止する。

ま と め

血栓症に対するUK療法は、UKRTを用いた至適量算出とmonitoringにより、UK本来の効果を得ることができた。クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対するUK療法は、別稿で述べる。

文 献

- 1) 美原 恒, 他: ウロキナーゼ療法の基礎的検討とその臨床応用. 脈管学, 20; 291~295, 1980.
- 2) 伴 一郎: Urokinase 投与とHypercoagulability. 血液と脈管, 7; 80~84, 1976.
- 3) 小野一郎, 他: ウロキナーゼに対する反応の個体差について, ウロキナーゼ抵抗試験による検討. Medical Postgraduates, 18; 494~502, 1980.

●代謝と酵素の異常を総まとめ!

赤血球酵素の基礎と臨床

編集 東京大学内科教授 三輪史朗 専門医38氏分担執筆
A 5判 411頁 図147 表97 定価8,800円(千200円)