リジル・プラスミノゲンによる血栓溶解 療法の検討 (第1報)

第1相試験および臨床治験

内藤 巖* 木下 忠俊* 中村 一路* 鎌倉 正英*
大串 利弘* 川杉 和夫* 吉村 祐一* 田原千枝子*
森岡真知子* 風間 睦美* 安部 英*

Study on thrombolytic therapy using Lys-plasminogen (Phase I study and clinical application)

Iwao NAITO*, Tadatoshiki KINOSHITA*, Kazumichi NAKAMURA*,
Masahied KAMAKURA*, Toshihiro OGUSHI*, Kazuo KAWASUGI*,
Yuichi YOSHIMURA*, Chieko TAHARA*, Machiko MORIOKA*,
Mutsuyoshi KAZAMA* and Takeshi ABE*

Key words: Lys-plasminogen, phase I study, urokinase,
cerebral thrombosis, thrombolytic therapy

To investigate clinical application of Lys-plasminogen, which is prepared from human placenta, phase I study was carried out. From its biochemical properties distinct from native Glu-plasminogen, it is expected that the agent enhances thrombolysis. The study included three single dose tests (15, 30 and 60 mg), three multiple dose tests (15, 30 or 60 mg, every 24 hrs for 4 days), and single administrations in combination with 30,000 IU of urokinase and multiple combined administrations. In these tests any significant adverse effect was not noted, particularly, bleeding did not occur. As to the effect on fibrinolytic system shortening of ELT which lasted for many hours was consistently observed and it was more remarkable when urokinase was combined. However, there were no substantial changes in plasma levels of inhibitors, such as α_2 -AP, α_2 -M and α_1 -AT. Subsequently, therapeutic trial of this agent was performed on 20 patients with cerebral thrombosis under a regimen of 60 mg of Lys-

* 帝京大学医学部第一内科 [〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1], Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

plasminoge and 30,000 IU of urokinase, every 24 hrs for 4 days. The results appeared to be promising and further studies were indicated. One patient developed gastrointestinal bleeding. To avoid such a side effect careful assessment of indication is required.

目 的

われわれは、さきにヒト胎盤より作成されたリジル・プラスミノゲン (Lys-PLg) がグルタミル・プラスミノゲン (Glu-PLg) に比して活性化が速やかなこと、またフィブリンに対する親和性の高いことを報告した。今回はヒトに Lys-PLg を投与した場合の血液学的、生化学的ならびに副作用について検討する目的で第一相試験を試み、さらに脳血栓患者に投与して臨床効果を検討したので報告する。

I. 方法および成績

厳密な問診、理学的検査および広範な臨床検査を行い、30歳から47歳(平均37.1歳)の健康成人18名を選定して、3名を1群とし単一用量(3用量)試験、多重投与試験およびUKとのそれぞれの併用試験を実施した。

1) 単一用量試験: Lys-PLg 15 mg, 30 mg, 60 mg を5%糖液 250 ml にそれぞれ溶解し、30分をかけて点滴静注、1, 4, 7 および22時間後の血漿 ELT をみると、15 mg 投与時の ELT 短縮は僅かであったが、30, 60 mg 投与後には4~7 時間にわたり用量依存性に確かに短縮し、22時間後には投与前値に戻った。

2) 単一用量多重投与試験: Lys-PLg 15, 30, 60 mg を5%糖液 250 ml に溶解しそれぞれ単独に1日1回30分かけて点滴、4日間連続投与した場合の血漿 ELT は、15 mg 投与時の経日的変動は僅かであったが、30, 60 mg

投与では投与後 2, 8 時間に明らかな短縮がみられ、30 mg より 60 mg 投与で短縮度が強かった。

3) Lys-PLg, UK 併用単一投与試験: Lys-PLg 30 mg を30分かけて予め点滴投与し、1時間後に UK 3万単位を5%糖液 250 ml に溶解、30分かけて点滴静注後の血漿 ELT は Lys-PLg 30 mg 単独投与時より強い短縮を示し、かつ投与後2~13時間にわたって持続した(図1)。

4) Lys-PLg 60 mg を30分で点滴投与し、1

Fig. 1 Changes of euglobulin lysis time after intravenous injection of Lys-PLg and UK to human volunteers.

Fig. 2 Changes of euglobulin lysis time at repeated intravenous injection of Lys-PLg and UK to human volunteers.

Table 1 Clinical effects of Lys-PLg and UK Administration on Cerebral Thrombosis

severity before Treatment	Evaluation Time after Treatment					
	4 th day		7 th day		28 th day	
	improved	aggravated	improved	aggravated	improved	aggravated
severe	1/4	1/4*	2/3		3/3	
moderate	3/12		9/12	1/12	10/12	1/12
mild	3/4		3/4		4/4	
Total	7/20 (35%)	1/20 (5%)	14/19 (74%)	1/19 (5%)	17/19 (89%)	1/19 (5%)

* Gastric bleeding at 2nd day after initiation of treatment, dropped out

時間後に UK 3 万単位を30分で点滴，この方式を1日1回，4日間連続投与した場合の血漿 ELT は毎回 Lys-PLg 投与2時間，すなわち UK 投与後1時間で最も強い ELT 短縮がみられ，24時間後にはほぼ投与前値に戻った(図2)。

5) Lys-PLg 60 mg, UK 3 万単位併用多重投与時の血漿 PLg 活性および抗原量：上記の方法で Lys-PLg 60 mg と UK 3 万単位を併用投与し，4日間連続した場合の血漿 PL 活性値は投与後僅かに低下傾向のみられることがあったが有意の変動ではなかった。しかし抗原量では特別の変動は認められなかった。

6) Inhibitor の変動：Lys-PLg 30 mg を単一投与後， α_1 AT が投与後1～7時間で僅かに減少傾向を示したが，22時間後には前値に復し有意の変動とは認められなかった。 α_2 M, ATIII, α_2 AP などは投与後全経過を通じ変動はみられなかった。Lys-PLg 60 mg, UK 3 万単位併用多重投与した場合は， α_2 M, ATIII, α_2 AP 何れにも大きな変動はみられず，時に α_1 AT に多少の変動がみられたが本剤投与による一定の変動傾向として確認できなかった。

7) 以上のごとく PLg の各用量単一投与および UK 3 万単位との併用，多重投与のそれぞれ第1相試験において血液検査，肝，腎機能および尿，便検査の何れにも異常所見を認めず，また出血傾向も全くなくて安全性が確認された。

8) 臨床治験：発症後10日以内の新鮮脳血栓症16例，15日～1か月以内のもの2例，36日目，38日目各1例の合計20例に本剤 60 mg を5%糖液 250 ml に溶解し30分をかけて点滴，

1時間後に UK 3 万単位を同様糖液に溶解して30分間で点滴静注しこの方式を1日1回4日間連続した。臨床症状は予め定めた臨床症状調査表に基づき投与前，投与後第4日目，第7日目および第28日目に意識，言語，運動，知覚の各障害，自覚症状等の改善度につきそれぞれ評価した。すなわち第4日目には20例中7例(35%)，第7日目には19例中14例(74%)，第28日目には19例中17例(89%)に臨床症状の改善がみられた。また本剤と UK 併用療法によってもある程度の症状改善が認められたが，さらに症例を増し厳密な二重盲検法による検討を行なう要があって目下計画中である。なお重症群の1例に本療法開始第2日目に消化管出血を認めたのでその後の投与を中止したが，本例以外には特記すべき副作用は認められなかった(表1)。

II. 結 論

ヒト胎盤から抽出精製された Lys-PLg をヒトに投与して第1相試験を行ない，単一および多重投与により血漿 ELT の短縮が確実に，持続して認められさらに UK 3 万単位を併用すると ELT 短縮は一層著明になった。一方この際血漿中のインヒビター価および臨床諸検査に特記すべき変動ないし異常はみられなかった。脳血栓症20例に本剤 60 mg と UK 3 万単位の併用4日連続した結果では，臨床症状の改善がある程度認められたが，治験症例数をまし二重盲検による厳密な検討を続行する予定である。1例に消化管出血を招いたが，その因果関係の検討や副作用防止の立場からの症例選択も必要と

思われた。

文 献

- 1) Wallen, P., Wiman, B.: On the generation of intermediate plasminogen and its significance for activation. "Protease and Biological Control" ed. by Reich, E., Rifkin, D.B. and Shaw, E. p. 291, 1975, Cold Spring Harbor Laboratory.
- 2) Lormeall, J.C., et al.: Purification et proprietes des plasminogenes extraits. Ann. Pharma. Francaises, **34**; 287, 1976.
- 3) Kakkar, V.V., Sagar, S., Scully, M.E., Lane, D.A.: Intermittent plasminogen-Streptokinase treatment of deep vein thrombosis. "New Concepts in SK Dosimetry." ed. by M.S. Hirsh. p. 142, 1978, Hans Huber Pub.
- 4) Soria, J., Soria, C., Samama, M.: A plasminogen assay using a chromogenic synthetic substrate: Results from clinical work and from study of thrombosis. Prog. Chem. Fibrinolysis Thrombolysis, **3**; 337~346, 1978,

●内科と眼科の統合による成果！

糖尿病性網膜症

編集 東北大学内科教授 後藤由夫
琉球大学眼科教授 福田雅俊
専門医37氏分担執筆

A 5 判 355頁 図92 表86 原色10 定価7,800円(〒200円)

今世紀初頭、糖尿病は死の病気であったが、インスリンや抗生物質が発見されて、寿命は飛躍的に延長した。しかし、寿命の延長によって新たな問題が起こってきている。それは慢性合併症（眼・腎・神経障害など）である。とくに糖尿病性網膜症による失明は近年大きな問題となり、世界的に大規模な研究が進められている。ここに内科、眼科の専門医が従来の研究をまとめ、治療法、発症の防止法を一書に論じたのが本書である。

●内容：第1章 糖尿病性網膜症の頻度、第2章 網膜症患者にみられる病態、第3章 内科的諸条件と網膜症の発生と進展、第4章 糖尿病性網膜症の分類、第5章 糖尿病性網膜症の診断と予後、第6章 糖尿病性網膜症の発生病理、第7章 眼局所状態と網膜症との関係、第8章 糖尿病患者の網膜電図、第9章 Diabetic maculopathy の実態について、第10章 糖尿病の治療と網膜症、第11章 糖尿病性網膜症の内科的治療、第12章 糖尿病性網膜症による視覚障害者のリハビリテーション、第13章 網膜光凝固療法による網膜症の治療。