適切なUK投与量の決定ならびに血栓溶解 に影響する諸因子について

伴 一郎* 塩野谷恵彦**

Studies on optimal dosage of urokinase and other factors affecting clotlysis

Ichiro BAN* and Shigehiko SHIONOYA**

Key words: urokinase, exogenous and endogenous clotlysis, factors affecting clotlysis, Chandler's loop method and thromboelastography

The direct clotlysis by urokinase (UK) may be due to exogenous clotlysis. On the other hand, the clot formed in the presence of UK may undergo endogenous clotlysis. To elucidate the optimal dosage of UK in the exogenous and endogenous clotlysis, the Chandler's loop method and thromboelastography (TEG) were used.

Fibrinogen, plasminogen, α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, antithrombin III, α_2 -plasmin inhibitor, C $\bar{1}$ -inactivator, hematocrit and platelet count were measured. The correlation between these factors and clotlysis time on TEG were analysed.

In the loop method, UK agents from six companies (A-F) were used. previously formed Chandler's artificial clots were placed into loops containing 200, 120 and 60 IU/ml of UK in saline solution, and these loops were rotated for 4-24 hours. Percentage reduction of clot weight was measured (Fig. 1).

In TEG, clotlysis time on TEG was measured using 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50 and 100IU/ml of UK.

The artificial clots in 200 IU/ml of UK solution showed mean clotlysis 55.8 % in 4 hours by the Chandler's technique. By TEG, the clot formed in the presence of 10-20 IU/ml of UK revealed clotlysis in 46-120 min after clotting.

C $\bar{1}$ -INA and α_2 -PI showed correlation between clotlysis time on TEG (Fig. 2).

* 名古屋大学医療技術短期大学看護学科 (〒461 名古屋市東区大幸町 1-1-4), Department of Nursing, Medical College of Technology, Nagoya University, Nagoya, Japan.

** 名古屋大学医学部附属病院分院外科, Surgical Department, Nagoya University, Branch Hospital, Nagoya, Japan.

はじめに

血栓形成後に urokinase (UK) を投与した場合, UK による血栓の溶解は exogenous clot-lysis に関与し, UK 存在下で血栓が形成された場合は endogenous clotlysis が関係していると考えられる. 前者と後者の場合に必要な UK 量を推定するために, Chandler's loop 法¹⁾と thromboelastography (TEG) 法を使用した.

また血中の fibrinogen, plasminogen, antithrombin III, α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, α_2 -plasmin inhibitor, C_i-inactivator, hematocrit, platelet count が血栓溶解(凝血溶解)といかに関係しているかを TEG を用いて検討した.

I. 方 法

loop 法では 1 ml の クエン酸加血に 0.25 M

CaCl₂ 添加, 回転 loop 内で血栓作成, 別の loop に 200, 120, 60 IU/ml 濃度の UK 加生理的食塩水と血栓を入れ, 4~24 時間回転後, 前後の重量の差から各社製品の UK について溶解率を求めた. TEG では 32 名の患者から得たクエン酸加血を用い, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100 IU/ml (各 n=10) の終濃度となるように UK を加え, 直ちに 1.29%, CaCl₂, 0.06 ml 添加, 凝固経過と溶解時間を測定した. UK は M 社の高分子 UK を使用した.

各 UK 濃度における溶解時間と各因子量との相関関係について検討した.

II. 成 績

loop 法にて各濃度における各社製品の血栓溶解率は(図 1)に示したごとくであり, 200 IU/ml にて 4 時間作用させた場合, 43.7~65.4

Clotlysis by Urokinase (Chandler's Loop Method)

Fig. 1 Artificial clotlysis with various doses of UK from different companies (A-F) by the Chandler's loop method.

%, 12時間では56.8~88%, 120 IU では19時間作用にて76.9~93.0%, 60 IU では24時間にて46.0~59.3%の溶解率を示した. TEG 法では10 IU/ml 未満では溶解はおこらなかった. 10 IU/ml では10例中1例, 20 IU/ml では10例中8例が溶解を示した (75.5 ± 18.9 分). 30 IU/ml では全例が 56.1 ± 18.1 分にて

溶解を示したが, 10例中5例は20 mm 以上の ma 幅が得られなかった. 10~20 IU/ml の UK 存在下では, 一旦20 mm 以上の ma 幅を形成した後に46~120分で溶解を示した. 各因子量と溶解時間 (TEG) の相関関係は C $\bar{1}$ -INA²⁾ と α_2 -PI³⁾ に認められた (図 2).

Fig. 2 Correlation between C $\bar{1}$ -INA (immunological concentration) and α_2 -PI (enzymatic activity), and clotlysis time on TEG.

III. 考 察

loop法で多量のUKを必要としたのは、UKがfibrinに親和性が低い⁴⁾⁵⁾ことが関与していると考えられる。TEG法では前者より少ない量で溶解を示したが、UKの凝血内への取込みが関係していると考えられる。200 IU/mlでTEGのr(反応時間)が 9.5 ± 2.0 分から 7.5 ± 2.0 分と短縮を示し($p < 0.001$)、凝固機序の活性化が示唆された⁶⁾。C $\bar{i}$ -INAと溶解時間が相関を示すことから補体系⁷⁾⁸⁾もUKによる血栓溶解に関与している可能性が示唆された。近藤⁹⁾はPRPによるTEG法を用いたUKRT法をUK投与量の決定方法に推奨しているが全血の成績とは若干異なるように思われる。

結 語

loop法では4時間で約50%の血栓溶解を得るために200 IU/mlのUKを必要とした。

TEG法では10~20 IU/mlにて46~120分で凝血溶解を示した。C $\bar{i}$ -INAと α_2 -PIが凝血溶解時間と相関を示した。

文 献

- 1) 伴 一郎：低分子デキストンンの血栓形成阻害作用と血栓溶解作用に関する研究—Chandler's loop法による。臨床と研究，**53**；282~287, 1978.
- 2) Harpel, P.C.: Cl-inactivator. Method in Enzymology, **45**；751~760, 1976.
- 3) Moroi, M and Aoki, N.: Isolation and cha-

racterization of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis. J. Biol. Chem., **251**；5956~5965, 1976.

- 4) Thorsen, S., Greenwalt, P.G. and Astrup, T.: Differences in the binding to fibrin of urokinase and tissue plasminogen activator. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), **28**；65~74, 1972.
- 5) Matsuo, O., Rijken, D.C. and Collen, D.: Comparison of the relative fibrinolytic, fibrinolytic and thrombolytic properties of tissue plasminogen activator and urokinase in vitro. Thrombos. Haemostas. (Stuttg.), **45**；225~229, 1981.
- 6) 伴 一郎：Urokinase 投与と Hypercoagulability. 血液と脈管，**7**；80~84, 1976.
- 7) Taylor, F.B. and Müller-Eberhard, H.J.: Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in the aggregation and retraction of platelets. J. Clin. Invest., **49**；2068~2085, 1970.
- 8) Moroz, L.A. and Golmore, N.J.: Fibrinolysis in normal plasma and blood: evidence for significant mechanisms independent of the plasminogen-plasmin system. Blood, **48**；531~545, 1976.
- 9) 近藤光, 小野一郎, 小椋哲実, 梅田 整, 大浦武彦, 安河内太郎：TEGを用いたウロキナーゼ抵抗試験(第二報)—ウロキナーゼ療法の指標として—。臨床病理，**27**(補)；449, 1979.

●血小板研究のすべてを網羅して体系化!

血 小 板 —基礎と臨床—

編集 東京大学教授 山中 學 専門医44氏分担執筆

A 5判 447頁 図159 表74 定価8,800円(〒240円)

☎101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京7-102026
電話 03-252-7768