原 著

深部静脈血栓症に対する batroxobin, lysyl-plasminogen, urokinase 併用療法の検討

石丸 新* 小西 正樹* 古川 欽一* 高橋 雅俊*

Treatment of deep vein thrombosis with combination of batroxobin, lysyl-plasminogen and urokinase

Shin ISHIMARU*, Masaki KONISHI*, Kinichi FURUKAWA*
and Masatoshi TAKAHASHI*

Key words: batroxobin, lysyl-plasminogen, urokinase
deep vein thrombosis, α_2 -plasmin inhibitor

Six cases of deep vein thrombosis were treated with intravenous batroxobin, lysyl-plasminogen and urokinase following thrombectomy by Fogarty catheter (Table 1).

Plasma fibrinogen, plasminogen and α_2 -plasmin inhibitor were markedly reduced by 10 BU of batroxobin. Although fibrinolytic activity measured by plasminogen-free fibrin plate method was detected in 25 % of the blood samples taken after 60 mg of lysyl-plasminogen infusion following batroxobin administration, no activity was induced by urokinase given after lysyl-plasminogen administration. In other patients given lysyl-plasminogen administration more than 12 hours after batroxobin administration, a slight increase in plasma plasminogen was observed, and fibrinolytic activity was strongly induced by 120,000 IU of urokinase (Table 2).

Complete or partial patency of reconstructed deep veins was recognized by venography performed 6 months after operation.

These results suggested that even moderate dosages of uorkinase can induce fibrinolytic activity under conditions of low α_2 -plasmin inhibitor levels cused by batroxobin and additional lysyl-plasminogen.

* 東京医科大学外科〔〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1〕, Department of Surgery, Tokyo Medical College, Tokyo, Japan.

緒 言

線維素溶解療法は、抗凝固および抗血小板療法とともに血栓症に対する有力な薬物療法であり、本邦では主としてプラスミノゲンアクチベーターである urokinase が使用されている。しかしながら、とくに臨床においては、適応とする血栓症の病態の相異や効果判定の困難性などから urokinase の線溶効果について疑問とするむきもあり、その至適投与量や投与方法も確立されているとはいえない現況である。

そこで著者らは urokinase の血栓溶解能を補促増強することを目的として、蛇毒酵素である batroxobin¹⁾ およびヒト胎盤由来の lysyl-plasminogen²⁾ を併用投与して深部静脈血栓症の治療を行い、その有用性について新しい知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1) 対象：治療の対象としたのは左腸骨一大腿静脈領域に発生した深部静脈血栓症の6例であり、うち男性4例、女性2例、平均年齢54歳であった。全例に対して Fogarty カテーテルを用いた血栓摘除術を施行したが、血栓症の発症より手術に至るまでの期間は4～14日で平均7.3日であった。手術により閉塞部位の血栓をほぼ安全に除去し得たものは6例中2例のみで、他の4例では総腸骨静脈領域の器質化血栓を除去することができなかった。

2) 投与方法：6例中4例には術後より蛇毒酵素 batroxobin (Defibrase® 東菱薬品 Co., 以下 Btx と略す) 10 BU (Btx unit), lysyl-plasminogen (Choay, Inst. France, 以下 lys-plg と略す) 60 mg, urokinase (ミドリ十字, 以下 UK と略す) 12万単位の順序で、おのおの200 ml の電解質液に混入して、各1～2時間で点滴静注した。他の2例では、手術直後に Btx 10 BU のみを投与し、翌日(12時間以後)より lys-plg, UK そして Btx の順序に投与した。これら併用療法は術後4～5日間施行し、以後は Warfarin® の内服にて Thrombotest® で30%前後にコントロールして6カ月間の観察を行った(表1)。

3) 効果判定方法：併用療法中は経時的に静脈採血し、下記の諸検査を施行した。

- a) fibrinogen : チロジン法
- b) FDP : ラテックス凝集法
- c) plasminogen : 一元免疫拡散法
- d) α_2 -plasmin inhibitor : 合成基質(S-2251)
- e) α_1 -antitripsin : 一元免疫拡散法
- f) α_2 -macroglobulin : 一元免疫拡散法
- g) abtithrombin III : 一元免疫拡散法
- h) C₁-inhibitor : 一元免疫拡散法
- i) plasmin : plasminogen-free fibrin plate

全例について治療効果を手術後6カ月目における臨床症状、下肢周囲径、静脈撮影所見によって判定した。

Table 1 Patients from deep vein thrombosis treated with Btx. +Plg. +UK

Name	Sex	Age	Time aft. onset	Thrombectomy	Btx, (BU)		Plg. (mg)	UK (×10 ⁴ IU)	Days	
S.I	M.	42	4 days	complete	10	60	12	×	4	
K.S	M.	51	5 days	complete	10	60	12	×	4	
Y.K	F.	42	14 days	partial	10	60	12	×	4	
G.Y	F.	75	4 days	partial	10	60	12	×	5	
					Btx/Plg.		UK	Btx		
K.T	M.	58	7 days	partial	10	60	12	10	×	5
M.Y	M.	57	10 days	partial	10	60	12	10	×	5

Btx.: batroxobin, Plg.: lysyl-plasminogen, UK: urokinase

Four patients were treated with Btx., lys-Plg and urokinase in order. Lys-Plg and UK were given more than 12 hours after Btx administration in other 2 patients.

Fig. 1 A : Change in fibrinogen level in patients given Btx., lys-Plg and UK in order. Fibrinogen concentration decreased gradually after Btx. administration.

B : Change in fibrinogen concentration in patients given Btx. more than 12 hours before lys-Plg and UK administration. No effect of lys-Plg and UK on fibrinogen concentration.

II. 結 果

1) 検査結果

a) fibrinogen (以下 Fbg と略す) : Btx の投与によって Fbg 値は急速に低下し、投与後2時間では投与前値の約50%となり、6時間後には 120 mg/dl 前後となった。これらの変化は Btx に続いて投与した lys-plg および UK によって影響を受けることはなかった (図 1 A)。また Btx の前日投与を行った2症例では、2日目以後の Fbg は低値のまま比較的安定しており、lys-plg および UK の影響はみられなかった (図 1 B)。

b) FDP: Btx の投与により FDP は著明に増加し、投与後6時間では1000~2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にも達するが、連日投与により低Fbg状態が持続すると、投与3日目頃より次第に回復して 40~80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。lys-plg および UK の投与による変化は認められなかった。

Fig. 2 Chang in plasminogen level in patients given Btx., lys-Plg and UK in order. Plasminogen level decreased by 50 % of pre-Btx. administration level. No effect of lys-Plg and UK on plasminogen level.

c) plasminogen (以下 Plg と略す) : Btx の投与後2時間で Plg は投与前値の約50%に減少し、引き続いて lys-plg, UK を投与してもほと

Fig. 3 Change in plasminogen level in patients given Btx. more than 12 hours before lys-Plg and UK. Plasminogen level increased about 1 mg/dl after lys-Plg administration.

Change in α_2 -plasmin inhibitor

Fig. 4 A : Change in α_2 -PI in patients given Btx., lys-Plg and UK in order. α_2 -PI decreased by 40 % of pretreated levels after Btx. administration. No change in α_2 -PI caused by lys-Plg and UK.

B : Change in α_2 -PI in patients given Btx. more than 12 hours before lys-Plg and UK administration. No effect of lys-Plg and UK was observed on α_2 -PI levels.

んど変化なく低値が持続した(図2)。一方 Btx 前日投与の症例では、投与前値の約50%に減少した血漿 Plg が lys-plg 60 mg を投与するこ

とにより約 1 mg/dl 増加する傾向がみられた。次いで投与した UK による変化は認められなかった(図3)。

Table 2 Fibrinolytic activity on plasminogen free fibrin plate (diameter of fibrinolysis area)

Name	Before				1 st day			2 nd day			3 rd day		
	Btx.	Plg.	UK		Btx.	Plg.	UK	Btx.	Plg.	UK	Btx.	Plg.	UK
S.I	0	0	0	0	0	3.4mm	0	0	0	0	0	0	0
K.S	0	0	4.5mm	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5mm	0
Y.K	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G.Y	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	Btx.//	Plg.	UK	Btx.	Plg.	UK	Btx.	Plg.	UK	Btx.	Plg.	UK	Btx.
K.T	0	0	4.0mm	0	0	4.0mm	0	0	4.0mm	0	0	3.0mm	0
M.Y	0	0	4.4mm	0	0	3.9mm	0	0	3.9mm	0	0	3.7mm	0

Fibrinolytic activity (plasmin) measured by plasminogen-free fibrin plate. Activity was detected in 25 % of the blood samples taken after lys-Plg administration in patients treated with Btx., lys-Plg and UK in order. In contrast, 100 % of appearance rate observed after UK infusion in patients given Btx. more than 12 hours before lys-Plg and UK administration.

d) α_2 -plasmin inhibitor (以下 α_2 -PI と略す): Btx 投与後 2 時間で α_2 -PI は約 50% 低下し, lys-plg の投与後もさらに低下する傾向にあった. UK による影響と考えられる変化はみられなかった (図 4 A). Btx 前日投与例では, 2 日目の α_2 -PI は 25 % にまで低下しており, lys-plg や UK の投与による変化は一定のものではなかった (図 4 B).

e) α_1 -antitripsin, α_2 -macroglobulin, antithrombin III および C_1 -inhibitor: Btx の投与にとまなう, α_1 -antitripsin, α_2 -macroglobulin, antithrombin III および C_1 -inhibitor の変化に一定の傾向はなく, lys-plg および UK による影響も認められなかった.

f) plasmin (fibrinolytic activity): 線溶活性について plasminogen-free fibrin plate の溶解窓面積の直径 (mm) で表現すると, Btx に続いて lys-plg を投与した 4 例中 2 例で投与後 3.5~4.5 mm の活性を認め, これは連日 3 日間における同一時期で採取した全 12 検体のうちの 3 検体 (25%) にみられた. 一方 Btx 前日投与例では, UK 投与後のみの検体において fibrin plate の溶解を認め, その発現頻度は全 6 検体 (100%) であった (表 2).

2) 治療成績

術後 6 カ目において臨床症状はほとんどみられず, わずかに 6 例中 2 例で長時間起立時に軽

度の下腿浮腫がみられるのみであった. 肢周囲径は術後急速に回復し, 大腿部での周径差 (患側一健側) は術前平均 4.3 cm から 6 カ月後では平均 0.9 cm となった. 6 カ月目での静脈撮影所見では, 手術により血栓の完全摘除が行われた 2 例はいずれも開存が得られており, 他の不完全摘除例では摘除部分の静脈は開存したまま維持され, 側副血行路の発達が著明であった.

3) 合併症

術後 3~5 日間にわたり, 鼠径部の切開創に留置したドレーンより, 50~100 ml/日 の出血がみられたが, 創部は約 10 日間で治癒した. 他の合併症は全くみられなかった.

III. 考 察

クサリヘビ科 マムシ亜科の毒蛇である *Bothrops atrox* の蛇毒より精製されたトロンビン類似酵素である Btx は, 血中の Fbg に作用して, fibrinopeptide A のみを切離し, 形成された異常 fibrin (des A fibrin) は生体内の線溶作用を受けて容易に分解され消失するため, 結果として Fbg の消費減少が得られる. 本酵素の投与によってみられる二次線溶は, des A fibrin が血管壁のプラスミノゲンアクトベータを遊離させることによって惹起されと考えられており³⁾, その結果として著明な Plg および α_2 -PI

の減少, FDP の増加がみられる⁴⁾⁵⁾。

著者らは, UK による線溶活性化に対して障害となる antiplasmin のひとつである α_2 -PI が, Btx の投与によって極度に低下する現象に注目し, 血栓性疾患に対して Btx と UK の併用療法を行ってきた⁶⁾。しかし, Btx を投与することによって α_2 -PI ばかりでなく同時に Plg も低下することから, さらに強力な線溶を得るためには Plg を補充することが合目的であると考ええるに至った。

一方, lys-plg はヒト胎盤由来の Plg であり, 血液中に存在する glutamyl-plasminogen に比較して, より fibrin 親和性が高く, UK によって活性化され易いとされている⁷⁾。以上の根拠より, 今回著者らは深部静脈血栓症を対象として, 血栓摘除術直後より Btx, lys-plg, UK の併用療法を行った。

その結果, Btx 点滴静注に引き続いて lys-plg を投与した症例においては, 血中 Plg 値の増加を検出することはできなかったが, fibrin 平板法にて線溶活性を認めたものが散見された。これは Btx の投与により, 生体においてすでに線溶が亢進した状態にあるために, 続いて投与された lys-plg が急速に活性化され, 消費されたためであろうと考えられる。また, 引き続き投与された UK によっては線溶活性は得られず, Fbg, Plg, α_2 -PI の緩徐な減少のみがみられた。Btx 単独投与による諸因子の減少は投与後 2 ~ 4 時間で最も著しく, 以後は低下状態が 24 時間程度持続することから⁸⁾, 少なくとも投与後数時間以内においては Btx による凝固線溶系の変化が顕著であり, 上述した方法によってこの時期に投与された UK の影響はほとんどみることができなかったものと考えられる。

そこで, 併用療法に先立ち, Btx の前日投与を行い, 12 時間以上経過した後に lys-plg, UK の順に投与し, 最後に Btx を投与して翌日に備える方法を試みた。この Btx 前日投与法による併用療法は, わずかの症例に行ったのみであるが, いずれも Btx 投与の翌日には Fbg の低下とともに Plg および α_2 -PI がおのおの投与前値の 50 % 以下に低下しており, これに lys-plg を投与することにより血漿 Plg 値は投与総量に

相当する増加をみた。しかし lys-plg の投与によっても線溶活性は得られず, この時点においては生体のプラスミノゲンアクチベーターが不足していることが考えられる。次に, lys-plg に続いて UK 12 万単位を投与したところ, 投与後に採取した検体の全例に線溶の発現を認めた。このことは, Btx 前日投与による α_2 -PI 低下と lys-plg の補充によって, 中等量の UK でも線溶効果が充分期待できることを示唆するものである。

深部静脈血栓症に対する血栓摘除術の適応は発症 2 ~ 4 日以内の新鮮例に対してあり, これ以後のものでは手術成績が必ずしも良好といえず, 本症に対し外科治療あるいは薬物療法のいずれを選ぶかについては異論のあるところである⁹⁾。当教室において, 昭和 55 年までに血栓摘除術を施行した深部静脈血栓症 58 例について成績をみると, 発症 3 日以後 7 日までに手術された 27 例のうち, 全治をみたものは 16 例 (59 %) であった¹⁰⁾。今回の検討症例はすべてが発症後 4 日以上経過しており, 6 例中 4 例でバルーンカテーテルによる血栓摘除が完全に行い得ず, 術後成績は不良となることが予想された。しかし, 遺残血栓の除去を目的として術直後より 4 ~ 5 日間にわたって多剤併用による線溶療法を行い, これに続いて抗凝固療法 (Warfarin®) を 6 カ月間施行して, 再建静脈の開存を維持し, 再管形成の促進をはかった結果, 全例において臨床症状および静脈撮影所見による改善度はきわめて良好であった。このことから Btx, lys-plg, UK 併用療法の有用性が示唆されるとともに, 本法を補助手段とすることによって, 深部静脈血栓症に対する血栓摘除術の適応拡大が期待できるものと考えられる。術後に併用療法を施行するにあたって危惧される合併症は, 手術創部よりの出血であり, 血腫の形成は感染や再建静脈の閉塞にもつながることから, 創部にはドレーンを留置して積極的に排液することが重要である。

結 語

深部静脈血栓症 6 例について, 血栓摘除術施行後 4 ~ 5 日間にわたり Btx, lys-plg, UK の

併用療法を行った。

Btx の投与により Fbg は 100 mg/dl 前後に低下し、Plg および α_2 -PI は投与前値の約50%に低下し、続いて投与した lys-plg によって25%の頻度で線溶活性が認められた。

一方、Btx 投与後 12 時間以上経過してより lys-plg を投与した症例においては、血漿 plg は増加する傾向にあり、この条件下では中等量 (12万単位) の UK を投与することで明らかな線溶活性が認められた。このことは、Btx による α_2 -plg の低下状態において lys-plg の投与を行うことで UK の線溶活性化作用が増強される可能性を示唆するものである。

術後成績は良好であり、本法の深部静脈血栓症に対する有用性が明らかとなった。

文 献

- 1) Stocker, K.: Defibrinogenation with thrombin-like snake venom enzymes. In: Markwardt, F. (Ed): Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, Berlin, p. 451~184, 1978.
- 2) Lormeau, J.C., Choay, J., Goulay, J., Sache, E. and Vaurel, E.G.: Purification et propriétés des plasmingénés extraits du placenta human. Ann. Pharm. Franc., **34**: 287~296, 1976.
- 3) 加藤正俊: Batroxobin の生体内投与による線溶現象発現のメカニズムに関する研究. 東医大誌, **40**: 605~618, 1982.
- 4) Blombäck, B.: Studies on the fibrinogen as measured by N-terminal analysis. Arkiv. Kem., **12**: 321~335, 1958.
- 5) Collen, D. and Vermeylen, J.: Metabolism of iodine-labelled plasminogen during streptokinase and Reptylase therapy in man. Thrombos. Res., **2**: 239~243, 1973.
- 6) 石丸 新, 小西正樹, 古川欽一, 高橋雅俊, 藤巻道男: Batroxobin (Bothrops atrox venom) を用いた脱線維素療法における血液凝固系の検討. 臨床血液, **20**: 500~509, 1979.
- 7) Lormeau, J.C., Goulay, J., Vaurel, E. and Chay, J.: A comment on the activities of high and low molecular weight urokinases. In: Gaffney, P.J. and Balkuv-Ulutin, S. (Eds): Current Fundamental and Clinical Concepts, Acad. Press, London, p. 77~82, 1978.
- 8) 安永幸二郎, 能田 馨, 松田香苗: 蛇毒 batroxobin (Defibrase®) による治療患者の凝血学的検討. 内科宝函, **26**: 465~474, 1979.
- 9) 坂口周吉: 末梢静脈, リンパ管疾患. 外科診療, **20**: 1077~1081, 1978.
- 10) 石丸 新: 静脈血栓摘除術. 治療学, **12**: 790~794, 1984.

●脳卒中の新しい治療と予防！

脳血管障害とプロスタグランジン

編集 新潟大学神経内科教授 宮武 正 専門医 7 氏分担執筆

B 5 判 91 頁 図 19 表 9 定価 3,800 円 (〒250 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