肺血栓症例に対するウロキナーゼ大量療法

菅井 浩二* 森 和夫* 鈴木 宗三*
阿久津保之* 石川 正明* 酒井 秀章*

High dose urokinase therapy to pulmonary thromboembolism

Koji SUGAI*, Kazuo MORI*, Sozo SUZUKI*, Yasuyuki AKUTSU*,
Masaaki ISHIKAWA* and Hideaki SAKAI*

Key words: pulmonary thromboembolism, urokinase therapy, α_2 -plasmin inhibitor, plasminogen, primary pulmonary hypertension

Although pulmonary thromboembolism is seldom seen in Japan, its incidence has been increasing.

We experienced a case of atypical pulmonary embolism, which showed diffuse multiple perfusion defects on lung scanning and was treated with high dose of urokinase (480,000 units for 1 hour, 240,000 units/hour for 18 hours) followed by heparin (10,000 units/day). The therapy was clinically effective and recovery of perfusion area was recognised by lung scanning. The therapy was done according to NIH protocol.

After this episode the patient repeatedly developed severe dyspnea and died three months after the first urokinase therapy. Clinical diagnoses were lymphocytosis (B cell) in peripheral blood with polyclonal hypergammaglobulinemia and plasmocytosis in bone marrow. Autopsy findings showed primary pulmonary hypertension, hypertrophic right ventricle, pulmonary arterial obstructions distal from arterioles where lymphocytic infiltration was peculiarly noted.

We examined changes in coagulation and fibrinolysis parameters of this patient. After urokinase administration, α_2 -plasmin inhibitor activity decreased to 15.5%, and plasminogen activity also decreased to 46.5%. They returned to normal in 2 or 3 days after cessation of urokinase. Antithrombin III and α_2 -macroglobulin of the patient were half of normal and all factors in complement system were markedly decreased, which appeared to be related to the nature of the disease itself. Activities of coagulation factors including factors II, V, VIII : C, X, XII decreased, but returned to normal rapidly.

* 東北大学医学部第三内科〔〒980 仙台市星陵町 1-1〕, The Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan.

はじめに

肺血栓塞栓症は、諸外国では成書にも記されているが¹⁾、日本ではまれな疾患である。日本病理剖検輯報によれば、剖検による頻度は最近やや増加傾向にあるものの1~2%である²⁾。治療としては、ウロキナーゼ (UK と略す) あるいはストレプトキナーゼの大量療法とそれに続くヘパリン療法が一般的である³⁾。しかし、日本においては、UK の大量療法を行った報告は少なく、経過中の凝固・線溶系パラメータを詳細に分析した例もほとんど見られない。また、患者の予後を左右する因子は治療法ばかりではなく、治療の時期や病型も重要であると思われる。

今回、われわれは、非定型的な肺塞栓症を経験し、UK の大量療法とヘパリン療法を施行し経過中の凝固・線溶系因子の動きを分析する機会を得たので報告する。

I. 症 例

患者は、42歳、女性、末梢血Bリンパ球増多を伴う多クローン性高ガンマグロブリン血症と骨髓でのプラズマ細胞増多の所見を呈し、外来にて通院・加療中であつたが、突然呼吸困難を来し、東北大学第三内科に入院した。入院時、心拡大と著明な肺性Pを心電図に認め、肺梗塞の疑いで肺シンチを施行され、多発性肺灌流欠損像を認めた。ただちに、UK 48万単位を1時間、UK 24万単位/時間で18時間持続、引き続いてヘパリン1万単位/日で継続した。直後、肺シンチにて灌流域の拡大を認め、呼吸困難も改善したが、その後もたびたび呼吸困難を繰り返し、3か月後に死亡した。剖検では、右室肥大と肺塞栓症の所見のみであった。小動脈に見られた塞栓子は、非定型的なリンパ球集簇を主体としたものであった。

II. 凝血学的検査所見および経過 (図1)

UK 総量480万単位使用後、 α_2 プラスミンインヒビター活性 (第一化学、テストチーム・アンチプラスミンにより測定) は15.5%に、プラ

Fig. 1 Changes of coagulation screening tests in high dose urokinase and heparin therapy.

FDP : fibrin degradation product
Plt. c. : platelet count
Fbg : fibrinogen
PT : prothrombin time
TT : thrombotest
HPT : heparinoplastin test
K-PTT : kaolin-activated partial thromboplastin time
Ag : antigenicity
Act : activity

スミノゲン活性 (第一化学、テストチーム・プラスミノゲンにより測定) は、46.5%に低下し、やや遅れてフィブリノゲンが低下したが、

Fig. 2 Changes of α_2 -plasmin inhibitor and plasminogen in high dose urokinase and heparin therapy.
(values before therapy, not determined)

UK 投与中止後, 全て急速に回復した(図 2). 血小板数も UK 投与後増加し, 血栓進行の抑制を示唆した. 出血などの副作用は見られなかった.

III. 考按および結論

この症例では, アンチトロビンⅢ, α_2 マクログロブリンは正常の約50%であり, また補体系諸因子の著明低下を認め, 基礎疾患との関連が考えられた. 凝固因子では, UK 大量投与により, 第Ⅱ, Ⅴ, Ⅷ:C, Ⅹ, Ⅺ因子が低下したが, 投与中止後速やかに回復し, 特にⅡ, Ⅴ, Ⅷ:Cの回復が明瞭であった.

本症例は, 既に2年半前より軽度の呼吸困難を訴えていた所から, 潜在性反復性肺血栓塞栓症に分類されると思われる²⁾. 本例は非定型的であるため, UK の投与効果判定に問題は残ると思われるが, 生体に大量の UK を投与した場合の凝固・線溶・血小板系の動きは把握でき, 今後の定型例への投与の指標になるものと思われる.

文 献

- 1) Dalen J.E., Alpert J.S.: Natural history of pulmonary embolism. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **17**; 259~270, 1985.
- 2) 長谷川 淳: 肺塞栓に関する最近の概念. *臨床科学*, **19**; 891~897, 1983.
- 3) Hirsh, J., Genton, E. and Hull, R.: Thrombolytic drugs. In: *Venous Thromboembolism.*, Grune & Stratton, New York, 1981, pp. 198~208.