血栓症患者における凝固線溶系と血栓溶解療法の検討

佐藤 晴男* Alam Shafiqul* 森口 進* 宮 正之*
池澤 輝男* 矢野 孝* 塩野谷恵彦* 伴 一郎**

Studies on coagulation and fibrinolysis in patients with thrombosis and thrombolytic therapy

Haruo SATOH*, Shafiqul ALAM*, Susumu MORIGUCHI*,
Masayuki MIYAUCHI*, Teruo IKEZAWA*, Takashi YANO*,
Shigehiko SHIONOYA* and Ichiro BAN**

Key words: Buerger's disease, arteriosclerosis obliterans, acute arterial thrombosis, acute deep venous thrombosis, thrombolytic therapy (urokinase, tissue type plasminogen activator)

Coagulation and fibrinolysis were studied in normal subjects and patients with Buerger's disease (TAO), arteriosclerosis obliterans (ASO), acute arterial thrombosis (AAT) and acute deep venous thrombosis (ADVT); the mean ages were 32.8, 42.5, 63.5, 64.8 and 60.2 years respectively. β -TG significantly elevated in all the patient groups compared with the normal subjects. FPA, FPB β 15-42 and D-dimer significantly elevated in ASO, AAT and ADVT groups compared with the normal subjects and TAO groups. Therefore in ASO, AAT and ADVT groups, there might be platelet activation, hypercoagulability and increased fibrinolysis, whereas TAO group seemed to have only platelet activation. These results might be dependent on difference in the amount of unorganized thrombi among the patient groups. Low activity of α_2 -PI showed effective fibrinolysis in thrombolytic therapy (urokinase and t-PA) by means of multiple regression analysis. Using fibrin plate method, fibrinolysis area appeared when α_2 -PI was less than 50 % in urokinase therapy. Judging from the measurement of α_2 -PI after administration of urokinase, it was expected that α_2 -PI was almost maintained below 50 % when 600,000 units of urokinase were intravenously infused for 3

* 名古屋大学医学部第一外科 [〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65], First Department of Surgery, Nagoya University of Medicine, Nagoya, Japan.

** 名古屋大学医療技術短期大学部, Nagoya University College of Medical Technology, Nagoya, Japan.
受付: 1988. 1. 7. 受理: 1988. 7. 12.

hours on the first day and an intravenous administration of 300,000 units of urokinase for 1.5 hours were given daily from the following day.

I. 目 的

バージャー病 (TAO) と閉塞性動脈硬化症 (ASO) では急性動脈閉塞をきたすことがあるので、TAO, ASO, 急性動脈閉塞症 (AAT), 急性深部静脈血栓症 (ADVT) の凝固線溶系と血栓溶解療法について比較検討した。

II. 対象および方法

健常者 18 名, TAO 20 名, ASO 33 名, グラフト閉塞の 9 名を含む AAT 19 名, ADVT 8 名を対象とした。凝固線溶系に影響する薬剤の使用症例および DIC, 肝疾患, 腎疾患, 心疾患, 脳血管障害症例を除いた。健常者, TAO, ASO, AAT, ADVT の平均年齢はそれぞれ 32.8, 42.5, 63.5, 64.8, 60.2 歳であった。 β -TG, FPA, FPB β 15-42 (FPB β), D-dimer (DD), t-PA 抗原量, protein C 抗原量 (P-C), fibrinogen (fg), plasminogen (pg), AT III 活性, α_2 -PI 活性, PT, APTT を測定した。また TAO 3 名, ASO 4 名, AAT 3 名

に urokinase (UK) 60 万単位を 3 時間で点滴静中し, 投与量, 投与方法について検討した。グラフト閉塞の 3 例を含む AAT 6 名, ADVT 2 名に t-PA を点滴静中し凝固線溶系の変動をみた。

III. 成績および考察

表 1 に各測定項目の成績を示した。 β -TG の成績から TAO, ASO, AAT, ADVT は健常者に比べ有意に高値を示し, 血小板機能亢進状態を示した。FPA, FPB β からみると, ASO, AAT, ADVT は健常者, TAO に比べ有意に高値を示し, 凝固線溶亢進状態と考えられた。DD の成績から, ASO, AAT, ADVT は健常者, TAO に比べ有意に高値を示し, さらに AAT, ADVT は ASO に比べ有意に高値を示した。これから ASO, AAT, ADVT では血栓溶解量が多いと思われ, AAT, ADVT では最も多い結果を示した¹⁾。t-PA 抗原量は急性動脈閉塞症において一過性に増加した。UK 60 万単位を点滴静中したとき FPB β を目的変数,

Table 1 Coagulation and fibrinolysis in normal subject and patients with TAO, ASO, AAT, ADVT

	normal	TAO	ASO	AAT	ADVT
β -TG (ng/ml)	21.4 $\pm$ 12.0	34.1 $\pm$ 19.2*	36.6 $\pm$ 20.3**	38.1 $\pm$ 16.1**	50.5 $\pm$ 31.9*
FPA (ng/ml)	1.5 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 2.2	9.8 $\pm$ 17.5*†	28.5 $\pm$ 34.8*†	29.1 $\pm$ 25.0*†‡
FPB β (ng/ml)	7.6 $\pm$ 4.0	7.6 $\pm$ 3.9	10.8 $\pm$ 4.9*†	15.3 $\pm$ 11.9*†	20.7 $\pm$ 8.8**††‡
DD (ng/ml)	66.1 $\pm$ 18.5	75.1 $\pm$ 29.1	153.3 $\pm$ 69.0**††	730.5 $\pm$ 691.2**††‡‡	985.3 $\pm$ 740.2*†‡
t-PA (ng/ml)	2.4 $\pm$ 1.1	2.7 $\pm$ 1.3	2.8 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.7**††‡‡	5.8 $\pm$ 5.5
P-C (ng/ml)	111.5 $\pm$ 23.4	125.3 $\pm$ 15.4	106.8 $\pm$ 22.0††	98.5 $\pm$ 26.8††	113.7 $\pm$ 33.1
fg (mg/dl)	(300 $\pm$ 100)	321.1 $\pm$ 107.2	359.3 $\pm$ 97.2	311.0 $\pm$ 46.7	313.6 $\pm$ 92.1
pg (%)	(100 $\pm$ 20)	101.6 $\pm$ 13.5	95.2 $\pm$ 15.5	88.0 $\pm$ 15.1	97.1 $\pm$ 18.0†
α_2 -PI (%)	(100 $\pm$ 20)	103.8 $\pm$ 10.1	93.7 $\pm$ 14.1†	94.4 $\pm$ 18.9	90.4 $\pm$ 21.0
AT III (%)	(100 $\pm$ 20)	112.6 $\pm$ 13.1	104.0 $\pm$ 16.1	95.1 $\pm$ 17.0††	95.9 $\pm$ 14.0†
PT (%)	(100 $\pm$ 20)	101.9 $\pm$ 16.7	94.4 $\pm$ 14.7	89.3 $\pm$ 31.9	68.9 $\pm$ 7.3††‡‡
APTT (%)	(100 $\pm$ 20)	108.2 $\pm$ 32.4	111.2 $\pm$ 42.5	83.7 $\pm$ 36.2†‡	90.2 $\pm$ 24.0

all data present mean $\pm$ S.D.

* p<0.05, ** p<0.01 compared with normal subject group

† p<0.05, †† p<0.01 compared with TAO group

‡ p<0.05, ‡‡ p<0.01 compared with ASO group

Fig. 1 Correlation between lysis area on fibrin plates and α_2 -PI during urokinase administration.

α_2 -PI 活性, pg を説明変数として線形重回帰モデル²⁾を作製すると $[FPB\beta] = 346.4 - 11.2 [\alpha_2\text{-PI}] + 7.8[\text{pg}]$ であらわされ有意となった。標準回帰係数は α_2 -PI, pg の順に -0.76 , 0.34 となった。また t-PA を 30 分から 3 時間点滴静中したとき $FPB\beta$ を目的変数, α_2 -PI 活性, t-PA 抗原量を説明変数として線形重回帰モデルを作製すると $[FPB\beta] = 49.75 - 0.42[\alpha_2\text{-PI}] + 0.07[\text{t-PA}]$ であらわされ有意となった。標準回帰係数は α_2 -PI, t-PA の順に -0.58 , 0.36 となった。いずれにおいても α_2 -PI の関与が大きいことを示した。Mimuro ら³⁾の血中の α_2 -PI を低く保つと血栓中の α_2 -PI が低くなり血栓溶解につながるという報告, Kumada ら⁴⁾の α_2 -PI の抗体を用いた動物実験で, α_2 -PI を 50 % 以下に保った場合血栓は control に比べ有意に溶解したという報告はこの裏付けになると思われる。なお AAT 例では UK 投与時 $FPB\beta$ と DD とは相関がみられた。図 1 に UK 投与時の α_2 -PI と fibrin plate (Fibrin-Plate, 北里研究所製) の溶解面積との関係を示した。これから α_2 -PI がほぼ 50 % 以下の時 fibrin plate に溶解がみられた。UK 60 万単位を 3 時間で投与したとき α_2 -PI は 3 時間後に

は 30.2 % に達し 21 時間後には 61.2 % に回復した。 α_2 -PI が 50 % に達するのに 1.6 時間要し, UK の総投与量は 32.2 万単位となった。したがって UK を初回 60 万単位を 3 時間で, 翌日から 30 万単位を 1.5 時間で投与すれば α -PI をほぼ 50 % 以下に保つことが可能である。少なくとも UK の投与量はこの程度必要と考えられた。

IV. 結 語

(1) β -TG, FPA, $FPB\beta$ の成績から TAO には血小板機能亢進状態, ASO, AAT, ADVT には血小板機能と凝固線溶亢進状態の存在が示唆された。

(2) 血栓溶解療法 (UK, t-PA) においては α_2 -PI を低値に保つことが重要であり, UK 療法に際しては初日 60 万単位, 翌日から 30 万単位投与すれば α_2 -PI 活性をほぼ 50 % 以下に保つことが可能である。

文 献

- 1) 佐藤晴男, 他: バージャー病, 閉塞性動脈硬化症, 胸部および腹部大動脈瘤における凝固線溶系の検討. 血液と脈管, 18: 367~369, 1987.
- 2) 田中 豊, 他: パソコン統計解析ハンドブック

- II 多変量解析編. 共立出版, 東京, pp 1~70, 1984.
- 3) Mimuro, J., et al.: Release of α_2 -plasmin inhibitor from plasma fibrin clots by activated coagulation factor XIII. J. Clin. Invest., **77**: 1006~1013, 1986.
- 4) Kumada, T., et al.: Physiological role of α_2 -plasmin inhibitor in rats. Thromb. Res., **36**: 153~163, 1984.
-