原 著

ウロキナーゼ製剤の局所注入が効を奏した 左下肢静脈血栓症の一例*

今 岡 真 義** 井 下 勝 男*** 大 原 重 和**
田 村 善 貞** 神 前 五 郎**

Key words: urokinase, urokinase therapy, fibrinolysis therapy, Thrombus

はじめに

最近とは本邦においても、欧米諸国と同様血栓症患者が増加しつつある。この血栓形成を防止するために凝固阻止を目的としてクマリン系、インダンジオン系薬剤の投与あるいはヘパリンの皮下、筋肉内あるいは静脈注射が行なわれている。また血小板系に対してはアスピリンやDipyridamole等の血小板凝集抑制剤を用いて血栓の防止が計られている。しかし一旦血栓が生じた後は、生じた血栓を溶解させる線溶療法が第一の治療法である。

血栓を溶解させる線溶療法に、ストレプトキナーゼ(SK)とウロキナーゼ(UK)が用いられるが、SKは発熱、抗体産生等副作用の点で使用が困難なため本邦ではほとんど用いられない。一方UKは副作用がほとんどなくかつ本邦では比較的容易に入手できるので好んで用いられる。しかし、UKの投与方法や投与量については今だに一定の傾向をみないのが現状である。

われわれは、左下肢の急速な腫脹をきたした静脈血栓症の患者に、UKを左大伏在静脈より局所的に持続点滴注入を行ない良好な結果を得たので報告する。

I. 症 例

Fig.1 Comparison of Lower extremity circumference (a) 10cm above of superior margin of patella, (b) 10cm below of inferior margin of patella and (c) 10cm above of medial condylus of tibia.

患者: 前○安○郎, 77歳, 男性, 無職

主訴: 左下肢腫脹

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 昭和49年9月7日より左下肢が重く感じるようになり, その後急速に左下肢全体が腫脹し昭和49年9月9日大阪府立成人病センター外科を受診した。受診時発熱や疼痛はみとめなかったが左下肢の腫脹が著明(図1)であり即日入院した。

入院時所見: 体温36.8°C, 脈拍76/分, 整, 血圧150/80mmHg, 瞳孔両側正円, 対光反射正常, 顔結膜貧血(-), 球結膜黄疸(-)。胸部・

* Effective urokinase therapy for ileo-femoral vein thrombus.

** 大阪大学医学部第二外科 [〒553 大阪市福島区福島1-1-50], Shingi IMAOKA, Shigekazu OHARA, Yoshisada TAMURA and Goro KOSAKI: 2nd Dept. of Surgery, Osaka University Medical School, Osaka, Japan.

*** 大阪府立成人病センター外科, Katsuo INOSHITA. Dept. of Surgery, The Center for Adult Disease, Osaka, Japan.

Fig.2 Y. M., 77 y, M, Effect of fibrinolytic and anticoagulant therapy

腹部には特記すべきことなし。左下肢は著しく腫脹し、高度の浮腫をみとめる (図1)。

II. 入院時検査所見

末梢血液検査: 赤血球数 $369 \text{万}/\text{mm}^3$, Hb 13.0g/dl (81%), 白血球数 $7.100/\text{mm}^3$, Ht 37%。

眼底検査: Scheie の分類上高血圧性変化 0, 動脈硬化性変化 I。胸部レ線: 肺野に異常をみとめないが、心陰影上左室肥大がある。心電図: 不完全 A-V ブロック (Wenckebach type), 不完全右脚ブロック。腎機能: 異常なし。止血機構検査: 出血時間 (Duke) 10分以上, Rumpel-Leede 現象 (-), 血小板数 $17.6 \text{万}/\text{mm}^3$, 血液凝固時間 12分30秒, 部分トロンボプラスチン時間 (PTT) 42秒5, プロトロンビン時間 (PT) 95%, フィブリノゲン量 321mg/dl , FDP $20 \mu\text{g/ml}$, プロトロンビン消費試験正常, 血小板粘着率 (Hellem II 法の変法) 48.6%, 血小板凝集能正常。この止血機構検査結果からは、特に凝固亢進あるいは広汎な血栓形成後にみとめられる凝固因子の消費を示す所見はなかった。しかし FDP が $20 \mu\text{g/ml}$ 出現したことは線溶が存在したことを意味するが、この患者の場合、この線溶は一次線溶というよりむしろ血栓形成後にみとめられる二次性線溶と考える方が妥当であろう。ただ血小板系の検査において、

血小板数正常, 血小板粘着率・凝集能正常, さらに Rumpel-Leede 現象 (-) あるにもかかわらず出血時間 (Duke) が10分以上と延長したことは理解に苦しむ所見であった。

III. 治療並びに経過 (図2)

入院後直ちに左大腿内側の大伏在静脈より Venula を挿入して静脈撮影を行なった。図3に見る如く、大腿静脈は大伏在静脈からの直接の流入よりはむしろ側副血行枝からの血行により造影された。その結果、大腿静脈は大腿骨小転子の下約 5 cm より上部は全く造影されず、また側副血行枝もほとんどみられない。そこで、この血栓を溶解させるべく挿入した Venula よりウロキナーゼ (UK) 製剤としてウロナーゼを用い、5,000単位の UK を one shot にて注入する一方、UK 45,000単位とヘパリン2,000単位を混じた生理的食塩水 500ml, その後ヘパリン2,000単位のみを含む生理的食塩水 500ml を先に挿入した venula より共々8時間かけて持続点滴静注した。以後 (1) デキストラン 500 ml, UK 50,000単位, ヘパリン2,000単位, セファメジン 2 g, (2) 5% クリニット 500 ml, ヘパリン2,000単位, (3) 5% クリニット 500 ml, ヘパリン1,000単位を1日量として、すなわちおのおのを8時間かけて20日間持続点滴静

Fig.3 On the day of admission, conlaxin L was infused from saphena magna vein. Femoral vein was obstructed from 5cm below of trochanter minor. collateral vein was little developed.

注した。ただ、抗生物質はセファメジン 2 gを8日間使用し、その後セファメジンからリランリン 2 gに代えて4日間使用し抗生物質の投与を中止した。この間図2にみる如く左下肢の腫脹は改善され本人の自覚症状もほとんどなくなったので、前述の局所持続点滴静注による注入を中止し、5%クリニット 500ml, UK 50,000単位を1日1回肘静脈より点滴静注した。一方、凝固抑制のためワルファリンを3mg, 3日後より0.5mgをアスピリン 1.0g/日と共に経口投与にて併用した。その後は一時UKの投与を中止して、ワルファリン 0.5 mg/日と血小板凝集抑制剤である Flurbiprofen (Fp-522) 120 mg/日を経口投与にて5日間服用させたが、再度左下肢の腫脹が増強してきたのでデキストラン 500ml, UK 50,000単位、ヘパリン 2,000単位を肘静脈より全身性に点滴静注を7日間行ない、その後デキストラン 300mlに UK 50,000単位、ヘパリン 2,000単位を混じ、さらに9日

Fig.4 On the 5th day after admission. Femoral vein thrombus was dissolved to the height of halfway between trochanter minor and major. collateral veins were well developed distally.

間点滴静注を行なった結果左下肢腫脹の著明な改善をみた。その後はワルファリン 1mg/日の維持量を経口投与したが、左下肢腫脹の再燃をみとめなかった。

IV. 考 察

左下肢の腫脹をきたし、静脈撮影にて左大腿静脈に血栓を有した患者に、左大腿内側の大伏在静脈よりウロキナーゼ製剤であるウロナーゼの持続点滴静注を行ない好結果を得た。

従来、塞栓・血栓の溶解に用いられるUKはその投与量、投与方法等に関して種々論じられているが現在に至っても今だに一定の傾向をみない。その理由の一つとして、血栓形成後の経過期間が最も重要な要素の一つであり、陈旧性の血栓は血栓溶解療法に対して抵抗を示し投与量は当然増量し長期間使用する必要がある。逆に血栓形成後まもない新鮮な血栓であれば少量でよくまた短期間でよいことになる。

この症例は、本人の自覚症状としては症状発

Fig.5 On the 16 th day after admission, Femoral vein thrombus was no more dissolved than shown as Fig. 4. However, collateral veins were proximally developed.

Fig.6 On the 72th day after admission. Dissolution of femoral vein thrombus was no more occurred. A large collateral vein was developed, and many small veins were disappeared.

現から僅か3日であるが、この血栓は下肢の腫脹の程度あるいは静脈撮影から考えて血栓が形成されてからかなり長時間経ていると思われる。なるほど静脈撮影にて側副血行枝がほとんどみられないことは、新しい血栓を思わせる所見であるが、後述するように側副血行枝ができて小血栓にて閉塞されたものとも考えられる。さらに、この血栓は相当大きくかつこのように完全に閉塞されるまでには相当なる時間が必要だと考えられるからである。そこでわれわれはUKを肘静脈より注入する全身的な投与方法では効果が低くかつ大量を要するものと考え、血栓が存在する大腿静脈にできるだけ近い大腿内側の大伏在静脈より注入しできるだけ濃い濃度のUKを血栓に到達せしめようとした。

UK 50,000 単位を 500ml のデキストランに混じ約 8 時間かけて持続点滴静注にて左大腿内側の大伏在静脈より注入したが、図 3 にみる如く側副血行枝が充分造影されない時期、あるいは赤色血栓が末梢（末梢側の方が血栓成立後比

較的日が浅い）より順次溶解して行って、側副血行枝が血栓の存在部位より末梢側に多く造影されるようになった時期（図 4）、すなわち左下肢の静脈血の還流がなおある程度障害されている時期で大腿静脈の血栓の溶解は進行し、また FDP も $10\mu\text{g/ml}$ 以上出現をみた。しかし、血栓の溶解が漸次中枢側に進み血栓より中枢側に側副血行枝が著明となり、この側副血行枝を通して血液が充分還流していくようになると、もはや大腿静脈の血栓の溶解は進行しなくなった（図 5, 6）。これは、側副血行枝を経て血液が充分速かに還流し得ない時は、大腿静脈の血栓に UK が比較的高濃度に到達、作用する結果血栓が溶解され FDP が出現したとも考えられる。また静脈本幹の血栓より側副血行枝につながる小血栓の溶解も FDP 出現に寄与しているものと考えられる。この UK による血栓溶解療法は図 6 のように大腿静脈の血栓を完全に溶解せしめることはできなかったが、これは側副血行路

の完成によって血栓存在部位への UK 到達量の減少も関係するであろうが、血栓はその成立後の経過日数の増大に伴ってますます溶解されにくくなっているだけでなく、あるいは UK によって溶解させることの最も困難な白色血栓が最後に残った可能性も充分ある。

このように大腿静脈の血栓に大伏在静脈より UK を注入して好結果を得たが、実際何単位の UK を何時間で注入すればよいのであろうか。われわれは 50,000 単位の UK を約 8 時間、すなわち 6,250 単位/時にて注入し、50,000 単位を 1 日量としたが、松岡ら^{11,2)}は 5,000~25,000 単位で euglobulin lysis time の短縮、STT の延長、plasmin 量や antiplasmin 量の低下がみられることから 5,000 単位から 25,000 単位で充分だとしている。しかし柴ら³⁾は血栓の中には antiplasmin が多く含まれているので、かなりの plasminogen activator が必要であるといい、また上野ら⁴⁾は動脈血栓ではあるが UK は血液中の濃度の約 1.6 倍しか血栓中に取り込まれないという。このような実験結果から判断して、かなりの UK を投与しない限り血栓の溶解は起りにくいと考えられる。伴⁵⁾は 100 例の症例にウロキナーゼ療法を行ない、静脈血栓に対しては有効率 100% でその投与量も 1 日 5,000~20,000 単位の比較的少量の UK で効果を収めている。しかしその投与期間は 16~30 日間の長期投与例に成績がよかったという。一方 100,000 あるいは 200,000 単位という大量を必要とするという報告⁶⁾もある。

全身性の hemostatic balance を崩さずに血栓のみを溶解させることが最も好ましいことは当然であるが、そのためにはできるだけ少量の UK にて最大の効果をあげる必要がある。その一つとして、この症例のように血栓の部分に最も高濃度の UK が到達するように、血栓に最も近い部分からその血栓に直接作用するよう注入する方法が考えられる。このような方法にて UK 50,000 単位/日を約 8 時間にて注入する限り、血栓が溶解されている期間のみ FDP が出現するが、血流が再開されるともはや FDP の出現をみなかった。すなわち全身血中に FDP を出現させるような濃度ではなかった。

次に投与時間の問題であるが Thomas⁷⁾ は UK の半減期は 2 分、また上野ら⁴⁾は UK の消失曲線は 3 相にわかれ、第 1 相の半減期は 2 分、第 2 相は 25 分、第 3 相が 4 時間と早く消失するという。この事実は one shot にて UK を投与すると一時的には UK の血中濃度は上昇するがその持続時間が短いということになり、どうしても長時間にわたって持続的に UK を投与しなければならない。

次に UK 投与により一般に hypercoagulable になるといわれている^{2),8-9)}ので、UK を投与する際はヘパリンあるいは経口抗凝固剤の併用療法を必ず行なうべきである。さらに血小板系に関しては、図 2 をみても明らかなように線溶、抗凝固療法を行なうと血小板数の増加がみとめられる。この血小板数の増加の原因は、凝固過程に生じたトロンビンによる凝集あるいは血栓への粘着、凝集さらには血小板から放出された ADP による凝集等により減少していた血小板が、線溶・抗凝固療法により血小板消費が起らなくなったためと考えられる。実際 UK の投与により血小板の凝集が低下するという報告があり、このことから考えると UK 投与中は原則として血小板凝集抑制剤を投与する必要はないであろう。

V. 結 論

1. 左股静脈の血栓に対し、UK の局所注入が効果的と考え UK 50,000 単位を 500ml のデキストランに混じ、約 8 時間かけて左大腿内側の大伏在静脈より注入した。その結果、元田ら¹²⁾も報告しているように、良好な血栓溶解効果が得られた。

2. 側副血行枝が充分みとめられなかった初期においては、UK による血栓溶解は進行し FDP の出現をみたが、血栓の溶解が漸次中枢側に進み側副血行枝を介して血流が保たれるようになった時点以降 FDP は消失した、また大腿静脈の血栓溶解もそれ以上進行しなかった。

3. この療法は大腿静脈の血栓を完全に溶解させ得なかったが、側副血行枝にはより効果的に働き血液循環の正常化に有効であった。

文 献

- 1) 松岡松三, 桜川信男: 血栓溶解療法について. 医用酵素, 1(1); 75~80, 1974.
- 2) 松岡松三, 桜川信男: ウロキナーゼ投与量に関する考察. 医用酵素, 1(3); 60~64, 1975.
- 3) 柴 忠明, 他: UK 投与に伴う線溶系の変動. 医用酵素, 1(3); 56~59, 1975.
- 4) 上野達男, 他: ウロキナーゼの代謝と作用機序に関する研究. 医用酵素, 1(3); 70~76, 1975.
- 5) 伴 一郎: ウロキナーゼ療法100例の経験からその適応と投与量ならびに投与方法についての検討. 医用酵素, 1(3); 65~69, 1975.
- 6) 青木 延男, 他: ウロキナーゼ比較的大量投与臨床例. 医用酵素, 1(5); 55~56, 1975.
- 7) Thomas, W. W., et al: The fate of infused urokinase. Surgery, 68; 692~697, 1970.
- 8) 伴 一郎: 血栓の線溶活性の特異性と Urokinase の投与量についての検討. 医用酵素, 1(1); 62~67, 1974.
- 9) 松田 保, 村上元孝: Urokinase による血栓溶解療法. 医用酵素, 1(1); 68~74, 1974.
- 10) 和多田光朗, 三品頼甫: Urokinase と血小板機能. 医用酵素, 1(3); 25~28, 1975.
- 11) 今岡真義, 他: ウロキナーゼ療法と血小板凝集. 医用酵素, 1(4); 57~63, 1975.
- 12) 元田 憲, 他: 血栓症に対する Urokinase 療法についての一考察—少量投与法の反省—. 血液と脈管, 6(4); 341~345, 1975.

<ABSTRACT>

Effective urokinase therapy for ileo-femoral vein thrombus.*

by

Shingi IMAOKA**, Katso INOSHITA***, Shigekazu OHARA**, Yoshisada TAMURA**, and Goro KOSAKI**

from

2nd Dept of Surgery, Osaka University Medical School *Dept of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka.

(1) In order to dissolve left ileo-femoral vein thrombus, 50,000 unit of urokinase in 500 ml of Dextran was infused continuously from saphena magna vein of left thigh for 8 hours a day.

(2) While collateral veins were not sufficiently developed yet, femoral vein thrombus was dissolved and FDP appeared. However, no more dissolution of femoral vein thrombus and appearance of FDP occurred, after collateral veins were developed enough and blood could come easily back through those collateral veins.

(3) It was suspected that an appearance of FDP was due to the dissolution of collateral veins thrombi as well as femoral vein thrombus.

We concluded as follows: This therapy could not make complete dissolution of femoral vein thrombus, but worked effectively for reopening of collateral veins and keeping good blood circulation.