内科学の展望 (第6回)

—脳血管性障害を中心として—

座長 北里大学医学部内科 田崎 義昭

追加発言 脳血管性障害と線溶系

新潟大学医学部第一内科

櫻川 信男

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1978—CEREBROVASCULAR DISEASES—

Chairman: Yoshiaki TAZAKI, MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kitasato University

SUPPLEMENTARY: THROMBOLYTIC THERAPY USING
UROKINASE ON CEREBRAL THROMBOSIS

Nobuo SAKURAGAWA, MD

The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

はじめに

脳血管性障害による死亡率で脳硬塞が脳出血より多い¹⁾。脳硬塞の原因は多様性であり、血管要因(動脈硬化など)、血流要因(停滞やうず巻きなど)や血液成分の要因(凝固、線溶、阻害物質、血小板)がある。脳硬塞は血栓と塞栓を含むが、大部分が血栓症である。

筆者は脳血管性障害のうち、脳血栓の治療法を線溶系の立場から検討した。

1. 脳血栓症における凝血系の変動

脳血栓症では血小板機能(粘着と凝集)が亢進し²⁾、凝固系では接触因子³⁾の増加や高分子フィブリノーゲン複合体(high molecular weight fibrinogen complex)⁴⁾などの増加をみる亢進状態が存在し、一方、凝固系をコントロールする阻害物質は低下している⁵⁾。また線溶系は血栓が付着する血管壁では動脈硬化が進展するにつれて低下する⁶⁾。

以上の要因がそろえば、脳血栓が惹起されやすく、症状からみればtransient ischemic attack

(TIA), reversible ischemic neurological deficit (RIND) およびcomplete strokeの差がみられる。

この血栓が、生理的に該部の血管から放出される線溶物質によつて溶解されなければ、線溶薬を生体内に注入して行なう血栓溶解療法が必要となる。

2. ウロキナーゼによる血栓溶解療法

脳血栓の大きさや出現部位よりも、血栓ができてからの経過時間によつて本法の効果が異なる。出現して1週間以内の新鮮な血栓は溶解しやすい。

a. ウロキナーゼ標品の性状

ウロキナーゼはフィブリノーゲンよりフィブリンを容易に溶解する⁷⁾。脳血栓症の患者に12000単位のウロキナーゼを10分間で注入すると、線溶亢進を示すserial thrombin timeの延長とfibrinogenの低下のほかにsilicone PTTが短縮し、silicone管を用いて施行したsilicone第XII因子測定法では350%も上昇した。以上よりウロキナーゼ標品にはprocoagulantが存在すると考えられた。

図1. ウロキナーゼ注入による凝固線溶系の変動

別に行なつたin vitro実験で, platelet rich plasma にウロキナーゼを加え, 37°C30分間incubateすると生じたplasminやFDPによつて血小板のthrombin凝集能が低下した。

b. ウロキナーゼの投与量の検討

In vitroおよび家兎を用いたin vivo実験から⁸⁾, 12000単位/回のウロキナーゼ量を2時間点滴注入し, (a) でみとめたprocoagulant作用を除去するために, ヘパリン5000単位を併用している。

CTスキャンで脳血栓と診断した症例で検索すると, partial thromboplastin time, serial thrombin timeはヘパリン効果で延長したが, ユーグロブリン溶解時間の短縮, プラスミノーゲンやフィブリノーゲンの減少から線溶亢進をみとめた。しかし, このウロキナーゼ-ヘパリン併用による効果は約6時間持続した。従つて, 治療効果を期待するためには同様にして, 1日3回~4回の投与が必要となる。

本法を継続すると, ヘパリンと複合体を形成し

図2. ウロキナーゼとヘパリンとの併用療法

図3. ウロキナーゼとヘパリンとの併用療法によるアンチトロンビンⅢとプラスミノーゲンの減少

たアンチトロンビンⅢは5日目で約60%に減少し, ウロキナーゼで活性化されてプラスミノーゲンも減少して約50%に低下した。アンチトロンビンⅢとプラスミノーゲンが減少すれば, ヘパリンやウロキナーゼを投与しても効果が期待できなくなる。

そこで, 本法では5日目以後は一時的に中止し, アンチトロンビンⅢとプラスミノーゲンの回復を待ち, その間経口抗凝血療法を施行して血栓再発を防止する。

さらに, 臨床症状の改善が認められない場合はウロキナーゼを抗凝固療法のコントロールの下で投与し, この場合も5日間投与, 3日間休薬の間

歇療法を施行する⁹⁾。

c. 後療法

後療法としては、経口抗凝血薬療法を施行している。

3. 血栓溶解療法の今後の課題

筆者らはウロキナーゼが本邦で製品化されて以来、その性状や臨床投与法を検討してきた^{10)~12)}。投与量や投与時間については筆者らの方法を是としても、なお検討すべきところが残る。

a. ウロキナーゼやヘパリン投与で減少したプラスミノゲンやアンチトロンビンⅢに対し、それらの濃縮製剤を補充すれば、本療法を中止せずに継続できる。プラスミノゲンとアンチトロンビンⅢの製品化をすすめ、なお検討すべきと考えられる。

b. アンチトロンビンⅢ依存性の薬物のヘパリンの代りにヘパリノイドであるデキストラン硫酸の使用を試み、ウロキナーゼ-デキストラン硫酸併用法を行なう。デキストラン硫酸はウロキナーゼの線溶効果を増強し、一方では抗凝固作用を示すものである¹³⁾。

c. 組織アクチベータのウロキナーゼ注入は、これまで述べたように線溶作用のほかに凝固や血小板にも影響をおよぼす。ところで、血管壁には組織アクチベータが存在する。これを、パゾプレッシンのような血管収縮剤を注入して血管壁より放出させ、血栓溶解に資する¹⁴⁾。この場合、血管壁よりprocoagulantも放出されるので、抗凝固薬の併用が必要である。

d. 後療法として抗凝固薬のほかに、抗血小板療法¹⁵⁾として、血小板c-AMPレベルを上昇させる薬物のticlopidineやdipyridamole,あるいはプロスタグランジンの生成を阻害するアスピリンやfurosemideなどの使用を試みる。

e. プラスミンはプレカリクレインを活性化し¹⁶⁾、さらにキニン系を介して血管系へ関与するので、副血行路形成促進作用の有無の検索をすすめるべきであり、この方面からの脳血栓に対する療

法を検索すべきと考える。

おわりに

血栓溶解薬としてのウロキナーゼと抗凝固薬のヘパリンを併用し、5日間投与、3日間休薬する間歇療法をのべた。今後の課題としてのべたように、血栓溶解療法は研究をつまれて、さらに合理的で有効な薬物や投与法が開発されるべきである。

文 献

- 1) 安部 英: 脳卒中の薬物療法. 薬事新報 946: 17, 1978.
- 2) Dougherty J H, et al: Platelet activation in acute cerebral ischemia. Lancet 1: 821, 1977.
- 3) 伊藤正一: 接触因子に関する臨床的ならびに実験的研究. 日血会誌 31: 1142, 1968.
- 4) Fletcher A P, et al: Blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme system pathophysiology in stroke. Stroke 7: 337, 1976.
- 5) 松田 保: 生理的凝固線溶阻止物質の臨床—成人病. 臨床血液 19: 947, 1977.
- 6) 大石正晃: 動脈壁凝固線溶能に関する研究(Ⅱ)凝固系および線溶系因子について. 日内会誌 58: 1363, 1969.
- 7) 桜川信男: ウロキナーゼによる血栓溶解療法. 最新医学 32: 2348, 1977.
- 8) 桜川信男, 松岡松三: ウロキナーゼ投与量の検討. Medical Postgraduates 13: 717, 1975.
- 9) 桜川信男: ウロキナーゼによる血栓溶解療法—その機序と臨床—. 最新医学 32: 2348, 1977.
- 10) 松岡松三, 桜川信男: 線維素溶解療法とその管理について. Medical Postgraduates 7: 36, 1969.
- 11) 松岡松三, 桜川信男: 血栓溶解療法について. J Med Enzymology 1: 75, 1974.
- 12) 桜川信男, 松岡松三: 血栓溶解療法. J Med Enzymology 1: 686, 1975.
- 13) 松岡松三, 桜川信男他: Dextran sulfateの血液凝固能, 線溶能におよぼす影響についての実験的研究. 臨床血液 14: 882, 1973.
- 14) Cash J D, et al: Structure-activity relations of the fibrinolytic response to vasopressins in man. Clin Sci Molecular Med 54: 403, 1978.
- 15) 青木延雄: 抗血小板療法. 内科 42: 642, 1978.
- 16) 桜川信男, 他: プレカリクレイン測定法の検討. 最新医学 33: 2599, 1978.

追加発言 脳血管性障害と線溶系 討論要旨

追加 京大老年科 亀山正邦

硬塞の中には、心由来のみでなく大血管由来の塞栓もかなりある。硬塞の約半数は出血性硬塞を示す。urokinaseなどの、使用時期、使用量について、基礎的なデータを感謝する。

答 新潟大第一内科 桜川信男

出血性硬塞にはurokinaseは投与しない。urokinase投与のindicationから「出血例」を除外する。

質問 北里大内科 田崎義昭
脳硬塞にヘパリンを用いることは、脳出血など

を誘発する危険性が大きいと思う。urokinaseにヘパリンを併用するのは、urokinaseの小量で効果をあげることを目的にしたものか。

答 新潟大第一内科 桜川信男

Urokinase投与量に関して、私共はlaboratory controlを主に決定し、特にeuglobulin lysis timeの短縮をマーカーとし、漸増して1日量36000単位から100,000単位(1日分3回)を投与する。ヘパリン併用でurokinaseの投与量を減量できる。