腰部脊柱管狭窄症に対するアルガトロバン (ノバスタン®注) の効果

国立熊本病院整形外科

橋 本 伸 朗・野 村 一 俊
平 野 真 子・福 元 哲 也
大 島 卓

Effect of Argatroban on Patients with Lumbar Canal Stenosis

by

Noburo Hashimoto, Kazutoshi Nomura, Mako Hirano
Tetsuya Fukumoto and Suguru Ohshima

Department of Orthopedic Surgery,
Kumamoto National Hospital, Kumamoto Japan

We treated 10 patients with lumbar spinal canal stenosis with intravenous Argatroban. Doses were 20mg/day for two weeks and all patients were hospitalized.

Four cases were very good and 3 cases had good results according to the JOA score.

No cases worsened. Side effects were transient hypotention in one case although there was no need to stop treatment. We concluded that Argatroban was effective for treating lumbar spinal canal stenosis.

Key words : Argatroban (ノバスタン®注), Conservative treatment (保存療法),
Lumbar canal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)

は じ め に

腰部脊柱管狭窄症の臨床症状の特徴である、神経性間歇性跛行の発現機序として、機械的圧迫の増強のほか、動的要因としての馬尾神経および神経根の循環障害による相対的阻血状態の関与が注目されている。近年、この病態に則した薬物療法として各種の血流改善剤の投与が行われ、その有効性が報告されている。なかでも PGE 1 製剤は、生体において強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有し、慢性動脈閉塞症や膠原病を中心に広く臨床応用されているが、腰部脊柱管狭窄症に関しても、一般的に有用であるとする報告が多い。しかし、かえって悪化する症例があることや、血管痛などの副作用が多いことも報告され必ずしも使いやすとはいえない。今回われわれは、腰部脊柱管狭窄症に対し、選択的抗トロンビン剤であるアルガ

トロバン（商品名ノバスタン®注）を使用したので、その有効性について若干の考察を加え報告する。

対象および方法

対象は平成 8 年 3 月以降に当科を受診した腰部脊柱管狭窄症 10 例（男 7 例，女 3 例）で、平均年齢は 69.3 才（47~84 才）である。症例は外来，入院を問わず、さまざまな保存療法に抵抗する間歇性跛行を主症状としており、ほとんどの症例が他施設で過去に手術をすすめられていた。下肢の動脈の拍動は良好で、血管性間歇性跛行は否定できた症例である。

方法は、入院の上、アルガトロバンの一般的な使用方法に従って、アルガトロバン 10mg をソリタ T3 200cc に溶解したものを、一日 2 回、1 時間半から 2 時間かけて点滴静注した。これを連日 2 週間おこなった。入院中は特に安静度の制限はおこなわなかった。また、

表1 結果

JOA score	投与前	投与後
	平均 12.8 点	→ 平均 18.5 点*
項目別平均点数		
自覚症状	ADL	
腰痛	1.1→1.8*	寝返り 1.2→1.7*
下肢痛	1.0→1.8*	立ち上り 1.1→1.7*
歩行	0.2→0.9*	洗顔 1.1→1.7*
他覚所見		中腰 0.5→1.1*
SLR	1.8→1.8	坐位 0.4→0.8
知覚	1.3→1.3	重量物 0.4→0.7
筋力	1.9→1.9	歩行 0.8→1.3

(*P<0.05)

物理療法の併用はおこなわなかった。既往症に対し投与されている薬剤はそのまま服用させた。効果判定は日本整形外科学会腰痛疾患治療成績判定基準（以下 JOA score）を用い、アルガトロバン投与前と投与終了時の点数の推移および、その改善率でおこなった。またアルガトロバン使用以前に当科で PGE 1（プロスタグランジン®）点滴静注療法をおこなった最近の腰部脊柱管狭窄症 10 例（男 9 例，女 1 例，平均年齢 72.8 才）についても同様の評価をおこない、アルガトロバン投与例との比較検討をおこなった。

結 果

JOA score は、アルガトロバン投与前平均 12.8 点から投与後平均 18.5 点と有意差をもって改善した（表 1）。score の項目別平均点数でみると、自覚症状における腰痛が 1.1 点から 1.8 点，下肢痛およびしびれが 1.0 点から 1.8 点，歩行能力が 0.2 点から 0.9 点と何れも有意差をもって改善した。また ADL の項目では寝がえり動作が 1.2 点から 1.7 点，立ち上がり動作が 1.1 点から 1.7 点，洗顔動作が 1.1 点から 1.7 点，中腰姿勢または立位の持続が 0.5 点から 1.1 点に有意差をもって改善した。長時間坐位，重量物の挙上または保持，歩行についても有意差はないものの，平均点数は改善していた。しかしながら他覚所見に関しては，3 項目とも平均点の改善がみられなかった（表 1）。

JOA score の改善率に基づいて臨床効果を分類すると，改善率 50% 以上の著効は 4 例，改善率 25% から 50% 未満の有効が 3 例，改善率 25% 未満のやや有

表2 PGE 1（プロスタンディン）との比較

点滴投与期間：2 週間	PGE 1 (120 μg/日)	アルガトロバン (20mg/日)
著効（改善率 50% 以上）	3 例	4 例
有効（25%～50% 未満）	1 例	3 例
やや有効（25% 未満）	1 例	1 例
不変	5 例	2 例
悪化	なし	なし
副作用	血管痛 5 例 ↓↓↓ うち 2 例は血管痛 により点滴を中止	一過性低血圧 1 例

効が 2 例であった。残りの 1 例は症状不変であった。症状が悪化した症例はみられなかった。副作用は一過性の低血圧を 1 例に認めたが，特に処置は要せず，点滴治療を中止するには至らなかった。この症例は，もともと血圧が不安定で，循環器科の治療をうけていた。

次に，比較対象として，PGE 1（プロスタンディン®）点滴静注をおこなった最近の症例 10 例についても同様に JOA score の改善率に基づいて臨床効果を分類した。その結果，著効 3 例，有効 1 例，やや有効 1 例，不変 5 例であった。悪化例はなかった。しかし，副作用として，5 例に点滴静注時の血管痛をみとめた。このうち 2 例は血管痛のため点滴静注を中止せざるを得なかった（表 2）。

考 察

腰部脊柱管狭窄症の治療として，下肢の高度の麻痺や麻痺が進行する場合，さらに膀胱・直腸障害が存在する場合は即時手術の適応であるが，それ以外の場合にはまず保存療法が一般的である。近年，阻血状態に陥った馬尾神経や神経根の血流増大を図ることによって間歇性跛行を改善しようとする PGE 1 製剤やカルシトニンの有効性が検討され，注目されている。特に強力な血管拡張作用を有する PGE 1 製剤や，そのリポ化製剤である Lipo PGE 1 は，広く使用され，有用であるとする報告が多い¹⁾。しかし，PGE 1 製剤は投与時の血管痛の発現が多いことや，Lipo PGE 1 製剤は硬膜外静脈が拡張し脊髄への機械的圧迫が強まったことが，かえってしびれを悪化させたとする症例も報告されている²⁾。われわれも過去に PGE 1 製剤を

使用してきた結果、間歇性跛行などの症状に対する改善は確かにみられるものの、副作用としての血管痛が高頻度に見られ（50%）、血管痛のために投与を中止せざるを得ない症例もあり、必ずしも使いやすい薬剤ではないという印象であった。

1992年内田らは腰部脊柱管狭窄症5例を含む脊髄疾患20例にアルガトロバンを投与し65%に有用であったと報告した³⁾。今回われわれは、この報告に着目し、腰部脊柱管狭窄症10例に本剤を投与した。その結果7例70%に有効であり、副作用は1例に一過性低血圧を認めたものの、PGE 1製剤に多い血管痛はみられなかった。腰部脊柱管狭窄症の治療に際しPGE 1製剤と同等以上の有用性を示し、しかも血管痛などの副作用はなく使いやすい薬剤であると思われた。今回は症例を選ばずアルガトロバンを使用した。今後有効だった症例と無効だった症例を比較検討することによって、あらかじめアルガトロバンが有効な症例を予測し、適応を絞ることが出来れば、さらに有効率をあげることが可能と思われる。また、今回は短期成績での評価であるので、点滴が終了して退院した後の長期成績での検討も必要と思われる。

アルガトロバンは、選択的抗トロンビン剤である。効能・効果は、慢性動脈閉塞症（バージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善である。その作用機序は、トロンビンの活性部位と立体的に結合することにより、トロンビンによる1) フィブリン生成、2) 血小板凝集、3) 血管収縮の3つの作用を抑制するというものである。内田は腰部脊柱管狭窄症を中心とした脊髄疾患のTAT（トロンビン生成マーカーとして注目されているトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体）値を調べ、脊髄疾患の43%が血液凝固系の亢進状態にあり、TAT

値が高値を示し、アルガトロバン投与後にTAT値が有意に低下したと報告した⁴⁾。腰部脊柱管狭窄症の病態にトロンビンが関与している可能性を示唆しており、興味深い結果である。われわれもこの点に関して、今後検討をおこないたいと考えている。

ま と め

①保存療法に抵抗する間歇性跛行を主症状とする腰部脊柱管狭窄症10例にアルガトロバン10mg×2A/日を2週間投与した。

②投与終了時のJOA scoreの改善率に基づいて臨床効果を判定すると、著効（改善率50%以上）：4例、有効（改善率25%～50%未満）：3例で、7例70%が有効以上の結果であった。悪化例はなかった。

③当科でおこなったPGE 1点滴静注療法と同等以上の有効率であり、しかもPGE 1製剤に多い血管痛などの副作用はなかった。

④アルガトロバン点滴静注療法は腰部脊柱管狭窄症に有効な治療法である。

参 考 文 献

- 1) 大和聡他：腰部脊柱管狭窄症に対するプロスタグランディンE1の効果。整形外科と災害外科，39(4)：1513-1523，1991。
- 2) 清水敬親他：プロスタグランディンE1投与による症状変化よりみた腰部脊柱管狭窄症の病態に関する一考察。関東整災誌，19：739-740，1988。
- 3) 内田 均，丸山俊章：脊柱管狭窄を中心とした脊髄疾患に対するノバスタン®注の効果。新薬と臨床，41(9)：2070-2074，1992。
- 4) 内田 均：脊柱管狭窄症を中心とした脊髄疾患に対するノバスタン®注の効果（第2報）。医学と薬学，32(5)：969-974，1994。