



## 脳主幹動脈閉塞および狭窄症の超急性期におけるウロキナーゼ動注療法

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鎮目, 研吾 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1313">http://hdl.handle.net/10271/1313</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 36号	学位授与年月日	昭和62年12月18日
氏名	鎮目研吾		
論文題目	脳主幹動脈閉塞および狭窄症の超急性期におけるウロキナーゼ動注療法		

## 論文の内容の要旨

〔はじめに〕当初血栓溶解剤はその作用機序から脳梗塞に対する根本的な治療薬ともなりうると考えられたが、1976年にFletcherらが否定的な報告をして以来殆ど行われなくなった。しかしこの報告は、脳梗塞の診断方法と症例の選択、ウロキナーゼの投与量と投与方法等に問題があると考えられたので、それらを改善しその効果および副作用につき検討を行った。

〔対象及び方法〕適応は発症後6時間以内の虚血性脳血管障害例のうち、CTにおいて低吸収域が存在せず脳血管撮影において症状に相当する変化が主幹動脈に認められる症例とした。全8症例の年齢は43歳から78歳、平均64.5歳、男性6例、女性2例であった。血管病変部位は、中大脳動脈閉塞5例、同狭窄1例、頭蓋内内頸動脈閉塞1例、同狭窄1例であった。うち3症例は心房細動を有し症状が突発していることより塞栓症と診断した。UKは血管撮影中に造影用カテーテルから総頸又は内頸動脈内に投与量に応じて10分から50分かけて用手的に注入した。投与量は、1例が72万単位で他の7例は24から48万単位であった。発症よりUK投与開始までの時間は1例が5時間でその他は3時間以内であった。このうち1症例から内頸動脈血を採取し凝固線溶系の諸因子を測定した。Urokinase (UK), tissue plasminogen activator (t-PA), FDP,  $\alpha_2$  antiplasmin ( $\alpha_2$ AP),  $\alpha_2$ AP-plasmin complexはEnzyme immunoassay法、Fibrinogen, PlasminogenはSingle radial immunodiffusion法、Plasminogen activator activityは合成基質S-2251の水解で測定した。

〔結果〕血管撮影上4例はUK投与直後に再開通ないし狭窄の著明な改善が見られ、有効と考えられた。高齢者の2例は無効であった。CTでは2症例は比較的小さな低吸収域、3症例は中等度、残りの3症例は中大脳動脈領域全域に及ぶ低吸収域が出現した。このうち1例はmass effectを伴う出血性梗塞となったが、血腫の形成には至らなかった。臨床所見では軽症の2例、中等症の1例は血栓症であり、短時間の内に改善を示したが、塞栓症を多く含む重症例は著効を呈する例と回復の思わしくない例が存在した。UK投与中のUK血中濃度およびplasminogen activator活性は投与量の増加とともに上昇し、UK 48万単位投与で、遊離 $\alpha_2$ APは前値の約21%にまで低下した。血清FDP値は最高160mg/dlに増加し、fibrinogenは前値の約34%にまで低下した。plasminogenは殆ど減少しなかった。

〔考察〕比較的徐々に発症し中等症以下のことが多い血栓症は、本療法によって改善を示すが、塞栓症、特に高齢者の重症例は効果が得難い傾向があった。後者は残存血流量が乏しいと考えられ、さらに大量投与すれば、血流再開時に出血性梗塞に移行する可能性があり、前者が良い適応と思われる。血栓周囲の $\alpha_2$ AP濃度は線溶効果発現に重要な役割を演じていると考えられる。21%という値は今回の投与量の妥当性を示す一つの指標と考えられる。しかし出血という副作用の面から、fibrinogenの減少は本療法の欠点でありt-PAやsingle-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA)等の検討が待たれる。

〔結語〕発症後5時間以内の脳主幹動脈狭窄及び閉塞症8例に対しUKを動脈内投与し、その効果及び副作用につき検討した。50%の4例は著効を示し、特に軽症、中等症の血栓症は良い適応と考えられた。重症塞栓症は出血性梗塞の危険性があり、UK投与前に残存血流量等を評価することが必要と考えられる。UKは、1~2万単位/分、合計24~96万単位程度の投与が適当と考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

急性期の脳梗塞に対してはなお決め手となる治療法がないとされている。

これに対する線溶療法も一定の評価がえられていない。その最大の理由はウロキナーゼ(UK)投与により起こる可能性のある出血性梗塞を恐れることにある。

これに対し申請者はUKの24-48万単位という比較的中等量を10-50分の短時間で局所動脈内に注入する投与療法を考案し、発症後5時間以内の8症例のうち4例において効果をあげ、その根拠となる局所血液

の線溶変化を明らかにしたが、本論文の特色は次のごとくである。

1. 脳梗塞の発生は多いが、6時間以内に脳血管造影で主幹動脈の閉塞を認め、CTで低吸収域が存在しないことを確認できる例は少ない。しかし、そのような例に対してUKが好適応となることを示した。
2. 局所動脈内にUKの中等量短時間投与を行い、局所濃度を高くすることによって動脈の再開通、症状の改善を認めるなど50%の有効率をあげた。
3. 上記投与方法における局所血液の線溶効果発現を用量依存的に明らかにしたのは貴重な成績であり、参考論文におけるUK静注における同様の成績と併せて興味深い。
4. 本療法では出血による重篤な合併症が少なく、とくに軽、中等症に好適応があることを示した。

これらは今後本症に対する線溶療法の基本線を示したという点で評価できるものであるが、一方検討不十分な点もあるとして、各審査員より次の点が指摘された。

1. この症例数、しかも適切な対照例がないのに効果判定が可能か。
2. 局所血液の線溶変化を1例で云々することは危険。
3. 主論文の記載不備。特に序文と結語。

これらの問題点については今後、修正あるいは補充してゆくべきであるとされたが、最終的な意見調整の結果、主論文は不備な点もあるが、参考論文との連携において、脳梗塞の急性期線溶療法の新生面を開拓したという点で医学博士の授与に相応しいものとして全員の賛成を得た。

論文審査担当者	主査	教授	阪口	周吉			
	副査	教授	植村	研一	副査	教授	高田明和
	副査	助教授	寺尾	俊彦	副査	助教授	森田豊彦