

最新の血栓溶解療法

t-PAとpro-UK

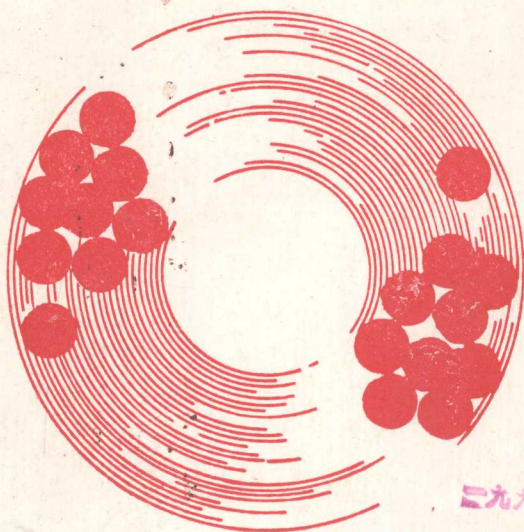
編集

阪口周吉

浜松医科大学副学長

高田明和

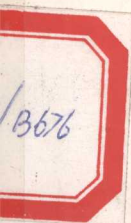
浜松医科大学第二生理学教授



一九九二年三月 十六日



メジカルビュー社



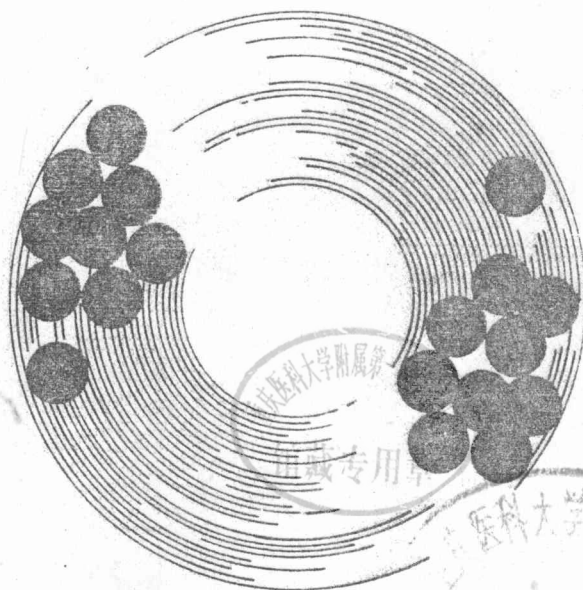
序 言

1	血栓溶解の機序	高田明和・高田由美子	8
2	血栓溶解剤の生理化学	松尾 理	26
3	血栓溶解剤の薬理	植松俊彦・中島光好	42
4	血栓溶解の病理	居石克夫	52
5	心筋梗塞の血栓溶解療法		
	t-PA	木全心一	62
	pro-UK	神原啓文	72
	急性心筋梗塞における再灌流療法について	平山治雄	81
6	脈管血栓症の溶解療法		
	t-PA	石丸 新・古川欽一	86
	pro-UK	阪口周吉・森 尚哉	93
	追 補	古田眞亮ほか	102
7	脳梗塞の線溶療法 [pro-UK]	丸山征郎	110
8	血栓溶解療法の展望		
	急性心筋梗塞における血栓溶解療法	青山 武・河合忠一ほか	118
	内 科	延吉正清	129
	外 科	古川欽一	138

最新の血栓溶解療法

t-PAとpro-UK

編集 | 阪口周吉 浜松医科大学副学長
高田明和 浜松医科大学第二生理学教授



重医附一院

00163098

メジカルビュー社

血の循環の全図

京都府立医科大学
京都府立医科大学

血の循環は、心臓を起点として、全身の組織に酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する過程である。この過程は、動脈、静脈、毛細血管を通じて行われる。心臓は、右心房から右心室へ血液を送り出し、肺動脈を通じて肺へ送り出す。肺では、血液が酸素化され、肺静脈を通じて左心房へ戻る。左心房から左心室へ血液を送り出し、大動脈を通じて全身の組織へ送り出す。組織では、血液が酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する。回収された血液は、静脈を通じて右心房へ戻る。このように、血の循環は、心臓と肺と全身の組織とを結びつける重要な役割を果たしている。

体内の血の循環

体内の血の循環は、心臓を起点として、全身の組織に酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する過程である。この過程は、動脈、静脈、毛細血管を通じて行われる。心臓は、右心房から右心室へ血液を送り出し、肺動脈を通じて肺へ送り出す。肺では、血液が酸素化され、肺静脈を通じて左心房へ戻る。左心房から左心室へ血液を送り出し、大動脈を通じて全身の組織へ送り出す。組織では、血液が酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する。回収された血液は、静脈を通じて右心房へ戻る。このように、血の循環は、心臓と肺と全身の組織とを結びつける重要な役割を果たしている。

血の循環は、心臓を起点として、全身の組織に酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する過程である。この過程は、動脈、静脈、毛細血管を通じて行われる。心臓は、右心房から右心室へ血液を送り出し、肺動脈を通じて肺へ送り出す。肺では、血液が酸素化され、肺静脈を通じて左心房へ戻る。左心房から左心室へ血液を送り出し、大動脈を通じて全身の組織へ送り出す。組織では、血液が酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する。回収された血液は、静脈を通じて右心房へ戻る。このように、血の循環は、心臓と肺と全身の組織とを結びつける重要な役割を果たしている。

血の循環の全図

血の循環は、心臓を起点として、全身の組織に酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する過程である。この過程は、動脈、静脈、毛細血管を通じて行われる。心臓は、右心房から右心室へ血液を送り出し、肺動脈を通じて肺へ送り出す。肺では、血液が酸素化され、肺静脈を通じて左心房へ戻る。左心房から左心室へ血液を送り出し、大動脈を通じて全身の組織へ送り出す。組織では、血液が酸素と栄養を供給し、老廃物を回収する。回収された血液は、静脈を通じて右心房へ戻る。このように、血の循環は、心臓と肺と全身の組織とを結びつける重要な役割を果たしている。

序 言

人口の老齢化とともに血栓症の病気のうちで占める比重が大になった。この傾向はさらに増加すると考えられる。血栓症に対処する方法としては予防と診断、治療が考えられる。血栓症の基礎疾患として動脈硬化があげられるが、このrisk factorを少なくすることは重要と考えられている。例えば喫煙、高血圧、糖尿病などは特に大きなrisk factorとされている。一方、血栓形成の予防としては血小板の抑制剤、凝固阻止剤（ワーファリンなど）が用いられるが、一度形成された血栓は溶解する以外に手段がない。

生体は凝血塊を自然に溶解することができる。したがって組織の破壊により起こる出血が、凝固により止血すると、この凝血塊は線溶により自然に溶解し、血管は再開通する。これは血管壁から放出されたアクチベーターにより、凝血塊の内外のプラスミノゲンが活性化されてプラスミンを生じ、これがフィブリンを溶かすのである。一方、動脈壁がアテローアなどで変化し、ここに血栓が生ずる場合はそれほどすぐに溶解しないことがある。血管壁からのアクチベーターの放出が少ないのみでなく、正常の血管壁のもつ多くの抗凝固作用が失われているからと考えられている。この抗凝固作用としては血管壁の陰性荷電、ヘパラン硫酸など抗トロンビン作用をもつもの、トロンボモジュリンなどがあげられる。また血小板抑制物質のPGI₂も血管壁から出される因子である。

このような血栓が重要な血管に発生し、短時間に溶解しない場合は、末梢の組織に重大な障害が起こる。心臓の冠動脈に起これば心筋梗塞で、脳の動脈に起これば脳梗塞である。こうなると何とか組織に障害の出ないほど短時間に血栓を溶解する必要がある。これが血栓溶解療法である。

1933年米国のTilletとGarnerは β -溶血性連鎖球菌の培養濾液が凝血塊を溶解することをみつけた。そしてこのなかに含まれる成分をストレプトキナーゼ(SK)と名づけた。

最初SKが直接フィブリンを溶解すると考えていたが、後にSKはプラスミンを活性化してプラスミンにすること、さらにこのプラスミンがフィブリンを分解することがわかった。その後の研究でさらにSKはプラスミノゲンやプラスミンとcomplexを作り、このcomplexがアクチベーターの作用をもつこともわかった。これはフィブリンを分解するので当然、血栓溶解剤として用いら

れるようになり、心筋梗塞、深部静脈血栓症の治療に用いられた。実際、欧米では現在でもこの療法は、これらの疾患の主要な治療法である。

しかしSKまたはcomplexはフィブリンに親和性がないので、SK療法の最中に血中のフィブリンノゲンが異常に低値になり、その結果、出血などの副作用が問題となるようになった。一方、尿中にあるウロキナーゼ(UK)が尿中より大量に採れるようになり、UKも血栓溶解療法剤として用いられた。しかしこれもフィブリン親和性がないということで、大量に用いた場合に出血などの副作用が起こってきた。

そこでフィブリンに親和性のあるアクチベーターとしてt-PAが開発された。これは、メラノーマ細胞などt-PAを多量に産生、放出する細胞の大量培養や、t-PAの遺伝子を種々のDNAに組み換えさせ、recombinantのt-PAを得ることにより可能となった。一方、UKはフィブリン親和性をもたないが、Gurewichらがその前駆物質の一本鎖UK (pro-UK) はフィブリン親和性があると報告したので、pro-UKも開発された。さらに、SKの欠点を補うとされるアシルSK (APSAC)はフィブリン親和性があり、血中半減期が非常に長いとして開発され、欧米では商品化されている。

昭和63年10月に第29回日本脈管学会総会が浜松で開催された際、会頭の阪口周吉浜松医科大学副学長と相談し、関連研究会として、「線溶療法研究会」を開くことにした。ここでは新しい線溶療法の展望を討論し、現在進行中の治験のデータをこの分野の第一人者に呈示していただき、議論していこうというものであった。さらに学会そのものにも、パネルとして高田が司会する「血栓溶解療法の効果と限界」というセッションがもうけられたので、ここに出席された方にもかかわっていただき、内容を一冊の本にまとめることにした。

特に将来の展望として、外科では東京医大の古川欽一教授、内科では京大・第三内科、河合忠一教授に特にお願いして、一章ずつを執筆いただいた。御多忙中、まことにありがたく感謝にたえない。また折角浜松で開催されるので、静岡県内で多くの治験を得られている県西部浜松医療センターの平山治雄先生と静岡赤十字病院の古田凱亮先生にも特にお願いして参加していただいた。いずれもこの分野の若く優秀な研究者なので、よい論文が期待される。

終わりにのぞみ、本出版の意義を理解して下さい、出版に同意して下さい
メジカルビュー社と、この会の成立に協力して下さい多くの企業に深甚の感
謝をささげるものである。

1989年6月

浜松医科大学第二生理
高田明和

序 言

1	血栓溶解の機序	高田明和・高田由美子	8
2	血栓溶解剤の生理化学	松尾 理	26
3	血栓溶解剤の薬理	植松俊彦・中島光好	42
4	血栓溶解の病理	居石克夫	52
5	心筋梗塞の血栓溶解療法		
	t-PA	木全心一	62
	pro-UK	神原啓文	72
	急性心筋梗塞における再灌流療法について	平山治雄	81
6	脈管血栓症の溶解療法		
	t-PA	石丸 新・古川欽一	86
	pro-UK	阪口周吉・森 尚哉	93
	追 補	古田眞亮ほか	102
7	脳梗塞の線溶療法 [pro-UK]	丸山征郎	110
8	血栓溶解療法の展望		
	急性心筋梗塞における血栓溶解療法	青山 武・河合忠一ほか	118
	内 科	延吉正清	129
	外 科	古川欽一	138

1 | 血栓溶解の機序

浜松医科大学第二生理学
教授 高田明和, 高田由美子

血栓溶解の機序を述べる前に、簡単に血栓形成について説明する。

血栓はフィブリンと血液の細胞成分が集積したものである。これが血管内に発生した場合は血栓であるが、出血部位に出現した場合は凝血塊となる。血栓形成の機序は本質的には両者で異なっているところはないが、血栓または凝血塊中の細胞成分の割合は両者で異なる。さらに血栓形成時の血流などによる影響もあるため、血栓形成の部位によっても組成が異なる。ここではまず血栓形成の全体像を述べ、次いでその各々の関与因子を血管内皮、血小板、凝固機構の順に説明する。

I 血栓形成の全体像

血液は正常の血管内皮細胞にかこまれた血管中では凝固することなく循環する。血管壁に異常があったり、内皮細胞が剥離したりすると血管内皮下組織が露出するが、ここに血小板が粘着する。血小板はコラーゲンと直接結合するが、同時に、フォンビルブラント因子(vWF)を介して結合する。血小板上でvWFが結合するレセプターは I_b とよばれる糖蛋白で、vWFの欠除しているか減少している場合をフォンビルブラント病、 I_b の欠除している場合をBernard-Soulier症候群といい、いずれも異常出血がみられる。また、血小板はコラーゲンにより活性化され膜上の糖蛋白の II_b と III_a が露出し、複合体を

形成する。これにフィブリンノゲンやvWFが結合し、これを介し、別の血小板の II_b 、 III_a が結合する。この状態を凝集という。

さらに活性化された血小板はプロスタグランジン系を活性化し、その結果トロンボキサン A_2 (TxA_2)を生成する。これは Ca^{++} を暗調小管系より移動させ、収縮蛋白が収縮する。この結果 α 顆粒、濃染顆粒から多くの物質(ADPなど)を放出する。

V 因子は血小板膜上に結合する。この上で組織より放出された組織因子(tissue factor: TF)や内因系凝固の活性化により生成された K_a により V の活性化、さらに III (プロトロンビン)の活性化が起こる。その結果、生成されたトロンビンはフィブリンノゲンをフィブリンにし、 III 因子を活性化して III_a とし、さらに V や III 因子を活性型 V_a や III_a にする。また、血小板を刺激して、ADPなどを放出させる。この過程を図1に示す。

II 血管内皮

血管内皮細胞は正常な状態では抗血栓性である。内皮細胞は損傷されなければ増殖したりはしない。しかし、細胞自体は盛んに代謝している。基底膜や細胞間質を構成するコラーゲン、フィブロネクチン、プロテオグリカン、vWFを基底膜側に分泌し、vWF、プラスミノゲンアクチベーター(PA)、プラスミノゲンアクチベーター

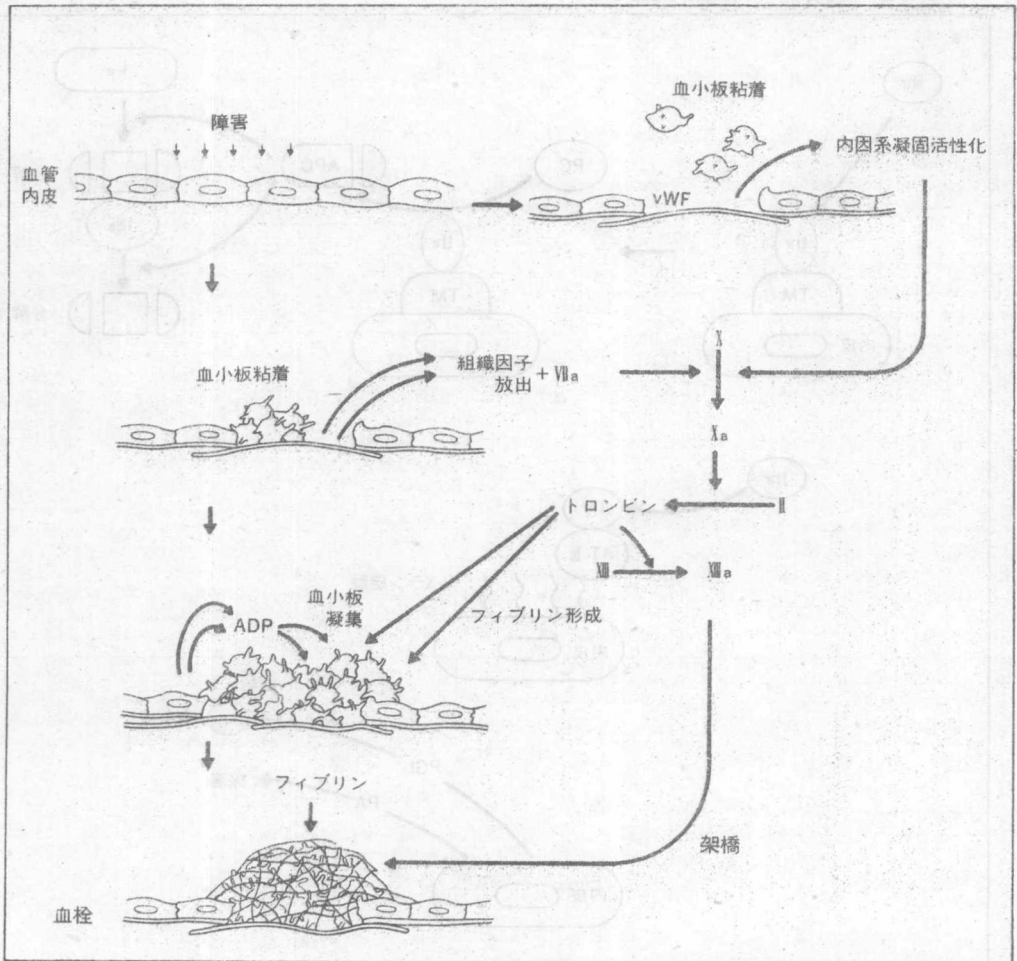
インヒビター (PAI), プロスタグランジン類を管腔側に放出する。

内皮細胞は血行力学的ストレス(血流の異常)がかかったり、損傷を受けたりすると増殖する。紫斑などは赤血球が内皮細胞の間隙を通り抜けて起こるが、一般に高分子は内皮細胞間隙を通ったり、transcytosisにより内皮下に移動する。transcytosisには3つの形がある。ひとつは内皮膜上のレセプターに高分子が結合し、endocytosisにより取り込まれ、内膜下側で放出される場合、次に内皮を直通するchannelを通り

抜ける場合、第3はレセプターを介さないendocytosisとexocytosisによる。

Atherosclerosis(粥状硬化)の成因には内皮細胞の代謝と透過性が密接に関与している。まず血管内皮細胞はリポ蛋白質リパーゼをもっているが、これは脂肪も分解し、血中の脂質濃度を低下させる。一方、膜上のプロテオグリカンには陰性荷電をもっているため、同じく陰性荷電をもつ血小板を反発して、血小板が内皮下に結合するのを阻止している。内皮細胞が剝離したり、薄くなったり、プロテオグリカンの産

図1 血栓形成のシエマ



生が減少すると血小板が内皮下に粘着する。さらに内皮細胞より放出されるPGI₂も血小板の粘着、凝集を阻止するが、これが減少しても血小板の粘着、凝集が起こる。この際、血小板から透過性因子、ライゾソーム酵素、血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor; PDGF) が放出され、平滑筋の増殖、移動が起こり、粥腫の形成を助長する。

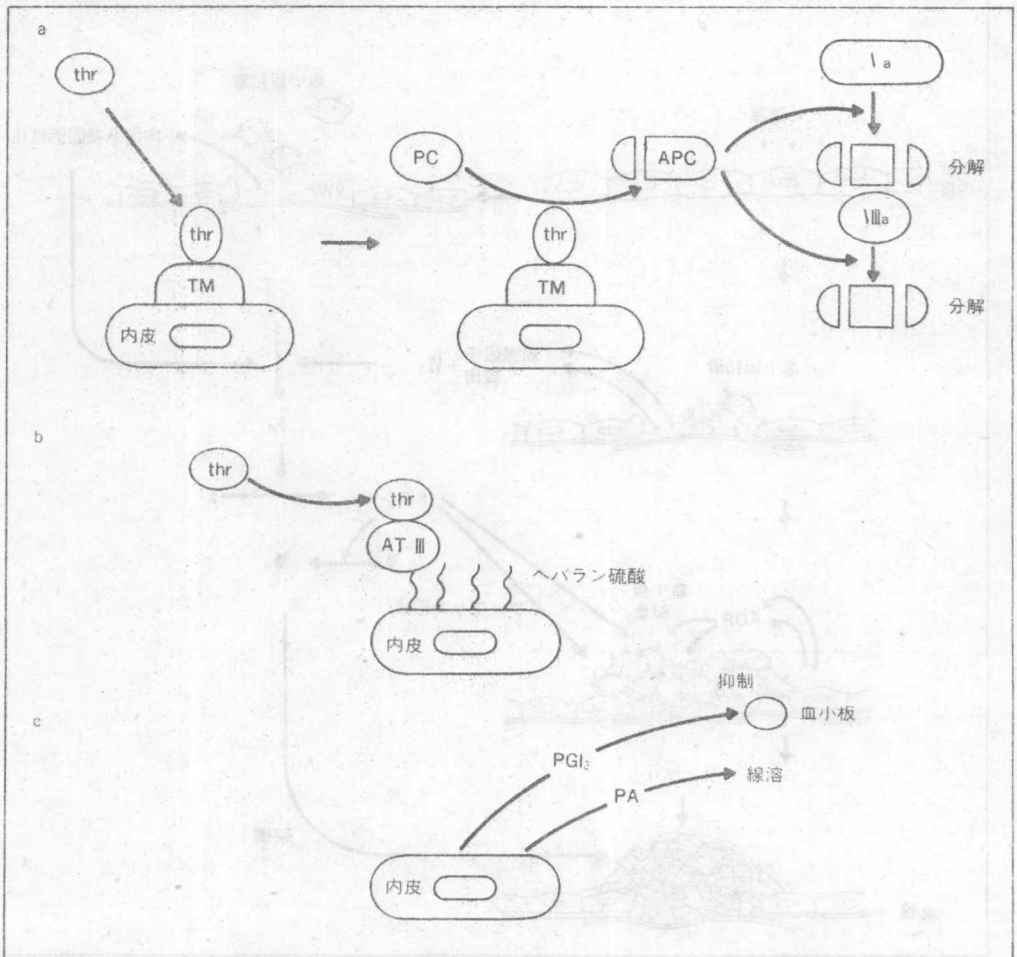
血小板の内皮下への粘着、凝集に重要な役割

を担っているものは血流である。血栓は血流が層流をなしているうちは大きくならない。例えば、血管の内皮細胞層を機械的に除去すると血小板は内皮下層に単層に粘着するが、大きな凝集塊は形成しない。しかし乱流のあるところ、例えば血管の分岐部や、アテロマの存在する部分では凝集塊が形成される。層流とずり応力は血球が血管壁に付着するのを阻止している。

次に正常血管壁の抗血栓性であるが、前述し

図2 内皮細胞の抗血栓性

- a : 内皮上のトロンボモジュリン(TM)にトロンビン(thr)が結合するとプロテインC(PC)を活性化する。APCはIa, IIIaを不活化する。
 b : 内皮上のヘパラン硫酸はAT IIIを即時型にして、thrを不活化する。
 c : PGI₂は血小板を抑制、PAは線溶を引き起こす。



た陰性荷電とPGI₂のはかトロンボモジュリンと血管壁のヘパラン硫酸の存在が重要である。トロンボモジュリンはウサギでは75,000くらいの蛋白で、これにトロンビンが結合するとトロンビンは大きく構造変化を起こし、フィブリノゲン-フィブリン変換能を失う。しかし、今度は血中のビタミンK依存性蛋白であるプロテインCを活性化して活性化プロテインC (APC)にする。APCはⅡ_a、Ⅷ_aを限定分解して凝固能を失わせる。この際、血中のもうひとつの因子プロテインSが促進因子として作用する。APCによるⅡの不活化にはCa⁺⁺、リン脂質が必要であるが、Ⅷの不活化には必要としないらしい。一方、内皮細胞壁のヘパラン硫酸はアンチトロンビンⅢ(AT Ⅲ)と結合してトロンビンを不活化する。さらに血中にPAが放出され、小血栓は溶解する。以上を図2に示す。

Ⅲ 血小板

血小板は切断された血管の断端に粘着し、粘着血小板がひろがっていくことから止血への関与が開始する。さらに、血小板よりの諸因子の放出、凝集塊の形成、凝固開始、フィブリン形成と進行して止血栓が完成する。血管内皮下層への粘着には血流速度が重要な意義をもつ。速い血流下(ずり速度が大)では血小板はコラゲンと結合できず、中間体としてvWFが必要となる。しかし、血流速度の低い部位ではフォンビルブランド病の患者でも血小板は内皮下に粘着できる。

一度内皮下に粘着すると凝集が起こる。凝集を起こさせる物質としてはトロンビン、ADP、アドレナリン、コラゲン、アラキドン酸などがある。これらが血小板膜上のレセプターと結合すると細胞内に種々の変化が起こり、微小管のmarginal bandの消失、顆粒の中心への移動、偽足の形成のほか蛋白のリン酸化などが起こる。これらの過程の多くはCa⁺⁺依存性である。

この結果起こる分泌過程に次の4つの経路が

考えられている。

- ①ホスホリパーゼA₂の活性化は膜のリン脂質からアラキドン酸を遊離させる。これはシクロオキシゲナーゼによりプロスタグランディンになる。最終的にはトロンボキサンA₂が生成されるが、これはCa⁺⁺を細胞内の暗調小管系より移動させ、その結果、収縮蛋白の収縮、顆粒の放出を引き起こす。
- ②ADPはアラキドン酸経路と関係なく、細胞質中のCa⁺⁺濃度を上昇させる。
- ③PAF(platelet activating factor)による。
- ④ホスホリパーゼCの活性化により diacylglycerol と inositol triphosphate が生成される。inositol triphosphate は細胞質中のCa⁺⁺濃度を高める。さらにこれらはプロテインキナーゼCを活性化させる。

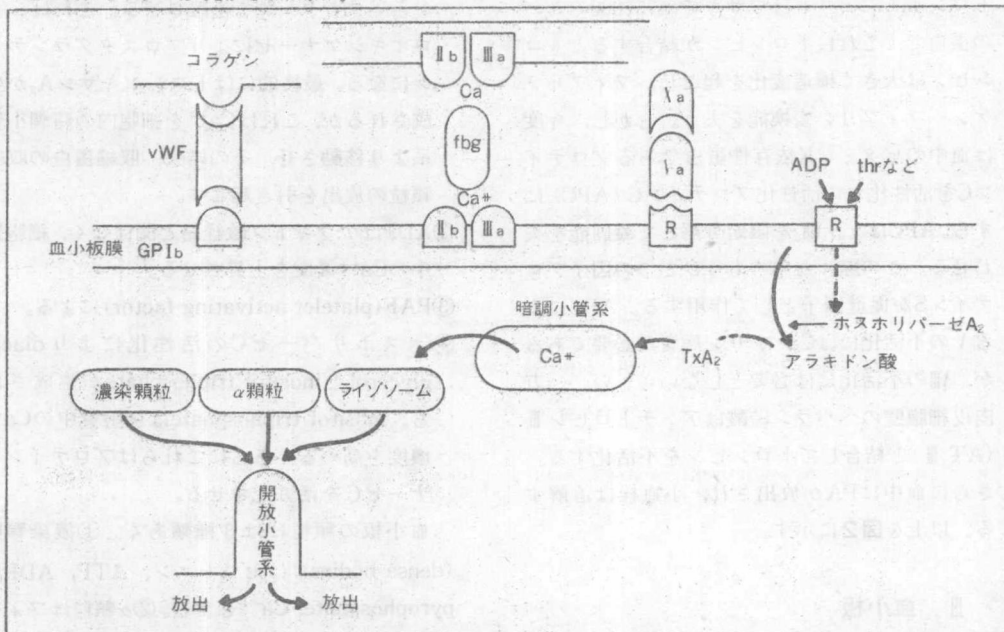
血小板の顆粒には3種類ある。①濃染顆粒(dense bodies)はセロトニン、ATP、ADP、pyrophosphate、Ca⁺⁺を含む。②α顆粒はフィブリノゲン、vWF、高分子キニノゲン、フィブロンectin、βTG、platelet factor 4、PDGFを含む。③ライゾソームは多くの水解酵素を含む。

膜の糖蛋白はレセプターとしても作用する。このうちⅡ_b・Ⅲ_a複合体はフィブリノゲンと結合し、血小板の凝集を引き起こす。Ⅰ_bはvWFと結合し、血小板の粘着に関与するがvWFはⅡ_b・Ⅲ_aとも結合する。注目すべき点は、血小板が活性化されると膜上にⅠ_bに対するレセプターが出現することである。この上でⅠ_bがプロトロンビンをトロンビンにすると考えられる。

血小板の抑制に重要な役割を担うものはcyclic AMP(cAMP)である。血管内皮から生成されるPGI₂が血小板上の膜に結合すると、cAMPの生成は増加する。また、プロスタグランディンのPGD₂はcAMPの生成を促進する。cAMPはCa⁺⁺/Mg⁺⁺依存性のATPaseを活性化し、細胞質中のCa⁺⁺のくみ出しを起こす。これにより細胞質中のCa⁺⁺濃度は減少し、血小板は粘着、放出などが抑制されるのである。これを図示する(図3, 4)。

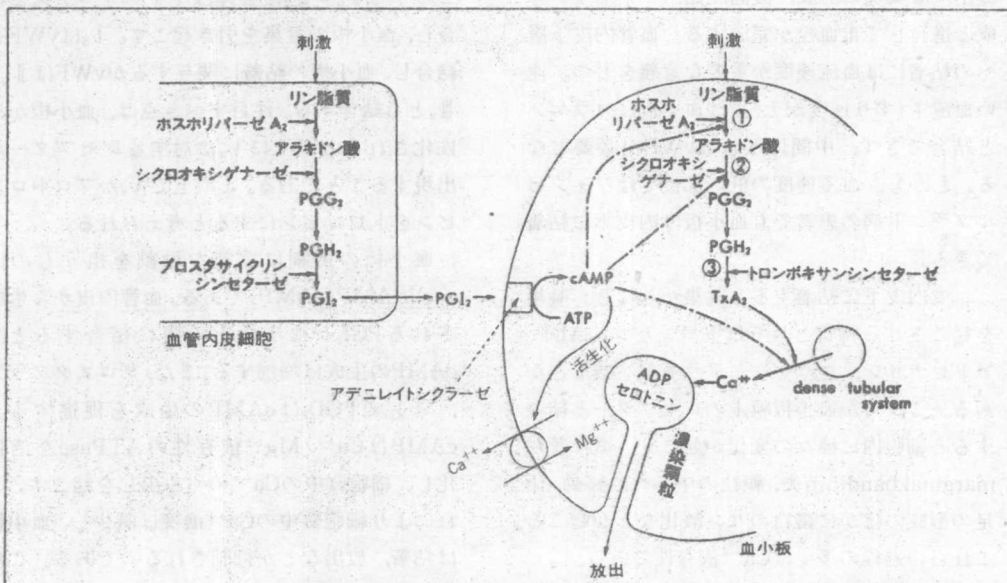
図3 血小板膜上のレセプターと放出機序

ADPなどがレセプター(R)と結合するとアラキドン酸経路を介して TxA_2 が生成され、 Ca^{++} の移動を起こす。収縮蛋白の活性化と顆粒の融合、開放小管系よりの放出が起こる。トロンビンのレセプターは Ib かもしれない。

図4 血管内皮からの PGI_2 の生成と血小板での TxA_2 の生成

——→はcAMPによる阻害部位。 $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 依存性AT Paseの活性化を矢印で示す。

- ①：リボモジュリンによる阻害。
- ②：アスピリン、インドメタシンによる阻害。
- ③：L8027、イミダゾールによる阻害。



IV 凝固

凝固に内因系と外因系が存在することはよく知られている。Ⅻ(ハーゲマン因子)は、陰性荷電をもつ粗面(カオリンやデキストラン硫酸が*in vitro*では用いられる。*in vivo*ではⅫを活性化する物質はいまだ不明である)に結合すると、活性化されⅫ_aとなる。Ⅻ_aはⅪとプレカリクレイン(PK)を限定分解して、Ⅺ_aとカリクレイン

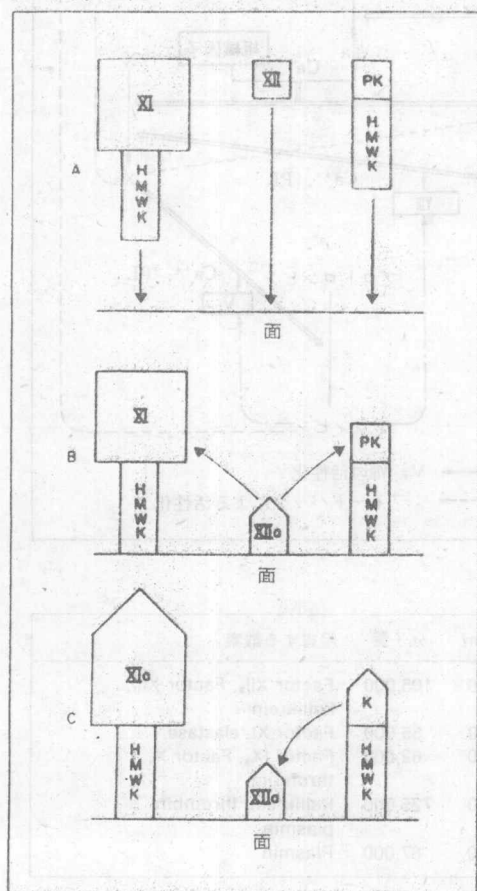
図5 Ⅻ因子の活性化

ⅫがⅫ_aになるとⅫ_aはⅪをⅪ_aにし、PKをカリクレインにする。カリクレインはⅫをさらにⅫ_aにする。

HMWK: 高分子キニノゲン

PK: プレカリクレイン

K: カリクレイン



(K)を生成する。ⅪもPKも高分子キニノゲン(HMWK)とcomplexをつくって存在し、HMWKも陰性荷電をもつ面と結合するため、Ⅻ_aは効率よくⅪ、PKを活性化することができ。さらにKはⅫをⅫ_aにし、全体の反応を促進する。一方、KはHMWKよりブラディキニンを遊離させるが、残った部分は陰性荷電面とより強く結合するようになる(図5)。

このようにして活性化されたⅫ_aはⅪを限定分解してⅪ_aとする。ⅪはⅡ(プロトロンビン)、Ⅶ、Ⅴ、プロテインC、SとともにビタミンK依存性蛋白である。これらの蛋白は生成後にN末端側のグルタミン酸がγ-carboxyl glutamic acid(Gla)になるが、この形成にビタミンKが必要になる。Ⅺ_aはⅧとリン脂質(血小板由来で、血小板の膜成分とされる)、Ca⁺⁺の存在下でⅤをⅤ_aにする。Ⅺ_a・Ⅷ・PL(リン脂質)をtenaseともよぶ。一方、外因系としては組織のトロンボプラスチン(組織因子;TF)が組織より放出され、これが血中のⅦとcomplexをつくり、ⅤをⅤ_aにする。TFは一本鎖のポリペプチドが非共有結合的にリン脂質と結合している。内因系と外因系は相互に関係しているが、Ⅻ_aとⅫ_aがⅦをⅦ_aにし、Ⅶ_aはⅨをⅨ_aにしている。Ⅶ_aによるⅨの活性化は重要視されている。それはⅨの欠損でも臨床的には無症状であるのにⅧの欠損は血友病として重篤な症状をもたらす。もしⅫ_aのみがⅨを活性化するとするとⅧの存在の重要性は説明がつかない。この相互作用を含めたcascadeは図6に示してある。

血液凝固因子は次のようなグループに分類できる。

- ①接触系の因子は陰性荷電面にaffinityをもつ。
- ②リン脂質と反応する因子はすべてGlaを必要とする。
- ③HMWK、Ⅷ、Ⅴは酵素活性をもたないが凝固因子の相互反応を促進させる。
- ④トロンビンはⅧ→Ⅷ_a、Ⅴ→Ⅴ_a、PC→APC、Ⅱ→prethrombin、Ⅲ→Ⅲ_a、フィブリノゲン→フィブリンの反応を触媒する。

れた3つのポリペプチドが、2つのS-S結合で結ばれている形をしている(図8)。トロンヒンは α 鎖のN末端のArg16-Gly17の間を切断し16個のペプチドを放出する。この放出されたペプチドをフィブリノペプチドA(FPA)という。

FPAの切断される前の α 鎖を $A\alpha$ 鎖といい、FPAの切断された後の α 鎖を α 鎖とよぶ。トロンヒンはさらに β 鎖のArg14-Gly15の間を切断し、フィブリノペプチドB(FPB)を放出する。 $B\beta$ 鎖からFPBの放出したものを β 鎖という(図

図7 トロンヒンのAT IIIまたはAT III+ヘパリンによる不活化

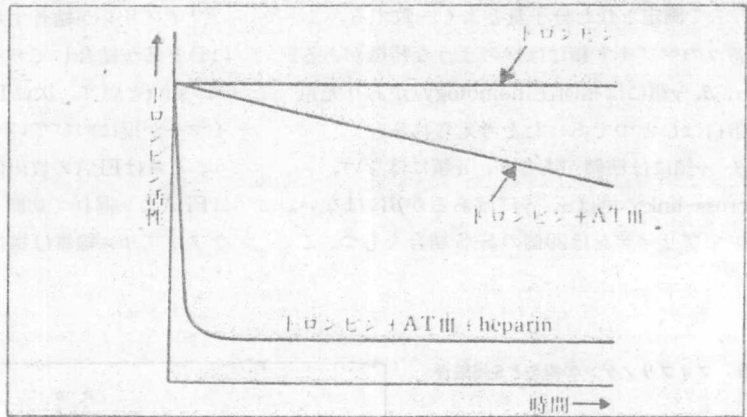


図8 フィブリノゲンの構造とトロンヒンの作用部位
A: フィブリノペプチドA
B: フィブリノペプチドB

