

フィブリンが溶解する機構が存在するが、治療のために PA が過剰に投与されるとこれらの制御機構が機能せず、血漿中で線溶活性が過剰発現しフィブリノーゲンが分解されることになる。

出血の他の原因として、血管穿刺部位等の止血血栓の溶解がある。生理的には止血血栓は溶解抵抗性で障害内皮の修復終了まで維持される機構があり、これには活性型 XIII 因子による $\alpha 2$ アンチプラスミン ($\alpha 2$ AP) の架橋等が関わりと考えられる。低フィブリノーゲン血症と異なり、止血血栓の溶解による出血は対処可能なケースがある。両者を区別して理解する必要がある。

3. 薬剤及び投与方法の工夫

血栓中のフィブリンのみを効率的に溶解するために、血栓局所における薬剤濃度を上げる様々な方策が試みられてきた。血栓局所へのカテーテルによる薬剤の選択的投与、フィブリンに高い親和性を有する特異的薬剤の開発等がこれにあたる。前者は既に一般的な治療法として確立されており、確定診断の為に緊急血管造影がルーチンに行われる本邦においては有用な方策である。血栓内へシャワー式に薬剤を投与できる多孔式カテーテル等、より安全で効率的な方法が開発されており、更なる進展が期待される。高フィブリン親和性薬剤としては tPA がその代表であり、全身性投与でも局所への集積が期待できる。重鎖の一部を改変することにより半減期を長くした改変 tPA⁸⁾ も臨床使用されている。脳梗塞例でより早期の確定診断が可能となり、初診医での投与が可能となればその特性は更に生かされると期待される。

4. 血栓溶解薬の種類と投与方法

個々の症例で、安全で効率的な血栓溶解のための薬容量を決定することは極めて難しい。実際には種々のプロトコールに沿い、治療経験から得られた安全域で使用されることが多い。ではその安全性にはどのような因子が関わるのであろうか。生体内では線溶活性は、 $\alpha 2$ AP と PAI-1 という生理的な阻害因子により調節されている。PAI-1

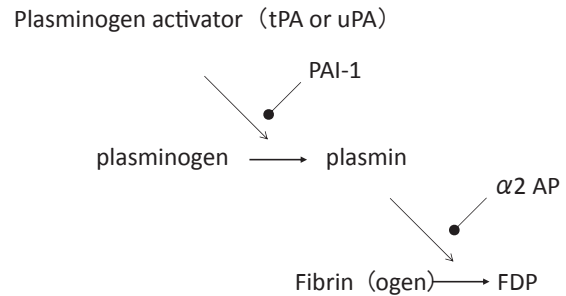


図1 線溶系カスケード

はメタボリック症候群等で血中濃度が上昇することから血栓症発症の危険因子として注目されている。しかし血中濃度が低く、線溶療法時の薬用量の PA 活性の発現に対する影響は小さいと考えられる。一方 $\alpha 2$ AP は血漿中濃度も高く、線溶療法により生じたプラスミンを速やかに不活性化することからその意味合いは大きい。プラスミン産生量が $\alpha 2$ AP 量を凌駕するとフィブリノーゲン分解により出血の危険性が高まるとされ、血漿中の $\alpha 2$ AP 残存活性が安全域を知る上で重要になる。一方、効率的な血栓溶解には血栓局所において $\alpha 2$ AP 量を上回るプラスミンの産生が必要である。そのためには血栓周囲の血漿中の $\alpha 2$ AP 活性の低下が必須であるという考え方もある。このように $\alpha 2$ AP は線溶療法時の PA の必要量及び安全量いずれにも関わることになる。

5. 何故脳梗塞の治療で出血するのか？

脳梗塞では線溶療法による再開通後の出血が問題となっている。梗塞による組織破壊は無論血管壁にもおこる。脆弱になった血管に高圧で血液が再還流すると血管壁が破綻し出血をきたすことになる。これには再環流に伴い発生する活性酸素等のフリーラジカルも関わりとされる。脳梗塞の場合は少量の出血でも重篤な症状発現につながるため、出血の可能性を予測することは線溶療法の効果の予測と共に極めて重要である。その指標の一つとして therapeutic time window と呼ばれる発症から治療開始までの許容期間がある。米国のガイドラインでは発症後 3 時間以内の投与が推奨さ

れており、本邦脳卒中学会の治療ガイドラインでも tPA 全身投与は3時間以内としている。出血あるいは神経細胞死には薬剤固有の機能も関わる。tPA は他の PA より脳出血の合併症が多い事実が動物実験や大規模臨床試験で示されており、tPA が組織破壊や神経細胞死を助長する事実が関わりとされる。ラジカルスカベンジャーとの併用や、フィブリン親和性を有さない他の薬剤やプラスミン製剤の使用が試みられている。

おわりに

安全で迅速な血栓溶解のための、薬剤の開発や投与方法の確立は永遠の課題である。プロトコール通りの血栓溶解療法が中心となるが、個々の病

態に応じた治療法が必要な症例もある。線溶療法の十分な知識を有し多様な病態に対応できる医師が増え、多くの患者さんが最良の血栓溶解療法を受けられることを期待する。

Disclosure of Conflict of Interests

The authors indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 内山慎一郎：ふたたび脚光を浴びる血栓溶解薬。医学のあゆみ State of Arts Ver.3：605-609, 2005
- 2) 浦野哲盟：線溶療法。日本血栓止血学会誌 17(6)：676-681, 2006
- 3) 棚橋紀夫：組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 静注による血栓溶解療法—現状と将来展望。BRAIN and NERVE 61(1)：41-52, 2009