



Title	下肢動脈の長区域閉塞に対する迅速超大量ウロキナーゼ投与法について
Author(s)	佐藤, 守男; 寺田, 正樹; 光実, 淳 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(8), p. 1001-1006
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15250
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

下肢動脈の長区域閉塞に対する迅速超大量 ウロキナーゼ投与法について

和歌山県立医科大学放射線医学教室

佐藤 守男	寺田 正樹	光実 淳	諫訪 和宏
吉川 明輝	岸 和史	白井信太郎	前田 美保
塩山 靖和	津田 正洋	野村 尚三	前田 親彦
川端 衛	三島 隆生	山田 龍作	

（昭和61年1月23日受付）

（昭和61年2月26日最終原稿受付）

Short Term Intraarterial Infusion with Ultrahigh-Dose Urokinase in Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease

Morio Sato, Masaki Terada, Kiyoshi Mitsuzane, Kazuhiro Suwa, Akiteru Yoshikawa,
Kazushi Kishi, Shintaro Shirai, Miho Maeda, Yasukazu Shioyama,
Masahiro Tsuda, Syozo Nomura, Chikahiko Maeda, Mamoru Kawabata,
Takao Mishima and Ryusaku Yamada

Department of Radiology, Wakayama Medical College

Research Cord No. : 508.4

Key Words : Arterial occlusion, Urokinase, Fibrinolytic
therapy, Atherosclerosis, Interventional radiology

Seven patients with peripheral arterial occlusion (lengths: 3, 8, 10, 11, 14, 17 and 20 cm) underwent short-term intraarterial infusion with ultrahigh-dose urokinase. Urokinase was administered through a 5 French catheter embedded into occlusive segment of the artery at a rate of 10,000 IU/min. The total volume of Urokinase used, per patient, was between 120,000 and 1,210,000 IU. Recanalization of the occluded segment was successful in each case. Percutaneous transluminal angioplasty with a Grüntzig balloon catheter was additionally carried out for four patients to dilate the residual stenosis. The treatment lasted minimally 12 and maximally 121 minutes.

Treatment time was significantly reduced by short-term intraarterial infusion with high-dose urokinase through the catheter, deeply embedded in the clot, which infusion rate was more than twice as that of McNamara and Fischer.

Our method brought us not only rapid recanalization and higher incidence of total clot lysis, but also minimized adverse reactions and complications, which frequently occurred during long-term indwelling of catheters in standard fibrinolytic regimen.

はじめに

下肢動脈閉塞病変に対する線容量法の代表的なものとして Dotter ら¹⁾の low dose streptokinase 法、McNamara ら²⁾の high dose urokinase 法が

ある。

これら投与法はいずれも血管カテーテルを動脈内に長時間留置するため、合併症、副作用がしばしば問題となる。今回、著者らは、McNamara ら

の量を上回る超大量のウロキナーゼを、閉塞部内に挿入した血管カテーテルを順次移動させ、短時間で投与する方法を試み、有用な知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は下肢動脈閉塞7例である。虚血症状発現後本療法までの期間は、3日以内(3例)、2週間、1ヶ月、3ヶ月、2年後、各1例で、閉塞部長は、3cm、8cm、10cm、11cm、14cm、17cm、20cmである。投与方法(Fig. 1)は、まず血管造影にて閉塞部を確認する。閉塞部へは動脈血流と順向性にカテーテルを進める。例えば腸骨動脈閉塞の場合には、対側の大腸動脈からあるいは上腕動脈からアプローチする。閉塞部内にガイドワイヤーとしてスーパーセレクター³⁾(®東レ)を進め、次いで血管カテーテル(先端45F、手元部5F® cook)を挿入する。血管閉塞部内にカテーテルを進めるため、ウェッジインジェクションとなる。すなわちカテーテルを通じて血液の逆流をみないが生理食塩水(生食)の圧入が可能な状態となる。その状態で1万単位/kgの大量のウロキナーゼを一応の目安とし生食300~500mlに溶解し1万単位/分の速度で注入を行なう。注入途中でカテーテル局所の血栓が溶解すればさらにカテーテルを閉塞部末梢に進め、同様のウロキナーゼ注入を続行する。順次カテーテルを進め、動脈閉塞部の全再開通を目的とした。

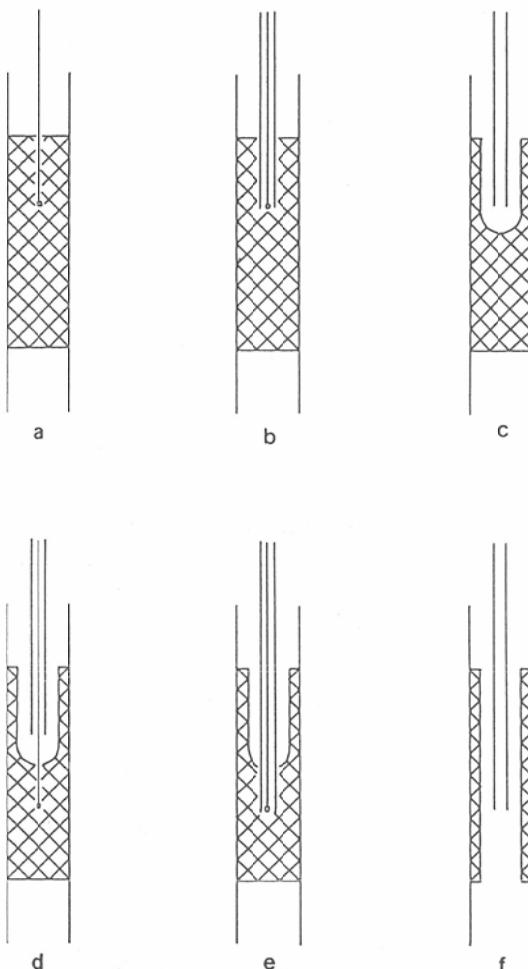
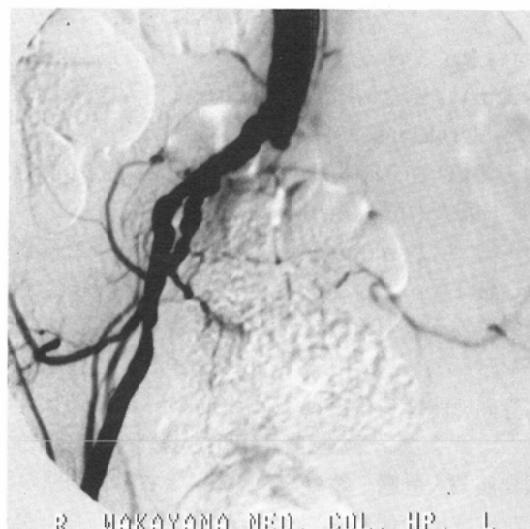


Fig. 1 Procedure of urokinase administration.

Table 1 Results of Ultrahigh-Dose Resimen in 7 Patients.

Case	Cause	Site	Length(cm)	Recanalization	Urokinase	Complication
1	Acute thrombosis	external iliac a.	3	Yes	240,000 IU in 24 min	None
2	Acute thrombosis	external iliac a.	8	Yes	400,000 IU in 40 min	None
3	Acute thrombosis	external iliac a.	11	Yes	840,000 IU in 84 min	None
4	Atherosclerosis 2weeks	femoral a.	20	Yes	120,000 IU in 12 min	None
5	Atherosclerosis 1month	iliac a.	17	Yes	1210,000 IU in 121 min	Low grade fever
6	Atherosclerosis 3months	iliac a.	14	Yes	600,000 IU in 60 min	None
7	Atherosclerosis 2years	femoral a.	10	Yes	420,000 IU in 42 min	None



2a



2b



2c

Fig. 2 A 61-year-old man complained of intermittent claudication for one month.

- Pelvic angiography reveals a 17cm-long obstruction of the left iliac artery. The patient was injected with urokinase at a rate of 10,000IU/min by a catheter embedded in the obstructed common iliac artery for 61 minutes for a total of 610,000IU.
- Immediately after treatment, pelvic angiography shows complete recanalization of the common and internal iliac arteries. The external iliac artery wasn't satisfactorily recanalized.
- To treat the external iliac artery, we embedded the catheter into its a obstruction and again injected urokinase at the same rate for 50 minutes for total of 500,000IU. The angiography shows complete recanalization of the external iliac artery.

結 果

本療法の結果はTable 1に示す如くである。下肢動脈閉塞(平均閉塞部長11.9cm)7例全例に、本療法後閉塞部の再開通をみた。Urokinaseの平均総量は、54万単位(最高121万単位)注入時間は平均約54分であった。7例中4例に本療法後、Grüntzigのバルーンカテーテル⁴⁾にて、percutaneous transluminal angioplasty(PTA)を行なった。合併症、副作用は軽度微熱をみた症例5を除き認めなかつた。

症例1. 56歳、男性。左腸骨動脈閉塞症例No.5(Fig. 2)

血管造影にて左総腸骨動脈は腹部大動脈分岐直後より閉塞し(Fig. 2a)約17cm末梢で側副血行路を介して左大腿動脈が造影された。対側よりアプローチし、血管カテーテルを閉塞部内に挿入し、本療法を行なつた。注入途中で動脈閉塞部の一部再開通をみ(Fig. 2b)、カテーテルをさらに閉塞部

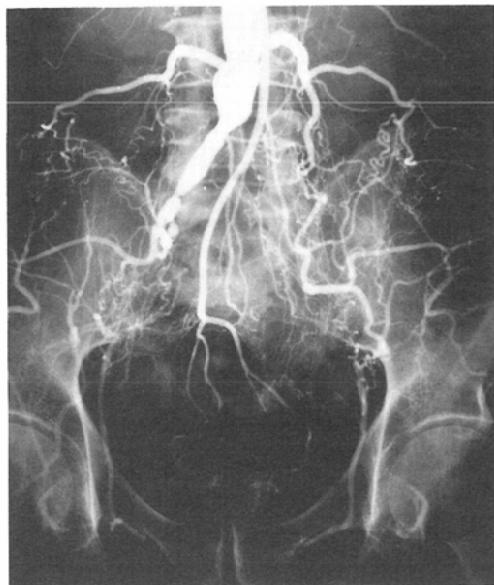
末梢に進め、本療法を継続して行なつた。注入終了後左腸骨動脈の再開通をみた(Fig. 2c)。ウロキナーゼ注入総量は121万単位、注入時間は約121分であった。

症例2. 66歳、男性。両側腸骨動脈閉塞症例No.6(Fig. 3)

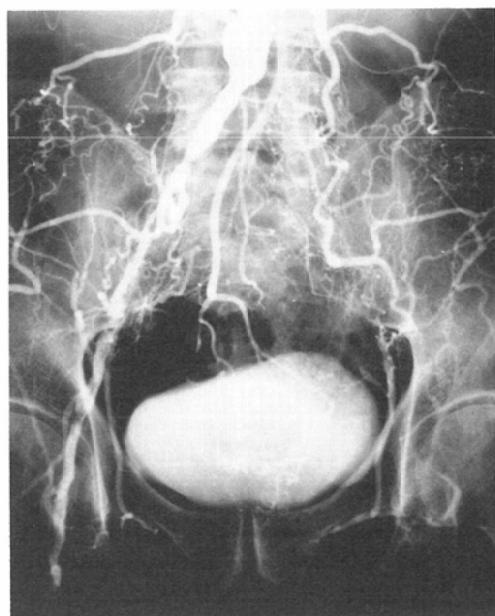
血管造影にて両側腸骨動脈の閉塞を認めたが(Fig. 3a)、右肢の虚血症状が強かつたため、右腸骨動脈の再開通を試みた。左上腕動脈よりアプローチし、血管カテーテルを閉塞部内(閉塞部長約14cm)に挿入し、ウロキナーゼ注入を行なつた(注入総量は60万単位、注入時間は約60分)。注入終了後右腸骨動脈の再開通をみた(Fig. 3b)。

症例3. 77歳、男性。大腿動脈閉塞症例No.7(Fig. 4)

2年前より右側下腿痛による間歇性跛行があつたが2カ月前よりその程度が増悪する。血管造影にて右大腿動脈に約10cmの閉塞を認め、血管カ



3a



3b

Fig. 3 A 66-year-old man complained of pain of the right thigh when walking for 3 months.

a. Pelvic angiography reveals long obstructions in the both iliac arteries. The patient was injected with urokinase at a rate of 10,000IU/min by a catheter embedded in the right iliac artery for 60 minutes for a total of 600,000IU.

b. After treatment, pelvic angiography shows complete recanalization of the right external iliac artery.

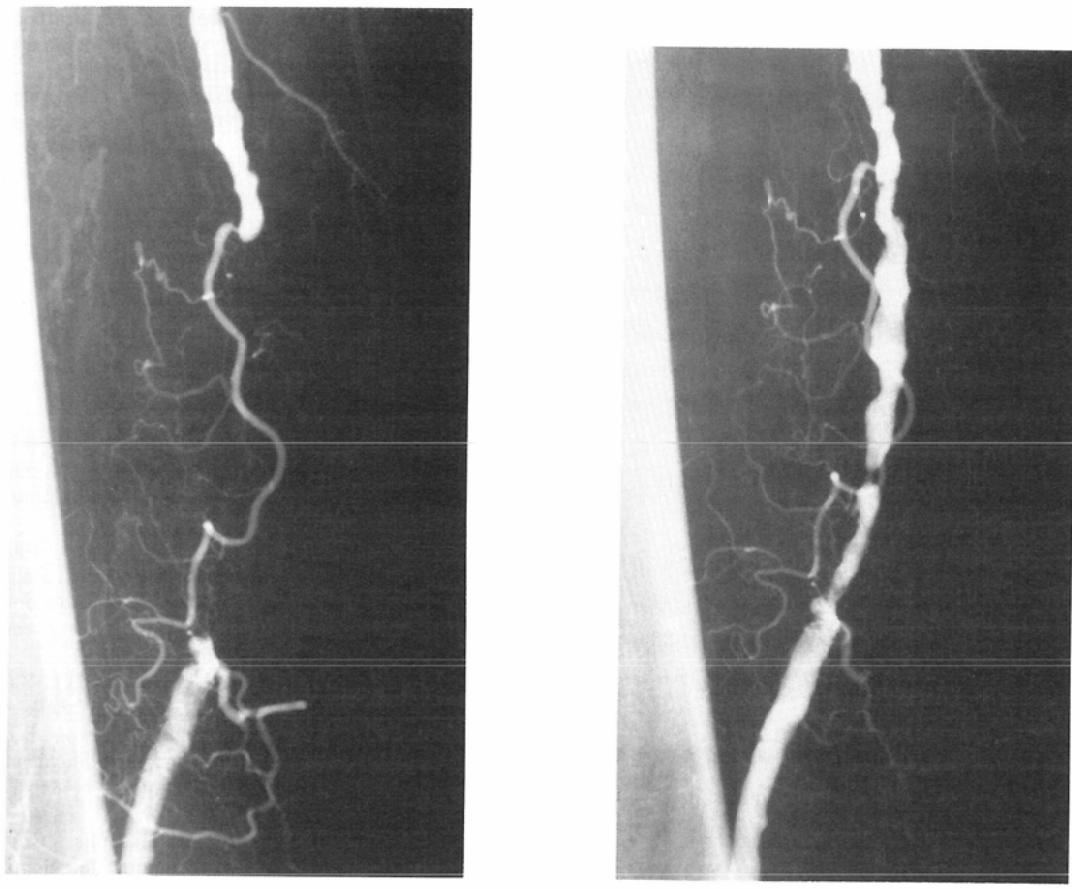


Fig. 4 A 77-year-old man complained of intermittent claudication for 2 years.

- Femoral angiography reveals a 10cm-long obstruction. The patient was injected with urokinase by a catheter embedded in obstruction for 42 minutes for a total of 420,000IU.
- After treatment, femoral angiography complete recanalization of right femoral artery.

テーテルを閉塞部内に挿入しウロキナーゼ注入を行なった（注入総量42万単位、注入時間約42分）。本療法後大腿動脈の再開通をみた(Fig. 4b)。再開通後、残存する狭窄部にPTAを行なった。

考 察

下肢動脈閉塞に対する線溶療法は、薬物の種類（ストレプトキナーゼあるいはウロキナーゼ）、量、投与時間、投与法等の因子により種々の報告があり、いまだ確立されたものとはいえない。新たな線溶療法は治療効果、安全性、患者に対する侵襲のいずれもが優れていることが望ましい。従来の下肢動脈閉塞に対する線溶療法は、ストレプトキナーゼを用いるものが主でDotter ら¹⁾が最初に報告

し、Katzen ら⁵⁾の追試の報告を見るにいたり米国を中心応用されるに至った^{6)~11)}。その治療成績をみると各々17例中9例¹⁾、12例中11例⁵⁾に血栓溶解をみたとしている。最近ではLammer ら¹²⁾が直接閉塞部血栓内にストレプトキナーゼを注入することにより投与時間の短縮をみたと報告している。一方、ウロキナーゼを用いるものは、McNamara ら²⁾によるhigh dose urokinase法があり、下肢動脈閉塞例の75%に虚血症状の改善をみたとしている。本邦では抗原性の問題でストレプトキナーゼの投与は認められておらずウロキナーゼを線溶物質として用いることが一般的である。今回、著者らの投与法でも7例全例に血栓の溶解、虚血症

状の改善が得られ治療効果は上述の方法に劣らないものと考えられる。

従来の線溶療法で最も問題となるのは注入時間が長いために生じる副作用、合併症である。low dose streptokinase 法の注入時間は平均2.5~71時間^{1)5)~12)}、high dose urokinase 法では平均18時間²⁾である。これら長時間投与中に出血、カテーテル周囲血栓形成等の合併症^{5)~11)}を認める場合があり、線溶療法中は集中治療室での管理が必要²⁾⁵⁾とされている。今回、著者らの投与時間は平均54分であった。投与時間が短いため、副作用合併症はほぼ皆無で集中治療室での管理を必要としない。

他法に比べ注入時間を短縮し得た主な理由はまず閉塞部内に、カテーテルを挿入したこと、次いでカテーテルを通じて McNamara らの単位時間(分)あたり2.5倍の超大量のウロキナーゼ注入を行い、部分的な局所血栓溶解後、さらに閉塞部内末梢にカテーテルを進め、順次超大量ウロキナーゼ注入を行なったことに依る。

なお、線溶療法後、閉塞部の再開通をみても狭窄病変の残存する場合があり、Grüntzig バルーンカテーテルに依る PTA の併用が有用である。本法は従来の線溶療法と比べて迅速に PTA を施行しうる。

安全性について述べると本療法のウロキナーゼ総量は平均54万単位である。冠状動脈閉塞に対する線溶療法の報告^{13)~15)}をみると総投与量についてはほぼ同量であり、これら投与量による副作用、合併症の報告はほぼ皆無である。著者らの下肢動脈閉塞に対する経験でも特記すべき副作用、合併症を経験せず本法はほぼ安全な治療法と考えられる。

ただ Lammer らの報告¹²⁾を除き、線溶療法の成功例は本療法での例を含め虚血症状発症後早期(3ヵ月以内)の例が多い。長期例についての本療法の有用性の検討は今後の課題である。

文 献

- 1) Dotter, C.T., Rosch, J. and Seaman, A.J.: Selective clot lysis with low-dose streptokinase. Radiology, 111: 31~37, 1974
- 2) McNamara, T.O. and Fischer, J.R.: Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: Improved results using high-dose urokinase. A.J.R., 144: 769~775, 1985
- 3) 山田龍作, 工藤弘明, 奥山和夫, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 伊丹道真, 小林伸行, 水口和夫, 山口真司, 小野山靖人: われわれが考案したスーパー・セレクターワイアの各種血管カテーテル術への応用。脈管学, 21: 55~102, 1981
- 4) Grüntzig, A. and Hopff, H.: Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. Modifikation der Dotter-Technik Dtsch. Med. Wochenschr, 99: 2502~2505, 1974
- 5) Katzen, B.T. and Breda, A.: Low dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. A.J.R., 136: 1171~1178, 1981
- 6) Totty, W.G., Gilula, L.A., McCollan, B.L., Ahmed, P. and Sherman, L.: Low dose intravascular fibrinolytic therapy. Radiology, 143: 59~69, 1982
- 7) Becker, C.J., Rabe, F.E., Ricchmond, B.D., Holden, R.W., Yune, H.Y., Dilley, R.S., Bang, N.U., Glover, J.L. and Klatte, E.C.: Low-dose fibrinolytic therapy: Results and new concepts. Radiology, 148: 663~670, 1983
- 8) Mori, K.W., Bookstein, J.J., Heeney, D.J., Bardin, J.A., Doonelly, K.J., Rhodes, G.A., Dilkley, R.B., Warmath, M.A. and Bernstein, E.J.: Selective streptokinase infusion: Clinical and laboratory correlates. Radiology, 148: 677~682, 1983
- 9) Grossman, N.A. and Athanasoulis, C.A.: Problems associated with regional infusion of streptokinase. Appl. Radiol., 6: 33~36, 1983
- 10) Eskridge, J.M., Becker, G.J. and Rabe, F.E.: Catheter-related thrombosis and fibrinolytic therapy. Radiology, 149: 429~432, 1983
- 11) Rabe, F.E., Becker, G.J., Richmond, B.D., Yune, H.Y., Holden, R.W., Dilkley, R.S. and Klatte, E.C.: Contrast extravasation through dacron grafts: A sequela of low-dose streptokinase therapy. A.J.R., 138: 917~920, 1982
- 12) Lammer, J., Pilger, E., Justich, E., Neumayer, K. and Schreyer, H.: Fibrinolysis in chronic arteriosclerotic occlusions: Intrathrombolytic injections of streptokinase. Radiology, 157: 45~50, 1985
- 13) Rentrop, P., Blanke, H., Karsch, K.R., Keiser, H., Kostering, H. and Leitz, K.: Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. Circulation, 63: 307~317, 1981
- 14) 梶原長雄, 上松頼勝男, 小笠原芳宏, 鈴木秀夫, 楠本保: 心筋梗塞。総合臨床, 34: 2333~2338, 1985
- 15) 延吉正清: PTCR と PTCA(1): 冠動脈血栓溶解療法。Medicina, 22: 130~138, 1985