

実験的循環停止後 DIC に対する 治療薬剤の検討

川崎医科大学 救急医学

田中 茂, 武元良整
中村義博, 小浜啓次

(昭和59年11月29日受付)

Studies on the Effects of Primary Therapy for DIC Following Circulatory Arrest

Shigeru Tanaka, Yoshinobu Takemoto,
Yoshihiro Nakamura and Akitsugu Kohama

Department of Emergency Medicine
Kawasaki Medical School

(Accepted on November 29, 1984)

循環停止蘇生後に発生する DIC の早期治療効果をヘパリン, FOY そして FUT-175 を用いて蘇生後 300 分まで比較した。検査項目は血小板数, PT, APTT, フィブリノゲン, AT-III そして FDP である。

ヘパリン群では血小板数と AT-III 値のみ改善された。FOY 群は PT, APTT に影響を与えずに血小板数, AT-III 値が改善し, FDP の増加を抑制した。FUT-175 群は APTT を延長させるが血小板数, AT-III 値そして FDP 値が改善された。

以上のことから循環停止蘇生後の DIC に対しては蘇生直後からの早期治療が重要であり, 治療薬剤の効果を検査項目の改善度から判定すると FOY, FUT-175 そしてヘパリンの順であった。

Comparative studies of early treatment for DIC were carried out on three groups of dogs during 300 minutes from the recovery of circulatory arrest: a heparinized group, a FOY (gabexate mesilate) group and a FUT-175 (Nafamstat mesilate) group. The parameters employed were platelet count, prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), fibrinogen, antithrombin-III (AT-III) and fibrin degradation product (FDP).

In the heparinized group, there was more improvement in the platelet count and the level of AT-3 than in the control group, but the FDP levels were the same as those in the control group. PT and APTT remained within normal limits in the FOY group and no decrease was observed in either platelet count or AT-III levels. In addition, FDP levels were kept within normal limits. In the FUT-175

group, prolongation of APTT, no declination in the platelet count and AT-III levels, and normal levels of FDP were observed.

The results of these experiments indicate the importance of early treatment for DIC. Judging from the parameters, better results were obtained in the FOY and FUT-175 group than in the heparinized group.

Key Words ① Circulatory arrest ② Disseminated intravascular coagulation
③ Anticoagulant therapy

はじめに

Disseminated intravascular coagulation (DIC) はそれ自体、疾患ではないが、重症患者によくみられる病態である。救急領域では DIC の原因疾患として感染症、shock、熱傷などの頻度が高いが、心停止蘇生後に発生する DIC もみのがすことはできない。¹⁾

DIC の治療には heparin が有効であることは明白であるが、ヘパリンによって凝固時間延長のための出血傾向の管理も容易ではない。そこで最近では凝固時間に影響を与えず、アンチトロンビン III を介さずに作用する Gabexate mesilate (FOY®)²⁾ が DIC 治療薬としてよく使用されている。さらに藤井らが開発した蛋白分解酵素阻害剤(Nafamstat mesilate, FUT-175) で補体系、カリクレイン、トロンビンなどを強力に阻害するものも見いだされてきている。⁶⁾

以上の DIC 治療薬の有効性を比較するため、犬に実験的循環停止をつくり、蘇生後に発生する DIC²⁾ に対する初期治療の効果を検討した。

方 法

雑種成犬を 5 群に分けた。循環停止を作製せず、麻酔のみで様子を観察したものを anesthesia only 群 (n=4) とした。次に循環停止を 8 分間作製し、その後直ちに血流を再開し、蘇生させ血圧の維持と代謝性アシドーシスの補正のみを行った群をコントロール群 (n=6) とした。実験方法は既報²⁾ のごとく行い、それぞれの群をヘパリン群 (n=7)、FOY 群 (n=7)、FUT-175 群 (n=5) とした。

薬剤投与は蘇生直後から 300 分間持続投与した。投与量はヘパリン 20u/kg/hour, FOY 2 mg/kg/hour, FUT-175 0.36 mg/kg/hour とした。

検討項目は血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン、血清 FDP、antithrombin III (AT-III) である。FOY 群と FUT-175 群では FM テスト³⁾ を行った。各項目の測定は既報²⁾ のごとくである。

結 果

Table 1. Tests for coagulation in experimental circulatory arrest during 300 minutes in dogs (Anesthesia only group, n=4).

	Preischemia	120	300 (min)
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	15.8 \pm 4.0	16.3 \pm 3.6	16.2 \pm 4.1
PT (sec)	7.4 \pm 0.4	7.7 \pm 0.6	7.9 \pm 0.8
APTT (sec)	16.4 \pm 0.6	16.1 \pm 1.0	15.3 \pm 0.4
Fibrinogen (mg/dl)	349 \pm 32	352 \pm 35	329 \pm 30
AT-III (%)	100	98.7 \pm 8.0	98.3 \pm 7.8
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0

mean \pm SD

Table 1に anesthesia only 群の成績を示す。阻血前、蘇生後120分、300分の3回の測定ではいずれも差はみられない。

Table 2にコントロール群の成績を示す。コントロール群では蘇生10分後から AT-III が減少し、フィブリノゲン値は蘇生60分後から減少がはじまる。血小板減少と FDP

Table 2. Tests for coagulation in experimental circulatory arrest during 300 minutes in dogs (control group, n=6).

	Preischemia	10	60	120	180	240	300 (min)
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	14.8 \pm 2.4	15.8 \pm 2.0	12.8 \pm 2.4	12.4 \pm 2.8	9.8 \pm 2.8	9.2 \pm 2.0	6.6 \pm 1.8
PT (sec)	8.2 \pm 0.6	8.8 \pm 0.6	10.3 \pm 0.4	9.5 \pm 0.4	10.4 \pm 0.4	11.5 \pm 1.0	0.6 \pm 0.4
APTT (sec)	15.9 \pm 1.0	21.1 \pm 3.2	20.5 \pm 2.6	20.1 \pm 2.4	22.1 \pm 2.6	23.3 \pm 4.6	20.9 \pm 1.6
Fibrinogen (mg/dl)	354 \pm 50	260 \pm 78	166 \pm 50	242 \pm 71	224 \pm 100	184 \pm 92	172 \pm 92
AT-III (%)	100	58.6 \pm 6.0	66.2 \pm 8.0	65.8 \pm 10.0	60.2 \pm 14.0	42.7 \pm 10.0	32.6 \pm 6.0
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	2.5 \pm 0	5.0 \pm 2.5	6.0 \pm 2.5	7.5 \pm 2.5	8.7 \pm 2.0	10.0 \pm 2.6	16.6 \pm 6.6

mean \pm SD**Table 3.** A comparison of three kinds of anticoagulant therapy on DIC following circulatory arrest in dogs.

		(n)	Preischemia	10	60	120	180	240	300 (min)	P value*
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	heparin	(7)	11.6 \pm 5.7	11.0 \pm 6.0	10.9 \pm 4.8	11.5 \pm 5.2	11.6 \pm 4.4	13.2 \pm 4.2	14.0 \pm 5.3	<0.01
	FOY	(7)	13.8 \pm 4.6	13.5 \pm 6.2	17.0 \pm 7.3	16.5 \pm 6.8	18.6 \pm 8.5	19.4 \pm 7.9	23.5 \pm 11.0	<0.01
	FUT-175	(5)	9.8 \pm 1.8	11.9 \pm 5.0	11.1 \pm 4.3	11.2 \pm 4.1	13.2 \pm 3.1	15.5 \pm 3.9	18.9 \pm 6.8	<0.001
PT (sec)	heparin	(7)	6.4 \pm 0.6	6.8 \pm 0.8	7.4 \pm 2.4	8.4 \pm 3.6	8.3 \pm 4.0	7.8 \pm 3.3	8.5 \pm 4.8	NS
	FOY	(7)	5.8 \pm 0.4	6.3 \pm 1.2	6.1 \pm 0.5	6.4 \pm 0.6	6.5 \pm 0.7	6.6 \pm 0.9	6.6 \pm 0.9	<0.001
	FUT-175	(5)	5.5 \pm 4.3	6.7 \pm 1.8	6.5 \pm 1.1	7.0 \pm 1.2	7.3 \pm 1.8	7.8 \pm 2.0	8.8 \pm 2.2	NS
APTT (sec)	heparin	(7)	13.1 \pm 2.3	18.9 \pm 5.9	18.3 \pm 5.3	20.2 \pm 6.9	21.2 \pm 15.1	18.5 \pm 8.4	22.9 \pm 18.3	NS
	FOY	(7)	11.4 \pm 0.9	13.7 \pm 2.4	12.7 \pm 1.1	13.7 \pm 2.2	13.6 \pm 2.0	13.6 \pm 1.5	12.9 \pm 1.0	<0.001
	FUT-175	(5)	12.0 \pm 1.9	15.8 \pm 6.3	18.6 \pm 6.7	20.9 \pm 8.5	20.0 \pm 9.0	21.0 \pm 9.6	26.7 \pm 5.6	<0.05
Fibrinogen (mg/dl)	heparin	(7)	342 \pm 160	311 \pm 160	314 \pm 237	322 \pm 262	320 \pm 242	302 \pm 228	316 \pm 269	NS
	FOY	(7)	363 \pm 159	266 \pm 170	260 \pm 137	289 \pm 150	284 \pm 145	279 \pm 154	291 \pm 162	NS
	FUT-175	(5)	408 \pm 139	277 \pm 199	313 \pm 118	289 \pm 89	288 \pm 100	278 \pm 94	226 \pm 102	NS
AT-III (%)	heparin	(7)	100	93.1 \pm 4.6	77.8 \pm 47.0	86.0 \pm 36.0	75.0 \pm 43.0	66.0 \pm 31.0	85.0 \pm 49.0	<0.05
	FOY	(7)	100	96.6 \pm 22.5	87.9 \pm 15.0	87.1 \pm 17.2	93.4 \pm 18.5	97.0 \pm 12.1	97.3 \pm 11.7	<0.001
	FUT-175	(5)	100	71.0 \pm 16.8	72.2 \pm 30.2	67.7 \pm 22.4	72.6 \pm 20.5	78.3 \pm 14.6	60.8 \pm 25.7	<0.05
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	heparin	(7)	3.5 \pm 2.8	25.7 \pm 26.8	43.2 \pm 36.3	28.5 \pm 27.1	26.7 \pm 26.4	32.5 \pm 34.7	24.6 \pm 37.8	NS
	FOY	(7)	2.8 \pm 0.9	14.6 \pm 28.9	3.5 \pm 2.8	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0.9	3.2 \pm 1.2	2.8 \pm 0.9	<0.001
	FUT-175	(5)	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0	4.0 \pm 3.3	2.5 \pm 0	2.5 \pm 0	<0.001

* P values were compared with control (Table 2) at 300 minutes.

mean \pm SD

NS: not significant.

増加は300分後で著明となり、以上の成績からDICと診断できた。

DICの予防のため、ヘパリン、FOYそしてFUT-175を蘇生直後から投与するとDICの診断に有用である血小板数および急速反応物質と考えられているAT-IIIはTable 3のように300分後でも減少しなかった。特にFOY群ではAT-III値が常に80%以上であった。凝固時間(PT, APTT)はFOY群だけが全く変化せず、コントロール群の300分と比較しても

有意であった($P < 0.001$)。FUT-175群ではAPTTがコントロール群と比較して有意に延長した($P < 0.05$)。フィブリノゲン値は3群とも時間経過につれて減少するがコントロール群との間に有意差はなかった。FDP値はヘパリン群よりもFOY群とFUT-175群で明らかに抑制された。

FMテストはFOY群、FUT-175群にのみ行った(Table 4)。ほとんどが治療にもかかわらず蘇生後10-60分間の間に陽性化し、早期か

Table 4. Results of FM test on experimental DIC in dogs treated with FOY and FUT-175.

Groups	No.	Preischemia	10	60	120	180	240	300 (min)
FOY	1	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	+	+	+	+	+
	3	-	-	-	+	+	+	+
	4	-	+	+	+	+	+	+
	5	-	+	+	+	+	+	+
	6	-	+	+	+	+	+	+
	7	-	-	+	+	-	-	-
FUT-175	1	-	+	+	+	+	+	+
	2	-	+	+	+	+	+	+
	3	-	+	-	-	-	-	-
	4	-	+	+	+	+	+	+
	5	-	-	+	+	+	+	+

ら DIC の発生を確認できた。

考 察

Shock に伴う凝固線溶異常は古くから臨床的によく知られていたが、⁴⁾ DIC の研究が進むにつれて shock と DIC の関係はさらに重要であることがわかってきた。⁵⁾ 私たちも循環停止後に発生する DIC を犬の実験モデルで検討を行っているところである。これまでも DIC の治療原則は早期発見、早期治療であることを強調してきたが、¹⁾ 今回3種類(ヘパリン, FOY, そして FUT-175) の DIC 治療薬に関する早期治療の比較を行った。

ヘパリンは DIC の治療によく使われる抗トロンビン作用の強いものである。ヘパリン群は明らかにすぐれた治療効果を示し、血小板減少を来さない。²⁾ しかし、唯一の欠点は凝固時間の延長による出血である。

一方、FOY 群は PT, APTT に全く影響を及ぼさない (Table 3)。3種類の DIC 治療薬では最も有効であろう。

FUT-175 は新しく開発された protease inhibitor で抗トロンビン、抗プラスミン効果があると考えられる。⁶⁾ Table 3 から明らかなように FDP, 血小板数はよく改善され、その作用が凝固時間の延長を除いて FOY と類似している。すでに FOY の DIC に対する有効性は実験的にも確かめられており、⁷⁾ 補体をも強力に阻害する FUT-175 の DIC に対する治療効果の論文もみられる。ラットのエンドトキシン DIC の成績によると、0.1 mg/kg/4 hour の投与でフィブリノーゲン値、血小板数の改善がみられ、さらに腎糸球体内血栓形成の抑制効果も著しかったと報告されている。⁸⁾ 私たちのモデルは犬の循環停止線の DIC であるが、今後は投与量の変化による検討も必要であろう。今回の実験によると DIC の治療効果はヘパリンと同様に FOY, FUT-175 でも充分認められた。

謝 辞

本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(58-704)によった。

文 献

- 1) 武元良整, 福田充宏, 田中 茂, 松尾 豊, 田辺 潤, 藤井千穂, 小浜啓次: 救急領域の DIC 一原因疾患の特徴と早期診断の要因一. 救急学 7: 979-984, 1983
- 2) Takemoto, Y., Tanabe, J., Tanaka, S., Fukuda, A. and Kohama, A.: The effect of prophy-

lactic heparinization on DIC arising from transitory circulatory arrest in dogs. *Circ. Shock* (in press)

- 3) 田原千枝子, 風間睦美, 安部 英, 草野好正: 凝固亢進状態の指標としてのフィブリン体複合体の検出試薬フィブリンモノマーテスト (FMT) の評価—感度, 再現性, 特異性についての基礎的検討を中心として—。血液と脈管 15: 71—80, 1984
- 4) Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davidson, C. S. and Taylor, F. H. L.: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Am. J. med. Sci.* 211: 88—96, 1946
- 5) Metha, B., Briggs, D. K. and Sommers, S. C.: Disseminated intravascular coagulation following cardiac arrest: a study of 15 patients. *Am. J. med. Sci.* 264: 353—363, 1973
- 6) Fuji, S. and Hitomi, Y.: New synthetic inhibitors of Cl \bar{r} , Cl esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. *Biochem. Biophys. Acta* 661: 342—345, 1981
- 7) Yoshikawa, T., Furukawa, Y., Murakami, M., Takemura, S. and Kondo, M.: Protective effect of gabexate mesilate against experimental disseminated intravascular coagulation in rats. *Hemostasis* 13: 262—267, 1983
- 8) 吉川敏一, 村上正志, 古川泰正, 小野寺秀記, 吉田憲正, 上田正博, 加藤治樹, 竹村周平, 杉野 成, 近藤元治: 蛋白分解酵素阻害薬 FUT-175 による血小板凝集およびエンドトキシン DIC の阻止効果。麻酔 33: 397—402, 1984