

アルगतロバン新発売記念講演会報告

(日時) 平成2年7月28日(土)

(場所) 東京プリンスホテル「プロビデンス」



| 三菱化成

| 東京田辺製薬

| 第一製薬

目次

●世話人挨拶	田辺 達三	1
--------	-------	---

第一部 基礎編

北海道大学医学部第二外科教授
[司会] 田辺 達三

●抗トロンピン剤・アルガトロバン開発の歩み	神戸大学名誉教授 岡本 彰祐	2
-----------------------	-------------------	---

第二部 臨床編

浜松医科大学副学長
[司会] 阪口 周吉

●慢性動脈閉塞症に対するアルガトロバンの治療成績	北海道大学医学部循環器外科教授 安田 慶秀	4
●アルガトロバンの末梢循環改善作用	松江市立病院第二外科部長 伊藤 勝朗	6
●血行再建術施行例に対するアルガトロバンの有用性	阪和住吉総合病院院長 大城 孟	8

特別講演

東京医科歯科大学医学部第二外科教授
[司会] 三島 好雄

●「閉塞性動脈疾患治療の進歩」	東京医科大学第二外科教授 古川 欽一	10
-----------------	-----------------------	----

まとめ

	三島 好雄	12
--	-------	----



世話人挨拶

田辺 達三

本日は新しい薬剤アルガトロバン発売記念講演会に、このようにたくさんの方々をご参会いただきましたことを、まず厚くお礼申し上げます。

このアルガトロバンは、慢性動脈閉塞症に効果があるということで発売されることになりましたが、ご承知のように慢性動脈閉塞症は、動脈硬化症の増加とともに私どもの身近にたくさんのお患者さんがおられ、その診断、治療に日夜追われる毎日であります。そういう意味合いで、新たな薬物効果のある薬剤がこの領域に導入されることはまことに意義深いことだと思います。

特にアルガトロバンが選択的にトロンビンの作用を抑え、この作用では、私どもはずっとヘパリンを使っておりまして、今日では日常的にその有難さを忘れるくらいの使用頻度であります。振り返ってみますと、ヘパリンの開発、導入によって、今日の心臓外科、血管外科が著しい進歩をしてきたわけであり、しかしヘパリンにはいろいろな副作用もありまして、そういう意味で、選択的に抗トロンビン作用のある、しかも副作用の少ないこの薬剤アルガトロバンは、私どもに有難い薬剤となってくると考えられます。

昭和55年にこの薬剤の臨床研究が始められ、私も個人的に早くからこの薬剤を検討させていただきました。昭和57年の初期II相試験にも参加しましたし、後期のII相試験で至適投与量の検討もさせていただきました。さらに昭和59年から double blind test での検討もさせていただいております。昭和61年に申請に入って、本年使用許可が出た次第であります。

したがって本日も、この薬剤を開発された、生みの親であります神戸大学の岡本名誉教授に、「抗トロンビン剤・アルガトロバン開発の歩み」という基礎編の講演をいただき、第2部として、この薬剤をご検討いただいた3施設の自験例を発表していただき、最後に特別講演として、東京医科大学第二外科の古川教授に「閉塞性動脈疾患治療の進歩」という講演をいただくことになっております。

先生方には、どうぞこの新しい薬のご講演をお聞き下さいまして、ご検討、ご協議をいただければありがたい次第と存じます。

開会にあたりまして、ご挨拶を申しあげました。よろしく願いいたします。



抗トロンビン剤・アルガトロバン 開発の歩み

岡本 彰祐

はじめに独創性が求められた

戦争直後、空襲で大学が焼けてしまった時代、三菱化成の研究室で、新しい仕事を任せて欲しいと言いましたら、長沢不二夫副所長が3つの提案をされました。

第1は類似の研究のないこと、第2は国際水準を越す独創性、第3は病気を治す薬を発見するという夢を持ち続けることであります。

この提案に従って、抗プラスミン剤の研究が行われました。1964年に国際発表して、世界各国で止血剤として使われるようになりました。さらに昨年、FDAから“orphan drug”（特別助成薬）として指定されました。この間に25年が経過しております。

柳の下にドジョウが2匹いた

プラスミンは、フィブリノーゲンのアミノ酸のリジンのC末を切ります。このリジンの誘導体が抗プラスミン剤トランサミンです。

トロンピンは、アルギニンのC末を切ることになっていきます。柳の下にドジョウが2匹いるのではないかと考えたわけですが、カロリンスカ研究所のブロンベックによりまずと、『フェニルアラニンもアルギニンに近い位置にあるのではないか』という意見でした。そこでアルギニンとフェニルアラニンの2つのアミノ酸に注目したのです。

図1のヘビのようなものがアルギニンで、亀の甲はフェニルアラニンに似た物質であります。図1の物質はTAMEといい、その物質の $1 \times 10^{-8} M$ という濃い濃度を使いますと、トロンピンの作用を50%抑制します。

このTAMEから出発して、次第に強い抗トロンピン物質を作っていったのです。

図2に示したNo.205は、205番目に得られた物質です。No.205はトロンピンに対する K_i が $5 \times 10^{-8} M$ で、TAMEに比べて抗トロンピン作用が1万倍強くなったことになります。

図1 TAMEの化学構造

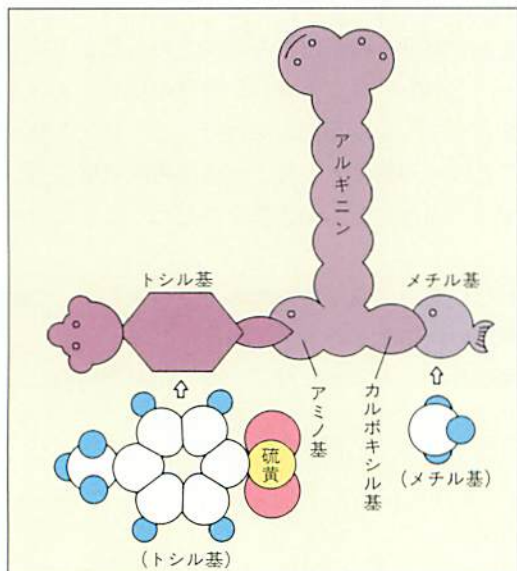
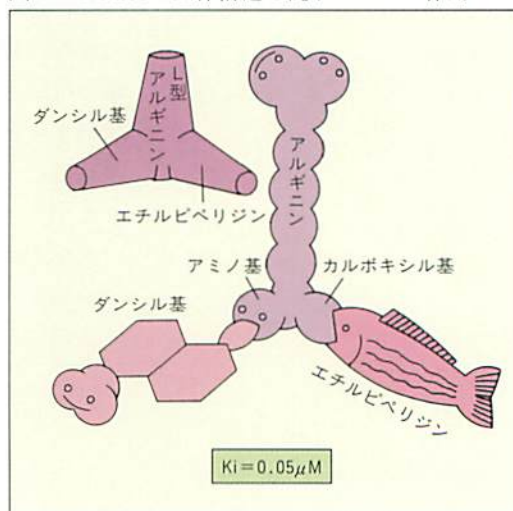


図2 No.205の立体構造と抗トロンピン作用



Ki：トロンピン活性を50%阻害

表 アルガトロバンの特徴

I. 高度のトロンビン選択性	
①	Fibrinogen-Fibrin 転換阻害
②	血小板のトロンビン凝集阻害
③	XIII因子の活性化阻害
II. $K_i=0.019\mu\text{M}$	
①	競合阻害
②	可逆性阻害
③	半減期：約20分

世界で初めての選択的抗トロンビン剤

メーヨー・クリニックのマン教授らは、さっそく No.205 をトロンビン定量に用い、JBC に見事な論文を発表されました。しかし私達の目的は薬を作ることではありません。さらに安全基準追究のために約600の物質を合成し、その中で最も安全ではないかと考えられるものが No.805、すなわち抗トロンビン剤（アルガトロバン）であります。

アルガトロバンは、上の表に示すようにトロンビンによるフィブリノーゲン-フィブリン転換を阻害するもので、 K_i は、 $1.9 \times 10^{-8} \text{M}$ に達しました。アルガトロバンはトロンビンによる血小板凝集も阻害します。さらにトロンビンによるXIII因子の活性化も抑制します。このことによって、アルガトロバンは、血栓が強固になるのを防ぐ作用を持つと考えられました。このようなアルガトロバンの抗凝固作用は、高度のトロンビン選択性を持ちます。

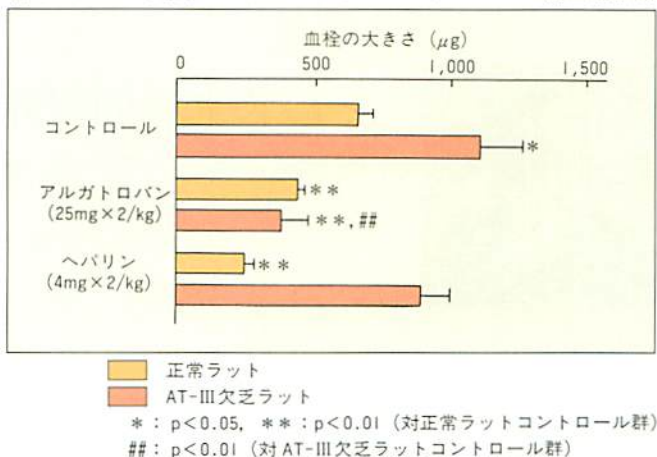
このことは、アルガトロバンがトロンビンの活性中心の立体地勢に、選択的に、かつ可逆的に結合する化学構造を持つからです。

AT-IIIとアルガトロバンの特性

第一製薬で行われたヘパリンとの比較研究によりますと（図3）、AT-III抗体によって作ったAT-III欠乏ラットでは、対照に比べて、はるかに大きな実験的血栓が発生します。このことは、AT-IIIが自然の anti-thrombin であることを示します。AT-III欠乏ラットでは、ヘパリンの効果はほとんどありません。しかし、AT-IIIの有無にかかわらず、アルガトロバンは著しい血栓形成防止作用を持ちます。

事実、ヘパリンはAT-IIIの量により、その作用が大きく左右され、副作用のヘパリン出血とも関係してきます。しかも血栓症患者ではAT-IIIが減少することが多く、さらに、ヘパリンはAT-IIIの消耗を促進します。アルガトロバンがトロンビンを直撃しうのに対し、ヘパリンはAT-IIIを介してのみ作用するという差異がここに現われているのであります。

図3 AT-III欠乏ラットにおけるアルガトロバンの抗血栓作用



以上、アルガトロバンはAT-IIIを必要としないという優れた特徴を持ちます。極言いたしますと、アルガトロバンは合成AT-IIIであるともいえるのではないのでしょうか。

トロンビン・AT-III複合体テストの重要性

最近、TAT（トロンビン・AT-III複合体テスト）が普及しつつあり、健保にも採用されました。その結果、体内の血栓発生を反映するTAT陽性例が、肺血栓、静脈血栓等の症例に見出されています。また、関節液等にもTATの高値例がみられています。つまり、血液内にトロンビンが流出し、直ちにフィブリノーゲンやAT-IIIと反応する症例が目ざれつつあります。このAT-IIIの作用を補助、増強するのがアルガトロバンだと私は考えております。

t-PAとアルガトロバンのアジュバント作用

t-PAの作用を強力に増強する事実が、*in vitro*と動物実験で報告されています（三菱化成）。元来、t-PAは適度な量で血管内皮細胞等から放出されています。前記のアジュバント作用は、本剤の効果にも、さらにt-PA治療の将来にも光明をもたらすものと期待されます。

血栓発生後もトロンビンは働き続ける

トロンビンは頑固な酵素で、血栓発生後も数週間にわたって働き続けることを示す成績が報告されています。血栓症モデルでもフィブリノペプチドAの上昇が続きますが、これはアルガトロバンで抑制されています（山口大学外科）。またイヌのbasilar arteryの筋ストリップはトロンビンで収縮し、その収縮はアルガトロバンで抑制されます（京大麻酔科）。いずれも今後の研究の発展が強く期待される問題でありましょう。

最後になりましたが、今までご協力、ご努力いただきました各方面の多数の先生方に厚く御礼申し上げます。



1.慢性動脈閉塞症に対する アルガトロバンの治療成績

安田 慶秀

昭和57年10月から約半年間、北海道大学関連の11施設で、46例について初期第II相試験を、続いて昭和58年6月から約9ヵ月間かけて、われわれの教室および全国27施設の協力で後期第II相試験を実施し、その成果を踏まえて、昭和59年8月から3年間かけて第III相試験を実施しました。

初期第II相試験

対象患者：閉塞性血栓血管炎（以下 TAO）と閉塞性動脈硬化症（以下 ASO）で、虚血性潰瘍あるいは安静時疼痛のある患者、チアノーゼを有する患者について検討しました。

使用薬剤はアルガトロバン10mgで、用法・用量は5mgを1日2回、2～3時間かけて点滴静注しております。グループの2番目は10mgを1日2回、点滴静注を行っております。さらに量がわかりませんでしたので、20mgを1日1回点滴静注しております。投与期間は4週間でを行いました。

潰瘍の縮小率：5mgではそれほど効果はありませんでした。10mgを1日2回投与例では0.1%の危険率で、有意な縮小が認められました。同じ量を1回で投与した群では、2回投与に比べて効果はやや劣り、この結果から、10mgを1日2回投与した方がよいという感触が得られました。

10mgを点滴静注中のPTTとPTは大体1.4倍、1.2倍くらいに延びております。これは投与中止によって、速やかに元の値に戻ります。

後期第II相試験

対象患者：TAOとASOと同じですが、虚血性潰瘍を有する患者で、客観的な評価のしやすい症例を選びました。用法・用量は10mgを1日2回（10mg群）と、20mgを1日2回（20mg群）で用量設定試験を行いました。投与期間は4週間です。

潰瘍面積の推移：10mg群と20mg群で、潰瘍の最初の大きさに多少差がありますが有意差はありません。両方とも十分な潰瘍縮小効果が得られております。2週目から潰瘍がかなり縮小し、4週後には直線的に潰瘍縮小効果が得られております。

有用度：10mg群では、「きわめて有用」と「有用」以上

でそれぞれが29%と71%になります。倍量にふやすと有用度は18.5%と59.3%となりました。これは10mg群に比較して20mg群にやや副作用がみられ有用度が落ちることを示しています。

以上から、この薬は1日に20mgを2回に分けて投与した方がよいという結論が得られました（図1）。

第III相試験

対象患者：TAOとASOで虚血性潰瘍を有する患者です。使用薬剤は、アルガトロバンの10mgとそのplacebo、それからチクロピジン100mg錠ですが、一方は静脈内投与群、一方は経口投与群で、どういう組み立てをするかで大分苦労いたしました。用法・用量は20mgを10mgずつ1日2回に分けて静注して、チクロピジンは1日量500mgを3回に分けて投与しております。

一方は経口内服薬、一方は静脈内投与群ということで、この効果の発現時期に差があります。そういうことで評価時期も、アルガトロバンに関しては2週間と4週間で評価いたしました。経口剤はどうしても効果の発現が遅れますので、チクロピジン群では4週間と一応6週間を基準に評価いたしました。

潰瘍面積の推移：両剤とも効果があります。アルガトロバンは2週目から急激な潰瘍の縮小が得られ、4週間の治療終了時には潰瘍の縮小あるいは消失が得られた有効な症

図1 有用度(PIIb)

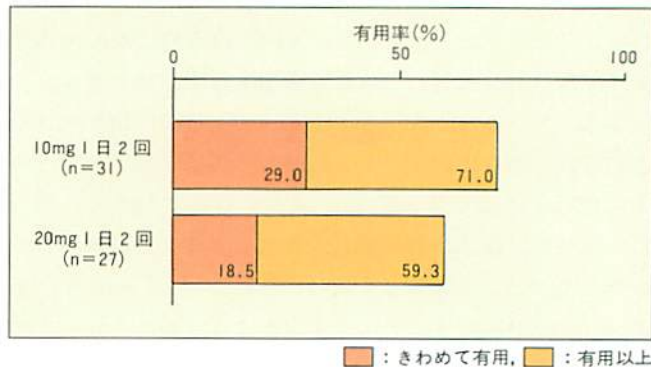
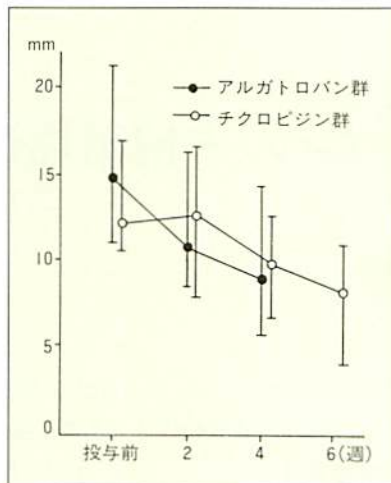


図2 潰瘍面積の推移



例が有意に出ています(図2)。

有用度：アルガトロバン群では「きわめて有用」は38%、「有用」以上をとると58%という結果が得られております。チクロピジン群も同じように34.5%と53.4%であります。

症状別改善度：潰瘍、肉芽、疼痛、冷感について検討しました。潰瘍縮小度は、「縮小」以上をとりますと49.6%、「やや縮小」以上をとりますと70.5%と、かなり有効な数字が出ております。これは phase II と phase III の患者139例について検討しております。

肉芽の性状も同様に44.5%と69.8%、約70%近い改善が得られております。疼痛の改善も著しく、それぞれ41.5%と72.1%、冷感については22%と40%という結果が得られました。

症例1

44歳のバジャー病の患者さんです。

罹病期間は1年で、閉塞部位は右橈骨動脈ですが、主訴症状は、右手の人さし指と小指の難治性の潰瘍です。大きさが10×10mmと10×15mmありまして、この1年の間にニコモールとかチクロピジンなどを使っておりますが潰瘍は消失しませんでした。アルガトロバン10mgを1日2回、3時間で静脈内投与をして3週間で潰瘍が治癒しております。1週後から疼痛と冷感が消失し、2週後に著明に縮小しております。

図3左が投与前ですが、人さし指にバジャー病特有の痛性潰瘍が見られましたが、3週間できれいに治癒(図3右)しました。

症例2

次は61歳の閉塞性動脈硬化症の患者さんで、罹病期間は4年です。

図3



図4



主訴は右足の親指の難治性潰瘍で、30×15mmとかなり大きい潰瘍です。間歇性跛行があり、動脈造影では右外腸骨動脈と両側大腿動脈の閉塞がありました。4年間の細かい治療内容は不明ですが、これも同じくアルガトロバン10mgを1日2回、2時間かけて静注し、これを4週間投与しました。

2週後から潰瘍の縮小が得られまして、図4左は投与前ですが、4週後には、少し痂皮がついておりますが、ほぼきれいに治癒(図4右)しております。

副作用

検討症例が180例あり、24例、延べ30件の副作用が認められ、その発現率は13.3%でした。主なものとしては下痢、吐気を主体にした消化器系の副作用です。また、この薬が抗トロンピン剤ですので、もっとも気になりますのが出血傾向ですが、20mgを1日2回投与した症例で血尿が1例だけ認められております。

臨床検査値への影響はGOTとGPTの上昇があります。それからトリグリセライドも多少増加しておりますが、いずれも軽度であり治療上特に問題となる症例はありませんでした。またこういう異常値によって治験を中止した症例はなく全例が継続可能でありました。



2. アルガトロバンの末梢循環改善作用

伊藤 勝朗

合成抗トロンピン剤であるアルガトロバンは、抗凝固作用にすぐれ、従来のヘパリン療法に勝るとも劣らないことが種々臨床領域で確認されております。アルガトロバンは、本来の抗凝固作用に加えて、末梢循環改善作用を有することが経験的に確認され、これが契機となって今回の臨床治験成功へと発展を遂げました。しかし末梢循環改善の作用機序に関しては不明な点も多く、理論的根拠を確立するためにも、機序解明に向けて一層の努力が払われなければならないと考えております。

本研究の目的は、アルガトロバンが四肢慢性動脈閉塞症における微小循環系にどのように作用するかを、血行動態的に把えることにより、現象面から作用機序の解明の一助とすることにあります。

研究対象

対象群として非血管疾患症例5名、10肢を当て、疾患群は全て男性で、20名、37肢からなります。疾患の内訳は、閉塞性動脈硬化症14名、バージャー病5名ならびに亜急性動脈閉塞症1名からなり、フォンテイン分類による阻血症度は、I度が10肢、II度が18肢、III+IV度の重症が9肢でありました。薬剤は、体重を考慮することなく、一律に

アルガトロバン10mgを、自動注入器を用いて、1時間かけて上肢皮静脈より持続注入しました。

検査項目

経皮的組織酸素分圧(tcPO₂)、皮膚温と5mm深部温、ならびにレーザー光による微小循環血流測定としました。

結果

経皮的組織酸素分圧は対照群の前値が70.2±9.5mmHgであるのに対し、疾患群では重症度が増すにつれて酸素分圧は低下し、対照群と疾患群、各重症度の間には統計的な有意差が認められました(図1)。アルガトロバン注入完了時では、疾患群の全てが前値に比し有意に上昇しました。しかし対照群では有意な増加は見られません。注入終了後

図1 アルガトロバン(MD-805)静脈内投与によるtcPO₂の変動

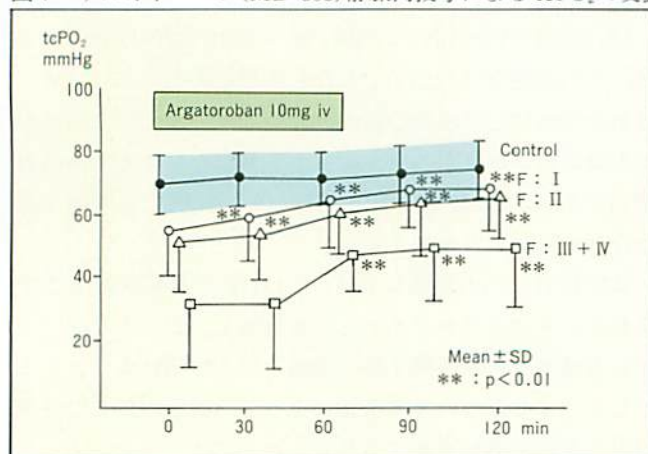


図2 ASO症例でのtcPO₂測定記録

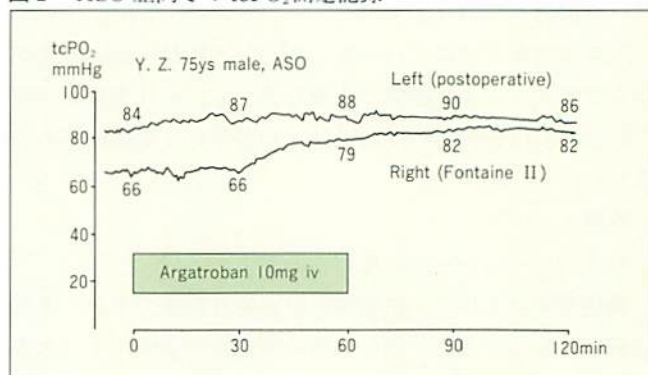


図3 Leriche症候群症例でのtcPO₂測定記録

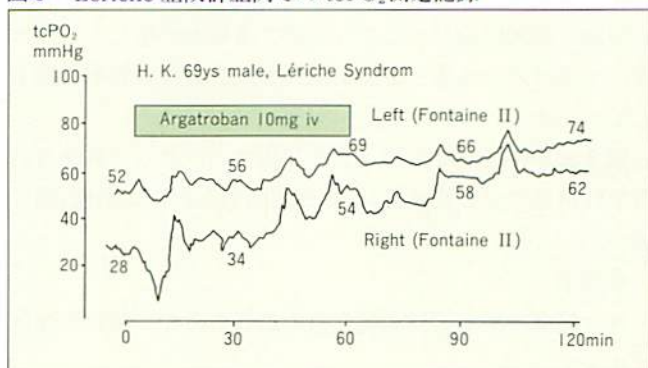
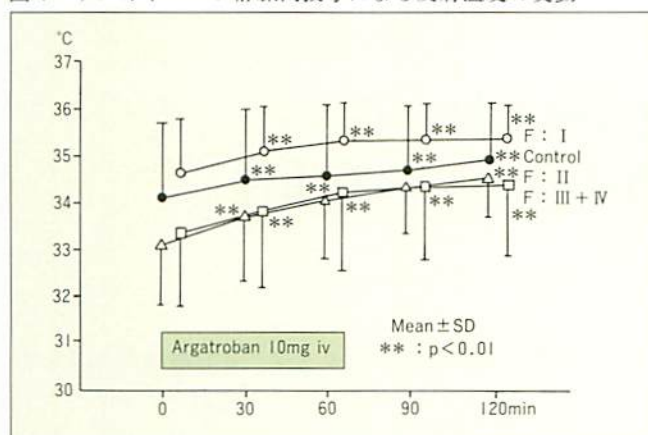


図4 アルガトロバン静脈内投与による皮膚温度の変動



60分においても、対照群を除いて、前値との比較において有意な上昇が維持されております。

経皮的組織酸素分圧の具体的な測定症例を示します。図2は閉塞性動脈硬化症の75歳の男性で、フォンテイン分類による阻血重症度は、右下肢が間歇性跛行のII度、左は大腿膝窩動脈バイパス術後で無症状でありました。アルガトロバン投与により、右は66→82mmHgに上昇し、その後も1時間以上にわたって上昇傾向を示したのに対し、左は84→86mmHgとごく軽度の上昇にとどまります。

もう1例は、閉塞性動脈硬化症の1病型でありますLérlche症候群の69歳の男性で、左右とも阻血重症度はII度であります。この薬剤投与によるtcPO₂の上昇はより顕著に記録(図3)されております。

皮膚温度と阻血重症度は相関がなく、各群間にも有意差はありませんが、投与完了の60分では、各群それぞれに前値と比べて有意な温度上昇が認められました(図4)。5mm深部温も、皮膚温と同様の反応を示しております。

レーザー微小循環血流測定を行ったバージャー病の1例を示します(図5)。右第一趾に有痛性の難治性潰瘍があり、疼痛を我慢させながら、潰瘍縁近傍の皮膚で測定を行いました。

アルガトロバンの投与により、経時的に微小循環系の血流量(flow)と赤血球数(volume)、速度(velocity)がともに増加しているのがわかりますが、中でもflowの増加が非常に顕著に現われております(図6)。

今の症例の投与前後の各パラメーターの値を比較しておりますが、いずれも有意な差を持って増加しております。特に目立つのがflowの増加です。

図5



図6 レーザー微小循環測定

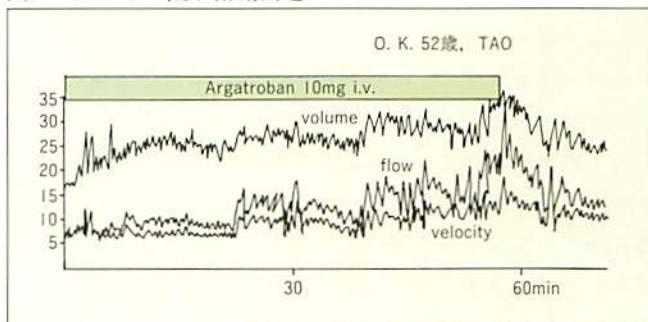


表 まとめと結語

アルガトロバンの阻血肢微小循環系に及ぼす作用効果として

① tcPO₂は対照群と重症のIII+IV度群30分値を除いては、全てが前値に比し有意に上昇。

② 皮膚温、5mm深部温ともそれぞれの全群で有意に上昇。

上昇値はほぼ一定。

ゆえに

アルガトロバンには阻血肢微小循環を改善する薬理作用がある。

結論

以上の各計測は、末梢、ことに皮膚のmicrocirculationの指標であり、これがいずれも有意に動いています。アルガトロバンには、阻血肢の微小循環を改善する作用があると結論し得ようかと思えます(表)。



3. 血行再建術施行例に対する アルガトロバンの有用性

大城 孟

血行再建術の主たるものは、人工血管による血行再建であります。今回の検討対象とした症例は、昭和56年から58年にわたっての施行例で、使いました人工血管は主としてダクロンあるいはゴアテックスであります。症例の一部には自家静脈移植術による血行再建例が含まれます。自家静脈移植と申しますのは、患者本人の大伏在静脈を用いた大腿動脈の再建を指し、今回の症例の中にも約5例ほどの症例が含まれます。また血栓内膜摘除術による血行再建例が数例含まれております。

人工血管を用いて血行再建をしたその場所は、非常に易血栓性であります。例えばダクロン人工血管を大動脈から腸骨動脈に留置し9日目に不幸にも亡くなりました症例の解剖所見をみますと、人工血管内面はすでに層状をなした3mm厚のフィブリン膜でおおわれています。こうした経験から、私どもは人工血管による血行再建例では、術後早期に血栓による狭窄、閉塞をきたしやすいのではないかと考えて、このような症例には従来より術直後より抗血栓療法(表1)を行うことの必要性を感じておりました。しかも私ども阪大第二外科は伝統的に血液凝固・線溶系の研究に強く、そこで血行再建例にはよく抗凝固療法を行ってきました。

抗血栓療法としましては、抗凝固療法、あるいは線溶療法、抗血小板療法、脱線維素原療法等がありますが、うち抗凝固療法といえば一般的にはヘパリン、あるいはワーファリンがよく使われますが、今回はアルガトロバンの治験報告であります。

アルガトロバンは、すでにご紹介がありましたように、thrombin に対し直接的に阻害作用を有する薬剤であります。ところで、ヘパリンは antithrombin III を介しての阻害であり、ワーファリンは prothrombin の産生阻害でありますから、本薬剤は他の二つの薬剤と違う特徴を持っているわけであり、その効果が期待されます。

治験は2シリーズにわたって行いました。初期のシリーズでは第一例目を昭和56年7月に行ったのですが、この時

の投与方法は本薬剤10~20mgを2~5日静脈内点滴投与するものであります。当時、この薬剤はMD-805という治験薬名でしたので、ここではこの名称を使わせていただきます。

術後成績(表2)

対象例が種々でありますし、血行再建の方法も雑多であ

表1 抗血栓療法

療法	薬剤	備考
抗凝固療法	ヘパリン	トロンピン活性阻害
	ワーファリン	
線溶療法	アルガトロバン (ノバスタン 東京田辺) (スロンノン 第一)	アデニレートシクラーゼ 促進
	ウロキナーゼ	
	バリダーゼ	
抗血小板療法	PGE ₁ 注射剤	アデニレートシクラーゼ 促進
	同経口剤 (オバルモン 小野) (プロレナール 大日本)	
脱線維素原療法	チクロピジン (パナルジン 第一)	アデニレートシクラーゼ 促進 ホスフォジエステラーゼ 阻害 トロンボキサン A ₂ 産生低下 フィブリノゲン分解
	シロスタゾール (プレタール 大塚)	
	イコサペント酸エチル (エパデル 持田)	
	バトロキソピン (デフィブラーゼ 藤沢)	

表2 アルガトロバン(MD-805)投与例の術後成績
—術式と予後—

Procedure	Case	Prognosis	
		Patent	Occluded
thromboendarterectomy	2	1	1
autovein graft	3	2	1
prosthetic graft	10	8	2
Total	15	11	4

りますから、その効果を総合的に判定するとしましても非常にむずかしくなりますが、15例の成績をまとめますと、1ヵ月から2年間の経過観察では、閉塞例は4例であります。ただしMD-805経口剤を長期にわたって経口投与させた症例もありました。

検査成績(図)

実線が静脈内投与、大きい破線が経口投与を行った期間の検査値です。小さい破線は投与をしていない時期になります。結果ですが、PTTは延長傾向を示しました。PTは%で表示していますので、下へ出るほど凝固性が抑制されていることとなりますが、同じく延長傾向を示しました。もちろんこの成績は、薬剤そのものの効果もありましょうし、手術という術後の変化もありましょうが、静脈内投与では一応このように凝固系は延長する成績を得ました。

なお、私どもは動脈疾患の場合には、antithrombin IIIとヘパリン抵抗とを好んで測定し、この値の因果関係を検討していますが、今回の成績では期待に反しAT-IIIは術後は減少するというパターンをとりました。

血小板についても、血小板数、ADP凝集、あるいはコラーゲン凝集等について検討いたしました。

これをおおよそまとめてみますと、アルガトロバンの1日10~20mg静脈内投与でみられる現象はPTT、PTの延長およびADP凝集、コラーゲン凝集の抑制であります。なお、 α_1 -antitrypsinは上昇いたします。

この初期のシリーズは、阪大第二外科単独で行った成績でありまして、静脈内投与と経口投与の組み合わせでしたが、その後後期のシリーズとして阪大第二外科関連病院を含めまして、さらに18例の追加検討を行いました。この時はアルガトロバンの静脈内投与期間を1~2週間と延長いたしました。成績は、開存が72.2%と、このシリーズも一応満足すべきものであります。

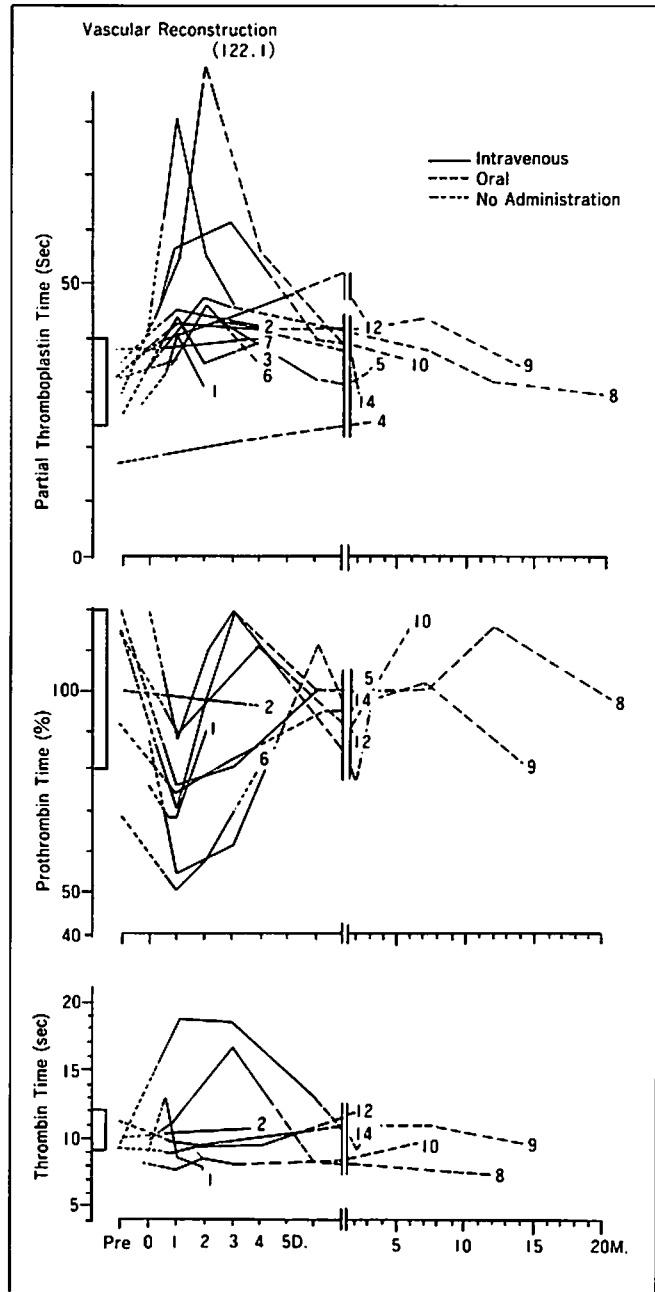
結論

一般的によく使用しますヘパリン、あるいはワーファリンに比べますと、アルガトロバンには以下のような特徴があろうかと思えます。

すなわち第一の特徴としましては、ヘパリンはAT-IIIを、ワーファリンはビタミンKを介して抗凝固作用を発揮する薬剤でありますので、それぞれの薬剤効果はこれらの存在の有無に影響されますが、アルガトロバンにはかかる影響がみられないということになります。

第二の特徴は、臨床で問題になります。それは薬剤の

図 アルガトロバン (MD-805) 投与と各種検査成績



効果が行きすぎた場合の拮抗薬剤のことであります。すなわちヘパリンには硫酸プロタミンがあり、ワーファリンにはビタミンKがありますが、このアルガトロバンには新鮮血の輸血しかないのではないかとということです。ただし第三の特徴としまして、ヘパリンおよびワーファリンでは出血傾向がよく起こりますが、アルガトロバンでは異常出血はほとんど見られないことでもあります。これはトロンビンに対する競合阻害に起因するもので、出血傾向を発現することは非常に少ないと思えます。私どもの臨床経験でも、異常出血をきたした症例はありませんでした。



特別講演：閉塞性動脈疾患治療の進歩

古川 欽一

閉塞性動脈疾患の血流を改善するにはいろいろな方法があり(図)、完全に閉塞したもの、あるいは狭窄に対しては血行再建術あるいはPTA等が必要ですが、一般的には、症状の軽いものには薬物療法が主体になるわけです。

またこういう疾患は、病態が常に血栓準備状態にあり、何らかの血栓の予防にも目を向けることが重要だと思うわけです。特に外科の分野においても、血行再建後の術後管理が不備ですと再閉塞を起こすので、術後の抗血栓、あるいは抗凝固療法も、きわめて重要な位置を占めるのではないかと考えます。最近、いろいろの薬物が登場し、私どもの閉塞性動脈疾患に対する治療は大いに向上したわけです。

本日のお話のアルガトロバンはきわめてユニークな薬剤で、thrombinの活性部位に直接bindingするだけで副作用も少なく、使いやすい薬だと思いますし、将来血行再建術後の抗血栓療法にも非常に有用な使い方ができるのではないかと考えております。

表1は1985年から1990年3月までの5年間に、私どもの教室で扱った血管疾患です。従来と変わりました。パージャ一病は少なくなり、ほとんどが閉塞性動脈硬化症に対する

治療を主体にしなければならないことがわかるわけです。

外科治療後の開存率向上のための対策として、私どもが重視しますが、一つは手術適応の厳格な選択、これには幸いにして非侵襲的診断法がいろいろな面で確立されました。もちろん従来のconventionalなangiographyを含めて、ドップラー法、あるいは波形の分析等によって手術適応の選択が可能になり、開存率向上のために非常に有益な方法であると考えております。

次に術中の管理、これはなるべく慣れた人が手術を行うことが、術後の開存率向上のためには大事です。同時に術

図 閉塞性動脈疾患の血流改善のための各種治療法

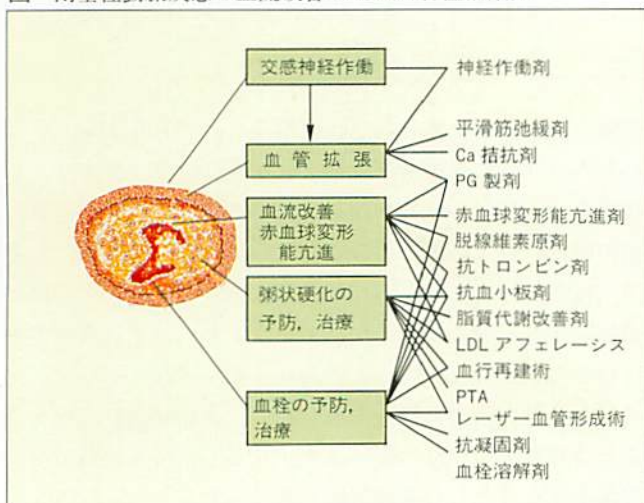


表1 血管疾患の疾患別症例

動脈系疾患		
動脈瘤	真性胸部大動脈瘤	34
	解離性大動脈瘤	52
	胸腹部大動脈瘤	7
	腹部大動脈瘤	72
	Marfan症候群(AEE)	10
	末梢動脈瘤	4
急性動脈塞栓	17	
血栓症	17	
慢性動脈閉塞症	閉塞性動脈硬化症	164
	Buerger病	38
	膠原病	7
大型血管炎	18	
臓器動脈閉塞	31	
動静脈瘻	7	
レイノー症候群	9	
470		
静脈・リンパ系疾患		
深部静脈血栓症	48	
静脈瘤, 静脈血栓	269	
後遺症	27	
リンパ浮腫	27	
344		
血管疾患症例数	814	

(1985~1990.3)

表2 ASOに対する
血行再建術と
開存率

	術式	開存率(5年以上)
1. 腹部大動脈・腸骨動脈閉塞	A-F bypass	85~90%
	F-F bypass	70~80%
	A-F bypass	40~50%
2. 大腿動脈閉塞	F-P bypass (AK)	70~80%
	F-P bypass (BK)	50~60%
	F-P bypass*	40~50%
3. 大腿・膝窩動脈閉塞	F-T bypass	40~50%

* : EPTFE graft. EXS Dacron graft. Biograft.

式の選択, graftは何を使うか, そしてもう一つきわめて重要なことは, 術直後に, この手術はうまく行ったかどうかを, 少なくとも流速波形で分析することだと思います。

その後, 術中に得られたデータを参考にして, 必ずAPIあるいは流速波形の経時変化に気を配りながら, 感染の予防に注意して, 薬物による抗血栓療法を行うことがきわめて重要だと思います。ただし, aortoiliac regionに対しては, あまり神経質にならないでもよいと思います。私どもはfemoro-poplitealあるいはfemoro-tibialというようなdistalの血行再建には, 抗血栓療法はきわめて重要な位置を占めるのではないかと考えております。

表2は外国の文献と日本の文献から, 部位別の5年平均開存率を見たものです。上位はよいのですが, 末梢, 特にF-T bypassになりますと5年後では50%前後と, 開存率はかなり低下してきます。また大腿動脈領域では, in situとreverse, non reverse全部が含まれておりますが, いずれにしても伏在静脈を使った症例では, どのような術式によってもほとんど変化がなく, above kneeですと70~80%が5年で開存し, below kneeになりますと若干下がっていくということです。したがって, できれば6 mm以下, あるいは4 mmというような, 最小口径のより生理的な人工血管の開発が期待されるわけです。できれば抗血栓性があり, 動脈と同じような適度な弾性があり, そして組織適合性があり, 耐久性があり, 生理的機能を有する血管が理想になります。

私どもではハイブリッド人工血管作成の基礎的研究として, ブタ動脈を70%蟻酸処理することが強度および残量蛋白の面からもすぐれていることを確認し, この処理血管にコラーゲン, フィブロネクチンおよび, フィブリノゲンをcoatすることによって培養内皮細胞がきれいに生着することができました。この内皮細胞は血小板凝集・粘着の面

でも十分抑制する機能があることが確認できました。

最近私どもは, 血管のrevascularizationの治療として, peripheral arteryに対してレーザーのangioplastyということも行っております。

レーザーには, bare-ended probeとレーザー・エネルギーをmetal tipで熱エネルギーに変えて, 閉塞部位あるいは狭窄部位を開通する等の方法がありますが, 最近私どもは両方の機能をもつprobeでlaser angioplastyを行っております。

本年3月までに行いました55例のlesionのうち, 完全閉塞は17例でその他は狭窄例ですが, さらにいろいろなバイパス術にlaser angioplastyを付加応用しております。たとえばF-F cross over bypassでrun offが不良なもの, あるいはrun inが不良な部位にlaser angioplastyを応用しています。

現在までの初期の成功率は90.5%であります。この成績がよいか悪いかはあとからご批判いただきたいと思いますが, 1989年にアリゾナで行われましたlaser angioplastyの国際学会の報告によりますと, 初期の成功率は悪い施設で76%, 一番よいところで42例中96.3%ですので初期の成功率は70~80%と考える方が妥当ではないかということがあります。ということは, laser angioplastyの手術適応にも限界があり, 無理をしますとcomplicationがかなりありますので, 適応を十分考慮すべきであると考えております。

また6ヵ月から24ヵ月の開存率では, 施設により異なりますが大体78%から82%というところが現況のようです。

私どもで1年間以上観察し得た症例の累積開存率は, 大体87.5%というのが現在までの成績であります。最近では, YAGあるいはArgonレーザーよりも, 血管の熱損傷の少ないパルスレーザーの方向にあり, Excimer laser, Ho/Tm-YAG laserなどが積極的に応用されるものと思われます。



ま と め

三島 好雄

本日はアルガトロバンの発売記念ということで、お暑い中を全国各地から多数の先生方にお集まりいただきまして誠にありがとうございました。

翻って私どもが医者になりました1950年代のことを思い出しますと、特発性脱疽という状態で、虚血性潰瘍を持ったいわゆるバージャー型の患者さんが非常に多くて、その当時はほとんど外科で扱って、交感神経切除、あるいは切断ということが唯一の治療法であったわけです。この40年の間に、病態も非常に変わってきて、バージャー型から閉塞性動脈硬化症が非常に増えてきております。しかも間歇性跛行の状態で来院する方が非常に多いことは、すでに先生方お気づきのことと思います。

一方、治療の面から考えてみますと、1960年代の後半、あるいは70年代の初頭から、microcirculation ないしは rheology の知見が非常に進歩いたしまして、従来は血管の面から把えておりました病変を、その内容物である血液の変化、あるいは病変局所における循環動態の変化から把える研究が非常に進んでまいりました。また一方においては、本日ご発表いただきましたアルガトロバンをはじめとするいろいろな製剤、たとえば本日古川教授がお話しになりましたけれども、PGE₁にはじまりまして、赤血球の変形能を変えるもの、あるいは血液の粘度を下げるもの等々、血液面からのいろいろなアプローチが盛んに行われるようになったわけです。

一方、こういうような medical な面の進歩と同時に、治療でも mechanical な面が導入されまして、ご存知のようにグリーンツィヒの catheter が導入されてから、いろいろな工夫が行われまして、PTA が治療の手段として一つ確立されたわけでありまして、この間に、患者さんも従来は外科を訪れる傾向が強かったのですが、現在は内科、外科、さらには放射線科というふうに広い領域で受診される方が多くなりまして、また治療法もそれにつれて多岐化しております。

本日の主題であります薬物療法をとりあげてみましても、ここ2～3年の間に、抗血小板製剤をはじめとして、今日お話に出ました抗トロンビン製剤、さらには先ほど話が出ました血小板変形能賦形剤、あるいはイコサペント酸、LDL コレステロールを選択的に下げるアフエレーシスという治療法が開発されたわけでありまして、現在私どもの実地臨床の面では、外科的に交感神経切除の適応となる症例はほとんどないのが実情でありまして、これには、本日お話しいただきましたことを含めまして、治療面の進歩が非常にあずかっていることと思います。

本日は先生方大変ご熱心にご聴講いただきまして、私ども世話人としても大変ありがたく存じますが、本日お聞きいただきました事柄が、先生方の明日からの診療に多少ともお役に立つことがあれば、私ども世話人として望外の幸せと思います。これでアルガトロバン発売記念の講演会を終了させていただきます。本日は大変ありがとうございました。

Synthetic Thrombin Inhibitor

トロンビンを捕える。



慢性動脈閉塞症に…世界初の選択的抗トロンピン剤

抗トロンピン剤

薬価基準収載

指
要指

スロンノン[®]注

Slonnon[®] Injection

一般名:アルガトロバン

スロンノン注の特性

- トロンピンを選択的に阻害し、血液凝固を抑制します。
- トロンピンによるフィブリン生成・安定化を抑制します。
- トロンピンによる血小板凝集を抑制します。
- 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍、安静時疼痛、冷感を改善します。

■効能・効果

慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善

■使用上の注意

1. 一般的注意
 - 1) 血液凝固能検査など出血管理を十分に行いつつ使用すること。
 - 2) 4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとすること。
 2. 次の患者には投与しないこと
 - 1) 出血している患者、頭蓋内出血、血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管出血、尿路出血、喀血、流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産婦等
 - 2) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 3. 次の患者には慎重に投与すること
 - 1) 出血の可能性のある患者、消化管潰瘍、内臓の腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等
 - 2) 線維素溶解剤、抗凝血剤または抗血小板剤療法を行っている患者
 - 3) 重篤な肝障害のある患者
- ★その他の使用上の注意等詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。

(製造発売元)



資料請求先 医薬営業第二部(〒103)

(提携先)

三菱化成株式会社 三菱化成

