

慢性関節リウマチ患者における 凝固線溶系に関する研究

第 2 編

慢性関節リウマチの線維素溶解剤による治療の試み

岡山大学医学部第三内科学教室 (主任: 太田善介教授)

森 本 忠 一

(昭和57年7月30日受稿)

Key words: 慢性関節リウマチ,
ウロキナーゼ, 朝のこわばり,
循環障害

緒 言

近年炎症の場において, 凝固, 線溶, 補体, キニン形成系が密接に関与していることが知られている^{1,2)}. 著者は, 膠原病の一つである慢性関節リウマチ (以下 RA) の患者末梢血液中の凝固線溶能の検索をおこなった結果, 凝固亢進, 及びそれに伴う二次的線溶亢進があることを明らかとした. そこで今回 RA 患者に対する線溶療法がその臨床像の改善に役立つのではないかと考え, これを施行した結果, 興味ある結果を得たので報告する.

対象および方法

1. 対象

対象はアメリカリウマチ協会診断基準 (ARA) による classical, 及び definite RA 患者10例である. その内訳は, 男性2例, 女性8例で年齢は41歳から65歳まで, 平均53歳である. class では, class 2が5例, class 3が5例であり, stage は, stage IIが3例, stage IIIが3例, stage IVが4例であった. 罹病年数は, 約1年から15年, 平均5年4ヶ月であった.

2. 投与方法

投与方法は対象例10例にまず, コントロール期間として1週間5%ブドウ糖 500cc約1時間点滴を1日1回行なった. その後引き続き線溶

療法として5%ブドウ糖500ccにウロナーゼ(持田)(ウロキナーゼ製剤 UK)を溶解し, 同様に1時間投与, 1日1回で1週間おこなった.

3. 評価方法

UK 投与前後における, 血沈1時間値, 朝のこわばりの持時間(MS), 握力及び関節点数を用いた.

4. 凝固線溶能の変動の検索

凝固能は Recalcification time (RCT), Prothrombin time (PT), Partial thromboplastin time (PTT), Thrombin time, Serial thrombin time (30') を指標とし, また各種凝固因子は, Dade 社製欠乏血漿を用いて, その凝固時間の補正効果から各症例の凝固因子活性を測定した. 又血中, fibrinogen, plasminogen, anti-thrombin III 及び plasmin inhibitor である α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin 等は, 免疫一次拡散法により測定した,

一方線溶能は plasmin, plasminogen activator, 及び FDP を用いた. その方法は plasminogen free fibrin 平板(興和社製)を用い, 被検血漿をそのままプレート穴に注入し37°C20時間静置後, 溶解リングの直径を測定し, その値を plasmin 値とした. さらに plasminogen activator 値は, 被検血漿0.5mlに1%酢酸0.34mlと水19mlよりはる酢酸溶液(冷却)を9.5mlを加え, 0°Cの氷水中に30分静置後3,000回転10分

遠沈して沈澱をとり、生理食塩水で再溶解し0.5 mlとし、ユーグロブリン分画を調製し、この分画をプレートの穴に注入し37°C、20時間放置後溶解リングの直径を測定し、その直径(mm)を plasminogen activator 活性値とした。FDP 値はウェルカム社製 FDP キットを用いた。

成 績

対象患者10名中2名は線溶療法開始後、関節症状が自覚的に増悪し、また他の1名は、本療法5日目に食欲不振、悪心を訴えたためこれを中止した。したがって臨床評価の解析対象は7名である。

症例 1

村○隆○ 41歳♀ classical stage II
class 2

1年3ヶ月前発症、現在金療法中であるが、両肩、左肘、両手首、左第II指 DIP、左膝関節部痛あり。UK 剤1週間投与後自発関節痛を訴える関節数は不変であったが、MS 356分ら223分へと短縮していた。血沈1時間値は52から102へと増悪、握力は51mmHgから59mmHgへとわずかに改善を見せた。患者の印象では、疼痛及びMSが共にいくらか減ったようだとのことであった。

症例 2

鹿○裕○ 55歳♀ classical, stage IV
class 3

15年前発症、現在非ステロイド剤にて加療中、両肩、左肘、両手首、右II、III、IV、V指MC、DIP、左I指PIP、II、III、IV、V指MC、PIP、両膝両足首の自発痛あり。UK 投与後、右手首、右I指PIP、II、III、IV、V指DIP、及びV指MC、左I指PIP、II、III、IV、V指DIP部の自発痛消失。MS 257分か234分へと短縮。血沈1時間値は、104と前後ともに不変であった。握力は104mmHgから136mmHgへと改善を示した。自覚症状的にはや、疼痛が軽減したかなという印象とのことである。

症例 3

小野○サ○ 59歳♀ classical, stage II
class 2

1年前発症、現在金療法中、左肩、両手首、

左膝、右足の自発痛あり。UK 剤投与後も自発痛部は変化なし。MS 193分から69分へと著明短縮、血沈1時間値は61から47と改善、握力97mmHgから142mmHgへと著明な改善を認めた。患者はMS、疼痛がかなりよくなったとのことであった。

症例 4

横○志○ 65歳♀ classical, stage IV
class 3

15年前発症、左肘、左手首、左膝の自発痛あり、UK 剤投与後左手首痛消失す。MSは投与前後にて5分と不変、血沈1時間値は129より100とわずかに改善、握力は129から100と少し悪化を示した。

症例 5

山○ま○子 57歳♀ classical stage III
class 2

1年5ヶ月前発症、今までは金療法、及びD-ペニシラミン療法を施行している。両肩、両肘、両手首、両膝、右II指MC、左II指MC、PIPの自発痛あり。UK 剤投与後も変化なし。投与前MS 184分投与後51分、血沈1時間値は、104から99へと改善、握力107mmHgから102mmHgとほぼ不変であった。印象では、疼痛及びMSが幾分改善されたとのことであった。

症例 6

中○靖 41歳♂ classical, stage IV
class 2

約2年前に発症、両肩、両肘、両手首、右II、III、IV指のMC、DIP V指のMCの自発痛及びII、III指MC、DIP部の腫脹あり、左II、III、VI指のMC II、III指DIPの自発痛及び腫脹あり、また両膝の自発痛あり。UK 剤投与後、右手II、III指MC、PIPの自発痛あり、III指PIPの腫脹あり、左手は、II、III、IV指のMC、PIPの自発痛、I指MC II、III、IV指MC、PIPの腫脹、疼痛あり。他の関節は投与前と不変であった。MSはUK 剤投与後223分から197分へとわずかに短縮を示し、血沈1時間値は125から71へと改善が認められた。握力は127mmHgから99mmHgへと悪化を認めた。患者の印象は、MS、腫れが少し引いたような様だが、痛みが表に出たようだ、身体の調子がかわったようだとのこと

図1 Change in ESR and Morning Stiffness after treatment with UK

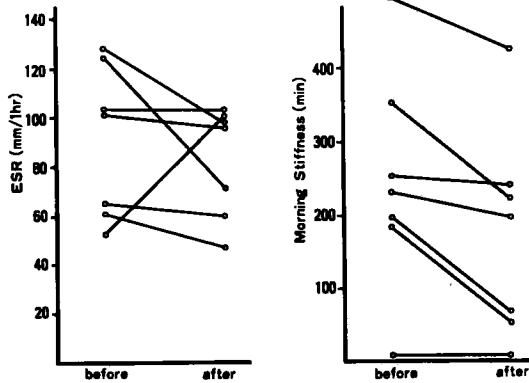
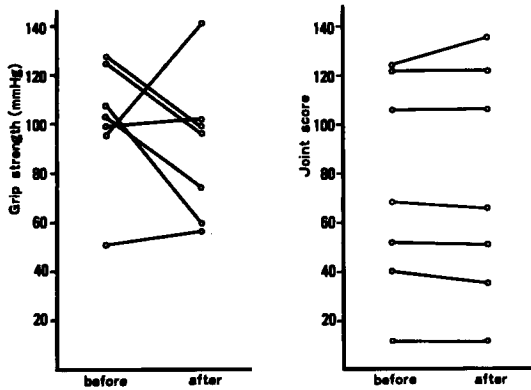


図2 Change in Grip Strength and Joint Score after treatment with UK



であった。

症例 7

近○寛○ 57歳♀ classical, stage III
class 3

3年前発症、現在プレドニン内服中、UK 剤投与前、両肩の痛みのみ、投与後も同様。MS は投与前480分、投与後420分とわずかに改善、血沈1時間値は65から60へとわずかに改善す。握力は108mmHgから60mmHgへと悪化を示す。投与後4日目頃より軽度の身体搔痒感を訴えた。

以上、各症例ごとに検討してきたが、各評価ごとに換討してみるととする。

まず血沈1時間値では、7例中5例(症例3, 4, 5, 6, 7)にUK投与剤による改善が見られたが1例(症例2)は不変、残り1例(症例1)に悪化を示した。(図1)

次にMSの持続時間は7例中6例(症例1,

表1 Coagulation and Fibrinolysis activity before and after treatment with UK

	before (n=7)	after
Recalcification time (sec)	88±27	60±10
PT (sec)	14.4±1.0	14.4±0.7
PTT (sec)	40±3	39±3
Thrombin time (sec)	11±2	10±2
Serial thrombin time (30')	17±3	15±7
Clotting factor II (%)	99±6	101±4
V (%)	119±25	89±8
VII (%)	266±96	130±56
VIII (%)	319±193	293±104
IX (%)	234±145	214±164
XII (%)	233±156	173±64
Fibrinogen (mg/dl)	522±125	551±126
Plasminogen activator (na)	3.22±0.13	3.14±0.05
Plasmin (na)	(-)	(-)
FDP (μg/dl)	15±6.5	10±5
Plasminogen (mg/dl)	12.5±2.7	12.7±3.1
α ₁ -antitrypsin (mg/dl)	429±135	432±115
α ₂ -macroglobuline (mg/dl)	193±30	189±35
Antithrombin III (mg/dl)	24.2±1.7	24.4±5.9

2, 3, 5, 6, 7)に短縮が認められ、残り1例(症例4)は不変であった。(図1)

握力は、改善を示したもの7例中3例(症例1, 2, 3),悪化を示したもの4例(症例4, 5, 6, 7)であった。(図2)

関節点数を見てみると、改善を示したもの7例中2例(症例1, 4),悪化1例(症例2),不変4例(症例3, 5; 6, 7)であった。(図2)

以上4つのRA活動性の評価項目を含め、自己覚所見より、線溶療法の総合的な臨床評価を行なうと、本療法が有効であったとするものは7例中5例に認められた。(症例1, 2, 3, 4, 5)。

次に投与前後における凝固線溶能の各検査項目の平均値をUK投与前後において比較してみると(表1)RCT及びclotting factor V, VIIは有意な短縮あるいは低下を示したが、他の項目には有意な変動は認められなかった。各項目の一部につきその詳細をみるに、まず外因性凝固のみに関与するとされるclotting factor VIIはUK剤投与後7例中6例(症例4を除く)に著明な低下を示し1例(症例4)は不変であった。さらに内因性凝固の引き金となるclotting

図3 Change in Clotting factor VII and XII after treatment with UK

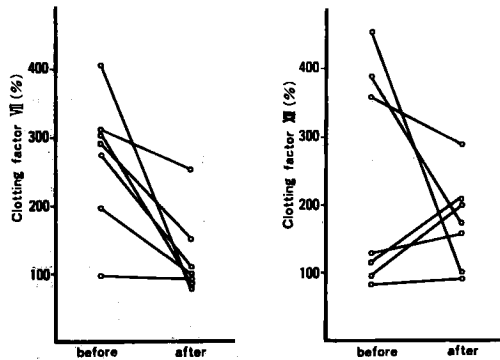


図4 Change in Fibrinogen and FDP after treatment with UK

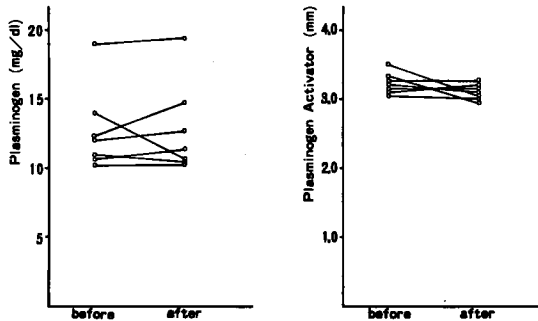


図5 Change in Plasminogen and Plasminogen Activator after treatment with UK

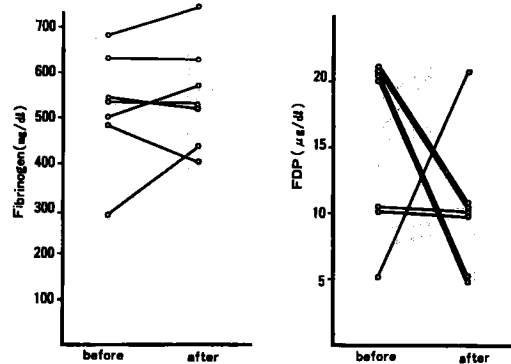
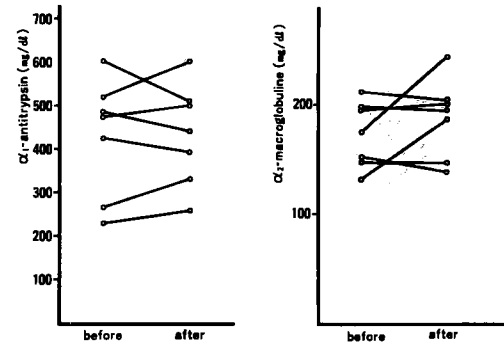


図6 Change in α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin after treatment with UK



factor XII は7例中4例(症例1, 3, 5, 6)に増加を認め, 3例(症例2, 4, 7)に低下を認めた。(図3)

血中 fibrinogen は7例中3例(症例1, 2, 3)に減少, 増加3例(症例5, 5, 7), 不変1例(症例6)であった。(図4)

血中 plasminogen は UK 剤投与後7例中2例(症例3, 7)に減少, 増加4例(症例2, 4, 5, 6) 不変1例(症例1)であった。

血中 plasminogen activator は UK 剤投与後7例中1例増加(症例5), 低下3例(症例3, 6, 7), 不変3例(症例1, 2, 4)であった。(図5)

血中 FDP 値は UK 剤投与後7例中増加を示したもの1例(症例3), 低下を示したもの4例(症例2, 4, 5, 6), 不変2例(症例1, 7)であった。(図4)

plasmin inhibitor である α_1 -antitrypsin についてみると, UK 剤投与後, 7例中4例増加(症例2, 3, 4, 7), 3例(症例1, 5, 6)の

低下が認められた。

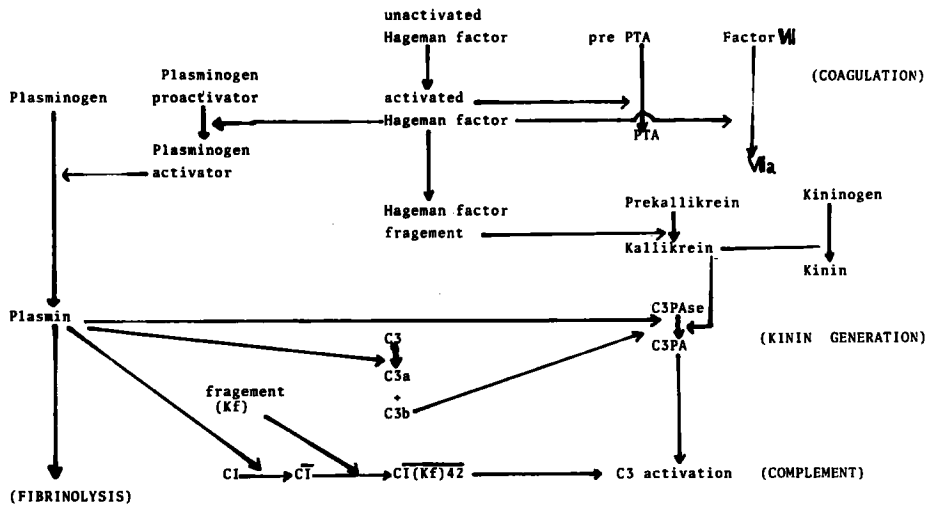
α_2 -macroglobulin についてみると UK 剤投与後7例中4例(症例1, 2, 5, 7), 減少1例(症例3), 不変2例(症例4, 6)であった。(図6)

強力な凝固阻止物質として知られる antithrombin III は, UK 剤投与後7例中増加4例(症例2, 4, 5, 6), 減少3例(症例1, 3, 7)であった。

考 案

近年, 膠原病における血栓症の発症が目まされるようになってきた。森³⁾の報告によれば, 全身性斑狼瘡(SLE)患者に致死性血栓症が増加しているという。さて膠原病の代表的疾患である慢性関節リウマチ(RA)においても凝固線溶能の異常が報告されており, 線溶能が亢進しているとする報告⁴⁾や, RA においても SLE 同様凝固亢進が見られ, 血栓傾向があるとする報告⁵⁾

表 2



が見られている。

著者は以前より RA 患者の凝固線溶能を検索し、凝固亢進さらにそれに伴う二次線溶亢進がある、しかしながら局所への fibrin 沈着があることより、線溶亢進は著明でないと発表してきたが、今回このことに基づき RA の臨床像の改善を目的として線溶療法を行なった。その結果臨床的に有効と思われたものは、7 例中 5 例であった。

さて今回投与した UK 剤は、人尿より精製された製剤であり、その作用は、plasminogen を、直接 plasmin に転化させる線溶活性化剤であることが知られている。しかしながら、Factor XII 活性化による凝固亢進作用もあることが指摘^{6,7)}されている。今回著者が試みた UK 剤投与前後における凝固線溶能の変動を見てみると、UK 剤投与後、Clotting factor V, VII 低下、RCT の短縮、更には凝固阻止物質である Antithrombin III の低下を示す症例があったこと、投与後の fibrinogen, plasminogen の低下が著明でない、また FDP の上昇が著明でないことなど、UK 剤を線溶活性化剤として用いたのであるが、先に述べたごとく凝固亢進の方に作用しているごとくであった。しかしながら臨床的に有効と思われる症例があり、このことは、少量ほ UK 剤投与により生じた、plasmin が生体中の線溶阻止物質を中和し生体中の本来の線溶能を動き

やすくしたとも考えられるし、また、UK 剤投与により、凝固過程の中間産物として血中に存在し血液の粘度を亢進せしめる high molecular weigh fibrinogen complex が分解され、流体力学的な改善を見たとも考えられよう⁸⁾。

今回著者は、UK 剤として Uronase (持田) 24,000 単位を用いたのであるが、この量は UK 剤投与前後における plasmin inhibitor の変動より見て、1 回投与量 24,000 単位ないし、36,000 単位で充分であるとする紫⁹⁾等の報告に従ったものである。しかしながら他方、UK 剤 240,000 単位投与においても、最も強力な plasmin inhibitor である α_2 -plasmin inhibitor は 60% しか中和できず、100% 中和しようとするれば 400,000 単位以上が必要であるとする青木¹⁰⁾の報告もあり、RA のような凝固亢進状態に対してこの量で十分であるかどうかは今後なお検討する必要がある。

一方、plasmin は凝固、線溶系のみならず、補体系、及びキニン系とも密接に関与していることが知られている。UK 剤により活性化された plasmin は補体の classical, alternate 両 pathway を介して補体系の活性化に働き、一方では、Hageman factor を分解し prealbumin Hageman factor fragment を形成し、prekallikrein から kallikrein を生成し、キニン形成をなすとされている^{1,2)}。(表 2) このことは今回著

が UK 剤投与を行なった10例中2例が、関節症状の自覚的増悪のため投与中止となったことと関係があると考えられる。

以上のごとく RA 患者における UK 剤投与は、炎症の面より見れば悪化させる可能性があるが、RA 患者における局所循環障害による症状の改善には有効な手段であると考えられる。

ま と め

著者は RA 患者の凝固線溶能を検索した結果凝固亢進及びそれに伴う二次線溶亢進という結果を得た。それに基づいて、RA 患者に UK 剤

24,000単位を用いて線溶療法を施行した結果臨床的に有効であると思われたのは、7例中5例に認められた。特に循環障害によると考えられる症状に対して有効であると考えられた。

稿を終えるにあたり終始御指導と御校閲を賜った岡山大学学長大藤 眞先生ならびに第三内科主任教授太田善介先生に深謝するとともに御協力下さった倉敷広済病院院長江沢英光博士に深甚の謝意を表します。

(本論文要旨は、第23回日本リウマチ学会総会において発表した)

文 献

1. Kaplan, A.P. and Austen, K.F.: Activation and control mechanisms of Hageman factor dependent pathway of coagulation fibrinolysis, and kinin generation and their contribution to the inflammatory response. *J. Allergy Clin. Immunol* **56**, 491, 1975.
2. 近藤元治: 補体系と凝固, 線溶, キニン形成系の間連. 臨床血液, **17**, 1, 1976.
3. 森 茂郎: 紅斑性狼瘡における致死的血栓症の増加傾向. 医学のあゆみ, **85**, 541, 1973.
4. 小栗 隆, 菅原 護, 梶江 勇, 山本紘靖: 膠原病における線溶系の動態. 総合臨床, **24**, 2741, 1975.
5. 梶江 勇, 小栗 隆: 膠原病と凝固線溶, 内科, **34**, 47, 1974.
6. Prentice, C.R.M.: Urokinase therapy: Dosage schedule and Coagulant side effect. *Br. J. Haematol.* **22**, 567, 1972.
7. 桜川信男: ウロキナーゼによる血栓溶解療法. 最新医学, **32**, 2348, 1979.
8. Fletcher, A.P. and Frank, G.: A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* **7**, 135, 1976.
9. 柴 忠明: ウロキナーゼ療法. 医用酵素, **4**, 81, 1975
10. 青木延雄: 線溶療法, 臨床と研究, **53**, 72, 1979.

Coagulation and fibrinolysis in rheumatoid arthritis

Part 2 : Urokinase treatment

Chuichi MORIMOTO

Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Z. Ota)

Coagulation and fibrinolysis of RA patients were examined and Hypercoagulation and secondary fibrinolysis were found. On the basis of these findings, fibrinolytic treatment with 24,000 ploug units of urokinase was performed. Urokinase treatment was effective in 5 out of 7 cases and seemed especially useful in alleviating symptoms of circulatory disturbances.