

脳血栓症に対する低分子デキストランの効果

新潟南病院内科

伊藤 稔子・真田 えい・渡部 透

The Clinical Effect of Administration of Low Molecular Weight Dextran on Cerebral Thrombosis

Suiko ITO, Ei SANADA and Tōru WATANABE

Department of Internal Medicine Niigata, Minami Hospital

脳血栓症の治療には、1) 血管壁、2) 血流、3) 血液凝固能などに影響を及ぼし、これらの状況を改善する方法が望ましい。人に対する低分子デキストラン(デキストラン-40)の投与が上述の三因子に及ぼす影響を持つかについて、*in vivo* 及び *in vitro* の面から検討した報告がいくつかみられる。すなわち、全血粘度を低下させるとするもの^{1) 2) 3)}、血小板粘着能や凝集能を低下させるとするもの^{3) 4)}、血液凝固能を抑制するとするもの^{2) 4)}、などの報告がなされており、この薬物が脳血栓症の治療に有効である可能性が示唆される。今回、私達は、脳血栓症の慢性期の患者に低分子デキストランを使用し、全血粘度、血小板機能、凝固線溶能、血液脂質、血液蛋白などの変化を検討した。又、急性期における低分子デキストラン使用の臨床効果についても検討した。

I. 対象及び方法

A) 脳血栓症の男性5名、女性5名(平均年齢63.4才)を対象として、発作より一週間以上経過した時期に、低分子デキストラン 500ml を点滴静注し、点滴開始前と点滴開始後5日から7日目の点滴中に採血検査を行った。

検討内容は、

- 1) 全血粘度は、円錐平板回転法にてローター回転数10rpm, 20rpm, 50rpm の各々について測定した。
- 2) ヘマトクリット(Ht)測定。
- 3) 血小板停滞率は、Hellem II 法にて測定。
- 4) 血小板凝集能は、惹起物質として、ADP 1 μ M, ADP 10 μ M, アドレナリン 5 μ M (ADR), コラーゲン

2 μ g/ml (COL), アラキドン酸 2mM (AA) を用い、NKK の凝集メーターにて最大凝集率を求めた。

5) 血液凝固線溶能としては、プロトロンビン時間(PT)、活性化トロンボプラスチン時間(aPTT)、トロンビン時間(TT)、フィブリノーゲン(Fbg)、II因子、V因子、VII因子、VIII因子、アンチトロンビンIII抗原量(ATIII)、フィブリノーゲン分解産物(FDP)、ユーグロブリン溶解時間(ELT)、プラスミンアクチベーター(PA)、プラスミノーゲン抗原量(Plg)、 α_2 プラスミンインヒビター活性(α_2 PI)を測定した。

6) 血液脂質としては、総コレステロール(TC)、HDL-コレステロール(HDL-C)、中性脂肪(TG)を測定。

7) 血液蛋白として、総蛋白量(TP)を測定した。尚、有意差検定は帰無仮説の方法を用いて行った。

B) 脳血栓症急性期の男女8名について、低分子デキストラン 500ml を5日から7日間点滴し、その臨床効果について検討した。ただし、8名中5名はウキローナーゼ20~30万単位の点滴を約一週間同時に併用した。

II. 結 果

A)

1) 全血粘度(表1)は、10rpm では、点滴前の平均値±標準偏差は、5.014 \pm 0.763cp であり、投与後は4.691 \pm 0.488cp と低下したが統計学的には有意差がみられなかった。20rpm では、投与前が4.498 \pm 0.580cp であり、投与後は4.235 \pm 0.452cp と若干低下はするが有意差はなかった。50rpm では、投与前が4.026 \pm

表 1 低分子デキストラン投与前後の全血粘度と Ht の変化

	全血粘度 cp			Ht %
	10rpm	20rpm	50rpm	
前	5.014 ±0.763	4.498 ±0.580	4.026 ±0.541	43.5±3.2
後	4.691 ±0.488	4.235 ±0.452	3.739 ±0.255	38.9±3.3*

* p<0.05

表 2 低分子デキストラン投与前後の血小板停滞率と血小板凝集率の変化

	血小板停滞率 %	ADP 1 μ M %	ADP 10 μ M %	ADR %	COL %	AA %
前	91.0 ±7.3	15.8 ±3.8	69.0 ±8.6	36.5 ±34.4	66.3 ±7.8	57.6 ±21.2
後	73.3 ±27.1	12.6 ±7.0	64.2 ±15.9	21.1 ±25.4	66.3 ±14.5	35.6* ±20.9

* p<0.05

表 3 低分子デキストラン投与前後の血液凝固能の変化

	PT 秒	aPTT 秒	TT 秒	mg/dl Fbg	II %	V %	VII %	VIII %	mg/dl AT III
前	11.8 ±0.7	35.5 ±3.8	12.3 ±0.9	270.7 ±78.4	103.7 ±16.0	94.1 ±29.3	127.2 ±37.6	184.4 ±88.0	25.4 ±2.2
後	12.3* ±0.6	39.1 ±4.9	10.9* ±0.8	195.2* ±45.9	88.2* ±16.9	84.3 ±19.1	96.6 ±35.1	110.7 ±83.7	25.4 ±3.4

* p<0.05

表 4 低分子デキストラン投与前後の血液線溶能の変化

	FDP r	ELT 分	mm PA	mg/dl Plg	α_2 PI %
前	11.0 ±3.1	510.0 ±643.8	4.9 ±1.0	4.6 ±0.9	103.1 ±24.4
後	10.0 ±0	261.0 ±187.6	5.1 ±1.1	3.7* ±0.5	87.5 ±16.2

* p<0.05

0.541cp で、投与後は 3.739±0.255cp と低下したが、これも有意差はみられなかった。

2) Ht (表 1) は、投与前が 43.5±3.2% であり、投与後は 38.9±3.3% と低下し、これは P<0.05 で有意差をみとめた。

3) 血小板停滞率 (表 2) は、投与前が 91.0±7.3% で、投与後は 73.3±27.1% と投与後に低下をみとめたが有意差はなかった。

4) 血小板凝集能 (表 2) では、ADP 1 μ M における最大凝集率は、投与前が 15.8±3.8%、投与後が 12.6±7.0% と有意差はなかった。ADP 10 μ M では、投与前が 69.0±8.6%、投与後が 64.2±15.9% とこれも有意差はなかった。ADR は投与前が 36.5±34.4%、投与後が 21.1±25.4% で投与後に低下をみとめたが有意差はなかった。COL では、投与前が 63.3±7.8%、投与後が 63.3±14.5% と変化はなかった。AA では、投与前が 57.6±21.2%、投与後が 35.6±20.9% と投与後に低下をみとめた。

5) 凝固線溶能 (表 3, 4) については、PT は、投与前が 11.8±0.7 秒に対して、投与後が 12.3±0.6 秒と投与後に延長をみとめた。aPTT では、投与前が 35.5±3.8 秒に対して、投与後が 39.1±4.9 秒と投与後に延長しているが有意差はなかった。TT は、投与前が 12.3

±0.9 秒に対して、投与後が 10.9±0.8 秒と投与後に短縮をみとめた。Fbg は、投与前が 270.7±78.4mg/dl に対し、投与後は 195.2±45.9mg/dl と投与後に低下をみとめた。II 因子は、投与前が 103.7±16.0% に対し、投与後が 88.2±16.9% と投与後に低下をみとめた。V 因子は、投与前が 94.1±29.3% に対し、投与後が 84.3±19.1% で有意差はなかった。VII 因子は、投与前が 127.2±37.6% で、投与後が 96.6±35.1% と低下傾向をみとめたが有意差はなかった。VIII 因子も、投与前が 184.4±88.0% に対し、投与後が 110.7±83.7% で

投与後に低下をみとめるがこれも有意差はなかった。ATⅢは、投与前が 25.4 ± 2.2 mg/dlであり、投与後は 25.4 ± 3.4 mg/dlと変化はなかった。FDPは、投与前が 11.0 ± 3.1 rに対し、投与後が 10.0 ± 0 rと有意差はなかった。ELTは、投与前が 510.0 ± 643.8 分に対し、投与後は 261.0 ± 187.6 分と有意差はなかった。PAは、投与前が 4.9 ± 1.0 mmに対し、投与後は 5.1 ± 1.1 mmと有意差はなかった。Plgは、投与前が 4.6 ± 0.9 mg/dlに対し、投与後は 3.7 ± 0.5 mg/dlと投与後に低下した。 α_2 PIは、投与前が $103.1 \pm 24.4\%$ に対し、投与後は $87.5 \pm 16.2\%$ と投与後に低下をみとめたが有意差はなかった。

6) 血液脂質(表5)としては、TCが、投与前が 174.8 ± 37.4 mg/dlに対し、投与後が 142.2 ± 33.3 mg/dlと低下をみとめた。HDL-Cも投与前が 43.1 ± 14.0 mg/dlに対し、投与後は 32.1 ± 7.0 mg/dlと低下をみとめた。TGは、投与前が 107.6 ± 37.5 mg/dlで、投与後が 86.4 ± 33.0 mg/dlと低下をみとめたが有意差はなかった。

7) 血液蛋白(表5)では、TPは投与前が 6.4 ± 1.5 g/dlに対して、投与後は 6.2 ± 0.3 g/dlと有意差はなかった。

表5 低分子デキストラン投与前後の血液脂質と血液蛋白の変化

	mg/dl TC	mg/dl HDL-C	mg/dl TG	g/dl TP
前	174.8 ± 37.4	43.1 ± 14.0	107.6 ± 37.5	6.4 ± 1.5
後	$142.2^* \pm 33.3$	$32.1^* \pm 7.0$	86.4 ± 33.0	6.2 ± 0.3

* $p < 0.05$

表6 低分子デキストラン単独投与及びウロキナーゼ併用の脳血栓症に対する臨床効果

症例	デキストラン	デキストラン ウロキナーゼ
1	有 効	
2	や や 有 効	
3	や や 有 効	
4		著 効
5		有 効
6		有 効
7		有 効
8		有 効

B) 脳血栓症の急性期に低分子デキストランを投与した8例中の全例に神経学的症状の改善がみられた(表6)。その内、低分子デキストラン単独使用例は3例であり、有効例が1例、やや有効例が2例であった。又、ウロキナーゼを併用したものが5例あり、著効例が1例、有効例が4例であった。尚、デキストラン使用によって重大な副作用をみとめた例はなく、一過性の肝障害をみとめた症例が1例あった。

III. 考 察

低分子デキストランの全血粘度に対する影響については、既に諸家の報告があり、*in vivo*の検討では、デキストランは血漿粘度には変化を及ぼさないが、赤血球粘度を低下させるといわれている。その原因の1つとして、デキストランは赤血球変形能に影響を与えると考えられている¹⁾。さらに、この赤血球粘度の低下にはHtの減少が関与することが知られている。¹⁾²⁾³⁾私達の成績でも、Htは明らかに減少したが、全血粘度は低下傾向にあったが統計学的有意差はみとめられなかった。私達の成績と諸家の成績が解離した理由は不明であるが、全血粘度が低下傾向にあったことを考えると、私達の検討した症例数が少なかったことにも由来するかも知れない。血小板機能については、血小板粘着能の低下を指摘するものもあるが²⁾³⁾、私達の成績では低下傾向はみとめたが有意差はなかった。血小板凝集能については、*in vitro*の実験において、ADP凝集を若干抑制するとする報告があるが²⁾、*in vivo*の治療に基づく今回の結果では、ADR凝集の低下傾向をみとめ、AA凝集で明らかな低下をみとめた。以上のことから、デキストランの投与は、血小板機能抑制効果を若干もたらすものと考ええる。血液凝固能については、aPTTの延長、Fbgの減少、Von Willebrand因子の低下などの報告がみられるが²⁾⁴⁾、私達の成績では、PTの延長、TTの短縮、Fbg及びⅡ因子の低下をみとめ、又、統計学的有意差はなかったが、aPTTの延長傾向、Ⅶ因子、Ⅷ因子の低下傾向をみとめた。今回の成績におけるこの凝固因子の低下は、デキストランの抗血栓作用として好ましい結果と考える。しかしながら、TTが短縮した理由とその意義については不明である。線溶能については、Plgの低下と α_2 PIの低下傾向をみとめたが、この結果だけから考えると、デキストランによる線溶能に対する影響は不明である。ちなみに文献的には、デキストランは、動物において、プラスミノノーゲンの阻害因子を低下させるとい報告がみられる⁵⁾。血液脂質について

は、TC が明らかに減少しているが、この理由についての詳細は不明であるが、デキストランの抗血栓作用として意義のある効果と思われる。又、デキストランについての *in vitro* の人工血栓形成抑制及び溶解効果に対する報告があるが⁹⁾、これによると、デキストランには、人工血栓形成抑制及び溶解効果があり、この溶解効果はウキロナーゼの併用によって増強されるとしている。私達の臨床結果においても、デキストランの使用により神経症状の改善傾向がみられたが、ウキロナーゼを併用した例ではより効果が明らかであった。以上の結果をまとめてみると、デキストランには抗血栓作用が期待され、又、ウキロナーゼの併用によって、更によい効果が得られる可能性がある。

IV. ま と め

- 1) 低分子デキストランの投与により、Ht が低下する。全血粘度も低下傾向がある。
- 2) AA 凝集が低下し、ADR 凝集も低下傾向がある。血小板停滞率にも低下傾向がある。
- 3) PT 延長、TT 短縮、Fbg、II 因子の低下がみられ、aPTT の延長傾向、VII 因子、VIII 因子の低下傾向がみられる。
- 4) Plg が低下する。 α_2 PI の低下傾向がある。
- 5) TC、HDL-C が低下する。TG にも低下傾向をみとめる。
- 6) 臨床効果については、デキストランには抗血栓作用があり、その効果は、ウキロナーゼの併用により増強される。

参 考 文 献

- 1) Kakkar, V.V.: Prevention of venous thromboembolism. *Clinics in Haemat*, **10**: 543~582, 1981.
- 2) 小代正隆, 西 満正: Dextran の血行性転移におよぼす影響, *臨床と研究*, **56**: 302~306, 1979.
- 3) 小代正隆, 四本紘一, 川井田繁, 竹之下満, 松村千之, 西 満正: Dextran の血液粘度への作用, *臨床血液*, **21**: 513~518, 1980.
- 4) Åberg, M., Hedner, U. and Bergenz, S.E.: The effect of dextran on hemostasis and coagulation, with special regard to factor VIII. *Medical Postgraduates*, **16**: 647~651, 1977.
- 5) Bygdeman, S., Eliasson, R. and Gullbring, B.: Effect of dextran infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and the spreading capacity of human blood platelets. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **15**: 451, 1966.
- 6) Cronberg, S., Robertson, B., Nilsson, I.M., Nilsson, J.E.: Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **16**: 384, 1966.
- 7) Carlin, G., Arfors, K.E., Saldeen, T., Tangen, D.: On the formation and lysis of fibrin: The effect of dextran. *Forens Sci.*, **7**: 87, 1976.
- 8) 伴 一郎: 低分子デキストランの血栓形成阻害作用と血栓溶解促進作用に関する研究. *臨床と研究*, **55**: 282~287, 1978.

(昭和60年8月2日受付)