
臨 床

閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患肢に対する選択的
抗トロンビン剤アルガトロバンと運動療法併用による
「筋肉血流増加作用」に対する臨床的考察

三菱京都病院心臓血管外科, *三菱京都病院循環器心臓内科, **三菱京都病院呼吸器内科

村田 眞司, 小林 彰, 竹内 俊史, 中島 博之, 吉田 章*,
黒澤 好文*, 三木 真司*, 溝口 哲*, 櫻井 隆弘*, 川谷 暁夫**

〔原稿受付: 平成 8 年 1 月 30 日〕

Clinical Evaluation of the Efficacy of An Antithrombin Agent
“Argatroban” combined with Exercise Therapy on Increase
of the Skeletal Muscle Blood Flow

SHINJI MURATA, AKIRA KOBAYASHI, TOSHIFUMI TAKEUCHI, HIROYUKI NAKAJIMA,
AKIRA YOSHIDA*, YOSHIFUMI KUROSAWA*, SHINJI MIKI*, TETSU MIZOGUCHI*,
TAKAHIRO SAKURAI* and AKIO KAWATANI**

Department of Cardiovascular Surgery, Department of Medicine (Cardiology)*,
and Department of Respiratory Medicine**, Kyoto Mitsubishi Hospital

Argatroban has selective antithrombin activity and widely used for treatment of ASO. In this study we investigated vasodilating activity of Argatroban besides antithrombin activity in ASO patients. Three patients who have undergone F-P bypasses previously which were all occluded received 10 mg or 20 mg of Argatroban per day intravenously for 4 weeks. Skin temperature were measured before and after administration of Argatroban at the point of 1, 2, 4 weeks which increased 2.3–6.0 C° after administration of Argatroban. Subjective symptoms were also improved and these patients became to be able to walk 1.5~3.3 km. These patients were also given PGE, intravenously, however, temperature increase was less than 1.1 C°

These results showed that Argatroban has not only antithrombin activity but also significant vasodilating activity resulting in increase of skeletal muscle blood flow.

Present address: 1 Katsura Goshomachi Nishikyo-ku Kyoto 615 Japan

索引用語: 閉塞性動脈硬化症, プロスタグランディン E₁, 血管拡張剤, 筋肉血流, アルガトロバン

Key words: Arteriosclerosis obliterans, Prostaglandin E₁, Vasodilator, Skeletal, muscle blood flow, Argatroban

はじめに

薬剤の基礎研究における薬理作用以外に、それも有用な効能が臨床使用中に新たに認められる事は、通常少ないと思われる。

基礎実験の段階では、多くは正常材料で検討される。それは、慢性モデルの作成が困難な事が原因であろう。特に、慢性動脈閉塞症のモデルは作成不可能であり、又運動等合併療法は、臨床の場でしか検討出来ない。

今回我々は、基礎実験の段階では認識されていなかったが、閉塞性動脈疾患の臨床治療において、運動療法を併用すると「抗トロンビン剤」として以上に注目すべきアルガトロパンの有用な臨床的薬理作用を経験したので言及する。

特に臨床的には、人工血管置換術後の再閉塞例にこの併用療法を用いると、有効である事を述べる。

I. 対象と方法

1. 症例

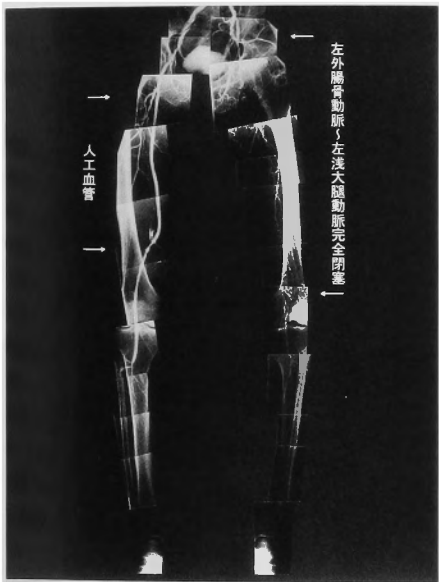
症例1：M.T. 68歳，男性，〈表1左〉。
現病歴：1984年頃より，秋～冬期に両足の突っ張り

感を自覚する様になった。1986年冬には，両下肢冷感と間歇性跛行（500 m 以内；Fontainell₆）にまで悪化した。

術前の血管造影で，両浅大腿動脈の完全閉塞と，冠動脈造影では前下行枝⁷⁾と回旋枝¹¹⁾に50%の狭窄が判明した。将来の冠動脈血行再建術に備え，大伏在動脈(saphenous vein graft: SVG)を温存し，1987年2月φ6 mm のGoretexを用い両側F-P bypass 術を施行した。術後血管造影では，グラフトはスムーズで狭窄も無かった。しかし同年7月，右膝窩動脈の吻合部狭窄を来したので，血栓除去術やPTAを行った。以後，〈表1左〉のごとく長期開存が得られず，計3回の血栓除去術と，同じく3回のPTAを繰り返し行い，最終的に1990年4月（初回バイパス術後3年目）腹部大動脈～左大腿動脈(φ8 mm Vascutex)～左膝窩動脈(φ5 mm Gortex)バイパス術を施行した。しかしその4ヶ月後，旅行中に左下肢のチアノーゼと安静時痛をきたし緊急入院して来た。肉眼的には潰瘍は認められなかったが，色素沈着は存在した(Fontaine III)。〈図1〉はその時の血管造影で右F-P bypass グラフトは開存していたが，左外腸骨動脈～左膝窩動脈間のグラフトは閉塞していた。ここまで種々の外科的治療をしてきた経

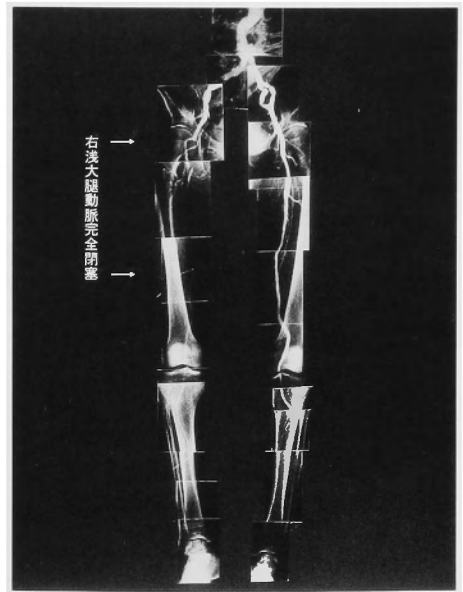
表1 3症例のアルガトロパン使用に至った経緯

入院回数	症例1：M.T. 68才、男性		症例2：T. N. 83才、男性		症例3：S. O. 75才、男性	
	年/月	手術内容及び経過	年/月	手術内容及び経過	年/月	手術内容及び経過
第1回目	87/2 "/3	両足 F-P bypass (6mm Goretex 使用)。 術後血管造影では、吻合部狭窄無し。	85/11 "/12	右 F-P bypass 術 (φ 6mm Goretex 使用)。 術後 RI 7/材にて、右 F-P bypass は フロー良好。	86/4	左右の腓骨下動脈間バイパス術。
第2回目	87/7	左大腿動脈吻合部狭窄に対し、φ8mmPTA施行 左膝窩動脈 " φ6mmPTA施行	86/9 "/10	RI 7/材にて、右 F-P bypass は閉塞。 人工血管と膝窩動脈吻合部の PTA とそれに 続く血栓除去術。	86/7	右 F-P bypass 術。
第3回目	88/3	同人工血管吻合部の近位部及び遠位部動脈の 狭窄と人工血管の血栓性閉塞に対し、前回と 同じく PTAと人工血管内血栓除去術を施行。	94/4 "/5	肺炎で入院。 肺炎が治癒した。	91/12	左 F-P bypass 術。 (上記3回の手術は同一施設で施行された)
第4回目	89/9	前回の 88-3-7 と全く同じ。		《入院のままアルガトロパン開始》	94/3 "/6	100m歩行で右下肢の間歇性跛行と安静時疼 痛を自覚。 本院に転院。
第5回目	90/4	腹部大動脈～左大腿動脈バイパス術 (8mm Vascutex) 左大腿動脈～左膝窩動脈バイパス術 (6mm Goretex)				《入院のままアルガトロパン開始》
第6回目	90/8	最新カテ (上記施行人工血管2本とも閉塞が判明) (北海道旅行中、突然左下肢の冷感と疼痛 出現)				
		《外来でアルガトロパン開始》				



症例1：M.T. 68才 男性

図1 アルガトロバン導入前下肢血管造影



症例2：T.N. 83才 男性

図2 アルガトロバン導入前下肢血管造影

緯があり、アルガトロバンの使用に踏みきった。

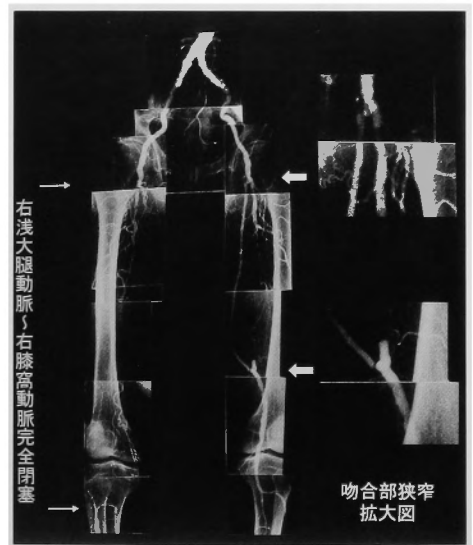
症例3：T.N. 男性，83歳，〈表1中央〉。

現病歴：1985年8月頃より，300 m の歩行が不可能となった。同年11月になって安静時冷感及び疼痛にまで悪化した。血管造影の結果，右浅大腿動脈の完全閉塞が判明した。同年11月， ϕ 6 mm Goretex で右 F-P bypass 術を施行した。術後，本人の病識が無く，抗凝固剤を服用せず，10ヶ月後に人工血管は閉塞した。血栓除去術を施行したが，再々閉塞を来した。健側に比し患側はチアノーゼを呈し，家人に依ると歩行距離も 50 m 程度で間歇性跛行を来とし，安静時痛も訴えとの事であった (Fontaine III)。以後，外来には気が向いた時のみ通院して来た。1994年4月，肺炎で入院して来たがリハビリが進まず，これを機会にアルガトロバンを用いての治療を開始した。投与前の血管造影〈図2〉では，右 F-P bypass のグラフトは閉塞していた。

症例3：S.O. 男性，75歳，〈表1右〉。

現病歴：1986年4月，左鎖骨下動脈の閉塞の為，左右の鎖骨下動脈間バイパス術を受けた。同年7月右下肢の疼痛と 500 m の間歇性跛行で右 F-P bypass 術を受けた。1991年12月には反対側にも間歇性跛行を自覚するようになり，左 F-P bypass 術を受けた。以上，3回の手術は何れも他施設で行われた。1994年3月頃よ

り，100 m 程歩くと右下肢の間歇性跛行と安静時疼痛 (Fontaine III) を再び自覚する様になった。その為，検査及び治療方針を新たに望んで本院に転院して来た。血管造影を施行した所，右 F-P bypass のグラフトは閉塞していた。又，左 F-P bypass の膝窩動脈吻



症例3：S.O. 75才 男性

図3 アルガトロバン導入前下肢血管造影

合部も狭窄を来たしていた(図3)。検査に引き続き入院のままアルガトロパンを投与した。

2. アルガトロパンの投与方法と、皮膚温の測定法

a. 投与方法と投与間隔

症例1は、外来でボタコール R[®] 250 cc にアルガトロパン (10 mg) を溶解し、約1時間かけて1日1回点滴投与した。投与間隔は、日曜日及び祝祭日以外連日4週間投与した。症例2は肺炎で入院加療後、引き続

き入院のまま、又症例3も検査入院に引き続き1日2回朝夕毎日4週間、点滴投与した。

b. 皮膚温の測定法と測定条件

皮膚温の測定には、富士通モデル「INNURA-EYE, 1100」を用いた。太陽光が入る窓の無い検査室で、可能な限り温度をほぼ26C°に保ち湿度は約60%の暗室状態とし、検査時検者と被験者である患者の二

アルガトロパン導入4週間後

アルガトロパン導入4週間後

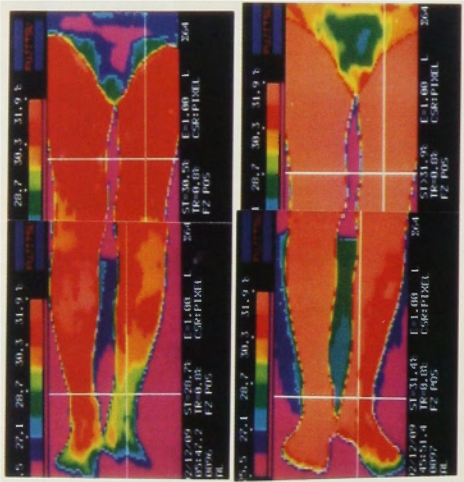


図4 症例1:M.T. 68歳 男性

アルガトロパン導入4週間後

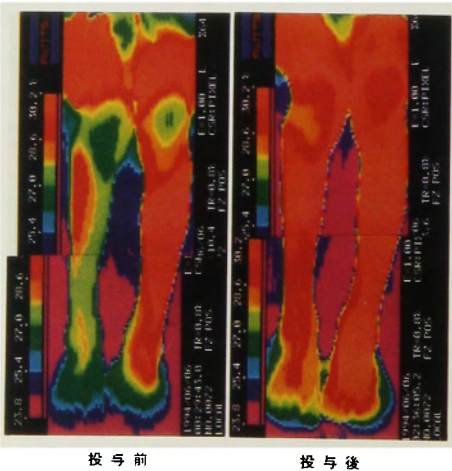


図5 症例2:T.N. 83歳 男性

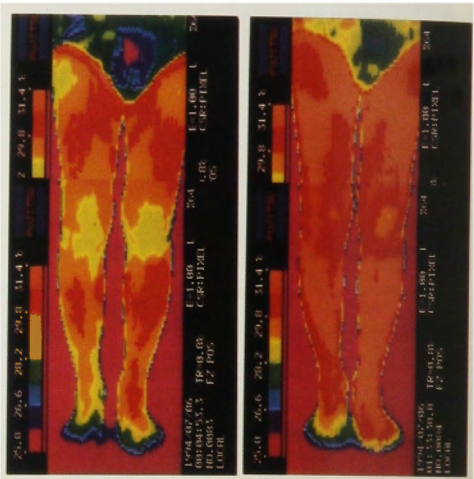


図6 症例3:S.O. 75歳 男性

PGE₁ 導入4週間後

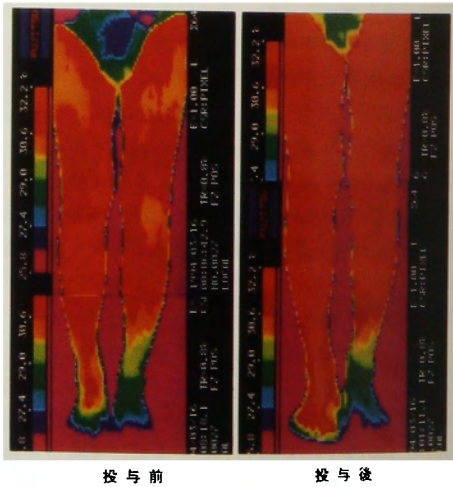


図7 症例1:M.T. 68歳 男性

人以外入室は禁止して測定した。温度順化の為患者入室20～30分後測定を開始した³⁾。点滴終了後、可及的に腹部以下両下肢先端部に至る範囲をボラロイドカメラに撮影記録した。その色調差にて皮膚温を同定した。3症例の導入4週間後の投与前後のサーモグラフィーの結果は、夫々図4、5、6に示した。

尚、〈図7〉は症例1において、アルガトロバン4週間投与後、改めて PGE_1 を更に4週間連続投与したもので、その時の投与前後のサーモグラフィーである。

3. 併用運動療法のメニュー

投与期間中、点滴が終了し皮膚温測定後運動療法を

指導した。3症例それぞれ年令、心肺機能及び合併症等に違いがあり、同じスケジュールを課すことは出来ず、各自が間歇性跛行を自覚するまで歩行するよう指示した。当初、トレッドミルを試みたが治療前には、疼痛発症の負荷が掛かる前に、虚血肢の筋力ではバランスがとれず、危険が伴う事が判明した。そこで、症例1の外來患者には初めから公道（自宅～病院間）を利用し、導入前日投与1、2、4週間の帰宅時、自家用車のトリップメーターにて自己申告の歩行距離を測定した。入院にて治療した症例2、症例3では、病棟の廊下と病院周囲の決まったコースを歩行させた。退院後は、通院を利用し自宅～病院間において、自家用

表2 アルガトロバン点滴前後の3症例の足関節部と母趾部の皮膚温

		点滴	導入日		投与1週後		投与2週後		投与4週後	
			右	左	右	左	右	左	右	左
症 例 1 M.T. 68才 (患側左)	足関節	前	30.8	29.1	31.2	29.1	30.6	29.0	30.9	29.3
		後	31.7	30.7	31.7	30.6	31.9	30.7	31.9	31.0
	母 趾	前	28.3	26.2	28.3	26.6	28.2	26.6	28.5	27.2
		後	29.0	26.8	29.8	27.7	29.9	28.2	31.2	28.5
症 例 2 T.N. 83才 (患側右)	足関節	前	23.5	24.9	26.6	27.0	25.8	25.9	26.9	27.9
		後	24.6	25.9	28.4	29.1	28.2	28.5	29.0	29.5
	母 趾	前	21.6	21.9	23.6	24.1	24.2	24.7	26.0	27.0
		後	22.6	22.8	24.7	26.4	28.2	28.5	27.6	28.4
症 例 3 S.O. 75才 (患側右)	足関節	前	29.6	30.0	29.2	29.5	29.8	30.7	29.5	29.8
		後	30.8	31.1	30.5	30.8	30.8	31.3	30.8	30.9
	母 趾	前	25.9	26.7	25.3	26.2	26.5	28.3	26.7	28.4
		後	27.3	28.8	26.5	27.0	29.1	29.9	29.8	30.1

車のトリップメーターで距離測定した。歩行速度は本人に任せた。

Ⅱ. 結 果

1. アルガトロバン投与前後の皮膚温の変化〈表2〉。

投与導入日、それに引き続く1週間後、2週間後及び4週間後に、3症例夫々の左右足関節部と母趾部の投与前後の皮膚温を測定した結果を〈表2〉に示す。更に、症例毎に左右母趾部の投与前後の皮膚温の較差をグラフ化した〈図8, 9, 10〉。3症例とも投与前より投与後の皮膚温は上昇した。症例2では4週間後より2週間後の方が、投与後の患側母趾部皮膚温は低い。又症例3では、2週間後では健側そして患側何れも、導入日のものより低かった。しかし、3症例とも導入日より4週間後の皮膚温の方が高かった。即ち、治療前(導入日の投与前)と治療後(4週後の投与後)の患側母趾の皮膚温上昇較差は、症例1では $26.2 \rightarrow 28.5 = 2.3^\circ\text{C}$ の上昇を、症例2では $21.6 \rightarrow 27.6 = 6.0^\circ\text{C}$ の上昇を、症例3では $25.9 \rightarrow 29.8 = 3.9^\circ\text{C}$ の上昇を認めた。又、症例2において2週間後の投与後の皮膚温と治療前とを比較すると、 $21.6 \rightarrow 28.2 = 6.6^\circ\text{C}$ と最高の温度上昇を認めた。一方、 PGE_1 投与で患側母趾の最高の温度上昇を得たのは症例1であったが、それでも温度較差は 1.1°C に過ぎ

なかった〈図7〉。患側の大腿部～足関節部間の温度上昇に比し、足関節部以下の末梢部の温度上昇は、同一症例でのアルガトロバン〈図4〉と比較すると悪いのが分かる。

2. 症状の改善と歩行距離や歩行時間の延長

症例1は、投与前安静時痛が有り300mの歩行も困難であったが(Fontaine III)，導入1週間後には病院から自宅まで約3.3km，時間にして1時間半の歩行が可能となった。引き続き2，4週間後も病院～自宅間の3.3kmの歩行は可能であった〈図8〉。

症例2は、肺炎で入院しその治療に2週間を要した。その間臥床状態であった為、下肢は廃用性萎縮に近い状態に陥っていた。理学療法士の指導で、リハビリを受けた。その為、皮膚温の上昇は順調であったが、その割りに歩行距離の改善は、他の2症例より時間はかかった。しかし導入3週間後にはFontaine Iまで改善した。4週間後には、独歩で病院周辺1.5km以上歩行可能になった〈図9〉。

症例3は、入院直後100m歩行は不可能であった。安静時痛も訴えた。性格的に神経質なところが有り、訴えが多く頑固であった。前施設において主治医とコミュニケーションが旨くいっていなかった事もあり、当初は治療に協力的でなかった。此のことは、表2及

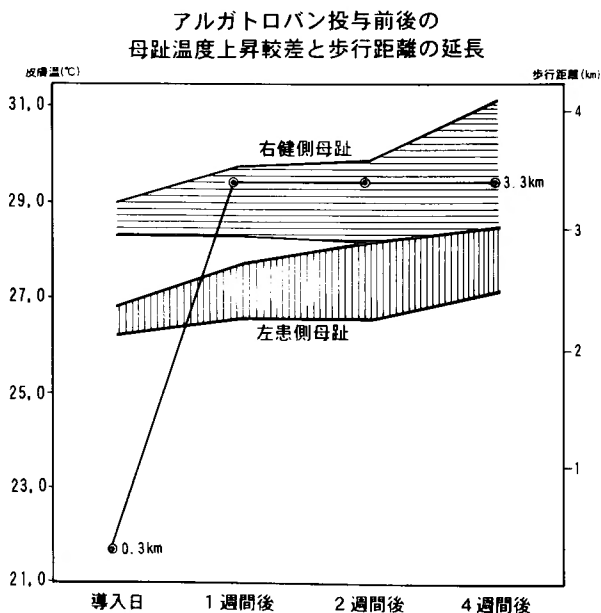


図8 症例1:M.T. 68歳

び〈図10〉の温度上昇較差にあらわれている。即ち、投与1週間後の皮膚温は、導入日より低い。3週間しても300 m 程度で間歇性趾行を訴えたが、その頃より本院での検査や治療方針、特に運動療法の必要性を理解する様になった。4週間後には1.5 km を超え〈図

10〉、導入日より6週間後、外来に片道約2 km 往復4 km 歩いて通院出来る様になった。但し、此の段階では、完全閉塞の右下肢は何とも無く、人工血管が開存している左下肢の方に間歇性趾行を自覚する様になった。

アルガトロバン投与前後の
母趾温度上昇較差と歩行距離の延長

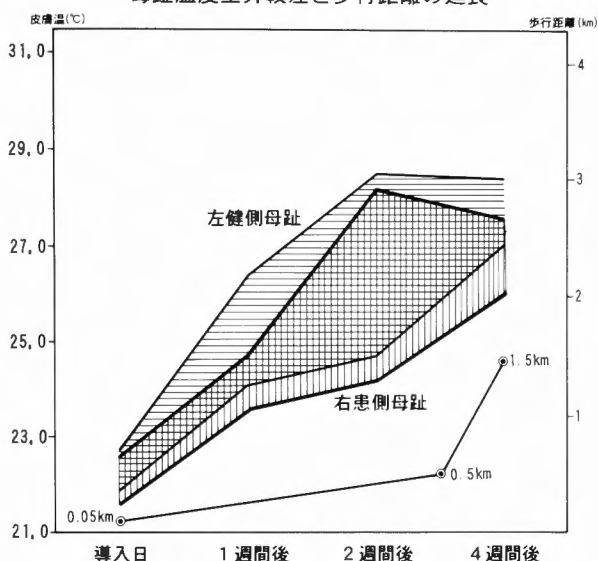


図9 症例2:T.N. 83歳

アルガトロバン投与前後の
母趾温度上昇較差と歩行距離の延長

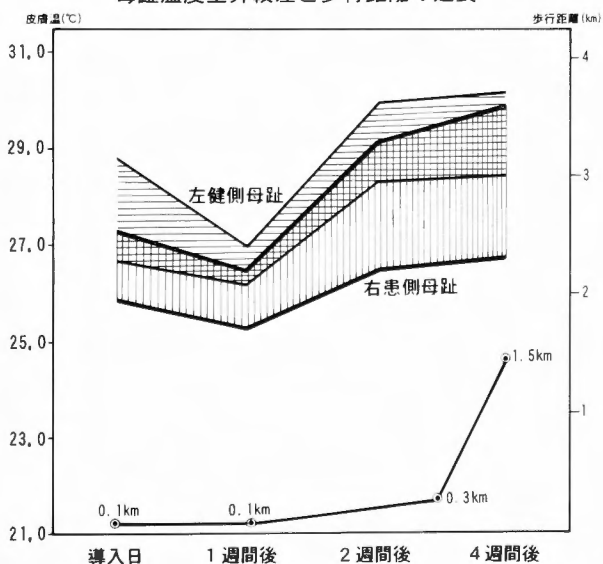


図10 症例3:S.O. 75歳

Ⅲ. 考 察

1. 投与期間の長短と皮膚温上昇較差の関係について

3症例において、アルガトロパンの導入日、連続投与1週間後、2週間後及び4週間後の投与前後の温度上昇や較差は、パラレルでなく又上昇一方ではない。これは3症例のリハビリの理解度と進展度、患側肢動脈の完全閉塞部以下の側副血路の形成(と増生)程度、及び年齢や病識の差に依ると思われる。しかし4週間の長期に渡る期間で比較すると、3症例とも導入日投与前より、最終的に $2.3^{\circ}\text{C}\sim 6.0^{\circ}\text{C}$ もの高い温度上昇が得られた。此のことよりアルガトロパンは、運動療法との併用で、投与期間にはば比例して皮膚温を上昇させる有力なASO治療薬と云えよう。

2. アルガトロパンが PGE_1 より皮膚温を上昇させる理由

a. 代謝される主要臓器の違い

PGE_1 は肺で主として代謝され(肺を1回通過する事により90%以上が分解される)⁹⁾、一方アルガトロパンはほぼ肝臓で100%代謝される⁹⁾。此の為、今回のごとく経静脈で投与すれば、アルガトロパンの効果の方が強力であるのは自明である。一般臨床においては、経動脈より経静脈のルートの方が応用価値があり、投与の容易さだけでも評価出来る。

b. 半減期の長短の違い

血中での半減期は、 PGE_1 を静脈内に投与すると投与終了後ほぼ2.5分～3分間とされており⁹⁾、アルガトロパンのそれは15～30分と長い⁷⁾。此のことは温度順化を目的に、患者を皮膚温検査室で30分間待機させた後、皮膚温を測定し始めた為に、 PGE_1 の測定結果に不利が生じたのかも知れない。しかし、アルガトロパン投与後、皮膚温測定も終え、リハビリを兼ねた歩行に臨む時、投与終了後最短30分～1時間は経過しているにもかかわらず、安静時疼痛は消失したままで、1.5km～3.3km歩行が出来た事は高く評価出来る。薬効の持続性の長短から判断しても、アルガトロパンは PGE_1 より優れていると思われる。

c. 常用薬容量の相違

今回アルガトロパン1A(10mg)と PGE_1 1A(10 μg)を等価とみなして使用し比較した。尚、経口の PGE_1 誘導体についてはあるが、1～2 μg 及び5 μg 投与では、容量依存性の皮膚温上昇が得られるが、10 μg 投与ではそれ以上の上昇を示さず、20 μg 投与において

はむしろその上昇の程度は減弱する傾向を認めた、との報告が有る⁸⁾。一方アルガトロパンについて、田辺らは1日10mg～40mg投与での効果を検討し、20mgが適当であると結論づけている⁹⁾。症例1は外来治療であり1日10mgの1回投与、残りの症例2と症例3は入院加療の為、1日10mg×2回投与が可能であった。我々の成績では、外来での10mgと運動療法の併用で、かなりの効果が期待出来ると思われた。 PGE_1 では経口での至適投与量を用いたが、静脈投与でも妥当か否か、この点は今後の検討すべき課題として残る。

d. 閉塞部以下の末梢血流の増減の差

今回我々は血圧の変動を測定していない。 PGE_1 投与時血圧低下、即ち動脈の還流圧低下が起り、閉塞部以下の末梢血流は減弱する可能性が示唆されている¹⁰⁾。此のことは20cc生食に溶解しone shotで静脈投与された PGE_1 より、250ccに溶解されたアルガトロパンが還流圧の低下を防ぎ、末梢血流増加作用をもたらしたのかも知れない。

加えて、 PGE_1 製剤を静注投与すると、虚血症状の強い症例20%に、足趾の温度がかえって下がると云われている。即ち、閉塞や硬化病変部位では拡張は惹起されず、拡張反応を起こし得た正常血管領域(健肢側や他臓器)により多く血流が偏位するSteal減少が生じた事も考えられる。

e. PG受容体のdown regulationについて

HidakaやKimura等によると、PGは生体内で必要な時だけ出てくる、life timeの短い生理活性物質で、細胞内でサイクリックAMPを増加させる作用機序を有している。一方生体内には、ある反応だけが過剰に起こらない様にコントロールしているネガティブ・フィードバック機構が備わっている。それ故、PGを投与し急激に非生理的にまで濃度を上昇させ長期に使用すると、サイクリックAMP濃度が過剰に上がる。そこで、生体はこれをコントロールすべく、PG受容体数を減少させる¹¹⁾(PG受容体のdown regulation)。即ち、PG製剤を長期的に使用し続けることはPG受容体のdown regulationを来とし、結果的にPG製剤が効かなくなったのかも知れない。

以上、アルガトロパンと PGE_1 との効果判定において、投与量・1日の投与回数・投与ルート・溶解液の量・投与期間等今後の検討すべき課題は残る。しかし、少なくとも我々が設定した条件では、アルガトロパンのほうが皮膚温上昇効果は優れていると思われる。

る。

3. 筋肉血流量の増加について

アルガトロパンは皮膚温を上昇させ、皮膚血流量を増加させ^{12,13,14)}、安静時痛や歩行時の疼痛を改善させるという報告は、既にある^{9,13)}。皮膚温の測定は、あくまで皮膚血流量を示すもので、筋肉血流を意味しないとされている¹²⁾。しかし、3症例とも症状の急速な改善のみならず歩行距離や歩行時間が大幅に延長した事は、皮膚血流量の増加だけでは臨床的に説明出来ない。即ち、間歇性趾行時の疼痛は、運動に伴う筋肉の虚血(酸素不足)によって発生する。そのメカニズムは明らかではないが、酸素の不足によって生じる乳酸その他の代謝産物や H^+ イオン、 K^+ イオン、セロトニン等のアミン類、ブラディキニン、アデノシン等の発痛物質によると云われている¹⁵⁾。これからも明らかな様に、筋肉血流の増加があればこそ、3症例とも安静時疼痛及び間歇性趾行が大幅に改善したと、臨床的に推察した。

症例3は、左右両下肢の母趾部皮膚温度差は、導入日の治療直後には、 $28.8-27.3=1.5^{\circ}C$ あったが、4週間の治療後には、 $30.1-29.8=0.3^{\circ}C$ と、皮膚温はほぼ等しくなった(表2及び図10)。又、4週間の治療後には右患肢は片道2km 往復4kmで間歇性趾行は認められなかったが、逆に健側の左下肢が、自覚する様になった。症例3は他の2症例とは異なり、(図3)の如く右下肢は完全閉塞で左のF-P bypass グラフトは近位部及び遠位部何れの吻合部も狭窄が有る。この狭窄度では完全閉塞の右患肢が間歇性趾行を自覚する治療前の歩行範囲内では、左下肢は皮膚温も高く、症状も出なかった。しかし右患肢が、左下肢とほぼ同等な皮膚温に改善し、機能回復した事は、運動療法とアルガトロパンの投与による筋肉血流量の増加効果以外には考えられない。吻合部狭窄のある左下肢は、中途半端な血流量を維持している為、側副血行が無く、最後まで狭窄部のレギュレートを受ける。改善した右患肢以上の血流量を得られず右患肢に追いつかれたと思われる。

アルガトロパンと運動併用療法のASOにおける筋肉血流増加作用について、運動負荷^{20) TI} 下肢血流シンチを用いた研究結果を、三木らは報告している¹⁶⁾。それによると、

a. 健肢に比し患肢では、シンチのカウントは低下している。

b. アルガトロパン投与後は、投与前に比し健肢と患肢いずれも有意にカウントは増加する。

c. アルガトロパンの投与後運動を負荷させると、患肢カウントは運動負荷させないコントロール以上に、又健肢の上昇率以上にカウント上昇率は増加する。

d. 患肢カウントの増加は、投与3時間後でも認められた。

此の放射線同位元素を用いての筋肉血流増加作用の研究報告は、我々の臨床結果とそれに基づく筋肉血流増加作用の臨床的推論を証明するものであろう。

我々以外にも、アルガトロパンの投与で、症状改善が得られたとする多くの臨床報告がある^{9,12,13,14,17)}。同様の改善を期待して、我々は各症例に応じたリハビリメニューを作成し歩行を促した。

先ず、アルガトロパンの抗トロンビン作用を介して、血栓の成長や新たな血栓形成による側副血行等微小血管の閉塞抑制と同時に収縮も抑制される。次に、運動を併用する事により、相互作用で血管拡張と新生側副血行路が増成し、益々筋肉血流が増大する。その結果、更に歩行距離や歩行時間の延長が促されたと思われる。

側副血行路の新生や増成及び発達について心筋においては、深く研究され広く認められている実験と臨床データがある。即ち、

a. 心臓において冠動脈が閉塞すると、側副血流は増える¹⁸⁾。

b. 運動だけでは、側副血行路の促進や増成は得られない¹⁹⁾。又、血管新生促進作用を持つとされているヘパリン²⁰⁾ 投与だけでも増成は得られない^{21,22)}。

c. 運動とヘパリン投与とを併せ用いる事により、側副血行路の増成が初めて得られる^{21,22)}。

此の心筋の理論が骨格筋に全て当てはまるか、又アルガトロパンがヘパリンと同じ新生血管誘因作用が有るのか、現在では不明である。しかし、我々の臨床結果と三木等の放射性同位元素を用いた報告は、極めて興味深い示唆を与えるものであり、今後その可能性が解明される事を期待したい。

次に、アルガトロパンの側副血行路拡張作用のメカニズムを言及する。

皮膚温の上昇は皮膚内微小血管の皮膚血流の改善と説明されている¹³⁾。しかし、基礎薬理学においてはアルガトロパンの直接的血管拡張は殆ど無いとされている²³⁾。

ところで、血管の収縮と拡張については、以下の理論が確立されている。即ち、1975年 Hamberg らによって発見された血管収縮プロスタノイド (thromboxane $A_2=TXA_2$) は血小板で産生され強力な血小板凝集作用と血管平滑筋収縮作用を持っている²⁴⁾。一方、1976年 Moncada らによって発見された血管弛緩性プロスタノイド (prostacyclin, PGI_2) は血管内皮細胞で産生され極めて強い血小板凝集阻止能と血管平滑筋弛緩作用を持っている²⁵⁾。此の両物質で、血管の収縮と拡張のバランスが保たれている。

Nakamura らは、アルガトロバンがトロンビンによる脳血管条片の収縮を抑制する事を、報告している²⁶⁾。此のことは、実験動物の脳血管と同じく未だ動脈硬化が進行していない側副血行路の様な血管壁が薄く柔軟なものには、アルガトロバンは収縮抑制作用を有することを示すものであろう。

その作用機序は以下の通りである。即ち、トロンビンは血管内皮細胞に作用して血管収縮因子であるエンドセリンの産生と放出を促すとされている^{27,28,29)}。アルガトロバンは、選択的抗トロンビン作用に加え、エンドセリンと TXA_2 の生成抑制を有する事も認められている^{29,30)}。これらのことよりアルガトロバンは積極的及び直接的に血管拡張作用は無いが、血管収縮を強力に阻止し、結果として拡張作用が表面に優位に出て来たものと考ええる。

おわりに

慢性疾患の治療に、1回だけの或は1日だけの投与で、薬剤効果を期待し評価する従来の臨床研究には無理があると考えた。そこで我々は、患者の「Quality of life」の改善を目的に、4週間に及ぶ長期の臨床研究を行なった。

通常、薬剤では殆ど著効が期待出来ないと思われた外科的に極めて治療困難な3症例の慢性動脈閉塞症に、運動療法とアルガトロバン投与を併用したところ、臨床的には単なる抗トロンビン作用だけでは説明しきれない予想外の好結果を得た。即ち、

- 1) 治療前と治療後の閉塞動脈末梢部の母趾皮膚温は最高 2.3°C ~ 6.0°C 上昇した。同じ患者で、従来強力な血管拡張剤とされて来た PGE_1 では最高 1.1°C しか得られなかった。
- 2) 治療前には 100 m ~ 300 m で間歇性趾行に陥っていたが、治療後歩行距離は 1.5 km ~ 3.3 km と大幅に延長した。

3) 歩行距離の改善は臨床的には、「筋肉血流の増加」を意味する。そのメカニズムは、

- a. アルガトロバンの側副血行路への血栓形成の抑制と間接的血管拡張作用。
- b. 運動療法とアルガトロバン投与の併用による側副血行路の増成作用。

今回我々が対象としたのは、人工血管置換術後の再閉塞例で、それ故3症例と少ない。そして、放射性同位元素を用いて、両者併用による「ASOにおける筋肉血流増加作用」は証明されているが、基礎薬理では未だ解明されていない所もある。

しかし何れにしろ、臨床の場において、血管外科医が避けられない、「術後の再閉塞例」に此の併用療法を長期に行う価値は有ると、思われる。

今後我々は引き続き症例を重ね、我々の推論を更に強固にしたい。又、我々以外の研究結果が出て来る事を期待したい。

文 献

- 1) 村田眞司, 小林 彰, 久下 真ほか: 閉塞性動脈硬化症の外科治療. 京都医学会雑誌, 34: 77-88, 1987.
- 2) Okamoto S, Hijikata A, Kikumoto R, et al: Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereostructure of its hydrophobic carboxamide portion. Biochem Biophys Res Comm, 101: 404-446, 1981.
- 3) 芝田宏美, 松岡 英: 熱画像検査. 医学検査, 43 (No. 2): 1-10, 1992.
- 4) Ferreira SH & Vane JR: Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation. Nature, 216: 868-873, 1976.
- 5) 井澤 修, 香月正行, 飯田成字ほか: ヒトにおける Argipidine (MD-805) の体内動態に関する研究—Argipidine 点滴静脈内投与時の Argipidine および代謝物の血漿, 尿および糞中濃度—. 薬理と治療, 14: 1113-1125, 1986.
- 6) 大谷英祥: PGE_1 による人為的低血圧麻酔法の研究 (第2報)— PGE_1 の血中レベルの変動—. 臨床麻酔, 6: 667-672, 1982.
- 7) 長沢 洋, 福武勝幸, 羽田雅夫ほか: 合成抗トロンビン剤 MD-805 の第一相試験—単回および連続投与試験—. 臨床薬理, 12: 359-375, 1981.
- 8) 岡野一廣, 河田知啓, 小林 哲ほか: OP-1206・a-CD の末梢循環動態に及ぼす影響. 現代医療, 18: 215-222, 1986.
- 9) 田辺達三, 安田慶秀, 三島好雄ほか: 慢性動脈閉塞症に対する抗トロンビン薬 argipindin 薬 (MD-

- 805) の治療成績. 循環器科, 22: 185-202, 1987.
- 10) 坂口周吉, 佐久間昭: プロスタグランディンと臨床. 末梢循環障害. 現代医療, 9: 201-207, 1977.
- 11) Kimura K, Hidaka H: The role of PDE in platelets. *Jpn J Pharmacol*, 67 (Suppl 1), 44, 1995.
- 12) 伊藤勝朗, 応儀成二, 田中孝一ほか: 合成抗ロロンビン剤 MD-805 の末梢循環改善作用. 外科診療, 29: 122-126, 1987.
- 13) 小島和彦: アルガトロバンによる慢性動脈閉塞症の治療経験. 新薬と臨床, 41: 984-1003, 1992.
- 14) 杉原 浩, 松井豊祐, 成田信義ほか: アルガトロバン投与後のレーザードブラーを用いた皮膚微小循環血流量の変化. 医学と薬学, 31: 811-815, 1994.
- 15) 村田和彦, 細田瑳一編集: 循環器病学 (第2版), p. 486, 医学書院, 1986.
- 16) 三木真司, 村田眞司, 小林 彰: 閉塞性動脈硬化症におけるアルガトロバンの筋肉血流増加作用: 運動負荷 ^{201}Tl 下肢血流シンチによる評価. 第23回日本血管外科学会, 1995年5月. 熊本.
- 17) 大城 孟: アルガトロバン (argatroban) の薬剤の特長と臨床成績. 医学と薬学, 25: 221-232, 1991.
- 18) Shen YT, Knight DR, Canfield DR, et al: Progressive change in collateral blood flow after coronary occlusion in conscious dogs. *Am J Physiol*, 256: H478-H485, 1989.
- 19) Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, et al: Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation*, 60: 114-121, 1979.
- 20) Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, et al: Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol*, 48: 224-251, 1998.
- 21) 藤田正俊, 篠山重威: 冠側副血行路形成に及ぼすヘパリンの影響. 脈管学, 32: 1215-1218, 1992.
- 22) Fujita M, Sasayama S, Asanoi H, et al: Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation*, 77: 1022-1029, 1988.
- 23) 戸部昭広, 成松明博, 中尾健一郎ほか: 新規抗ロロンビン薬 Argipidine (MD-805) の一般薬理作用. 薬理と治療, 14: 913-932, 1986.
- 24) Hamberg M, Svenson J, Samuelson B.: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Nat Acad Sci*, 72: 2994-2998, 1975.
- 25) Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263: 663-665, 1976.
- 26) Nakamura K, Hatano Y, Mori K: Thrombin induced vasoconstriction in isolated cerebral arteries and the influences of synthetic thrombin inhibitor. *Throm Res*, 40: 715-720, 1985.
- 27) Maruyama I, Salem HH, Majerus PW: Coagulation factor Va binds to human umbilical vein endothelial cells and accelerates Protein C activation. *J Clin Invest*, 74: 224-230, 1984.
- 28) 平田結喜緒 エンドセリン 現代医療, 22: 13-17, 1990.
- 29) 丸山征郎: 合成抗凝固剤. 臨床血液, 31: 776-781, 1990.
- 30) 藤岡顕太郎: 血管作動性プロスタノイドからみた実験的急性動脈血栓症における MD-805 の効果. 脈管学, 29: 120-127, 1989.