

猫の血栓塞栓症に対するtissue-Plasminogen activator (t-PA)製剤による血栓溶解療法

誌名	動物の循環器 = Advances in animal cardiology
ISSN	09106537
著者名	水野, 壮司 上地, 正実
発行元	獣医循環器研究会
巻/号	45巻2号
掲載ページ	p. 41-44
発行年月	2012年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



総 説

猫の血栓塞栓症に対する tissue-Plasminogen activator (t-PA) 製剤による血栓溶解療法

水野壮司^{1,2)}, 上地正実¹⁾

¹⁾ 国立循環器病研究センター研究所

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

²⁾ 日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医内科学研究室

〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野1866

(受理 2012 年 11 月 2 日)

要 約

猫の動脈血栓塞栓症 (Arterial thromboembolism; ATE) は心疾患猫で多く見られる合併症で、発症すれば命の危険がある重篤な状態である。現在、猫の動脈血栓塞栓症に対する主たる治療方法は保存療法である。血栓溶解療法や血栓除去療法等の積極的治療法は一般的には行われていない。バルーンカテーテルを用いた血栓除去療法は塞栓を解除できる方法であるが、専門の施設と機材を必要とし、動脈血栓塞栓症発症猫は肺水腫を併発していることも多いことから一般病院での実施は難しい。一方、tissue-Plasminogen activator (t-PA) 製剤による血栓溶解療法は静脈を確保すれば実施できるため、一般病院の夜間救急でも対応可能で、発症後直ちに行うことができる。しかしながら、それぞれの方法において再還流障害が問題となっており、必ずしも安全で確実な方法とは言い難い。本稿では動脈血栓塞栓症に対する診断と初期治療、t-PA 製剤による治療法に関して文献的考察を行うとともに筆者らの経験も交えてご紹介する。

キーワード: 血栓溶解療法, 心筋症, 動脈血栓塞栓症, t-PA 製剤

はじめに

動脈血栓塞栓症 (arterial thromboembolism; ATE) は主に心臓あるいは血管内で形成された血栓が末梢動脈に塞栓した場合に起こり、心疾患、特に肥大型心筋症に罹患した猫に認められることが多い。両後肢に動脈血栓塞栓症が発症している猫の退院できる確率は40%程度であ

連絡先: 上地正実
日本大学生物資源科学部獣医学科
獣医内科学研究室
〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野1866
TEL: 0466-84-3481
FAX: 0466-84-3482
E-mail: uechi.masami@cardiovets.jp

り、致死率の高い重篤な疾患である^{1,2)}。猫における動脈血栓塞栓症の主たる治療は保存療法と抗凝固あるいは抗血小板療法であり、予後が非常に悪いため、欧米ではひどい痛みや呼吸困難を呈する場合には安楽死を勧めることも少なくない。また、現在までのところ動脈血栓塞栓症の予防に関して一定の効果は得られていない³⁾。

動脈血栓塞栓症に罹患した多くの猫は痛みや麻痺により突然鳴き出したり暴れだすため、これらを主訴に来院することが多い。心雑音を聴取されることが多く、主訴や患肢の麻痺・疼痛、股動脈圧の欠如、患肢の冷感、直腸温の低下、肉球の蒼白化やチアノーゼなどが認められるため、身体検査によって診断可能である。深爪による出血の有無によって動脈塞栓を確認する方法を勧める記述もあるが、身体検査で血流の有無を確認できるので筆者らはこの方法に関して否定的である。初期には肺水腫の併発を判断することが重要であるが、肺水腫を起こしてなくても痛みやストレスによって呼吸速迫となっているケースも多く、身体検査のみでは判断が難しい。初期治療としてオピオイドを用いた疼痛緩和は有効であることが多い。その後呼吸促迫を呈する猫に対しては酸素吸入後、状態をみながら慎重にレントゲン検査にて肺水腫の有無を確認し、肺水腫が認められる場合にはフロセミドを投与する。上述のように動脈血栓塞栓症は痛みを伴い多大なストレス状況下にあるため、検査や処置による保体等のさらなるストレスに耐えられない場合もある。検査や処置よりも常に状態の安定化を優先させることが重要である。

人医療におけるt-PA製剤による血栓溶解療法

カテーテル的あるいは外科的な血栓除去術と血栓溶解療法における後肢の断脚回避率や死亡率の比較で明確な差は示されていない。このことから、麻酔のリスク回避から急性期の動脈血栓塞栓症に対する治療法としては外科的な血栓除去術よりも血栓溶解療法のほうが推奨されている^{4,5)}。人医療においてはストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PA製剤などの血栓溶解剤の投与は外科的な血栓除去術の代替療法として注目され、特にt-PA製剤は血栓溶解薬として広く受け入れられてきている。t-PA製剤はプラスミノゲンからプラスミンへの変換を活性化し、プラスミンによるフィブリン溶解を促し、結果として血栓を溶解する。この作用はフィブリンと結合したプラスミノゲンにのみ作用し、循環しているプラスミノゲンには作用しないため、血栓のみ特異的に溶解し、出血傾向を起こしにくい。後肢の血栓塞栓症に対するt-PA製剤の動脈内投与、静脈内投与およびストレプトキナーゼの動脈内投与の効果を比較した報告では、血栓溶解率はt-PA製剤の動脈内投与が最も効果が高く、t-PA製剤の静脈内投与が最も効果が低いという結果であった^{6,7)}。

猫におけるt-PA製剤による血栓溶解療法

獣医領域では血栓溶解療法に関するエビデンスは乏しい。ストレプトキナーゼは古くから猫の動脈血栓塞栓症に対して用いた報告があるが、高い血栓溶解効果が得られた報告はなく、推奨できる治療ではないと考えられる^{8,9)}。t-PA製剤を11頭の猫に投与した前向き研究では4時間以内に40%、24時間以内に53%の猫

で血流が再開し、運動機能は33%の猫で回復が認められた¹⁰⁾。すべての猫で副反応が認められた [高窒素血症 ($n=5$), 神経症状 ($n=5$), 不整脈 ($n=5$), 高カリウム血症 ($n=4$), アシドーシス ($n=2$), 突然死 ($n=1$)]。この研究の結果からは、猫の動脈血栓塞栓症に対するt-PA製剤の投与は効果が少なく、副反応や死亡率が高かったため効果的とは言えなかった。

筆者らはt-PA製剤としてモンテプラゼ (クリアクター[®], エーザイ株式会社) を使用している。モンテプラゼは組換え型t-PA製剤で、半減期は20分から30分であり静脈内へポーラス投与することができる。猫に使用した報告はないため、投与量は人の投与量に従い27,500 U/kgとしている。心臓内に血栓がある場合にはt-PA製剤を投与することでさらなる塞栓を引き起こす可能性があるため投与禁忌となる。t-PA製剤投与前には心臓内に血栓の形成がないことを超音波検査で事前に確認する必要がある。モンテプラゼ投与後は再灌流障害を起こす可能性があるため、投与後の患者の状態に特に注意し、投与30分後に電解質の測定を行う。ここでカリウムやクレアチニンの上昇が認められる場合には肺水腫と尿量に注意しながら輸液を積極的に行う。しかし、この段階からカリウムが上昇し続ける症例は予後不良な場合が多い。モンテプラゼ投与で血栓は溶解する可能性があるが、新たな血栓形成は抑制できないため、未分画ヘパリンや低分子ヘパリンを併用する。未分画ヘパリンよりも低分子ヘパリンのほうが出血傾向になる可能性が低いため、モンテプラゼとの併用には低分子ヘパリンのダルテパリンを用いている。

2003年から2010年までの間に15頭の猫に対してモンテプラゼを投与した。投与までの時間は平均5.3時間であった (2~10時間)。梗塞

部位は後肢10頭、左前肢3頭、右前肢2頭であった。最終的に8頭 (53%) が退院し、そのうち7頭で入院中に患肢の運動機能の回復が認められた。死亡した7頭の死因は、腎不全 ($n=4$), 神経症状 ($n=1$), 突然死 ($n=2$) であった。t-PA製剤投与までの時間と死亡率との間に相関は認められなかった。血栓溶解療法を行わなかった猫における再灌流障害によると思われる死亡率は約60%であり^{1,10)}、今回の筆者らのt-PA製剤投与結果と明らかな差は認められなかったが、退院した猫のうち保存療法では50%の猫が患肢の運動機能を回復したのに対し、t-PA製剤投与では88%の猫が患肢の機能を回復した。このことから、筆者らの経験した症例においては、t-PA製剤の投与により明らかな予後の改善は認められないものの、急性期生存後は保存療法よりも患肢の運動機能回復率が高く、猫の動脈血栓塞栓症に対してt-PA製剤の静脈内投与は治療手段の一つと考えられた。

ま と め

t-PA製剤は静脈内投与でも一定の効果が期待できるため、痛みや麻痺による極度のストレス状況下にある猫に対しても静脈確保ができれば特別な設備や手技なしに投与可能である。これは一般病院においても実施可能で、早急な治療が必要な猫の動脈血栓塞栓症に対してより素早い治療が可能である。しかし、夜間救急対応も行う病院での筆者の経験でも、発症から投与まで平均5時間程度かかる。猫の動脈血栓塞栓症の主な死因は再灌流障害であり、死亡率は保存療法と変わらなかった。t-PA製剤の静脈内投与は猫の動脈血栓塞栓症の退院後のQOLを向上すると考えられるが、適応症例の選択が今後の検討課題であり、予後の改善には再灌流障

害に対する治療方法の確立が重要であると考え
る。

文 献

- 1) Smith, S. A., Tobias, A. H., Jacob, K. A., Fine, D. M. and P. L. Grumbles (2003): Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**, 73-83.
- 2) Schoeman, J. P. (1999): Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990-1998). *J. Feline. Med. Surg.*, **1**, 221-231.
- 3) Luis Fuentes, V. (2012): Arterial thromboembolism: risks, realities and a rational first-line approach. *J. Feline. Med. Surg.*, **14**, 459-470.
- 4) Nilsson, L., Albrechtsson, U., Jonung, T., Ribbe, E., Thorvinger, B., Thörne, J., Astedt, B. and L. Norgren (1992): Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomised controlled study. *Eur J Vasc Surg.*, **6**, 189-193.
- 5) Clagett, G. P., Sobel, M., Jackson, M. R., Lip, G. Y., Tangelder, M. and R. Verhaeghe (2004): Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, **126**, 609S-626S.
- 6) Berridge, D. C., Gregson, R. H. S., Hopkinson, B. R. and G. S. Makin (1991): Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br. J. Surg.*, **78**, 988-995.
- 7) Schweizer, J., Altmann, E., Stoblein, F., Florek, H. J. and R. Kaulen (1996): Comparison of tissue plasminogen activator and urokinase in the local intra-arterial thrombolysis of peripheral arterial occlusions. *Eur. J. Radiol.*, **22**, 129-132.
- 8) Killingsworth, C. R., Eyster, G. E., Adams, T., Bartlett, P. C. and T. G. Bell (1986): Streptokinase treatment of cats with experimentally induced aortic thrombosis. *Am. J. Vet. Res.*, **47**, 1351-1359.
- 9) Moore, K. E., Morris, N. and N. Dhupa (2000): Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **10**, 245-257.
- 10) Welch, K. M., Rozanski, E. A., Freeman, L. M. and J. E. Rush (2010): Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *J. Feline. Med. Surg.*, **12**, 122-128.
- 11) Laste N. J. and N. K. Harpster (1995): A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **31**, 492-500.