

薬剤紹介

ウ リ ナ ス タ チ ン

佐々木 和郎\*

はじめに

ショックとは、いかなる原因にしろ急激な組織灌流の低下により細胞への酸素供給が途絶え、この結果ひきおこされた細胞障害に起因する症候群と定義される。虚血に陥った細胞ではライゾームも損傷を受ける<sup>1)</sup>が細胞内外へ逸脱した種々のライソゾーム酵素はショック時にみられる心筋抑制因子 (MDF) をはじめとする各種の毒性因子の産生をひきおこし、不可逆性ショックの成立と悪循環に重要な役割を演ずる<sup>2)</sup>。ショック時におけるライソゾーム酵素や蛋白分解酵素の役割に関する知見が増すにつれ、副腎皮質ホルモンやアプロチニンなどのライソゾーム膜安定化作用を有する薬物や蛋白分解酵素阻害作用を有する薬物がショックの治療に応用されてきている。本稿では、そのような薬物のひとつであるウリナスタチン (ミラクリッド®) につき文献的考察を中心に解説する。

1. 薬理作用

ウリナスタチンはヒト尿より分解精製された分子量6,700の熱や酸に比較的安定な糖蛋白である。トリプシンをはじめとする蛋白分解酵素のみならず、糖脂質分解酵素をも広く阻害するほか、抗ショック作用、抗肺炎作用、抗手術侵襲作用、抗DIC作用などを有すると考えられている (図)。

(1) 酵素阻害作用

ウリナスタチンの酵素阻害スペクトラは表に示すが、阻害作用には、①多種の酵素を同時に阻害する、②酵素により分解、低分子化されたウリナスタチンも酵素を阻害し結果として多量の酵素を

阻害する、という特徴がある<sup>3)</sup>。このような酵素活性阻害の多重性は、ショック時などのように多くの酵素活性が亢進している病態では重要な意味をもつと考えられる。

(2) 抗ショック作用

ウリナスタチンは、実験的に作成された熱傷性、外傷性、エンドトキシン、出血性、アナフィラキシーショックに対して、用量依存性に死亡率を低下させることが示されている。この作用機序として、ライソゾーム膜安定化、MDF 産生抑制、循環動態改善、代謝異常改善などの作用が考えられている。

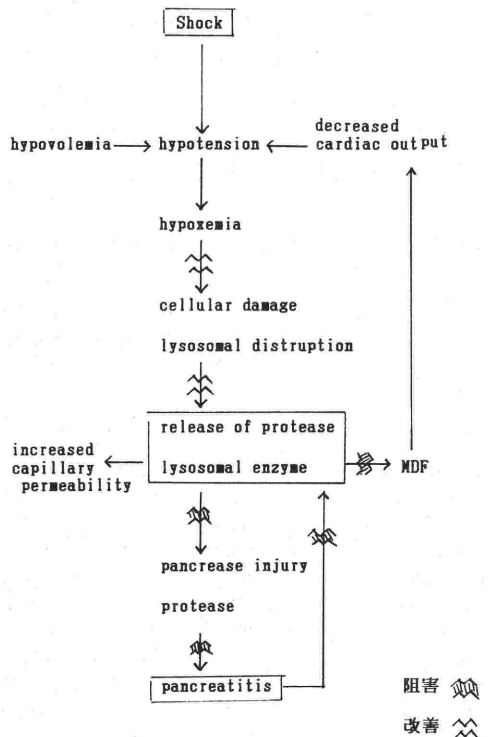


図1 ウリスタチンの作用

\*北海道大学医学部麻酔学教室

ショック時には、内臓領域の血流低下が著しく、低酸素症により最初にこの領域のライソゾーム膜が崩壊し、ライソゾーム内の水解酵素が放出される<sup>4)</sup>。放出されたライソゾーム酵素はアシドーシス環境下で活性が亢進し、脾のチーモーゲン顆粒より放出された蛋白分解酵素と共に脾構成蛋白に作用して、MDF を産生する。ライソゾーム酵素および MDF は、心筋抑制、心拍出量減少をももたらすと同時に、内臓領域の血管収縮を招来し、内臓虚血を亢進させてライソゾーム酵素の放出を促進するというショックの悪循環を進展させる。ウリナスタチンは出血性ショック時のライソゾーム酵素の逸脱を抑制し、MDF 活性を抑えることが示されている<sup>5)</sup>。平均大動脈圧、大動脈血流量、左室仕事係数の改善も実験的に認められている<sup>6)</sup>。臨床的にも玉熊ら<sup>7)</sup>や、山村ら<sup>8)</sup>の多施設における各種ショックに対する研究で、有効性および安全性が認められた。とくに細菌性ショックで効果が確かめられている。

### (3) 抗脾炎作用

脾炎の病態上の重大性は、脾の損傷により遊出した脾酵素が脾の自己消化をひきおこし更に遊離した脾酵素が脾障害を進行させることにある。またこの脾酵素およびその代謝産物が全身性に作用して重要臓器の機能障害をひきおこすことも大きな問題となる。ウリナスタチンは、その抗酵素スペクトルより予想されるように、トリプシン脾炎に効果がみられるのみならず、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>

脾炎にも効果がみられている。ウリナスタチンがホスホリパーゼ A<sub>2</sub> を阻害しないのにもかかわらず抗脾炎作用を示すのは、遊離脾酵素の脾障害作用を抑制するためと考えられている<sup>3)</sup>。

### (4) 抗手術侵襲作用

手術侵襲が生体に加わると貧食細胞能や抗体産生能などの免疫機能の低下や蛋白代謝異常などがみられるが、ウリナスタチンはこれらを改善することが示されている<sup>9)</sup>。開腹により手術侵襲マウスを用いて、脾の抗体産生細胞数およびヒツジ赤血球貧食率はウリナスタチンによりその低下を防止できる。プロテウス菌腹腔内接種後の生存率はウリナスタチン非投与群では2日以内に全例死亡したのに対し、ウリナスタチン投与群では7日後の生存率は40%であった。BUN 上昇により示される術後の蛋白質の異化亢進はウリナスタチンにより抑制されることが示されている。

### (5) 抗 DIC 作用

エンドトキシンにより誘発されたラットの DIC に、ウリナスタチンを投与すると部分トロンボプラスチン時間 (PTT) の延長およびフィブリン分解物 (FDP) の増加は有意に抑制され、血小板減少、フィブリノーゲン量の減少、プロトロビン時間 (PT) の延長は抑制される傾向がみられる。この機序として、XII 因子に対する阻害作用および組織トロンボプラスチン遊離抑制作用が考えられている<sup>10)</sup>。

## 2. 副作用

ウリナスタチンの持つ抗原性が極めて低いことは、アプロチニンが異種抗原としての副作用を有しているのに対して、極めて安全性が高いことを意味する。催害性や局所に対する刺激作用もないといわれており、高用量 (300×10<sup>4</sup>/kg) を用いた急性毒性試験でも死亡例がなく LD<sub>50</sub> 値は求められていない。この高い安全性ゆえに緊急時に使用しやすいとの報告がある<sup>11)</sup>。

## 3. 投与法

ウリナスタチンのヒトでの血中よりの消失は速やかで、消失半減期は約40分、尿中排泄量は3-6時間で投与前の約2倍となり、以後は投与前値と変わらないといわれている。この点を考慮すると、人工心肺やショック時には10,000単位/kgの

表 Inhibitory effects of urinastatin on enzyme activities

	Concentration for 50% Inhibition		
	Urinastatin (U/ml)	Gabexate (μg/ml)	Aprotinin (U/ml)
trypsin	6.8	0.2	6.2
α-chymotrypsin	9.4	>100	8.5
elastase	1675	13.8	600
enterokinase	3000	100	3000
kininogenase	>3000	>100	1.0
thrombin	>3000	0.3	>3000
plasmin	830	14.7	6.4
urokinase	>3000	1.0	2930
complement	>3000	>100	>3000
phospholipase A <sub>2</sub>	>3000	>100	>3000
lipase	230	>100	>3000
amylase	2500	>100	>3000
carboxypeptidase B	600	>100	>3000
β-glucuronidase	>3000	>100	>3000
hyaluronidase	75	>100	>3000

静注投与と同時に10,000単位/kgの点滴投与を行う方法がすすめられる。ウリナスタチンの投与量に関しては巾が広いが、用量依存性の効果が認められていることから、有効な投与量を症例により決定する必要があると考えられる。

## ま と め

酵素阻害作用を有するとされる他の薬物に比較して、安全域が高く抗ショック作用、抗肺炎作用など多彩な薬理作用を示す興味深い薬物といえる。ショックの病態は複雑であり、刻々と変化する病状に即した治療が必要となる。心血管作動薬、代謝改善薬、酵素阻害薬などの薬物療法は、適切な呼吸・循環管理、水分・電解質管理、栄養管理がなされてこそそれらの効果を発揮することは論を待たない。今後、ウリナスタチンがどのような役割を果すのかが注目される。

## 参 考 文 献

- 1) Janoff, A., Weissmann, G., Zweifach, R. W., et al.: Pathogenesis of experimental shock (4), Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia, *J Exp Mde* 116:351-466, 1962.
- 2) Glenn, T. M., Lefer, A. M., Beardley, A. C., et al.: Circulatory responses to spanchnic lysosomal hydrolase in the dog. *Ann Surg* 176:120-127 1972.
- 3) 大西治夫, 小雀浩司, 延原正弘: 蛋白分解酵素阻害剤 Urinastatin (Miraclid®) の薬理作用, *応用薬理* 31: 663-675, 1986.
- 4) 岡田和夫: 内因性ショック物質: 研究の動向, *日本臨床* 38: 44-50, 1980.
- 5) 小田利通, 鮫島照子, 宮脇武徳他: ヒト尿中トリプシン阻害物 (MR-20) の抗ショック作用について, *麻酔* 33: 137-142, 1984.
- 6) 宮原 孝: 尿中トリプシン阻害剤 MR-20 の循環動態・内分泌機能に及ぼす影響, *麻酔* 32: 943-955, 1983.
- 7) 玉熊正悦, 小関一英, 大塚敏文他: 各種ショックに対する MR-20 の臨床的研究, *救急医学* 8: 619-624, 1984.
- 8) 山村秀夫, 玉熊正悦, 中島光好: 各種ショックに対する MR-20 の臨床評価—アプロチニンを対照薬とした多施設二重盲検試験—, *医学のあゆみ* 129: 730-738, 1984.
- 9) 大西治夫, 矢野 崇, 加藤克明他: ヒト尿中トリプシンインヒビターの手術侵襲に対する効果, *日薬理誌* 85: 1-6, 1985.
- 10) 稲場均, 加藤克明, 大沢伸雄他: ウリナスタチンの抗 DIC 作用の検討, *日薬理誌* 88: 239-244, 1986.
- 11) 辻永宏文, 蒔田圭子, 大江公則他: 救急領域におけるミラクリッド®使用経験薬理と治療 14: 381-387, 1986.

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*