AT III 濃縮製剤の体内動態について

前防 則彦* 辻 肇* 沢田 昌平* 丹羽 勇*
 豊田 武夫* 林 謙宏* 木谷 輝夫* 貝増 勲彦*
 中川 雅夫* 伊地知浜夫*

The kinetics of substituted AT III concentrate in the congenital AT III deficient patients

Norihiko MAEBO*, Hajime TSUJI*, Shohei SAWADA*,
 Isamu NIWA*, Takeo TOYODA*, Kenhiro RIN*,
 Teruo KITANI*, Isao KAIMASU*, Masao NAKAGAWA*
 and Hamao IJICHI*

Key words: AT III concentrate, congenital AT III deficiency,
 initial half disappearance time, multiple admini-
 stration, substitution therapy

AT III concentrate (Behringwerke) was administered to approximate the activity up to 80-120 % on 4 congenital AT III deficient patients. AT III antigen was assayed by single radial immunodiffusion and activity was by S-2238 as heparin cofactor activity.

From the determined values of antigen and activity of infused AT III, regression line of time course was obtained for each case by computer analysis using the two compartment open model. Biological half life ($T_{1/2}$) was 72.3 ± 35.8 hrs for antigen and 75.6 ± 18.0 hrs for activity. Distribution volume (V_d) for antigen was 7.2 ± 2.43 L. Initial half disappearance time was about 24 hrs. Mean maximal increase of AT III level was 0.27 ± 0.04 (mg/dl)/U/kg for antigen and 0.82 ± 0.20 %/U/kg for activity.

Based on the data of single dose experiments, the simulation curves of multiple administrations were calculated on the different intervals of infusion, and the reasonable steady state of concentration was considered to be achieved on the administration of 24 hr- and 12 hr-interval.

One of the deficient patients was received AT III concentrate every 24 hrs for

* 京都府立医科大学第二内科〔〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465〕, The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

3 days, and the simulation curve of 24 hr-interval infusion was well correlated with the actually determined value, and the steady state of concentration was achieved in 120 hrs after starting of the infusion.

はじめに

先天性 ATⅢ 欠乏症あるいは後天的に血中 ATⅢ レベルの低下を来している症例の治療上, ATⅢ 濃縮製剤による補充療法は重要である. 今回, 私共は, 先天性 AT 欠乏症患者に ATⅢ 濃縮製剤を投与し, その体内動態・至適用量投与法および安全性などを検討した.

I. 方法

ATⅢ 濃縮製剤は, ヘキストジャパン社より提供をうけ, 1 バイアル中には 500 単位の ATⅢ を含むヒト血漿蛋白分画乾燥物質が含有されている. 先天性 ATⅢ 欠乏症患者¹⁾ 4 例に ATⅢ 活性が 80~120 %²⁻⁵⁾ となるように単回投与 (2000~5500 単位) を行い, 投与前, 直後, 2, 8 および 24 時間後, 以後 24 時間間隔で 7 日間採血した. また, その中の 1 症例は, 単回投与と異なる時期に, 2000 単位を 24 時間間隔で 3 日

間連続投与し, 投与期間中および投与終了後経時的に採血した.

ATⅢ 抗原量 (mg/dl) は, 一次元免疫拡散法により, ATⅢ 活性 (%) は, 合成基質 S-2238 を用いて heparin-cofactor 活性として測定した.

II. 成績

(1) ATⅢ 製剤単回投与後の ATⅢ 抗原量および活性の経時変化は平行し, かつ二相性に減衰し, two compartment open model に基づき回帰した曲線⁶⁾ より各 kinetic parameters を求めた. その結果, 輸注 ATⅢ の抗原量および活性の半減期 ($T_{1/2}$) は, おおの 72.3 ± 35.8, 75.6 ± 18.0 時間^{3,7)}, 抗原量の分布容積 (V_d) は, 7.2 ± 2.43 l. 輸注後最高血中濃度の 50 % 減少時間 (initial half disappearance time) は約 24 時間. 抗原量および活性の最大増加率は, おおの 0.27 ± 0.04 (mg/dl)/U/kg

Fig. 1 Simulation curves on the estimated multiple administrations at different intervals

Fig. 2 Actually determined value and simulated value of AT III after multiple administration in a deficient patient

および $0.82 \pm 0.20 \text{ \%}/\text{U}/\text{kg}$ であった。

(2) 単回投与により得られた kinetic parameters を用いて、投与間隔を 12, 24, 36 または 48 時間として一定量の ATIII を連続投与した場合の simulation curve を computer 処理により作成し比較すると (図 1), 投与間隔は 24 時間 (=initial half disappearance time) または 12 時間とするのが最も適当と考えられた。また, 24 時間間隔の場合, ATIII 血中濃度の定常状態には 120 時間以降に到達することが推定された。

(3) この simulation curve の妥当性を検討するため, ATIII 欠乏症患者において ATIII 濃縮製剤 2000 単位を 24 時間間隔で 3 日間連続投与して得られた抗原量および活性の実測値と比較

した結果, simulation curve と実測値とは近似しその妥当性が確認された (図 2)。

(4) 副作用の発現は特に認めなかった。

III. 考 案

先天性 ATIII 欠乏症患者の血栓塞栓症の発症誘因は, 外傷・手術・妊娠・分娩および感染症などとされ, 血栓発症の防止の目的では, この様な誘因の存在時に ATIII 濃縮製剤の補充療法は有用と考えられる^{3,4)}。今回, 単回投与の成績に基づき一定の血中濃度を維持できる投与法を知る目的で simulation curve を作成し検討したところ, 投与間隔は initial half disappearance time である 24 時間, あるいはそれ以下に設定するのが妥当と考えられた。

IV. 結 論

先天性 ATⅢ 欠乏症患者に対して ATⅢ 濃縮製剤による補充療法を行なう際、期待される ATⅢ 活性を 80~120 % となるように投与量を決定し、同一量の輸注間隔を initial half disappearance time である 24 時間あるいはそれ以下に設定するのが妥当である。

本研究の一部は厚生省血液凝固異常症調査研究費（班長 青木延雄）によった。

文 献

- 1) 岡嶋 泰, 金山春洋, 長村吉朗, 林 謙宏, 前田義春, 木谷輝夫, 和多田光朗, 中川雅夫, 伊地知浜夫: 発端者に上矢状静脈洞血栓症を認めた Antithrombin Ⅲ 欠乏症の 2 家系. 日血会誌. **45**; 488, 1982.
- 2) Winter, J.H., Fenech, A., Bennett, B. and Douglas, A.S.: Transfusion studies in patients with familial antithrombin Ⅲ (AT Ⅲ) deficiency: Half-disappearance time of infused AT Ⅲ and influence of such infusion on platelet life span. Br. J. Haematol., **49**; 449~453, 1981.
- 3) Mannucci, P.M., Boyer, C., Wolf, M., Tripodi, A. and Larrieu, M.J.: Treatment of congenital antithrombin Ⅲ deficiency with concentrate. Br. J. Haematol., **50**; 531~535, 1982.
- 4) Samson, D., Stirling, Y., Woolf, L., Howarth, D., Seghatchian, M.J. and Chazal, R.: Management of planned pregnancy in a patient with congenital antithrombin Ⅲ deficiency. Br. J. Haematol., **56**; 243~249, 1984.
- 5) 久住静代, 小林 誠, 高田 昇, 今中文雄, 前浜修爾, 武富嘉亮, 藤村欣吾, 蔵本 淳: 先天性 ATⅢ 欠乏症に対する ATⅢ 濃縮製剤輸注効果. 臨床血液, **25**; 25~30, 1984.
- 6) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説第二版. 線形コンパートメントモデル 2. compartment open model 54~65, 医歯薬出版(東京) 1982.
- 7) Tengborn, L., Frohm, B., Nilsson, L.E. and Nilsson, I.M.: Antithrombin Ⅲ concentrate; its catabolism in health and in antithrombin Ⅲ deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest., **41**; 469~477, 1981.

● 疾病の免疫遺伝学的アプローチ!

HLA と 疾 病

月刊「臨床免疫」第14巻冬季特別増刊号

編集 慶応大学教授 渡辺 格、東海大学教授 辻 公美、専門医22氏分担執筆

B5判 144頁 定価3,500円(〒300円)

〒101 東京都千代田区神田多町2-11

科学評論社

振替口座東京 7-102026
電話 03-252-7768