無ヘパリン透析の臨床経験

内藤 秀宗 宮崎 哲夫

甲南病院中央人工腎臓部

(昭和 56 年 10 月 26 日受付)

Key words: 無ヘパリン透析, 無抗凝固剤透析, メシル酸ガベキシメート, ethylen vinyl alcohol copolymer (EVAL)

〈要旨〉

今回、我々は高分子合成膜 EVAL (ethylen vinyl alcohol copolymer) によって作製された透析器 (KF-101) を使用し、透析中抗凝固剤を使用することなく計 466 回の血液透析を施行し得た。透析前の処理としてはヘパリン 6000u 含有生理食塩水 1 l, または Gabexate Mesilate 400 mg 含有生理食塩水で洗浄した後、血液透析を施行した。血液透析の方法は空気と接触させることのないようにしたが、他は血流量を 200 ml/min 以上とった以外にはない。

今回の血液透析が比較的残血も少なく施行できたことは、EVAL の持つ生体親和性が大きく関与しているものと思われたが、透析開始初期に中空糸の内面にアルブミン様蛋白が付着し、このことが血小板やフィブリンの付着を防止し得たのではないかと考えられた。

Clinical experience with heparin free hemodialysis

Hidemune Naito, Tetuo Miyazaki

Division of Hemodialysis, Konan Hospital.

Heparin free hemodialysis by EVAL (ethylene Vinyl alcohol copolymer) H. F dialyzer, we have successfully performed with total of 466 dialysis for patients with high bleeding risk and regular H. D. patients.

Prior to dialysis, dialyzers were washed out with 1 L heparinized saline (6000u) or 1 L saline containing gabexate mesilate (400 mg), and then dialysis was performed without anticoagulant for patients during H. D. Our laboratory studies have shown that these H. D. do not cause any problem in comparison with ordinary H. D..

This is considered to be due to blood compatibility of EVAL itself and antithrombogenicity arising from surface heterogeneity of unique microporous inner structure of EVAL.

緒言

現在の血液透析療法の発達は、抗凝固剤であるヘパリンの使用に負うところが多い。しかし、慢性血液透析症例に長期間、大量のヘパリンを使用することで脂質代謝異常や骨代謝異常などの副作用も報告¹⁾されている。また、鼻出血、生理出血などの通常にある出血や、胃、十二指腸潰瘍の出血、外傷、脳内出血、術後といった high bleeding risk factor を持つ症例に対しては、局所ヘパリン化法や限界ヘパリン化法²⁾が試みられているが、いずれも十分に抗凝固作用を失活させることができず、さらに重篤な出血をまねいたり、他の合併症を併発させることが多い。近年、こういった high bleeding risk factor を持つ症例に対して生体内での不活性化が早く、体外循環部分のみの抗凝固性を発揮するプロスタグランディンや、メシル酸ガベキシメート (以下 G.M. と略す) などの使用による透析方法^{2~6)}も臨床使用され、その結果が報

告されている。しかし、こういった方法は薬剤が高価であること、血圧の変動を生じたり、消化器症状が発現したりする副作用の発現があり、まだヘパリンに変わり得るものではない。

そこで今回我々は高分子合成膜 EVAL (ethylen vinyl alcohol copolymer) で作製された透析器 KF-101 をヘパリン含有生理食塩水もしくは、G.M. 含有生理食塩水で前処理をすることのみで、透析中全く抗凝固剤を使用することなく血液透析を施行することができたのでその方法ならびに臨床結果を報告する。

対象および方法

対象は、甲南病院中央人工腎臓部で透析中または、手術目的で転院されてきた high bleeding factor を持つ 19 症例と、昭和 51 年 4 月より慢性糸球体腎炎で透析中の症例ならびに昭和 55 年 3 月より糖尿病性腎症で慢性血液透析中の 2 症例に週 3 回 5 時間の通常透析に変えて

Case No.	Age	Sex	Etiology	Complication	No. of H.D
1.	42	F	CGN	Post Ope (Gasterectomy)	14
2.	45	M	CGN	Post Ope (Hysterectmy)	12
3.	63	F	ARF	Gastorintestinal Bleeding	32
4.	72	M	DM	Post Ope (Glaucoma)	3
5.	30	M	SLN	Injury	3
6.	70	F	CGN	Nasal Bleeding	5
7.	79	F	CGN	Gastric Bleeding Ulcer	18
8.	53	F	ARF	Post Ope (Cholecystectomy)	8
9.	72	F	ARF	Post Ope (Gasterectomy)	5
10.	42	F	CGN	Gastric Bleeding Ulcer	6
11.	60	M	CGN	Post Ope (Gasterectomy)	15
12.	78	M	CGN	Lung Bleeding	15
13.	87	M	CGN	Post Ope (Cholecystectomy)	14
14.	49	M	CGN	PostOpe (Gasterectomy)	6
15.	50	F	CGN	Gastorintestinal Bleeding	9
16.	67	F	ARF	Acut Paneratitis (G.I.Bleeding)	7
17.	67	M	CGN	Post Ope (Panperitnits)	17
18.	31	M	CGN	Gastric Bleeding Ulcer	34
19.	71	M	CGN	Gastorintestinal Bleeding	15
20.	44	M	CGN		112
21.	51	F	DM		116
TOTAL					466

表1 Cases of non anticagulant H.D

昭和56年1月より無抗凝固剤透析を施行した。無抗凝固剤透析の総計は466回で、最長連続116回であり、現在もこの2症例は継続中である(表1)。使用した透析器はEVAL膜で作製された透析器KF-101であり、使用した透析液はキングリー3号である。透析時間は術後または出血中で全身状態が悪いといった特殊な条件下にないかぎり5時間としたが、症例により3時間透析例も含んでいる。透析前の透析器及び血液回路は、動脈側より1mH₂Oの自然圧をかけ、ゆっくりと透析器内、血液回路内をヘパリン6000単位含有生理食塩水1000mlで洗浄したあと、静脈側血液接合部にクランプをかけ、自然圧で中空糸が充分湿潤するよう1時間静置した。また、これと同様の手技でヘパリンに代えてG.M. 0.4g含有生理食塩水で前処理をし、血液透析を施行した。透析方法は空気と直接接触させることを防ぎ、血液回路内は全て生理食塩水で充填させたまま動脈側と接合させるようにした。UFRのコントロールは全て、陰圧方式を取り、静脈側には自然圧以外はかけていない。

透析方法は外シャント以外は、まず生理食塩水2~3mlで満した注射器で静脈側のカニューラを確保し、次いで動脈側を穿針し、血液回路と接合、通常の手技で回路内、透析器内の生理食塩水を排除後、先に確保した静脈側と接合した。このことは穿針時に生ずるトラブルによる回路内血液停滞をできる限り少なくする目的のためである。

透析条件はQ_B=200ml/min以上としたこと以外は

通常の血液透析と何ら変わることはない。また透析中の不均衡症候群の発現や、急激な血圧の低下を認めない限り、透析器内を洗浄する目的での生理食塩水の注入は行っていない。さらに、対象とした症例にはワーファリンやウロキナーゼ、チクロピジンといった抗血栓剤や凝固因子に直接作用すると考えられる薬剤の投与は使用していない。

結果

血液凝固系に関する検索は、A-PTT及びPTについて行った。PTに関してはヘパリン使用時及びヘパリン含有生理食塩水処理透析群、G.M.含有生理食塩水処理群ともに透析前、透析中も全く変動を認めなかった。

A-PTTは(図1)ヘパリン含有生理食塩水処理群では、前値が32.14±5.36secが10分後に86.5±10.32secと延長し、約60分後に前値と同様39.8±7.80secともどり、その後は経時的変化なく5時間の透析を経過している。G.M.含有生理食塩水処理群では、前値は32.14±6.97sec、そのままで5分、10分経過しても変動せず、5時間の透析中も変動を認めていない。この結果より、初期3症例、58回の透析以後はヘパリン含有生理食塩水処理は中止し、全症例G.M.含有生理食塩水処理にした。以下、除去率、UFR、除去能は全てG.M.含有生理食塩水処理透析器の結果である。

図1 A-PTT during non anticoagulant H.D.

ヘパリン透析時と無抗凝固剤透析(G.M.処理透析器)時とのUFRの経時的変化は、図2に示すごとく、両群ともに1時間値がやや初期より低下するが、△B.Wの変動の影響を受けてか、わずかな減少は認めるものの、両群間には特に著しい変化はなかった。

除去率に関しては1時間目と3時間目に測定した。

図2 UFR

BUN, クレアチニン, 尿酸について, $n=20$ を検索したが, 特に著しい特徴がなく, 臨床的には問題とならなかった (図3).

除去能は (症例1) 体重 85 kg の通常ヘパリン透析時と G.M. 含有生理食塩水処理透析時とを比較した. BUN, クレアチニン, 尿酸については, 特に著しい変化を認めなかったが P については通常ヘパリン透析時が, 前値 8.26 ± 0.65 mg/dl, 後値が 5.00 ± 0.18 mg/dl 無抗凝固剤透析時 8.60 ± 0.20 mg/dl 後値 4.45 ± 0.28 mg/dl と前値が有意に高く, 後値が有意に低い結果を得たが, 今回はこの結果について詳しい検索はしなかったが興味のある結果と思われた (図4).

さて, 今回施行した G.M. 処理透析器内の残留 G.M. 濃度であるが, 臨床処理と同様にした KF-101 (G.M. 濃度 512 mg/l にて洗浄処理) の血液側, 透析液側に蒸留水を流し, 蒸留水内の G.M. 濃度を吸光度測定法で定量してみた. 血液側は初期 512 mg/l より 1 分後には 90 mg/l と急激に低下, 20 分後には透析液側, 血液側ともにほぼ測定限界まで達し 0 となった. この結果より, 透析器内の生理食塩水を排除するならば, 透析開始時 (図5) 最大 $18 \sim 30$ mg/min の G.M. の流出が血液側にあると示唆された.

症例

症例1 (図6) は, 慢性糸球体腎炎で慢性血液透析を施行している 44 歳男性であり, 透析歴は 78 か月である. 昭和 55 年 12 月までは通常のヘパリン透析を施行していたが, 以後は G.M. 処理血液透析を週 3 回 5 時間施行している. 無抗凝固剤透析になってより BUN の段階的な低

図3 Dialysance (non anticoagulant H.D)

下を認めるが, $Q_B=200$ ml 以上という透析条件が重なった結果かもしれないが, 食生活等の影響も否定できず明確ではない. 他の B.W. Ht. クレアチニンには変化を認めなかった.

症例2 (図7) は糖尿病性腎症で血液透析を施行中で透析歴は 23 か月である. 本症例も週 3 回 5 時間の透析であり, 無抗凝固剤透析を開始してやや BUN の低下を認めたが, 再びもとの値にもどっている. 血糖, Ht. クレアチニンには特に変動を認めていない.

症例3 (図8) は 67 歳の男性で約 3 年の透析歴を有する症例であり, 急性腹症にて他院より転送された症例である. 緊急手術のため術前透析が不充分であり, CTR の上昇, 肺うっ血, 高 K 血症を認めたため, 術翌日より血液透析を必要とした. 透析中は特に術創部, 腹腔内ドレーンよりの出血も全く認められず無事透析を施行できた. 経口摂取が可能となるまでは I.V.H を必要としたが, 5 日目より T.P の上昇を認め特に合併症もなく軽快した.

症例4 (図9) は 31 歳男性で, 透析歴は 7 か月で吐血, 下血を主訴として緊急入院した症例である. 内視鏡検査等の総合診断により, 出血性胃潰瘍と診断, 抗潰瘍剤, 止血剤などによる保存的療法につとめる一方, 手術目的のための血液検査の良転を計った. 入院後より吐血は止まり, さらに 5 日目より下血も少なくなり 10 日目の内視鏡では潰瘍部の出血も認めず, 翌日より経口摂取を開始, 約 1 か月半で潰瘍の治癒を認めた. この間は全て無抗凝固剤透析を初期は連日, 5 日目よりは 5 時間, 週 3 回の透析を治癒まで連続して施行したが, 特に問題もなく経

図4 Removal of solutes (Regular hep. H.D. and non anticoagulant H.D.)
case 20,44, M. (C.G.M) D.B.W 85kg. n=20

図5 Eluates of G.M. from KF 101

過した。

考察

現在までに出血傾向のある症例や、術後の症例に対する透析は、一時期腹膜灌流をするか、局所ヘパリン化透析または、減ヘパリン化法が試みられている。しかし、局所ヘパリン化法はプロタミンの中和を必要とするためにその反跳現象が生じ、透析後に出血が助長したりする。また、減ヘパリン化法は症例個々に合わせる必要があり、時としては回路内の凝血や、反対に生体の出血を増加させたりしてその管理はかなり煩雑である。

他方、G.M.やプロスタグランディンを使用した血流透析がヘパリンに代わって臨床使用され、消化管出血や術

後の症例に著効を呈した報告がなされている。G.M.の臨床使用の報告では1.0~1.5 g/hrの量が使用されておりこれ以下であると凝固が生じやすいとされている。また、動脈側よりのG.M.の注入は分子量の少ないこと、生体内での不活性化の早いことなどにより、回路内のみで抗凝固性を有し、生体内（静脈側）ではほとんど影響が無いといわれている⁷⁾。しかし、まだ吐気、嘔吐といった消化器症状の出現や、薬剤そのものが高価な点からも、一般的に臨床使用することは問題が多い。また、プロスタグランディンは、強力な血小板の凝集を抑制する作用を有し、肺で不活性化されることより透析にも使用されているが、他の作用として血管平滑筋弛緩作用を有している。

図 6 44y M. (CGN)

図 7 42y F. (D.M.)

このため、肺血管抵抗は低下するが末梢動脈が弛緩し血圧の低下を生じるとされている。このため、血圧変動の著しい透析中の使用はまだ数多くの難点があると考えられる。

現在までに完全に無抗凝固剤透析が報告されたのは Glaser⁹⁾ らにより回路内及び透析器内を一定時間毎に洗浄することにより可能とした報告があり、さらにこれを自動化した装置も報告⁹⁾ されている。しかし、まだこれらの方法では長期間の血液透析の経験や、透析器全ての

凝固を防ぐことが可能であったとは記されていない¹⁰⁾。

今回、我々はヘパリン含有生理食塩水または、G.M.含有生理食塩水で無抗凝固剤透析を可能にしたことは次のように考えられた。すなわち、生理食塩水に前処理として含有させたヘパリンまたは G.M.は、少なくとも初期の数秒間（ヘパリンでは数分）は、流入する血液に対してトロンビンやカリクレインに対して強力な抑制作用を生じ、この間にアルブミン等のグルコース鎖を有せぬ蛋白層を EVAL 膜内壁に形成したのではないかと考えた。す

図 8 67y. M. Post operative non-anticoagulant H.D.)

図 9 31y. M. (Gastric ulcer)

なわち、先にフィブリノーゲンやγグロブリンといった糖蛋白の付着があるのならば、血小板が吸着され、血小板因子が働きフィブリン網を形成¹¹⁾するであろうし、このことにより、中空糸内凝固が生ずると思われるからである。

このことを可能にしたことは EVAL 自身がマイクロ相分離構造であること、また膜内壁が縞状構造になっており、初期に付着した蛋白が脱着することなく透析終了まで保持されているからであろう。

いずれにせよ、今回の無抗凝固剤透析を可能にしたことは EVAL の持つ特性と考えられるが、あくまでも理論的には確立されておらず、さらに無抗凝固剤透析後の中空糸の状態を検索することにより理論の確立と、無抗凝固剤長期透析例の代謝面についても今後研究していくつもりである。

結語

(1)今回我々は EVAL 膜で作製された中空糸型透析器 (KF-101) を使用し、ヘパリン含有生理食塩水、G.M. 含有生理食塩水で前処理をすることにより計 466 回の無抗凝固剤透析を施行した。

(2)ヘパリン含有生理食塩水処理群では A-PTT の延長が初期に認められたが G.M. 処理群では認められず凝固系に変動はなかった。

(3)UFR、除去率、除去能にも通常ヘパリン化透析時との差を認めなかった。

(4)長期 G.M 処理透析器による透析症例 2 例にも特に臨床的な変化はなかった。

(5)出血例に関しては従来に認められたヘパリンによると思われた副作用は全くなかった。

(6)今回の透析を可能にしたことは、EVAL のマイクロ相分離構造によるものと考えられたが、今後はこれらの点を究明していくつもりである。

文献

- 1) 秋沢忠男, 高橋健, 越川昭二: 抗凝固剤の検討, 日本臨床 39(474): 243-253, 1981.
- 2) Swartz R.D., Port F.K.: Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis: regional versus low dose heparin. Kid. Int. 16(4): 513-518, 1979.
- 3) Woods H.F., Weston M.J., Bunting S.: Hemodialysis without heparin. Eurp. Dial. Trans. Ass. 15: 122-129, 1978.
- 4) Matsui N., Nakagawa S., Sasaoka T., Suenaga M., Yoshiyama N., Takeuchi J.: Eduction of unfavourable effects of heparin with use of gage-xate mesilate in dialysis, Eurp. Dial. Trans. Ass. 16: 135-140, 1979.
- 5) 大貫忠男, 高橋和雄, 江良和雄, 佐中孜, 阿岸鉄三, 太田和夫: メシル酸ガベキシメートによる体外循環について, 人工臓器 8(6): 676-679, 1979.
- 6) 松井則明, 小沢潔, 中村義弘, 秋葉隆, 吉山直樹, 中川成之輔, 武内重五郎: 無ヘパリン透析用抗凝固剤としてのプロスタグランディン E₁ および D₂, 人工臓器 10(1): 245-248, 1981.
- 7) 松井則明, 吉山直樹, 中川成之輔, 武内重五郎: 血液透析用の抗凝固剤としての FOY の可能性に関する基礎的検討, 現代医療 12: 500-504, 1980.
- 8) Glaser P., Guesee R., Roubly J.J., Eurin B.: Hemodialysis without heparin is possible: Lancet. Sept. 15: 579-580, 1979.
- 9) 堀内孝, 大坪修, 高橋郁夫, 草場亮輔, 山田豊, 山内潤, 稻生綱政, 浅野弘麗, 藤本道博: 無抗凝固剤透析装置の開発と臨床治験, 医科学 Suppl. 50: 166-168, 1980.
- 10) 前田真一, 藤広茂, 出口隆, 蝸本雄右, 小川幸二, 加藤英夫, 伊賀六一, 松田聖士, 河田幸道, 西浦常雄: 無抗凝固剤透析による短時間透析, 腎と透析 10(4): 531-536, 1980.
- 11) 野一色泰晴: 血液と人工臓器材料との界面現象, 人工臓器 10(3): 753-765, 1981.