プラスマフェレーシスにおける抗凝固薬としての FUT-175 の 使用経験—ヘパリン非適応例に対する使用について—

伊藤 博夫 内藤 周幸 林 洋 川村 光信

宮崎 滋 生野 重明*

東京通信病院内科 同皮膚科*

(昭和 63 年 4 月 27 日受付)

key words : FUT-175, plasmapheresis, celite-activated coagulation time, bleeding tendency, hyperlipidemia

〈要旨〉

出血傾向または脂質代謝異常を有する患者 3 例に対して、抗凝固薬として蛋白分解酵素阻害薬である FUT-175 を用いてプラスマフェレーシスを施行した。出血傾向を有する患者 2 例には二重濾過血漿交換 (DFPP) を行い、V 型高リポ蛋白血症の患者 1 例には、遠心式血漿分離装置と血漿濾過器を組み合わせた遠心濾過プラスマフェレーシス (CFPP) を行った。血液凝固時間は、セライト活性化凝固時間法により測定した。

出血傾向を有する患者では、20 mg/時の FUT-175 持続注入量で体外循環の維持が可能であり、また出血の悪化傾向は認められなかった。一方、V 型高リポ蛋白血症に対する CFPP では、血液回路の特殊性により体外循環時間が長くなり、そのために持続注入する FUT-175 の量は 50~60 mg/時が必要と考えられた。さらに、ヘパリン使用後にみられる β リポ蛋白の negative charge の増加や遊離脂肪酸の増加は、FUT-175 投与後には認められなかった。従って、FUT-175 は脂質代謝に影響しないと考えられた。FUT-175 の投与後に副作用はみられなかった。以上より、出血傾向や脂質代謝異常を有する患者のプラスマフェレーシスにおける抗凝固薬として、FUT-175 は安全かつ有用であると考えられた。

Utility of FUT-175 as an anticoagulant in plasmapheresis, with special reference to usage for patients with bleeding tendency or hyperlipidemia

Hiroo Ito, M. D., Chikayuki Naito, M. D., Hiroshi Hayashi, M. D., Mitsunobu Kawamura, M. D., Shigeru Miyazaki M. D., Shigeaki Shono M. D.*

Department of Internal Medicine and Dermatology*, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo

Three patients with bleeding tendency or hyperlipidemia were treated by plasmapheresis using nafamostat mesilate (FUT-175, Torii & Co., Ltd., Japan) as an anticoagulant. Double-filtration plasmapheresis (DFPP) was performed in two patients with bleeding tendency. Another patient with type V hyperlipoproteinemia was treated by centrifugation and filtration plasmapheresis (CFPP), using a centrifuge-type blood cell separator as the plasma separator and hollow fibers as the filter. The celite-activated coagulation time was measured to determine the infusion volume of FUT-175.

In patients with bleeding tendency, when FUT-175 was infused continuously at the rate of 20 mg per hour, DFPP could be maintained without coagulation in the circuit and without worsening on the bleeding tendency. On the other hand, in the patient with type v hyperlipoproteinemia, because the extracorporeal circulation time for CFPP was longer than that of DFPP, FUT-175 was to be infused at a rate of at least 50 to 60 mg/h. Unlike heparin, FUT-175 did not cause any change in the electrophoretic mobility of β -lipoprotein by agarose gel electrophoresis. The result suggested that FUT-175 did not affect lipid metabolism. No adverse effects were observed with the administration of FUT-175.

伊藤 博夫 現帝京大学第 1 内科
〒173 板橋区加賀 2-11-1 (03-964-1211)

In conclusion, FUT-175 was useful and safe as an anticoagulant in the plasmapheresis of patients with

bleeding tendency or hyperlipidemia.

はじめに

血液透析やプラスマフェレーシスなどの体外循環時に用いる抗凝固薬として、従来より主にヘパリンが用いられている。しかし、ヘパリンは出血傾向を有する患者の出血を助長したり、脂質代謝¹⁾や骨代謝²⁾に影響を及ぼすという問題点が指摘されている。

一方、蛋白分解酵素阻害薬である FUT-175 (メシル酸ナファモスタット, 鳥居薬品) は抗凝固作用、抗補体活性化作用を有しており、体外循環への導入が検討されている。そこで我々は、出血傾向を有する患者および高脂血症患者にプラスマフェレーシスを行い、抗凝固薬として FUT-175 を用いてその有用性について検討した。

対象および方法

1 対象

症例 1：全身性エリテマトーデス, 46 歳, 女性, 主婦
昭和 60 年 9 月より発熱, 四肢筋脱力が出現し, 同年 10 月 17 日, 当科に入院となった。抗核抗体 640 倍, 抗 DNA 抗体 160 倍, 抗 RNP 抗体 20,480 倍, 血小板減少症, 関節炎, 胸膜炎などの所見より, 全身性エリテマトーデス (SLE) と診断した。プレドニソロン 60 mg/日の経口投与を開始し, その後徐々に減量したところ, SLE による血管炎のためと思われるイレウスが出現した。直ちにメチルプレドニソロン 1 g/日のパルス療法を 3 日間施行したが改善せず, 昭和 61 年 4 月 10 日, 二重濾過血漿交換 (DFPP) を開始した。DFPP によりイレウスは速やかに改善したが, DFPP 終了後にヘパリンによると考えられる鼻出血や出血斑が繰り返して出現するようになったため, 第 7 回 DFPP から抗凝固薬を FUT-175 に変

更した。

症例 2：類天疱瘡, 55 歳, 男性, 精神科医

昭和 61 年 9 月より激痒を伴う鷲卵大～小豆大の水疱が全身に出現した。某大学病院にてプレドニソロン 45 mg/日を処方され内服するも改善せず, 昭和 61 年 10 月 14 日, 当院皮膚科に入院となった。白血球数 $23,500/\mu\text{l}$ (好酸球 39%), IgE $8,000 \text{ IU/ml}$ と著増を示し, 組織所見にて表皮下水疱, 好酸球, 好中球浸潤および基底膜に IgG の沈着を認め, 類天疱瘡と診断した。ベタメサゾン 5 mg/日の経口投与やメチルプレドニソロン 1 g/日のパルス療法 (3 日間) を施行するも効なく, 12 月 8 日より DFPP を開始した。水疱破潰後のびらんは著しく, びらん面からの出血もみられたため, 抗凝固薬として FUT-175 を使用した。

症例 3：V 型高リポ蛋白血症, 糖尿病, 慢性腎不全, 37 歳, 女性, 無職

昭和 56 年 1 月, 糖尿病のため某大学病院にてインスリン療法を開始した。昭和 58 年 6 月, 慢性腎不全のため同病院に入院し, 血液透析導入となった。その後, 血液透析療法を受けていたが, 血清脂質濃度が徐々に増加し, 血清トリグリセリド濃度 $1,000 \sim 2,000 \text{ mg/dl}$, 血清総コレステロール濃度 $300 \sim 500 \text{ mg/dl}$ となったため, 紹介により昭和 61 年 2 月 3 日, 当科にて第一回プラスマフェレーシスを施行した。治療前のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性は $1.10 \mu\text{mole FFA/ml/h}$ でほとんど活性がなく, 長期のヘパリンの使用によって体内の LPL 貯蔵が減少してきたとも考えられたため, プラスマフェレーシス施行時の抗凝固薬として FUT-175 を使用した。

図 1 プラスマフェレーシスの回路図と採血部位 (A, B, C, D)

2 プラスマフェレーシス

症例1, 2は、血漿分離器として Plasmax PS-05H (PMMA, 東レ)、血漿濾過器として Plasmax QS-12-50 (PMMA, 東レ)、を用いた。

症例3は、遠心式の Fenwal CS-3000 (トラベノール社)で血漿分離し、サルフラックス (polysulfone, 鐘淵化学)を血漿濾過器とした遠心濾過プラスマフェレーシス (CFPP)を行った。

抗凝固薬は FUT-175 (鳥居薬品)を使用した。3例ともプライミング時には、40 mg の FUT-175 を 5%ブドウ糖 10 ml に溶解して生理食塩水 1,000 ml に添加し、これをプライミングに供した。また、プラスマフェレーシス施行中の FUT-175 の持続注入量は、症例1は 20~30 mg/時、症例2は 20 mg/時、症例3は 40 mg/時であった。

置換液は、25%アルブミン 100 ml とソリター-T 3号(武田薬品) 500 ml を混和し、4.2%アルブミン液に調整して症例1および2に用いた。症例3には置換液を使用しなかった。

3 凝固時間の測定

セライト活性化凝固時間 (CCT) を、開始前、開始後 30 分、終了直前、終了後 15 分に、図1の A-D の採血部位で測定した。各症例とも、3回のプラスマフェレーシスについて CCT を測定した。

結果および経過

抗凝固薬として FUT-175 を用いたプラスマフェレーシス施行時の、各採血部位における CCT の経時的変化を表1に示した。

症例1：FUT-175 使用第1回 DFPP では、20 mg/時の FUT-175 を持続注入したところ、血漿分離器内に少量の残血が認められたため、第2, 3回には持続注入量を 30 mg/時とした。20 mg/時の FUT-175 を持続注入した時の CCT は、最も延長した時で 510 秒であったが、30 mg/時注入時には 660 秒に達した。

抗凝固薬をヘパリンから FUT-175 に変更後は、鼻出血、皮下出血斑などの出血傾向はみられなくなった。また、第1回 DFPP の後、速やかにイレウスは改善し、計 15 回の DFPP によりプレドニソロン 15 mg/日まで減量できた。

症例2：3回の DFPP で持続注入した FUT-175 は 20 mg/時であったが、血漿分離器内や他の回路内に残血は認められなかった。FUT-175 投与後の CCT の延長は3回ともほぼ同等であり、約 250 秒前後までの延長がみられた。

入院時の IgE は 8,000 IU/ml と著しく上昇していたが、第3回 DFPP 終了時には 3,000 IU/ml まで低下し

た。また、水疱破潰後のびらんからの出血の悪化傾向はなく、DFPP 後にはびらんの表皮化が促進され、ベタメサゾンの減量及び中止が可能となった。

症例3：遠心法で採取した血漿をさらに血漿濾過器で成分分離したため、体外循環時間は症例1, 2 に比べて長くなった。従って、持続注入する FUT-175 の量を 40 mg/時とやや多くした。CFPP 終了直前の採血部位 B における CCT は 300~320 秒であったが、他の部位や経過時間での CCT にはほとんど延長が認められなかった。また、Fenwal CS-3000 の回路内に残血がみられた。

CFPP による血清脂質の平均除去率は、総コレステロール (TC) 31%, トリグリセリド (TG) 29%, リン脂質 27% であり、現在も 2~3 週の間隔で CFPP を施行中である。また、CFPP 前後でのリポ蛋白電気泳動では、ヘパリン使用後にみられる β リポ蛋白の陽極への変移は認められなかった (図2)。

考按

従来より、体外循環時の抗凝固薬としてヘパリンが用いられている。しかし、ヘパリンは脂質代謝¹⁾や骨代謝²⁾に影響を及ぼしたり作用時間が長いことなど、使用上いくつかの問題点が指摘されている。

一方、FUT-175 は藤井氏ら³⁾によって開発された蛋白分解酵素阻害薬であり、抗凝固作用、抗補体活性化作用を有することから、血液透析^{4~6)}や血漿交換⁷⁾への導入が検討されている。そこで我々は、出血傾向または脂質代謝異常を有する患者のプラスマフェレーシスに FUT-175 を用い、その有用性について検討した。

症例1では、第1回 DFPP で 20 mg/時の FUT-175 を持続注入したが、膜型血漿分離器内に少量の残血が認められたため、第2, 3回には 30 mg/時を持続注入した。第1回には残血が認められたにもかかわらず、FUT-175 による CCT の延長は十分であったと考えられた。残血が血漿分離器の膜材質などの影響によって発生した可能性も否定できず、CCT の変化を観察した限りでは FUT-175 の注入量が不足していたと断定は出来ないと考えられた。また、第2, 3回には FUT-175 を 30 mg/時には増量したところ CCT は過度に延長され、FUT-175 は過量であったことが推察された。従って、本例においては 20 mg/時の FUT-175 の持続注入で DFPP の維持が可能であると考えられた。さらに、ヘパリン使用時にみられた出血傾向は、FUT-175 に変更後には認められなくなり本例に対する DFPP において、FUT-175 の使用は有用であったと考えられた。

症例2では、FUT-175 の持続注入量を 20 mg/時としたところ、回路内に残血はなく、FUT-175 注入後の CCT の延長の程度も良好であった。また、水疱破潰後びらん

表 1 FUT-175 を用いたプラスマフェレーシスにおける CCT の変化

		FUT-75 持続 注入量 (mg/時)	採血部位 ¹⁾	CCT (秒) ²⁾			
				開始前	開始後 30 分	終了直前	終了後 15 分
症例 1	第 1 回	20	A	100	160	120	110
			B	—	440	510	—
			C	—	420	310	—
			D	—	490	360	—
	第 2 回	30	A	110	140	180	140
			B	—	440	590	—
			C	—	490	660	—
			D	—	430	580	—
	第 3 回	30	A	140	160	130	130
			B	—	360	640	—
			C	—	490	430	—
			D	—	430	400	—
症例 2	第 1 回	20	A	150	140	160	150
			B	—	240	280	—
			C	—	260	260	—
			D	—	220	180	—
	第 2 回	20	A	140	130	150	140
			B	—	260	240	—
			C	—	280	260	—
			D	—	240	240	—
	第 3 回	20	A	140	150	160	140
			B	—	270	280	—
			C	—	240	300	—
			D	—	260	240	—
症例 3	第 1 回	40	A	140	150	120	110
			B	—	160	310	—
			C	—	120	120	—
			D	—	120	110	—
	第 2 回	40	A	120	110	120	120
			B	—	150	300	—
			C	—	120	120	—
			D	—	120	120	—
	第 3 回	40	A	140	140	140	120
			B	—	180	320	—
			C	—	160	140	—
			D	—	140	130	—

1) 図 1 参照

2) CCT：セライト活性化凝固時間

からの出血の悪化傾向はなく、DFPP により上皮化は促進された。

症例 1, 2 の採血部位 A での CCT は DFPP 開始前、施行中、終了後においてほとんど変化しなかった。すなわち、FUT-175 は体内で速やかに失活したものと思われた。FUT-175 の半減期は約 8 分と短く、出血傾向を有する患者の体外循環時には作用時間の長いヘパリンに比べると、FUT-175 は安全かつ有効な抗凝固薬であると

考えられる。

症例 3 は粒子サイズの大きなカイロミクロンと超低比重リポ蛋白 (VLDL) が増加する V 型高リポ蛋白血症であり、そのため血漿分離膜の目詰まりを生じ膜型による血漿分離は不可能であった。そこで、遠心式血漿分離装置と血漿濾過器を組み合わせ CFPP を行ったが、体外循環時間が長くなったため 40 mg/時の FUT-175 を持続注入した。しかし、CCT の延長は FUT-175 注入直

図2 FUT-175を用いたプラスマフェレーシス前後のリポ蛋白電気泳動像(症例3)

後の部位で軽度みられただけで、血漿分離装置通過後にはほとんど延長しておらず、遠心機の回路内にも残血が認められた。従って、FUT-175を用いてより完全にCFPPを行うためには、50～60 mg/時の持続注入が望ましいと思われた。

慢性腎不全に対する血液透析療法中に薬物治療にほとんど反応しない難治性の高トリグリセリド血症がしばしば認められる。かかる高トリグリセリド血症では、リポ蛋白のうち β -VLDLの増加が認められ、この β -VLDLの増加が透析患者で急速に進行する動脈硬化症の一因と考えられている⁸⁾。透析患者にみられる高トリグリセリド血症の原因は未だ不明であるが、抗凝固薬として使用されるヘパリンによって体内のLPLが涸渇することも成因の一つと考えられている。症例3においてもLPL活性は著しく低値であり、これが高トリグリセリド血症の発症に関与していたと思われる。従って、本例に対する体外循環時のヘパリンの使用は可能な限り避けるべきであろう。また、プラスマフェレーシス前後でのリポ蛋白の電気泳動では、ヘパリン投与後にみられる β リポ蛋白のnegative chargeの増加は認められなかった。このことは、FUT-175は脂質代謝に影響しないという服部氏⁹⁾の報告に一致していた。

以上より、出血傾向や脂質代謝異常を有する患者のプラスマフェレーシスにおいて、FUT-175は安全かつ有効であると考えられた。また、DFPP施行時の各採血部位におけるCCTの目標値をA: 100～150秒、BおよびC: 240～300秒、D: 120～200秒に設定することにより、FUT-175の至適投与量の決定が可能であると思われた。一方、CFPPでは回路の特殊性などの点から目標値の設定は困難であった。CCT以外に体重やヘマトク

リット値などもFUT-175投与量の指標になり得る可能性があり、これらの点について今後更に詳細な検討が必要である。

結論

1. 出血傾向及び脂質代謝異常を有する患者のプラスマフェレーシスにおける抗凝固薬としてFUT-175を使用し、その有用性を検討した。
2. 出血傾向を有する患者に対するDFPPでは20 mg/時のFUT-175の持続注入で有効であり、出血の悪化傾向はみられなかった。
3. 遠心濾過プラスマフェレーシスでは、50～60 mg/時のFUT-175の持続注入が必要と思われた。
4. FUT-175は、脂質代謝に影響しないという報告を、支持する成績が得られた。
5. ヘパリン非適応例に対するプラスマフェレーシスにおいて、FUT-175の使用は有用であった。

文 献

- 1) 内藤周幸, 久米章司, 渡辺毅: ヘパリンと脂質代謝. 臨床血液 22: 1023-1029, 1982
- 2) Griffith GC, Nichols G Jr, Asher JD Flanagan B: Heparin osteoporosis. JAMA 193: 85-88, 1965
- 3) 藤井節郎, 人見裕司: Clr, Clエステラーゼ, トロンビン, プラスミン, カリクレイン及びトリプシンに対する新合成阻害剤. 臨床化学 10: 248-252, 1981
- 4) 森河 淨, 田村克彦, 児島弘臣, 高橋淳子, 衣沢えり子, 関口 孝, 中山文義, 高橋 健, 秋沢忠男, 佐藤昌志, 北岡健樹, 出浦照国, 越川昭三, 藤井節郎: 蛋白分解酵素阻害剤FUT-175の血液透析への応用. 人工臓器 12: 75-78, 1983
- 5) 味埜泰明, 天野哲基, 高橋香代, 菰田敬三, 平松 信, 太田善介: FUT-175の透析中の抗凝固作用と抗補体活性化作用について. 腎と透析 17: 79-83, 1984
- 6) 服部義博, 内野順司, 吉田豊彦, 白井厚治, 齊藤 康, 吉田 尚, 松岡信夫: FUT-175使用による血液透析—凝固系および脂質代謝に及ぼす影響. 腎と透析 19: 547-552, 1985
- 7) 橋本宇史, 谷 徹, 岡藤太郎, 花沢一芳, 遠藤善裕, 江口 豊, 角田富士男, 中根桂宏, 小玉正智: FUT-175の血漿交換(PE)への導入. 人工臓器 13: 1226-1230, 1984
- 8) Norbeck HS: Serum lipoproteins in chronic renal failure. Acta Med Scand Suppl 649: 1-49, 1968