Actester® による FUT-175 の適正使用量の検討

細井 春久 武田 茂幸 田部 井 薫 進藤 靖夫
 永島 弘文 古谷 裕章 山木 万里郎 赤井 洋一
 武藤 重明 草野 英二 鈴木 宗弥 浅野 泰
 自治医科大学透析センター

(昭和 63 年 2 月 1 日受付)

key words : FUT-175, ACT, CCT, 血液透析出血性合併症

〈要旨〉

近年出血性合併症を有する血液透析患者に対し、nafamostat mesilate (FUT-175) のように血中半減期の短い抗凝固薬が、ヘパリンにかわり使用されるようになってきている。FUT-175 の適正使用量の調節には、CCT (celite coagulation time) を測定することが一つの指標となる。しかしながら CCT の測定は用手法であり、日常臨床では煩雑である。測定用チューブに celite を含んでいる Actester® (Japan Medical Supply 社製) を用いた ACT (activated coagulation time) の測定は、自動的に測定され CCT に比して簡便である。我々はこの点に着目し、FUT-175 使用時の凝固時間測定が ACT で可能か検討を行なった。外科手術の適応となった透析患者 26 名に対して、FUT-175 を原則として 30 mg/h-40 mg/h の量で持続注入し、血液透析を実施した。透析開始 1 時間目に回路内及び全身血の凝固時間を ACT, CCT, Lee-White 法の 3 法で測定し、比較検討した。ACT 値と CCT 値 ($r=0.90$) 及び ACT 値と Lee-White 値 ($r=0.84$) とともに有意の相関を示した。Lee-White 値を 20-30 分にするための FUT-175 の必要量は症例により異なり、最小 20 mg/h から最大 80 mg/h で平均使用量は 35 mg/h であった。FUT-175 使用中に特に問題となる副作用は認められなかった。Actester® を用いた ACT の測定は血液透析実施時の FUT-175 の適正使用量調節に有用である。

Actester® determination of the optimal dose of FUT-175 as a regional anticoagulant in hemodialysis

Haruhisa Hosoi, M. D., Shigeyuki Takeda, M. D., Kaoru Tabei, M. D., Yasuo Shindo, Hirofumi Nagashima, M. D., Hiroaki Furuya, M. D., Mario Yamaki, M. D., Youichi Akai, M. D., Shigeaki Muto, M. D., Eiji Kusano, M. D., Muneya Suzuki, M. D. Yasushi Asano, M. D.
 Kidney Center, Jichi Medical College

Twenty six hemodialysis (HD) patients with a high risk of bleeding were treated with nafamostat mesilate (FUT-175) as an anticoagulant. It is necessary to measure celite coagulation time (CCT) during HD to determine the optimal dose of FUT-175. As a tube applied to Actester®, which was developed for the measurement of ACT (activated coagulation time), contained celite, we thought that ACT might be useful for determining the optimal dose of FUT-175.

Because the measurement of CCT is more intricate than that of ACT, we examined the correlation between ACT, CCT and coagulation time by the Lee-White method, when FUT-175 was used during HD. The dose of FUT-175 ranged from 30 mg/h to 40 mg/h, but one patient needed 80 mg/h of FUT 175 to prolong coagulation time in the extracorporeal circuit. We measured coagulation time by three methods at one hour after the start of HD in both the systemic circulation and extracorporeal circuit. A positive linear correlation was observed between ACT and CCT ($y=18.79x+54.09$, $r=0.90$, $p<0.001$), CCT and the Lee-White method ($y=0.17x+1.02$, $r=0.88$, $p<$

0.001), and ACT and the Lee-White method ($y=3.77x+60.23$, $r=0.84$, $p<0.001$).

The optimal dose of FUT-175 to performed HD

細井 春久 自治医科大学透析センター
 〒 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1
 (0285-44-2111)

without risk of bleeding ranged from 20 mg/h to 80 mg/h ; the mean dose was 35 mg/h. This dose was enough to prolong coagulation time in the extracorporeal circuit without any change in coagulation time in the systemic circulation

In conclusion, the measurement of ACT by Actester® was useful to determine the optimal dose of FUT-175 to perform HD without any change in coagulation time in the systemic circulation.

緒言

近年の血液透析 (HD) の進歩に伴い、慢性血液透析患者の生存率は上昇し、経過中に手術適応疾患に罹患する患者も増加してきている。従来出血傾向のある場合には、局所ヘパリン化法や限界ヘパリン化法、さらには、無ヘパリン化法などが試みられてきた¹⁾。しかし局所ヘパリン化法では大量のヘパリンを使用した場合にはリバウンド現象がみられ、透析後に術創より再出血を起こすことがある。このため適正ヘパリン量、プロタミン量の決定には頻回の凝固時間の測定が必要であり、セライトを用いた activated coagulation time (ACT) などによる凝固時間のモニターが必要であり、このことについては、すでに我々も報告している²⁾。また限界ヘパリン化法、無ヘパリン化法でも慎重な監視が必要である。このような点から血中半減期の短い抗凝固薬の開発がのぞまれ、すでにヘパリンに変わる抗凝固薬として gabexate mesilate (FOY) の有効性の報告がなされている³⁾。近年 FOY よりさらに強力な nafamostat mesilate (FUT-175) が開発され抗凝固薬として極めて有効とされている⁴⁾。FUT-175 の適正使用量の決定にあたっては、その特殊性からセライトを使用した celite coagulation time (CCT) を使用しなければならない。CCT の測定は通常の Lee-White 法に比して短時間で測定できるものの、日常臨床においては若干の煩雑さを感じる。そこで凝固時間の測定に用いる Actester® (Japan Medical Supply 社製) は、凝固時間を短時間で測定でき、専用スピッツにはセライトを含んでいることに注目し、FUT-175 使用時においてもこの Actester® が凝固時間の経時的測定に応用できるのではないかと考え検討を行なった。

対象及び方法

対象は外科手術の適応となった血液透析患者 26 例で、男 16 名、女 10 名。年齢は 17 歳から 73 歳。手術の種類は表 1 に示した通りで、二次性副甲状腺機能亢進症による副甲状腺摘出術が 7 例で最も多く、胃全摘出術及び脾摘出術、脊髄腫瘍摘出術、脳動脈瘤クリッピング、等の侵襲の大きいものから、眼球摘出術、硝子体摘出術等の比較的侵襲の小さいものまで種々である。FUT-175 は原則として 20 mg/h から 40 mg/h の量で持続使用したが 1 例のみ 80 mg/h まで増量した。平均使用量は 35 mg/h であった。凝固時間測定用の採血は図 1 に示した

表 1 対象及び方法

対 象：外科手術を実施した血液透析患者 26 例		
性 別：男 16 名、女 10 名		
年 齢：17 歳～73 歳		
手術及び診断名		
・副甲状腺摘出術	(2 次性副甲状腺機能亢進症)	7 例
・大腿骨頭置換術	(無菌性大腿骨頭壊死)	2
・膿瘍摘出術	(回盲部周囲膿瘍、肺膿瘍)	2
・眼球摘出術	(緑内障)	2
・胃全摘出術及び脾摘出術	(胃癌及び特発性門脈圧亢進症)	1
・胃全摘術	(胃癌)	1
・脳腫瘍摘出術	(悪性黒色腫脳転移)	1
・乳房摘出術	(乳癌)	1
・脊髄腫瘍摘出術	(脊髄腫瘍)	1
・脳動脈瘤クリッピング	(脳動脈瘤)	1
・腹直筋内血腫除去術	(腹直筋内血腫)	1
・膀胱腫瘍摘出術	(膀胱腫瘍)	1
・下肢切断	(閉塞性動脈硬化症)	1
・急性腹症		1
・瘻痕切除及び腹壁縫合術	(腹壁瘻痕ヘルニア)	1
・虫垂切除術	(虫垂炎)	1
・硝子体摘出術	(白内障)	1

図 1 血液透析回路と採血部位
Sample I：全身血の凝固時間
Sample II：回路内血液の凝固時間

図 2 CCT と Lee-White 法との関係

図 4 ACT と CCT との関係

図 3 ACT と Lee-White 法との関係

図 5 ACT, CCT, Lee-White 法での回路内血液と全身血の凝固時間の比較
(採血は HD 開始後 1 時間目に実施した)

ように FUT-175 注入前とダイアライザー前のエアートラップより実施し、前者を全身血の凝固時間後者を回路内血液の凝固時間とした。測定時期は HD 開始後 1 時間とした。凝固時間測定は、回路から採取した血液 4 ml の内 2 ml を Lee-White 法に、1 ml を CCT 測定用に、1 ml を ACT 測定用とした。Lee-White 法は採血後 37°C の恒温槽にて 2 本のスピッツに各 1 ml ずつ注入し、5 分間静置後、30 秒毎にスピッツを傾けて凝固状態を観察し、1 本めが凝固してから、2 本目のスピッツの凝固を 30 秒毎にみて凝固するまでの時間を測定する 2 本法にて行なった。CCT の測定は、20 mg のセライトと 200 μ l の生理的食塩水を含んだスピッツに 0.8 ml の血液を混合し、37°C の恒温槽に 1 分間静置後、10 秒毎に凝固の有無を観察した。ACT の測定は、Actester® を使用した。

Actester® での測定には、セライトの粉末 20 mg を含んだ専用のスピッツに 0.7 ml の血液を混合した後、自動的に凝固時間を測定した。

結果

26 例で計 30 回の凝固時間測定を実施したが Lee-White 法と CCT の関係を調べると図 2 に示すように $y = 0.17x + 1.02$, $r = 0.88$ の正の相関関係を示した。

Lee-White 法と、ACT の相関は図 3 に示すように $y = 3.77x + 60.23$, $r = 0.84$ で正の一次相関を示した。Lee-White 法の 20 分は ACT の 135 秒位に相当し、この関係はヘパリン使用時の ACT と Lee-White 法による凝固時間との関係に近似していた。

ACT と CCT の関係を図 4 に示したが $y = 18.79x +$

54.09, $r=0.90$ と強い相関関係を示した。

全身血の凝固時間と、回路内血液の凝固時間の変化を、ACT, CCT, Lee-White 法で検討した。図 5 に示すように全身血の凝固時間に延長は認められなかったが、回路内血液では著明に延長していた。FUT-175 使用中に特に問題となる副作用は認められず、ダイライザーあるいは回路の凝固も全く認められなかった。

考案

FUT-175 は分子量約 540 の合成蛋白分解酵素阻害剤であり、凝固系の酵素やキニン-カリクレイン系などへの抑制作用と同時に、補体活性化経路諸酵素系に対しても阻害作用を持ち、抗凝固活性は FOY の約 100 倍とされている⁵⁾。また半減期は 5-8 分と極めて短く、エステラーゼにより分解され、p-guanidinobenzoic acid (PGBA) を放出するとされている。抗凝固薬の凝固時間の測定には、kaolin coagulation time (KCT) が頻用されているが、児島氏は FUT-175, FOY は、カオリンに吸着されることから KCT は、両薬剤の凝固時間測定には不適切で、CCT を用いるべきであると述べている⁶⁾。CCT の測定は Lee-White 法に比較すれば簡便ではあるが、やや煩雑である。

Actester® は、専用スピッツに血液を入れた後は凝固時間を自動的に測定することから、非常に簡単に凝固時間を測定することが可能である。また専用スピッツにはセライトを 20 mg 含んでいることから、FUT-175, FOY 使用時の凝固時間測定に応用できると考えられる。我々の結果では Lee-White 法, CCT, ACT の間には正の相関関係が得られ、Actester® を用いての ACT の測定は FUT-175 使用時の凝固時間測定には有効と考えられる。FUT-175 の使用量については確定したものはないと思われるが、秋沢らが報告した量に準じて⁵⁾今回投与をおこなったところ回路内血液の凝固時間は十分に延長したが、全身の凝固時間はほとんど延長させなかった。今回 FUT-175 は侵襲の大きいと思われる手術例では術前 2 日前より、侵襲の少ないと思われる手術例では術後より使用した。全例とも術中術後の出血は認められなかった。特に膿瘍摘出術、腹直筋血腫除去術、腹壁臍痕ヘルニア除去を施行した 3 例で、術後局所ヘパリン化法で HD を実施した。HD 中に出血を認めたため FUT-175 に変更したところ出血が抑制できたという経験がある。術中術後の出血量を局所ヘパリン化法と FUT-175 で客観的に比較することは困難であるが、執刀医の印象では FUT-175 を使用した症例は、正常腎機能者の手術例とほとんど変わらないとのことであった。以上のように FUT-175 は 30-40 mg/h の量で使用すれば、出血が問題になる症例においても安全に HD が実施でき

るものと考えられる。またヘパリン透析後、著明な血小板減少を呈した症例に対して FUT-175 を使用することにより、この減少を抑制することができるという報告を我々はすでに行なっているが⁷⁾、このような症例ではよい適応となると考えられる。

なお、guanidino 化合物の毒性についての報告もあり⁸⁾、FUT-175 及び FOY の分解産物である PGBA 及び GCA は、guanidino 誘導体であることから、今後長期間 FUT-175 あるいは FOY を使用した場合のこれらの誘導体の蓄積性及び毒性については、注意深い観察が必要と思われる。

結語

1. FUT-175 は半減期の短い抗凝固薬で出血傾向のある患者においても、比較的安全に HD 施行可能であった。

2. FUT-175 使用時の凝固時間は Actester® でも測定可能であり、その凝固時間は、Lee-White 法, CCT 法で測定した凝固時間と密な一次相関関係を示した。

文献

- 1) 秋沢忠男: 無ヘパリン透析の有用性と問題点, 透析会誌 15: 414 1982
- 2) 進藤靖夫, 安藤康弘, 嶋中公夫, 細井春久, 田部井薫, 浅野 泰: 局所ヘパリン化法の検討, 透析会誌 20: 723-724 1987
- 3) Fujii S, Hitomi Y: New synthetic inhibitors of Cl, Clesterase thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. Biochem Biophys Acta, 661: 342-345, 1981
- 4) 越川昭三, 秋沢忠男, 太田和夫, 風間睦美, 三村信英, 平沢由平, 千葉栄市, 関野 宏, 上田 仁, 高橋 寿, 北本庫則, 金田 浩, 松井則明, 浅野 泰, 田部井薫, 長沼信治, 小出桂三, 遠山純子, 中村一路, 関口 高, 鈴木好夫, 笹岡拓雄, 小沢 潔, 丸茂文昭, 塚本雄介, 日台英雄, 荒川正昭, 鈴木 靖, 高橋幸雄, 前田憲志, 小早川裕之, 吉田文直, 斎藤明, 小川洋史, 前川正信, 田中 寛, 伊藤周二, 飯田喜俊, 中西 功, 内藤秀宗, 宮崎哲夫, 小野山薫, 島松和正, 藤見 惺, 王 幸則: FUT-175 の血液透析用局所抗凝固薬としての臨床評価—多施設共同研究一, 透析会誌 20: 951-963, 1987.
- 5) Akizawa T, Sato M, Kitaoka T., Koshikawa S, Asano Y., Hirasawa Y, Iida N, Mimura N, Nakamura K, Kazuma M, Ota K: The usefulness the multienzyme inhibitor, nafamostat mesilate, in high bleeding risk of hemodialysis. Proc. EDTA, 22: 334-338, 1985
- 6) 児島弘臣, 高山公洋, 森河 浄, 中山文義, 秋沢忠

- 男, 佐藤昌志, 北岡建樹, 越川昭三, 風間睦美：凝固時間測定 of 再検討—KCT の問題点, 透析会誌 17: 647, 1984
- 7) 朝倉伸司, 照喜名重治, 武田和司, 諸井将明, 安連真二, 塙 淳子, 加藤謙吉, 浅野 泰：透析膜の生体適合性に関する 1 考案—著明な hemodialysis induced thrombocytopenia を示した 1 症例について (第 1 報)—透析会誌 19: 725-732 1986
- 8) 安東明夫, 中田洋一, 椿原義治, 田中敏博, 河部 裕：尿毒症の病態と uremictoxin-guanidine 誘導体 最新医学 31: 1695-1706, 1976
- 9) 秋沢忠雄, 高橋 健, 越川昭三：抗凝固法の検討, 日本臨床 43: 377-391, 1985