ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテル留置中の 凝固線溶系の変化

北本 康則 福井 博義* 出口 隆志** 松下 和孝***

桑原 邦治 中山 真人 佐藤 辰男

熊本大学第3内科 熊本中央病院腎臓内科* 八代総合病院腎センター** あけぼのクリニック***

(昭和63年11月16日受付)

key words : femoral vein catheter, urokinase immobilization, coagulation, fibrinolysis

〈要旨〉

ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテルを9名(男5, 女4)の維持透析患者に留置した。留置後3回の血液透析を行ない, その間のプラスミノゲン, フィブリノーゲン, フィブリノペプチドA (FPA), フィブリノペプチドB β 15-42 (FPB β), フィブロネクチン, von Willebrand 因子 (vWF : Ag, RCoF) の血中濃度を測定した。留置後第1回目の透析前後で, プラスミノゲンは $81.4 \pm 29.0\%$ から $87.6 \pm 23.5\%$ へ, フィブリノーゲンは 397.4 ± 74.7 mg/dl から 399.0 ± 51.9 mg/dl へ, FPA は 18.9 ± 31.4 ng/ml から 9.7 ± 18.7 ng/ml へ, FPB β は 52.1 ± 13.3 ng/ml から 45.8 ± 13.2 ng/ml へ変化したものの, いずれも統計的に有意差は認められなかった。つづく2回の透析でも, 同様の結果であった。またカテーテル挿入時と3回目の透析前のプラスミノゲンは $70.3 \pm 24.5\%$ と $81.3 \pm 25.4\%$ で, フィブリノーゲンは 355.4 ± 102.5 mg/dl と 404.1 ± 83.6 mg/dl, フィブロネクチンは 177.0 ± 99.3 μ g/ml と 230.8 ± 52.0 μ g/ml, FPA は 18.9 ± 31.4 ng/ml と 25.9 ± 27.6 ng/ml, FPB β は 52.1 ± 13.3 ng/ml と 59.0 ± 17.4 ng/ml であり, いずれも有意差は認めなかった。ただし vWF : Ag および RCoF はカテーテル留置中, 持続的に高値を示した。

ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテル留置による線溶系の亢進は, 全身の凝固線溶系に乱れを生じさせない程度のものであると考えられた。

Changes in serum clotting and fibrinolytic proteins during hemodialysis using a urokinase immobilized femoral vein catheter

Yasunori Kitamoto, M. D., Hiroyoshi Fukui, M. D.*, Takashi Deguchi, M. D.**, Kazutaka Matsushita, M. D.***, Kuniharu Kuwahara, M. D., Mahito Nakayama, M. D., Tatsuo Sato, M. D.

3rd Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School ; Kumamoto Chuo Hospital* ; Yatsushiro Sogo Hospital** ; Akebono Clinic***

Indwelling urokinase immobilized femoral vein catheters were positioned in 9 chronic hemodialysis patients. Serum concentrations of plasminogen, fibrinogen, fibrinopeptide A, fibrinopeptide B β 15-42, fibronectin and von Willebrand factor (vWF : Ag and RCoF) were measured before and after the first 3 hemodialyses. None of the concentrations of plasminogen, fibrinogen, fibrinopeptide A and fibrinopeptide B β 15-42 had changed significantly after each of 3 hemodialyses. Moreover, the concentrations of plasminogen, fibrinogen, fibrinopeptide A, fibrinopeptide B β 15-42 and fibronectin fluctuated during the period the catheter was left indwelling without showing any definite tendencies. Concentrations of vWF remained high throughout the period of catheterization.

Urokinase immobilized catheters indwelling in femoral veins had no significant effect on systemic clotting or fibrinolysis.

表 1 ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテルを留置した症例

症例	性別	年齢	原疾患	カテーテル留置理由
1	M	55	糖尿病	透析導入
2	M	57	糖尿病	透析導入
3	F	70	良性腎硬化症	透析導入
4	F	50	慢性腎炎	透析導入
5	F	49	不詳	透析導入
6	M	69	慢性腎炎	シャント再建
7	M	62	不詳	透析導入
8	F	77	不詳	透析導入
9	M	61	糖尿病	透析導入

夫がなされている¹⁾。その中でも、杉立ら²⁾により実用化されたウロキナーゼ固定化材質は、優れた抗血栓性を有している。我々も、ウロキナーゼ固定化ポリウレタンを用いたブラッドアクセスであるカテーテル (UKFC) を開発し、その有用性について既に報告して来た³⁻⁶⁾。固定化ウロキナーゼは、血液中のプラスミノゲンをプラスミンに転換して線溶を亢進するが、この線溶亢進は局所性であると考えられる。

今回我々は、これらカテーテル留置症例における末梢血の凝固線溶系因子の変化を測定し、カテーテル留置が全身の凝固線溶系に及ぼす影響を検討したので報告する。

対象と方法

維持透析患者 9 例 (男 5, 女 4 例, 平均年齢は 61.1 ± 9.5 歳), 原疾患は糖尿病 3 例, 慢性腎炎 2 例, 良性腎硬化症 1 例, 不詳 3 例であった (表 1)。カテーテル留置を必要とした理由は、透析導入が 8 例, シャント閉塞が 1 例であった。

カテーテルはウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテル (ユニチカ社製) を用いた。透析終了時にはウロキナーゼ固定化内栓を充填し、次回に備えた。固定化ウロキナーゼ活性はカテーテルが 10 IU/cm^2 , 内栓が 6 IU/cm^2 であった。カテーテル留置は透析直前とし、留置後 3 回の透析時に採血を行なった。透析はホローファイバー型ダイアライザーを用い、血流量 $120\text{--}180 \text{ ml/分}$, 透析液流量 500 ml/分 で、全身ヘパリン化法にて 3~5 時間施行した。除水量は 1 回の透析につき 1.5 kg 以内であった。透析時の凝固トラブルはなく、透析中の輸血も行わなかった。

この間、フィブリノペプチド A (FPA) フィブリノペプチド B β 15-42 (FPB β) は、radioimmuno assay により測定し、フィブリノーゲンは凝血法、プラスミノゲンは合成基質法、フィブロンекチンは免疫拡散法、von Willebrand 因子抗原 (vWF:Ag) は enzyme linked

図 1 カテーテル留置中の透析前後での plasminogen fibrinogen 血中濃度の変化

図 2 カテーテル留置中の透析前後での FPA, FPB β 15-42 血中濃度の変化

immunosorbent assay, またリストセチンコファクター活性 (RCoF) は血小板凝集法を用いて測定した。有意差判定には t 検定を用いた。

結果

プラスミノゲンとフィブリノーゲンの透析前後での血中濃度の変化を図 1 に示した。プラスミノゲンは、1 回目の透析で 3 例で増加, 2 例で減少した (図 1 A)。5 例の透析前の平均が $81.4 \pm 29.0\%$, 後が $87.6 \pm 23.5\%$ であった。2 回目の透析では、プラスミノゲンは 4 例で増加, 1 例で減少した。透析前の 5 例の平均値は $77.2 \pm 25.6\%$, 後は $80.6 \pm 25.1\%$ であった。3 回目の透析では 2 例で増加, 2 例で減少した。透析前の 4 例の平均値が $81.3 \pm 33.4\%$, 後が $75.8 \pm 28.7\%$ であった。3 回の透析すべてにつき、透析前後でのプラスミノゲン濃度の変化は有意ではなかった。

血中フィブリノーゲン濃度は、1 回目の透析前後で 2 例に増加, 3 例に減少をみた (図 1 B)。5 例の透析前のフィブリノーゲン濃度の平均は $397.4 \pm 74.7 \text{ mg/dl}$, 後の平均は $399.0 \pm 51.9 \text{ mg/dl}$ であった。2 回目の透析では 1 例で増加, 4 例で減少した。透析前 5 例の平均は $423.0 \pm 30.4 \text{ mg/dl}$, 後は $393.6 \pm 31.6 \text{ mg/dl}$ となった。3 回目の透析では、1 例で増加, 2 例で減少, 1 例で不変で

図3 カテーテル留置中の plasminogen, fibrinogen 血中濃度の変化

図4 カテーテル留置中の FPA, FPBβ 15-42 血中濃度の変化

あり、透析前で4例の平均は 407.3 ± 29.6 mg/dl、後で 400.0 ± 55.9 mg/dl であった。このように3回の透析でも、フィブリノーゲンにはいずれも有意の変化は認められなかった。

図2にFPAとFPBβの透析前後での血中濃度の変化を示した。FPAは1回目の透析で1例で増加、4例で減少した(図2A)。透析前の5例の平均は 18.9 ± 31.4 ng/ml、後の平均は 9.7 ± 18.7 ng/ml であった。2回目の透析では2例で増加、3例で減少した。5例の平均は透析前値が 2.3 ± 1.4 ng/ml、後値が 3.1 ± 3.9 ng/ml であった。また3回目の透析では、FPAは1例で増加、3例で減少した。4例の透析前の平均値は 25.9 ± 27.6 ng/ml、後の平均は 2.2 ± 1.7 ng/ml であった。以上FPAの透析前後での変化は3回とも有意ではなかった。FPBβの場合も1回目の透析後に1例で増加、4例で減少した(図2B)。透析前の5例の平均値は 52.1 ± 13.3 ng/ml、後の平均値は 45.8 ± 13.2 ng/ml であった。2回目の透析では2例で増加、3例で減少した。5例の平均値は、透析前で 46.6 ± 10.4 ng/ml、後で 45.9 ± 16.0 ng/ml であった。3回目の透析では2例で増加、2例で減少した。4例の透析前値の平均は 59.0 ± 17.4 ng/ml、後値の平均は 53.0 ± 8.0 ng/ml で、やはり有意の変動は認められなかった。

図3にカテーテル留置中のプラスミノゲンとフィブリノーゲンの血中濃度の推移を示した。3回目までの透析前値をプロットした。プラスミノゲンは、カテーテ

ル挿入時に7例中4例で低値(<75%)を示した(図3A)。3回目の透析終了時でも2例で低値であった。1例

で明らかな上昇傾向を示したが、他の6例では大きな変化を示さなかった。カテーテル挿入時(1回目の透析前)の平均が $70.3 \pm 24.5\%$ 、3回目の透析前の平均が $81.3 \pm 25.4\%$ であった。フィブリノーゲンは、カテーテル挿入時に3例で高値(>410 mg/dl)を示したが、3回目の透析前にも3例で高値であった(図3B)。1例では230 mg/dlも増加したが、他の6例では100 mg/dl以内の変動に止まった。カテーテル挿入時の平均値は 355.4 ± 102.5 mg/dl、3回目の透析前の平均値は 404.1 ± 83.6 mg/dl で、両者間に有意の差はなかった。

図4にカテーテル留置中の3回目の透析までのFPAとFPBβの推移を示した。すなわちFPAは、カテーテル挿入時に5例中4例で高値(>2.0 ng/ml)を示し、3回目の透析前には、4例中3例が高値を示した(図4A)。1例でFPAは一旦減少した後、再び増加し、他の1例で増加したが、他の3例は殆んど変化しなかった。カテーテル挿入時のFPA濃度の平均は 18.9 ± 31.4 ng/ml、3回目の透析前が 25.9 ± 27.6 ng/ml で、両者の間に有意差はなかった。FPBβは、カテーテル挿入時に全例で高値(>4.8 ng/ml)で、3回目の透析前にも同様に全例が高値を示した(図4B)。カテーテル留置中に、1例で一旦減少後に再び増加したが、他の症例では大きな変化を示さなかった。カテーテル挿入時の

図5 カテーテル留置中の fibronectin, vWF:Ag, RCoF 濃度の変化

FPB β の平均値は 52.1 ± 13.3 ng/ml, 3 回目の透析前は 59.0 ± 17.4 ng/ml で, 両者の間に有意差はなかった。

図5にフィブロネクチン, vWF:Ag および RCoF の3回目までの推移を示した。フィブロネクチンは, カテーテル挿入時に3例で低値 (< 250 μ g/ml) を, 3回目の透析前にも3例で低値を示した(図5A)。カテーテル留置中に3例で増加し, 1例で減少した。カテーテル挿入時のフィブロネクチン血中濃度は 177.0 ± 99.3 μ g/ml, 3回目の透析前の平均は 230.8 ± 52.0 μ g/ml であり, 両者の間に有意差はなかった。一方, vWF:Ag は, カテーテル挿入時に4例中3例で高値 ($> 150\%$) を示し, 3回目の透析前でも4例とも高値であった(図5B)。2例

で一旦減少後に再び増加したが, 他の2例は高値を持続した。さらに, RCoF は, カテーテル挿入時に4例中3例で高値 ($> 150\%$) であり, 3回目の透析前まで高値を持続した(図5C)。他の1例では, RCoF は一旦減少後に再び増加したが, 常に正常範囲にあった。いずれにせよ, vWF:Ag と RCoF の推移は殆んど同様であった。

考察

既に報告した如く, 我々が開発した UKFC は, 従来のカテーテルに比べて抗血栓性が高く, かつカテーテル熱などの合併症の発現頻度も低い⁵⁾。抗血栓性の発現機

序としては①カテーテル周囲で線溶系が亢進する: ②内栓充填により血栓形成の場が少なくなる: ③カテーテル表面に血小板が粘着しにくい, などが考えられている³⁻⁷⁾。

ウロキナーゼによりプラスミノゲンは分解されプラスミンを生じ, プラスミンはフィブリンやフィブリノーゲンを分解して線溶をおこす。この過程でプラスミノゲンとフィブリノーゲンは消費される。またプラスミンは比較的, 基質特異性が低い蛋白分解酵素であり, フィブリノーゲンの他にも *in vitro* において, 血液凝固第V, 第VIII, 第IX因子を分解することが報告されている⁸⁾。カテーテルに固定化されたウロキナーゼは, 血中で不活化され, 1回の透析施行後に残存活性は数%にまで低下する(未発表データ)。したがって, UKFC 留置による線溶系の変化は, 留置後1回目の透析で最も大きいものと考えた。

今回カテーテルを留置した症例では, プラスミノゲンとフィブリノーゲンは減少しなかった(図1, 図3)。これらの血漿蛋白は, 多少消費されてもすぐに補充され, 血中濃度は変化しないと考えられるため, FPA と FPB β の血中濃度の変化を調べた。FPA と FPB は, 各々トロンビンとプラスミンにより生成される低分子ペプチドで, 半減期が FPA 51 分, FPB β 135 分と短い⁹⁾。したがって, これらの微量ペプチドの測定により, トロンビンとプラスミン活性の変化, すなわち凝固と線溶系の変化のより適確な把握が可能となる。カテーテル留置後1回目の透析では, FPA と FPB β の血中濃度は, 透析後に減少する症例が多かった(図2)。これは両ペプチドとも分子量が小さく, dialyzable であるため, 血中濃度が低下した可能性はある。図4に示す如くカテーテル留置中に, 透析前の FPA, FPB β 濃度が有意に変化しなかった事より, カテーテル留置による凝固線溶系の変化は最小限に押えられたことが示唆された。

vWF, RCoF はともに高値を持続したが, これは透析患者における動脈硬化性病変のため, 内皮細胞からの放出がふえたためと考えられた¹⁰⁾。

UKFC の抗血栓性発現機序の一つに, 血小板の粘着が少ないことが挙げられている^{5,7)}。フィブリノーゲン, vWF, フィブロネクチンは, 血小板粘着に関与する血漿蛋白である¹¹⁾。今回の成績では, これらの血漿蛋白がカテーテル留置中に有意の変化を示さず, カテーテルへの血小板粘着が, これらの血漿蛋白の低下によるものではないと考えられた。

以上より, UKFC 留置による全身の凝固線溶系の変化は少ないことが示唆された。このことはまた, カテーテル留置中に出血傾向の助長を認めないとの従来の報告⁴⁻⁶⁾を裏づけるものである。

結論

ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテル (UKFC) 留置中の凝固線溶系の変化を、9名の維持透析患者について検討した。カテーテル留置中にフィブリノーゲン、プラスミノゲン、フィブリノペプチド A、フィブリノペプチド B β 15-42 の血中濃度は有意の変化を示さなかった。また von Willebrand 因子、フィブロンクチンも有意の変化を示さなかった。

以上より UKFC の留置が、全身の凝固線溶系に及ぼす影響は少ないと考えられた。このことは、従来の臨床評価とともに、このカテーテルの安全性を裏づけるものである。

本論文要旨の一部は、第 33 回日本透析療法学会にて発表した。

文献

- 1) 大城 孟, 神前五郎: 抗血栓性物質固定化に関する研究の現況. 医学のあゆみ 112: 367-376, 1980
- 2) Sugitachi A, Takagi K: Antithrombogenicity of immobilized urokinase-clinical application. Int J Artif Organs 1: 88-92, 1978
- 3) 北本康則, 二木 源, 田熊淑男, 上田 仁, 門間弘道, 石崎 允, 高橋 寿, 関野 宏, 藪下安紀: ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテルの試作と臨床応用. 医学のあゆみ 135: 329-332, 1985
- 4) 北本康則, 鈴木一之, 二木 源, 田熊淑男, 上田 仁, 門間弘道, 石崎 允, 高橋 寿, 関野 宏, 中道五郎, 藪下安紀: ウロキナーゼ固定化フェモラルカテーテル (UKFC) の試作と臨床評価. 人工臓器 15: 1234-1237, 1986
- 5) Kitamoto Y, Fukui H, Iwabuchi K, Taguma Y, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Nakayama M, Sekino H: A femoral vein catheter with immobilized urokinase (UKFC) as an antithrombotic blood access. Trans Am Soc Artif Intern Organs 10: 136-139, 1987.
- 6) 福井博義, 早野恵子, 松下和孝, 中村 靖, 堀川健太郎, 江上純一, 河津泰祐, 藪下安紀: ウロキナーゼ固定化ブラッドアクセスカテーテルの臨床応用. 腎と透析 23: 367-372, 1987
- 7) 北本康則, 菅井久子, 高橋 寿, 藪下安紀, 森 和夫: ウロキナーゼ固定化材質の抗血栓性発現機序について. 血液と脈管 18: 264-266, 1987
- 8) Henriksson P, Nilsson I M: Effects of leukocytes, plasmin and thrombin on clotting factors. A comparative in vitro study. Thromb Res 16: 301-312, 1979
- 9) Lane D A, Marwick J, Thompson E, Ireland, H: Experimental evidence for catabolism of fibrin fragment B β 15-42. Thromb Res 33: 571-581, 1984
- 10) Winter M, Needham J, Mackie I, Cameron J S: Impaired vessel wall response to venous occlusion in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 22: 307-313, 1984
- 11) Plow E F, McEver R P, Collier B S, Woods V L Jr, Marguerie G A, Ginsberg M H: Related binding mechanisms for fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor, and thrombospondin on thrombin-stimulated human platelets. Blood 66: 724-727, 1985