除水不全を呈する CAPD 患者におけるトラネキサム酸 (tranexamic acid) の除水量増加作用

栗 山 哲 中山 昌明* 友成 治夫 沼田 美和子
林 文宏 疋田 美穂* 川口 良人* 細谷 龍男*

東京都済生会中央病院腎臓内科 東京慈恵会医科大学内科学講座第2*

key words : 除水不全, CAPD, PET, トラネキサム酸, 抗プラスミン薬, ブラジキニン

〈要旨〉

現在, 除水不全を呈する CAPD 患者に有効に作用する薬剤はない。本研究では, 除水不全を認める CAPD 患者において, 抗プラスミン剤であるトラネキサム酸 (tranexamic acid : TNA) が改善効果を有するか否かを検討した。

限外濾過不全 I 型の除水不全を認める CAPD 患者 5 例において, 先行する CAPD スケジュールを変更せずに TNA 1500 mg/日を 2 週間経口投与し, その薬理効果を検討した。その結果, 1) TNA 投与で一日総除水量は全例で有意に増加した。また, 体重は 5 例中 3 例で有意に減少した。2) TNA は CAPD 排液中の電解質, UN, Cr, アルブミン等の総除去量に影響を与えなかった。また, PET の D/Pcr や KT/V, PCR にも影響を与えなかった。3) TNA 投与により血中および CAPD 排液中のブラジキニン濃度, 血中の組織プラスミノゲンアクティベーター (tPA) 濃度は有意に低下した。

以上, TNA は除水不全を呈する CAPD 患者で除水量を増加させる。その機序は不明であるが, ブラジキニン, tPA の抑制を介した腹膜透過性の変化が関与している可能性が示唆された。

Tranexamic acid (TNA) increases peritoneal ultrafiltration (UF) volume in patients on CAPD with UF loss

Satoru Kuriyama, Masaaki Nakayama*, Haruo Tomonari, Miwako Numata, Fumihiko Hayashi, Miho Hikita*, Yoshindo Kawaguchi*, Tatsuo Hosoya*

Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital and Department of Internal Medicine II, Jikei University, Tokyo*

Preserving ultrafiltration (UF) capacity is important in maintaining long-term CAPD. The aim of the present study was to investigate whether the anti-plasmin agent tranexamic acid (TNA), increases UF volume in CAPD patients with UF loss. Two weeks of treatment with TNA produced a significant increase in UF volume in all 5 patients enrolled. Following the increase in UF volume, body weight decreased significantly in 3 of the 5 patients. Blood pressure was unchanged. The peritoneal equilibration test revealed that TNA did not affect D/Pcr, KT/V, PCR or solute removal. There was a significant decrease in both blood bradykinin (BK) and tissue plasminogen activator (tPA) concentrations in response to treatment with TNA. The BK concentration in drainage fluid was also reduced. The present study suggests that TNA increases UF volume in patients with UF loss. Since TNA did not affect peritoneal UF permeability, the mechanism by which TNA exerts this action is largely unknown. We speculate that it may be associated with suppression of the bradykinin and/or tPA system.

表 1 Patient with UF loss receiving TNA

		Age	Sex	Original disease	Duration of CAPD (mo)	Peritonitis (times)	PET category
Case	1	33	M	SLE	36	2	LA
	2	66	M	DM	30	0	HA
	3	63	M	DM	14	0	HA
	4	55	M	CGN	48	1	H
	5	36	M	CGN	10	1	H

LA : low average HA : high average H : high

緒 言

CAPD の治療継続中にしだいに腹膜透過性が亢進し除水量低下をきたす患者群がみられる（限外濾過不全 I 型）。腹膜透過性の亢進は、透析液ブドウ糖の体内への移動速度を促進し血液-透析液間の浸透圧差の維持を困難にし除水低下を招く。現在のところ除水能の低下した患者に有効に作用する薬剤は知られておらず、対策としては透析液ブドウ糖濃度を高濃度にすることで総除水量を増加させるしかない。

トラネキサム酸（tranexamic acid : TNA）は抗プラスミン製剤として 1962 年に本邦において開発された薬剤であり、臨床的には発赤、充血、腫張等の線溶系亢進状態が関与する炎症性疾患で頻用される。本薬剤の作用機序は、抗プラスミン作用からの組織プラスミノゲンアクティベーター（tPA）の阻害作用ならびにキニン-カリクレイン系の阻害作用である¹⁻³⁾。ブラジキニンは強力な血管透過性亢進作用があるため、腹膜毛細血管の透過性にも影響し CAPD の除水機構に関与している可能性が考えられる⁴⁾。TNA 投与はブラジキニン産生を抑制するため CAPD 患者の除水量に影響を与えることは想像に難くない。

本研究では、本剤が腹腔内線溶系（tPA）あるいはブラジキニンに対する作用を介して除水量に影響する可能性を仮定し、TNA 投与の除水能への影響とその機序の検討を試みた。

I. 対象と方法

対象：対象患者は、東京都済生会中央病院に通院中の CAPD 患者 5 名（M/F=5/0、平均年齢 51 ± 15 歳、原因疾患は糖尿病性腎症 2 例、慢性糸球体腎炎 2 例、SLE 1 例）である。除水不全の定義は、2.5% の高濃度ブドウ糖透析液を一日 3~4 回交換によっても、一日総除水量が 400 ml/以下に低下したものとした。これらは限外濾過不全 I 型、すなわち、限外濾過能は低下す

るが溶質除去は低下しない型の濾過不全に分類される⁵⁾。これら患者の臨床的背景を表 1 に示した。患者の CAPD 継続期間は 28 ± 16 か月であり、簡易腹膜平衡試験（FAST PET）の結果は、low average（LA）が 1 例、high average（HA）が 2 例、high（H）が 2 例であった。なお、上記の対象患者のコントロール（対照）として年齢、透析歴のほぼ一致した除水不全をきたしていない CAPD 患者 8 名（M/F=6/2、平均年齢 56 ± 12 歳、CAPD 継続期間は 26 ± 12 か月、原因疾患は糖尿病性腎症 4 例、慢性糸球体腎炎 3 例、腎硬化症 1 例、PET カテゴリーでは L が 2 例、HA が 4 例、H が 4 例、試験期間中の平均除水量 980 ± 280 ml/日）を用い後述する血液、CAPD 排液中の組織プラスミノゲンアクティベーター濃度（tPA）およびブラジキニン濃度を測定し除水不全患者群と比較検討した。

方法：上記の 5 名の患者に外来通院下に透析液の処方スケジュールを変更することなく、トラネキサム酸（tranexamic acid : TNA、商品名トランサミン® 第一製薬（株））1500 mg/日を分 3 で 2 週間にわたって経口投与し、投与前と投与終了後直前の各種のパラメーターを比較検討した。なお、本研究に先だって、全患者に研究の主旨と概要を説明し、口頭あるいは文書による同意を得た。

測定項目：TNA 投与前、投与中の血圧、体重、浮腫の状態等を継続して記録した。血圧、体重は TNA 投与前では 7 日間の、TNA 投与中は内服 1 週間後から 2 週間目にかけての 7 日間の、それぞれ平均を算出した。生化学、電解質などの測定は血中、CAPD の排液中について行った。簡易 PET による D/Pcr 算出、蛋白異化率（protein catabolic rate : PCR）、KT/V は既報の方法に基づいて行った^{6,7)}。また、TNA の薬理効果の発現の確認のための指標として血液、CAPD 排液中の tPA 濃度とブラジキニン濃度を測定した。なお、tPA の測定は ELISA 法、ブラジキニンの測定は RIA PEG 法によって行った。

統計：Paired, unpaired *t*-test を適宜用いた。なお、すべての数値は、平均±標準偏差で表した。

表 2 Effect of TNA on UF volume in patients on CAPD

			TNA (-)	TNA (+)
UF volume (ml/day)	Case	1	160±154	460±180*
		2	230±260	590±321*
		3	540±114	996±262*
		4	900±360	1160±220*
		5	590±80	1130±334*
Body weight (kg)	Case	1	67.8±1.0	67.2±1.0
		2	63.2±0.5	63.0±0.3
		3	74.6±1.2	71.0±2.0*
		4	60.3±0.8	59.0±0.5*
		5	65.5±1.1	63.1±2.8*
Mean blood pressure (mmHg)	Case	1	110±12	107±15
		2	102±10	98±18
		3	106±11	106±9
		4	97±8	99±10
		5	101±14	97±16

Values of each parameter are obtained from the average of 7day consecutive measurements.

*: $p < 0.05$ compared to TNA(-)

II. 結 果

表 2 は除水不全を呈する患者での TNA 投与前 (TNA (-)) と TNA 投与中 (TNA (+)) の一日除水量, 血圧, 体重を比較した. 投与前, 投与中の各々 7 日間の一平均除水量を比較すると, 全例で約 2 倍から 3 倍と有意に増加した. また, この除水量増加に呼応して投与前, 投与中の体重は, 5 例中 3 例(症例 3, 4, 5) で有意に低下した. 一方, 血圧には変化を認めなかった.

表 3 は TNA 投与前と投与中の各種の溶質の除去量を比較した. 各電解質, UN, Cr, アルブミン (Alb) の除去量に変化は認められなかった.

表 4 は簡易 PET による D/Pcr と KT/V, PCR の結果を示す. Cr の D/P 比で評価した腹膜透過性は, TNA 投与によって LA → LA, HA → HA, HA → HA, H → H, H → H と変化を認めなかった. また, KT/V, PCR も不変であった.

図は, 除水不全患者での TNA 投与前と投与中の血中の tPA とブラジキニン濃度を示した. TNA 投与前の基礎値は, 血中ブラジキニン 22.8 ± 4.3 pg/ml, 血中 tPA 8.6 ± 4.4 pg/ml, 排液中ブラジキニン 19.7 ± 3.5 pg/ml, 排液中 tPA 1.7 ± 0.3 pg/ml (各々 $n=5$) であった. この基礎値に比較して血中 TPA とブラジキニン濃度は, TNA 投与によりいずれも有意に低下した. また, 透析液中のブラジキニンの動態は, 血中ブラジキニンの動態とほぼ一致し TNA 投与で有意に低

表 3 Effect of TNA on peritoneal permeability in patients on CAPD

Solute	TNA (-)	TNA (+)	P-value
Na (mEq/day)	98±65	119±59	NS
K (mEq/day)	36±4	39±4	NS
Cl (mEq/day)	115±52	118±56	NS
Ca (mEq/day)	0.2±3.1	0.2±7.8	NS
P (mg/day)	408±33	419±56	NS
UN (g/day)	5.6±1.5	5.2±1.3	NS
Cr (g/day)	0.70±0.11	0.67±0.12	NS
Alb (g/day)	4.9±3.6	4.3±1.9	NS

表 4 Solute removal in the presence and absence of TNA

			TNA (-)	TNA (+)
D/P Cr	Case	1	0.56 (LA)	0.61 (LA)
		2	0.75 (HA)	0.80 (HA)
		3	0.76 (HA)	0.70 (HA)
		4	0.90 (H)	0.90 (H)
		5	1.02 (H)	0.95 (H)
		M±SD	0.80±0.17	0.80±0.13
KT/V	Case	1	1.27	1.45
		2	1.39	1.35
		3	1.28	1.60
		4	1.71	1.71
		5	1.63	1.20
		M±SD	1.46±0.20	1.46±0.20
PCR (g/kg/day)	Case	1	65.7	59.0
		2	54.3	54.0
		3	67.4	68.7
		4	—	—
		5	65.5	67.5
		M±SD	63.2±6.0	62.3±7.1

下した. 一方, 排液中の tPA は, 薬剤投与中は全例で 1.5 pg/ml と検出感度以下であった.

なお, 表 5 には上記の除水不全 CAPD 患者のコントロールとして除水不全を呈さない CAPD 患者 8 名において TNA 非投与下の血中, 排液中の tPA, ブラジキニン濃度 (基礎値) を測定した. その結果, 血中ブラジキニン, tPA, 排液中ブラジキニン, tPA のいずれも除水不全を呈する患者に比較し有意差を認めなかった.

III. 考 察

腹膜透析の除水能を支配する因子としては透析液一血液間の浸透圧勾配, 腹膜の pore size, 腹膜血液量, 透析液流量, 腹膜有効面積, さらに腹膜の水チャンネル, 血管透過性などが考えられている^{5,8,9)}. 除水不全はこれらの因子の調節機構の単一あるいは複数の破綻が関与すると考えられるが, その原因は未だに十分に解

BK = Bradykinin, tPA = tissue plasminogen activator

図 Effect of TNA on tPA and BK in blood and drainage fluid

表 5 Basal BK and tPA in CAPD patients with and without UF loss

Parameter		Patients with UF loss (n=5)	Patients without UF loss (n=8)	P-value
Blood	BK (pg/ml)	18.9±6.7	14.8±4.2	NS
Drainage	BK (pg/ml)	15.3±5.2	15.4±5.5	NS
Blood	tPA (pg/ml)	8.6±4.4	7.3±3.2	NS
Drainage	tPA (pg/ml)	1.7±0.3	1.5±0.1	NS

BK=Bradykinin, tPA=tissue plasminogen activator

明されていない。除水不全を改善する可能性のある薬剤としては、Ca 拮抗薬、クロロプロマジン、アンフォテリシンB等の報告が散見されるが、いずれも臨床応用には至っていない^{10,11)}。

tPA はプラスミンを活性化し、プラスミンはフィブリンを分解し血栓を溶解する。プラスミンの活性化はキニン-カリクレイン系の生成を刺激しブラジキニンを産生する。ブラジキニンは、強力な血管透過性亢進物質であり、組織の反応性腫脹などの炎症反応に関与する⁴⁾。TNA は抗プラスミン剤で、その薬理作用はtPA の阻害作用とブラジキニン産生抑制であるため、血管透過性亢進に対して抑制作用を発現する¹⁻³⁾。従って、TNA 投与は理論的には除水不全で亢進した腹膜透過性を減少させ、除水量を増加させる可能性が考えられる。

本研究から TNA が CAPD 患者の除水量を増加させることが明らかとなった (表 2)。TNA の除水量増加作用を示唆する成績は、著者らの報告を除いては現在までに一報知られているのみである¹²⁾。さて、TNA

の除水量増加作用の機序は興味深い。本剤投与によって、血中のブラジキニンと tPA 濃度と排液中の tPA 濃度が有意に低下していたことから (図)、TNA 投与により腹腔内の線溶系抑制からブラジキニン抑制が惹起され腹膜透過性に影響を与えたと考えられる。ブラジキニン抑制は亢進した腹膜透過性を低下させ、ブドウ糖の透析液-血液間の浸透圧維持に対して有利に働くため除水が増加したと思われる。

一方、TNA の薬理作用として tPA とブラジキニンが有意に低下したことは、限外濾過不全 I 型の除水不全を呈する CAPD 患者ではその除水能低下に、腹腔内線溶系活性の亢進が関与している可能性を推定させる。しかし、この仮説は除水不全を呈しない患者群での血中、CAPD 排液中の tPA、ブラジキニン濃度が除水不全を呈する患者群と変わらないことから (表 5)、現時点では除水不全を呈する CAPD 患者の病因論での腹腔内線溶系亢進の関与は否定的である。なお、除水量増加に伴って溶質除去が増加しなかった理由は不明であるが (表 3)、今回の症例数が 5 例と少ないこと

が主たる要因と考えられるため、今後症例数を増やして検討を続けたい。

今後の方向性であるが、Nielsen ら¹³⁾は腹膜のマクロファージから分泌されるインターロイキン I がプロスタサイクリンの産生を介して限外濾過不全の成因に関与している可能性を示唆している。一方、腹膜の水チャンネルの存在が知られ、CAPD の除水量に影響を与えることも知られている^{9,14,15)}。このような観点から今後 TNA の除水能増加作用の機序解明は、インターロイキン I 等の各種のサイトカインとの関連、腹膜の水透過性・水チャンネルとの関連の面から、進めていくことが必要となろう。

文献

- 1) Abiko Y, Iwamoto M : Plasminogen-plasmin system. *Biochim Biophys Acta* 214 : 411-418, 1970
- 2) Iwamoto M : Plasminogen-plasmin system. *Thrombos Diathes Haemorrh* 33 : 573-584, 1975
- 3) Nakahara M : Effect of t-AMCHA and EACA on the plasma kallikrein system. *Thrombos Haemostas* 37 : 104-110, 1977
- 4) Orce GG, Castillo GA : A role for the kallikrein-kinin system in the regulation of osmotic water permeability in the toad bladder. *Comp Biochem Physiol* 84C : 139-144, 1986
- 5) 秋葉 隆 : CAPD における腹膜濾過能の喪失 CAPD の臨床. 南江堂, pp 149-154, 1994
- 6) Twardowski ZJ : The fast peritoneal equilibration test. *Semin Dial* 3 : 141-142, 1990
- 7) Gotch FA : A mechanistic analysis of the national cooperative dialysis study. *Kidney Int* 28 : 526-534, 1985
- 8) Twardowski ZJ : Physiology of peritoneal dialysis. *Clinical dialysis* (3rd ed) Prentice-Hall International Inc. pp 322-342, 1995
- 9) Carlsson O, Nielsen S, Zakaria ER, Rippe B : In vivo inhibition of transcellular water channels (aquaporin-1) during acute peritoneal dialysis in rats. *Am J Physiol* 271 : H 2254-H 2262, 1996
- 10) Lamperi S, Carozzi S, Nasini MG : Calcium antagonist improve ultrafiltration in patients on continuous peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33 : 133-138, 1983
- 11) Steinhauer HB : Pharmacological manipulation of peritoneal transport in CAPD. *Clin Nephrol* 30 (Suppl) : S 29-S 33, 1988
- 12) 柳瀬哲郎, 池田 潔, 堀 敬, 吉田 博, 高村宏明, 徳本正憲, 吉光隆博, 片淵律子, 藤見 惺 : トラネキサム酸の除水量増加効果. 第 2 回腹膜透析研究会抄録, pp 22, 1996
- 13) Nielsen LH, Nolph KD, Khanna R : Peritoneal sclerosis and ultrafiltration following 3 months of CAPD in a small model. *Advance in continuous ambulatory peritoneal dialysis/1985* ed by Khanna R, Nolph KD, Prowant B, Peritoneal dialysis bulletin Inc. pp 100-106, 1985
- 14) Rippe B : A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 13 : 1-4, 1992
- 15) Rippe B, Stelin G : Stimulation of peritoneal solute transport during CAPD-Application of two-pore formalism. *Kidney Int* 35 : 1234-1244, 1989