

体外循環時の抗凝固薬と凝固線溶系の管理

秋沢忠男

急性腎不全(ARF)や多臓器不全(MOF)の管理上、血中に貯留した生体に有害な物質を除去したり、体液の恒常性を維持するには血液浄化療法が最良の治療法となる。血液浄化法の施行に当っては、腹膜透析法を除き体外循環が必要で、体外循環時の抗凝固法は ARF や MOF をもたらした原疾患の消長に重大な影響を与える。

たとえば、crush syndrome から MOF に陥った症例に血液浄化療法を施行する場合、体外循環時に十分な抗凝固作用を得るため多量のヘパリンを使用すれば、出血巣からの出血は増悪し、体外循環により生命を脅かす結果となる可能性がある。従って、こうした症例に体外循環を施行する際には、抗凝固薬の使用によっても体内の出血に影響を与えない、つまり体内の凝固時間を延長しない抗凝固法（局所抗凝固法）の工夫が必要とされる¹⁾。

1. 各種の局所抗凝固法（表1）

抗凝固薬として一般に広く用いられているヘパリンは、半減期が数時間に及び、体外循環路の凝固時間（全血凝固時間—Lee White 時間一、活性化凝固時間、活性化部分トロンボプラスチン時間—APTT 一などが指標とされる）を 2～3 倍に保つ通常の抗凝固法（全身ヘパリン化法）は体内の凝固時間を長時間にわたり延長する結果となる。そこで、体外循環路の体内還流部にヘパリンの拮抗薬であるプロタミンを注入し、体内でのヘパリンの作用を失活化する局所ヘパリン化法や、凝固時間の延長を 20% 程度に止める少量のヘパリンを使用した減ヘパリン化法などが試みられるが、前者にはヘパリンを中和するプロタミン量が症例により大きく異なったり、体外循環路の残血を防止するには結果的に多量のヘ

パリンを使用しなければならないほか、ヘパリン・プロタミン複合体が数時間後に体内で解離し、凝固時間が再延長する rebound 現象の存在が危惧される。また減ヘパリン化法によっても凝固時間は延長し、その際のヘパリン使用量決定にも頻回の凝固時間の測定を要するなど、いずれのヘパリン化法によっても、ヘパリンを用いる限り安全で簡便な抗凝固法は期待できない。

体外循環路内の血液は静止した血液と異なり、凝固系を阻害しなくとも、血小板機能のみを強力に抑制すれば凝血をもたらさずに体外循環が可能であることが知られている²⁾。これは、異物表面との接触で活性化される凝固カスケードの進行が完成される以前に血液は体外循環路から体内に還流し、活性化された凝固系は体内で不活性化されてしまうことに起因する。従って、血小板系を強力に阻害し、血小板の異物への粘着・凝集のみを防止すれば体外循環は可能となる。

こうした体外循環に特有な血液の性質を利用し、作用時間が極めて短かく、強力な血小板機能抑制作用を持つプロスタノイドやその誘導体が局所抗凝固薬として試みられた。しかし、こうした薬剤は血小板機能抑制作用と同時に強力な血管拡張作用を有し、血圧低下、末梢血管拡張に起因する頭痛、顔面紅潮などの副作用のため実用化には至っていない。現在開発の進んでいるのはカルバサイクリン誘導体の CS-570 のみであるが³⁾、本薬剤についても、単独で局所抗凝固薬として臨床応用するのは困難と考えられる。

現在最も広く用いられている局所抗凝固法はタンパク分解酵素阻害剤を抗凝固薬として使用する方法である⁴⁾⁵⁾。gabexate mesilate(FOY)や mafamosfat

Tadao Akizawa

昭和大学 藤が丘病院 内科

〒227 横浜市緑区藤が丘1丁目30番地

表1. 体外循環用各種抗凝固法

抗凝固法	作用時間	適応と問題点
I. 抗凝固(血)薬		
1. 凝固系阻害薬		
a. ヘパリン	数時間	出血性病変を有さない安定期の透析患者が適応。 特異的抗トロンビン剤
b. argipidine(MD-805)	30~40分	出血性病変を有さない透析患者一般に使用可能 一部の膜素材では残血が多く、抜針後の止血時間が長い
c. タンパク分解酵素阻害剤 i) gabexate mesilate	2~3分	出血症例が適応。残血が多く、高価につく 代謝産物蓄積の可能性があり長期使用は不可
ii) nafamostat mesilate (FUT-175)	5~8分	出血症例のみならず透析患者一般に使用可能、止血時間も速い
d. クエン酸ナトリウム	体外循環路のみ	大量投与で消化器症状などの副作用が出現 血小板、凝固系を同時に阻害し、理想的な抗凝固薬 クエン酸とCaの中和比の決定が困難で、Caフリーの透析液が必要 素材の生体適合性評価など研究面では興味深い手法であるが、一般化は困難
2. 血小板機能抑制剤		
a. PGI ₂	約10分	出血性病変を有する患者のみならず一般の症例にも欧米では抗凝固薬として評価されている。血圧低下、頭痛、薬剤の不安定性から本邦では実用化に否定的
b. PGD ₂	ほぼ体外循環路のみ	出血症例に広い適応。安定した薬剤で副作用が少なく透析中の血小板減少などを抑制する。現在入手が不可能
c. PGE ₁	ほぼ体外循環路のみ	血小板機能抑制作用は弱く単独では使用不可 残血の防止など、他剤の補助薬として用いられる
d. OP-41483	10分前後	PGI ₂ 誘導体、安定な薬剤で血圧低下はPGI ₂ より弱い 前投与が必要で頭痛、顔面紅潮などの副作用が頻発
e. CS-570		カルバサイクリン誘導体。単独で抗凝固薬として利用できるか臨床試験中であったが、否定的結果が得られた。 経口剤、単独では使用不可。ヘパリン補助薬として残血予防などに効果
f. ticlopidine OP-1206, indobufen sulfapyrazone など	数時間~数日	
II. 無抗凝固薬透析		
1. 特殊回路、高血流量、生食洗浄法		短期的に実施可能であるが、長期的影響については十分検討されていない 出血症例が適応。高血流量を要し、重篤な合併症例には不向き
2. 特殊回路と透析器を用いる方法		生食で15分毎に洗浄するため、限外濾過効率の高い透析器が必要。残血が一般に多い 出血例に限らず実施可能。EVAL膜などの膜素材や再生セルロースでも中空糸内径を広げれば応用できるという。その意義と一般化については疑問

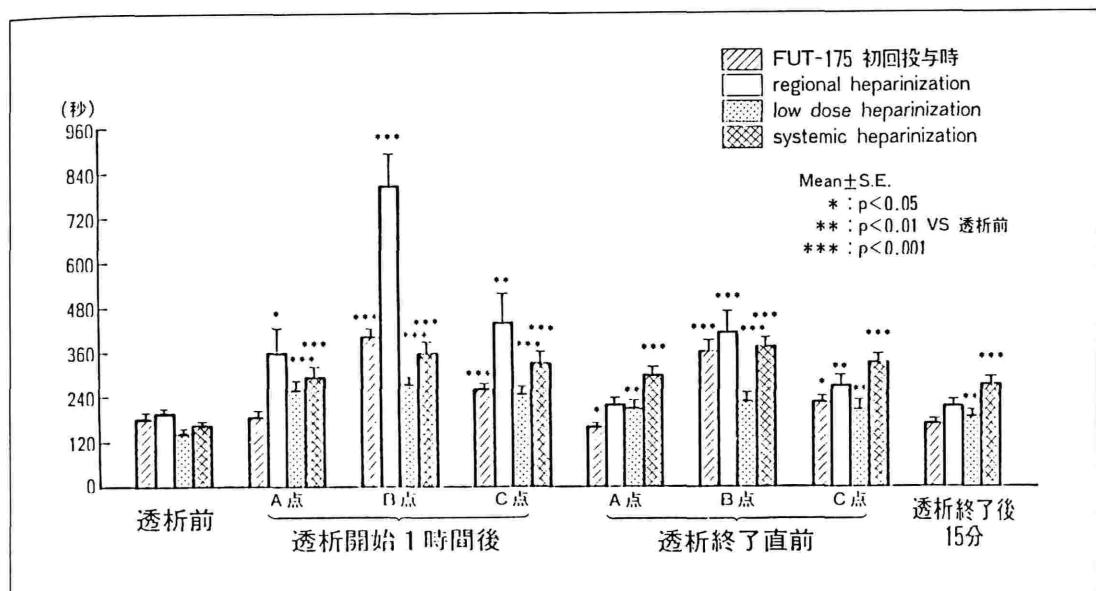


図1. FUT-175およびヘパリン使用時の血液凝固時間 (CCT). A,B,C点については本文参照

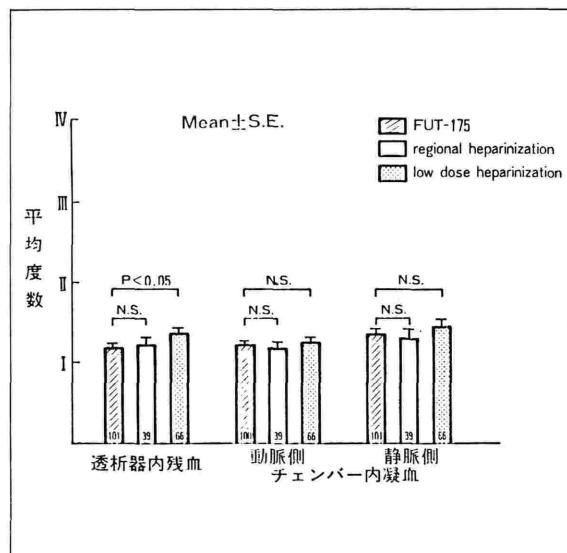


図2. FUT-175およびヘパリン使用時の
体外循環路内残血および凝血

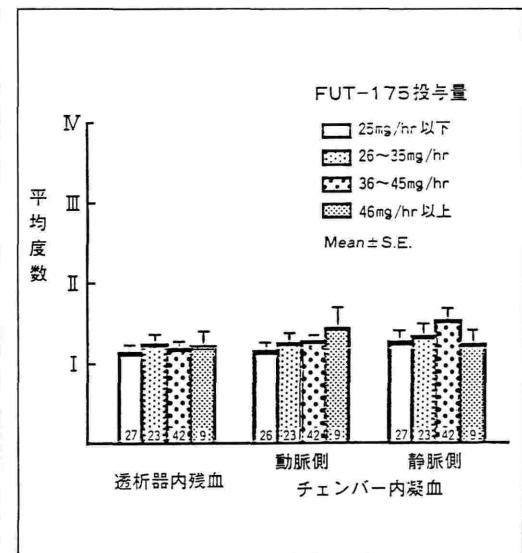


図3. FUT-175使用時の体外循環路内残血
および凝血

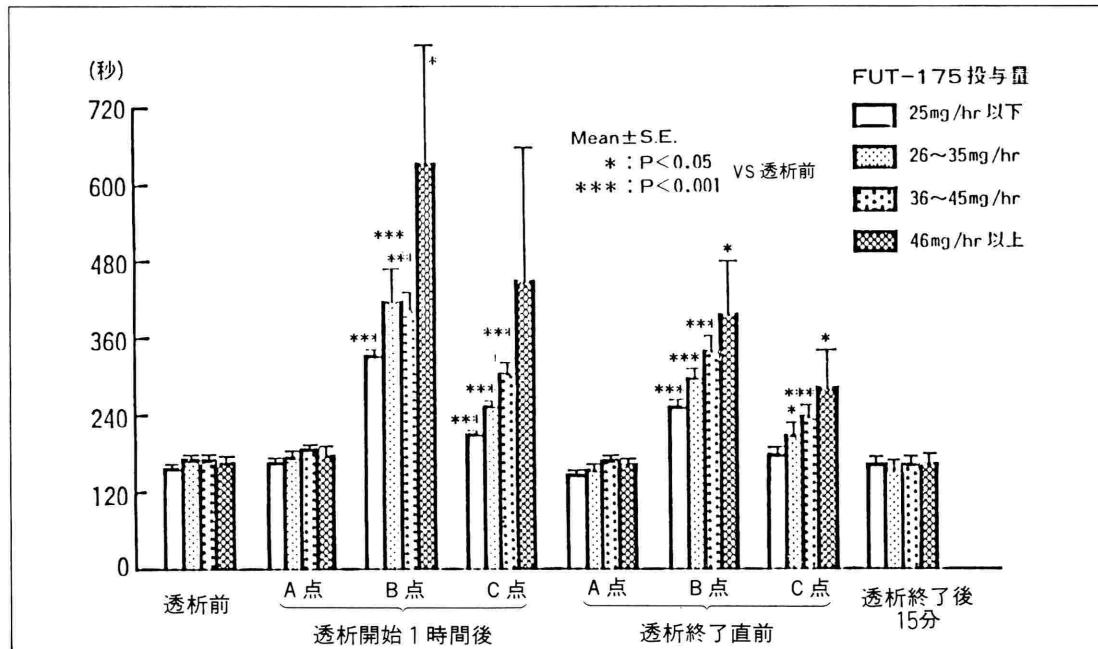


図4. FUT-175 使用時の血液凝固時間 (CCT)

mesilate(FUT-175 : FUT)はともに強力なタンパク分解酵素阻害剤で、急性膵炎の治療薬として開発された薬剤であるが、タンパク分解酵素阻害作用は凝固系諸酵素にも及び、凝固系の進行は本薬剤により抑制される。その作用時間は数分間と極めて短いため、抗凝固作用は体外循環路内のみに止まり、体内の凝固系に与える影響はほとんどない。この2剤の比較では FOY は作用が弱く、大量使用を要し、大量使用によっても体外循環路内残血が多い。従って、極めて高価な抗凝固薬となる。FUT はこうした点では FOY より優れた性質を持つ。以下に FUT を局所抗凝固薬とした血液透析時の成績⁶⁾を紹介する。

2. nafamostat mesilate を用いた局所抗凝固法

107例の手術直後または出血性合併症を持つ透析患者に、1例当たり平均7.5回、総計806回のFUTを用いた血液透析を施行し、血液透析中の凝固時間や出血に与える影響を検討した。まず図1に示す血液透析中のセライト活性化凝固時間(CCT)は、A点で示される体内循環中の血液でヘパリンを用いたいずれ

の抗凝固法でも有意の延長を示すのに対し、FUTでは延長せず、透析終了前には逆に有意の短縮を認めた。一方、透析器を通過するB点のCCTはFUTで他のヘパリン化法に匹敵する延長を示し、体内に還流するC点では、減ヘパリン化法同等のわずかなCCT延長を示すに止まった。これらの成績は、FUTを使用した場合、その抗凝固作用はほぼ体外循環路内にとどまり、わずかに延長して体内に還流した血液でも静脈循環中にFUTの抗凝固作用は失活し、全身循環血中の凝固時間は全く延長しないことを示している。また、透析終了後15分のCCTもFUTでは全く延長せず、透析中、透析終了直後とも体内の凝固時間に抗凝固薬の影響は認められない。

図2にFUT、またはヘパリンを用いた血液透析後の体外循環路内残血・凝血を示す。FUTでは透析器内残血は減ヘパリン化法より少なく、他の部位の残血・凝血にはヘパリンを用いた抗凝固法との間に差は認められなかった。図3、図4にFUTを用いた血液透析中のFUT使用量と体外循環路内残血および体外循環血中のCCTの関係を示す。図3から明らかなようにFUTの使用量と残血・凝血に関連は

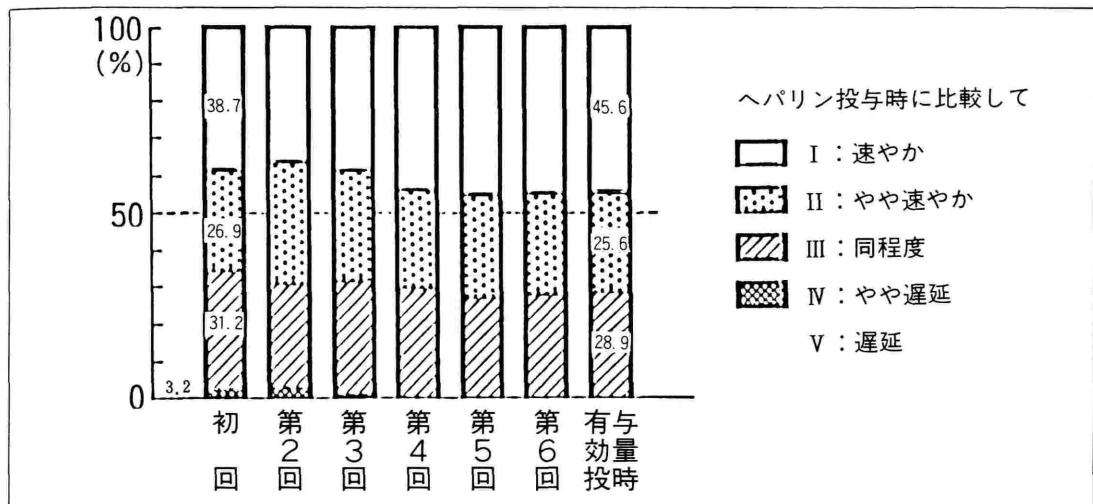


図5. 透析終了時の穿刺部の止血状況

みられないのに対し、図4ではFUT使用量とCCTの延長は用量依存性の関係を示し、FUT使用時の体外循環路内残血・凝血は凝固時間延長の程度とは無関係であることが分る。従って、FUT使用時には体外循環路の残血・凝血はヘパリン使用時に比し同等以下であり、それでも残存する残血・凝血はその抗凝固作用が不充分であることに起因するものではないと考えられる。透析器プライミング時の不充分な脱気などがその原因の一部と推定される。

図5にFUT使用中のブラッド・アクセス穿刺部からの抜針後の止血状況の変化を示す。

FUTにより約70%の症例でヘパリン使用時に比し止血時間は短縮し、透析終了時に凝固時間の延長しないことが止血時間の短縮に寄与していると考えられる。本試験中、透析の開始により出血の増悪した透析は3.7%に止まり、逆に透析前から活動性出血がみられた145透析中134透析(92.4%)で出血の増悪なしに血液透析を終了することができた。3.7%にみられた出血の増悪は、凝固時間の推移からは抗凝固薬(FUT)使用に起因するとは考えにくく、原疾患の増悪、体外循環に伴う血小板・凝固・線溶系の変動などが誘因として作用したと推定される。

以上のように、FUTは血液透析用局所抗凝固薬として極めて有用な薬剤であり、さらに血漿交換、血液吸着、持続的血液濾過法(CHF)など多岐の血液

浄化法にも血液透析同様に使用可能であることが報告されている。

22例のMOFを合併した急性腎不全例に対する持続的血液濾過法に応用したわれわれの成績でも、FUTは出血の増悪防止の観点から優れた臨床効果を示した⁷⁾。

3. 抗凝固法の今後の展望

体外循環に際しては抗凝固薬が必要であるという現時点での常識は、今後より高い血液適合性を持つ体外循環用新素材の導入で覆えされる可能性がある。EVAL膜などの新膜素材や、中空糸内径を広げるなどの工夫で、抗凝固薬剤なしで血液透析が可能であることは既に報告されたが、MOFに対する多岐の血液浄化法にこの技術を応用するには、なお解決されねばならない問題点が数多く残存する。

一方、抗凝固薬の原点ともいえるヘパリンにも改良が試みられている。それは、従来分子量15000以上であったヘパリンから分子量4000~8000の低分子ヘパリン(LMWH)を分離するもので、LMWHは従来のヘパリン(OH)にはない種々の特徴を持つ。最も興味深い点は、OHが抗凝固作用の発現にXa活性とトロンビン活性両者の抑制を大きな作用機序としていたのに対し、LMWHはトロンビンとの結合部分を持たず、抗Xa活性のみを主たる作用点として抗

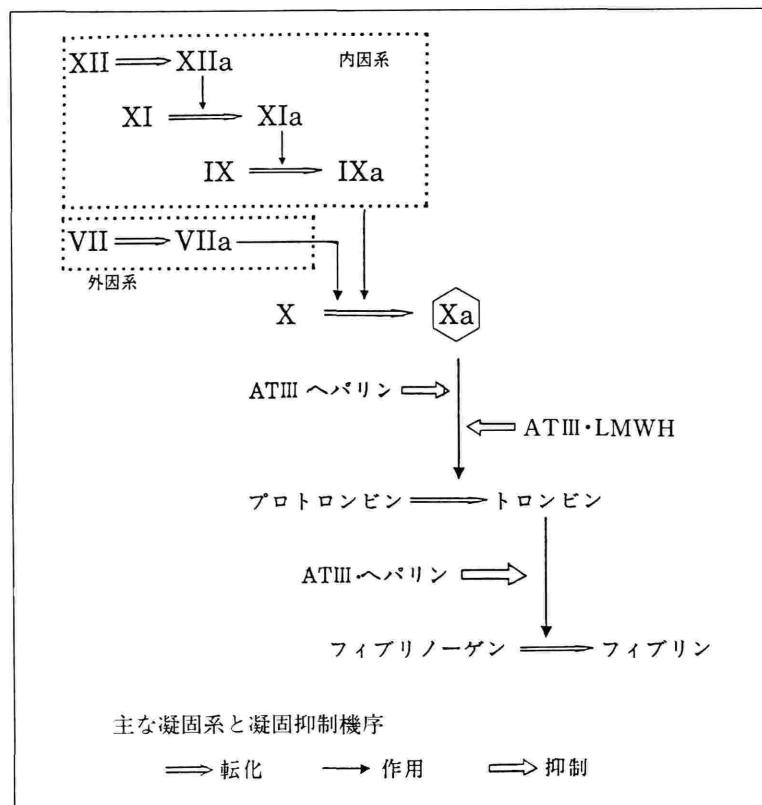


図6. ヘパリン及びLMWHの作用機序

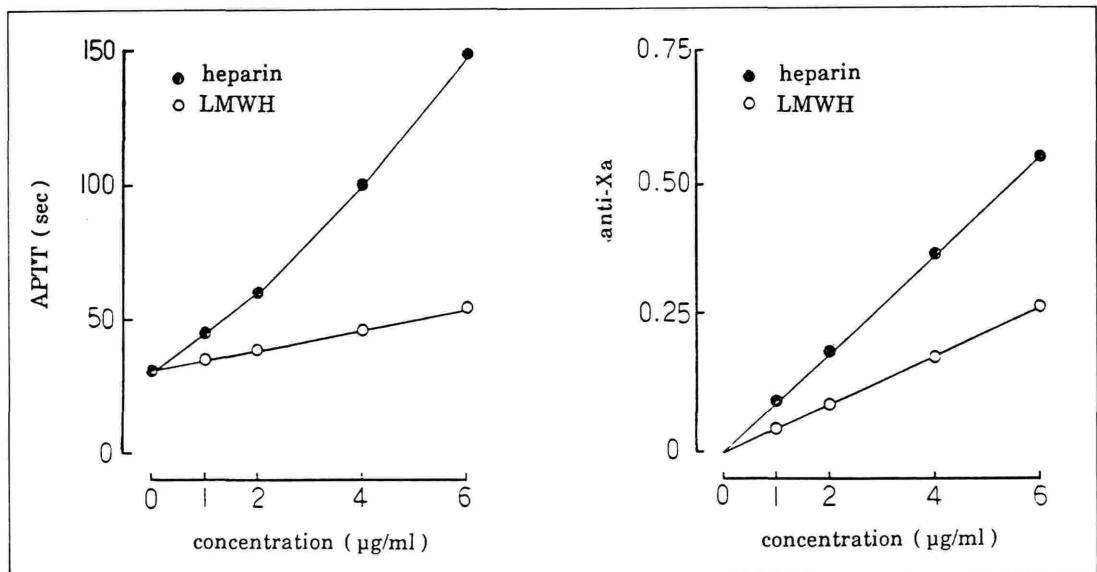


図7. LMWHとヘパリンによるAPTT, 抗Xa活性の変化

凝固活性を発現することである。(図 6)。

このため、同じ抗 Xa 活性を持つ LMWH と OH の APTT 延長効果を比較すると、図 7 に示すように LMWH で APTT の延長は極めて軽度である。また、動物実験の成績では LMWH で OH に認められる血小板活性化作用はほとんどみられず、このためより少量の LMWH で体外循環が可能となる。これらの成績は LMWH はより少量で、かつ極めて軽度な APTT の延長をもたらすのみで体外循環を実施できる可能性を示しており、現在タンパク分解酵素阻害剤を使用して得られると同様の臨床効果が LMWH によっても期待しうると考えられる。しかし LMWH は OH に比して半減期が長いなどの短所もあり、その局所抗凝固薬としての有用性の検討は端緒についたばかりの状況といえる。

以上、MOF 症例に対する血液浄化法を施行するに当っての抗凝固法を中心に概説した。

現在保険診療で認められる抗凝固薬はヘパリンのみであり、MOF に対する最も有効な血液浄化法である CHF や CAVH も保険行政上正式に認可された治療法とは言い難い。しかし、現状は MOF 症例の治療にヘパリンの使用は不適切であり、通常の血液透析で救命できる症例も極めて限られる。今後、より優れた薬剤や治療法の開発とともに、既に実用化されたこうした治療に保険制度が早期に適応され広く普及するよう期待したい。

参考文献

- 1) 秋沢忠男 ほか：抗凝固法の検討。日本臨床 43 (新訂維持透析) : 377, 1985.
- 2) 秋沢忠男 ほか：ヘパリンの問題点と新しい抗凝固法。腎と透析 8 : 125, 1980.
- 3) 小林晋作 ほか：抗凝固剤としてのカルバサイクリン誘導体(CS-570)。人工臓器 13 : 1231, 1984.
- 4) Matsui, N et al : Reduction of unfavorable effects of heparin with use of gabexate mesilate in dialysis. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 16 : 135, 1979.
- 5) Akizawa, T et al : The usefulness of the multienzyme inhibitor, nafamostat mesilate, in high bleeding risk hemodialysis. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 22 : 334, 1985.
- 6) 越川昭三 ほか：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

——.透析会誌、投稿中。

- 7) 中山文義 ほか：多臓器障害患者に対する持続的重曹血液濾過法の効果。人工臓器 15 : 1263, 1986.