

鳥居薬品株式会社学術部  
Nafamostat Mesilate 概要

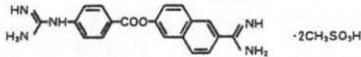
遠藤 芳人

1. 構造式

Nafamostat Mesilate(以下 N.M.) はグアニジノ安息香酸とアミノナフトールがエステル結合した分子量 539.58 の低分子化学合成品である。- 図 1

図 - 1

構造式:



一般名: メシル酸ナファモスタット(nafamostat mesilate)  
化学名: 6-アミノ-2-ナフチル p-グアニジノベンゾアート ニメタンスルホン酸塩  
(6-amidino-2-naphthyl p-guanidinobenzoate dimethanesulfonate)  
分子式: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H  
分子量: 539.58

2. 酵素阻害作用<sup>1), 2)</sup>

N.M.の酵素阻害作用はグアニジノ基が酵素の基質特異性決定部位に、エステル結合が酵素の活性中心につくことによって酵素を阻害するものと考えられる。N.M.はセリン蛋白分解酵素をほぼ特異的に阻害する。N.M.はトリプシンを始めとする糜酵素、補体系、血液凝固線溶系のトロンビン、XIIa, Xa, プラスミン、カリクレイン-キニン系に対し IC<sub>50</sub>値として 10<sup>-6</sup>~10<sup>-9</sup>M と強力な阻害作用を示す。- 表 1

表 - 1 各種酵素に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)

補体系			線溶系		
酵素名	基質	N.M. (M)	酵素名	基質	N.M. (M)
トロンビン	TAME	5.0×10 <sup>-7</sup>	C1f	AAME	1.8×10 <sup>-7</sup>
//	S-2238	8.8×10 <sup>-7</sup>	C1s	ATEE	2.4×10 <sup>-8</sup>
XIIa	S-2302	3.3×10 <sup>-7</sup>	B	LeuAlaArg-NE	6.2×10 <sup>-5</sup>
Xa	S-2222	2.1×10 <sup>-6</sup>	B	B	1.4×10 <sup>-4</sup>
血液カリクレイン	TAME	3.1×10 <sup>-7</sup>	トリプシン	TAME	2.7×10 <sup>-8</sup>
//	S-2302	3.0×10 <sup>-9</sup>	腸カリクレイン	TAME	1.2×10 <sup>-5</sup>
プラスミン	TAME	1.4×10 <sup>-7</sup>	エンテロキナーゼ	BAEE	1.5×10 <sup>-6</sup>
//	S-2251	1.0×10 <sup>-7</sup>	ホスホリバーゼA <sub>2</sub>	Phosphatidylcholine	7.0×10 <sup>-5</sup>

3. 抗トリプシン作用<sup>3)</sup>

イヌにトリプシンと N.M. を同時に 4 時間点滴静注を行い、降圧反応と血中トリプシン活性の測定を経時的に行った。N.M. 投与群では血圧低下は軽度であり、ショック相の発現および死亡例も認められず、明らかな

抗ショック作用が示された。N.M. 5 μg/kg/min 投与群では血中トリプシン活性の軽度上昇が時間の経過に伴いみられたが、10 および 50 μg/kg/min 投与群ではほとんど上昇がみられず、N.M. の著明な抗トリプシン作用が示された。

4. 血液凝固時間に対する作用<sup>4)</sup>

ヒト血漿を用いた凝固時間に対する延長作用において N.M. は APTT, TT, PT を延長し、APTT で 3 × 10<sup>-7</sup>M より有意な凝固時間の延長作用を示し 1 × 10<sup>-6</sup>M では対照の約 2 倍に延長した。

5. 血小板凝集抑制作用<sup>4)</sup>

ヒト血小板を用いて、各種凝集誘発物質による血小板凝集に対する N.M. の抑制作用を検討した。トロンビン、エピネフリン、ADP 凝集に対しては 3 × 10<sup>-7</sup>~1 × 10<sup>-6</sup>M より、またコラゲン凝集に対しては 1 × 10<sup>-5</sup>M より濃度依存的な抑制作用を示した。

6. AT III の影響

N.M. AT III およびヘパリンの相互作用を天然基質であるフィブリノゲンを用い AT III 濃度を変化させることにより検討した。反応系に N.M. の 10<sup>-5</sup>M を単独に加えた場合明らかな抗凝固作用がみられた。N.M. の抗凝固活性は AT III を 2.0 ~ 8.3 μg/ml を添加しても影響を受けなかった。一方ヘパリン 0.02U/ml はそれ自体で全く抗凝固活性を示さなかったが AT III を 2.0 ~ 8.3 μg/ml の濃度範囲で反応系に加えると AT III の濃度に依存した抗凝固作用が発現した。以上の結果から N.M. の抗凝固活性は AT III の濃度には影響を受けないことが示された。

7. キニン生成阻害作用<sup>2)</sup>

ラットに N.M. を静注し、5 分後に採取した血漿について、ガラス粉によるキニン生成活性を検討した。N.M. 0.1 mg/kg 投与群で 32.9 ± 3.0 (ng ブラジキニン当量/

ml), N.M. 0.3 mg/kg群で $21.5 \pm 3.7$ , N.M. 1.0 mg/kg群で $11.6 \pm 2.9$ とN.M.はガラス粉によるキニン生成を用量依存的に阻害した。

### 8. 補体溶血阻止作用<sup>2)</sup>

古典経路として抗原抗体複合物に感作ヒツジ赤血球を用いこれに補体を加えることにより、ヒツジ赤血球を溶血させその溶血の程度を測定した、第2経路としてマウスの赤血球にヒトの血漿を加えることにより赤血球を溶血させ、その溶血の程度を測定した。N.M.は両経路ともに明らかな阻害作用を示し、そのIC50は古典経路で $3.0 \times 10^{-8}$  M, 第2経路においては $3.0 \times 10^{-7}$  Mと強い抑制を認めた。

### 9. C3a抑制作用<sup>3)</sup>

重症感染症例において、予後不良の群ではアナフィラトキシンC3aが著明な高値を持続することが報告されている。高岡らは正常人よりの血清にエンドトキシン1 mg/mlを添加しそこにN.M. 2 mgを加えて1時間37°CインキュベートしC3aの量を測定した。その結果N.M.は30分後および60分後において、C3aの上昇を有意に抑制した。

### 10. イヌ・エンドトキシンショックに対する抑制作用<sup>5)</sup>

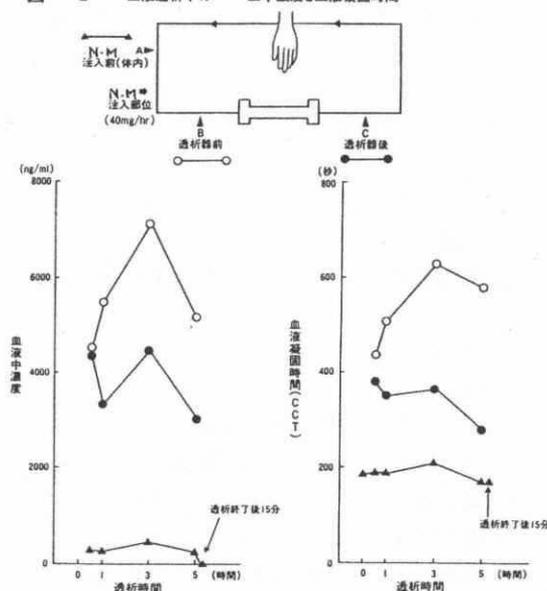
イヌにエンドトキシン0.5 mg/kg静脈内投与30分前より390分間にわたりN.M. 3 μg/kg/minを持続投与しライソゾーム酵素であるβ-グルクロニダーゼ活性を測定した。対照群で血漿β-グルクロニダーゼ活性はエンドトキシン投与30分以降に上昇を始めた。また5例中3例の動物が死亡した。N.M.投与群では血漿β-グルクロニダーゼの上昇を抑制し、動物の死亡は認められなかった。同様の実験でN.M.はエンドトキシンによる血圧下降を抑制し、また血漿トリプシン様酵素活性も明らかに抑制した。

### 11. 血液透析, N.M.血中濃度と凝固時間<sup>1)</sup>

体外循環の抗凝固薬としてはヘパリンが広く使用されてきたが、ヘパリンの抗凝固作用の半減期は数時間に及ぶことから体内循環血液の凝固時間を長時間にわたり延長する。このため出血性合併症や手術前後の症例では体外循環に際しヘパリン使用に起因する出血の増悪が懸念される。秋澤らは4名の血液透析患者を対象とし、N.M.使用による透析中の薬剤濃度のよび血液凝固時間を測定した。その結果、ダイアライザーの前で注入されたN.M.はダイアライザーで透析され約60%の濃度まで低下したが、この時のCCTは400秒近い値を示し、十分な抗凝

固活性が保たれていた。また体内血液のN.M.濃度を表わす動脈側A点では約300mg/mlと低値を示していた。N.M.の半減期は約6分程度と計算された。このようにN.M.の抗凝固作用は体外循環回路内にほぼ限局され、体外循環時における理想に近い抗凝固剤であることが明らかとなった。—図2

図-2 血液透析中の血中濃度と血液凝固時間



### 12. 現在の適応症

以上N.M.の基礎的検討から、全国各施設で比較臨床試験を含む臨床試験が実施され、1986年、肺炎の急性症状の改善に、また1989年、汎発性血管内血液凝固症(DIC)および出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止として承認され、臨床の場に提供されるに至った。

### 13. 今後のN.M.の可能性について

N.M.の現在の三つの臨床適応(急性肺炎, DIC, 体外循環の抗凝固)について第4の適応として急性循環不全に対してN.M.はフェーズⅢの段階にある。

また承認取得している各疾患に対しても新たな検討を加えつつある。すなわち重症急性肺炎は今日でも死亡率は30%で予後は極めて不良といわれている。重症急性肺炎はDICあるいは多臓器不全の病態といわれ、N.M.による投与時期、投与方法、投与量に関し検討がすすまられている。

DICに関し近時臨床使用可能となった分子マーカーTAT, PIC等の測定を加えることによって基礎疾患別にN.M.の投与量の検討をすすめDIC早期診断、治

療の道を開きたいと考えている。重症急性膵炎やDICにも関連し、生体侵襲の結果惹起される多臓器不全について、補体、エンドトキシン、サイトカイン、PMNエラスターゼ等のケミカルメディエータについてN.M.による影響を、今後詳細な臨床検討によって多臓器不全に対する有用な薬剤の一つとして位置づけられる可能性を究明する。

体外循環の抗凝固薬として、最近では救急集中治療領域でその有効性が注目されているCHFあるいはCHDF等にも応用されているがさらに人工心肺、人工肺等への応用も検討中である。

以上

#### 文献

- 1) 藤井節郎ほか：Biochim,Biophys,Acta 661,342, 1981
- 2) 青山卓夫ほか：Japan,J,Pharmacol,35(3)203, 1984
- 3) 岩城正廣ほか：日本薬理学会雑誌 84(4),363,1984
- 4) 越山良子ほか：日本薬理学会雑誌 84(5),417,1984
- 5) 越山良子ほか：麻酔 37(4),457,1988
- 6) 高岡哲郎：Current Therapy,5(5),703,1987
- 7) 秋澤忠男ほか：腎と透析,26(5),947,1988