

持続的血液浄化法における抗凝固剤としての Nafamostat Mesilate の検討

千葉大学医学部 救急部・集中治療部

大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 志賀英敏,
中西加寿也, 松田兼一, 北村伸哉, 上野博一

<はじめに>

CHF及びCHDFは無尿を呈する重症患者の治療法として、その有用性は確立され、いまや必須のものになりつつある^{1), 2)}。一方、CHF及びCFDF施行上、最大の問題は抗凝固剤の長時間使用による出血性合併症であった^{3), 4)}。その出血性合併症発症率も抗凝固剤として nafamostat mesilate(NM)^{5), 6)}を用いることにより著明に減少した。しかしながら、CHFに代わってCHDFを無尿を呈する重症患者に対する血液浄化法の first choice として用いるようになり²⁾、出血性合併症以外のNM大量投与症例や凝固により頻回に回路およびhemofilterの交換を余儀無くされる症例等抗凝固剤に関する新たな問題が生じてきた。そこで本研究はCHFとCHDF施行時のNMの薬物動態の違いについて検討し、持続的血液浄化法における抗凝固剤としてのNMの有効性と問題点について検討を行ったので報告する。

<対象及び方法>

1985,10-1991,12の間に当ICHにてCHFまたはCHDFを施行した症例は124例であり、そのうちNMを用いた91症例(CHF 23例, CHDF 54例, CHF+CHDF 14例)を対象とした。

まず、CHFとCHDFにおけるNMの薬物動態の違いについて検討する目的で、CHFまたはCHDF 48時間以上施行時の出血性合併症発症頻度、CHFおよびCHDF施行の各症例ごとのNMの最大投与量、NM投与量とactivated coagulation time (ACT)の相関関係について検討した。

つぎにCHDF施行時の抗凝固剤に関する実状および問題点を検討する目的で各種抗凝固剤の使用頻度、NMの投与量およびNM大量投与(0.3 mg/kg/hour以上)症例の検討を行った。

<結果>

1. CHFとCHDFにおけるNMの薬物動態の違い

1) 出血性合併症発症頻度

48時間以上CHF, CHDFを施行した症例は、14例、49例であり、出血性合併症発症頻度は、それぞれ

1例7%, 2例4%であり、有意差を認めなかった。出血性合併症発症頻度はCHFとCHDFを合計すると63例中3例5%であった。

2) CHFおよびCHDF施行時の各症例ごとのNMの最大投与量

CHF, CHDFの各症例ごとのNMの最大投与量は、それぞれ 0.15 ± 0.07 mg/kg/hour, 0.29 ± 0.15 mg/kg/hourであり、CHDFにおいてNMの投与量は有意に高値であった。(P<0.005)(図1)

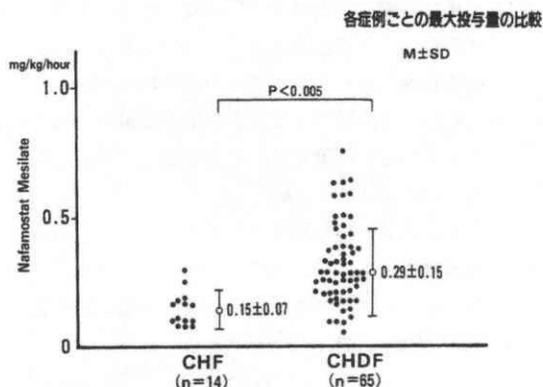
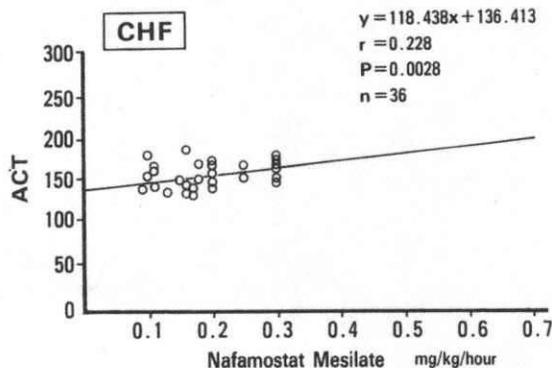


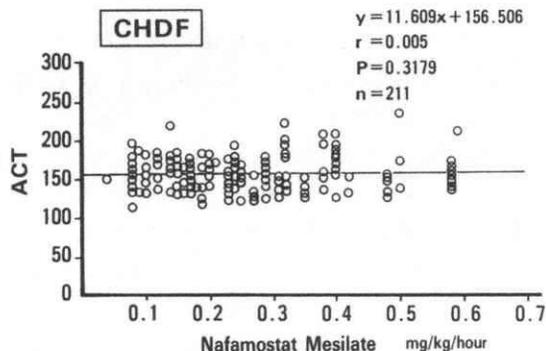
図1 CHFおよびCHDFにおけるNafamostat Mesilate 投与量

3) NM投与量とACTの相関関係

CHFでは相関関係を認めるも、CHDFにおいては相関関係を認めなかった。(図2)

図2 CHF及びCHDFにおけるNafamostat Mesilate 投与量とACTの相関関係





2. CHDF 施行時の抗凝固剤の検討

1) 各種抗凝固剤の使用頻度, 出血性合併症発症頻度 NM 単独投与は54例であり, 出血性合併症発症頻度は2例4%であった。NMの大量投与あるいは凝固のために頻回に回路およびhemofilterの交換を余儀無くされた4症例はNMに代えて低分子ヘパリンを用い, また7例においてはNMと低分子ヘパリンの併用法を行い, 出血性合併症発症頻度は, それぞれ1例25%, 2例29%であった。(表1)

表1 CHDF 施行時の抗凝固剤 1989.10~1991.12

	症例数	出血性合併症
Nafamostat Mesilate	54	2 (4%)
Nafamostat Mesilate →低分子ヘパリン	4	1 (25%)
Nafamostat Mesilate →Nafamostat Mesilate +低分子ヘパリン併用法	7	2 (29%)
低分子ヘパリン	2	0 (0%)
	67	5 (7%)

2) CHDF 施行時のNMの投与量

NMの平均投与量は $0.29 \pm 0.15 \text{ mg/kg/hour}$ であり, NMの投与量が 0.3 mg/kg/hour 以上であった症例は29例45%であり, 平均投与量は $0.45 \pm 0.12 \text{ mg/kg/hour}$ であった。(表2)

表2 CHDF施行時におけるNafamostat Mesilate投与量

	症例数	Nafamostat Mesilate 投与量(mg/kg/hour)
Nafamostat Mesilateを 投与した症例数	65例	0.29 ± 0.15
Nafamostat Mesilate $<0.3 \text{ mg/kg/hour}$	36例(55%)	0.20 ± 0.06
Nafamostat Mesilate $\geq 0.3 \text{ mg/kg/hour}$	29例(45%)	0.45 ± 0.12

大量投与例29症例の原疾患について検討すると表3のごとくである。劇症肝炎, 肝不全合併MOFが, それぞれ8例, 9例であり, 重篤な肝障害症例が59%を占めていた。また, 血小板過活性状態にある hemolytic uremic syndrome(HUS) 2例においては $0.61 \pm 0.03 \text{ mg/kg/hour}$ と大量に必要としたと同時に, 頻回に回路内凝固が起こり, 回路の交換を余儀無くされた。

表3 Nafamostat Mesilate大量投与($\geq 0.3 \text{ mg/kg/hour}$)症例

原疾患	症例数	Nafamostat Mesilate 投与量(mg/kg/hour)
劇症肝炎	8例	0.44 ± 0.12
肝不全合併MOF	9例	0.40 ± 0.07
HUS	2例	0.61 ± 0.03
骨盤骨折	2例	0.41 ± 0.10
クモ膜下出血	2例	0.41 ± 0.06
その他	6例	0.46 ± 0.14
	29例	0.45 ± 0.12

<考案>

NMは凝固系に対しても薬理作用を有するprotease inhibitorである。NMの抗凝固剤としての優れている点は, 5-8分という適当な半減期によって, 血中濃度は, 体外循環回路内では凝固が起こらないくらい高く, 体内では出血しない程度に低いことであり, NMの至適投与量を決めるためのbedside monitorとしてACTが有用であることである³⁾⁻⁵⁾。こうした理由でNMの出血性合併症発症率は, ヘパリン, 低分子ヘパリンに比し有意に低値であり, 症例をさらに重ねた今回の検討でもNMによる出血性合併症発症率は従来からの我々の報告と同様に5%と低値であり³⁾⁻⁵⁾, CHFおよびCHDF施行上の抗凝固剤による出血性合併症の問題は, ほぼ解決したといえる。

1989年10月からCHDFを導入するようになり, 現在では無尿を呈する重症患者に対する血液浄化法のfirst choiceとしてCHDFを用いている²⁾。CHFに代わってCHDFを用いるようになり, 抗凝固剤に関して変わった点として, CHF施行時に比し, NMの投与量が3-4倍多くなったことであり, さらにNMの投与量を増量しても回路内凝固が起こり, 回路およびhemofilterを頻回に交換しなければならない症例に遭遇するようになったことである。

CHFおよびCHDFにおけるNMの投与量を各症例ごとの最大投与量と比較してみると, CHFに比し, CHDFの方がNMの投与量は有意に高値であり, またCHFおよびCHDFにおけるNMの投与量とACTの相関関係は, CHFでは従来からの我々の報告³⁾と同様に相関

関係を認めるも、CHDFにおいては相関関係を全く認めなかった。これらのことは、CHFとCHDFではNMの薬物動態が異なることを示唆している。

CHFおよびCHDF等のいわゆる持続的血液浄化法施行時の抗凝固剤投与量に影響を及ぼす因子として、濾液量⁸⁾、透析液量、hemofilterの膜の性状および膜面積⁷⁾、⁸⁾等が考えられる。今回の検討では、CHFおよびCHDFともにPMMA (polymethyl methacrylate)膜で、膜面積が0.6㎡である東レのhemofilterを用いたので、本研究におけるCHFとCHDFにおけるNMの効果の違いの要因としては、透析液量使用の有無によるものと考えられた。

NMの投与量については、CHFでの投与量が0.1mg/kg/hourであり⁹⁾、DICで0.1-0.2mg/kg/hourの投与量が健康保険で認められていることもあり、便宜的に0.3mg/kg/hour以上をNMの大量投与症例とした。NMの大量投与症例のうち、59%が、劇症肝炎や肝不全合併MOF症例の重症肝疾患症例であった。これらの症例では重篤な肝機能障害のために肝で産生される凝固因子は著明に低下しているため、凝固因子の過剰のためにNMを大量に要するものとは考えられず、NMを大量に要する要因としては、肝で産生される内因性抗凝固因子のantithrombin III (AT III)¹⁰⁾の低下によるものと推察された。また、クモ膜下出血や骨盤骨折等の症例のように体内に出血部位があり、それに対して反応的に凝固亢進状態にある病態においても、NMを大量に要した。回路内凝固が起こり頻回の回路およびhemofilterの交換を余儀無くされた症例として、2例のHUSを経験している。その原因としては、HUSの病態であるprostacyclinの減少および血小板活性の亢進が考えられる¹⁰⁾。これら症例に対しては、7-8時間ごとに回路およびhemofilterの交換を余儀無くされたが、plasma exchange(PE)を施行することにより病態が改善するにつれて、頻回の回路内凝固の問題は解決した。

<結 語>

抗凝固剤としてのNMの効果は、CHFとCHDFの間では異なり、NMの投与量は、CHFに比し、CHDFでは有意に高値であった。CHFおよびCHDF施行時における抗凝固剤投与量に影響を及ぼす要因として、肝不全、HUS等の病態、hemofilterの素材や膜面積、濾液量、透析液使用の有無等が考えられ、今後これらの観点から検討することにより、cost benefit ratioをも考慮した安全な抗凝固剤の使用法の確立が必要と考えられた。

<参考文献>

- 1) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: MOFに対するCHF (continuous hemofiltration)療法. 救急医学 12: 1713-1720,1988.
- 2) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 持続的血液濾過透析. 日本臨床 49(Supple): 462-467,1991.
- 3) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: Continuous hemofiltration(CHF)における抗凝固剤の検討. 人工臓器 19: 744-748,1990.
- 4) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: Continuous hemofiltration(CHF)およびContinuous hemodiafiltration(CHDF)における抗凝固剤の検討. 集中治療 3: 461-462,1991.
- 5) Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, et al: Nafamostat mesilate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration. In: Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK eds. Continuous Hemofiltration. Contrib Nephrol. Basel. Karger,1991, vol 93, pp. 215-217
- 6) 山谷和雄, 氏家良人, 浦 信行, 他: CVVHのPAN膜におけるFUT-175の除去率に関する検討. 集中治療 3: 465-466,1991.
- 7) 岩木良太郎, 稲垣王子, 中川清彦, 他: ハイパフォーマンス膜におけるFUT-175の吸着性と透析性に関する基礎的検討. 腎と透析 28: 49-52, 1990.
- 8) 中川清彦, 稲垣王子, 西庵良彦, 他: PAN-DX膜におけるFUT-175の吸着性の検討. 腎と透析 30: 114-117,1991.
- 9) 吉川雄二, 坂田洋一: 肝疾患におけるDICの診断 Prog Med 7: 2329-2333,1987.
- 10) 白幡 聡: 溶血性尿毒症性症候群(HUS). 高久史磨, 森岡恭彦, 松田 保編. DTCと多臓器不全. 現代医療社, 東京, 1990, pp313-324.