

血液透析における抗凝固剤としての 蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の有用性

滋賀医科大学医学部附属病院透析部（部長：友吉唯夫教授）

朴 勺，白数 昭雄，沖野 功次，迫 裕孝

中根 佳宏，梅村喜三郎，前田 士郎，友吉 唯夫

EFFECTIVENESS OF FUT-175, PROTEASE INHIBITOR, AS AN ANTICOAGULANT TO HEMODIALYSIS

Kyun PAK, Akio SHIRASU, Koji OKINO,
Hirotaka SAKO, Yoshihiro NAKANE, Kisaburo UMEMURA,
Shiro MAEDA and Tadao TOMOYOSHI

From the Division of Hemodialysis, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

(6-Amidino-2-naphthyl 4-guanidino benzoate) dimethanesulfonate (FUT-175), a protease inhibitor, has been reported to be an effective anticoagulant during hemodialysis without heparin. The anticoagulant activity of FUT-175 is also reported to be short. We applied FUT-175 to 33 patients who were undergoing hemodialysis and susceptible to bleeding, to avoid the use of heparin. The concentration and anticoagulant activity of FUT-175 were relatively stable during hemodialysis. A 20-40 mg/h dose of FUT-175 prolonged coagulation time sufficiently in the instrumental blood of the extracorporeal circuit but not in the systemic blood. Its anticoagulant activity decreased immediately after hemodialysis. Therefore, we could manage all patients without any bleeding trouble during hemodialysis with FUT-175 as an anticoagulant.

Although there were side effects of FUT-175, such as nausea, vomiting, itching and eruption, they were not serious, and FUT-175 could be administered without interruption. FUT-175 seems to be useful as an anticoagulant during hemodialysis for patients susceptible to bleeding.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1077~1081, 1988)

Key words: FUT-175, Protease inhibitor, Anticoagulant, Hemodialysis

はじめに

血液透析療法時には抗凝固剤の投与が必要であるが、手術を要する慢性腎不全患者、術後急性腎不全患者、あるいは出血巣のある患者においては抗凝固剤の使用は重要な問題となる。特にヘパリンを用いた透析では出血の危険を招くためにこのような症例に対しては無ヘパリン化法や局所ヘパリン化法、限界ヘパリン化法または gabexate mesilate, prostaglandin D₂ や I₂ などが使用されている¹⁻⁵⁾、透析膜素材の改良による無抗凝固剤透析が試みられている⁶⁾。しかし、効果が一定しないことや煩雑であること、または他の薬理作用が出るなどの問題点がある。

最近、合成の蛋白分解酵素阻害剤である FUT-175 (6-amidino-2-naphthyl p-guanidinobenzoate dimethanesulfonate: 以下 FUT と略す) は *in vitro*

で強い抗凝固作用が認められており、血液透析時の抗凝固剤としての使用が試みられている⁷⁻⁹⁾。われわれも出血の危険がある患者の血液透析に、抗凝固剤として FUT を使用し良好な結果を得てきたので報告する。

対象および方法

対象とした症例は1983年12月より1987年5月までに当院にて血液透析を受けた慢性腎不全患者29例と急性腎不全患者4例で、抗凝固剤として FUT を使用した理由を Table 1~3 に示す。FUT の投与方法はプライミング液として生理食塩液 500 ml に対して FUT 10~40 mg を含むものを 1,000 ml 使用し、血液透析開始より FUT 100 mg を 10 ml の5%ブドウ糖液で溶解し 10~40 mg/hr の量を透析終了直前まで自動注入器で持続注入した。

Table 1. 慢性腎不全症例

症例	性	年齢	FUT 使用理由	使用回数	投与量(mg/hr)
Y. A.	F	40	腎腫瘍摘出術	6	40
H. O.	F	58	人工肛門造設術	8	40
Y. W.	M	52	シャント部血腫形成	1	25
Y. H.	M	21	大腸静脈にカテーテル挿入	5	40
S. N.	M	80	白内障手術	4	15
M. M.	F	42	CAPDチューブ挿入前	1	30
S. M.	M	57	肛門周囲膿瘍根治術	1	10
F. K.	M	37	出血傾向	8	30
T. S.	M	56	出血傾向	1	30
T. H.	F	67	大腸静脈にカテーテル挿入	2	30

Table 2. 腎移植症例

症例	性	年齢	FUT 使用理由	使用回数	投与量(mg/hr)
R. Y.	M	47	死体腎移植後急性尿細管壊死	10	20
			移植腎摘出	10	20
T. M.	M	35	死体腎移植後急性尿細管壊死	15	20
K. T.	M	39	死体腎移植後急性尿細管壊死	7	20
K. M.	M	39	死体腎移植後急性尿細管壊死	2	20
S. M.	M	37	死体腎移植後急性尿細管壊死	17	15
K. T.	M	47	死体腎移植後急性尿細管壊死	8	20
			移植腎摘出	6	40
Y. T.	M	42	死体腎移植後急性尿細管壊死	8	20
G. N.	M	46	死体腎移植後急性尿細管壊死	7	15
			腎周囲血腫除去	2	20
N. Y.	M	26	死体腎移植後急性尿細管壊死	7	15
M. N.	M	47	死体腎移植後急性尿細管壊死	7	20
K. H.	M	43	死体腎移植後急性尿細管壊死	16	15
			腎周囲血腫除去	6	15
S. Y.	F	34	死体腎移植後急性尿細管壊死	11	40
K. M.	F	13	生体腎移植後急性尿細管壊死	4	40
Y. K.	F	21	移植腎摘出	5	20
A. H.	F	20	移植腎摘出	7	40
S. K.	F	35	移植腎摘出	7	15
I. M.	F	37	移植腎摘出	7	20
K. Y.	F	26	移植腎摘出	7	40
T. W.	F	26	腎周囲血腫除去	8	30

Table 3. 急性腎不全症例

症例	性	年齢	FUT 使用理由	使用回数	使用量(mg/hr)
H. T.	M	55	イレウス術後	1	20
H. T.	F	52	乳癌術後	4	20
Y. I.	M	64	大動脈弁置換術後	2	30
S. A.	M	52	大動脈弁, 僧帽弁置換術後	5	30

なお透析開始時には 5~10mg の FUT を one shot で投入した。ダイライザーはセルロースアセテート膜で、膜面積は 0.9~1.5 m² のホロファイバー型を使用し、血液流量は毎分 100~200 ml で、透析液流量

は毎分 500 ml とした。

なお、2 例の患者において Fig. 1 のごとく、FUT 注入部位前の動脈側、FUT 注入後でダイライザーの直前それに直後の部位において経時的に採血し、血

中 FUT 濃度を酵素法で測定するとともにセライト
活性化血液凝固時間¹⁰⁾を測定した。

結 果

1. 透析中の FUT の血中および回路内濃度

透析患者 2 例を対象に行なった FUT 濃度の推移を Fig. 2 に示す。FUT を毎時 40 mg で投与した時の濃度は、回路内では 3,000 ng/ml 以上を保っているが、FUT 注入部位前の動脈側では 5 時間の透析中 300 ng/ml 程度にしか上昇しなかった。また FUT を毎時 20 mg で投与した時の濃度は、回路内では 2,000 ng/ml 以上の濃度を保っており、動脈側では 5 時間の透析中 120 ng/ml 程度に上昇していたのみであった。

2. 透析終了後の FUT の血中濃度

FUT を毎時 40mg で投与したさいの透析終了直前の血中濃度はそれぞれ 171 ng/ml と 292 ng/ml であり、終了後 15 分では 14.7 ng/ml と 64.4 ng/ml

と低下していた。また毎時 20 mg で投与したさいの透析終了直前の血中濃度は 115 ng/ml で、終了後 15 分では 30.2 ng/ml と低かったことから、FUT の血中濃度の急速な減少傾向がうかがえる。

3. 透析時の凝固時間

セライト活性化血液凝固時間の測定結果を Table 4 に示す。この結果から明らかなように回路内では凝固時間を延長させるものの、FUT 注入部位前の動脈側ではほとんど延長を認めなかった。

4. FUT の投与量

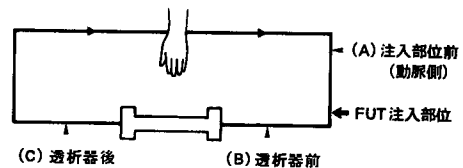


Fig. 1. FUT 濃度測定および凝固時間測定の採血部位

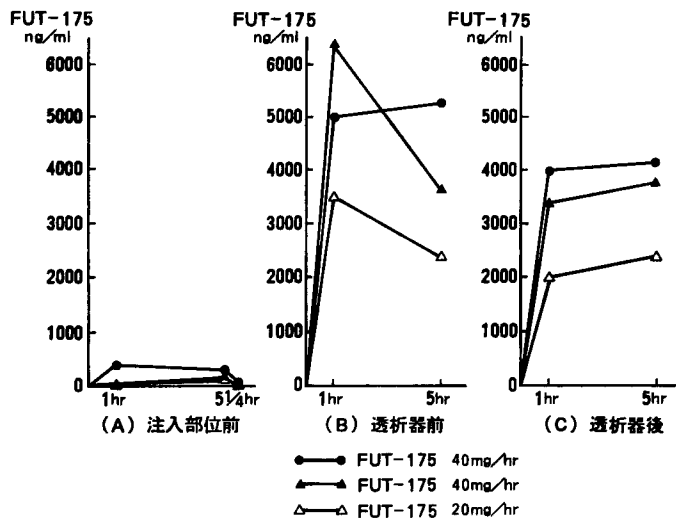


Fig. 2. 血液透析時の FUT 濃度の経時的変化

Table 4. 凝固時間

FUT mg/hr	透析前	透析 1 時間			透析後 5 時間			透析終了後 15 分
		(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)	
40	3' 00"	3' 20"	9' 20"	7' 30"	3' 00"	7' 20"	6' 00"	3' 00"
40	2' 50"	3' 00"	7' 40"	6' 10"	3' 10"	8' 20"	5' 40"	3' 00"
20	3' 10"	3' 10"	8' 30"	7' 20"	3' 20"	7' 20"	5' 20"	3' 00"

(A) 投与部位前 (B) 透析器前 (C) 透析器後

初期の症例では毎時 10~20 mg の速度で投与していたが、回路内凝固を生じ透析を中断した症例を経験して以来毎時 20~40 mg 投与としている。Fig. 2 に示すごとく毎時 20 mg と毎時 40 mg を投与した時の FUT 注入前の動脈側における濃度は低く、両者間にはあまり差がみられなかった。また Table 4 に示すごとく動脈側における凝固時間の延長はほとんどみられなかった。最近の症例には毎時 40 mg を投与することになっている。

5. FUT を用いた透析回数

対象症例は Table 1 に示したごとく、穿刺困難症例で血腫形成をみた症例や、blood access として大腿静脈カテーテルを挿入した症例、CAPD チューブ挿入前の症例、または出血傾向がみられた症例など、種々の出血の危険があると考えられた症例を対象としたので、FUT を用いた透析回数には1回から腎移植患者に施行した17回までばらつきがある。FUT 使用を従来のヘパリンに変更する時期については個々の症例の臨床経過によって異なり、一定の指標を設けていないものの、FUT 使用期間を長めにする方針をとっている。また、予防的な意味で FUT を使用した場合は当然のことながら短期間の使用に止まっている。

6. 副作用および残血

副作用は33症例中、掻痒感、発赤が各々2例、悪心が1例、嘔吐が2例にみられたが、これらの症状は軽微でかつ一過性であり、投与を中断した症例はみられなかった。残血は初期の症例で投与量が毎時 10 mg と少量のとき回路内凝固を生じた症例もみられたが、毎時 20~40 mg と増量することにより回路内凝固はみられなくなった。しかし静脈回路内にフィブリン凝集塊を生じたりする症例も経験したが、この場合 FUT 投与量を毎時 5~10 mg 増加させることにより予防できた。

考 察

血液透析療法における抗凝固剤ヘパリンは、強力かつ安定した抗凝固作用を有しているが、その反面、局所抗凝固療法が難しく¹¹⁾、アレルギー反応¹²⁾、脂質分解作用¹³⁾、骨代謝障害¹⁴⁾などの問題もある。また先天的あるいは後天的にアンチトロンビンⅢが欠損ないし減少しているような病態では、ヘパリンの効果は十分に期待できない¹⁵⁾。ヘパリン以外にも血液透析時の抗凝固剤として多くの薬剤が検討されており、それぞれの特徴が明らかにされている¹⁶⁾。これらの薬剤のなかでも、出血性病変を有する患者の血液透析時の抗凝固剤として gabexate mesilate の有用性は諸家の報

告で明らかにされている¹⁻³⁾。しかし、使用量が多量になることと、長期投与の場合はその代謝産物であるグアニジノ化合物の蓄積が問題となるとされている。

FUT は蛋白分解酵素阻害作用があり、強い抗凝固作用を有しているため最近血液透析の抗凝固剤として、その有用性が諸施設から報告されている⁷⁻¹⁰⁾。FUT は体内での半減期が8分と短く、血中で non-specific esterase によって速やかに amidinonaphthol と guanidino 安息香酸に分解され失活する¹⁰⁾。したがって透析回路内に注入されるとすぐに効力を発揮し、また分子量も 540 と小さくダイアライザーからも透析される。しかし、FUT の濃度測定の結果から透析される量は低いと考えられ、大半は体内で速やかに分解され、有効な局所抗凝固療法となると考えられる。また、血液凝固時間測定からも明らかなように FUT 注入部位前の動脈側ではほとんど延長がみられず、また FUT 投与終了後15分の凝固時間も透析前のそれとほぼ同程度にまで回復しており、FUT は優れた抗凝固剤であると考えられた。FUT は gabexate mesilate の 100 倍の活性を持つといわれ、投与量が少量で済み、投与時の調整も手軽に行える。またグアニジノ化合物の蓄積も gabexate mesilate に比べきわめて少ないと予想される。

当施設においては主に腎移植術後の血液透析に FUT を使用してきたが、その有用性についてはすでに報告した¹⁶⁾。特に死体腎移植術後は利尿をみるまで透析が必要となり、初期の局所ヘパリン化法による透析では腎周囲血腫を形成した症例、尿管膀胱吻合部の出血による膀胱タンポナーデのため再手術が必要となった症例などを経験した。以後腎移植術後の血液透析では FUT を使用するようになり、その有用性も判明したので、最近では消化管出血などの出血巣を有する患者、手術後の急性腎不全患者、それに慢性腎不全患者の手術前後の血液透析には FUT を積極的に用いることにしている。

FUT の投与量については、出血の危険を回避すべく、初期には極少量投与が望ましいと考え、毎時 10 mg の投与を試みた。しかし、回路内凝血をみたり、静脈回路内にフィブリン凝集塊を認めたため毎時 20~40 mg 投与に増量して問題なく透析を施行しえた。この時の血中濃度および凝固時間の測定結果から FUT を毎時 40 mg に増量することによる安全性、有効性の面での問題はないものと考え、最近の症例では毎時 40 mg を投与することになっている。至適投与量の決定については本来症例ごとに凝固時間を測定し

ながら行うことが望ましいが、服部ら⁹⁾は投与量の指標として $Y=0.610X+3.858$ (mg/hr) ($Y=FUT$ 投与量, $X=$ 体重) なる式を報告している。この式に従えば毎時 40 mg 投与は妥当であると考えられる。

FUT の副作用についても掻痒感、発赤、悪心、嘔吐がみられたが軽微であり、かつ一過性であった。他の報告者も副作用としてみるべきものがなかったと報告しており⁷⁻⁹⁾、FUT の副作用はきわめて少ないものと考えられる。

ま と め

出血の危険度の高い慢性および急性腎不全患者の血液透析時の抗凝固剤として FUT を用いたが、回路内の局所抗凝固療法としてきわめて有用であると思われるので若干の考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第32回日本透析療法学会総会(東京)で報告した。

文 献

- 1) 大貫忠男, 高橋和雄, 江良和雄, 佐中 孜, 阿岸鉄三, 大田和夫: メシル酸ガベキサートによる体外循環について. 人工臓器 8: 676-679, 1979
- 2) 松井則明, 岩本 均, 篠田俊雄, 吉山直樹, 中川成之輔, 武内重五郎, 寺岡次郎, 笹岡拓雄: ガベキサート・メシレートによる透析中の局所抗凝固法の試み. 人工臓器 8: 672-675, 1979
- 3) 松井則明, 吉山直樹, 中川成之輔, 武内重五郎: 血液透析用の抗凝固薬としての FOY の可能性に関する基礎的検討. 現代医療 12: 500-504, 1980
- 4) 松井則明, 小沢 潔, 中村義弘, 秋葉 隆, 吉山直樹, 中川成之輔, 武内重五郎: 無ヘパリン透析用抗凝固薬としてのプロスタグランジン E_1 および D_2 の有用性について. 人工臓器 10: 245-248, 1981
- 5) 大貫忠男, 菊池聖司, 江良和雄, 東間 紘, 阿岸鉄三, 大田和雄: プロスタグランدين I_2 による体外循環の試み. 人工臓器 7: 640-643, 1978
- 6) 内藤秀宗, 宮崎哲夫: 無ヘパリン透析の臨床経験. 透析会誌 15: 27-32, 1982
- 7) 森河 淳, 田村克彦, 児島弘臣, 高橋淳子, 衣笠えり子, 関口 孝, 中山文義, 高橋 健, 秋沢忠男, 佐藤昌志, 北岡建樹, 出浦照国, 越川昭三, 藤井節郎: 蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の血液透析への応用. 人工臓器 12: 75-78, 1983
- 8) 味埜泰明, 天野哲基, 高橋香代, 菰田敬三, 平松信, 太田善介: FUT-175 の透析中の抗凝固作用と抗補体活性化作用について. 腎と透析 17: 79-83, 1984
- 9) 服部義博, 内野順司, 吉田豊彦, 臼井厚治, 斉藤康, 吉田 尚, 松岡信夫: FUT-175 使用による血液透析一凝固系および脂質代謝に及ぼす影響一. 腎と透析 19: 129-134, 1985
- 10) 秋沢忠男, 高橋 健, 越川昭三: 抗凝固法の検討. 日本臨床, 43 (特別号): 377-391, 1985
- 11) Blaufox MD, Hampers CL and Merrill JP: Reduction anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. Trans Amer Soc Artif Int Organs 12: 207-209, 1966
- 12) Bernstein IL: Anaphylaxis to heparin sodium. Report of a case, with immunologic studies. JAMA 161: 1379-1381, 1956
- 13) 内藤周幸, 久米幸司, 渡辺 毅: ヘパリンと脂質代謝. 臨床血液 22: 1023-1029, 1982
- 14) Griffith G G, Nichols G Jr, Asher JD and Flanagan B: Heparin osteoporosis. JAMA 193: 91-94, 1965
- 15) Abildgaard U: Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disk electrophoresis. Scand J Clin Lab Invest 21: 89-91, 1968
- 16) 迫 裕孝, 中根佳宏, 沖野功次, 西原和郎, 児玉正智, 白数昭雄, 朴 勺, 友吉唯夫: FUT-175 を使用した腎移植後血液透析. 移植 22: 110-114, 1987

(1987年12月28日迅速掲載受付)