

ポリウレタン製ウロキナーゼ固定化抗血栓性 カテーテルの臨床使用経験

京都大学心臓血管外科, *ユニチカ中央研究所

松本 雅彦, 岡本 好史, 小西 裕, 野本 慎一, 曾根田純一
藤原 康典, 西村 和修, 伴 敏彦, 陶山 勝彦*

〔原稿受付: 昭和61年 5 月 7 日〕

Clinical Application of the Urokinase-Immobilized Polyurethane Catheter

MASAHIKO MATSUMOTO, YOSHIFUMI OKAMOTO, YUTAKA KONISHI,
SHINICHI NOMOTO, JUNICHI SONEDA, YASUNORI FUJIWARA,
KAZUNOBU NISHIMURA, TOSHIHIKO BAN and KATSUHIKO SUYAMA

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

* Unitika Research and Development Center

Urokinase-immobilized polyurethane tubes which had a thromboresistant luminal surface were used in 23 patients as central venous catheters. Catheters were inserted into the inferior vena cava via the femoral vein at the time of operation to evaluate the central venous pressure and were then used for intravenous fluid therapy. These catheters were removed after one to 10 days (average 4.8 days). Macroscopically, no thrombus was seen on the surface of the catheter. These catheters were examined by scanning electron microscopy to evaluate the surface characteristics. No thrombus formation was observed within five days. After seven days, the luminal surface of the catheter was covered with a thin cellular thrombus, formed by platelets, red blood cells and white blood cells entrapped in fibrin strands. Our study demonstrated that the urokinase-immobilized catheter had adequate antithrombogenic activity for five days of clinical use.

Key words: Antithrombogenicity, Thrombus formation, Urokinase, Polyurethane, Scanning electron microscopy.

索引語: 抗血栓性, 血栓形成, ウロキナーゼ, ポリウレタン, 走査電子顕微鏡.

Present address: Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Kawaramachi, Shogo-in, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

抗血栓性カテーテルとして新しく開発されたポリウレタン製ウロキナーゼ固定化カテーテルを臨床使用し、その特長である抗血栓能の評価を行った。開心術後症例に中心静脈内留置カテーテルとして使用し、カテーテル表面性状の変化を走査電子顕微鏡 (SEM) を用いて観察し、抗血栓能の持続時間について検討を加えた。

対 象 と 方 法

今回使用したウロキナーゼ固定化カテーテル (メディカット UK II カテーテル®) は医療用ポリウレタン

(メディフレックス®) を基材として新しく開発されたもので、従来からのエチレン酢酸ビニル共重合体を基材としたウロキナーゼ固定化カテーテルと比較すると引っ張る特性に優れ、強度が高い (表 1) また目盛をつけることが可能となり、10 cm 間隔にカテーテル深度マークが施されている。

1985年10月から1986年3月の期間に当科で施行した開心術症例の中、中心静脈内留置カテーテルとして本カテーテルを使用した 23 例を対象とした (表 2)。使用したカテーテルサイズは 2 種類で 14G (外径 2 mm, 長さ 50 cm) 18例および 16G (外径 1.5 mm, 長さ 30

表1 カテーテルの引っ張り特性

測定条件：試料長 25 mm
引速張度 50 mm/min
チャート速度 200 mm/min

内径×外径 (mm)	素 材	切断強力 (kg)	切断伸度 (%)	初期ヤング率 (g/mm ²)	10%伸張時応力 (g)
1.32×2.0 (14 G)	PU	10.1	863	5848	800
	EVA	4.4	850	2047	300
0.97×1.5 (16 G)	PU	6.2	1006	5093	500
	EVA	2.8	598	2148	200

PU: ポリウレタン, EVA: エチレン-酢酸ビニル共重合体

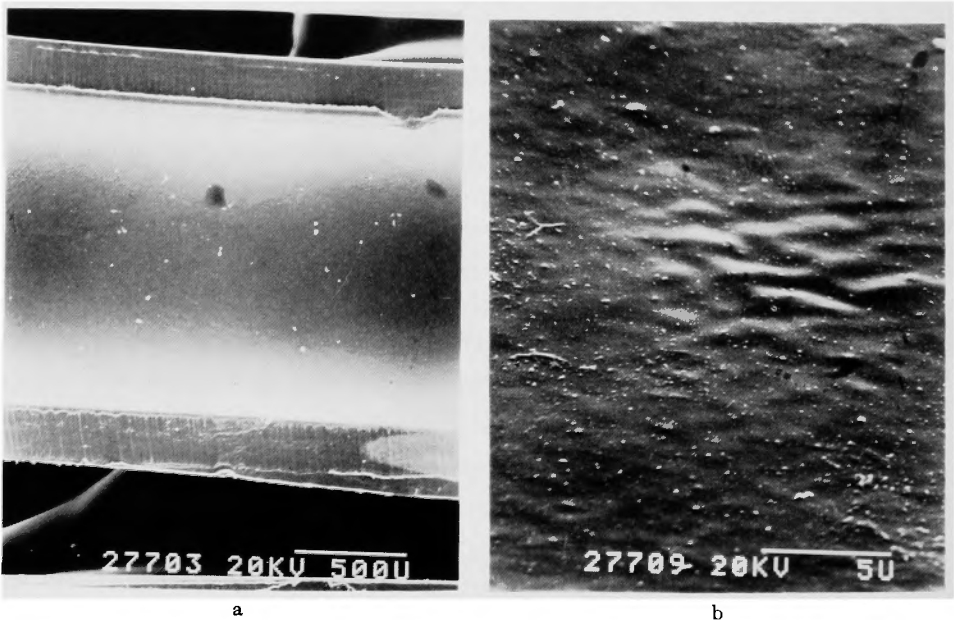


図1 ウロキナーゼ固定化カテーテル、血栓形成は見られない。留置期間4日 (a. ×43, b. ×5000)

表 2

	症 例	年 令	性 別	疾患名	カテーテル 外 径 (mm)	留置日数	菌培養結果
1	R. F.	9	男	CHD	1.5	8	陰性
2	H. I.	11	女	CHD	1.5	4	
3	T. M.	10	女	CHD	1.5	3	
4	Y. K.	36	男	IHD	2.0	4	陰性
5	H. T.	49	女	VHD	2.0	7	
6	M. A.	6	女	CHD	2.0	2	
7	S. U.	54	男	IHD	2.0	3	陰性
8	T. N.	66	男	IHD	2.0	5	
9	S. K.	55	男	IHD	2.0	4	
10	H. T.	6	男	CHD	2.0	5	陰性
11	Y. Y.	60	男	IHD	2.0	9	
12	K. M.	66	男	IHD	2.0	8	
13	T. S.	62	男	IHD	2.0	5	陰性
14	S. O.	2	女	CHD	1.5	3	
15	Y. I.	65	女	IHD	2.0	5	
16	A. W.	50	男	VHD	2.0	6	陰性
17	S. I.	44	男	IHD	2.0	2	
18	T. K.	63	女	IHD	2.0	10	
19	K. N.	30	男	VHD	2.0	7	陰性
20	E. M.	56	男	IHD	2.0	3	
21	S. Y.	2	男	CHD	1.5	3	
22	S. N.	58	男	IHD	2.0	4	陰性
23	K. N.	58	女	VHD	2.0	1	

CHD; congenital heart disease, IHD; ischemic heart disease,
VHD; valvular heart disease

cm) 5例である。年齢は2歳から66歳で、症別内訳は虚血性心疾患12例、先天性心疾患7例、後天性弁膜症4例である。カテーテルは手術時にソケイ部から挿入し下大静脈（または腸骨静脈）に留置させ、術後の静脈圧測定用、輸液用等に使用した。カテーテル留置による感染等の有無を見るため、カテーテル留置中および抜去前後の熱発の有無を調べた。さらにカテーテル先端の菌培養検査を8例に行った。

血栓形成の有無をカテーテル抜去時に肉眼的に判定した。さらに5例（留置期間2, 4, 5, 7, 8日）でカテーテル先端部分の表面性状を SEM（日立製 S-450）を用いて観察し、対照としてポリ塩化ビニル（PVC）カテーテル14G（外径2mm）を使用した3例（留置期間30時間、4日、5日）の SEM 所見と比較検討した。SEM 標本の作成は以下の様に行った。カテーテルをヘパリン生食水で洗浄し、1.5%グルタールアルデヒド溶液で固定した。次に0.15 M カコジ

ル酸緩衝液で洗浄し、1%オスミウム酸固定を行い、60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 無水エタノール溶液により順次脱水、臨界点乾燥（日立製 HCP-1）した後、金パラジウム蒸着（Eiko 製 IB-3）を施した。

結 果

カテーテル留置期間は1～10日（平均4.8日）で、留置中のカテーテル閉塞例はなく、全例目的終了後に抜去した。カテーテル抜去前後の熱型から見てカテーテル留置によると考えられる熱発をきたした症例はなかった。カテーテル先端部分の菌培養検査結果はいずれも菌陰性であった。

カテーテル抜去時、カテーテル内に肉眼的血栓付着を認めた例はなかった。

UK カテーテルの SEM 所見は、2日目、4日目とも表面に血球成分の付着は見られずフィブリン形成も認められなかった（図1）。5日目ではカテーテル先

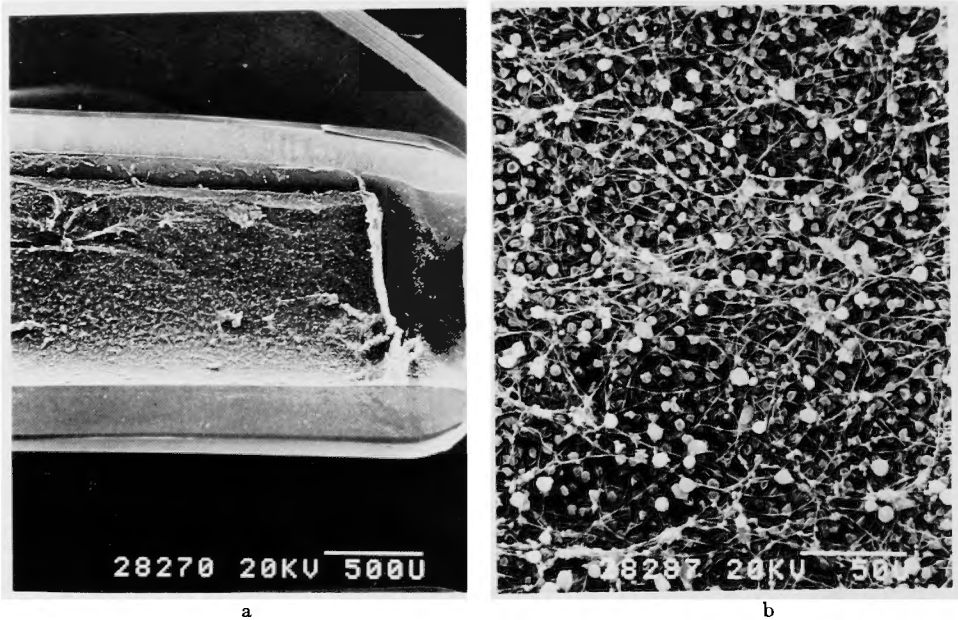


図2 ウロキナーゼ固定化カテーテル，先端部分に血栓付着が見られ，フィブリン網形成され多数の血小板，白血球，赤血球が取込まれている．留置期間7日
(a. $\times 37$, b. $\times 410$)

端の一部にのみ粗なフィブリン網の形成，白血球，赤血球の付着が見られた．7日目になるとカテーテル先端の内面はフィブリン網が密に形成され多数の白血球，赤血球が取込まれており，血栓形成が認められた (図2)．しかしまだフィブリン層は薄く，カテーテル内腔の狭窄はきたしていなかった．8日目もほぼ同じ所見が得られた．一方，抗血栓性処理を施していない PVC カテーテルは，留置後30時間で既に血球の付着，フィブリン網の形成が見られ (図3)，4日目ではフィブリン網は密になり，多数の白血球，赤血球の付着が認められた．5日目も同様の結果が得られた．

考 察

ポリウレタンは安全性，耐久性にすぐれ，医療用として広く利用されている．今回検討した症例についてもカテーテルによると考えられる熱発，感染は見られなかった．ポリマー表面に固定化したウロキナーゼの線溶作用による抗血栓性の発現及びその持続性に関しては，臨床使用経験の報告がなされており，ウロキナーゼ固定化ポリマーの優れた抗血栓性が確認されている^{1,2,4)}．大城ら³⁾によると，ウロキナーゼ固定化カテーテルの線溶活性は，留置前値平均 $31.6 \text{ U}/10 \text{ cm}$ が

留置7日で約 $1.7 \text{ U}/10 \text{ cm}$ となり，留置21日で約 $0.3 \text{ U}/10 \text{ cm}$ と減弱する．そして線溶活性が $1 \text{ U}/10 \text{ cm}$ 以上あれば肉眼的血栓形成を来しにくいという．今回の検討では中心静脈内留置期間は最長例でも10日であり長期使用例はなく，肉眼的血栓を認めた例はなかった．著者らは SEM を用いてカテーテル表面を逐次観察することにより，肉眼で認められる以前の血栓形成過程を調べた．SEM によるカテーテル表面の観察では，PVC カテーテルは抗血栓性処理が施されていないため，留置後30時間で既に血栓形成が認められた．一方，UK カテーテルは留置後数日間は血栓形成が見られなかったが，7日目に血栓形成が認められ，in vivo での抗血栓性の持続時間は約1週間と考えられた．臨床症状を発現するには至っていないが，カテーテル外面に付着した血栓は抜去時に血管内に残在することになり，1週間以上留置する場合は肺塞栓症等の血栓塞栓症をひき起こす可能性があり注意が必要である．

結 語

ポリウレタン製ウロキナーゼ固定化カテーテルは優れた抗血栓性を有し，中心静脈内留置による合併症も



図3 ポリ塩化ビニルカテーテル。フィブリン網形成，白血球，赤血球付着が見られる。
留置期間30時間（×1000）

見られず，臨床使用上有用であった。留置期間10日以内では肉眼的血栓付着はなかったが，SEM による評価では抗血栓能の持続期間は約1週間と考えられた。

文 献

- 1) Ohshiro T, Kosaki G: Urokinase Immobilized on Medical Polymetric Materials. *Artificial Organs* 4: 58-64, 1980.
- 2) 大城 孟，劉 懋 忠，金 鐸 東，他：ウロキナーゼ固定化エバテートカテーテルの臨床検討。人工臓器 15: 195-200, 1986.
- 3) 大城 孟，城戸良弘，小川嘉誉，他：生理的抗血栓能を付与した静脈内留置カテーテルの臨床応用。外科治療 46: 103-109, 1982.
- 4) 杉立彰夫，田中 満，美濃地忠彦，他：抗血栓性材料としての urokinase 固定化 polymer. 人工臓器 9: 859-862, 1980.