

第7回日本透析医会シンポジウム

透析医療におけるConsensus Conference'94

—抗血液凝固薬の使い分けと適正用法—

Conference開催の趣旨

本年のConferenceは、透析患者の生命の安全とQuality of Lifeの向上を計るため、異なる病態に対して異なる抗血液凝固薬を適正に使用するための適切な基準について合意を得ることを目的として開催されたものである。

日本透析医会研修委員会

委員長 阿岸 鉄三

担当理事 今 忠正

日 時 平成6年11月20日(日)

場 所 津田ホール

プログラム・抄録集

- 1 血液浄化法における抗凝固法—オーバービュー—…………… 59
六甲アイランド病院 内藤 秀宗
 - 2 非分画ヘパリンの適応、用法、問題点…………… 60
土浦協同病院 松井 則明
 - 3 低分子ヘパリンの適応と使用法—メーカーから—…………… 63
キッセイ薬品工業(株) 小野 靖彦
 - 4 低分子ヘパリンの適応と使用法—臨床から—…………… 66
阿佐谷すずき診療所 鈴木 利昭
 - 5 nafamostat mesilateの適応と使用法—メーカーから—…………… 70
鳥居薬品(株) 築山まゆみ
 - 6 nafamostat mesilateの適応と使用法—臨床から—…………… 74
昭和大学藤が丘病院 衣笠えり子
 - 7 低分子ヘパリンとnafamostat mesilate—その使い分け—…………… 78
産業医科大学 海津 嘉蔵
 - 8 血液透析療法における抗凝固補助薬の評価…………… 82
東京女子医科大学腎センター 佐中 孜
- 「透析医療におけるコンセンサスカンファレンス'94
—抗血液凝固薬の使い分けと適正用法—」の報告…………… 86
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 阿岸 鉄三

1. 血液浄化法における抗凝固法 —オーバービュー—

六甲アイランド病院血液浄化センター
内藤秀宗

最近では、透析器のモジュールの改良、中空糸膜素材の抗血栓性などが高まり通常の透析患者に使用する抗凝固剤も十数年前よりかなり減量化が可能となっている。出血病巣を有する患者には、ヘパリンしか存在しなかった時代では、局所ヘパリン化法、減ヘパリン化法などヘパリンを中心とした抗凝固剤による透析法が種々試みられてきた。しかし、最近では、こういった出血病巣を有する患者に使用する抗凝固剤も低分子ヘパリンやフサンが開発され保険適応となった。

また、低分子ヘパリンでは、作用時間の長い特徴から透析前単回投与でも透析が可能となり、保険適応も近々されるようである。

しかし、これらの薬剤の的確な適応疾患や使用量は、大まかには使用疾患や用法が定められているが、個々の患者に臨床使用する場合は臨床医の判断にまかされている。そこで今回あらためて、これらの抗凝固剤の詳細についての適応疾患、避けるべき疾患、適正使用量などについて、各演者にその特徴を述べていただき、個々の薬剤の使用法についてコンセンサスが得られれば幸いである。

また、理想的な抗凝固剤は、体外循環部のみで凝固、線溶系や血小板系のカスケードを抑制し、代謝産物が無く安全域が広い、副作用がないなどが求められる。その一方で、13.5万人にも増加した患者の医療費の圧迫を避ける意味からも、安価であることが望ましい。

しかし、新しい薬剤を求めるためには、開発費、販売促進費などが必要とされ、安価で安全性が高い製品の開発は相矛盾するものがある。これらを克服し今後開発されるであろう薬剤も

ある。

以上であるが、抗凝固剤の用法用量で気付いた点で矛盾した点が明らかとなった。透析器取扱説明では、透析器は使用前に生理食塩液1Lで洗浄した後、ヘパリン化生理食塩液500mlでのヘパリン化が正式な取扱法である。他方、薬剤のフサンの用法用量では使用前の透析器をフサンで洗浄法することが記載されている。また、低分子ヘパリンでは、使用時のリンスは特に記載されていない。このように透析器（特定材料）と薬剤での使用法の整合性（吸着器でも）が無く、ヘパリンリンスの必要性や他の抗凝固剤使用時の透析器リンス法の統一化が望まれる。

2. 非分画ヘパリンの適応、用法、問題点

土浦協同病院 内科
松井則明

1. はじめに

非分画ヘパリンという言葉は最近低分子ヘパリンが登場してきたため、これと従来より独占的に使用してきたものを区別するためにつけられた名称である。低分子化により非分画ヘパリンの持つ多くの特性がかなり変化したため、両者は適応を若干異にするに至った。表1に両者の差異をまとめた。これらの差異をもとに非分画ヘパリンの適応、用法、問題点を論じてみたい。

表1 非分画、低分子ヘパリンの比較

	非分画	低分子
抗Ⅱa作用	あり	ほとんどなし
出血時間	延長	軽度延長
血中半減期	約1hr	2～3hr
血小板凝集	促進	ほとんどなし
脂質清浄化	あり	軽度あり
プロタミンによる中和	あり	ほとんどなし

2. 非分画ヘパリンの適応

非分画ヘパリンはアンチトロンビンⅢと結合し、これの抗Xa、抗Ⅱa活性を増強することにより抗凝固作用を発揮するものである。

この非分画ヘパリンが低分子ヘパリンと比較して優れている点は安価であるという以外ほとんど何も無い。医学的にみれば、低分子ヘパリンにとって替わられてしかるべきものと考えられる。また、薬価差益上も従来の保険制度では低分子ヘパリン使用の方がメリットがあるはずで、その点からも非分画ヘパリンの使用量は減少していくはずであった。それがそうならなかったのは透析医療費の包括化により、より安価な

ものを使用したほうが利益増につながり、医療経済上メリットが大きいという状況が発生したからである。したがって、出血傾向など非分画ヘパリンがどうしても使用できないという状況以外は非分画ヘパリンを使用しようということになる。

したがって、ここでいう非分画ヘパリンの血液透析への適応というのは絶対的適応というのではなく、非分画ヘパリンで可能なものは非分画ヘパリンでという相対的適応ということになる。具体的には危険な出血性病変を有する患者以外は非分画ヘパリンを使おうということである。

一口に出血性病変といっても内シャント手術後でヘパリン投与により出血する危険があるという軽いものから脳出血、消化管出血などで生命に危険の及ぶものまで幅が広い。軽いものでは非分画ヘパリンを使用して、微量ヘパリン化法、プロタミンを利用した局所ヘパリン化法などで充分対応できる。しかし脳出血、消化管出血、眼底出血など生命に危険がある、あるいは重大な機能欠損の危険がある場合にはこれらの方法では局所抗凝固という面からは不完全であり使用すべきではない。表2に示す出血性病変の軽症、中等症までなら出血の危険は少なく、また出血しても生命への危険は少なく、微量ヘパリン化法、局所ヘパリン化法の適応と考えてよいであろう。

表2 出血性病変の重症度分類

重症	生命に危険のあるもの 例：頭蓋内出血、消化管出血
	機能欠損の危険のあるもの 例：眼底出血 深部臓器の手術直後
中等症	重症の時間が経過したもの その他の1日以内に出血のみられたもの
軽症	中等症のさらに時間が経過したもの 出血の危険があるもの

3. 非分画ヘパリンの用法

非分画ヘパリンの使用法には出血性病変を有しない患者を対象とした全身ヘパリン化法と、軽度ないし中等度までの出血傾向を有する患者を対象とした微量ヘパリン化法、局所ヘパリン化法とがある。

全身ヘパリン化法には間欠的投与法と、持続的投与法があるが、最近の透析装置には持続投与用の装置がついており、実際には持続投与法が用いられている。具体的には1000単位を開始時にワンショットで全身投与し、その後1000U/hr前後で持続投与する。最近のダイアライザーは抗凝固性の面でも改良されており、500U/hr以下でも残血のないことが多く、減量化の傾向にある。

微量ヘパリン化法では残血を起こさない最低量のヘパリンを全身投与する。開始時5～10U/Kgワンショット、持続5～10U/Kg/hrより始め、凝固時間、残血などを参考にして増減する。

局所ヘパリン化法では中和薬としてプロタミンを使用し、持続投与する。ヘパリンは透析回路動脈側より、プロタミンは静脈側より投与し、ヘパリンとプロタミンの比は1：0.9とする。

全身ヘパリン化法時の回路内凝固時間を実現しようとするとかかなり大量のヘパリンを要することになる。しかし、出血傾向に対する抗凝固法であるから微量ヘパリン化法時の回路内凝固時間に近いものを目標とすべきで、この場合の非分画ヘパリンの投与量は1000～1500U/hrとなる。出血しないことが最大の眼目であり、軽度の残血は容認する姿勢が求められる。

4. 非分画ヘパリンの問題点

ヘパリンはどれが本当の生理作用かわからないほど多彩な作用を持っている。しかし透析用抗凝固薬としては抗凝固作用以外は無用のもので、中には有害なものもある。

表3 ヘパリンの抗凝固作用以外の作用

1. 脂質清浄化作用
2. 血小板機能賦活作用
3. アルドステロン産生抑制作用
4. 組織呼吸促進作用
5. 細胞増殖抑制作用
6. 骨融解作用
7. アレルギー反応(発疹、アナフィラキシー、血小板減少症など)

1) 出血傾向の助長

全身ヘパリン化ではもちろんであるが、局所ヘパリン化法でも局所抗凝固性は不完全であるうえ、リバウンド現象といって透析後に出血傾向の増悪することがしばしばある¹⁾。これは一旦プロタミンにより中和されたヘパリンが代謝過程で再び遊離されるためとされている。したがって、重篤な出血性病変を有する場合には非分画ヘパリンの使用は避けるべきである。

2) 抗凝固作用以外の作用

①脂質清浄化作用

これは肝および全身血管よりリパーゼを血中に誘導するものである。そのため全身のリパーゼが枯渇する²⁾。また、中性脂肪の分解により遊離脂肪酸が放出され、これが心筋の

酸素要求度を高め、不整脈を誘発するとされる³⁾。そのほか、遊離脂肪酸は免疫担当細胞の機能抑制、血小板凝集能の亢進などをひきおこすとされており、患者が高脂血症を有する場合や脂肪製剤投与中の場合は要注意である。

②骨融解作用

下肢静脈血栓症などで長期間ヘパリンを使用した患者に骨折が生じたとの報告が散見される⁴⁾。透析患者の骨異栄養症の一因となっている可能性がある。

③血小板凝集促進作用

非分画ヘパリンはin vitro、in vivoともに血小板凝集能を促進することが知られている⁵⁾。透析開始初期に血小板機能の亢進が認められるが、これはヘパリンの作用によるものと考えられ、透析中の回路内凝固に促進的に働く可能性がある。

④アレルギー

非分画ヘパリンの投与で喘息、皮疹、アナフィラキシーショックや免疫機序を介した血小板減少症の発生することが知られている^{6,7)}。

2. Schrader, J, et al.: Lipolytic effects of heparin and low molecular weight heparin and their importance in hemodialysis. 16: 41, 1990
3. Mjos, OD et al.: Importance of free fatty acids as a determinant of myocardial oxygen consumption and myocardial ischemic injury during norepinephrine infusion in dogs. J. Clin. Invest. 53: 1290, 1974
4. Griffith, GG, et al.: Heparin osteoporosis. J. Am. Med. Assoc. 193: 85, 1965
5. Thomson, C, et al.: The potentiation of platelet aggregation and adhesion by heparin in vitro and in vivo. Clin. Sci. Mol. Med. 45 : 485, 1973
6. Bernstein, IL: Anaphylaxis to heparin sodium. Report of a case, with immunologic studies. J. Am. Med. Assoc. 161: 1379, 1956
7. Green, D, et al.: Heparin immune thrombocytopenia: Evidence for a heparin-platelet complex as the antigenic determinant. J. Lab. Clin. Med. 91: 167, 1978

5. おわりに

非分画ヘパリンの歴史は古く、非経口的抗凝固剤としてはほぼ独占的に使用されてきた。抗凝固作用以外にも多彩な作用があり、それぞれ批判されてきたが、決定的なものではなく、短期的にも長期的にも安全性には大きな問題はないと考えられる。資源も豊富で安価であることから、低分子ヘパリンが開発された今日においても、適応は狭まったとはいえ一定の領域において使用され続けていくものと思われる。

文献

1. Hampers, CL, et al.: Anticoagulation rebound after hemodialysis. New Engl. J. Med. 275: 776, 1966

3. 低分子ヘパリンの適応と使用法 —メーカーから—

キッセイ薬品工業株式会社
小野靖彦

はじめに

透析の歴史の中で通常ヘパリンは非常に有用な抗凝固薬として使用されてきたが、近年いくつかの問題点も指摘されている。低分子ヘパリンはこの問題点のいくつかを改善すべく開発された抗凝固剤である。低分子ヘパリンは通常ヘパリンを化学処理し低分子量化することにより平均分子量を5,000程度としたヘパリン製剤であり、通常ヘパリンに比較して①同等の抗血栓作用を保持したまま出血助長作用が弱い、②脂質代謝に対する影響が少ない、③血小板・骨代謝への影響が少ない、④血中よりの消失半減期が長い等の、透析の際に使用する抗凝固剤としてメリットとなる特徴が得られている。このような低分子ヘパリンは、現在国内では1製剤が市販され、2製剤が承認申請中である(表1)。

表1 国内開発低分子ヘパリン製剤一覧

一般名	開発製造会社	国内開発会社	商品名	製造方法	平均分子量
Delteparin sodium	Pharmacia	キッセイ薬品	フラグミン 静注	亜硝酸解重合	5,000
Delteparin sodium	Opocrin	清水製薬	ローヘパ注	過酸化水素解重合	5,000
Logiparin sodium	Novo-Nordisk	ノボルディスク	未定	ヘパリナーゼ解重合	4,900

低分子ヘパリンの構造と作用の特徴

通常ヘパリンは哺乳動物の肺や腸粘膜より抽出された多糖類であり、分子量5,000~30,000の物質の集合体であるが、その分子量によって作用が異なる。分子量5,000程度を境として、大きな分子量のヘパリンは活性化第X因子(Xa)及びトロンピンを同等に阻害するが、小さな分子量のヘパリンはXaは阻害するがトロンピンに対する阻害作用は消失する(図1)。

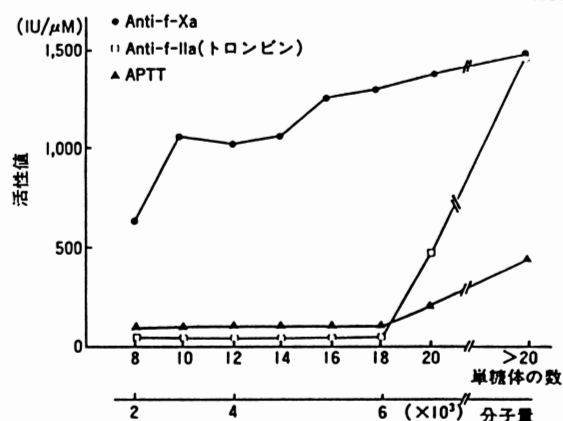


図1 ヘパリンの分子量と抗凝固活性

ヘパリンが凝固因子を阻害する際には血液中のアンチトロンピンⅢ(ATⅢ)と結合しその作用を増強することによって効果を示す。Xaを阻害する際にはATⅢと結合するだけで阻害し、トロンピンを阻害する際には、ATⅢと結合するだけでなくトロンピン分子との結合も必要となる(図2)。

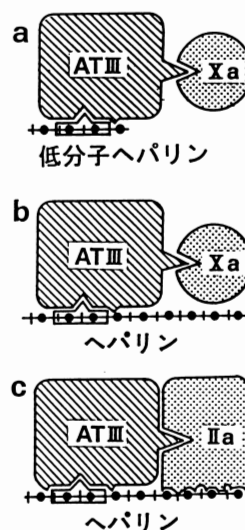


図2 ヘパリンと低分子ヘパリンの作用様式

両者に対する阻害作用とAPTTの延長効果を比較すると、Xaのみ阻害するヘパリンはAPTTを全く延長しない(図1)。このため、平均分子量が約5,000である低分子ヘパリンはXaは通常ヘパリンと同等に阻害するが、トロンビンに対する阻害作用は弱く、APTTの延長も非常に軽度となる。この点が低分子ヘパリンが通常ヘパリンに比較して同等の抗血栓作用を保持したまま出血助長作用が弱いメカニズムと考えられている。

低分子ヘパリンの適応

1. 出血傾向又は出血性病変を有する患者

低分子ヘパリンは抗Xa活性を選択的に有し、抗トロンビン活性が弱く、APTT延長作用が軽度であるため通常ヘパリンに比較して出血助長が少ない。このことは出血傾向又は出血性病変を有する患者を対象とした通常ヘパリンとの比較臨床試験において確認されている。この試験において通常ヘパリンではプロタミンを使用した局所ヘパリン化法ないしは減ヘパリン化法が使用されているが、ある程度の患者で透析中の出血助長が見られている。これに対し、低分子ヘパリン使用群ではプロタミンを使用していないが、通常ヘパリン群に比較して出血助長率が低かった。プロタミンは時としてリバウンド的な出血がみられる等の問題点がある。プロタミンを使用せずに出血傾向又は出血症状を有する患者で円滑な透析が可能であることは大きなメリットといえる。

また、軽度から中等度の出血症状を有する患者を対象としたnafamostatとの比較試験の結果では、低分子ヘパリンはnafamostatと同等の抗凝固作用を示し、本試験においては出血の助長は認められていない。低分子ヘパリンは出血の助長という点では通常ヘパリンとnafamostatの中間に位置する抗凝固剤であり、眼底出血を合

併する割合の多い糖尿病性腎症の患者(活動性は除く)、慢性的な軽度の出血性病変を有する患者、出血の軽度な術後の患者、穿刺部止血時間が長い等の出血性病変を有する患者に有効に利用可能である。

2. 脂質代謝異常の患者

ヘパリンは血管内皮細胞上に存在するリポプロテインリパーゼ(LPL)を遊離させ、血液中のトリグリセライドを分解し、遊離脂肪酸(FFA)を増加させる。透析患者には、透析による急激な体液量減少等多くの不整脈発現原因があり、透析中に不整脈が発現する患者は多い。この不整脈誘発原因の一つとしてヘパリンによるFFA濃度上昇が関与していると言われている。透析中のFFA濃度上昇について通常ヘパリンと低分子ヘパリンを比較すると、明らかに低分子ヘパリンで軽度である(図3)。ヘパリン透析にて不整脈が発現し、低分子ヘパリン使用又は無抗凝固剤透析にて不整脈の発現が抑えられている症例が報告されており、透析中に不整脈が発現する患者では低分子ヘパリンを使用することが望ましいと考える。

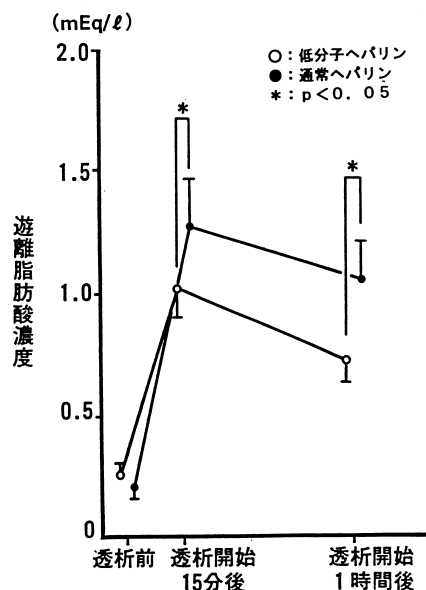


図3. 透析中の遊離脂肪酸濃度

また、透析のように長期にわたりヘパリン使用を続ける場合、徐々にLPLが欠乏し、トリグリセライド代謝に異常を来し高脂血症になる可能性が指摘されている。通常ヘパリンを長期間透析の際に使用していた高脂血症の患者の抗凝固剤を低分子ヘパリンに変更することにより血中脂質濃度が低下している（図4）。慢性透析患者の死亡原因の多くが心疾患であることを考えると、高脂血症を合併する患者においては低分子ヘパリンを使用することが望ましい。

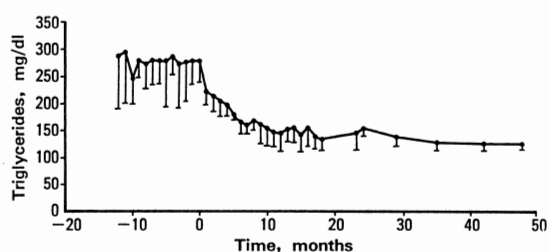


図4 低分子ヘパリン長期使用時の脂質変化
（0月以前は通常ヘパリン使用）

3. その他の患者

低分子ヘパリンと通常ヘパリンの比較では、低分子ヘパリンは血小板への影響が少ないことが確認されている。また、作用機序は不明確であるが、ヘパリンは骨粗鬆症を引き起こす。血栓症患者を対象とした低分子ヘパリンと通常ヘパリンの比較試験では、低分子ヘパリン群で骨折症例が少ないことが報告されている。ヒト滑膜細胞を培養し、TNF- α で刺激するとIL-8が産生されるが、この際に通常ヘパリンを添加するとIL-8の産生が亢進するが、低分子ヘパリンではほとんど認められていない。

以上のように長期使用した際にメリットとなりうる基礎試験結果は報告されているが、透析患者に長期使用した際の臨床的有用性について現段階では明確にされていない。

低分子ヘパリン投与量及び方法

低分子ヘパリンは代謝半減期が長い為1回の透析の際に使用する量が少ない。この点を利用し透析開始時に単回投与することが可能である。以下に通常使用時の出血性病変を有しない患者の場合と、出血性病変を有する患者の場合に分けて一般的な投与量を示すが、個々の患者の状態によって適宜増減が必要である。

1. 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

通常、持続投与では透析開始時に15～20国際単位/kgを初回投与し、透析中は毎時6～10国際単位/kgを持続投与する。また、単回投与の場合には、透析開始時に透析1時間当たり7～13国際単位/kg投与する。

2. 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合

通常、透析開始時に10～15国際単位/kgを初回投与し、透析中は毎時6～9国際単位/kgを持続投与する。

以上は通常の透析器を使用した場合であるが、ヘモファン等の低分子ヘパリンを吸着する透析器を使用する場合には若干の増量が必要である。このように低分子ヘパリンは出血性病変を有する患者に対してもプロタミン等の使用は不要であり、用量の変更のみで対応可能である。

まとめ

低分子ヘパリンは出血傾向、出血症状の有無に拘わらず透析に使用できる抗凝固剤であるが、以上のような特徴を考慮すると、出血傾向ないしは軽度～中等度の出血症状を有する患者、透析中に不整脈が発現する患者、高脂血症の患者等にはより積極的に使用されることが望ましいと考える。

4. 低分子ヘパリンの適応と使用法 —臨床から—

阿佐谷すずき診療所

鈴木利昭

1. はじめに

血液透析療法は体外循環を利用した治療法であり、理想的な抗血栓性に優れた透析膜や血液回路の存在しない現在、血液透析を安全に行うためには抗凝固薬を使用せざるをえないのが現状である。

抗凝固薬としては、1943年Kolfらの人工腎臓を用いた透析療法の成功以来、一貫してヘパリンが使用されてきたが、近年の長期透析患者の増加と対象疾患の拡大に伴いヘパリンにも多くの問題点があることが指摘されている。その中で最も問題となるのは、出血傾向もしくは出血病変を有する患者に対する透析である。これらの症例に対して、局所ならびに減ヘパリン化法などの工夫がなされているが、高度な出血を伴う症例では出血の増悪を回避することはできず、ヘパリンに代わり安全に用いることの出来る抗凝固薬の出現が望まれた。

この目的にかなうものとして低分子ヘパリン(LMWH)が開発され、我が国でもフラグミン(キッセイ薬品)、LHG-500(清水製薬)が使用されている。本稿では我が国で検討された上記2剤のデータを中心としてLMWHの適応とその使用方法について述べる。

2. 低分子ヘパリンの特徴

通常ヘパリンと比較したLMWHの主な特徴としては、表1に示した5項目となる。

表1 低分子ヘパリンの特徴

- 1) 優れた抗血栓作用にもかかわらず、出血助長作用が少ない。
- 2) 血小板機能に対する影響が少ない。
- 3) 脂質代謝に与える影響が少ない。
- 4) 生体内薬物半減期が長い。
- 5) 皮下よりの吸収が良い。

まずLMWHの最大の特徴は、優れた抗血栓作用を有しながら、出血の危険性が極めて少ないという点である。これはヘパリンを構成している単糖体の数とATIII、凝固因子との結合能とが関係しており、LMWHは通常ヘパリンと比較すれば抗Xa活性は強いが、主に抗IIa活性の消失により、上で述べた特徴が得られる。

また通常ヘパリンは血小板の自然凝集ならびにADP、エピネフリン誘発凝集を促進させる作用が報告されているが、LMWHにはそれらの作用が少ない。

ヘパリンの脂質代謝に及ぼす影響としては、通常ヘパリンはリポ蛋白リパーゼ(LPL)との親和性が強く、毛細血管内皮細胞表面に存在するLPLを流血中へ遊離する作用がある。その結果LPL活性が増強し、中性脂肪が分解されて、遊離脂肪酸(FFA)の上昇をもたらす。このFFAの増加は透析中に起こる不整脈の一因とも考えられ、ヘパリンの欠点の1つである。ところでLMWHはLPLとの結合力が弱く、LPL活性やFFAに対する影響は極めて少ないと報告されている。

LMWHの薬物動態面での特徴としては、体

内半減期が通常ヘパリンと比べて約2倍長い点である。これはヘパリン活性の失活に血管内皮細胞が大きな役割をはたしているが、LMWHは血管内皮細胞との結合が通常ヘパリンより弱いためである。その結果、投与量の面では通常ヘパリンの半分で同程度の効果を得ることができ、血液透析における単回投与法の理論的根拠となっている(表2)。

表2 血液透析患者におけるLHG-500の薬物動態値

	透 析 時 間		
	4時間	4.5時間	5時間
症例数	6	3	7
投与量 (aXa/kg/hr)	7.50 ± 2.26	7.10 ± 2.00	8.96 ± 1.89
AUC (aXa U-min/ml)	143.88 ± 65.33	150.22 ± 74.35	166.44 ± 74.70
CL (ml/min/kg)	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.09	0.30 ± 0.10
Vd (ml/kg)	80.53 ± 8.61	76.94 ± 7.99	102.16 ± 14.87
T _{1/2} (min)	264.82 ± 66.54	246.50 ± 79.95	262.67 ± 11.49

*健康人 T_{1/2} 約115分

最後のLMWHの特徴としては、通常ヘパリンと比べると皮下よりの吸収が3倍位良い点である。そのため深部静脈血栓症に対する皮下投与の有効性が確認されている。

3. 低分子ヘパリンの適応

血液透析療法における抗凝固薬としてのLMWHの適応としては、次の5つが考えられる。

- 1) 出血傾向ならびに出血病変をもつ患者
- 2) 穿刺部止血時間の延長している患者
- 3) Blood Accessとして表在化動脈を持つ患者
- 4) 高脂血症(中性脂肪250mg/dl以上)のある患者
- 5) ヘパリン起因性血小板減少症の患者
ところで1)~3)まではほぼ意見の一致するところであるが、4)については長期的な検討が必

要であり、また5)については賛否両論あり現時点では結論を下すのを待たなければならない。

4. 低分子ヘパリンの投与量ならびに投与方法

1) 出血性病変を伴わない場合:

(1) フラグミン(持続投与方法):

フラグミンの投与方法としては、持続投与方法が採用され、開始時投与量20aXaU/kgならびに持続投与量10aXaU/kg/hrにて治療を開始し、ダイアライザーおよび血液回路内の残血の程度に応じて投与量の増減を行い、2週間にわたり適正投与量の検討を行ったところ、下記の結果が得られた。

●多施設共同試験 (n=61)

開始時投与量 14.36 ± 0.61aXaU/kg

持続投与量 7.32 ± 0.38aXaU/kg/hr

●多施設共同二重盲検交叉比較試験 (n=155)

開始時投与量 18.00 ± 0.07aXaU/kg

持続投与量 9.10 ± 0.04aXaU/kg/hr

(2) LHG-500(単回投与方法)

LMWHの特徴の1つである体内半減期が長い点を考慮して、血液透析におけるLHG-500の単回投与方法についての検討が行われた。

10aXaU/kg/hrを初回投与量として残血の状態により投与量の増減を行い、適正投与量判定を行ったところ、下記の結果が得られた。

●短期多施設共同研究 (n=58) 3週間

8.9 ± 1.9aXaU/kg/hr

●長期多施設共同研究 (n=33) 12ヶ月

8.2 ± 2.0aXaU/kg/hr

2) 出血性病変を伴う場合:

出血性病変を伴う症例に対するLMWHの方法としては、単回投与では投与後の血中濃度が一過性に上昇し、出血を助長する危険性があるため、いずれの薬剤も持続投与方法が選

扱された。

投与量としては、開始時投与量10aXaU/kgならびに持続投与量 5 aXaU/kg/hrにて開始し、ダイアライザーおよび血液回路内の残血の程度に応じて投与量の増減を行い、1週間にわたり適正投与量の検討を行ったところ、下記の結果が得られた。

(1) フラグミン：多施設共同研究

(n=61)

開始時投与量 10.3±0.35aXaU/kg

持続投与量 6.2±0.33aXaU/kg/hr

(2) LHG-500：多施設共同研究

(n=27)

開始時投与量 12.9±4.0aXaU/kg

持続投与量 7.4±1.4aXaU/kg/hr

ところでフラグミンの多施設臨床試験の際得られた成績から、出血病変の有無によるフラグミン適正投与量の分布に差があるか検討したところ図1に示す通り、出血病変を伴わない症例では投与が少量（この量が出血例での適正投与量に相当している）で十分な症例と十分量投与しなければならない症例の2つのピークに分れた。

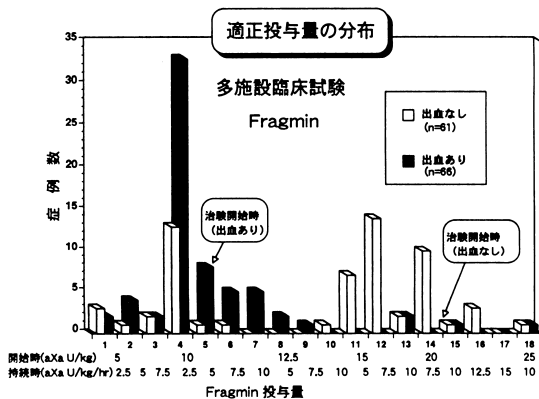


図1 Fragminの適正投与量の分布
—出血病変の有無による比較—

5. 穿刺部止血時間に及ぼすLMWHの効果

表3はフラグミンおよびLHG-500の治験時における穿刺部止血時間をヘパリン使用時と比較した結果である。

表3 穿刺部止血時間

● Fragmin (FR-860)

報告	症例数	止血時間(分)		検定
		Heparin	Fragmin	
多施設共同 (1990)	61	11.4 ± 1.12#	7.9 ± 0.68	**
二重盲検交叉 (1990)	150	8.0 ± 0.46	6.0 ± 0.33	**

Mean ± S.E.

● LHG-500

報告	症例数	Heparin	LHG-500	検定
多施設共同 (1991)	56	4.5 ± 2.8##	3.8 ± 2.5	*
長期投与 (1992)	33	3.2 ± 1.8	2.5 ± 1.2	*
一施設(持続) (1992)	16	4.69 ± 2.63	3.44 ± 2.10	*

Mean ± S.D.

この結果からすればフラグミンはヘパリン使用時と比較して明らかな止血時間短縮効果を有しているが、LHG-500の場合その効果がフラグミンより多少劣る傾向が認められた。

さらにフラグミンの穿刺部止血時間に及ぼす効果を明らかにするため、ヘパリンを対照薬とした二重盲検交叉比較試験の成績を集計したところ次の結論がえられた(図2)。

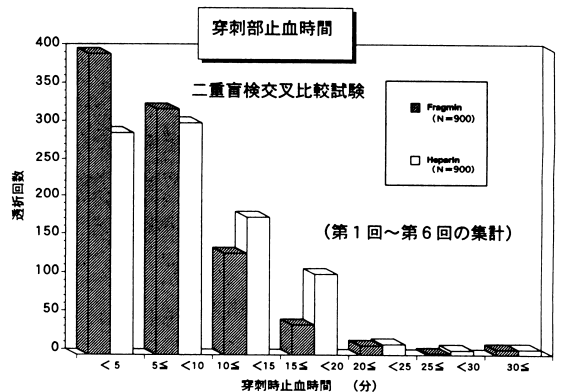


図2 Fragmin使用時における穿刺部止血時間
—Heparinを対照薬とした二重盲検比較試験—

止血時間が10～20分の症例ではフラグミンの明らかな止血時間短縮効果が認められた。しかし20分以上止血時間が延長している症例ではその効果は期待できない。この原因として止血時間延長が患者の血液凝固状態でなく、穿刺部局所に何らかの問題があることが推察された。止血時間が10分以内の症例では、フラグミンとヘパリンの効果の差が認められなかった。

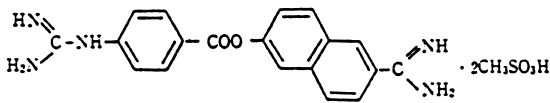
6. おわりに

出藍の誉れの諺のごとく低分子ヘパリンは従来の通常ヘパリンより開発された抗凝固薬である。通常ヘパリンの一番の欠点であった出血助長作用をもたない点では、透析患者にとっては福音といえよう。その他に多くの特徴を備えているが、その効果は長期的使用によりはじめて明らかになるものも含まれている。ところで我が国で最初の低分子ヘパリン製剤が発売されて3年を迎えようとしているが、この間に我が国の透析医療費抑制政策によりその使用が著しく制限されている。患者の治療の現場に直接関わるものとして、この現状を多少とも改善しなければならないと考えている。

5. nafamostat mesilateの適応と使用方法 —メーカーから—

鳥居薬品株式会社
築山まゆみ

nafamostat mesilate (商品名：注射用フサン) は、当社にて開発した合成蛋白分解酵素阻害剤である(図1)。



$C_{19}H_{17}N_5O_2 \cdot 2CH_3SO_3H$; MW 539.58

一般名：メシル酸ナファモスタット (Nafamostat mesilate)

治験番号：FUT-175

製剤名：注射用フサン (FUTHAN)

化学名：6-アミジノ-2-ナフチル p-グアニジノベンゾアート二メタンスルホン酸塩 (6-amidino-2-naphthyl p-guanidinobenzoate dimethanesulfonate)

図 1

本剤は1989年、出血性病変または出血傾向を有する血液透析およびプラズマフェレーシス施行時の抗凝固剤としての適応症を取得している。

一方、血液浄化法の進歩・普及により種々の血液浄化法に対する本剤の使用も報告されている。例えば、救急集中治療領域では重症患者に対する持続的血液濾過(CHF)、持続的血液濾過透析(CHDF)施行時の抗凝固剤としても評価されるようになった^{1)~3)}。

薬理作用

本剤はトリプシン、トロンピン、Xa因子、XIIa因子、プラスミン、血漿カリクレインおよび補体系古典経路のC1 \bar{r} 、C1 \bar{s} に対し強い阻害作用を有する。補体系第二経路のB、 \bar{D} 、C3コンペルターゼおよびホスホリパーゼA₂を中等度に阻害する(表1)^{4)~7)}。

表1 メシル酸ナファモスタットの各種酵素に対する50%阻害濃度

	酵素名	基質	メシル酸ナファモスタット(M)
血液凝固線溶系	トロンピン	TAME	5.0×10^{-7}
	トロンピン	S-2238	8.8×10^{-7}
	XIIa	S-2302	3.3×10^{-7}
	Xa	S-2222	2.1×10^{-6}
	血漿カリクレイン	TAME	3.1×10^{-7}
	血漿カリクレイン	S-2302	3.0×10^{-9}
	プラスミン	TAME	1.4×10^{-7}
プラスミン	S-2251	1.0×10^{-7}	
補体系	C1 \bar{r}	AAME	1.8×10^{-7}
	C1 \bar{s}	ATEE	2.4×10^{-8}
	B	LeuAlaArg-NE	6.2×10^{-5}
	\bar{D}	B	1.4×10^{-4}
臓	トリプシン	TAME	2.7×10^{-8}
	膵カリクレイン	TAME	1.2×10^{-5}
	エンテロキナーゼ	BAEE	1.5×10^{-6}
	ホスホリパーゼA ₂	Phosphatidylcholine	7.0×10^{-5}

ヘパリンとは異なり、本剤の作用発現にはATIIIの存在を必要としない⁸⁾。さらには、血小板凝集反応をも抑制する⁹⁾¹⁰⁾。

血液透析回路内濃度と抗凝固作用

本剤はAPTT、PT、TTなどの凝固時間を濃度依存性に延長させる⁹⁾¹⁰⁾。従って、透析回路内濃度に平行してCCT(セライト活性化血液凝固時間)の延長が回路内に限局して得られる。血液透析施行時(QB=160~180ml/min QD=500~600ml/min)に本剤を40mg/hrの速度で回路内に持続注入した際の回路内血中濃度は3~7 μ g/mlで、体内血中濃度は約300ng/mlであり、透析終了後15分後には血中から検出されなかった。以上より、本剤の特徴の1つとして作用時間が

短いことが上げられる。その理由は、本剤が主に肝臓および血中のエステラーゼにより速やかに加水分解を受け失活すること、また、分子量が539.58と比較的小さいためダイアライザーにて30~40%が透析されることによると考えられる(図2)¹¹⁾。

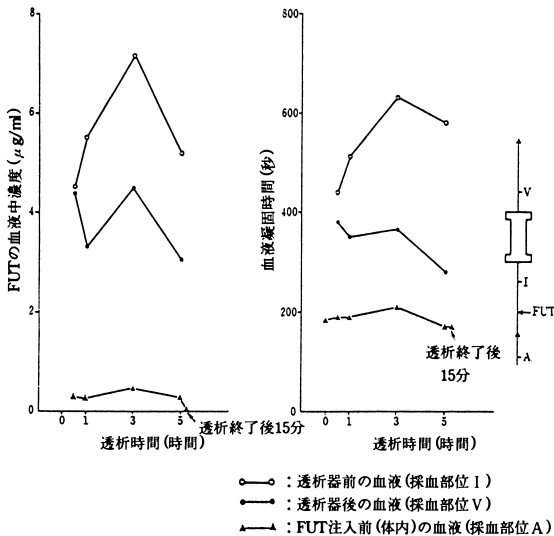


図2 血液透析中のFUTの血中濃度と血液凝固時間

本剤の至適投与量は、血液浄化法あるいは施行条件により影響を受ける。本剤の抗凝固作用はカオリンに本剤が吸着されるため、セライトを用いたCCTでモニターする必要がある¹²⁾。

血液透析

局所あるいは減ヘパリン化法を対照とし、出血性合併症を伴う透析患者を対象に比較臨床試験を実施した。使用量はプライミングに20mg、以降20~50mg/hr(平均36mg/hr)を回路内に持続注入した。透析中~後の出血の程度、CCTの延長、残血、簡便性などすべての指標で対照に比し高い有用性が確認されている¹³⁾。

1989年3月31日から1993年3月30日の4年間にわたる市販後の使用成績調査3707例(3386/3707例 91.3%が血液透析)では、30~40mg

未満/hrが34.2%、40~50mg未満/hrが28.3%を占めていた(表2)。

表2 時間当たり投与量の分布

投与量	症例数	%
20mg/hr未満	194	5.2
20~30mg/hr未満	898	24.2
30~40mg/hr未満	1266	34.2
40~50mg/hr未満	1048	28.3
50~60mg/hr未満	263	7.1
60mg/hr以上	35	0.9
不明または未記載	3	0.1
合計	3707	100.0

1回投与量では、100~150mg未満が41.7%と最も多く、次いで50~100mg未満の24.7%であった(表3)。

表3 1回当たり投与量の分布

投与量	症例数	%
50mg未満	120	3.2
50~100mg未満	914	24.7
100~150mg未満	1544	41.7
150~200mg未満	726	19.6
200~250mg未満	284	7.7
250~300mg未満	43	1.2
300mg以上	68	1.8
不明または未記載	8	0.2
合計	3707	100.1

また、本剤使用の理由、すなわち出血性合併症の内容別では、術後症例が最も多く、30.7%であり、次いで消化管出血の25.8%であった。外来透析患者でも眼底出血・硝子体出血26.5%、消化管出血・胃出血18.5%に加え、その他には

腎・泌尿器系の出血、性器出血、鼻出血が各々約5%を占めていた。

また、PAN膜(AN-69膜)では本剤が吸着されるため、通常の用量では十分な抗凝固作用が得られない。このことはスルホニル基を有するAN-69膜の強い陰性荷電と本剤の陽性家電によると報告されている。PAN膜であってもカルボキシル基を有するものは、通常の用量で十分な抗凝固作用が得られる^{14)~17)}。

血漿交換

劇症肝炎、急性肝不全などに伴う出血傾向のある患者に対するPEあるいはDFPP施行時(QB=約100ml/min QF=約30ml/min)本剤をプライミング量として20~30mg、体外循環開始後は20~40mg/hrの持続注入で優れた有効性と安全性が報告されている¹⁸⁾。

CHFおよびCHDF

CHFおよびCHDFは重症患者を対象とするため、消化管出血をはじめとする出血性合併症を伴うことが多いにもかかわらず、体外循環時間が数日あるいは数週間に及ぶ。

一般的にCHF施行(QF=60~80ml/min)に際しては、出血性の合併症を回避するためにヘモフィルターは1日1本使用するものとし、全身の動脈血のACTを150秒程度に保つためには、本剤を0.15mg/kg/hr、あるいは20mg/hrを使用する。

CHDFでは小分子量の溶質除去能を高めるため、通常300~1000ml/hrの透析液を流す。本剤は分子量が比較的小さいため、透析液を流すことにより本剤も効率よく回路から除去される。その結果CHDFではCHF施行時の約2~3倍の本剤を必要とするといわれる。

なお、さらに大量の本剤を必要とする症例に対しては、低分子ヘパリンを併用(本剤30ml/hrに低分子ヘパリン100u/hr)することもあるという^{1)~3)}。

血液吸着・血漿吸着

1) 活性炭カラム

本剤は活性炭に大量に吸着され、十分な抗凝固作用が得られない¹⁹⁾。パラコート中毒患者のDHPでは、本剤の吸着に起因すると思われるパラコートの脱着が報告されている²⁰⁾。

2) 陰イオン交換樹脂ビリルビン吸着カラム

本カラムは陽性荷電を有するリガントで陰性荷電のビリルビンを吸着するものであるため、陽性荷電の本剤は、電気的には好都合と考えられるが、40mg/hrを持続注入しても血液流量・血漿流量が少いと血漿回路部分でフィブリンが析出しやすいようである²¹⁾²²⁾。

3) LDL吸着用硫酸デキストランカラム

本剤の抗カリクレイン作用を利用して当カラムによるブラジキニン産生を阻止することにより、単なる抗凝固剤に加えてショック、血圧降下などをも回避することができるという。従来、血液透析などと同様に40mg/hrが使用されてきたが、最近の研究では、20mg/hrで十分であるという²³⁾²⁴⁾。

4) エンドトキシン吸着カラム

敗血症、MOF症例などの血中エンドトキシンを特異的に除去する当カラムには、本剤をプライミングに20~40mg、持続注入には30~40mg/hrを用いる。

参考文献

- 1) 大竹喜雄ほか：日救急医誌，3: 121, 1992
- 2) 大竹喜雄ほか：透析会誌，25: 1147, 1992
- 3) 平澤博之ほか：診療と新薬，29: 129, 1992
- 4) Fujii, S. et al: Biochim. Biophys. Acta, 661: 342, 1981
- 5) Aoyama, T. et al: Jpn. J. Pharmacol., 35: 203, 1984
- 6) Hitomi, Y. et al: Haemostasis, 15: 164, 1985
- 7) 猪好孝ほか：日薬理誌，88: 449, 1986
- 8) 越山良子ほか：医薬の門，32: 532, 1992
- 9) 越山良子ほか：日薬理誌，84, 417, 1984

- 10) 高橋芳右ほか：臨床血液, 25: 998, 1984
- 11) 秋沢忠男ほか：腎と透析, 26: 947, 1989
- 12) 児島弘臣ほか：透析会誌, 21: 621, 1988
- 13) 越川昭三ほか：透析会誌, 20: 951, 1987
- 14) 岩木良太郎ほか：腎と透析 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '90: 49, 1990
- 15) 中川清彦ほか：人工臓器, 20: 27, 1991
- 16) 中川清彦ほか：腎と透析, 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '91: 114, 1991
- 17) 西庵良彦ほか：腎と透析, 別冊ハイパフォーマンスメンブレン '91: 45, 1991
- 18) 衣笠えり子ほか：腎と透析, 24: 683, 1988
- 19) 藤岡太郎ほか：人工臓器, 13: 1222, 1984
- 20) 小山完二ほか：集中治療, 4: 367, 1992
- 21) 大林俊彦ほか：集中治療, 3: 463, 1991
- 22) 尾澤勝良ほか：第13回日本アフエレーシス学会学術大会プログラム, 抄録集, p96, 1993
- 23) 小嶋俊一ほか：診療と新薬, 29: 153, 1992
- 24) 松澤 史ほか：人工臓器, 23: 533, 1994

6. Nafamostat mesilateの適応と使用法 —臨床から—

昭和大学藤が丘病院 内科
衣笠えり子

I Nafamostat mesilate(NM)の臨床的特徴

1989年のNM発売以後6年を経過し、本剤の体外循環用抗凝固薬としての有用性は今や不動の位置を占めている。一方、この間にNMのもつ長所・短所も次第に明らかにされてきており(表)、本剤の適応と使用法について再検討を要する時期がきたとも考えられる。NMの最大の特徴は半減期が短い(約8分)点にあり、短時間作用性の抗凝固薬としての有用性の検討から、局所あるいは減ヘパリン化法に勝る優れた薬剤として高い評価を受けた。当初のこの成績から出血性合併症を有する症例に対する体外循環用抗凝固薬として認可された訳であるが、近年、こうした短時間作用性以外にも従来のヘパリンには無い、あるいはこれを凌ぐ本剤の特徴が明らかにされつつある。

表 体外循環用抗凝固薬としてのNafamostat mesilateの短所と長所

[短所]
AN-69 膜への吸着
活性炭での脱着現象
単核球からのIL-1産生・分泌促進
高K血症
[長所]
短時間作用性(局所抗凝固)
ヘパリンのadverse effectsの欠如
体外循環に起因する諸酵素系の活性化阻害
1) 血小板
2) 凝固
3) 線溶
4) カリクレイン・キニン
5) 顆粒球
6) 補体系(動物実験レベル)
7) 滑膜細胞活性化抑制(<i>in vitro</i>)

II NMの長所

NMの最大の長所は、短時間作用性という性格であり、その抗凝固作用はほぼ体外循環路内のみに限られ(図1)¹⁾、出血性病変を合併する症例には第一選択剤となる。ヘパリンあるいは低分子量ヘパリンに対する優位性は、すでに数多く報告されている。NMのクリアランスは高く(約80ml/min)、その代謝物も多くは透析性が高いため²⁾、長期間の連用に際してもその蓄積性が問題となることはほとんど無い。

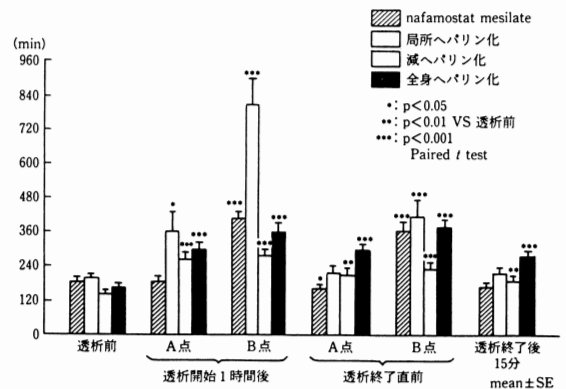


図1 nafamostat mesilate およびヘパリン使用時のセライト活性化凝固時間

A: 体内循環血液、B: 透析器を通過する血液

NMのもう一つの長所は、ヘパリンの抗凝固作用以外の副作用を回避できる点にある。ヘパリンのもつ脂質分解作用(post-heparin lipolytic activity)は、透析患者における脂質代謝障害の成因の一つと考えられており、また遊離脂肪酸の増加は不整脈やリンパ球機能異常などの誘因となることも報告されている。さらにヘパリン

の血小板活性化作用や骨に対する親和性は、動脈硬化や骨粗鬆症・腎性骨異常栄養症など透析患者にみられる広範な合併症の成因となる可能性についても指摘されている。

もう一つの特徴は、NMのmulti-enzyme blockerとしての特質に由来するものである。NMは図2に示す諸酵素を阻害することにより、体外循環で活性化される凝固・線溶系以外にも、血小板、カリクレイン・キニン(KK)系、補体系の活性化を抑制する³⁾。特にこのKK系活性化は、後述する陰性荷電素材によるアナフィラキシー反応に深く関わっており、本剤に新たな適応を導入する結果となっている。

III NMの短所

市販後の臨床的検討のなかから、幾つかのNMの短所が明らかにされた。一つは、polyacrylonitrile(PAN) [AN-69] 膜への本剤の吸着である⁴⁾。この吸着は強い陰性荷電をもつAN-69膜に、陽性荷電をもつNMが電氣的に結合する結果と説明され、同じPANでも膜の陰性荷電を減弱させたPAN-DX膜ではNMの吸着が減少すると報告されている。AN-69を用いた透析では、現実問題としてNMによる抗凝固は極めて困難といえる。

同様に、NMを用いた吸着療法（全血または血漿吸着）の際、素材によってはNMが高率に吸着され、十分なプライミングの後でも通常使用量では治療困難となることが、活性炭やピリルビン吸着剤などで報告されている⁵⁾。NMを用いた際の活性炭による直接血液吸着療法時の脱着現象も問題点の一つである。パラコート(P)中毒治療に用いられた際、治療開始後当初は効率よくPが吸着されるものの、治療時間の進行とともにNMと交換にPが活性炭から放出される現象（脱着）が報告されている⁶⁾。これは、活性炭への吸着親和性がPに比しNMの方が大きいためと考えられ、目的とする原因物質

によっては同様の脱着現象の起こる可能性がある。

その他、高K血症、NMによる単核球からのIL-1産生・放出増加の可能性などが報告され⁷⁾、特に後者については腎不全アミロイドーシスとの関連から今後も検討すべき点と考えられる。

IV NM使用における新しい展開

最近、AN-69膜使用透析開始直後にアナフィラキシー反応(AR)によるショックを起こす症例が相次いで報告された⁸⁾。これらの症例にみられたARは、降圧剤であるアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)服用者に高率に発症していた。強い陰性荷電を有するAN-69では、血液・膜間相互作用により第XII因子の強力な活性化が生じ、KK系の活性化からBK産生が増加する(図2)。

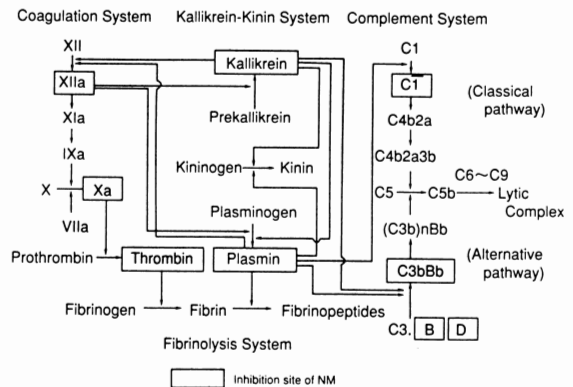


図2 体外循環に伴い活性化する酵素系とnafamostat mesilateの阻害作用部位

BKを不活化する酵素であるキニナーゼII(=アンギオテンシン変換酵素)活性を阻害するACEIを服用している症例ではBKが遅延し、高濃度のBKが体内に還流した結果ARを起こすと考えられている。こうした一連の反応に対し、KK系の阻害活性を持つNMの効果が期待された。前述のごとく、NMのAN-69膜に対する吸着性

からin vivoでの評価が困難なことから、in vitroで上記仮説の妥当性を検討した。CPDで抗凝固したヒト血液にACEIのカプトプリルを150ng/mlの高濃度で添加し、AN-69とincubateすると上清中のBK濃度は著しく上昇、一方これにNMを加えるとこのBK産生は有意に抑制された。同様のKK系の活性化は、透析に限らず膜型血漿分離などでも生じ(図3)、BKのふるい係数(SC)で検討すると、ヘパリン使用時にはSCは4~5にまで上昇する。一方、NM使用時にはBKの産生は抑制されSCもほぼ1にとどまる。

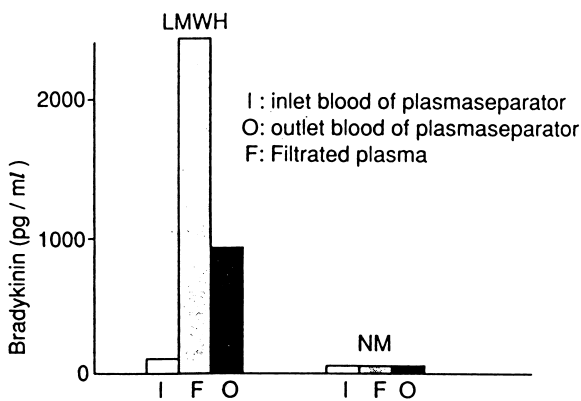


図3 血漿交換開始直後の体外循環路各部位のブラジキニン濃度

LMWH: 抗凝固薬として低分子量ヘパリンを使用時
NM: nafamostat mesilateを使用時

臨床的にこのBKによるARが最も問題となっているのは、LDL吸着療法である⁹⁾。LDL吸着は、セルロースビーズ担体に強い陰性荷電をもつデキストラン硫酸(DS)をリガンドとしてグラフトし、陽性荷電を有するアポ蛋白Bを吸着除去する治療法で、高コレステロール血症を主体とする高LDL血症治療に用いられる。LDL吸着は血漿吸着法で行われるが、抗凝固薬として低分子量ヘパリン(LMWH)とNMを用いた際の本治療中のBKの動態を比較した(図4)。そ

の結果、LMWHでは、DSカラム通過後の血漿BK濃度の上昇は治療中継続し、全身灌流血中のBK濃度にも増加がみられるのに対し、下段NMでは循環路のどの部位をとってもほとんどBKの変化はみられない。こうしたKK系抑制効果はヘパリンに少量のNM(10mg/hr程度)の併用でも認められ、過去にARを体験したACEI服用者においてもARの防止効果が認められたという¹⁰⁾。

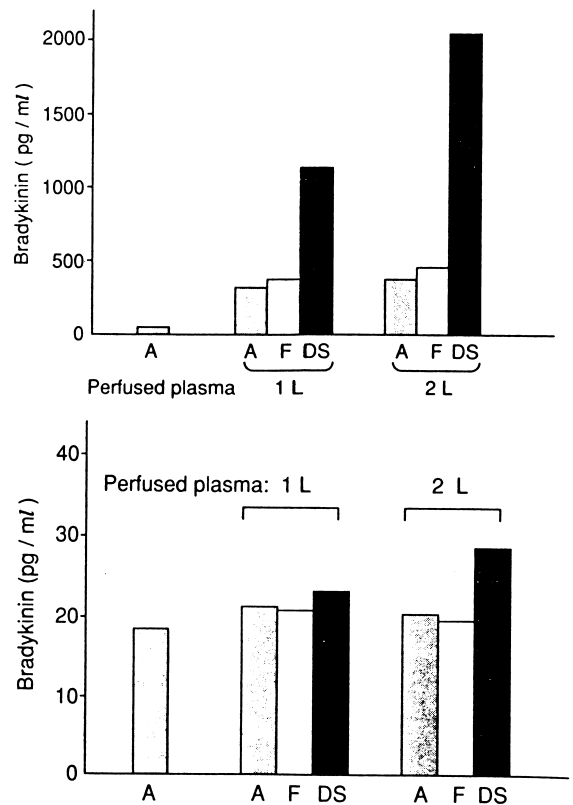


図4 LDL吸着療法中のBK濃度の変化

(上段: 低分子量ヘパリン使用時、下段: NM使用時)
A: 全身循環血、F: 分離血漿、DS: デキストラン硫酸カラム後の血漿

V おわりに

当初multi-enzyme blockerとして開発され、抗凝固薬として認可されたNMの凝固系以外の酵素阻害作用が注目を浴びている。また本剤はヘパリンの持つadverse effectの解明・回避のうえで欠くべからざる薬剤といえる。現在、保険上の問題からその使用に制限があるとはいえ、本剤のもつ新たな可能性の明確化されるべき時期が来たといえるだろう。

文 献

- 1) 越川昭三、他：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 20; 951-963, 1987.
- 2) 秋澤忠男 他：血液透析における透析用抗凝固薬FUT-175およびその代謝物の動態 腎と透析 26; 947-953, 1989.
- 3) Aoyama T, et al.: Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate. I. Inhibition of protease activity in in vitro and in vivo experiment. Jpn J Pharmacol 35; 203-227, 1984.
- 4) Inagaki O, et al.: Absorption of nafamostat mesilate by hemodialysis membrane. Artif Organs 16; 553-558, 1992.
- 5) 岡藤太郎、他：局所抗凝固薬としてのFUT-175のDHPへの応用 人工臓器13; 1222-1225, 1984.
- 6) 藤本美津夫、他：パラコート中毒時のDHP療法におけるメシル酸ナファモスタットの使用 集中治療 3; 449-450, 1991.
- 7) 桃井朋子、他：IL-1 β 産生における慢性腎不全血漿及び薬剤の影響 第34回日本腎臓学会総会予稿集, p208, 1991.
- 8) Tielemans C, et al.: Anaphylactoid reaction during hemodialysis on AN-69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. Kidney Int 38; 982-984, 1990.
- 9) Kojima S, et al.: Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. Tran Am Soc Artif Intern Organs 37; 375-379, 1991.
- 10) 松澤 史、他：LDL吸着療法とアナフィラキシー症状—臨床像の特徴と抗凝固剤選択の重要性— 人工臓器 23; 533-536, 1994.

7. 低分子ヘパリンとnafamostat mesilate —その使い分け—

産業医科大学
腎センター 海津嘉蔵
第一内科 池田匡儀

1. はじめに

近年、血液浄化法、とりわけ血液透析療法の進歩が著しい事は周知の事実である。そして、維持透析患者の予後は大幅に改善し、「透析20年」とさえいわれる程になった。それに伴い、透析患者の高齢化や種々の透析合併症の新たな発生、更には、透析患者数の著しい増大という時代を迎えている。これら透析患者の中には悪性腫瘍等の外科的疾患の為に手術が必要な症例や脳血栓や脳出血等の出血や血栓症を合併することが多くなっている。その為、かかる手術前後あるいは出血や血栓症患者の血液透析の実施には、特に、出血あるいは凝固亢進に注意し、かつ、配慮する必要がある。

最近、血液透析時の抗凝固剤で、従来のヘパリンに比べ出血傾向を増強させない薬剤として低分子ヘパリン(D)及びメシル酸ナファモスタット(N)が使用可能となった。しかしながら、両薬剤のどちらを用いるかの選択基準や投与量には明確な基準がないのが現状である。そこで、今回、著者に与えられた課題は「低分子ヘパリンとメシル酸ナファモスタットの使い分け」であるが、前述の如く、未だこの質問に恐らく誰も明確に答える事はできないのであろう。そこで、本稿では、著者のこの方面の仕事の中から少しでも役に立てるかもしれないという程度であるが、この点について、我々の考え方を述べてみたいと思う。

まず、両薬剤は共に、透析時に用いても出血を増強させにくいという利点を有するため、出血、あるいは、出血傾向のある患者の血液透析の際に、広く用いられるようになった。両薬剤の使い分けについては「適応」と「不適応」に

ついて考慮する必要がある。まずはじめに、不適応について解説する。Dは通常ヘパリンと同様に、ATⅢと結合して抗Xa活性を発揮する為、ATⅢの欠乏又は欠損状態では、抗凝固作用を示さず、抗凝固剤としては無効となる。従って、ATⅢ欠乏症が疑われる場合、ATⅢを測定して充分に量がある事を確認する必要がある。一方、Nは強力なプロテアーゼ阻害剤であり、抗凝固作用の発現にATⅢを必要としない。従って、Dと異なり、無効である場合はないといえる。一方、適応については、今回の課題の中心になる事であるが、結論からいうと、両薬剤共、出血あるいは出血傾向のある場合や手術後、及び血栓や凝固亢進を伴う場合でも用いてもよいと考えている。即ち、どちらかでないといけないという事はないと考えている。ちなみに、両薬剤が開発される以前には通常ヘパリンしか利用できなかったため、ヘパリンの投与量を減量し、回路内凝固の発生の恐れのある場合には、生食水でダイアライザーや回路を洗浄する事で透析を続行してきた。従って、通常ヘパリンよりも出血の危険の少ない両薬剤は、通常ヘパリンと同様に投与量を減量する事で、更に出血の危険を少なくできると考えられる。問題はどちらの薬剤を選択するかではなく、むしろ両薬剤の投与量をどの位減量して用いるのかという事であろう。従って、本稿ではDとNの至適投与量はいくらかという事に焦点をしばって論じていきたいと思う。

2. 抗凝固剤の至適投与量

抗凝固剤の至適投与量とは何であろうか？至適投与量とは何を意味しているのか？残念なが

ら、血液透析に用いる抗凝固剤の至適投与量についての定義はまだないようである。

ちなみに、通常ヘパリンでさえ至適投与量としては決まっていな、その点についてどのような合意も得られていない。抗凝固剤の至適投与量は何をもって至適であるかを判定するのは別にしても、通常、基礎疾患、年齢、合併症、ダイアライザー等を考慮して決定する。透析の実施、即ち、ダイアライザーや回路内の残血あるいは静脈チャンバー内の血液の状態をみて、抗凝固剤の量を加減している。しかし、そのような投与量ははたして至適であるかという必ずしもそうではない。どのような指標で至適と判定するかによって異なってくる。即ち、前述の如く、何が“至適”であるのかという定義がない事が問題である。そこで、まず著者は、ここに我々の考える至適投与量の条件を提示したい(表1)。抗凝固剤としての条件と投与量の条件の2つに分けそれぞれ必要と十分条件を示した。

表1 至適投与量の条件

I 長期使用時の条件

A. 抗凝固剤の質的条件

必要条件

1. ダイアライザーや回路内に残血や血栓をつくらず円滑な体外循環が可能
2. 抗凝固作用が即効性で副作用がない

十分条件

1. 中和剤がある
2. 半減期が短い
3. 禁忌がなく、いかなる病態でも使用可能
4. モニターが簡単
5. 安価

B. 抗凝固剤の量的条件

必要条件

1. 透析中及び後の全身血中に血小板・凝固及び線溶異常を惹起させない
2. 投与量は必要最小限

十分条件

1. 透析中の返血側に血小板・凝固・線溶異常を惹起させない

II 手術又は出血傾向を有する症例の場合

長期間の条件に加えて必要条件として出血を助長させない事が加えられる

3. 低分子ヘパリン(D)とメシル酸ナファモスタット(N)の至適投与量

著者の提案する至適投与量の条件を必ずしも満足する結論はまだ得られていないが、わかっている範囲でその結果を述べてみたいと思う。

A. メシル酸ナファモスタット(N)

1) 対象と方法:

- (a) 対象: 合計17例を対象とした。男性8例、女性9例である。基礎疾患は慢性腎炎6例、糖尿病性腎症7例、その他4例である。
- (b) 方法: Nの投与量は4種類で、対象の17例を4群に分けた。即ち、N-1(15例): 0.7mg/Kg/hr未満、N-2(8例): 0.7~0.9mg/kg/hr、N-3群(4例): 0.9~1.1mg/Kg/hr、N-4(6例): 1.1~1.3mg/Kg/hrである。
- (c) 凝固線溶系の測定項目: (1)凝固系指標: aPTT, フィブリノーゲン、フィブリノペプチドA(FPA), ATⅢ, TAT (2)線溶系指標: FDP, FDP-E, FDP-D-dimer, α_2 PI, PIC (3)N血中濃度
- (d) 検体採取: (1)透析前、(2)透析中2時間、(3)透析中4時間、(4)透析後2時間、(5)透析後4時間の5回である(表2)。

表2 検体採取時間と回数

	透析中				透析後			
	前	2	4	2	4	6	24	48 (時間)
動脈側回路	○	○	○					
末梢静脈				○	○		○	○
a) Group D-1, D-2								
	透析中				透析後			
	前	2	4	2	4	6	24	48 (時間)
動脈側回路	○	○	○					○
末梢静脈				○	○	○	○	
b) Group N								
	透析中				透析後			
	前	2	4	2	4	6	24	48 (時間)
動脈側回路	○	○	○					
末梢静脈						○	○	○

2) 結果: (1)N-1~4の4群で、いずれも、Nによる副作用はなく血液透析が可能であり、透

析あるいは透析効果に支障を来たすようなダイアライザー及び回路内の残血や凝血を認めなかった。(2)N-1群で、透析中にaPTTの有意の延長を認めた(図1)。(3)N-1~4群の4群共、透析中のTATの有意の延長を認めた。投与量の多いN-4群でも有意ではなかったが、TATが上昇を来した。しかし、透析終了後にはTATは低下した(図2)。(4)PICはN-1群では、低値~正常値範囲内を終始推移したのに対し、N-2群~N-4群では透析2時間で上昇、4時間迄続いた。(5)その他の指標は、透析前後を通じて殆ど有意の変化を示さなかった。(6)血中のN濃度はいずれの群でも透析中上昇するが、終了後には直ちに消失した。

以上の結果をまとめると次の如くなる。即ち、Nの低濃度(0.7mg/Kg/hr)は、明らかに量が不足で、患者の血液中には、凝固ばかりでなく線溶系も亢進させた状態を惹起しているのである。たとえ、透析が可能であってもTAT、PICの上昇を招く病態は危険であろう。中等用量(0.7~0.9mg/Kg/hr)では、有意差こそ出なかったが、症例を増やして検討するとTATとPICの有意の上昇が認められ(データは未発表)なためこの量でも不十分であると考えられる。高濃度群(1.1~1.3mg/Kg/hr以上)では、aPTTが延長していた。従って至適投与量は0.9~1.1mg/Kg/hrであると結論しておきたい。0.7mg/Kg/hr以下では凝固線溶亢進を惹起させるため、血栓症等の病態を招く危険性がある事に注意すべきである。

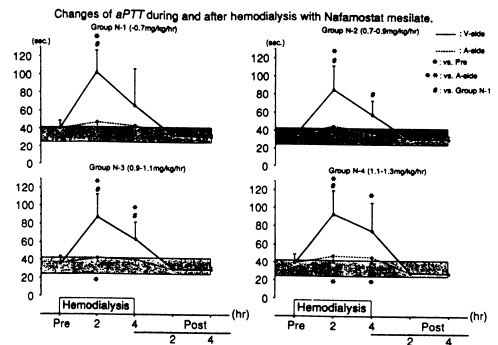


図1 Changes of aPTT during and after hemodialysis with Nafamostat mesilate.

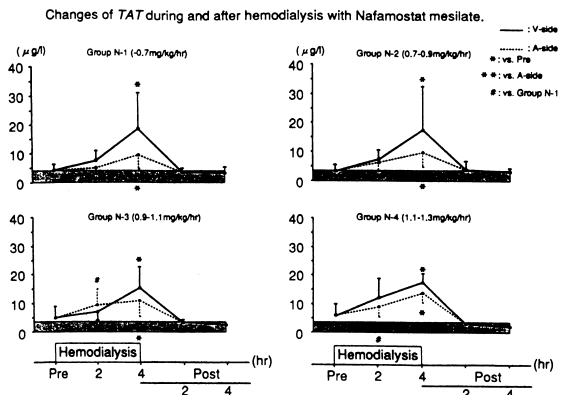


図2 Changes of TAT during and after hemodialysis with Nafamostat mesilate.

B. 低分子ヘパリン (D)

1) 対象と方法

- a. 対象：維持透析患者12例で基礎疾患別では慢性腎炎4例、糖尿病性腎症7例、その他1例であった。症例を2群に分けた。D-1群：Dを7.5~10IU/Kg/hrとD-2群：Dを10~15IU/Kg/hrの2群に分けた。
- b. 凝固線溶系指標の測定項目：表2に示した項目で、N血中濃度の代わりに抗Xa活性を測定した。
- c. 検体採取：Nと同様である。

2) 結果

(1)D-1群：透析中、TATの有意の上昇を認めた。有意ではなかったが透析2時間目ですすでにTATの上昇がみられた。透析後には正常に

回復していた。(2)一方、これに対しPICは全く透析前後を通じて変化はなかった。

(3)aPTTも全く変化しなかった。(4)抗Xa活性で、血中のDの濃度を検討すると透析後長く血中に残存し、計算で求めた半減期は6.5時間であり、従来報告より延長していた。D-2群：透析後2時間目より若干ではあるがTATは増加を認めるもののD-1群に比べ極めて少なく、4時間目も増加が少なく、PICは殆ど増加しない。

3) 考察

以上をまとめると次の如くである。即ち、Dは5-10IU/Kg/hrで用いた場合、それでもTATが明らかに上昇した。しかし、PICは全く変化しなかったので線溶系の亢進はないものと考えられる。Dを10~15IU/Kg/hrでもわずかであるがTATの増加を認め、凝固が亢進されることが示唆された。現在、投与量を15IU/Kg/hrと20IU/Kg/hrの2群について検討中であるが予想としては10~15IU/Kg/hrの間が至適投与量である可能性が高い。

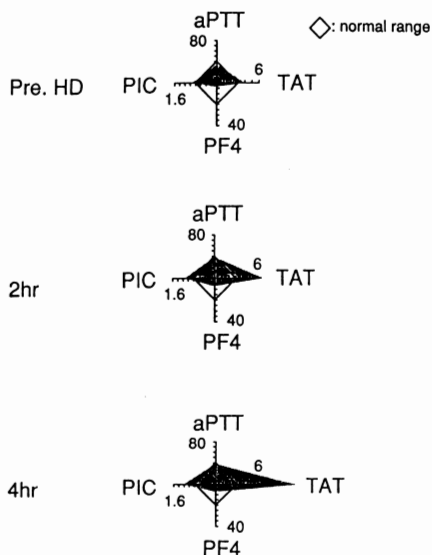


図3 Changes of coagulation and fibrinolysis parameters with dalteparin.

Group D-2(10-15IU/kg/hr)

4. まとめ (表3)

今回、我々の提案した「抗凝固剤の至適投与量の条件」から考えると、Nは通常用いられている量(30mg/hr)では明らかに少ない。そして、その少ない量では過凝固状態を惹起しているので臨床上注意しなければならないし、その量は危険であると考えられた。Nの至適投与量は0.9~1.1mg/Kg/hrと予想される。尚、Nの使用については体重当たりの投与量で決定したほうがよいと考えている。一方、Dは通常使用されている量ではNと同様に少ないと考えられた。Dは10~15IU/Kg/hrで、わずかに凝固は亢進するものの程度は弱く、この量ではほぼよいものと考えられた。

表3 抗凝固剤の至適投与量(推定)

抗凝固剤	投与量	根拠
Nafamostat mesilate	0.9~1.1mg/Kg/hr	0.9mg/Kg/hr以下で透析中、凝固・線溶が惹起される。1.1mg/Kg/hr以上でaPTTの延長がある。
Dalteparin	少なくとも10~15IU/Kg/hr以上 おそらく15~20IU/Kg/hr	わずかに凝固亢進を認めるが程度は少ない。 しかし、線溶亢進は惹起されない。
Heparin	10~15IU/Kg/hr	凝固・線溶・血小板活性を透析中、後でも変化させない

(注) (1) 至適投与量の決定には体重当たりの投与量で決定した方がよい。

(2) 透析中及び後の凝固・線溶状態の要素を検討する必要がある。

8. 血液透析療法における抗凝固補助薬の評価

東京女子医科大学腎センター
佐中 孜

はじめに

血液透析回路中には、空気や異物の混入を防いだり、血液回路内で生じた凝血塊を除去するために、air-trap-chamberと呼ばれる装置が接続されている。このチャンバー内では、血液は空気と接触するため、凝固反応を惹起し易くなると推察される。すなわち、チャンバー内で起る血液と空気との接触を防ぐことができれば、その分だけ、ヘパリンなどの抗凝固剤の投与量を減少させることができるものと想像される。このような目的を果たすためには、生理食塩液を使用することも実際に行われているが、最近では、NOF-005という薬剤も開発されている。

更には、既に市販されているようなパナルジンのような抗血小板薬を血栓症治療および予防の目的で使用し、併せてヘパリンの減量効果も図るという使い方もある。

いずれにしても、これらの評価基準は曖昧で、一定のものはない。

そこで、NOF-005などでの経験をもとに、私見を述べたいと考える。

I 患者選択基準

表1のような、基準が考えられるが、特に、ダイアライザー、血液回路での抗血栓、抗凝固を評価しなくてはいけないので、一定の抗凝固薬やダイアライザーが使用されている一方、ダイアライザーなどへの血液の流れがスムーズでないために凝血が起きるなどの抗凝固薬やその補助薬の評価ができないという状態は避けなくてはいけない。

表1 選択基準

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1)慢性腎不全のため、ヘパリンを使用して週3回の維持透析を受けている患者。 2)慢性腎不全のため、中空糸型透析器を用いて週3回の維持透析を受けている患者。 3)血液透析の実施にあたり十分な血流量が確保できる患者。 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

II 患者除外基準

患者の臨床上状態が安定している必要があるし、凝血が起きやすい病態や逆に、起きにくい病態も薬剤評価を曖昧にするので、表2のような除外基準が必要になる。

表2 除外基準

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1)遺伝子組換えヒエリスロポエチン製剤などの造血剤の投与が開始され、ヘマトクリット値が上昇しつつある患者。 2)出血性素因および血液凝固異常のある患者。 3)手術予定のある患者。 4)多血症（赤血球増多症）の患者。 5)血小板減少症およびその既往のある患者。 6)妊娠または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者。 7)同意の能力を欠く患者。 8)その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

III 透析器内残血の評価

比較のためには、定量化が必要である。もっとも正確と考えられているのは⁵¹Crで標識した赤血球を血液透析に先だって輸注し、血液透析終了後に放射線量を測定するという方法であるが、日常臨床の場合では容易に出来ない。溶血させ、ヘモグロビン量を測定するという方法

もあるが、凝血塊の溶血は容易ではなく、これも日常臨床の場では適切とはいえない。そこで、表3のような方法が提案される。すなわち、外見的な所見に点数を付与し、半定量化する方法である。これについては、溶血ヘモグロビン定量法との相関性はないと言われているが、血小板凝集率との間の相関性でみると、表3のような外見半定量化法が比較的良好に反映しているとの意見もあり、必ずしも誤りではなく、むしろ臨床所見を表していると判断している。

表3 透析器、静脈側ドリップチャンバー内凝血スコア

透析器内残血スコア	
スコア0:	残血はほとんどない。
スコア1:	残血がファイバーに数本あるいは散在的にある。
スコア2:	残血がファイバーに束状にあるがファイバーの10%未満である。
スコア3:	残血がファイバーに束状にあるがファイバーの10%以上、25%未満である。
スコア4:	残血がファイバーの25%以上、50%未満にある。
スコア5:	残血がファイバーの50%以上にある。
スコア6:	残血のため体外循環の継続が不可能。
静脈側ドリップチャンバー内凝血スコア	
スコア0:	凝血はほとんどない。
スコア1:	凝血が少量ある(空気との接触面に少しく程度)。
スコア2:	凝血が中等度にある(フィルターの1部についている程度)。
スコア3:	凝血が大量にある(フィルターの全面につく程度)。
スコア4:	凝血のため体外循環の継続が不可能。

表4 ヘパリン減量・増量法

減量:
透析器内残血およびエアートラップチャンバー内凝血のいずれもが3回連続して前述した基準の0~2であった場合には、次の透析より対照期の維持投与量より25%ずつ75%を限度として減量する。
増量:
透析器内残血またはエアートラップチャンバー内凝血が、3以上の場合は対照期の維持投与量を基準として25%ずつ増量する。

IV 抗凝固薬（ヘパリン）減量法

表4のように、安全性を重視する立場に立てば、凝血状況を観察しながら、段階的に抗凝固薬（ヘパリン）を減量して行くという方法が適切と思われる。今の所、これで、大事に至ったと言う報告はない。

V 抗凝固補助薬の実際

NOF-005での経験について述べたいと思う。

(1) NOF-005と生理食塩液

NOF-005はトリカプリリンを主成分とする液状の製剤で、トリカプリリンそのものは、1950年代にViger Babayanらによって、ヤシ油やパーム核油から分離された油脂である。本剤は、優れた安定性を持ち、食品として既に、広く用いられている。また、医薬品としては粉末油脂が術後の脂肪吸収の改善を効能とし、消化管薬として市販されている。

北本ら¹⁾²⁾は、このようなNOF-005をair-trap-chamberに注入し、血液層に重層させることによって(図1)、凝固を引き起こす要因の一つである血液と空気層との接触を遮断するとともに、チャンバー内への血液の流入を緩徐にさせることができると述べ、その有用性が期待された。実際、air-trap-chamberでは、主として、内因性凝固系の活性化により、常に、凝固促進状態にあり、凝固因子の消費、血小板、白血球の活性化が起きているが、このような部位に特異的に作用させることが出来るとすれば、NOF-005は、極めて個性的な薬剤であるということがいえる。

このような目的で、生理食塩液をair-trap-chamberにおいて血液層に重層させ、ヘパリンなどの減量を図るとの考え方もあるが、油性のもと異なって、血液と混合しやすいために、日常臨床には向かないというのが大方の意見であろう。

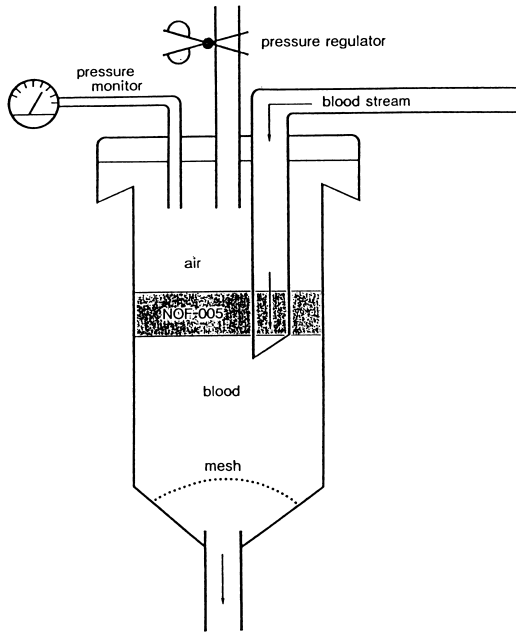


図1 NOF-005の使用法

(2) NOF-005によるヘパリン量減少効果

太田和夫ら³⁾によって行われた前期第Ⅱ臨床試験成績によれば、血液透析患者59名を対象として、血液透析時の体外循環にNOF-005を使用し、ヘパリン減量の程度、透析時の残血および凝血を指標として、本剤の臨床的有用性について検討したところ、ヘパリン維持投与量を50%以上減量できたものは94.7% (57例中54例)に達することが判明している。このように、NOF-005は、透析回路内の血液凝固の発生を間接的に阻止するだけでなく、ヘパリン使用量を減少させることによるヘパリンの副作用を軽減させることができると考えるが、実際、全血凝固時間とAPTTについては、NOF-005を使用していない対照期の透析前の値に比べて透析後の値が有意に延長していたが($P < 0.01$)、NOF-005投与期の最終回透析時では有意な延長は認められず、ヘパリンの出血傾向助長作用が軽症に留まることが示唆された(図2)。

この場合、表1の選択基準および表2の除外

基準を満足する慢性腎不全患者が対象となっている。

また、透析器内残血およびエアートラップチャンバー内凝血の程度は、表3により、半定量的に評価され、ヘパリン量増減の基準資料とした。

なお、ダイアライザー、血液回路、他の抗凝固薬、中空糸型透析器を使用し、試験期間中(対照期を含む)は、原則として透析器、透析時間など透析条件の変更は行っていない。

動脈側のエアートラップチャンバーを有する回路を使用する場合は、生理食塩液をair-trap-chamberに充填しておく。また、本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性のあるヘパリン以外の血液抗凝固薬、抗血小板薬などの併用は原則として行なわない。

さて、血液の体外循環時には抗凝固剤としてヘパリンが広く使用されているが、ヘパリンは、副作用として、手術前後や出血性病変をもつ患者における出血傾向を助長させたり、高脂血症を引き起こすなど血液透析患者に認められるいくつかの合併症の原因となっていると考えられている。さらに、骨代謝、血小板機能にも関与しているとの報告もある。今回、紹介したNOF-005の前期第Ⅱ臨床試験の成績は、一部にすぎないが、それらの合併の予防という点でも、有用性を発揮するものと推察され、興味深い。

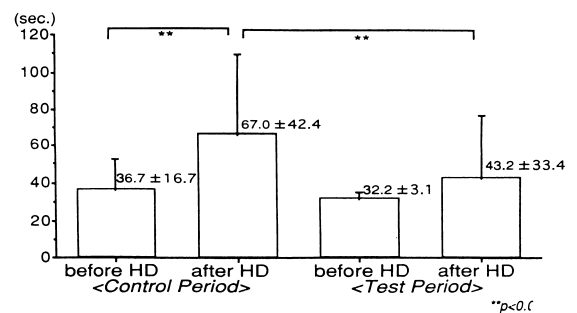


図2 NOF-005のAPTTへの影響

(3) NOF-005と脂質代謝

脂質代謝についてであるが、中性脂肪は、比較的少量のヘパリンが使用されている対照期においては透析前より透析後で有意差な上昇傾向 ($p < 0.01$) が認められたのに対して、NOF-005 治験期の最終透析日の透析前後では有意差な上昇は認められず、ヘパリンによる高脂血症を抑制させるものと推察された。また、遊離脂肪酸も、治験期に比して、より多いヘパリンが使用されている対照期よりNOF-005使用期で有意差に低値となっていた (図3)。

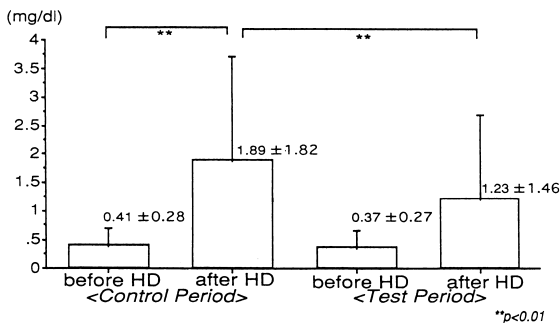


図3 NOF-005の遊離脂肪酸濃度への影響

(4) NOF-005と副作用

本剤に起因すると考えられる副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

おわりに

実際の臨床の場合においても微量ヘパリン化法や局所ヘパリン化法などが実施され、ヘパリン量の減量が計られているが、NOF-005を用いるなど、血液と空気層との接触を遮断することによって、凝固反応を抑制し、少なくともヘパリンの減量効果は達成できるものと判断された。

抗凝固補助薬としては、NOF-005以外にも、SR15990C (パナルジン類似化合物)、などもあり、有効性が確認されているが、薬価収載に至っていないのが現状である。更なる開発に期待したい。

参考文献

- 1) Kitamoto Y., Matsushita K., Inoue T., Tanoue T.: Unfavorable effect of blood-air contact and blood perturbation to blood component of hemodialysis patients. JPN. J. ARTIF. ORGANS, 1993, 22/3 (1051-1054)
- 2) Kitamoto Y., Soejima H., Matsushita K., Kohjimoto Y., Takahashi I.: Inhibition of blood-air contact by floating tricaprillin in the chamber of a dialysis circuit. JPN. J. ARTIF. ORGANS, 1993, 22/1 (129-132)
- 3) Ota, K. Sanaka, T., and the multicenter group of NOF-005: Effectiveness of middle molecule chain triglyceride (NOF-005) in reducing dose of heparin needed in hemodialysis, 1994, (p.91), Abstracts of 40th Anniversary Meeting of ASAIO.

「透析医療におけるコンセンサスカンファレンス'94 —抗血液凝固薬の使い分けと適正用法—」の報告

東京女子医科大学
腎臓病総合医療センター・外科
阿岸鉄三

日本透析医会研修委員会（研修担当理事：今忠生、研修委員長：阿岸鉄三）は、その研修事業のひとつとして、表記のカンファレンスを1994年11月20（日）に開催した。それは、1993年11月14日（日）に「血液（濾過型）浄化器の機能的分類と適応病態」と題して開催されたコンセンサスカンファレンス'93に続くものとして開催されたものである。

I. カンファレンス主催の目的

わが国における血液浄化技術の発展はめざましい。技術的にみれば、血液浄化療法の発展は、第一は血液浄化器、第二には抗血液凝固薬の要素に分けられる。わが国における血液浄化技術の多様性は、いろいろな病態に対応した抗血液凝固薬を選択して使用できるようになっているということが支えになっている。今日のわが国における確立した保険医療体制のなかでは、保険医療として承認された範囲内での適応という拘束はあるが、各抗血液凝固薬の実施臨床での使い分けと適正な用法については、必ずしも明確な見解のもとで使用されているという状況ではないように思われる。そこで、本コンセンサスカンファレンスにおいては、各抗血液凝固薬の病態に対応した選択基準とその用法について大方の合意を得ることを目的として、開催されたものである。

II. カンファレンスの構成

カンファレンスは、午前中3時間かけて秋沢忠男（昭和大学・藤が丘）、内藤秀宗（六甲アイランド病院）の司会のもとに、8人の演者に

よって現用の抗血液凝固薬の使用状況とその問題点などについて講演発表され、十分な討論が行われた。各演者の発表内容は別記の通りである。その後、昼休み時間に、午前中の発表・討論に基づいて、「抗血液凝固薬の使い分けと適正用法」についてのコンセンサス（合意）案が各演者間で練られた。午後は、さらに2時間かけてこのコンセンサス案の検討が行われ、次に述べるようなコンセンサスが得られた。

III. 抗血液凝固薬の使い分けと適正用法についてのコンセンサス（合意）

第7回（社）日本透析医会シンポジウム
透析医療におけるConsensus Conference '94
—抗血液凝固薬の使い分けと適正用法—

1. 抗凝固薬に期待される機能

体外循環回路内の血液凝固阻止、外観上の残血・凝血の防止だけではなく、凝固系の進行を完全に阻害する機能をもつべきである。

さらに体外循環により活性化される諸血球（血小板、好中球、単核球など）、酵素系（接触因子、補体系など）に対する抑制効果と、透析患者の凝固・線溶異常の是正効果などをあわせ持つことが望ましい。

2. 抗凝固薬に期待される安全性

出血及び血栓形成助長作用はもとより、抗凝固以外の生体に有害な作用を持たないことが望ましい。

3. 抗凝固薬の選択（現在実用化している3剤からの選択）

1)ヘパリン（通常ヘパリン、非分画ヘパリン）

①臨床的に比較的安全な抗凝固薬として歴

史的に受け入れられており、透析患者一般に広く用いられる。

- ②出血性病変を合併する、あるいは周術期の患者には局所ヘパリン化法、ないし減（最小量）ヘパリン化法も行われる。
- ③ATⅢ欠乏症、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)例には使用を避ける。
- ④ヘパリンNa、ヘパリンCa間で臨床的差異は認められない。

2) 低分子量ヘパリン（分画ヘパリン）

- ①ATⅢ欠乏症、HITを除く透析患者に用いられる。
- ②出血性病変を合併する、あるいは周術期の患者には持続注入法で用いられる。
- ③とくに、非分画ヘパリンと比較して、高脂血症の改善、止血時間の短縮、投与における簡便性などが報告されている。

3) メシル酸ナファモスタット

- ①出血性病変を合併する、あるいは周術期の透析患者に使用する。
- ②とくに、生命を脅かす、あるいは器官の機能維持に重大な支障を及ぼす、もしくはこれらのことが強く疑われる出血を合併する透析患者、または相当の出血、あるいはその危険性が疑われる周術期の透析患者に使用する。
- ③ATⅢ欠乏患者、HIT患者にも使用可能と考えられるが、この点については、今後十分な症例の集積が必要である。
- ④ポリアクリロニトリル膜のうち、AN-69透析膜には使用しない。

4. 用法・用量

1) ヘパリン

透析開始時に1000～3000Uを回路内ないし経静脈的に投与し、以降500～1500U/hrを回路内に持続投与する。活性化凝固時間が正常の2倍程度を維持するように投与量を設定する。

局所ヘパリン化はヘパリン1000～1500U/hrを投与すると同時に、ヘパリン100単位に対し0.9～1.0mgの硫酸プロタミンを体外循環路体内還流部に持続投与する。

減ヘパリン化では、活性化凝固時間が正常の20～40%延長する投与量を設定する。

2) 低分子量ヘパリン

単回投与法、持続投与法のいずれも選択可能であるが、出血症例や周術期の患者では持続投与法を選択する。

①出血症例、周術期の患者

透析開始時10～15IU/kgを回路内に投与し、以降7.5IU/kg/hr（フラグミン）、ないし6～9IU/kg/hr（ローヘパ）を持続投与する。

②①以外の患者

a) 持続投与

透析開始時15～20IU/kgを回路内に投与し、以降7.5～10IU/kg/hr（フラグミン）、ないし6～8IU/kg/hr（ローヘパ）を持続投与する。

b) 単回投与

透析開始時に7～13 IU/kg×透析時間（ローヘパ）を回路内に投与する。

- ③②-a)の場合、抗Xa活性を0.2～0.3U/ml、Xa活性化凝固時間を前値の1.5～2.5倍に保ち、②-b)の場合には、ピーク値を各々0.5～0.6U/ml、3～4倍とするモニター法が参考とされる。

3) メシル酸ナファモスタット

生理食塩液500mlに20mgを溶解した液で回路内を洗浄、充填し、透析開始後は20～50mg/hrを5%ブドウ糖液に溶解し持続投与する。透析器灌流血液の凝固時間をセライト活性化凝固時間によるモニタリングで、正常の2倍程度に延長するように維持する。

5. その他

- 1) 現時点では、2種類以上の抗凝固薬を併用

する医学的必要性は認められない。

- 2) 抗凝固薬に望まれる機能と安全性を100%備えた薬剤は実用化していない。今後の開発努力が必要である。
- 3) 医学的により適切な抗凝固薬を広く使用できない社会的環境が存在する。
- 4) より優れた抗凝固薬の開発意欲や、より適切な透析医療の普及が阻害されない社会的環境の整備が望まれる。
- 5) 用法、用量について、抗凝固薬と治療器（透析器など）の使用説明書で矛盾がみられる。その統一が望まれる。

6. 付記

以下の項目について意見、提案が出されたが、コンセンサスを得るには至らなかった。討論の概要を記録として付記する。

- 1) 抗凝固薬の投与量は低分子量ヘパリンのように体重当たりで表示すべきである。なぜならば、抗凝固薬は透析器通過のあと体内に入って凝固・線溶系に影響を与えるからである。
 反対意見：低分子ヘパリンは抗Xa活性（血中濃度）以外に適切なモニター法がなく、半減期が長いことから体重表示となった。凝固活性は症例間、治療期間で差異があり、ヘパリンは凝固時間という適切なモニター法がある。またメシル酸ナファモスタットは半減期が非常に速く、透析性も高いため体重表示する意義は低い。
- 2) 低分子量ヘパリンの臨床上のメリットとして、抗凝固薬使用を含めた透析に起因する不整脈発生の抑制や、透析患者の過凝固状態の是正効果をあげるべきである。
 反対意見：現状ではそれをコンセンサスとする多数例での検討、医学的根拠が不足している。
- 3) メシル酸ナファモスタットは活性化プロテインCを抑制するため、プロテインC欠乏

症例には使用すべきでない。

- 反対意見：①臨床使用量では活性化プロテインC抑制作用はないとの論拠がある。
- ②プロテインC欠乏症症例での具体的な臨床経験が必要である。
- 4) メシル酸ナファモスタット使用時にはトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)の上昇が認められ、過凝固状態を惹起する可能性がある。
 反対意見：メシル酸ナファモスタット使用でTATの上昇が抑制されたとの成績もあり、評価は一致しない。試験条件（対照薬を含めた薬剤の投与量、群間試験、クロスオーバー試験など）を含めて検討されるべきである。

このコンセンサスは、当日の出席者間におけるコンセンサスであり、これを基準として、それを守ることを他の誰に強要するものではない。しかし、従来抗血液凝固薬の使い分けと適正用法についての指針がなかったのであるから、いろいろな状況で、このコンセンサスが、そのままの形で、あるいは一部手直しされて利用されることは、大いに歓迎するところである。「透析医療に関するコンセンサスカンファレンス'93—血液（濾過型）浄化器の機能的分類と適応病態」において作成されたコンセンサスは、1994年の日本透析医学会のシンポジウムとしてほぼ同じタイトルのもとで、追従され、論議が高められている。コンセンサスの必要性が広く認識されることは喜ばしい現象と考えられる。