

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	後藤 佐和子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 869 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Differences in the adsorption of nafamostat mesilate between polyester-polymer alloy and polysulfone membranes (ポリエステルポリマーアロイ膜とポリスルホン膜間でのナファモスタットメシル酸の吸着量の差異に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 河内 裕 副査 准教授 後藤 眞 副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

【背景】

Nafamostat mesilate (NM)はその半減期が短いことから、出血性合併症のリスクの高い透析症例の血液透析施行時の抗凝固薬として広く用いられているが、透析膜の種類によっては透析膜への吸着による回路の凝固がしばしば問題になる。申請者らも polyester-polymer alloy (PEPA)膜を使用している症例において NM を抗凝固薬として用いた際、透析回路の凝固が生じ、投与量の調整に難渋した経験がある。NM の polyacrylonitrile (PAN)への吸着は知られており、PEPA 膜に関しても NM の吸着を想定したが、PAN 膜以外の透析膜への吸着については過去の検証が少なく、情報は限られている。

【目的】

PAN 膜以外の透析膜においても、透析膜の種類によって NM の吸着量に違いはあるか検証することを目的とした。

【方法】

我が国の血液透析において広く用いられている、polysulfone (PS)膜を2種類 (FX-140, Fresenius Medical Care, Tokyo, Japan; NV-15U, Toray Medical, Tokyo, Japan)とPEPA膜(FDX-120GW, Nikkiso, Tokyo, Japan) を選択し、検証に用いた。各透析膜へのNMの吸着量に関しては、1)中空糸への吸着実験、2)ダイアライザーにNM溶液を流すsingle pass実験、3)透析回路を組み血液ポンプを使用しNM溶液を循環させる閉鎖回路実験の3段階で評価した。NMは紫外線吸収域スペクトル240 nm付近に吸収の極大を示すことが知られており、NanoDrop TM 2000/2000c (Thermo Fisher Scientific)を用いて紫外線吸光度からNMの濃度を測定した。NMは鳥居薬品から購入し、吸着、single pass、閉鎖回路実験、および濃度測定の際の検量線の作成に用いた。

【結果】

- 1) 吸着実験においては、NM溶液に中空糸を加えた場合、PEPA膜で最もNMの吸着量が多く、NV-15Uは中等度、FX-140が最も少なかった。3種類全てにおいて中空糸を加えた直後から5分後にかけて溶液中のNM濃度は低下し、その後はplateauとなった。
- 2) Single pass実験においては、一定濃度のNM溶液を10回ダイアライザーに通した場合、PEPA膜

では1から7回目のpassではそれぞれ100%の吸着を認め、8回目以降も高い吸着率を示した。一方、FX-140では2回目以降から吸着率は速やかに減少し、7回目以降はほぼ吸着は認められなかった。NV-15Uは中等度の吸着を示し、3回目から吸着率は徐々に減少を認めた。各passのNM濃度から算出した推定総NM吸着量は PEPA: $8.2 \pm 0.0 \text{ mg/m}^2$ 、FX-140: $1.4 \pm 0.0 \text{ mg/m}^2$ 、NV-15U: $3.8 \pm 0.1 \text{ mg/m}^2$ という結果であった。

3) 閉鎖回路実験においては、2種類のPS膜ではNM溶液を100 mL/minで循環開始後、5分で開始1分と比して有意にNM吸着率は減少し、10分後では約10%まで減少した。一方PEPA膜では循環開始から5分後ではほぼ100%の吸着率を示し、吸着率が10%まで減少するのに20分を要した。NM濃度から算出した推定NM吸着量はPEPA: $12.0 \pm 0.1 \text{ mg/m}^2$ 、FX-140: $1.0 \pm 0.1 \text{ mg/m}^2$ 、NV-15U: $4.1 \pm 0.4 \text{ mg/m}^2$ という結果であった。循環速度を200 mL/minに上げた際の推定吸着量はPEPA: $12.1 \pm 0.5 \text{ mg/m}^2$ 、FX-140: $0.8 \pm 0.1 \text{ mg/m}^2$ 、NV-15U: $3.6 \pm 0.1 \text{ mg/m}^2$ と、循環速度を上げては変わりがなかった。

【考察】

組織因子による凝固の亢進、活性化プロテインCへの抵抗性など、血液透析症例では凝固能の亢進と線溶系の異常が報告されており、血液透析時に適切に抗凝固薬を使用することは重要である。半減期が短く出血性合併症のリスクが高い症例に用いられるNMは陽性荷電であり、陰性荷電であるPAN膜に吸着することは良く知られている。

今回検証したPEPA膜も陰性荷電であり、陽性荷電のNMを電氣的に吸着している可能性がある。透析膜の荷電だけでなく、疎水結合、中空糸膜の厚さなどがNMの吸着量に関係していることが想定される。疎水結合に関しては、中空糸の内腔の親水化に使用されるpolyvinylpyrrolidone (PVP)の関与が考えられる。PS膜では中空糸そのものにPVPを含むのに対して、PEPA膜では中空糸の内腔となる芯液にPVPを含む。また、PEPA膜の方がPVPの脱落が多いという報告がある。疎水結合の観点から製造工程の違いによる内腔のPVPの存在量がNMの吸着に関与している可能性が考慮される。さらに今回、同じPS膜であるFX-140とNV-15UにおいてもNMの吸着量に違いが見られた。両者はPS素材で製造はされているが、PVPの含有率や中空糸膜の厚さに違いがある。膜の厚さが大きい方が、NMに接する中空糸孔の表面積も大きくなり、吸着も増加することが想定される。また、NV-15UはPVPの他、NVポリマーという親水化剤を使用しており、NVポリマーとNM吸着の関係は不明であるが、NMの吸着量の差に関連している可能性がある。

今回の検証の限界としては、*in vitro*の実験系であり、実際に臨床で使用する際は血漿タンパク質や代謝の影響を受けることが予想される。さらに、今回の検証で使用した以外のダイアライザーについても今後、同様の検証が必要である。NMの添付文書ではプライミングの際に生理食塩液1Lに対してNM 20mgを混入してのプライミングを推奨しているが、ダイアライザーによって吸着率は異なり、各種ダイアライザーに適正な量の検討が必要と思われる。

【結論】

PEPA膜では2種類のPS膜に比してNMの吸着量が多く、2種類のPS膜の間でもNM吸着量に違いが認められた。NMの吸着はNMが膜に触れた直後に多く、NMを使用する際はダイアライザーの選択や回路のプライミング時や透析中のNMの使用量に注意する必要がある。

審査結果の要旨

組織因子による凝固の亢進、活性化プロテイン C への抵抗性など、血液透析症例では凝固能の亢進と線溶系の異常が報告されており、血液透析時に適切に抗凝固薬を使用することは重要である。Nafamostat mesilate (NM)は出血性合併症のリスクの高い透析症例の血液透析施行時の抗凝固薬として広く用いられているが、PAN 膜以外の透析膜への吸着についての情報は限られている。申請者らは polyester-polymer alloy (PEPA)膜を使用した症例において NM を抗凝固薬として用いた際、透析回路の凝固が生じ、投与量の調整に難渋した経験を元に、*in vitro* の実験系で PAN 膜以外の透析膜 (PEPA、NV-15U,FX-140) の NM の吸着量に違いがあるかを検証した。結果、PEPA 膜が特に他の 2 種類の PS 膜に比して明らかに NM の吸着量が多く、また 2 種の PS 膜の間でも NM 吸着量の差があること、NM 吸着は NM が膜に接触した直後に起こることが判明した。そのメカニズムとしては膜の陰性荷電や中空糸の内腔の親水化に使用される polyvinylpyrrolidone (PVP)の関与が考えられた。以上、本論文は、NM を使用する際にはダイアライザーの選択や回路のプライミング時、さらには透析治療中の NM の使用量に注意が必要であることを明らかに示した点に博士論文としての価値を認める。