

〈原著〉

血液透析患者におけるアンチトロンビン（AT）活性

後藤 朱里¹⁾、岡本 美香²⁾、阪田 光彦^{1),2)}

Antithrombin activity on hemodialysis patients

Akari Goto¹⁾, Mika Okamoto²⁾, Mitsuhiro Sakata^{1),2)}

Summary Using anticoagulant medicine, the blood clotting inside the blood circuit during an operation using a heart-lung machine and during hemodialysis can be controlled. Although heparin or low-molecular weight heparin are used in many cases as anticoagulants, they have no positive effect on their own. They only become effective anticoagulants when they bind with antithrombin (AT) in the blood. However, many hemodialysis patients show a decreased level of AT. That is why our research focused on the analysis of the quantity of AT in patients with hemodialysis.

In order for medical personnel to improve their awareness level of blood clotting, a survey was carried out in hospitals and hemodialysis facilities.

Key words: Antithrombin (AT), Anticoagulant, Heparin, Low molecular weight heparin (LMW-Heparin), Blood coagulation, Hemodialysis

I. はじめに

人工心肺手術時や血液透析などの体外循環時には、抗凝固剤を投与して回路内血液凝固を抑制している。抗凝固剤として、多くの場合にヘパリンや低分子量ヘパリンが使用されているが、それ自身には凝固抑制作用は無く、血液中のア

ンチトロンビン（AT）と結合し、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）を形成することで抗トロンビン作用を現し、血液凝固を抑制している^{1,2)}。しかし、血液透析患者ではATの減少を示す場合が多いと言われ^{1,3)}、維持透析を受けている患者のAT量を測定した。また、透析現場が血液凝固に対してどの程度関心が持たれて

¹⁾広島国際大学大学院 医療・福祉科学研究科
医療工学専攻

〒739-2695 広島県東広島市黒瀬学園台555-36

²⁾広島国際大学 保健医療学部 臨床工学科

〒739-2695 広島県東広島市黒瀬学園台555-36

受領日 平成20年12月26日

受理日 平成21年4月6日

¹⁾Major in Medical Engineering and Technology, Medicine Technology and Health Welfare Sciences Studies, Graduate School of Hiroshima International University,

²⁾Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University
555-36 Kurosegakuendai, Higashihiroshima, Hiroshima 739-2695, Japan

いるかを把握するため、血液透析施設に対し、アンケート調査を行った。

II. 方法と材料

1) 血液透析患者におけるAT及びTAT量の分布理解を得た血液透析患者及び健常者より採血

し、血中のAT量を合成基質法にて測定・評価した。AT量測定は、トロンビンに特異性の高い発色合成基質S-2238 (KABI) を用い、検体のトロンビン抑制作用を比色法で定量した⁴⁾。血液透析患者検体として、血液透析開始直後のクエン酸加血漿を使用し、対照健常者の血漿は50歳以上のヒトの血漿を使用した。血液透析患者におい

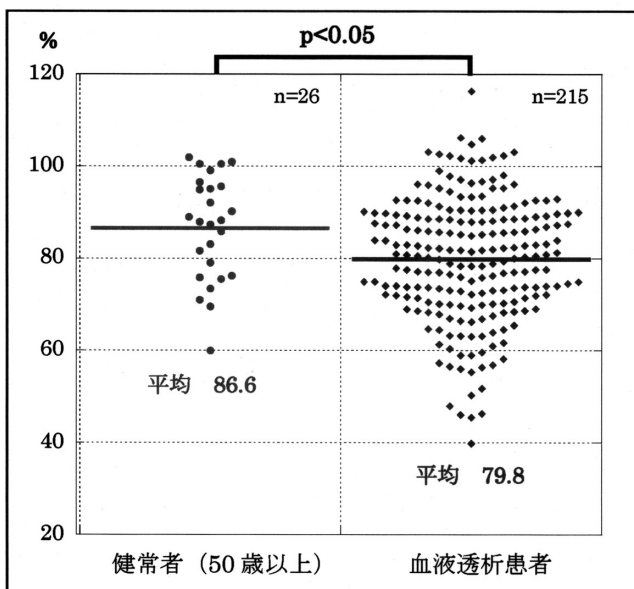


Fig. 1 The AT activity of patients with hemodialysis and person with a normal over 50 years old. (Standard:80~120%)

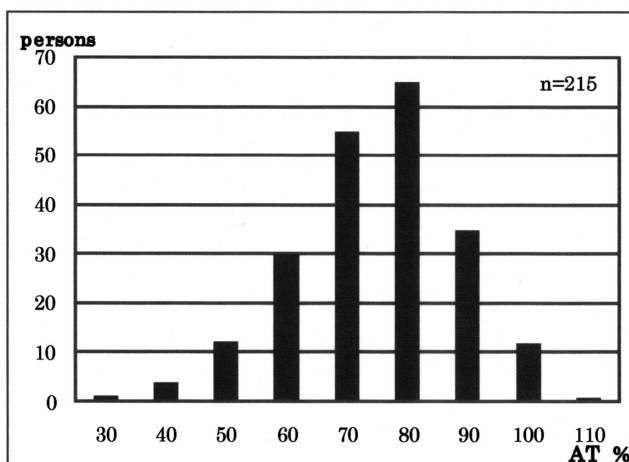


Fig. 2 Distribution of AT activity on the patients with hemodialysis.

ては、年齢50歳以上の患者が多いため今回の実験で用いた。

また、同時にTAT量及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）も測定し、評価を行った。TAT量測定には免疫学的測定法を用い、LPIA-A700（三菱化学ヤトロン社）にて測定した。APTTは、プラテリンLS（BIOMERIEUX）を用いて測定した。

2) 血液透析現場における凝固系検査の実施状況

透析現場における凝固系検査の実施状況調査として、透析を施行している施設（34施設）に対してアンケート調査を行い、回答を集計・評価した。アンケート内容は、実施している血液凝固検査の項目、治療に使用している抗凝固剤の種類・量、使用の根拠等、血液透析時における血液凝固及び血液凝固に関する検査についてである。

アンケート内容：

- ①血液凝固に関する血液検査を実施しているか。
- ②血液凝固に関する血液検査の実施時期。
- ③血液凝固に関する検査項目（検査名）。
- ④使用している抗凝固剤。
- ⑤抗凝固剤の選択基準。

- ⑥抗凝固剤の種類及び投与量の決定について。
- ⑦血液透析回路内で血液凝固が生じた場合の対処方法。
- ⑧血液透析回路内で残血が生じた場合の対処方法。

Ⅲ. 結果

1) 血液透析患者におけるAT量の分布と凝固能評価

理解を得た健常者と血液透析患者のAT量を比較すると、それぞれの平均AT量は血液透析患者79.8%、50歳以上の健常者86.6%という結果を示し、健常者に比べ血液透析患者の方がAT量が少なかった（ $p < 0.05$ ）（Fig. 1）。血液透析患者におけるAT量の分布をFig. 2に示した。健常対照者群（50歳以上）の平均AT量は86.6%であり、50歳以上の健常人におけるAT量は基準範囲（80～120%）内ではあるが、低値傾向を示した。血液透析患者においては、基準値を満たさなかった。

TAT量においては、5割以上の患者において基準値である3.0 ng/mlより高値を示し（Fig. 3）、APTTにおいては基準値である30秒より短縮する

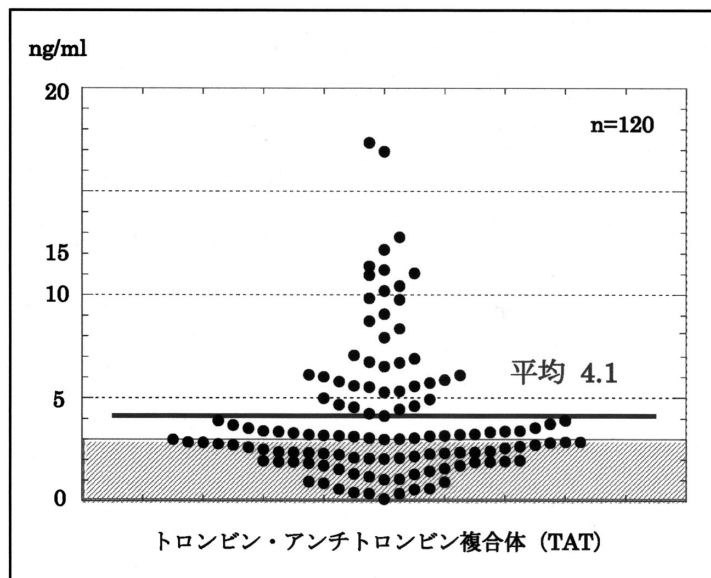


Fig. 3 The distribution of TAT on patients with hemodialysis.

者もいた。

2) 血液透析現場における凝固系検査の実施状況
血液透析を取り扱う施設に対しアンケートを実施したところ、34施設から回答があった（回収率80%）。

透析現場における血液凝固に関する検査の実施状況を調査すると（質問①）、全体の77%の施設が血小板数以外の血液凝固に関する検査を行っておらず、検査を行っているという施設は23%であった（Fig. 4）。定期的に検査を行っている施設は、総合病院もしくは血液凝固に関心、理解のある医療従事者のいる施設であった。

各質問に対する回答には以下のようなものがあった。

質問②：血液凝固に関する血液検査の実施時期

回答：血液透析導入期、不定期、血液凝固に関する疾患患者に対してのみ不定期。

質問③：血液凝固に関する検査項目（検査名）

回答：プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、AT量測定、血球算定テスト、ACT測定など。

質問④：使用している抗凝固剤

回答：ヘパリン、低分子ヘパリン、ナファモス

タット・メシル酸塩、アルガトロバン、抗血小板薬など。

質問⑤：抗凝固剤の選択基準

回答：医師が選択する、基本的にはヘパリンを用いて、患者の状態に合わせて抗凝固剤を変更する。

質問⑥：抗凝固剤の種類及び投与量の決定について

回答：医師の指示、患者に何らかの、患者の体重に関係なくどの患者も1500単位使用する、血液透析回路内の残血や血液凝固系検査の結果と照らし合わせて変更するなど。

質問⑦：血液透析回路内で血液凝固が生じた場合の対処方法

回答：抗凝固剤の変更、抗凝固剤の投与量の変更、ダイアライザや血液回路を新しいものに交換する、血液透析療法に支障をきたすものでなければ、そのまま治療を続けるなど。

質問⑧：血液透析回路内で残血が生じた場合の対処方法

回答：抗凝固剤の変更、抗凝固剤の投与量の変更、ダイアライザの種類変更、針の変更など。

検査を行っているという施設における、検査の実施状況をみると全ての患者に定期的・不定

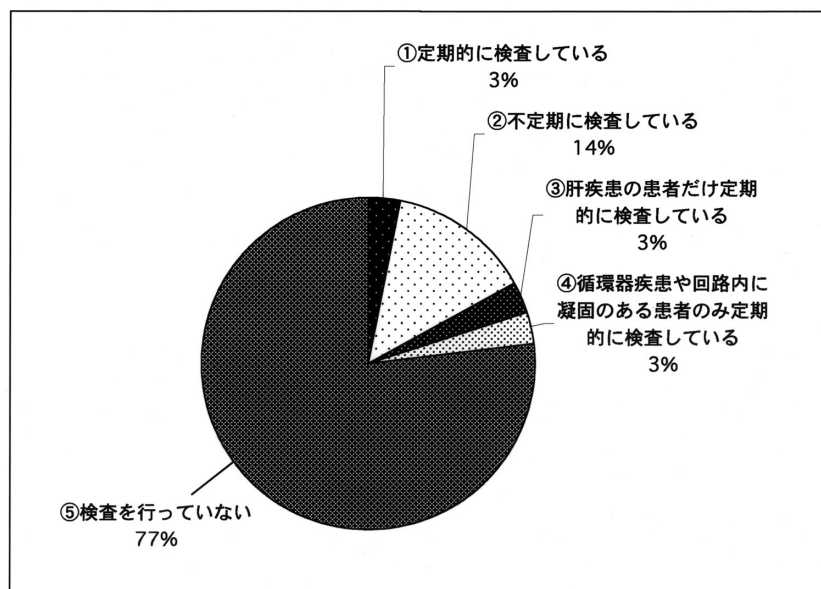


Fig. 4 The level of awareness of blood clotting of the medical personnel in hospitals and hemodialysis facilities.

期に検査を行っている施設が大半を占め、肝疾患・眼底出血・下血など血液凝固に関する疾患や回路内血液凝固等の兆候などが見られる場合やワーファリンを服用している患者にのみ検査を行っているという施設もあった。同時に抗凝固剤の使用量や種類選択の基準についてのアンケートを行うと、定期的もしくは不定期に血液凝固に関する検査を実施している施設に関しては検査結果を踏まえて使用量や種類を検討しているようだ。

Ⅳ. 考察

血液透析患者においてはAT量が減少し、TAT量が高値であることから、血液凝固能の亢進が考えられる。AT量が減少している患者においては、抗凝固剤であるヘパリンや低分子ヘパリンによる凝固抑制作用が期待値よりも低くなる。特にAT量が60%に満たない場合では抗凝固剤の効果がほとんど得られない⁷⁾ことから、このような患者には抗凝固剤（ヘパリン及び低分子ヘパリン）の投与量を増量しても血液凝固抑制効果が低く、透析回路内血液凝固が引き起こされる可能性が増大することが予想され、凝固抑制機序の異なる抗凝固剤への変更、すなわち合成抗トロンビン剤の使用が必要だと考える。血液透析患者においてはFig. 1に示すようにAT量が減少している患者がおり、これらの患者ではヘパリンや低分子ヘパリン等の効果が減弱する⁸⁾AT量60%に満たない血液透析患者が全体の8%程度存在する。これらの原因として、血液透析中は血液回路やダイアライザと血液が接触することにより、血液透析回路内での血液凝固活性化が考えられ⁹⁾、消費性AT量減少が生じていると考える。

また、血液透析患者は抗凝固剤の投与を受けているため、本来ならばAPTTは基準値よりも1.5~2.5倍程度まで延長するはずである。しかし、基準値よりも短縮する患者が存在している。これらの患者ではATが消費され、ヘパリンや低分子ヘパリンなどの抗凝固剤の血液凝固抑制作用が発揮されなかったものと考えられる。

血液透析患者は高齢者が多いため、対照検体として50歳以上の健常者のAT量を測定したが、50歳以上の健常者においてもFig. 1に示すように

基準値の範囲内ではあるがAT量の減少が見られた。ATは加齢とともに消費され減少するという報告がある⁷⁾。今回の実験で健常人においても高齢者ではAT量の減少傾向が見られることが示されたと同時に、血液透析患者において健常者と比して有意に減少が見られた。この原因もATの消費性減少が考えられる。

血液透析施設においてはFig. 4に示すように血液凝固系検査を実施していない施設が多い。これらの多くの施設では検査成績などの科学的データを参考にしない“経験”に頼って抗凝固剤の選択や投与量が決定されているようだ。多くの施設で血液透析患者に対して、血小板数の管理は行われているが、初診時及び定期的に血液凝固活性とAT量も測定する必要がある、抗凝固剤の選択にも注意を払うべきである。

Ⅴ. 結語

血液透析患者で見られるAT量減少の原因は、血液透析療法を受ける際の体外循環時に異物である血液回路やダイアライザ、あるいは空気に接触することで発生する血液凝固能の亢進にあると考える。血液が生体に対して凝固亢進に伴い、ATが消費される血液透析患者においては健常者に比べ、AT量60%未満⁸⁾という低値を示す者も多い。しかし、透析現場ではこれらのことをあまり考慮せず、回路内血液凝固や血栓形成など実際に何らかの障害が生じてから初めて科学的根拠に基づかない経験を基にした抗凝固剤の変更やダイアライザの交換・変更などの処置を行っている。

血液凝固系検査に関するアンケートを実施したが、検査を行ったことがない施設の医療従事者の中には、「何のために測定をするのかわからない」といった声も聞かれた。しかし、適正な血液凝固管理を行うことにより、透析患者の安全管理が行えると同時に患者、個人個人における適正な抗凝固剤・使用量が選択されるようになり、透析医療の質の向上につながると考える。

文献

- 1) 松田 保: 止血・血栓の臨床. 新興医学出版社, 東京, (2004)

- 2) 櫻川信男, 青崎正彦, 上塚芳郎, 和田英夫: 抗凝固薬の適正な使い方. 医歯薬出版, 東京, (2000)
- 3) 朝倉伸司: 透析療法と血液凝固線溶. 臨床透析6月増刊号, 透析療法における血液学的諸問題, vol. 14, NO. 8, 日本メディカルセンター, 東京, (1998)
- 4) 高宮 脩, 寺澤文子, 阪田光彦 他: ATⅢ除去血漿を基質としたATⅢ生物活性測定法のヘパリンコアファクターⅡの影響について. 生物試料分析, 16: 227-230, 1993
- 5) 後藤朱里, 岡本美香, 阪田光彦: アンチトロンビン量がヘパリンの抗凝固作用に与える影響について. 医療工学雑誌, 広島国際大学大学院総合人間科学研究科医療工学専攻, 2009
- 6) 後藤朱里, 金谷太嗣, 木船博昭, 阪田光彦, 小田弘明: 体外循環材料が血液凝固活性化に与える影響について. 第17回中国腎不全研究会誌, (2009)
- 7) William E. Hathaway, Scott H. Goodnight, Jr.: Antithrombin III Deficiency. Disorders of Hemostasis and Thrombosis, 1993