Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy

Makino, Shohei

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2016-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第6695号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006695

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容の要旨

Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy

持続腎代替療法における抗凝固薬としての
メシル酸ナファモスタットと未分画ヘパリンの比較

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
麻酔科学
（指導教員：溝渕知司教授）

巻野　将平

【目的】

持続腎代替療法（continuous renal replacement therapy；以下 CRRT）は重度の急性腎不全を合併した循環動態が不安定な重症患者によく用いられる。CRRT 施行中には回路内凝固を避けるために抗凝固薬の使用が必要となるが、患者の出血リスクを増大させる。

未分画ヘパリン（unfractionated heparin；以下 UFH）は世界で最も使用されている抗凝固薬である。メシル酸ナファモスタット（nafamostat mesilate；以下 NM）は半減期 8 分と短時間作用の合成セリンプロテアーゼ阻害薬であり、出血リスクが高い患者における抗凝固薬として使用されている。

NM は 1990 年に日本、2005 年には韓国で使用が開始され、近年 CRRT における抗凝固薬としての使用頻度は増加傾向にある。しかし、これまでに CRRT における抗凝固薬としての NM と UFH を比較した報告は 1 つしかなく、今回我々は出血性合併症と透析膜寿命に関して NM と UFH を比較した後ろ向き観察研究を行った。

【方法】

本研究の開始にあたり、神戸大学医学部附属病院倫理委員会による承認を得た。本研究は単施設の後ろ向き研究であり、2011 年 1 月から 2013 年 12 月までに当院の集中治療部（intensive care unit；以下 ICU）において CRRT が施行された成人患者を対象とした。CRRT 施行中に膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation；以下 ECMO）および大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping；以下 IABP）を含む体外装置を使用している患者、NM と UFH を併用している患者、その他の抗凝固作用を持つ薬剤を投与されている患者は除外した。

抗凝固薬の選択は、主治医の判断に一任された。抗凝固薬の投与部位は透析膜前で、透析開始前のボーラス投与は行わず、開始投与量は NM 20mg/h、UFH 400IU/h とした。抗凝固薬の投与調整は、透析膜前の活性化凝固時間（activated clotting time；以下 ACT）150 秒を目標とした。ACT は CRRT 開始 1 時間後および抗凝固薬の投与量変更 1 時間後に測定した。

患者情報は年齢、性別、体重、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II、術後入室、ICU 入室理由、腫瘍病変の有無、糸球体濾過量、総ビリルビン、敗血症の有無、血清クレアチニン、ヘモグロビン、血小板、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間国際標準比を収集した。

本研究の主要転帰は、CRRT 施行中の出血性合併症であり、出血の定義は赤血球輸血製剤 2 単位以上の投与あるいはヘモグロビン 2g/dl 以上の低下とした。二次転帰は、初回 CRRT における透析膜寿命であり、透析膜寿命の定義は CRRT 開始から CRRT 中止（回路内凝固）までの時間あるいは CRRT 中断（CT 検査、手術）までの時間とした。

データは中央値（25-75%、四分位範囲）あるいは n（%）で表記した。2 群のデータは Mann-Whitney U test あるいは Fisher's exact test で比較した。患者背景の交絡因子は Propensity score（以下 PS）マッチングを用いて調整した。

出血性合併症に関する感度解析として、NM 使用の独立した関連を検討するために Inverse

Probability of Treatment Weighting（以下 IPTW）を使用した多変量ロジスティック解析を行った。

透析膜寿命に関する解析として、Kaplan-Meier 法で図示し、log-rank test で解析を行った。さらに IPTW を使用した Cox 比例ハザードモデルを用いて透析膜寿命の多変量解析を行った。p=0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。

【結果】

研究期間中に CRRT が施行された患者は 164 人であった。ECMO 患者 17 人、IABP 患者 13 人、NM と UFH の併用患者 17 人、その他の抗凝固薬の使用患者 16 人を除外し、最終的に 101 人の患者を対象とした。NM 使用患者は 76 人、UFH 使用患者は 25 人であった。

101 人の患者背景を 2 群比較した結果、NM 患者において有意に術後患者が多く（p=0.002）、CRRT 開始前の血小板が有意に低かった（p=0.04）。しかしその他の項目においては 2 群間に有意差を認めなかった。

PS を用いてマッチングを行った結果、NM 患者 30 人と UFH 患者 15 人の計 45 人が対象となった。45 人の患者背景を 2 群比較した結果、患者背景のすべての項目において有意差を認めなかった。

抗凝固薬の開始投与量は NM 20mg/h、UFH 400IU/h、時間荷重平均投与量は NM 20mg/h、UFH 450IU/h であった。

出血性合併症について 101 人の患者で 2 群比較した結果、NM 患者において出血性合併症のリスクが低い傾向にあったが有意差は認めなかった（NM 6.6% vs. UFH 16%; odds ratio, 0.37; p=0.16）。PS マッチング後の 45 人の患者で 2 群比較した結果、NM 患者において有意に出血性合併症のリスクが低かった（NM 3.3% vs. UFH 27%; odds ratio, 0.09; p=0.04）。感度解析では IPTW を使用して多変量ロジスティック解析を行った結果、NM の使用は有意に独立して出血性合併症のリスクが低かった（p=0.02）。

透析膜寿命について PS マッチング前後の患者で 2 群比較した結果、前後ともに有意差を認めなかった（マッチング前: NM 25.5h vs. UFH 30.5h, p=0.12 ; マッチング後: NM 25.5h vs. UFH 30.5h, p=0.16）。IPTW を使用して Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った結果、NM の使用は透析膜寿命に関して有意に独立した関連を認めなかった（p=0.54）。

【考察】

本研究において CRRT 施行中の抗凝固薬として NM と UFH を比較した結果、NM の使用は有意に出血性合併症のリスクを減少させた。透析膜寿命に関しては、2 群間において同程度であった。

これまでに CRRT 施行中の抗凝固薬として UFH を使用した場合の出血性合併症の頻度は 22.7%という報告がある。また CRRT 施行中の抗凝固薬として NM を使用した群と抗凝固を使用しなかった群を比較した 2 つの研究では、2 群間において赤血球輸血製剤の使用量に有意差を認めなかったという報告がある。しかし、これまでに CRRT 施行中の抗凝固薬として NM と UFH を比較した報告は Hwang らの 1 つしかない。

Hwang らは CRRT 施行中の抗凝固薬として NM 使用患者 25 人と UFH 使用患者 56 人を比較した後ろ向き観察研究を報告している。抗凝固薬の平均投与量は NM 16.5mg/h、UFH 307.9IU/h であり、出血性合併症の定義は本研究と同じ定義を用いている。その結果、NM 患者における出血性合併症のリスクは UFH 患者と比較して有意差を認めなかったと報告している（NM 2% vs. UFH 0.9%, p=0.71）。

Hwang らの結果と本研究結果が異なる理由がいくつか考えられる。1 つ目は、両研究間における抗凝固薬の投与量が異なっていること。2 つ目は、出血性合併症の頻度は本研究では患者数毎に、Hwang らは透析膜数毎に算出していること。3 つ目は、両研究間において術後および凝固異常などの患者背景が異なっていること。最後に、Hwang らの研究では、2 群間の患者背景の交絡因子が調整されていないことが挙げられる。

本研究における UFH 患者の出血性合併症の頻度は、過去の報告（先述の 22.7%）と有意差を認めなかった（全患者: 16%, p=0.83 ; PS マッチング後: 27%, p=0.51）。よって本研究の UFH 患者は過去の研究における UFH 患者と近似しており、本研究における NM 群のコントロール群として適切と考えられる。

本研究は PS マッチング法を用いて患者の交絡因子を調整し、さらに感度解析として IPTW を使用した多変量ロジスティック解析を行い、出血性合併症に関する NM 使用の独立した関連を検討しており、CRRT における抗凝固薬としての NM と UFH を比較した初めての研究である。

本研究にはいくつかの限界がある。1 つ目は、後ろ向き観察研究であるため誤差や交絡がある可能性があること。2 つ目は、本研究は単施設研究であり、結果を一般化できるほどの十分な検出力がないこと。3 つ目は、CRRT の透析膜寿命に影響を与える可能性のある情報（フィルターの種類、透析液および補液の流量、透析用カテーテルの留置部位）を収集できなかったこと。4 つ目は、UFH の効果、出血性合併症のリスク、透析膜寿命に影響を与える可能性がある CRRT 開始前のアンチトロンビンⅢの情報を収集できなかったこと。最後に、本研究は関連性を示しているのみであり、因果関係を示しているわけではないことが挙げられる。

【結論】

本研究では CRRT 施行中の抗凝固薬として NM と UFH を比較した結果、NM の使用は出血性合併症の減少に関連していた。NM 患者における透析膜寿命は UFH 患者と比較して同程度であった。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2596号	氏　名	巻野　将平
論文題目 Title of Dissertation	持続腎代替療法における抗凝固薬としてのメシル酸ナファモスタットと未分画ヘパリンの比較 Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 古屋敷智之 副　査 Vice-examiner 西　嶋一 副　査 Vice-examiner 岡山隆		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【目的】

持続腎代替療法（continuous renal replacement therapy；以下 CRRT）は重度の急性腎不全を合併した循環動態が不安定な患者に使用される。未分画ヘパリン（unfractionated heparin；以下 UFH）は CRRT の抗凝固薬として世界で最も使用されている。メシル酸ナファモスタット（nafamostat mesilate；以下 NM）は半減期 8 分の合成セリンプロテアーゼ阻害薬であり、出血リスクが高い患者の抗凝固薬として使用されている。これまでに CRRT における抗凝固薬として NM と UFH を比較した報告は 1 つしかない。そこで本研究では、出血性合併症と透析膜寿命について NM を使用した患者群（NM 患者）と UFH を使用した患者群（UFH 患者）を比較した後ろ向き観察研究を行った。

【方法】

2011 年 1 月から 2013 年 12 月までに当院集中治療部（intensive care unit；以下 ICU）にて CRRT が施行された成人患者を対象とした。膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation；以下 ECMO）および大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping；以下 IABP）を含む体外装置を使用している患者、NM と UFH を併用している患者、その他の抗凝固作用を持つ薬剤を投与されている患者は除外した。抗凝固薬は透析膜前から NM 20mg/h、UFH 400IU/h で開始され、投与量は透析膜前の活性化凝固時間 150 秒を目標に調整された。患者背景として年齢、性別、体重、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II、術後入室、ICU 入室理由、腫瘍病変の有無、糸球体濾過量、総ビリルビン、敗血症の有無、血清クレアチニン、ヘモグロビン、血小板、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間国際標準比を収集した。本研究の主要転帰は CRRT 中の出血性合併症、二次転帰は初回 CRRT の透析膜寿命とした。2 群の結果は Mann-Whitney U test あるいは Fisher's exact test で比較した。2 群間の患者背景は Propensity score（以下 PS）マッチングを用いて調整した。出血性合併症に関しては Inverse Probability of Treatment Weighting（以下 IPTW）を使用した多変量ロジスティック解析を行った。透析膜寿命に関しては Kaplan-Meier 法と log-rank test、さらに IPTW を使用した Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。

【結果】

・研究期間中に CRRT が施行された患者は 164 人、そのうち ECMO17 人、IABP13 人、NM と UFH の併用 17 人、その他の抗凝固薬の使用 16 人を除外し、最終的に 101 人（NM 患者 76 人、UFH 患者 25 人）が対象となった。

・101 人の患者背景を 2 群比較した結果、NM 患者において有意に術後患者が多く（p=0.002）、CRRT 開始前の血小板が有意に低かった（p=0.04）。PS マッチングによる 45 人（NM 患者 30 人、UFH 患者 15 人）の患者背景を 2 群比較した結果、すべての項目において有意差を認めなかった。

・出血性合併症に関して 101 人で 2 群比較した結果、NM 患者において出血性合併症のリスクが低い傾向にあったが有意差は認めなかった（NM 6.6% vs. UFH 16%; odds ratio, 0.37; p=0.16）。PS マッチング後の 45 人で 2 群比較した結果、NM 患者において有意に出血性合併症のリスクが低かった（NM 3.3% vs. UFH 27%; odds ratio, 0.09; p=0.04）。多変量ロジスティック解析の結果、NM の使用は有意に独立して出血性合併症のリスクが低かった（p=0.02）。

・透析膜寿命に関して PS マッチング前後で 2 群比較した結果、前後ともに有意差を認めなかった（マッチング前: NM 25.5h vs. UFH 30.5h, p=0.12；マッチング後: NM 25.5h vs. UFH 30.5h, p=0.16）。Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、NM の使用は透析膜寿命に関して有意に独立した関連を認めなかった（p=0.54）。

【結論】

CRRT 施行中の抗凝固薬として NM と UFH を比較した結果、NM の使用は出血性合併症の減少に関連していた。NM 患者における透析膜寿命は UFH 患者と比較して同程度であった。

以上、本研究は、CRRT 施行中の抗凝固薬としての NM の使用が出血頻度および透析膜寿命に与える影響を UFH との比較により明らかにしたものであり、CRRT 施行中の抗凝固薬の選択に科学的根拠を与える重要な貢献をしたものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。