

출혈 위험성이 있는 환자에서 지속적 정정맥 여과술 시행 시 생리식염수 주사와 nafamostat mesilate의 항응고 효과의 전향적 비교 연구

한림대학교 의과대학 신장내과, 신장연구소

박인일 · 최명진 · 윤종우 · 오지은 · 서장원 · 김성균 · 이영기 · 김형직 · 노정우 · 구자룡

Saline Versus Nafamostat Mesilate Anticoagulation for Continuous Veno-venous Hemofiltration (CVVH) in Patients at High Risk of Bleeding: A Prospective Study

In-Il Park, M.D., Myung-Jin Choi, M.D., Jong-Woo Yoon, M.D.
Young-Ki Lee, M.D., Sung-Gyun Kim, M.D., Ji-Eun Oh, M.D.
Jang-Won Seo, M.D., Hyung-Jik Kim, M.D., Jung-Woo Noh, M.D. and Ja-Ryong Koo, M.D.

Division of Nephrology and Hallym Kidney Research Institute
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

Purpose : In patients with a high risk of bleeding, performing CVVH with heparin or saline anticoagulation is associated with increased bleeding or thrombotic risk. Nafamostat mesilate (NM), a serine proteinase inhibitor, while inhibiting various clotting factors in filter circuit, is characterized by short half life resulting in little systemic anticoagulation effect. Accordingly, we prospectively evaluated the anticoagulant effect and safety of NM in patients with a higher risk of bleeding who underwent CVVH.

Methods : Among 43 patients with high risk of bleeding [defined by (1) INR>2, aPTT>20 sec, platelet<50,000/mm³ or (2) ongoing bleeding, major hemorrhage/surgery in the last 48 hrs], 20 patients were treated with continuous nafamostat mesilate infusion (10-20 mg/hr) and remaining 23 patients were treated with saline bolus infusion (100 mL q 1 hr) for CVVH anticoagulation.

Results : As compared with saline bolus group, mean circuit life was significantly longer in NM infusion group (28.73±12.67 versus 16.34±7.86, p=0.001). There was no significant bleeding complication in either saline bolus or NM infusion group. In subgroup analysis according to the presence of abnormal coagulation status (defined by INR>2, aPTT>20 sec, platelet<50,000/mm³), the positive effect of NM on circuit lifespan persisted irrespective of the coagulation status.

Conclusion : As compared with saline bolus, nafamostat mesilate infusion was associated with higher CVVH filter life. In patients with high risk of bleeding, nafamostat mesilate can be used as a safe and effective anticoagulant for CVVH with acceptable filter life.

Key Words : Nafamostat, Anticoagulation, Venovenous hemofiltration

서 론

접수 : 2009년 1월 9일, 승인 : 2009년 2월 25일
책임저자: 구자룡 강원도 춘천시 교동
한림대학교 부속 춘천성심병원 신장내과
Tel : 033)240-5823, Fax : 033)256-4291
E-mail : jrko@hallym.ac.kr

Continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)은 혈액동학적으로 불안정한 급성 신부전 환자에게 선택적인 치

료방법으로 최근 사용이 급격히 증가되고 있다¹⁻³⁾. 그러나 이들 환자 중에는 위장관 출혈이나 수술, 과중혈관내응고 등 출혈 위험성이 높은 환자들이 많아 항응고제를 필요로 하는 CVVH를 적용하는데 어려움이 있다. 또한 빈번한 필터의 응고는 CVVH의 가장 큰 단점 중 하나로 이는 의료 비용 상승과 의료진의 과중한 업무 부담, 나아가 치료의 효율을 떨어뜨려 환자의 예후에도 영향을 줄 수 있다. 따라서 출혈과 필터 응고의 위험성을 동시에 감소시킬 수 있는 항응고 요법의 도입이 특히 필요한 실정이다.

그 동안 사용되어온 CVVH의 항응고 요법으로는 고전적인 헤파린 주사법, 헤파린과 protamin reversal 법, 생리식염수만 사용하는 방법, citrate 항응고법 등이 있다^{3, 4)}. 이들 중 헤파린 주사법은 출혈 위험성이 높은 단점이 있으며, 생리식염수만 사용하는 방법은 빈번한 필터 응고의 위험성이 커지며, citrate 항응고 법은 과도한 노동력과 까다로운 모니터링을 필요로 한다. 또한 protamin reversal은 헤파린과 protamin의 단점을 다 보이는 등^{1, 5)} 그 어느 것도 이상적인 항응고 요법이 되지 못하고 있다.

Nafamostat mesilate는 serine proteinase inhibitor로써 thrombin, factor X, XIIa, VIIa에 작용하여 항응고 효과를 보이는 것으로 알려져 있으며⁶⁾ 간과 혈액에서 빠르게 대사됨으로 짧은 반감기를 가지는 동시에 낮은 분자량 (540 M)으로 인해 체외순환으로 쉽게 제거가 되는 물리 화학적 특성을 가지고 있다¹⁾. 이러한 특징들로 인해 nafamostat mesilate는 체외순환 즉 CVVH 필터에서는 효과적인 항응고 작용을 나타내는 반면, 체내순환에는 거의 영향을 미치지 않아 그 응용 가능성이 제시 되고 있다⁷⁾.

따라서 저자들은 이번 연구를 통해 출혈 위험성이 있는 급성 신부전 환자들에서 CVVH 시행 시 nafamostat mesilate의 항응고 효과 및 안정성을 생리식염수 주사 군과 전향적으로 비교 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2007년 2월부터 2008년 1월까지 한림대 부속 춘천 성심병원 중환자실에 입원하여 출혈위험성을 가지고 있으면서 CVVH를 필요로 하는 50명의 급성 신부전 환자를 대상으로 하였다. 출혈 위험성을 가진 대상 환자의 선정기준으로는 1) 48시간 이내에 수술을 받았거나 및 출혈이 있었던 경우 및

뇌출혈, 위장관 출혈 등이 현재 동반되고 있어 항응고제로 헤파린을 사용할 수 없는 경우 2) 검사실 검사상 응고 장애의 기준인 INR>2 혹은 aPTT>60 sec, 혈소판<50,000/mm³ 중 한 개 이상이 존재하는 경우로 정하였으며, 선정된 대상 환자들을 nafamostat mesilate군과 생리식염수 군으로 각각 25명씩 무작위로 나누어 환자 본인 혹은 보호자의 동의 하에 항응고 요법을 시행 하였다.

CVVH 시 필터의 수명은 항응고제 뿐 아니라 도관의 기능에 의해서도 영향을 받을 수 있으므로¹⁾ 도관 기능부전에 의한 영향을 가능한 줄이기 위해 치료 시작 후 2시간 이내에 도관을 교환한 경우는 본 연구에서 제외하였다.

2. 항응고 요법

1) 생리식염수군의 경우 생리식염수 1,000 mL에 헤파린 10,000 unit를 혼합하여 두 번 관류 (priming)하였고 이후 생리식염수 200 mL를 주사하여 씻어낸 다음 CVVH 회로 내의 필터 전 주입 구 (pre-filter port)로 100 mL의 생리식염수를 한 시간 간격으로 최대속도로 점적 주사 하였다.

2) Nafamostat mesilate군에서는 nafamostat mesilate (Futhan[®], Torii & Co. Ltd. Tokyo, Japan) 50 mg을 5% 포도당 용액 50 mL에 용해 후, 생리식염수 1,000 mL에 혼합하여 관류하였다. 이후 nafamostat mesilate 250 mg을 5% 포도당 용액 60 cc에 용해시켜 첫 한 시간은 20 mg/hr (4.8 ugtt) 속도로, 나머지 시간 23시간 동안은 10 mg/hr (2.4 ugtt) 속도로 유지하면서 주사하였다. Nafamostat mesilate의 항응고 효과를 모니터 하고 용량을 조절하기 위하여 필터 전 (pre-filter)에 채취한 전 혈에서 6-12시간 마다 ACT (activated clotting time)을 측정하였다. ACT의 목표는 130-150 sec 이었으며 부수적으로 24시간 이상의 필터 수명을 목표로 하여 ACT가 100 sec 이하이거나 필터 수명이 12 시간 미만이 되면 0.5 ugtt씩 증량하였으며, 반대로 ACT가 170 sec 이상이 면 0.5 ugtt씩 감량 하였다.

3. CVVH protocol

CVVH는 Prisma[®] (Gambro, Sweden)를 이용하였으며, 혈류속도는 100-150 mL/min, 한외 여과율은 2,000 mL/min로 고정하였고, CVVH 치료 기간과 순 한외여과율은 환자의 임상적 상태에 따라 조절 하였다. CVVH 시 사용 필터로는 polyarylethersulfone 제제의 HF 1000[®] (Gambro,

Sweden) 세트를 이용하였다.

4. 측정지표

Nafamostat mesilate군과 생리식염수 군 간의 항응고 효과는 CVVH 필터의 평균 사용시간으로 비교하였으며 기타 혈액 응고 지표로서 혈소판 수치, prothrombin time, INR, aPTT, fibrin degradation product (FDP) 농도 등을 비교하였다. 질환 중증도 지표로서는 APACHE II score를 이용하였으며 기타 관련 지표로서 혈압과 함께 헤모글로빈, BUN, 혈청 크레아티닌 및 알부민 농도를 측정하였다.

안정성에 관한 지표로는 출혈 합병증 유무 및 아나필락시양 반응에 의한 저혈압 과 고칼륨혈증의 발생을 조사하였고 각 치료군별 중환자실 생존율도 함께 비교하고자 하였다.

5. 통계처리

결과는 per-protocol 원칙으로 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 통계 처리하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였고 각 군 간의 비교는 Student's t-test 및 chi square test를 이용하였으며 모든 결과는 평균과 표준 편차로 표기하였다.

무작위 배정은 인터넷 web site를 이용하여 연령 (60세 미만, 60세 이상)과 응고 장애의 존재 (INR>2 혹은 aPTT>60 sec, 혈소판<50,000/mm³ 중 한 개 이상이 존재할 경우) 유무에 층화된 블록무작위 배정법 (stratified block randomization)에 의해 이루어 졌다.

또한 지혈 시스템의 응고 장애 유무에 따라서 항응고 요법의 효과가 다르게 나타날 수 있어 응고 장애 유무에 따라 각 치료군 간의 항응고 효과를 추가 분석 하였다.

결 과

1. 총 50명의 대상 환자 중 생리식염수와 nafamostat mesilate의 중복사용에 의한 protocol violation이 발생한 3명과, 치료 시작 후 2시간 이내에 도관을 교환한 4명을 제외한 43명의 환자를 대상으로 결과를 분석하였다. 이들 43명중 nafamostat mesilate 군으로 배정된 1명에서 치료 시작부터 nafamostat mesilate 대신 생리식염수를 사용 하였으며 결과적으로 per-protocol 원칙에 의해 23명이 생리식염수 항응고 치료를, 20명이 nafamostat mesilate 항응고 치료를 받은 것으로 분석하였다 (Fig. 1). 각 군별 치료 시작 전의 임상적 특징은 Table 1과 같으며 양군간에 질환중증도 (APACHE2 score), 혈압, BUN, 크레아티닌 농도, 출혈 경향 및 응고상태 검사 결과 등은 유의한 차이가 없었다.

2. 필터의 평균 사용 시간은 nafamostat mesilate 군에서 생리식염수 군에 비해 12 시간 정도 유의하게 증가되었다 (28.73±12.67 versus 16.34±7.86, p=0.001; Table 2). 응고 및 출혈경향 검사 에서는 nafamostat mesilate 군에서 aPTT가 유의하게 증가 되었으나 prothrombin time, INR 은 차이가 없었으며 (Table 2) 임상적으로 유의한 출혈 합병증도 양군 모두에서 발생하지 않았다. 기타 임상지표들 중에서 양군 간의 중환자실 사망률 (생리식염수 군; 44.8%, nafamostat 군; 40%, p=0.724) 이나 중환자실 재원기간 및

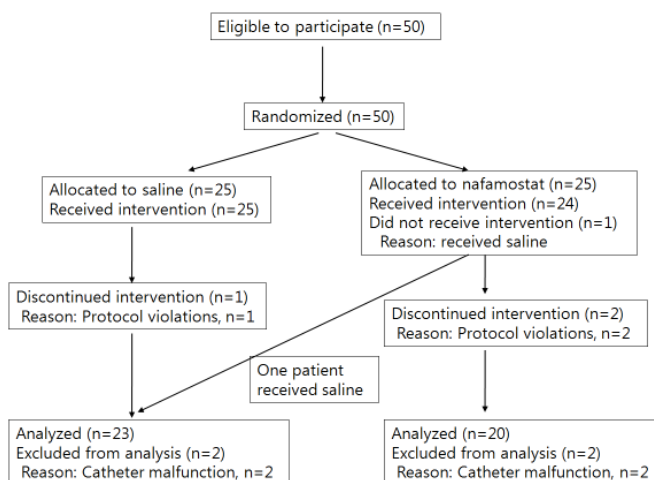


Fig. 1. Study design-participant flow chart.

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population (mean±SD)

Anticoagulation	Nafamostat (n=20)	Saline (n=23)	p
Age (years)	61.25±18.23	59.00±10.29	0.629
Sex (male, %)	60.0 (n=12)	47.8 (n=11)	0.425
Diabetes (%)	25.0 (n= 5)	30.4 (n= 7)	0.692
Cause of ARF (surgical, %)	20.0 (n= 4)	17.4 (n= 4)	0.645
Sepsis (%)	55.0 (n=11)	52.2 (n=12)	0.853
APACHE 2 score	17.35±5.13	15.52±3.96	0.195
Systolic Blood Pressure (mmHg)	123.60±28.86	135.30±34.08	0.235
Diastolic Blood pressure (mmHg)	64.55±14.63	72.26±19.24	0.152
Hemoglobin (g/dL)	11.02±2.35	10.32±1.78	0.273
BUN (mg/dL)	43.96±24.76	51.39±25.18	0.337
Cr (mg/dL)	3.37±1.91	4.09±1.92	0.229
Albumin (g/dL)	3.05±0.85	2.88±0.69	0.466
AST	134.25±191.68	104.04±107.73	0.521
ALT	73.96±110.56	77.09±98.98	0.922
pH	7.34±0.12	7.35±0.09	0.707
Bicarbonate	18.76±5.51	16.04±6.18	0.161
Oxygen saturation (%)	95.98±3.63	94.72±6.43	0.455
Platelet (×1,000/uL)	152.25±117.99	158.83±98.81	0.843
Prothrombin time (sec)	20.49±8.83	19.09±8.66	0.611
INR	1.76±0.74	1.63±0.73	0.590
aPTT	58.19±32.95	50.59±26.05	0.821
FDP	17.94±5.34	15.87±6.18	0.327
D-dimer	1.78±0.72	1.61±1.16	0.607

Table 2. Comparisons of Anticoagulation Effects (mean±SD)

Anticoagulation	Nafamostat (n=20)	Saline (n=23)	p
Filter life (hrs)	28.73±12.67	16.34±7.86	0.001
Prothrombin time (sec)*	18.06±5.36	17.75±6.88	0.873
INR*	1.56±0.45	1.50±0.55	0.703
aPTT*	61.65±21.82	48.43±15.37	0.025

*Mean value during study period

Table 3. Mortality, Length of ICU Stay and CVVH Duration (mean±SD)

Anticoagulation	Nafamostat (n=20)	Saline (n=23)	p
ICU mortality (% , n)	40.0 (8)	44.8 (10)	0.724
Length of ICU stay (days)	17.9±12.6	16.4±20.2	0.788
CVVH duration (hours)	139±113	104±97.2	0.280

CVVH기간에는 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

3. 응고 장애의 유무에 따라 각 치료군 간의 항응고 효과를 추가 분석한 결과는 Table 4와 같으며 응고 장애의 유무에 무관하게 nafamostat mesilate 치료 군에서 생리식염수 치료 군에 비해서 필터의 평균 사용 시간이 유의하게 증가하였음을 보여주고 있다.

고 찰

급성 신부전 환자에서 CVVH의 안정적인 시행에 가장 중요한 요인은 필터의 응고를 억제할 수 있는 적절한 항응고 요법일 것이다. 그러나 CVVH를 필요로 하는 대부분의 환자에서 출혈 경향이 동반되거나 출혈의 위험성이 큰 경우가 많으며, 따라서 출혈의 위험성을 최소화 하면서 동시에 적절한 수준의 필터의 사용시간을 유지 할 수 있는 항응고 요법의 중요성이 요구되고 있다. 그러나 지금까지 주로 사용되어온 헤파린, protamin, 생리식염수, citrate 등은 부작용, 효과 및 사용의 용이성에서 임상적 응용에 많은 한계를 가지고 있다.

Nafamostat mesilate (6-amidino-2-naphthy-4 guanidinobenzoate-dimethanesulfonate: FUT-175, Futhan[®]는^{8,9)} thrombin을 포함하여 trypsin-like serine protease 인 factor XII, XI, IX, VII, X, II, plasma kallikrein 등의 여러 응고 인자에 작용하는 효과적인 항응고제로 알려져 있다^{6,8)}. Nafamostat mesilate의 또 다른 특징으로는 빠른 대사과 체외로의 제거로 인한 5-8분의 짧은 반감기를 들 수 있다. 이로 인해 CVVH 체외순환로의 필터 전 (pre-filter) 위치에 nafamostat mesilate를 주사 시 필터 및 체외순환로

Table 4. Differences in Anticoagulation Effects According to the Coagulation Status (mean±SD)

Coagulation status	Normal coagulation			Abnormal coagulation		
	Nafamostat (n=10)	Saline (n=13)	p	Nafamostat (n=10)	Saline (n=10)	p
Filter life (hrs)	28.20±10.55	15.59±7.38	0.006	29.25±15.06	17.33±8.76	0.048
Prothrombin time (sec)*	15.96±3.64	13.51±1.73	0.073	20.16±6.13	23.26±7.21	0.313
INR*	1.39±0.31	1.16±0.14	0.054	1.73±0.52	1.94±0.57	0.402
aPTT*	55.43±18.41	40.42±10.58	0.038	67.86±24.10	58.85±14.65	0.326

*Mean value during study period

내에서는 항 응고 작용을 보이거나 체내에 들어갔을 때는 빠른 대사 및 반감기로 인해 농도가 급격히 감소하여 전신적인 항 응고 작용을 거의 나타내지 않는 장점을 가진 것으로 알려져 있다^{5, 9, 10}.

Nafamostat mesilate의 이러한 장점들을 이용한 기존의 여러 연구들^{7, 11-16}을 통해, 출혈 위험성이 있는 혈액 투석 환자에 있어서 nafamostat mesilate의 항응고 효과와 안정성은 이미 보고된 바 있다. 그러나 이들 연구는 대부분 혈액 투석 환자를 대상으로 한 것으로서¹²⁻¹⁶, 혈액동학적으로 불안정한 경우가 많고 응고 장애가 흔히 동반되는 CVVH를 시행 중인 환자를 대상으로 한 연구는 미흡한 실정이다^{7, 11}. CVVH 환자를 대상으로 시행된 연구들 중 Ohtake 등⁷의 연구는 출혈 위험성이 있는 환자들 대상으로 한 연구가 아니었고 Boo 등¹¹의 연구에서는 출혈 위험성을 가진 환자를 대상으로 하였으나 응고장애 환자의 구분 및 포함 여부에 대한 기술이 없었다. 혈액 투석 환자를 대상으로 한 기존의 연구들 중에서도 Lee 등¹²과 Akizawa 등의 연구^{13, 14}에서는 수술 환자나 현재 활동성 출혈이 있는 환자만을 대상으로 하였고 응고장애가 있는 환자는 포함시키지 않았으며 Kim 등¹⁵과 Akizawa 등¹⁶의 또 다른 연구에서도 응고장애가 있는 환자를 포함시켰으나 실제 결과에서는 응고 장애가 없는 경우와 구분해서 항응고 효과를 비교하지는 않았다.

따라서 저자들은 혈액동학적으로 불안한 환자들이 주 치료 대상이면서 환자 특성상 혈액 응고장애가 흔히 동반될 수 있는 CVVH를 시행 중인 급성 신부전 환자들을 대상으로 응고 장애 유무에 따라 nafamostat mesilate의 항응고 효과를 평가하고자 하였으며, 이번 연구 결과로 미루어 보아 nafamostat mesilate가 응고 장애의 유무와 상관없이 생리식염수보다 효과적으로 CVVH 필터의 응고를 예방 할 수 있을 것으로 사료 된다. 특히 부작용 면에서도 출혈 경향이 있는 환자들에서도 출혈의 악화와 같은 합병증은 관찰 되지 않았으며 또한 nafamostat mesilate의 부작용으로 보고된 바 있는

아나필락시양 반응¹⁷과 고칼륨혈증¹⁸, 무과립구증¹⁹ 등도 본 연구에서는 관찰되지 않았다.

그러나 이번 연구의 제한 점으로는 대상 환자 수가 적은 소규모 pilot 연구로서, 지속적으로 CVVH를 시행 받은 대상 환자의 특성상 nafamostat mesilate의 출혈 합병증이나 아나필락시양 반응에 의한 저혈압 및 고칼륨혈증의 발생을 연구과정에서 발견 할 수 없었을 가능성도 배제할 수 없어 추후 이에 대한 확인이 필요하리라 생각된다.

결론적으로 nafamostat mesilate는 CVVH를 필요로 하면서 출혈 위험성이 있는 급성 신부전 환자들에게서 응고 장애 유무와 상관없이 사용될 수 있는 효과적이고 안전한 항응고제로 생각 된다. 임상적으로 출혈 및 빈번한 필터 응고는 CVVH의 적극적인 사용에 가장 큰 제한 점이며 따라서 nafamostat mesilate같은 적절한 항응고제 사용을 통해 좀더 조기에, 좀더 간편히 그리고 지속적으로 CVVH를 시행 할 수 있다면 CVVH를 필요로 하는 중증 신부전 환자의 생존율 향상 까지도 기대 할 수 있을 것이다. 다만 이 연구의 제한 점인 적은 대상 환자수를 고려 해 볼 때, 향후 보다 대규모의 전향적인 연구를 통해 nafamostat mesilate의 안정성과 효과 및 더 나아가 생존율 향상 효과에 대한 확인이 필요할 것으로 사료 된다.

요 약

목적: 출혈의 위험성이 있는 급성 신부전 환자에서 CVVH 치료 시 항응고 요법으로 생리 식염수 주사가 주로 사용되어 왔으나 필터의 응고를 증가시킬 수 있으며 응고장애 유무에 따라 항응고제의 효과가 다를 수 있어 그 효과가 제한적이다. 이에 비해 국소 항응고제인 nafamostat mesilate 주사는 짧은 반감기로 인해 혈액투석 환자에서 효과적이고 안전한 항응고제로 보고되고 있다. 이에 저자들은 CVVH 치료 시 혈액응고 장애 유무에 따른 nafamostat mesilate

의 항응고 효과를 생리식염수 항응고 요법과 전향적으로 비교하고자 하였다.

방 법: CVVH를 필요로 하는 환자들 중 (1) 수술 직전 및 직후, 뇌출혈, 위장관 출혈 등이 동반되어 항응고제로 헤파린을 사용할 수 없거나 (2) 검사실 검사상 응고 장애의 기준인 INR>2 혹은 aPTT>60 sec, 혈소판<50,000/mm³ 중 한 개 이상이 존재 하는 43명의 환자들을 각각 생리식염수 주사군 (n=23)과 nafamostat mesilate 주사군 (n=20)으로 나누어 필터의 평균 사용시간으로 의 항응고 효과를 비교하였다.

결 과: 필터의 평균 사용 시간은 nafamostat mesilate 군에서 생리식염수 군에 비해 12 시간 정도 유의하게 증가되었으며 (28.73±12.67 versus 16.34±7.86, p=0.001) 이러한 효과는 응고장애 존재 유무와 무관하게 지속되었다. 치료 기간 동안 양군 모두에서 임상적으로 유의한 출혈 합병증은 발생하지 않았다.

결 론: Nafamostat mesilate는 CVVH를 필요로 하면서 출혈 위험성이 있는 급성 신부전 환자들에게서 응고 장애 유무와 상관없이 사용될 수 있는 효과적이고 안전한 항응고제로 생각 된다.

참 고 문 헌

- 1) Schetz M: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:143-149, 2001
- 2) Schetz MR: Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 66:S129-S132, 1998
- 3) Murray P, Hall J: Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:777-781, 2000
- 4) Amanzadeh J, Reilly RF Jr: Anticoagulation and continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 19:311-316, 2006
- 5) Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 19:171-178, 2004
- 6) Hitomi Y, Ikari N, Fujii S: Inhibitory effect of a new synthetic protease inhibitor (FUT-175) on the coagulation system. *Haemostasis* 15:164-168, 1985
- 7) Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, Oda S, Shiga H,

- Matsuda K, Kitamura N: Nafamostat mesylate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 93:215-217, 1991
- 8) Fujii S, Hitomi Y: New synthetic inhibitors of C1r, C1 esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. *Biochim Biophys Acta* 661:342-345, 1981
- 9) Aoyama T: Nafamostat mesilate. *Drugs Future* 9: 747-748, 1984
- 10) Hu ZJ, Iwama H, Suzuki R, Kobayashi S, Akutsu I: Time course of activated coagulation time at various sites during continuous haemodiafiltration using nafamostat mesilate. *Intensive Care Med* 25:524-527, 1999
- 11) Boo CS, Ko GJ, Jo SK, Cho WY, Kim HK: Continuous venovenous hemofiltration with nafamostat mesilate in patients with high risk bleeding. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 18:454, 2007
- 12) Lee JY, Lee EK, Chang JW, Yang WS, Park SK, Park JS: Hemodialysis with nafamostat mesilate is more effective than heparin free dialysis in postoperative patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 19:461, 2008
- 13) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y: Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 64:376-381, 1993
- 14) Akizawa T, Kinugasa E, Nakayama F, Kitaoka T, Koshikawa S: Clinical benefits of nafamostat mesilate as an anticoagulant for high bleeding risk hemodialysis. *Artif Organs* 14:209-206, 1991
- 15) Kim HC, Han SY, Kim HK, Cho WY, Sung SA, Park SK, Chang JW: A multi-center phase III clinical trial to assess the influence to bleeding and anticoagulant effect of nafamostat mesilate (futhan) in hemodialysis patients with high bleeding-risk. *Korean J Nephrol* 23:920-926, 2004
- 16) Akizawa T, Kitaoka T, Sato M, Koshikawa S, Hirasawa Y, Kazama M, Mimura N, Ota K: Comparative clinical trial of regional anticoagulation for hemodialysis. *ASAI O Trans* 34:176-178, 1988
- 17) Maruyama H, Miyakawa Y, Gejyo F, Arakawa M: Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron* 74:468-469, 1996
- 18) Muto S, Imai M, Asano Y: Mechanisms of Hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *Gen Pharmacol* 26:1627-1632, 1995
- 20) Okada H, Suzuki H, Deguchi N, Saruta T: Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a proteinase inhibitor, nafamostat mesilate. *Nephrol Dial Transplant* 7:980, 1992