

◆血栓止血の臨床—研修医のために III◆

### 3. ヘパリン類の適正使用

Proper use of heparin and heparinoid

辻 肇\*

Hajime TSUJI\*

**Key words:** heparin, low molecular weight heparin, heparinoid

#### ◆ Point ◆

- ①ヘパリンの使用に際しては、効能・効果、原則禁忌、慎重投与に関する十分な検討を行う。
- ②ヘパリンの投与方法として、静脈内点滴注射法、静脈内間歇注射法、皮下注射法、筋肉内注射法が知られ、病態に応じて選択する。
- ③低分子ヘパリンは、DICの治療、血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止に用いられる。
- ④ヘパリン類製剤（ダナパロイドナトリウム）は、DICの治療に使用される。

#### 1. はじめに

近年、ヘパリンに類似の薬理作用を示すヘパリン類やヘパリン構造を基本骨格とする合成ヘパリンが開発されているが、本稿では本邦において効能・効果が承認され、汎用されているヘパリンおよび低分子ヘパリンの適正使用を中心に概説する。

#### 2. ヘパリン<sup>1)</sup>

ヘパリンは、分子量3,000~35,000（平均分子量；12,000）の酸性ムコ多糖類の不均一な混成物であり、アンチトロンビン（AT；

antithrombin）を介して抗凝固作用を示す。ATは、トロンピン、活性化第X因子などのセリンプロテアーゼと1:1の複合体を形成し、それらの作用を緩徐に阻害する。ヘパリンがATに結合すると、速やかにヘパリン・AT・プロテアーゼ複合体が形成され、その作用が即時に阻害される。

ヘパリンの効能・効果として、①血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など）の治療及び予防、②播種性血管内血液凝固症（DIC；disseminated intravascular coagulation）の治療、③血液透析・人口心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、

\*京都府立医科大学 輸血・細胞医療部〔〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上がる梶井町465〕  
Blood Transfusion and Cell Therapy, Kyoto Prefectural University of Medicine〔465 Kawaramachi Kajii-cho, Kamikyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan〕  
Tel: 075-251-5891 Fax: 075-251-5889 e-mail: tsuji@koto.kpu-m.ac.jp

④血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止, ⑤輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止が挙げられる。一方, ①出血している患者: 血小板減少性紫斑病, 血管障害による出血傾向, 血友病その他の血液凝固異常 (DIC を除く), 月経期間中, 手術時, 消化管潰瘍, 尿路出血, 咯血, 流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦, 頭蓋内出血の疑いのある患者など [出血を助長することがあり, ときには致命的になるおそれがある], ②出血する可能性のある患者: 内臓腫瘍, 消化管の憩室炎, 大腸炎, 重急性細菌性心内膜炎, 重症高血圧症, 重症糖尿病の患者など [血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある], ③重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やATの産生が低下していることがあるので, 本剤の作用が変動 (増強または減弱) するおそれがある], ④重篤な腎障害のある患者 [排泄が障害され, 薬剤の作用が持続するおそれがある], ⑤中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり, ときには致命的になることがある], ⑥本剤に対し過敏症の既往歴のある患者, ⑦ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: heparin-induced thrombocytopenia) の既往歴のある患者 [HITが発現しやすいと考えられる] には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与されるべきである。

ヘパリンの投与方法として, 静脈内点滴注射法, 静脈内間歇注射法, 皮下注射法, 筋肉内注射法が知られ, 病態に応じて選択する。静脈内点滴注射法には, ①当初から維持量 (10,000~20,000 単位/日) を持続投与する方法, ②初期に急速飽和量 (50 単位/kg) を投与し, その後維持量を持続投与する方法がある。静脈内間歇注射法では, 1回 5,000~10,000 単位のヘパリンを, 4~8 時間ごとに投与する。注射開始3時間後から, 2~4 時間ごとに活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定し, 投与前の1.5~2.0 倍になるように投与量を調整する。皮下注射法 (皮下注射用の高濃度のヘパリン

ンを使用) では, 初回に 15,000~20,000 単位, 続いて維持量として1回 10,000~15,000 単位を1日2回, 12時間間隔で投与する。手術又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には, 5,000 単位を12時間ごとに注射する。筋肉内投与法は筋肉内血腫を生じることがあり, 避けられることが多い。

ヘパリン投与期間は, 病状が安定するまで比較的長期間用いられることが多かったが, 早期から経口抗凝固薬に変更してもその効果に差がないこと, 入院期間を短縮するという社会的ならびに経済的な背景を踏まえ, 投与期間は7~10日とし, その投与期間の後半に経口抗凝固薬を併用し, 以降は経口抗凝固薬単独に移行する指針も提唱されている。

ヘパリンの抗凝固効果が十分に認められず, APTTを1.5倍に延長するために35,000 単位/日以上ヘパリンを要する病態は, 「ヘパリン抵抗性」として知られる。この原因として, 血漿ATレベルの低下, 急性相反応蛋白質 (CRP) やヒスチジンリッチグリコプロテイン, 血小板第4因子などの血漿蛋白, テトラサイクリン, 抗ヒスタミン剤, ジギタリス, ニコチン酸などの薬剤によるヘパリン作用の中和が考えられる。ATレベルの低下した病態では, ATの補充が必要となる。

出血性副作用はヘパリン療法の約20% (2~30%) に認められる。出血は, 脳出血, 消化管出血, 肺出血, 硬膜外血腫, 後腹膜血腫, 腹腔内出血, 術後出血, 刺入部出血など様々な出血症状が認められる。異常が認められた場合には, ヘパリンを減量または中断し, 適切な処置を行う。急速にヘパリンの効果を抑制する必要がある場合には, プロタミン硫酸塩の静脈内投与を行う。プロタミンは, 低分子量の強塩基性蛋白であり, AT・ヘパリン複合体からヘパリンを解離して, プロタミン・ヘパリン複合体を形成し, 抗ヘパリン作用を発揮する。1,000 単位のヘパリンを中和するためには, 10~15 mg のプロタミンが必要とされる。50 mg を投与総量の

上限として、APTTの測定により血液凝固能の改善程度を評価しながら、血圧降下やショックなどの副作用に注意して慎重に投与する。プロタミン中和後のAPTTの再延長は、「ヘパリンの反跳現象」として知られる。プロタミン・ヘパリン複合体は網内系において処理されるが、網内系に取り込まれる前に血中の蛋白分解酵素によりプロタミンが分解されて、ヘパリンが複合体から遊離するためと説明される。

**HIT**は、ヘパリン療法の0.5%に認められ、臨床像より軽症および重症HITが区別される。軽症HITは、ヘパリン投与後1週間頃に出現する。出血症状や血栓形成傾向は認められず、ヘパリンの中断により2~3日で投与前の血小板数まで回復する。一方、重症HITは、著明な血小板減少と広範囲な血小板を主体とする白色血栓形成を特徴とし、脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症などを発症することがある。血小板・ヘパリン複合体に対する自己抗体が産生され、ヘパリン存在下において血小板上のFcレセプターに本抗体が結合して、血小板の活性化、血管内皮細胞傷害を引き起こし、血栓形成に向かわせると考えられる。抗血栓療法の継続が必要な場合には、アルガトロバンなどの抗トロンビン薬、プロスタサイクリン製剤、あるいはワルファリンなどが使用され、良好な経過を示した例が報告される。低分子ヘパリンは、ヘパリンと交差免疫反応を示すため、代替薬剤として有用ではない。ヘパリン療法においては、このような重篤な血小板減少症を合併する可能性があるため、血小板数の推移を注意深く観察し、早期発見に努めることが必要である。

### 3. 低分子ヘパリン<sup>2)</sup>

低分子ヘパリンは、ヘパリンを酵素あるいは化学処理した後、ゲルろ過して得られる分子量1,000~10,000(平均分子量;4,000~5,000)の分画である。低分子ヘパリンは、Xaに対しては阻害作用を示すが、トロンビンに対する阻害

作用は軽微で、抗Xa:抗トロンビン活性比が高く、出血助長作用が弱いと報告される。

低分子ヘパリンの適応として、①DICの治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止が承認されている。一方、①高度な出血症状を有する患者(DICを除く)[症状が悪化するおそれがある]、②HITの既往歴のある患者[HITがより発現しやすいと考えられる]、③本剤に過敏症又は過敏症の既往歴のある患者、④重篤な肝障害又は既往歴のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある]に投与してはならない。DICの治療においては、通常、成人にはダルテパリンナトリウムの場合、1日量75国際単位/kgが24時間かけて静脈内に持続的に投与される。

### 4. ヘパリン類製剤

ダナパロイドナトリウムは、低分子量(平均分子量6,000)のヘパラン硫酸を主成分とし、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸を含むブタ小腸粘膜由来のヘパリン類製剤(ヘパリノイド;ヘパリン類似物質)である。ヘパラン硫酸およびデルマトン硫酸は、それぞれATおよびヘパリンコファクターIIに対して親和性を有し、それらを介して抗凝固活性を発揮する。ダナパロイドナトリウムの抗Xa/抗トロンビン活性比は、ヘパリンの1に対して約22以上であり、抗Xa活性が抗凝固活性の主体と考えられる。ダナパロイドナトリウムの血漿中半減期は約25時間であり、1日1~2回の投与で効果が得られると考えられる。

DICのみが適応疾患として承認されている<sup>3)</sup>。①出血している患者、②血液透析が必要な患者、③重篤な肝障害のある患者、④本剤または重硫酸塩に対して過敏症のある患者、⑤出血する可能性が高い患者、⑥HITの既往のある患者でヘパリン抗体との交差反応性のある患者には、投与しないことを原則とする。通常、成人にはダナパロイドナトリウムは1回1,250抗第Xa因子活性単位を12時間ごとに静脈内注射

し (1日量 2,500 抗第 Xa 因子活性単位), 症状により適宜増減される。血清クレアチニン値が 2 mg/dl 以上では, 排泄遅延による出血を起こす恐れがあるため, 検査値を参考に慎重に投与されるべきである。

## 文 献

- 1) Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R : Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* **114** : 489-510, 1998.
- 2) Rosenberg RD : Biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparin. *Semin Hematol* **34** : 2-8, 1997.
- 3) 辻 肇, 中川 克, 中川雅夫ほか : DIC に対するダナパロイドナトリウムの治療効果. *薬理と治療* **23** : 129-142, 1995