

重症下痢の遷延、吸収不全症候群などのVK吸収能の低下、VK還元サイクルの障害などがVK欠乏をきたし、これらの複合的な病態も多い。完全静脈栄養法の普及、抗菌範囲の広い抗生物質の多用、人工弁置換術後などのワルファリン服用患者の増加など、医療の進歩に伴ってVK欠乏症は増加する傾向にある。ただし、肝硬変等の肝細胞障害による凝固障害には、VK製剤を補給しても無効である。一方、VKの胎盤移行性が低い、母乳中のVK含量が少ない、腸内細菌叢が未熟で内因性の供給が十分に期待できない、吸収能力も肝臓での凝固因子産生能力も低いなどにより、特に新生児・幼若乳児はVKが欠乏しやすい。出生後7日頃までに発症する新生児VK欠乏性出血症は、紫斑や消化管出血などが多く、頭蓋内出血はまれである。一方、出生後7日以降に発症する特発性乳児VK欠乏性出血症では、頭蓋内出血の頻度が高く、過半数が死亡するか後遺症を残すなど予後も悪い。我が国では出生時のVK予防投与の普及により、新生児の頭蓋内出血の頻度は激減している。

1.3 VK欠乏症の検査所見

スクリーニング検査として、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、ヘパプラスチンテスト (HPT)、ト

ンボテスト (TTO) が延長し、各凝固因子の測定では、第II、VII、IX、X因子活性が低下する。PIVKA-II (γ -カルボキシ基を持たない不活性化プロトロンビン分子)の増加は、凝固因子活性の低下がVK欠乏によるものかを鑑別する上でも有用である。VK静注後、検査所見は速やかに改善するので、VKの静注は治療的診断法としても有用で、改善がみられない場合、他の原因を検索する必要がある。血中VKの測定は感度や測定の煩雑さから一般的ではない。

1.4 VK製剤の投与方法 (表1)

ビタミンK製剤には、K1 (フィトナジオン) 製剤とK2 (メナテトレノン) 製剤がある。出血傾向が軽微で、腸管からの吸収障害がない症例に対してはVK製剤の経口投与で充分であるが、腸管からの吸収障害や重篤な出血に対しては、VK製剤の静注が必要である。臨床病態からあきらかにVK欠乏による著しい止血異常と考えられる場合は、採血後凝固検査の結果を待つことなく、成人では10~20mg、新生児・幼若乳児では体重に応じて0.5~1.0mg/kgのVK製剤を静注する。VK欠乏性出血症の新生児へのVK製剤静注後の検討³⁾では、VK依存性の各凝固因子は速やかに回復をみている。血管確保が難しい場合には、筋注は局所に血腫を作るおそれがあるので皮下に注

表1 ビタミンK補充療法の実際 (文献1より一部改変して引用)

●新生児、乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与

出生直後、生後1週間、生後1カ月の3回、ビタミンK2シロップ (ケイツー®) 1ml (2mg) を経口投与

●ビタミンK経口投与

フィトナジオン (ケーワン® 5mg錠: 10,20mgカプセル、カチーフN®: 5,10mg錠) 1回10~20mgを2回/1日内服またはメナテトレノン (ケイツー®: 5mgカプセル) 1回10mgを2回/1日内服

●ビタミンK静注

メナテトレノン (ケイツーN® 静注用: 10mg/2ml) 10~20mgを1回静注。必要に応じて以後、週1~2回静注

●ワルファリン投与中の出血性合併症の救急処置

ワルファリンを中止し、ビタミンKを投与

早急な是正には、新鮮凍結血漿 (FFP) または乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤 500~1000単位投与 (是正効果は優れているが保険適応外)

射する。追加投与は、リスクファクターの強さや凝固検査の推移をみて決める。VK 欠乏をひき起こす病態が続いている場合には静脈内投与を週1~2回継続する場合もあるが、投与されたVKは肝組織などにストックされるので通常は週に1回程度で充分である。また、頭蓋内出血や大量の消化管出血などの緊急を要する場合には新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注する。また、前述のように、特発性乳児 VK 欠乏性出血症は、頭蓋内出血の頻度が高いが、新生児期からの VK の補給により、その大部分の発生が防ぎうるものと考えられ、表1に示すような VK の予防投与が重要となる。

2. 硫酸プロタミン

2.1 硫酸プロタミンの作用機序

硫酸プロタミンは、低分子量の強塩基性蛋白であり、アンチトロンビン (AT) と拮抗しプロタミン・ヘパリン複合体を形成することで、ヘパリンの抗凝固作用を中和する。ヘパリンによる抗凝固療法中の患者の観血的処置時、ヘパリン過量投与時、血液透析・人工心肺・選択的脳血流冷却法等の血液体外循環後などに、硫酸プロタミンはヘパ

リン中和に用いる。アレルギー素因、プロタミン感作の可能性のあるプロタミン含有インスリン製剤や本剤投与歴などのある患者には、慎重に投与する。

2.2 硫酸プロタミンの投与方法

未分画ヘパリンは血中半減期が1時間と短いため、投与中止後4~6時間経過すればヘパリンの効果は消失し、プロタミンによる中和は必要ない。急速に中和が必要な場合は、通常、ヘパリン1000単位に対して、プロタミン硫酸塩として10~15mgを投与する。投与速度や投与量による徐脈、呼吸困難、アナフィラキシーショックなどの副作用に加え、プロタミンの過量投与はそれ自体が抗凝固作用を持つので⁴⁾、ヘパリン中和量を超えて過量に投与しないように注意を要する。50mgを投与総量の上限としてAPTTなどを測定して血液凝固能の改善程度を評価しながら、血圧低下などの副作用にも注意してゆっくり静脈内投与する。精密なプロタミン投与量のモニタリング方法として、活性凝固時間 (activated clotting time: ACT) とヘパリナーゼを用いてヘパリンを分解したACT (heparinase ACT: H-ACT)

表2 ヘパリン/抗Xa製剤の出血性副作用への対応

	未分画ヘパリン	エノキサパリン	フォンダパリヌクス
		低分子ヘパリン	合成Xa選択的阻害薬
分子量	約15000	約4500	1728
抗Xa: 抗IIa活性比	1:1	4:1	7400:1
半減期	~1時間	3~7時間	14~17時間
中和剤	硫酸プロタミン	硫酸プロタミンで 最大60%中和	なし
出血時の対応	<ul style="list-style-type: none"> ● プロタミン 1.0~1.5mg/本剤 100IU ● <u>ヘパリン中止後2~4時間以上</u>: 中和不要 	エノキサパリン投与後の時間により <ul style="list-style-type: none"> ● 8時間以内: プロタミン 1mg/本剤 100IU ● 8~12時間以内: プロタミン 0.5mg/本剤 100IU ● 12時間以上: 中和不要 ● <u>追加投与</u>: プロタミン 0.5mg/本剤 100IUの割合で投与 	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の投与中止 ● 外科的止血, 新鮮凍結血漿 (FFP) または血漿交換 (PE) ● 遺伝子組み換え活性化第VII因子製剤 (保険適応はない)

を同時に測定し、その差からヘパリンの残存機能を推測する方法も報告⁵⁾されている。プロタミンを少量ずつ投与していき、ACTとH-ACTの差がなくなった時点でヘパリン中和を完了する。

2.3 反跳性出血について

血液透析、人工心肺による血液体外循環終了時にヘパリンをプロタミンで中和する場合、**反跳性の出血**があらわれることがある。プロタミン・ヘパリン複合体は網内系に取り込まれて処理されるが、その前に血液中の蛋白分解酵素によってプロタミンが分解され、ヘパリンが複合体から遊離するためと説明されている⁶⁾。硫酸プロタミンを少量追加することにより防ぐことが可能である。

2.4 低分子ヘパリン、抗Xa薬に対するプロタミンの中和効果 (表2)

低分子ヘパリンであるダルテパリンナトリウム(商品名フラグミン)は、平均分子量は5000前後、半減期は1.5~1.9時間で、糖鎖を小さくすることで、未分画ヘパリンの抗トロンビン(IIa)作用を減弱し、活性化凝固第X因子(Xa)への選択性を高め(抗Xa/抗IIa:1.5~4/1)、出血助長作用は少ない。プロタミンによる中和作用はヘパリン製剤の分子量に依存するため部分的となる。最近、静脈血栓塞栓症に対して、エノキサパリン(商品名クレキサ)とフォンダパリヌクス(商品名アリクストラ)という2つの抗凝固薬が認可された。エノキサパリンは未分画ヘパリンを酵素や化学的処理で低分子化した「低分子ヘパリン」で、フォンダパリヌクスはATと結合してXaを選択的に阻害する「**合成選択的Xa阻害薬**」で、

両者とも抗Xa/抗IIa活性比はさらに高い。XaだけでなくIIaに対しても直接阻害作用を有する未分画ヘパリンに比べ、2剤とも生理的な止血には影響が少ないと考えられている。血中半減期は、エノキサパリンは3~7時間、フォンダパリヌクスは14~17時間と長く、皮下注での吸収率も91%、100%と優れている。投薬はそれぞれ1日2回、1日1回の皮下投与で済むため、整形外科手術などの静脈血栓塞栓症予防薬として期待されている。しかし、薬剤投与中に大出血をきたした場合、半減期が長いことから止血異常も持続する恐れもある。脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺などの場合、血腫によって神経が圧迫されて麻痺が起こるなどの危険がある。モニタリングの指標がない上、硫酸プロタミンによる中和効果は、エノキサパリンは最大で60%で、フォンダパリヌクスには認められない。重篤な出血に対して、一般的な止血剤や新鮮凍結血漿(FFP)などの投与が行われるが、遺伝子組み換え活性化第VII因子製剤も有効な可能性がある。

文献

- 1) 加藤淳: ビタミンK欠乏症. 専門医のための薬物療法Q&A(血液), 東京, 中外医学社, 2007, 369-372.
- 2) 森田隆司: ビタミンK epoxide reductaseとビタミンK依存性炭酸固定反応, 別冊医学の歩み(血液疾患), 東京, 医歯薬出版株式会社, 2005, 154-157.
- 3) 白幡聡: ビタミンKとワルファリン, 図説血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために, 東京, 中外医学社, 2005, 664-672.
- 4) Gibbs NM, et al.: The effect of excess protamine on thrombelastography in vitro. *Anaesth Intensive Care* **34**: 579-585, 2006.
- 5) 北口勝康, 古家仁: 抗凝固療法と麻酔. 臨床ワークブック **11** (1): 26-30, 2007.
- 6) 辻肇: ヘパリン類の適正使用. 血栓止血誌 **19** (2): 187-190, 2008.