

血液浄化療法に用いられる抗凝固薬の種類

立原 敬一、石田 等、大塚 徹、諏訪 邦夫

(帝京短期大学 専攻科 臨床工学専攻)

List of Anticoagulants Used in Blood Purification Therapy

Keiichi Tachihara, Ishida Hitoshi, Touru Otsuka, Kunio Suwa.

Teikyo Junior College Department of Clinical Engineering

英文要旨

We reviewed the blood anticoagulation method applied for blood purification therapy using extracorporeal circulation method.

Four methods have been established as anticoagulant agents, namely unfractionated heparin, low molecular weight heparin, nafamostat mesilate, and argatroban hydrate. We outlined the mechanism of each of these four methods. We also described a general dosage regimen in the extracorporeal circulation.

Recent blood purification therapy makes use of materials and of purification technique in various methods in order to cope with all kinds of diseases.

In addition, the clinical engineers must offer their technique with clear understanding of medical instrumentation and of patient condition in order to achieve optimum response.

和文要旨

体外循環法を用いた血液浄化療法に用いられる血液抗凝固法についてまとめた。

現在用いられている抗凝固薬（4種類：1. 未分画ヘパリン、2. 低分子ヘパリン、3. メシル酸ナファモスタット、4. アルガトロバン）を紹介し、各薬剤の作用機序について概説する。そのうえで体外循環時の一般的な投与管理方法について記述する。

近年の血液浄化療法は、多様な疾患に対応すべく使用材料や浄化技法も多種多様化している。加えて出血合併症の高リスク症例も増えているため、臨床工学技士は適切な対応をするために、医用工学および患者病態について十分理解した上で技術提供を行わなければならない。

はじめに

血液浄化療法は、血液透析療法（Hemodialysis：以下、HD）に代表される治療法で、本邦では増加の一途を辿っている¹⁾。本治療法は、体外循環を用いる治療法であるため、血液は治療時に体外へ導出され、血液回路やダイヤライザなどの人工的異物と接触することとなる。その結果、血液の凝固作用が亢進するため、治療を行う際には血液に対する抗凝固処置が必要不可欠となる。

医学史的に最も古い抗凝固法は、血液中の繊維素を除去して血液凝固を防ぐ脱繊維素血を用いる方法であったが、体外循環法が開発された黎明期においては、「ヒル（蛭）」から抽出したヒルジン（hirudin）を用いるようになっている。このヒルジンは、現在でも欧米において一部の抗凝固療法薬として用いられている。その後、1915年にヘパリン（heparin）が発見され、

体外循環中の安定した血液抗凝固療法が可能となり血液浄化療法の発展への基礎となった。

ヘパリンは現在においても血液浄化療法における抗凝固薬の中心となっているが、副作用を避ける目的から近年用いられるようになった抗凝固薬と区別する意味で、未分画ヘパリン：unfractionated heparin（以下、UFH）と称されている。

UFHとは異なる作用機序を持ち、近年血液浄化療法の抗凝固薬として上市された製剤には、低分子ヘパリン：low molecular weight heparin（以下LMWH）、メシル酸ナファモスタット：nafamostat mesilate（以下、NM）、アルガトロバン：Argatroban Hydrate（以下、AH）がある。

現在の血液浄化療法の特徴

近年の血液浄化療法の特徴は、対象症例の多様化にある。ひとつには、血液浄化療法の技術的進歩が、HD

のみならず自己免疫疾患や肝不全を対象とするアフェレーシス：Apheresis療法の適応疾患を増やし、高度な体外循環管理を必要とする症例が増加している点²⁾であり、ふたつ目は出血合併症、術後症例など合併症を有する症例の増加が挙げられる。

これらの症例は、体外循環に伴う血液抗凝固法に対する高リスク症例と考えられ、生体への抗凝固作用を抑えつつ体外循環回路内での抗凝固作用は維持するという相反する体外循環管理を実現しなければならない。

また、医工学技術の進歩により、血液浄化療法に用いるダイアライザやフィルタの膜素材にも多種多様なものが用いられてきている。特に合成高分子系膜の種類は多く、種々の特性を有するが、中でも、ポリアクリロニトリル膜（以下、PAN膜）、ポリメチルメタクリレート膜（以下、PMMA膜）は、特定の抗凝固薬に対し吸着作用を有することが知られており、抗凝固薬の使用には注意が必要となる。

血液凝固機序

血液浄化療法では血液が体外循環回路と接触することにより、内因系凝固と外因系凝固による血液凝固促進作用が生じる。（図1）

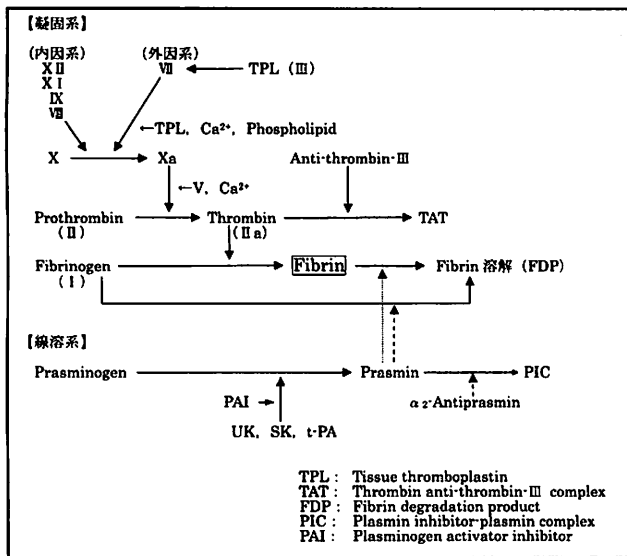


図1 凝固線溶系カスケード

内因系凝固では、血液が体外循環回路などの異物と接触すると、まず血液中の第XII因子を活性化させ、この第XII因子が次に第XI因子を活性化、次に第XI因子が第IX因子を活性化させるという具合に連鎖反応を起こし、トロンボプラスチン（第III因子）を形成する。このような流れを血液凝固カスケードと呼び、ここまでの流れを血液凝固カスケードと呼び、ここまでの流れを血液凝固機序の第1相となる。凝固機序の第2相では形成されたトロンボプラスチン（第III因子）が、プロトロンビン（第II因子）をトロンビンにし、このト

ロンビンがフィブリノーゲン（第I因子）に作用して最終的なフィブリン形成に至る^{3) 4)}。

外因系凝固も第2相のフィブリン形成機序は同じであるが、第1相機序が異なり、組織因子が直接第VII因子を活性化させ、次いで第V因子、次に第X因子が活性化され、トロンボプラスチン（第III因子）を形成し、第2相機序に引き継がれる^{3) 4)}。

抗凝固法で用いられる薬剤は、これらの機序を抑制することで抗凝固作用を発揮している。

血液浄化療法に用いる抗凝固薬の種類

体外循環を用いた血液浄化療法用の抗凝固薬として使用が認められている薬剤の概要をまとめる。（表1）

	UFH	LMWH	MN	AH
分子量	3,000~25,000	3,000~6,000	539	530
阻害部位	Thrombin, Xa, XIa, XIIa	Xa	Thrombin, Xa, XIIa, 血小板	Thrombin
T1/2	60~120min	180~240min	5~8min	30~40min

表1 本邦における抗凝固薬

1) 未分画ヘパリン：UFH

UFHは、分子量は約3,000~25,000の硫酸多糖類である。体外循環を伴う血液浄化療法において最も基本的な抗凝固薬となっている。作用機序としては凝固因子のXaとIIa（トロンビン）の両方と結合し、アンチトロンビンIII（ATIII）を活性化させることにより抗凝固作用を発揮し、半減期は45分から60分である。

2) 低分子ヘパリン：LMWH

LMWHは、ヘパリンを分画して分子量3,000から8,000の低分子量分子から構成されたヘパリンである。UFHと同様にATIIIを介した抗凝固の作用機序を持つが、同じATIIIを介しながらもIIa（トロンビン）に対する作用は弱く、一方、Xaに対する阻害作用が強い。生体内における凝固時間の延長は抗IIa作用に依存し、体外循環における凝血抑制は抗Xa作用に依存することから、UFHは体外循環回路内での抗凝固作用を強く保ちつつ、生体内における凝固時間の延長は軽度で抑えることが可能である。

3) メシル酸ナファモスタット：NM

NMは分子量が約539の蛋白分解酵素阻害薬である。血液凝固のカスケードが一連の酵素反応によって成立していることから、凝固系各酵素の作用を抑制することで凝固の進行を抑制する薬剤である。また、NMは半減期が約8分と短いため、抗凝固作用を体外循環の回路内にはほぼ限局させることが可能である。

また、NMはUFHでは活性化してしまう血小板凝集も抑制する。

4) アルガトロバン：AH

AHは分子量が約530の合成抗トロンビン薬である。選択的にトロンビンと結合し抗トロンビン作用を発揮するため、UFHやLMWHとは異なりアンチトロンビンⅢ（以下、ATⅢ）を介さず抗凝固作用を得ることが可能である。そのため現在、ATⅢ欠乏症症例に対し保険適応となっている。一方で半減期が30～40分と長いため、出血性合併症の危険性が高い症例での使用には注意が必要である。

血液浄化療法における使用方法の実際

体外循環を用いて血液浄化療法を実施する際の抗凝固薬の投与量は、基本的に体外循環開始時に投与される初回投与分（initial dose）と持続投与分（continuous dose）で調整される。これは、初回投与によって速やかに抗凝固薬の体内濃度を上げることで体外循環開始時より十分な抗凝固効果を得つつ、その後の持続投与によって適切な体内濃度を維持するためである。その投与バランスは、用いる抗凝固薬の半減期や分子量によって調整されるが、対象症例ごとの病態に応じた微調整を必要とする⁵⁾。

以下に基本的な使用方法と管理法についてまとめる。（図2）（表2）

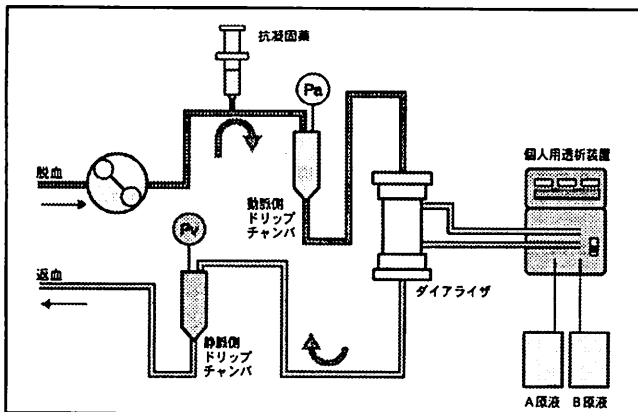


図2 血液浄化療法（HD）体外循環回路図⁶⁾

秋葉隆 峰島三千男：血液浄化療法。南江堂：P104より改変引用

	UFH	LMWH	MN	AH
モニタリング	ACT APTT	全血 Xa 凝固時間 (抗 Xa 活性)	ACT (セライト)	APTT
投与方法	初回 one shot 維持 Continuous	初回 one shot 維持 Continuous ※場合によって 初回投与のみ	初回 none 維持 Continuous ※場合によって V 側追加投与	初回 one shot 維持 Continuous
初回投与量	20～50IU/kg	10～20IU/kg	なし (Priming 内)	0.2mg/kg
維持投与量	10～25IU/kg/hr	5～10IU/kg/hr	0.1～1.0mg/kg/hr	0.1～1.0mg/kg/hr

表2 抗凝固薬の使用法

1) 未分画ヘパリン：UFH

体外循環開始時に初回投与分として20～50 IU/kg で約1000～2000 IU を体外循環回路内に投与する。持続分としては、1時間当たり10～25 IU/kg で約500～1500 IU/hr を投与する。しかしながら至適投与量には個人差が大きいため、薬効モニタリングとして血液活性化凝固時間：activated coagulation time（以下、ACT）または、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、APTT）を用い、ACTが150～200sec程度となるよう投与量を調整している。加えて体外循環終了時の回路内残血の状態を確認し、次回以降の継続治療時に適宜調整を行う。

UFHは出血助長作用が強いため、周術期、出血性病変合併症例では特に注意を払わなければならない。

2) 低分子ヘパリン：LMWH

血中半減期が180～240minと長いため、初回投与と持続投与を組み合わせた投与方法（以下、持続投与方法）と、初回投与のみで体外循環中の抗凝固効果を維持する投与方法（以下、単回投与方法）が選択可能である。

持続投与方法としては、体外循環開始時の初回分として15～20 IU/Kgを投与し、持続分として1時間当たり6～10 IU/kgを投与する。

単回投与方法の場合は、体外循環開始時に7～13 IU/Kgに対し血液浄化療法に必要な体外循環予定時間を掛けた量を投与し、その後の持続投与は一切行わず体外循環終了させる。

抗凝固能のモニタリングとしては、全血Xa凝固時間が望ましいが、測定結果が出るまで時間が掛かるため即時性のある調整は出来ず、現実的には体外循環終了時の回路内残血の状態を確認し、次回以降の継続治療時に適宜調整を行っている。

出血助長作用は軽度なので出血性合併症の危険性の高い症例に適している。

3) メシル酸ナファモスタット：NM

NMでは初回投与は行わないが、体外循環回路のプライミング用生理食塩水に20mg/500mlのNMを用いて充填を行い、体外循環を開始する。持続投与分としては1時間当たり0.1～1.0 mg/kg で約20～40mgの投与を行う。

血中半減期が5～8 minと短いため抗凝固作用は体外循環回路内が主となる。そのため、症例によってはダイライザの下流にある静脈チャンバ内で血液凝固を生じてしまう場合があり、その場合は、通常の投与ラインに加えて静脈チャンバ内へ分割投与を行う場合もある。

薬効モニタリングには、UFHと同様にACTが用いられるが、凝固活性剤として一般的なカオリンを用いるとNMがカオリンに吸着されてしまうため、凝固活性剤にセライトを用いてACTを測定する。

この薬剤は陽性荷電物質のため、PAN膜などの陰性荷電膜に吸着されてしまい、有効血中濃度が低下するため注意が必要である。

4) アルガトロバン：AH

AHは体外循環の開始時に初回分として0.2mg/Kgで約10mgを投与し、体外循環中の持続分として1時間当たり0.1~1.0mg/Kgの約5~40mg/hrを投与している。

薬効モニタリングにはAPTTを用い、この値が60sec以上となるよう調整する。

AHはATⅢを介さないで抗凝固作用を得るため、ATⅢ欠乏症に対しても使用が可能であるが、半減期が30~40minと長く、出血助長作用が抑えられている訳ではないため、出血合併症が懸念される症例では注意が必要である。

考 察

各抗凝固薬の特徴をまとめる。(表3)

	UFH	LMWH	MN	AH
利点	安価	UFHより出血助長作用少	半減期短い(体外循環回路内に滞留した抗凝固作用)	ATⅢを介さない作用機序
欠点	出血助長作用 陽性荷電膜吸着 血小板活性化 血小板減少症誘発	モニタリング困難 高価	陰性荷電膜吸着 高K血症誘発 アレルギー反応 高価	出血助長作用
適応	出血性合併症の少ない症例	出血性合併症	出血性合併症 ブラジキニン過敏症	血小板減少症 ATⅢ欠乏症
禁忌 使用注意	ATⅢ欠乏症 術後		アレルギー既往	出血性合併症 術後

表3 抗凝固薬の特徴と適応

体外循環法はそれ自体が侵襲性の高いものであるので、血液浄化療法を実施する際には、対象とする症例に適した抗凝固薬を選択し出血性合併症の発生を防ぐことが重要となる。

また、近年のHD以外の血液浄化療法である、血液濾過療法(以下、HF)、血漿交換療法(以下、PE)、血液吸着療法(以下、DHP)、持続緩徐療法などの特殊な症例の増加は、用いている体外循環療法の技術技法への理解が必要である。持続緩徐療法では、数日間連続した治療を実施する場合があります、生体は抗凝固作用の効いた状態に長時間置かれる。そのため、出血性合併症の危険性はさらに高まる。

特殊な抗凝固法の一例としては、旭メディカルのセ

ルソーバEXを用いた白血球除去療法があげられる。この治療法はDHPにて行われるが、体外循環血流量が30~50ml/minと低流量であることに加え、吸着カラム内の極細繊維不織布に白血球細胞を吸着するリガンド(ポリエチレンテレフタレート)を付着させ、そこに血液を通過させるため吸着カラム内で血液が凝集しやすい構造となっている。そのため、単にNMを回路内に注入するのではなく、NM50mgを500mlの生理食塩水に溶解し、それを吸着カラムの手前で血液と混和させ、カラム内へ流入する血液を希釈しつつ不織布内血液凝固を防ぐ手法を用いている。

さらに血液浄化療法に用いる合成高分子膜の開発は、膜の生体適合性を上げ、HF、PE、持続緩徐療法などの治療の幅を広げたが、使用する膜素材そのものが持つ材料工学特性を考慮して体外循環管理を行う必要性を生じさせた。抗凝固法の観点で述べると、特に膜の荷電性と物質吸着能が重要となる。PAN膜においては、膜の陰性荷電が強いため、陽性荷電物質であるNMを抗凝固薬として使用する際には注意が必要である。

結 語

臨床工学技士は、安全な血液浄化療法施行するため、抗凝固薬に対する理解を深めることに加え、症例ごとの背景に適した管理を心掛けることが重要である

<参考文献>

1. 椿原美治：わが国の慢性透析療法の現況，(社)日本透析医学会統計調査委員会，p2-16，(2009)
2. 山路健：人工臓器 最近の進歩 アフェリシス，人工臓器，Vol.37，No.3，p171-174，(2008)
3. 大地陸男：生理学テキスト，p260-265，文光堂，東京，(2007)
4. 堀川宗之：エッセンシャル解剖・生理学，p40-43，秀潤社，東京，(2005)
5. 丸藤哲：救急集中治療における血小板・凝固線溶系モニタリングの実際，日救急医学会誌，Vol.20，No.3，p1-15，(2009)
6. 秋葉隆 峰島三千男：CE技術シリーズ 血液浄化療法，p104，南江堂，東京，(2005)