

# Plasmapheresis における抗凝固法

小林 力

昭和大学藤が丘病院

## 1. はじめに

血漿交換療法 (plasmapheresis: 以下 PP) における血漿分離は、膜分離と遠心分離に大別され、分離した血漿の処理方法により、単純血漿交換法 (plasma exchange: PE), 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis: DFPP), 血漿吸着 (plasma adsorption: PA), 冷却濾過 cryofiltration などに分けられる。これら PP を施行するには、他の血液浄化法と同様に抗凝固薬の使用が不可欠である。

従来から抗凝固薬にはヘパリンが広く使用されてきた。しかし、ヘパリンの使用に伴い凝固時間の延長、出血性合併症の増悪などがしばしば経験される。近年では、蛋白分解酵素阻害薬 (nafamostat mesilate: フサン) や低分子ヘパリンなども実用化され、新たな効果が期待されている。本稿では PP に用いられる各種抗凝固薬の特徴と、実際の抗凝固法について解説する。

## 2. 血液凝固のメカニズム

PP などの各種血液浄化療法には体外循環が必要である。血液が体外循環回路で異物と接触すると血中の第 X II 因子が活性化され、内因系凝固反応の進行が開始される。X II 因子を起点とした凝固反応は、キニン・カリクレイン、線溶系など体内の広範な酵素系の活性化をもたらすと同時に、最終的にはトロンビンによりフィブリノーゲンがフィブリンに転換され凝固が成立する (図 1)。

また血液凝固の一翼を任う血小板も体外循環回路の異物との接触で活性化し、血小板凝集塊を形成する。

キーワード: ヘパリン (heparin), 低分子ヘパリン (low molecular weight heparin), メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate), クエン酸ナトリウム (sodium citrate), ブラジキニン (bradykinin)。

この際血小板からも凝固因子が放出され、血液凝固は加速される。

## 3. 抗凝固薬

こうした体外循環回路内の血液凝固を阻害するのが抗凝固薬の機能で、現在使用されているのはヘパリン、低分子ヘパリン、メシル酸ナファモスタットの 3 種類である。一方、遠心分離法ではクエン酸ナトリウムが使用される。

### 3.1 ヘパリン

最も使用頻度の高い代表的な抗凝固薬である。

ヘパリンは哺乳動物の組織中に存在する分子量 4,000 から 20,000 dalton の、血液凝固を阻止する物質である。現在使用されている薬剤は、ブタの腸粘膜やウシの肺より抽出されたヘパリンで、動物の種類、臓器により、分子量や抗凝固活性は微妙に異なるため、統一された方法で抗凝固活性が定められている。ヘパリン自体の抗凝固作用は弱く、その抗凝固作用は内因性抗凝固物質であるアンチトロンビン III (AT-III) の活性化を介して発揮される。つまり AT-III を活性化することにより、トロンビン、活性化 X II 因子、IX 因子、X 因子を失活させ、フィブリノーゲンからフィブリンへの転換を阻害し、凝固系の進行を阻害する。

ヘパリンの作用は、凝固時間の延長として *in vitro* ではとらえられる。従って体外循環にヘパリンを用いた場合、凝固時間の延長が投与量の指標となる。通常凝固時間を、開始前の 2 倍程度に延長させる量が投与の目安とされる。凝固時間の測定法は、ガラスチューブに全血を注入し、凝固するまでの時間を測定する全血凝固時間 (Lee-White 法) が基本的測定法である。しかし正常値が約 10 分と長く、血液浄化療法中に凝固時間を約 2 倍延長することを目標とすると測定に長時間を要し、至適投与量を決定するうえで問題となる。そ

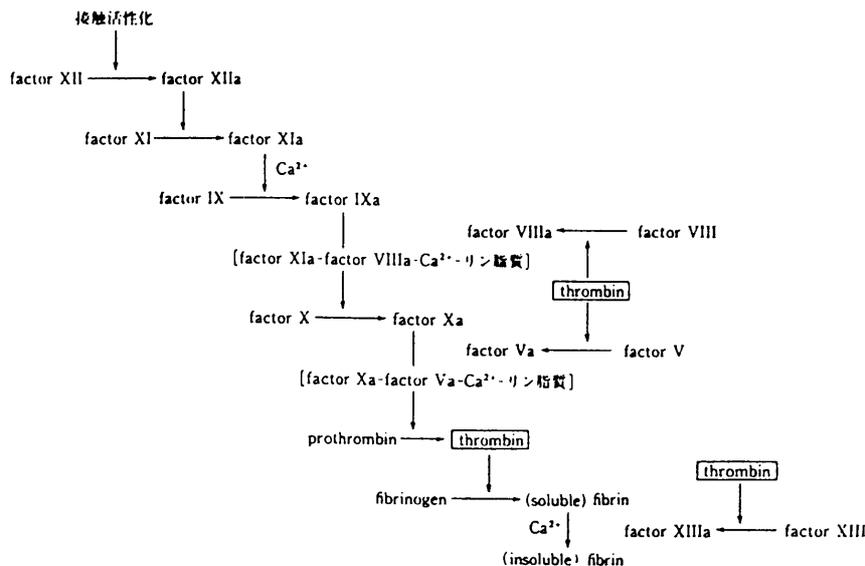


図1 内因性凝固機序

表1 ヘパリンの問題点

- I. 凝固時間の延長による出血の増悪
- II. アレルギー反応
- III. 陰イオン交換樹脂や陽イオン膜への吸着

ここでより短い時間で検査結果を知ることができる活性化全血凝固時間 (activated coagulation time: ACT) の用いられる事が多い。ACT としてはカオリン活性化凝固時間 (KCT), セライト活性化凝固時間 (CCT) などがある。

ヘパリンは高い抗凝固作用をもち、投与の簡便性や安全性から、各種血液浄化法の抗凝固薬として長期間広く使用されてきた。しかし血液浄化療法の進歩、多様化に伴い種々の問題点も指摘されている (表1)。

### 3.1.1 ヘパリンの問題点

ヘパリンは強力で安定した抗凝固作用を持つが作用は全身に及ぶ。また、半減期は約 60 分とされるが、血液浄化療法中安定した抗凝固作用を得るため一般には持続投与がなされる。ヘパリン投与中は体外循環回路のみならず全身の凝固時間も延長し、治療終了後も作用は残るため出血性合併症を有する症例や手術前後の患者では出血のリスクが増大する。また AT-III 欠乏症などの凝固異常症に対しては抗凝固作用が発揮されない場合もある。一方、ヘパリンは哺乳動物の臓器抽出物であるため、まれではあるがアレルギー反応を引き起こす例がある。またヘパリンは陰性荷電物質であるため positive charge の強い膜素材や吸着材に電氣的に結合し、除去される場合がある。

### 3.1.2 ヘパリンの投与方法

投与方法の実際は、血漿交換開始時に 1,000 から 2,000 U を体外循環回路の動脈側より投与し、以後 1 時間あたり 1,000 から 1,500 U を持続投与する。治療中の凝固時間の変動を考慮すると持続注入器を用いた持続投与が望ましい。

一方、3,000~5,000 U のヘパリンを加えた生理食塩液 500~1,000 ml をあらかじめ体外循環路に充填 (プライミング) して回路内をヘパリン化しておき、開始時の回路内投与を省略する方法も広く実施されている。

抗凝固法の意義は、体外循環回路の凝固を防止し、安全な治療を行う事に集約される。体外循環回路が凝血した時はもとより、残血などがみられた場合には、治療中の凝固時間の延長が適切であるかの確認が不可欠である。

## 4. 低分子ヘパリン (low molecular weight heparin: LMWH)

本剤はヘパリンを分画処理し、平均分子量 4,000~6,000 dalton と低分子化した薬剤で<sup>1)</sup>、基本構造はヘパリンと同様であるが、その作用は大きく異なる。

LMWH の特徴の第一は優れた抗血栓性を持つにもかかわらず、出血の危険性が少ない点である。通常ヘパリンは AT-III と結合して抗トロンビン作用を、Xa と結合して抗 Xa 活性を発揮する。ヘパリンの分子量が低下するに従い抗トロンビン作用は弱くなる一方、抗 Xa 活性は保持される。凝固時間の延長には抗トロンビン作用が大きく関与することから、LMWH は凝

固時間の延長は軽度には保ちつつ、凝固を阻止する事ができる (図2)。

第2の特徴は作用時間が通常のヘパリンより長く、半減期は約2倍とされる点である。この特徴から、通常のヘパリンのように持続投与の必要性が軽減され、治療時間によっては開始時の単回投与のみで抗凝固を達成することができる。

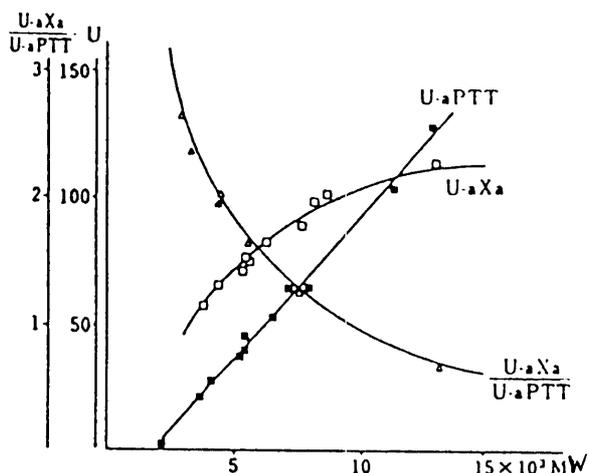


図2 ヘパリンの分子量と抗凝固活性

抗トロンビン作用が弱いことから従来行っていた凝固時間の検査法である Lee-White 法, ACT 法では凝固時間はほとんど延長せず、これらの方法は LMWH の投与量を決定するモニター法として利用できない。従って抗 Xa 活性を測定し、0.3~0.5 抗 XaU/ml となるよう投与量が設定されるが、抗 Xa 活性の測定には数時間を要し、ベッドサイドモニター法としては不向きである。そこで考案されたのが Xa 活性化凝固時間 (XCT) である。これは凝固促進剤である activated factor X (Sigma 社製, Xa 0.4 U/vial を含有) に 0.0625 M CaCl<sub>2</sub> 2 ml を加えたものを、あらかじめガラス試験管に 0.2 ml 入れておき、これに 3.8% クエン酸ナトリウムを抗凝固薬として採血 (血液 9 容, クエン酸 1 容) した全血 1 ml を注入し、30 秒間 37°C の恒温槽に静止後 10 秒ごとに試験管を傾斜させ、凝血塊が出現するまでの時間を測定する方法である。この方法は抗 Xa 活性と高い相関を示すことが示されている<sup>2)</sup> (図3)。

実際の投与方法としては、血液浄化療法開始時 10 aXaU × 体重 (kg) × 治療時間を初期投与量とし、体外循環回路内の残血状況により増減する。また、持続投与

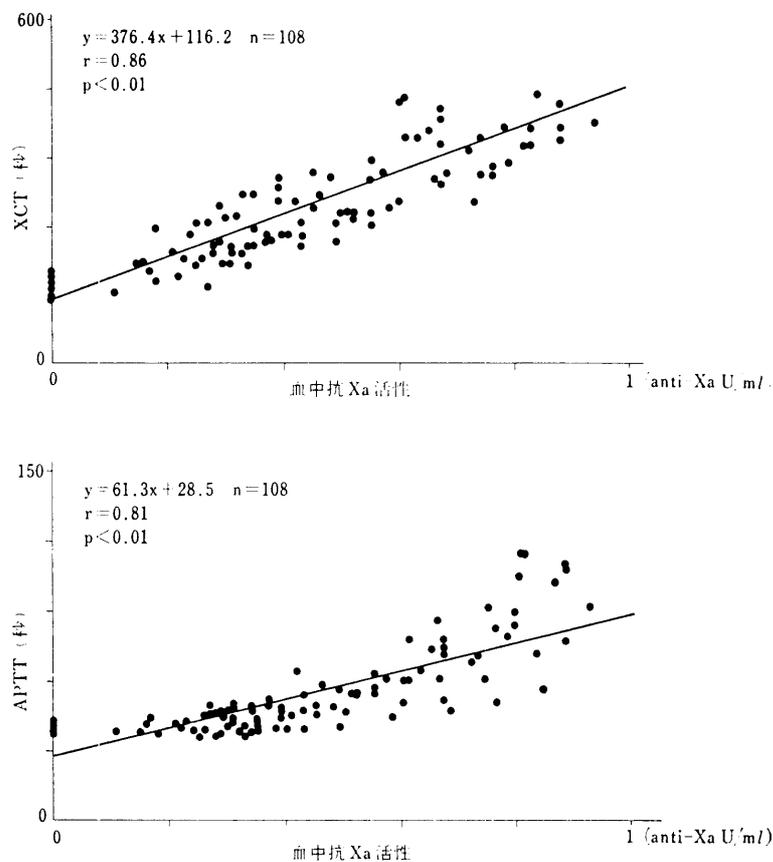


図3 血中抗 Xa 活性と XCT (上段), APTT (下段) の相関

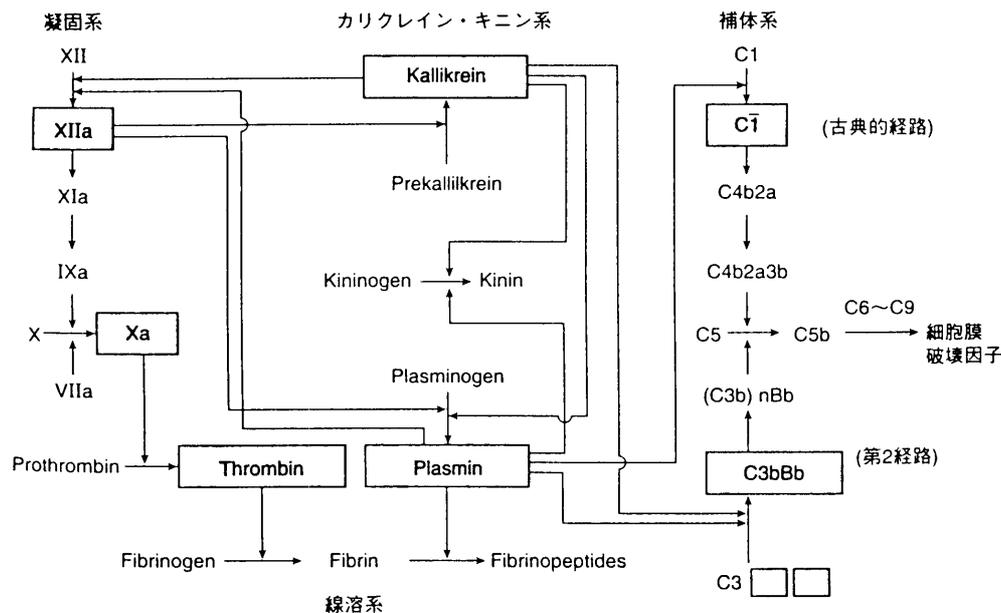


図4 メシル酸ナファモスタット (NM) の酵素阻害作用  
 阻害作用は凝固系のみならず、線溶系、カリクレイン・キニン系、補体計などに及び、血小板活性化も阻害される。このように、NMは体外循環により活性化される広汎な酵素系に対して、強力な阻害効果を発揮する。□はNMの阻害部位を示す。

の場合は治療開始時 15~20 aXaU×体重(kg) を回路内に初回投与し、以後1時間当り 7.5~10 aXaU×体重(kg) を持続投与するのが一般的である。

5. 蛋白分解酵素阻害薬 (nafamostat mesilate : NM フサン)

本剤は強力なセリン蛋白分解酵素阻害薬で、トリプシン、カリクレインなどの膵臓の酵素活性を阻害することから急性膵炎の治療薬として開発された。しかし、同時にトロンビン、Xa、XIIa など凝固系諸タンパクの活性も強力に抑制することから、各種血液浄化法に抗凝固薬として応用された<sup>3)</sup> (図4)。

フサンの最大の特徴は、血中で急速に分解されることから、作用時間が5~8分と極めて短い点である。すなわち、フサンの抗凝固作用は体外循環回路内にとどまり、体内を循環する血液に抗凝固作用はほとんど及ばない。

フサンの抗凝固作用のモニター法としては CCT が最も簡便で、信頼性が高い<sup>4)</sup>。PP 治療前、開始後 30 分、終了直前、終了後 15 分の時点で図5に示す A 点(フサン投与前)、B 点(フサン投与部位直後)、C 点(血漿分離器出口直後、置換液注入前)の3点で、また治療前と終了後 15 分値は末梢静脈より採血し、CCT を測定すると、治療開始 30 分後、終了直前の A 点及び終了後

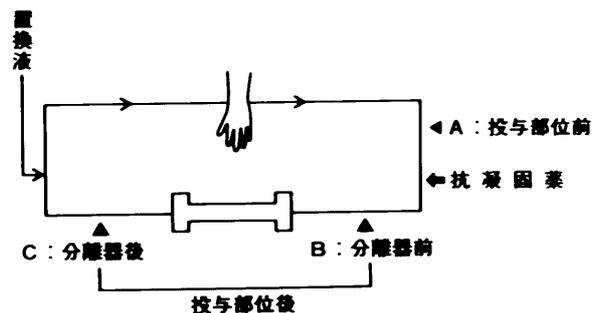


図5 凝固時間測定のための採血部位

15 分の CCT に治療前と変化は見られなかった。一方フサン投与直後の B 点では A 点に比し CCT は約 4 倍延長していた<sup>5)</sup> (図6)。

こうした結果から、フサンは膜型血漿分離時に局所抗凝固作用を発揮し、出血性病変合併症例や手術前後の患者にきわめて安全な抗凝固薬といえる。

5.1 フサンの投与方法

投与方法の実際は生理食塩液 500 ml または 1,000 ml に対しフサン 20 mg を溶解しプライミングを行う。治療開始と同時に1時間あたり 20~50 mg を 5%ブドウ糖液に溶解し持続投与するのが一般的である。

5.2 フサンの問題点

フサンは半減期が短いため、抗凝固作用が体外循環回路内にとどまることは上述した。しかしこの短い作

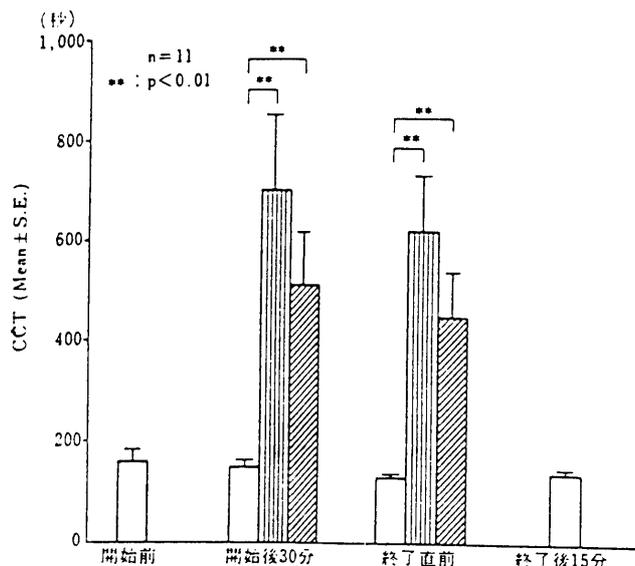


図6 プラズマフェレーシス施行時の血液凝固時間(CCT)の变化

□A:フサン投与部位前, ■B:フサン投与部位後, ▨C:血漿分離後置換液流入部前.

用時間のため血流不良時やDFPP, 血漿吸着のように体外循環時間が長い場合は回路内凝固の危険性がある. このため血漿吸着時には分離血漿中にフサンを再投与する方法も報告されている.

一方, フサンは陽性荷電物質であるため陰性荷電の強い膜素材や吸着素材に電気的に結合する. また活性炭にも吸着されることから, 活性炭を用いた血液吸着には大量投与を必要とする. この場合, フサンの活性炭への吸着に伴い, 先に吸着していた有害物質と置き換わる脱着現象の認められることがある.

## 6. クエン酸ナトリウム (ACD液)

クエン酸はCaとMgのキレート剤で, Caが凝固系および血小板活性化に必須のイオンであることから, 抗凝固作用を発揮する.

PP治療ではACD液として遠心分離法の抗凝固薬に広く使用されている. 各種遠心型血漿分離装置で用量は規定されており, 表2には一般的な用量を示す.

### 6.1 クエン酸の問題点

ACD液を使用した血漿交換療法では血液・クエン酸の容量比は10:1~13:1で用いられるのが基本である. 従って血流量100 ml/minの条件下では8~10 ml/minのACD液が必要となり, 1治療当り大量のACD液が投与されることになる. さらに低Ca血症がしばしば発現するため, 静脈側よりCaを補充しな

表2 遠心分離装置におけるACD液の使用量

Component	Flow Rate	RPM	WB: Ac Ratio
Granulocytes	40	580	Prime 13: 1ACD-A
Simultaneous Granulocyte-Platelet	40	640	Prime 13: 1ACD-A
Lymphocyte	40	820	Prime and Run
	50	920	10: 1 ACD-A
	60	1010	10: 1 ACD-A
	70	1100	10: 1 ACD-A
	80	1150	10: 1 ACD-A

ればならないなどの手技的な煩雑さが問題となる.

## 7. 各種PP療法における抗凝固薬の選択

### 7.1 単純血漿交換法(膜分離)での抗凝固法

出血性リスクのない患者に対しては, 抗凝固薬の第一選択はヘパリンとなる. 通常生理食塩液1,000~1,500 mlに3,000~5,000 Uのヘパリンを加えて洗浄・充填を行い, 治療開始時より1時間あたり1,000~1,500 Uのヘパリンを持続投与する. 一方肝不全や劇症肝炎など, 凝固因子欠乏や出血傾向の存在する症例に対しては, 作用時間の短いフサンが抗凝固薬の第一選択となる. また, 肝疾患のPPには凝固因子補充の目的で新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)が使用される. FFP中には抗凝固薬としてACD液が含まれるため, クエン酸代謝能の低下した肝疾患の単純血漿交換法施行時には血液透析(hemodialysis: HD)や血液透析濾過(hemodiafiltration: HDF)が併用される. この場合血漿分離器と直列に透析器を設置してHDやHDFを行うのが一般的であるため, 抗凝固薬のACD液は透析器により除去され, HDやHDF回路内の抗凝固作用は消失する. 従ってこのような場合にはHDやHDF回路内への抗凝固薬投与が別に必要となる. 通常単純血漿交換回路内に20~40 mg/h, HDやHDF回路へ10~30 mg/hのフサン持続投与が行われる.

一方, 単純血漿交換法の置換液としてアルブミン溶液を使用する場合には凝固因子の欠乏も考慮し(表3)<sup>6)</sup>, ACT, CCT法により凝固時間を確認したうえで抗凝固薬の投与量を決定する必要がある.

### 7.2 DFPPでの抗凝固法

血漿分離器により血漿とともに分離された抗凝固薬が血漿成分分画器を経て再び体内へ戻るため, 理論的には抗凝固薬の投与量は単純血漿交換法より少量です

表3 PPによる血液凝固因子への影響

①	PP中大きく変化するが24時間以内にはほぼ正常に戻るもの
	i) prothrombin time
	ii) partial thromboplastin time
	iii) thrombin time
	iv) 第II因子
	v) 第VIII因子
②	回復に48時間程度を要するもの
	i) 第V因子
③	回復に3日程度を要するもの
	i) antithrombin III
	ii) plasminogen
	iii) $\alpha_1$ -antitripsin
④	回復に5日程度を要するもの
	i) 第XIII因子
	ii) fibrinogen
	iii) $\alpha_2$ -macroglobulin

むが、フサンなど作用時間の短い抗凝固薬を使用した場合失活してしまう可能性がある。このような場合には血漿成分分画器前にフサンを再投与する。

多発性骨髄腫に代表される過粘稠度症候群は体外循環回路での凝固因子活性が増加する。こうした例では通常の単純血漿交換法の時より大量の抗凝固薬を投与する必要がある。

### 7.3 cryofiltration での抗凝固法

血漿分離器により分離されたヘパリンがクリオプロテイン形成に寄与するため、抗凝固薬にはヘパリンを使用する。さらに通常の単純血漿交換時より大量の投与が必要である。

### 7.4 LDL アフェレーシスでの抗凝固法

LDL アフェレーシスを行う場合ヘパリンを使用することが多い。しかし dextran sulfate LDL 吸着器を用いる場合には、negative charge をもつ dextran

sulfate と血漿の接触により血中でブラジキニンが産生され、アナフィラキシー症状を呈した例が報告されている。

この場合フサンを使用するとフサンはカリクレイン・キニン系の活性化を阻害することからブラジキニンの産生は防止される。ブラジキニンはアンギオテンシン変換酵素 (ACE) で分解される。従って ACE 阻害薬を服用している患者に LDL 吸着を行うことは一般に禁忌とされている。どうしても行う必要がある場合には、血中ブラジキニン濃度が低く保たれるフサンの使用が望ましいといえる。

## 8. おわりに

PPにおける抗凝固法について解説した。PP用抗凝固薬として現在ヘパリン、フサン、低分子ヘパリン、クエン酸などが使用されている。一方PPは技術の進歩により適応疾患も拡大されている。対象疾患、治療法、置換液などに応じて、これら抗凝固薬の適切な選択と投与量の設定を行うことがPPの効果を発揮する上で不可欠といえる。

## 文 献

- 1) 秋澤忠男, 他: 血液透析用抗凝固薬としての低分子ヘパリン製剤の意義. 臨床病理 **86**: 171-176, 1990
- 2) 金森直明, 他: 血液透析用抗凝固薬低分子ヘパリンの bedside monitor 法としての全血 Xa 凝固時間の有用性, 腎と透析 **28**: 965-969, 1990
- 3) 秋澤忠男, 他: 透析における抗凝固法: nafamostat mesilate (FUT-175). 臨床透析 **5**: 1885-1860, 1990
- 4) 森川 浄, 他: 蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の血液透析への応用. 人工臓器 **12**: 75, 1983
- 5) 衣笠えり子, 他: 血漿交換療法用局所抗凝固薬としての FUT-175 の有用性. 腎と透析 **24**: 683-690, 1988
- 6) 前田憲志: 置換液について. プラスマフェレーシス治療研究会編, プラスマフェレーシスマニュアル **83**, 81-89, 1983