

アフェリシスと抗凝固法

松 金 隆 夫

東葛クリニック病院

1. はじめに

血液は、血漿分離器や血液回路等の人工物と接触すると凝固する性質を持つことから、体外循環を実施する上では抗凝固薬は必須とされる。抗凝固薬には非分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ナファモスタットメシル酸塩、アルガトロバン、クエン酸等が存在する。非分画ヘパリンは殆どの体外循環治療に用いられるが、体外循環治療での素材や疾患、病態に応じて他の抗凝固薬が選択される。治療では、凝固時間のモニタリングを行い抗凝固薬の適切な使用量を監視する必要がある。

2. 血液凝固の機序

血液の凝固の機序は、図1に示すように凝固第XII因子が活性化され第XIIa因子となる。その後XI因子、IX因子、第X因子が活性化されトロンビン生成され、最終的にフィブリノーゲンが不溶性のフィブリ

ンとなり凝固が終了する。

3. 抗凝固薬の種類

表1に抗凝固薬の種類および特徴を示す。

3.1 非分画ヘパリン (UFH: unfractionated heparin)

非分画ヘパリンは、健康な食用ブタの腸粘膜から得られた無色～淡黄色澄明の水溶性注射液である。分画分子量 5,000～20,000 MW であり、分子量領域から半減期は 1～2 時間といわれる。独自には抗凝固性はなく、アンチトロンビン III (AT-III) と複合体を形成して活性型血液凝固第 X 因子 (第 Xa 因子) とトロンビン活性 (第 IIa 因子) を間接的に阻害し抗凝固を発揮する。投与量は、初回投与 1,000～2,000 U、持続投与 1,000～2,000 U/hr、モニタは ACT を用い 2 倍程度に維持する。原則禁忌としては、出血を有する症例、重篤肝障害症例 (凝固因子、AT-III 産生低下)、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: heparin-induced thrombocytopenia) 既往歴のある患者等である。

血漿交換療法における冷却濾過法や、HELP (heparin extracorporeal LDL precipitation) では、病因物質の凝集物形成においてヘパリンが必須となる。

3.2 低分子ヘパリン (LMWH: low molecular weight heparin)

非分画ヘパリンの高分子領域ヘパリンが第 IIa 因子の阻害を強くすることが出血の助長といわれる。非分画ヘパリンを更に精製し、高分子領域を低減、除去することで出血の副作用を低減することが可能である。未分画ヘパリンと比較して第 Xa 因子の方が活性の比が高く凝固時間の延長は短い。低分子ヘパリンには、パルナパリンナトリウム 4,500～6,500、ダルテパリンナトリウム平均 5,000 (90% が 2,000～9,000 範囲) 等があり、半減期は 2～3 時間である。投与量は、15～20 国際単位/kg を回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 7.5～10 国際単位/kg、モニタは抗 Xa 活性であるが、測定キットの入手が困難である。原則禁忌としては、高度な出血症状を有する患者、ヘパリ

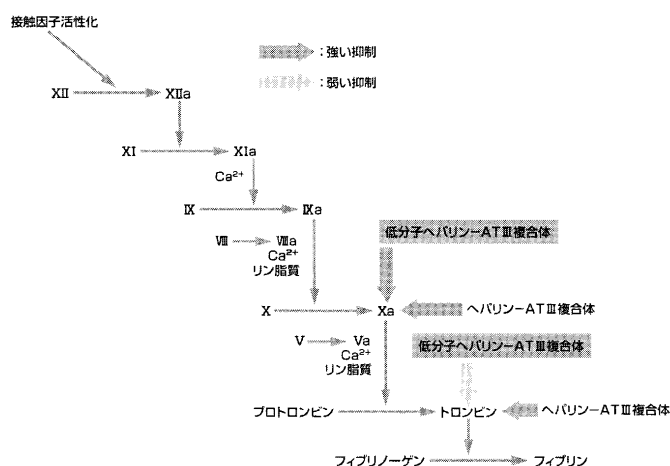


図1 非分画・低分子ヘパリンの作用機序

キーワード：血漿交換 (plasma exchange), 抗凝固法 (anticoagulant therapy), 非分画ヘパリン (unfractionated heparin), 低分子ヘパリン (low molecular weight heparin), ナファモスタットメシル酸塩 (nafamostat mesilate), ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia), アルガトロバン (Argatroban), アンチトロンビン III (AT-III)

表 1 各種抗凝固薬

種類	分子量	半減期	適応	指標	問題点・副作用
非分画ヘパリン UFH	5,000～20,000	約 1～2 時間	アフエレシス治療症例, 冷却 濾過法・HELP では必須	ACT	陽性荷電素材への吸着, 出血 助長, 血小板活性, 血小板減少
低分子ヘパリン LMWH	3,000～6,000	約 2～3 時間	アフエレシス治療症例	抗 Xa 活性	
ナファモスタットメシ ル酸塩 NM	539	約 8 分	出血性合併症, 周術期症例, ブラジキニン過敏	ACT (セライト)	陰性荷電素材への吸着, 活性 炭への吸着
アルガトロバン	526	約 30～40 分	AT-III 欠乏症例, HIT 症例	APTT ACT	
クエン酸ナトリウム	258		成分採血装置での血漿・血小 板採血, 末梢血幹細胞採取		低 Ca 血症

HELP: heparin extracorporeal LDL precipitation.

表 2 治療法別抗凝固薬の投与量の目安

血漿交換	ヘパリン：初回投与 1,000～2,000 U, 持続投与 1,000～2,000 U/hr *洗浄液：抗凝固薬加生理食塩液 1,000～2,000 mL
二重濾過血漿分離 交換	ヘパリン：初回投与 1,000～2,000 U, 持続投与 1,000～2,000 U/hr 低分子ヘパリン：初回投与 1,000U～2,000 U, 持続投与 500 U/hr ナファモスタットメシル酸塩：持続投与 0.5～1.0 mg/kg/hr *洗浄液：抗凝固薬加生理食塩液 1,000～2,000 mL
活性炭吸着	ヘパリン：初回投与 2,000 単位, 持続投与 2,000 単位/hr *洗浄液：ヘパリン 5,000 単位加生理食塩液 1,000 mL
エンドトキシン吸 着	ナファモスタットメシル酸塩：持続投与 30～40 mg/hr ヘパリン：初回投与 40～60 単位/kg, 持続投与 40～60 単位/kg/hr *洗浄液：抗凝固薬加生理食塩液 500 mL, ナファモスタットメシル酸塩 20 mg, ヘパリン 2,000 単位
β2 ミクログロブ リン吸着	ヘパリン：初回投与 血液透析に準ずる, 持続投与 1,000～1,500 単位/hr *洗浄液：ヘパリン (1,000 単位) 加生理食塩液 1,000 mL 以上
ビリルビン吸着	ナファモスタットメシル酸塩：持続投与 20～40 mg/hr ヘパリン：初回投与 1,000～2,000 単位, 持続投与 1,000～1,500 単位/hr *洗浄液：抗凝固薬加生理食塩液 1,000 mL 以上, ナファモスタットメシル酸塩 20～30 mg, ヘパリン 3,000～5,000 単位
LDL 吸着	ヘパリン：初回投与 1,000～2,000 単位, 持続投与 1,000～1,500 単位/hr *洗浄液：ヘパリン (1,000～2,000 単位) 加 Ca を含む溶液 1,000 mL
免疫吸着 (セレスープ, PH, TR)	ヘパリン：初回投与 1,000～2,000 単位, 持続投与 1,000～1,500 単位/hr *洗浄液：ヘパリン (1,000～2,000 単位) 加 Ca を含む溶液 1,000 mL
白血球除去 (セルソーバ E)	ナファモスタットメシル酸塩：50 mg 加生理食塩液 500 mL を輸液ポンプを用い血液ポンプ流量の 12% で定 率注入もしくは持続投与 360 mL/hr *洗浄液：ナファモスタットメシル酸塩 20 mg 加生理食塩液 500 mL
白血球系細胞除去 (セルソーバ CS 100, 180)	ナファモスタットメシル酸塩：50 mg 加生理食塩液 500 mL, 輸液ポンプを使用し血液ポンプ流量の 12% で定 率注入もしくは持続投与 360 mL/hr ヘパリン：持続投与 1,200 単位/hr, 生理食塩液 500 mL 輸液ポンプ使用 (注入速度 300 mL/hr) 低分子ヘパリン：5,000 単位加生理食塩液 500 mL (300 mL/hr) *洗浄液：ナファモスタットメシル酸塩 50 mg 加生理食塩液 500 mL, ヘパリン 1,000 単位加生理食塩液 500 mL
白血球系細胞除去 (アダカラム)	ヘパリン：持続投与 1,000～1,500 単位/hr, ナファモスタットメシル酸塩：20～50 mg/hr

ン起因性血小板減少症の既往歴のある患者等である。

3.3 ナファモスタットメシル酸塩 (NM:nafamos- tat mesilate)

ナファモスタットメシル酸塩は、表 1 に示すように

分子量が 539 の蛋白分解酵素阻害薬で活性型凝固因子
(XIIa, Xa, VIIa), 血小板機能を阻害し抗凝固作用
を発揮する。その分子量から透析性があり, 半減期も
約 8 分で局所凝固薬として出血病変を有する患者に対

して使用される。投与は、ナファモスタットメシル酸塩として 50 mg を生理食塩液 500 mL に溶解した液で血液回路内の充填を行い、体外循環開始後は、毎時 20～50 mg を 5% ブドウ糖注射液に溶解し持続注入する。モニタは、ACT（セライト）で確認する。体外循環時にはショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので十分な観察が必要である。また、活性炭では吸着があることから使用不可である。

3.4 アルガトロバン

選択的抗トロンビン作用を示すことから AT-III を介さず抗凝固作用を発揮する。トロンビンによるフィブリンの生成、血小板凝集及び血管収縮を強力に阻害する。

2011 年 5 月血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析）として追加承認され、適応は、先天性アンチトロンビン III 欠乏患者、アンチトロンビン III 低下を伴う患者（アンチトロンビン III が正常の 70% 以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血（残血）が改善しないと判断されたもの）、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）II 型患者である。

投与量（血液透析例）は、体外循環開始時に 10 mg を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時 5～40 mg を目安とする。モニタは APTT, ACT で確認する。

3.5 クエン酸ナトリウム

血漿、血小板、末梢血幹細胞採取での抗凝固薬、保

存液として用いられる。成分採血では、ACD-A 液（ACD-A 液 1000 mL 中：クエン酸ナトリウム 22.0 g, クエン酸 8.0 g, ブドウ糖 22.0 g）が使用され、クエン酸、クエン酸ナトリウムが、血中のイオン化カルシウム（カルシウム分画の 50%）をキレートして凝固を阻害する。

ACD-A 液の注入率は、末梢血 9～13 に対して ACD-A 液 1 の割合で投与される¹⁾。

4. 各治療法での抗凝固薬の投与量の目安²⁾

各治療法での抗凝固薬の投与量の目安を表 2 に示す。

5. お わ り に

抗凝固薬は、患者病態や使用されるデバイスに応じて適切に選択しなければならない。また、体外循環時では凝固時間のモニタリングを行い、投与量の確認をすることも重要となる。安全なアフエリシス治療を提供するために治療に携わるスタッフは、抗凝固薬の特徴、副作用、薬効薬理を理解して治療にあたらなければならない。

文 献

- 1) 小島 聡, 東 寛: 血漿分離に特殊な抗凝固薬クエン酸、腎と透析 (臨時増刊号): 229-233, 2008
- 2) 中園和子, 江口 圭, 山家敏彦, 他: アフエリシスデバイス使用マニュアル (簡易版), 日アフエリシス会誌 28: 82-100, 2009