

総説

ヘパリン——その薬理作用からみた臨床応用

松尾 武文\*

I ヘパリンの薬理<sup>1)</sup>

ヘパリンは、蛋白と多糖体の複合体である酸性ムコ多糖体である。現在市販されているヘパリンは、ウシの肺やブタの腸粘膜から抽出された生物学的製剤である。最初の発見が肝から抽出された物質のためヘパリンと名付けられ、それが用いられている。ヘパリンは、陰性荷電の強い酸性ムコ多糖体で、多くの薬理作用を持っているが、臨床的には抗凝固薬としてのみ使用されている。その抗凝固作用は、アンチトロンビンⅢを介する作用で、アンチトロンビンⅢの陽性荷電を持つリジン残基にヘパリンの酸性基が結合することにより、アンチトロンビンⅢに構造変化が起る。アンチトロンビンⅢに構造変化が起ると、アルギニン反応基が露出し、トロンビンなどのセリン系プロテアーゼのセリン活性中心と速やかに反応し、セリ

ン系プロテアーゼを失活させる(図1)。またアンチトロンビンⅢに構造変化をもたらしたヘパリンは、アンチトロンビンⅢがセリン系プロテアーゼと複合体を形成した後に、アンチトロンビンⅢの結合部位から遊離し、新たなアンチトロンビンⅢに働くため触媒的な作用といわれている。ヘパリンは、アンチトロンビンⅢを介してセリン系プロテアーゼと結合しその作用を失活させる。その作用は、トロンビンを始め内因系凝固因子といわれる活性化 XII 因子 (XIIa), 活性化 XI 因子 (XIa), 活性化 IX 因子 (IXa), 活性化 X 因子 (Xa) におよぶ(図2)。このようにヘパリンは、内因系の

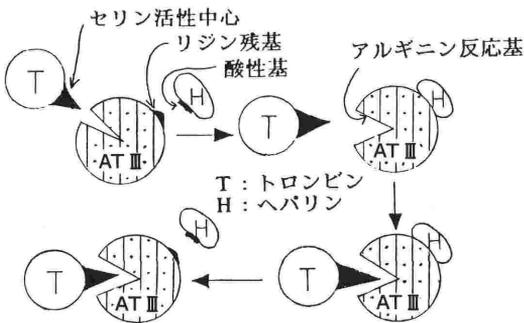


図1 ヘパリンとアンチトロンビンⅢの反応の模式図  
 図: ヘパリンはアンチトロンビンⅢのリジン残基と結合することにより、アンチトロンビンⅢに構造変化が起り、トロンビンとの即時性の中和反応が起る。

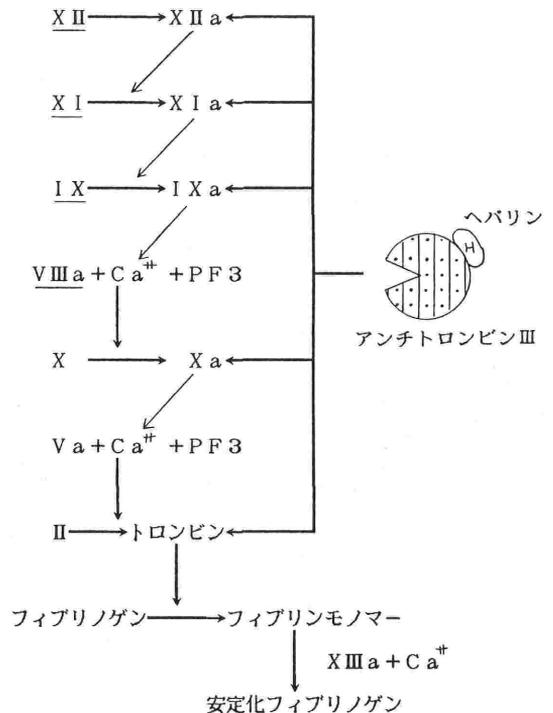


図2 内因系凝固反応(下線の因子の減少により APTT は延長する)

\*兵庫県立淡路病院内科

凝固反応で活性化される多くの活性化凝固因子を失活させるため、内因系凝固反応は著明に遅延する。これがヘパリンによるアンチトロンビンⅢを介する抗凝固作用の本質である。このため内因系凝固反応を反映する活性化部分トロンボプラスチン形成時間 (APTT) が延長する。APTT は、図 2 の下線の凝固因子の欠乏や減少によって延長するため、内因系凝固反応のスクリーニングに日常検査として用いられている。ヘパリン使用中は、内因系凝固反応が遅延するため、APTT が延長する。このため、APTT はヘパリン使用中の抗凝固作用のモニターに用いる基本的な検査である。最近では、アンチトロンビンⅢ以外にヘパリンの作用を受けて、トロンビンの作用を失活させるヘパリンコファクターⅡという蛋白も血中から発見されている<sup>2)</sup>。ヘパリンコファクターⅡは、体内では血管内皮に存在する酸性ムコ多糖体的一种であるデルマトン硫酸の作用を受けて活性化され血液の流動性を保持する作用を持っている。ヘパリンコファクターⅡについては、現在血栓症との関連など研究が進められているが、トロンビンに対してのみ作用を持っていることや活性化にはアンチトロンビンⅢよりも大量のヘパリンが必要なことから、生体内ではアンチトロンビンⅢの作用を補充する生理的役割があると考えられている。

ヘパリンは、生物学的製剤で、それは酸性ムコ多糖体分子の混合物である。その分子量は、約 2,000 から 40,000 位まで分布している。その平均的な分子量は約 15,000 である。この中で、抗凝固活性を示すものはアンチトロンビンⅢと強い親和性の分画で、その抗凝固活性は強く、また残りの約 2/3 に相当するアンチトロンビンⅢと親和性のない分画は、抗凝固作用は低いことが示されている。しかし、アンチトロンビンⅢと親和性のないヘパリン分画でもヘパリンとしての抗凝固作用以外の薬理作用を示すことが知られている<sup>3)</sup>。表 1 は、ヘパリンの薬理作用をまとめたものである。その主な薬理作用は、抗凝固作用であることは申すまでもない。その他に、ヘパリンの抗血栓作用について注目したい。ヘパリンの抗血栓作用は、血管内皮の陰性荷電を高め、内皮の抗血栓作用を増強することである。ヘパリンが抗凝固作用とあわせて抗血栓作用を示すことが、ヘパリンの最大の特徴である。もし、血管内皮の抗血栓性を増強

表 1 ヘパリン種々の薬理作用

1 抗凝固作用	アンチトロンビンⅢと結合し活性化させ、活性化凝固因子を失活させる。
2 抗血栓作用	血管内皮のヘパリン硫酸結合レセプターに結合し、内皮の陰性荷電を増強する。内皮の抗血栓作用を減弱する物質である血小板第 4 因子を中和する。
3 脂血清澄作用	血管内皮のリポ蛋白リパーゼを遊出させる。
4 抗アレルギー 抗炎症作用	ヒスタミン作用やアレルギー反応を抑制する。
5 酵素反応に対する作用	ある種の酵素を活性化させ、または阻害する。 例：DNA ポリメラーゼ (↑), RNA ポリメラーゼ (↓)
6 卵巣に対する作用	卵巣のホルモン刺激を変化させる。
7 抗平滑筋作用	血管壁の平滑筋の増生を抑制する。
8 レセプターに対する作用	低比重リポ蛋白、グルココルチコイド、エストロゲン、インスリン等のレセプターに作用する。

するとといった作用がなければ、ヘパリンの臨床応用は限定されたものとなり、他の抗凝固剤と同列となる。ヘパリンの脂血清澄作用であるが、これは血管壁のヘパリン硫酸と結合しているリポ蛋白リパーゼが、ヘパリンの投与により血中へ遊出され中性脂肪を水解し、血清の清澄度が増加することである。中性脂肪が水解し生じる遊離脂肪酸 (FFA) はエネルギー源として利用されるが、FFA の急激な増加はアチドーシスや不整脈の原因になると考えられている。従って、ヘパリンの脂血清澄作用は好ましくない作用と考えられている。すなわち、ヘパリンに要求される薬理作用は、抗凝固作用と抗血栓作用であり、その他の作用はあまり評価されていない。

## II ヘパリンの適応

次にヘパリンの適応であるが (表 2), ヘパリンの抗凝固作用と抗血栓作用を生かすことのできる疾患が対象となる。現在のところヘパリンは、三つの目的で用いられている。それは①血栓の防止、②血栓の治療、③血栓の再発防止である。血栓の発生防止の目的に、血液透析、人工心肺などの体外循環時に用いられている。また経口剤は妊娠中は禁忌であるため、妊娠中の抗凝固療法はヘ

表2 ヘパリンの適応疾患

目的	適 応	投与量と方法	出血の危険
①血栓の防止	血液透析, 人工心肺などの体外循環の血栓防止 血管カテーテル挿入時の血栓防止 血栓塞栓症(術後血栓, 深部静脈血栓, 肺梗塞, 心筋梗塞の発作後)の予防	常用量・静注 少量・静注 少量・皮下注	有 無 無
②血栓の治療	血栓塞栓症(術後血栓, 深部静脈血栓, 肺梗塞, 下肢動脈血栓)の治療 DICの治療 急性期の心筋梗塞	常用量・静注 少量~常用量・皮下~静注 常用量・静注	有 有 有
③血栓の再発防止	慢性期の心筋梗塞 心房細動を合併した僧帽弁膜症 慢性期の深部静脈血栓や肺梗塞 TIAの発作予防 妊娠中の血栓塞栓症	経口抗凝固剤, 抗血小板薬が適応となるがヘパリンの少量・皮下注を用いる. 少量・皮下注	有(稀)  無

パリンが適応となる。この目的でヘパリンの皮下注法が好んで用いられている<sup>4)</sup>。体外循環には、その器材や回路に合成高分子化合物が用いられ、抗血栓性が保持されるように設計されているが、抗凝固剤が不要である程の生体適合性の良好な人工器材は開発はなされてはいない。現状では、体外循環時に抗凝固剤の使用は必須であり、また生体適合性を良好に保つ目的では抗血栓作用をあわせ持つヘパリンの使用が第一選択となる。体外循環時に、ヘパリン以外の抗凝固剤で、抗凝固作用が十分にもかかわらず体外循環に血栓が発生することが、日常臨床では、しばしば経験される。このような場合には、人工器材の膜面における抗血栓作用が不足と考え、血液の面からは抗血栓作用を増強する作用を持つ薬剤の投与が必要であり、また人工器材の面からは、優れた生体適合性を持つ器材に変更することによって、体外循環を保持することが可能となる。血栓の防止に主眼がおかれている疾患として、深部静脈血栓症がある。深部静脈血栓症は、長期臥床、心筋梗塞、心不全、高齢者、股関節手術、腹部手術、エストロゲン服用者や肥満者に合併しやすい。これらの疾患の中でとくに深部静脈血栓の合併頻度の高いものについては、ヘパリンの予防的投与が欧米では日常的に実施されている。しかし本邦では、これらのリスクの高いグループに対して、ヘパリンの予防的投与は系統的には実施されていない。本邦における深部静脈血栓の発生頻度は、欧米の発生頻度に比較するとはるかに低いが、今後本邦での発生が増加することが予想できる疾患であると考えられている。次に肺梗塞であるが、肺梗塞は致死率も

高く深部静脈血栓が原因となつて発症することが多い。しかし、本邦では深部静脈血栓の発生が少ないことから、肺梗塞の発生頻度はまれであるとされている。このため、リスクの高いグループに対して、積極的に血栓を予知し、ヘパリンの皮下注による予防投与を行なうといった試みはなされてはいない。

血栓の治療薬として、抗血小板薬、抗凝固剤、線溶活性化酵素製剤の三つが単独や組み合わせて用いられている。この中でヘパリンは即時性の抗凝固剤として単独または線溶活性化酵素製剤と併用して、肺梗塞などの血栓症の治療に用いられている。最近では、線溶活性化酵素製剤であるウロキナーゼがまず投与され、引き続き常用量のヘパリンが投与され、さらに経口抗凝固剤を用いるといった血栓溶解療法が一般に行なわれている。表3は、血栓溶解療法を図式化したものであるが、まず血栓の急性期にはウロキナーゼを静注で投与し、溶解療法の終了後に再発防止の目的でヘパリンで抗凝固療法を行なう。最近では、ウロキナーゼとヘパリンを併用する血栓溶解療法も試みられているが、出血の危険は大きくなる。以後ワーファリンの経口投与を行なうが、ワーファリンの投与はヘパリン中止の3~4日前から行ない、ワーファリンの抗凝固作用が出現してからヘパリンを

表3 線溶活性化酵素(ウロキナーゼ)による血栓溶解の標準的な治療方法

薬 剤	再発防止のための抗凝固療法	
	ウロキナーゼ	ヘパリン
投与期間	24時間以内	5~7日間
		ワーファリン
		約3ヶ月間

中止する方法がとられている。DIC の治療の原則は、基礎疾患の治療と補充療法（新鮮凍結血漿、血小板濃縮製剤、クリオプレシピテートやフィブリノゲン、アンチトロンビンⅢ濃縮製剤）が日常臨床で用いられている。ヘパリンの使用は、凝固亢進状態が著明で微小血栓による臓器障害が出現している場合は適応となる。ヘパリンは、凝固反応を広範に抑制するので、出血の危険があるため、少量のヘパリンが好んで用いられている。ヘパリン治療の目標としては、血小板数の増加、フィブリノペプチドの減少、可溶性フィブリンモノマー複合体の陰性化、FDP やアンチトロンビンⅢの正常化が指標となる<sup>5)</sup>。いずれも生体内でトロンビンの生成を反映する検査項目であり、凝固亢進状態の指標として日常臨床に用いられている。DIC が合併する白血病として、急性前骨髄球性白血病 (M3) がある。これは、白血病細胞の細胞質に含まれている顆粒にトロンボプラスチン様作用と線溶作用を持つ酵素が多く含有されているために、DIC が合併する。急性前骨髄球性白血病の診断がつき次第に、ヘパリンによる抗凝固療法を開始する。心筋梗塞に対するヘパリン療法の可否について議論がある。心筋梗塞は冠動脈の動脈血栓であるため、血小板が主体の血栓で、心筋梗塞の発症前より血小板容積の増大や機能亢進がみとめられることから、抗凝固療法の適応よりも抗血小板療法が適応と考えられている。しかし、心筋梗塞の発症2時間以内に、線溶活性化酵素による血栓溶解療法やヘパリンによる抗凝固療法を開始しておけば、冠動脈の再開通率は非常によくまた心機能の改善もめざましいとされている。このため、心筋梗塞の発症早期のウロキナーゼの全身投与とヘパリンの静注の併用は、注目されている治療法である。これは、冠動脈の造影を行ない閉塞を確認し、局所的に血栓溶解療法を実施するまでには長時間を必要とするため、血栓の溶解性が悪く冠動脈の再開通の成功率が減少することの反省として実施されている<sup>6)</sup>。

次に血栓再発防止にヘパリンが用いられることがある。この場合のヘパリンは、1日1～2回5,000単位を皮下注する方法が用いられている。一般には、経口抗凝固剤（ワーファリン）や抗血小板剤（アスピリン、ジピリダモール、チクロピジンなど）が好んで用いられており、投与期間は

最低3ヶ月から年余におよぶこともある。以上ヘパリンの適応について、血栓の防止、血栓の治療、血栓の再発防止の観点から述べた。この中で、ヘパリンの絶対適応となるのは、ヘパリンが即時的な抗凝固作用があるために、ただちに抗凝固療法が必要な場合である。またヘパリンは、血栓の発生を防止するが、生体の止血機構に影響を与えるため、活動性の出血がある場合や出血傾向のある場合は絶対禁忌となる。その他に、脳出血、出血性心外膜炎、重症の高血圧などがある場合には、出血の危険を増大させるためヘパリンの使用は、慎重に行なう。

### Ⅲ ヘパリンの副作用とそのモニター

ヘパリンの副作用として、①出血、②血小板減少症、③骨粗鬆症、④動脈性血栓塞栓、などがある。この中でもっとも重要な副作用は出血である。出血の発生頻度は、報告者によってまちまちで、0.8%から36%と種々である。出血は、ヘパリンの投与量や投与方法によって異なっている。ヘパリンの1日あたりの投与量が増加すると、出血の危険は増大するのは当然であるが、連続静注法に比較して、間歇投与方法の方が出血の危険性が高いといわれている。間歇投与方法では、投与直後から血中のヘパリン濃度が上昇し、治療域の上限をはるかに越えるためとされている。また出血の原因となるヘパリンの過剰投与は、ヘパリン瓶のラベルの読み誤りによる投与量の勘違いで起ることが多い。このためヘパリンの予想外の過剰投与が起り、出血の危険にさらされることになる。ヘパリン過剰投与の診断は、ヘパリンモニターとして用いられている APTT が、治療域（基準値の1.5～2.5倍）の上限である2.5倍をはるかに越えていることによって診断できる。またプロトロンビン時間が APTT と同時に著明に延長することも、ヘパリン過剰投与の診断に役に立つ。次に、ヘパリン療法による出血の危険性の高いグループとして、閉経期後の女性、尿毒症、大酒家、アスピリン常用者や消化管出血の既往のあるものがあげられている。出血でよくみられるのは、下血であるが後腹膜血腫や尿尿もしばしば経験する。出血は、ヘパリン治療開始4～7日後に発生のピークがある。これは、ヘパリン療法により凝固亢進状態が改善し血栓の成長が阻止されたため、ヘパリンの

必要量が大幅に減少することによるとされている。従って、ヘパリン療法を開始直後から3日以内に出血することはきわめて稀であるが、それ以後は出血の危険性を懸念して、ヘパリンの不用な増量は避けるべきである。

次にアンチトロンビンⅢとヘパリン療法の関係であるが、ヘパリン療法中にはアンチトロンビンⅢの消耗が激しくなるため減少するとされている<sup>7)</sup>。図3は、心筋梗塞発作後のアンチトロンビンⅢの変化をみたものである。発作第1病日のアンチトロンビンⅢを100%として、経目的に変化をみると、ヘパリン非投与群では、第2病日の平均は98%、第3病日は90%と減少し、第5病日には82%まで減少した。しかし、第6病日には84%、第7病日90%と回復がみられ、発作後のアンチトロンビンⅢの減少は一過性であった。これに対して、ヘパリン投与群(初回量5,000単位、持続注入15,000単位1日を7日間)では、第6病日以後にもアンチトロンビンⅢの低下が持続し、第7病日は74%まで減少した。このように、ヘパリンの使用によってアンチトロンビンⅢの消耗がみとめられ、激しいアンチトロンビンⅢの消耗があれば、ヘパリンの中止は血栓の再発を招く危険性がある。このため、ヘパリン中止の2~3日前から経口抗凝固剤の併用を開始し、抗凝固療法を継続する方法がとられている。しかし、血栓の予防を目的として、アンチトロンビンⅢの濃度の正常例にヘパリンを使用する場合には、アンチトロンビンⅢの消耗は軽度で、問題となることはない。しかし、アンチトロンビンⅢが低下している例にヘパ

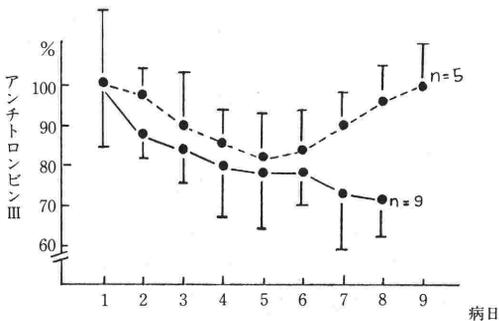


図3 心筋梗塞発作後のアンチトロンビンⅢの変化  
 (●---●:ヘパリン非投与群,  
 ●—●:ヘパリン投与群)

リン療法を実施する場合には、ヘパリンモニターの方法に注意しなければならない<sup>8)</sup>。図4は、種々のアンチトロンビンⅢ濃度とフィブリノゲン濃度を持つ患者の血漿に、in vitro でヘパリンを添加し、APTT とトロンビン時間の延長をみたものである。先天性アンチトロンビンⅢ欠乏血漿の患者(アンチトロンビンⅢ濃度50%, フィブリノゲン量 275 mg/dl)に対して、ヘパリンの添加を行なうと、APTT は著明に延長する。しかし、トロンビン時間の延長は殆どみとめられず、ヘパリンにより血液凝固が完全に遅延していないことが判る。このように、アンチトロンビンⅢが低下している場合に、ヘパリンにより APTT がみかけ上の延長を示すことがある。この場合のヘパリンモニターとしては、APTT は不適當である。またフィブリノゲンとアンチトロンビンⅢが同時に減少している肝硬変例に対して、ヘパリンの添加実験を行うと、APTT の延長とトロンビン時間の延長は平行していない。このように、アンチトロンビンⅢとフィブリノゲンの両者が低下している場合のヘパリン療法は、容量依存性に凝固時間が延長するとは限らないので、出血や血栓の発生といったトラブルが起り易い。この対策として、アンチトロンビンⅢ濃縮剤によるアンチトロンビンⅢの補充が必要である。またヘパリンモニター

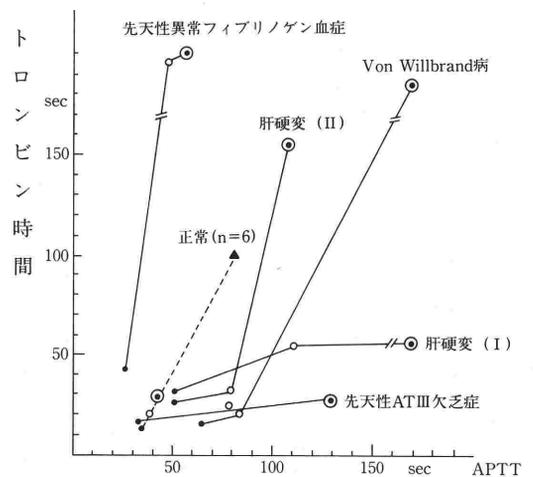


図4 ヘパリン添加(最終濃度として、0, 1, 2, 3単位/ml)によるAPTTとトロンビン時間の延長の関係。(●:0単位, ◎:1単位, ○:2単位, ▲:3単位)

として APTT よりもトロンビン時間が実際的である。しかし、トロンビン時間は、アンチトロンビンⅢの濃度による影響は受けないが、フィブリノゲンや FDP の影響を受ける。先天性異常フィブリノゲン血症の患者（フィブリノゲン 78 mg/dl, アンチトロンビンⅢ124%）に対して、ヘパリンの添加を行なうと、トロンビン時間は著明に延長するが APTT の延長は殆どみとめられない。このように、異常フィブリノゲンが存在するとその凝固障害はヘパリンにより著明になるが、APTT の延長反応は、正常と大差はない。すなわちフィブリノゲンに異常が出現する疾患では、トロンビン時間は、みかけ上の延長をするため、ヘパリンモニターとしては、APTT を選択すべきである。

IV 低分子分画ヘパリンとは

ヘパリンは、種々の分子量から成る酸性ムコ多糖体で、その分子量は2,000から40,000の範囲にわたっており、平均分子量は15,000から18,000である。局方ヘパリンをゲルロ化すると分子量に従って、高分子分画ヘパリンと低分子分画ヘパリンに分けることができる<sup>9)</sup>。両者とも抗凝固作用を示し、いずれもアンチトロンビンⅢを介する作用であるが、抗凝固作用の主な相違は、APTT と抗 Xa 作用に対する作用である（表4）。高分子分画ヘパリンは、Xa の中和作用に比較して APTT の延長作用が強い、そこで抗 Xa 活性：APTT の比をみると、1より小さくなる。これに対して、低分子分画ヘパリンは、APTT の延長よりも抗 Xa 活性が強いのが特徴である。このため抗 Xa 活性：APTT の比は1より大きくなる。ヘパリンを単糖類に分解し、トロンビンの不活化に必要な最小単位のヘパリンを求めると、最小限16から20個の単糖類の結合が必要である。しかし Xa を不活化するために必要な単糖類の結合は6個で十分作用するとされている。これは、トロンビンを

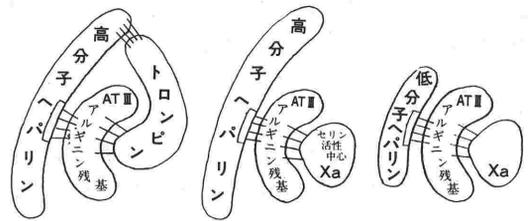


図5 低分子分画ヘパリンと高分子分画ヘパリンの作用機序の相違の模式図：高分子分画ヘパリンは、トロンビンと Xa を失活させるが低分子分画ヘパリンはトロンビンを失活させない。

中和するためには、分子量の大きいヘパリンが必要であるが、Xa を中和するためには低分子のヘパリンで十分である。この関係を模式化したものが図5である。トロンビンがアンチトロンビンⅢによって中和されるためには、高分子分画ヘパリンの一部と結合する必要がある。また、Xa は高分子分画ヘパリンや低分子分画ヘパリンのいずれのヘパリンによって活性化されたアンチトロンビンⅢで中和される。このため、高分子と低分子のヘパリンの混合物である局方ヘパリンは、トロンビンと Xa の両者を中和する作用を持っていることになる。

ヘパリンの副作用として、最近注目されているのは、血小板減少症である。この血小板減少の機序には、ヘパリンによる直接作用と免疫反応を介する間接作用の二つがあるといわれている。後者の免疫反応を介する血小板減少症は、血管内で大量の血小板崩壊が発生し、動脈血栓が合併する<sup>10)</sup>。これは、ヘパリン惹起性血小板減少症ともいわれ、ヘパリンの重篤な副作用である。低分子分画ヘパリンの使用によって、ヘパリン惹起性血小板減少症が発生しないか、またはヘパリン惹起性血小板減少症の代替の抗凝固剤として有効であるかどうかについて種々の臨床研究が開始されている<sup>11)</sup>。この中で、ある種の低分子分画ヘパリンは、ヘパリン惹起性血小板減少症の治療に有効との報告もあるが、一般的にいつて低分子分画ヘパリンでも血小板に対する刺激作用は完全に除去されていない。ヘパリンと血小板の反応は複雑で、in vitro は血小板凝集を亢進させるが高濃度では反対に抑制的に作用する。また血小板に対する反

表4 ヘパリンおよびその関連物質

	APTT	抗 Xa 活性	抗 Xa 活性 / APTT 比
局方ヘパリン	延長する	存在する	ほぼ等しい
高分子分画ヘパリン	強く延長	弱い	1より小さい
低分子分画ヘパリン	弱い	強い	1より大きい

応は、ヘパリンの分子量が小さくなると刺激作用は弱くなる。低分子分画ヘパリンの中でも、アンチトロンビンⅢと親和性の強い分画は、血小板に対する刺激作用は弱いとされている。これは、ヘパリンに対してアンチトロンビンⅢと血小板が競合的に作用するため、低分子分画ヘパリンとアンチトロンビンⅢとが複合体を形成すると、もはや低分子分画ヘパリンと血小板は結合しないことによると考えられている。従って、ヘパリンの分子量が大きくなると、ヘパリン分子上にアンチトロンビンⅢと血小板の両方が結合することが出来るので、血小板に対する高分子のヘパリンは凝集作用が強くなる理由と考えられている。血小板に対する凝集作用の強いヘパリンの使用では、出血時間が有意に延長し、ヘパリンによる出血の危険性が一段と強くなる。この点からも、低分子分画ヘパリンの方がメリットがある。

#### V 低分子分画ヘパリンの臨床応用

低分子分画ヘパリンと現在市販されている局方ヘパリンの主な作用の比較を表5に示す。低分子分画ヘパリンは、局方ヘパリンから分画して作られるが効率が悪いと、亜硝酸でポリマーを分解する化学的方法や単糖類から合成する方法がとられている。このため、低分子分画ヘパリンといわれる薬剤の薬理作用はすべて同一かどうかは不明であるが、その共通した特徴としては、血中の半減期が長いこと、プロタミンによる抗 Xa 活性は中和され難いこと、また皮下注によっても非常に吸収され易いことや肝盤を通過しないことが認められている<sup>12)</sup>。プロタミンによる中和を受け難い

表5 低分子分画ヘパリンと局方ヘパリンの比較

	低分子分画ヘパリン	局方ヘパリン
A P T T トロンビン時間	治療域の濃度では延長しない	濃度依存性に延長する
抗 Xa 作用	強い	弱い
血小板凝集 (in vitro)	殆どないがあっても弱い	促進する
抗血栓作用	有	有
線溶活性化作用	有	有
出血時間	延長の程度は軽い	延長する
血中半減期	2～3時間	約1時間
プロタミンによる中和	抗 Xa 活性は残る	完全に中和
リポ蛋白活性化作用	少ない	有
出血の副作用	少ない	有

ことは、低分子分画ヘパリンの出血管理に重要な問題である。In vivo の実験では、APTT やトロンビン時間などの凝固時間の延長は改善されるが、合成基質で測定した抗 Xa 活性は40～60%位しか中和されない。しかし、凝固時間はプロタミンにより正常化するため、臨床的には止血管理に困難をきたすことはないとされている<sup>13)</sup>。現在 PK 10169, Kabi 2165, CY 216, Org 10172 などが欧米では臨床的に用いられ、その有用性に関して数多くの報告がある。わが国では、この中の2～3のものの治験が進行している。ヘパリン製剤の特徴として、抗凝固作用と抗血栓作用の両作用の併せ持つことである。そこで、ヘパリンの分子量を小さくすれば、抗 Xa 作用の強い分画を得ることが出来る。しかし分子量を小さくし、単糖類として10個位の長さであれば、抗血栓作用は弱くなり、実験的に作成した静脈血栓の発生予防に効果がないことが示されており、分子量があまりにも小さくなると抗 Xa 作用と抗血栓作用とは相関しないとされている<sup>14)</sup>。このため、抗血栓作用を有する低分子分画ヘパリンとして、単糖類が最小限16個から20個の長さが必要である。分子量としては5,000位で、この位の長さのヘパリンであれば、局方ヘパリンと比較して遜色のない抗血栓作用を持っている。しかし、低分子分画ヘパリンの使用で、出血の危険性が完全に解決された訳ではなく、術後血栓の予防に使用した成績では、局方ヘパリンと比較して出血の危険性はかならずしも減少はしていない。

現在のところ低分子分画ヘパリンの安全性と臨床効果とくに抗血栓効果については明確な結論は得られていない。すでに述べたように、抗血栓作用を期待するには、ヘパリンの分子量を大きくすればよいが、抗トロンビン作用も強くなり出血の危険性が大きくなる。このために、出血の危険性が少なく抗血栓作用の強い低分子分画ヘパリンが望ましい。現在のところ、低分子分画ヘパリンの適切な投与量や投与方法については、臨床治験の段階である。

低分子分画ヘパリンの臨床治験では、術後の深部静脈血栓の予防を目的として行なわれた。術後の深部静脈血栓は、欧米では発生頻度が高く、しばしば肺梗塞を合併したり、またその発生に様々な因子が関係していることや客観的な評価が簡単

であることから、低分子分画ヘパリンの有用性の判定の血栓モデルに用いられている。その結果では、低分子分画ヘパリンは、術後深部静脈血栓の予防に有効であったとする報告は多い<sup>16)</sup>。また、ヘパリンの皮下注法で無効な股関節手術後の深部静脈血栓に対して有効であったとする報告もあり、低分子分画ヘパリンの抗血栓作用の有用性が証明されている<sup>17)</sup>。

次に出血の危険を少なくする観点から、低分子分画ヘパリンが透析中の抗凝固剤として用いられている。その結果、局方のヘパリン透析に比較して、凝固時間 (PTT, TT) の延長の程度が少なくして透析が可能であった。このために出血の危険性のある透析患者の抗凝固剤としては有効であるとされている。また低分子分画ヘパリンは、半減期の長いことから透析開始前の1回の静注で終了時まで十分抗凝固作用があることから、透析の操作を単純にするのに便利であると報告されている<sup>18)</sup>。透析患者にヘパリン惹起性の血小板減少症が合併することがあり、抗凝固剤の選択に困ることがある。この場合の代替の抗凝固剤として低分子分画ヘパリンが適応であると考えられている。これは、低分子分画ヘパリンが血小板に対する作用が比較的小さいためである。しかし、我々はヘパリン惹起性血小板減少症の活療に MD 805 を使用してよい結果を得ている<sup>19)</sup>。MD 805 は、血小板凝集作用をまったく持たない合成のトロンビン阻害剤であり、低分子分画ヘパリンとならんで臨床応用が注目されている薬剤の一つである。

現在のところ、低分子分画ヘパリンには、表6に示したような様々の問題点が未解決のままである。いずれも重要な問題であるが、現在我々が使用している局方のヘパリンと比較して、種々のメ

表6 低分子分画ヘパリンの問題点

- |                                     |
|-------------------------------------|
| 1) 抗血栓作用の評価をどのようにして行うか              |
| 2) 抗 Xa 作用と抗血栓作用の関係を明らかにする          |
| 3) ヘパリン分子構造上の抗血栓性を示す反応基を解明する        |
| 4) 最適の投与量と投与期間を、血栓の予防や治療の面からどれ位にするか |
| 5) 治療効果の判定や血中濃度のモニタリングをどんな検査によって行うか |
| 6) 血小板に対する影響やプロタミンなどの中和物質の影響はどうか    |

リットが予想される。しかし、低分子分画ヘパリンの臨床治験の報告はまだ少なく、抗凝固剤としての低分子分画ヘパリンの位置は今後の研究によることが大きい。

## VI ま と め

ヘパリンは生物学的製剤であるために、抗凝固作用以外に様々な作用があり、なかでも抗血栓作用が重要であることを述べた。ヘパリンの抗血栓作用についての研究が進むに従って、抗凝固作用のない抗血栓作用のみを保持するヘパリンの開発も可能となっている。ヘパリンは、適切に使用すれば現時点ではもっとも効果的な抗凝固剤であり、その即時作用のために他の抗凝固剤よりも有用である。しかしヘパリンの即時作用を生かした抗凝固療法を有効に実施するためには、ヘパリンモニターを行ないヘパリンの抗凝固作用が治療域にあるかどうかをチェックしながら使用することが重要である。適切なモニター下でのヘパリンの使用は、血栓の予防や治療に十分な成果をもたらすであろう。

## 文 献

- 1) 松尾武文：ヘパリン，その臨床応用と周辺知識．小玉株式会社 出版部 東京 7-24頁，1986.
- 2) Griffith, M, J. Carraway, T. White, G. C. Dombrose, F. A.: Heparin cofactor activities with hereditary antithrombin III deficiency: Evidence for a second heparin cofactor in human plasma. *Blood* 61:111-118, 1983.
- 3) Barrowcliffe, T. W. Merton, R. E. Havercroft, S. J. Thunberg, L. Lindahl, U. Thomas, D. P.: Low-affinity heparin potentiates the action of high-affinity heparin oligosaccharides. *Thromb Res* 34:125-133, 1984.
- 4) Hellgreen, M. Nygdrds, E. B.: Long-term therapy with subcutaneous heparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 13:76-89, 1982.
- 5) 松尾武文，大木康雄，小林弘子：DIC における DIC 確認検査の診断的意義．*臨床病理* 34:1427-1430, 1986.
- 6) Cribier, A. Berland, J. Saoudi, N. Redonnet, M. Moore, N. Letac, B.: Intracoronary streptokinase, OK! Intravenous streptokinase, first? *Haemostasis* 16 (Suppl 3) 122-129, 1986.
- 7) Rao, A. K. Niewiarowski, S. Guzzo, J. Day, H. P.: Antithrombin III levels during heparin therapy. *Thromb Res* 24:181-186, 1981.
- 8) 沖永陽一，松尾武文，大木康雄，山田 勤，中尾一清：血液透析中のヘパリンモニター，とくにアンチトロンビンIII低下時の透析，風間睦美，松田道生，櫻川信男，松尾武文 編：凝固・線溶・血小板研究。

- 宇宙堂八木書店, 東京 115-120, 1983.
- 9) Barlow, G. H.: Molecular weight distribution determination on heparin samples. *Thromb Res* 31:513-519, 1983.
  - 10) 松尾武文, 中尾一清, 松尾 理: ヘパリンによる血小板減少症の1例. *血液と脈管* 17:81-87, 1986.
  - 11) Cella, G. Scattolo, N. Luzzatto, G. Girolami, A.: Effects of low-molecular-weight heparin on platelets as compared with commercial heparin. *Res Exp Med* 184:227-229, 1984.
  - 12) Bergqvist, D. Hedner, U. Sjorin, E. Holmer, E.: Anticoagulant effects of two types molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thromb Res* 32:381-391, 1983.
  - 13) Harenberg, J. Gnasso, A. deVries, J. X. Zimmermann, R. Augustin, J.: Inhibition of low molecular heparin by protamine chloride in vivo. *Thromb Res* 38:11-20, 1985.
  - 14) Thomas, D. P. Merton, R. E.: A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. *Thromb Res* 28:343-350, 1982.
  - 15) Boneu, B. Buchaman, M. R. Cade, J. F. VanRyn, J. Fernander, F. F. Ofofu, F. A. Hirsh, J.: Effects of heparin, its low molecular weight fractions and other glycosaminoglycans on thrombus growth in vivo. *Thromb Res* 40:81-89, 1985.
  - 16) Kakkar, V. V. Djazaeri, B. Fox, J. Fletcher, M. Scully, M. E. Westwick, J.: Low molecular weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J* 284:375-379, 1982.
  - 17) Toppie, A. G. G. Levine, M. N. Hirsh, J. Carter, C. J. Jay, R. M. Powers, P. J. Andrew, M. Hull, R. D. Gent, M.: A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 315:925-929, 1986.
  - 18) Henny, C. P. ten Cate, H. Surachno, S. Stenens, D. Buller, H. R. den Hartog, M. ten Cate, J. W.: The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis. *Thromb Haemost* 54:460-462, 1985.
  - 19) Matsuo, T. Nakao, K. Yamada T. Matsuo, O.: A new thrombin inhibitor MD 805 and thrombocytopenia encountered with heparin hemodialysis. *Thromb Res* 44:247-251, 1986.