ヘパリン在宅自己注射療法の適応と導入方法

小林 隆夫

要 旨：平成 24 年 1 月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリンが使用できない患者にとっては 1 日 2 回の通院という大きな負担が軽減された。適応疾患は、血栓性素因患者、静脈血栓塞栓症既往等の患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。是非適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。(J Jpn Coll Angiol 2013; 53: 167-170)

Key words: heparin calcium, thromboprophylaxis, self-injection

はじめに

妊娠そのものが血栓症のリスクであるため、血栓性素因のある女性が妊娠すると、血栓症のリスクはさらに増大する。また、血栓予防として汎用されているワルファリンは胎盤通過性があり、点状軟骨異栄養症等の奇形および出血による胎児死亡の症例報告があるため、妊婦には一部例外を除き原則的に禁忌となっている。さらに何らかの理由によりワルファリンを使用できない血栓性素因患者が男女を問わず存在する。これらの患者に対する代替療法にはヘパリン皮下注射がある。ヘパリンは、血栓症の治療や予防に有用な、最も広く用いられている抗凝固薬であるが、ヘパリンの半減期は長くないため、1 日に 2 回の皮下注射が必要となる。1 日に 2 回の通院は患者の生活の質を著しく低下させ、多くの苦痛を伴い、また就労も困難にさせる。このような継続的なヘパリン注射を必要とする在宅患者においては、自らヘパリンを注射すること(ヘパリン在宅自己注射)により、通院の身体的、時間的、経済的負担が軽減され、より質の高い社会生活を送ることが可能になると考えられる。

平成 23 年 9 月に公益社団法人日本産科婦人科学会、公益社団法人日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、一般社団法人日本血栓止血学会の 4 学会が「ヘパ

リン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」を厚生労働省に提出し、長年の要望が叶って平成 24 年 1 月にヘパリン在宅自己注射が保険収載されたので、その適応と指針を解説する。

厚生労働省研究班での実態調査

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」(池田康夫班)において平成 17 年 12 月～平成 18 年 1 月に実施された「ヘパリン在宅自己注射の実態調査²⁾」の結果を踏まえ、全国の大学付属病院産婦人科学教室(79 施設)を対象として、郵送方式によるアンケート調査を実施した(調査期間：平成 20 年 12 月 19 日～21 年 1 月 10 日)。アンケートは、I. 目的および意義、II. 適応基準、III. 患者教育、IV. 患者の遵守事項、V. 方法、VI. 認可、VII. 管理と記録のそれぞれの指針項目に関して、その適切性や意見を求めるものである。

43 施設(54%)から回答が寄せられ、概ね適切との回答が得られた。調査結果の概要は以下の通りである³⁾。

①適応基準について：適当であると回答されたのは 95%(41/43)であった。

②代表的な適応疾患について：適当であるは 77%(33/43)であった。不十分であるという回答では、不育症、反復流産(2 回以上の連続した流産)が適応になるとの意見が寄せられた。

③患者教育について：適当であるは 98%(42/43)で

浜松医療センター

第 53 回日本脈管学会総会(2012 年 10 月、東京)シンポジウム「医療安全と VTE の診断治療」にて発表

doi: 10.7133/jca.13-00008

2013 年 2 月 1 日受理

あった。

④患者の遵守事項について：適当であるは93% (40/43)であった。

⑤投与方法について：皮下注射が適当であるは98% (42/43)であった。ヘパリン製剤については、ヘパリンカルシウム製剤であるカプロシン®がよい65% (28/43)、低分子量ヘパリンにすべき19% (8/43)、その他16% (7/43)であった。意見としては、低分子量ヘパリンの使用を制限することは避け、どちらも使用できるような記載が望まれた。投与量については、適切である51% (22/43)、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)などの結果により投与量を調節するべきである28% (12/43)、その他14% (6/43)であった。投与量の決定に関しては施設間で意見の相違が大きく、画一的な投与は避け、APTTにより投与量を調節する選択肢も残すべきであるとの意見が代表的なものであった。

⑥認可について：適当であるが95% (41/43)であった。

⑦管理と記録について：全施設より適当であるとの回答が得られた。

⑧定期検査：適当であるが91% (39/43)であった。

APTTや血小板数以外にAST、ALTを検査項目に加えること、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)予防のため、投与開始1週間以内に必ず血小板数の検査を行うべきであるとの意見が寄せられた。

⑨指針の認知と普及について：今後、本指針が広く認知され普及するために必要と考えられることは、ヘパリン在宅自己注射療法の保険適用100% (43/43)、関連学会などによる啓発・普及活動61% (26/43)、プレフィルドヘパリン製剤の開発53% (23/43)、簡便なモニタリング方法の開発40% (17/43)であった。

以上の結果を踏まえ、個々に寄せられた意見・要望などをもとに修正を加え、「ヘパリン在宅自己注射療法の指針(改訂案)³⁾」を作成した。今回この改訂案を日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本血栓止血学会の4学会で検討し、「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」が完成した。

適応基準

ヘパリン在宅自己注射は、「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹⁾」の適応基準(1)～(6)すべてを満足している場合であるが、とくに適応疾患では、①血栓性素因(先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など)を有する患者、②深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患

者、③巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者で、担当医師が治療対象と認めた患者である。先の厚生労働省研究班のアンケート調査では、不育症・反復流産(2回以上の連続した流産)が適応になるとの意見が寄せられたが、不育症・反復流産の原因は多岐にわたり、その中でも血栓性素因が原因となる症例は、先天性のアンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などに限られるため、ただ単に不育症・反復流産を理由としてヘパリン在宅自己注射が適応となるわけではない。あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が適応となることに留意して欲しい。なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗CL β_2 GPI複合体抗体、抗CL IgG、抗CL IgM、ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗PE抗体、抗PS抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めないということにも注意されたい。

その他の適応基準としては、ヘパリンに対してのアレルギーがなく、HITの既往がないこと、他の代替療法に優る効果が期待できるヘパリン治療の適応患者であること、患者ならびに家族(とくに未成年者の場合)が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること、医師・医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていることなどが挙げられる。

なお、ヘパリンの原則禁忌事項は、1. 出血している患者、2. 出血する可能性のある患者、3. 重篤な肝障害のある患者、4. 重篤な腎障害のある患者、5. 中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者、6. ヘパリンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者、7. HITの既往歴のある患者等である。

患者教育と遵守事項

教育プログラムを作成し、それに従った患者教育が行われるべきであり、短期間の入院による教育指導が効率的であり、積極的に行うことが望ましい。教育プログラムの内容としては、(1)血液凝固、血栓症に関する基礎知識、(2)ヘパリンの薬理作用、(3)副作用と発現時の対応、(4)ヘパリンの管理と記録、(5)注射の方法と実技、(6)注射針などの医療廃棄物の処理、(7)緊急時の連絡などである。

また、患者の遵守事項としては、(1)ヘパリンを規定の方法で管理する、(2)決められた方法で注射する。注射し

忘れた際、決して2回分を1度に注射しない、(3)定期的に受診する、(4)治療経過などの記録を提出し、評価と指導を受ける、(5)異常を感じた場合、不明の点は担当医に連絡し指示を仰ぐ、(6)注射針や注射器などの在宅医療廃棄物は、病院へ持参し担当医等の指示に基づき、適切に処理するなどである。とくに在宅医療廃棄物は法律では一般廃棄物とされているが(平成10年厚生省、平成17年環境省通知)、多くの市町村では家庭用ごみとして受け入れていないため、現時点では各自治体の廃棄方法に従っていただきたい。

製薬メーカーが、患者用自己注射マニュアルと自己注射日誌を用意しているので、活用されたい。

認可(自己注射療法開始条件)と投与方法

自己注射療法開始にあたっては、(1)適応基準を満たしている、(2)規定の教育プログラムに従った教育目標を達成している、(3)遵守事項を守ること同意していることが必要である。投与方法は、皮下注射用ヘパリンを1回につき5,000単位、12時間ごと(1万単位/日)にインスリン自己注射用注射器(29あるいは30G)を用い、皮下に自己注射する。現在、わが国で用いられる皮下注射用のヘパリンは、カプロシン®(2万単位/バイアル、0.8 ml)およびヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2 mL シリンジ「モチダ」®であるが、添付文書の改訂を行っているヘパリンカルシウム皮下注5千単位/0.2 mL シリンジ「モチダ」®のみ保険適用されていることに留意されたい。海外においては低分子量ヘパリンも使用され、わが国においても有効性や安全性の面から推奨する意見がみられるが、現時点では保険診療はできない。

投与にあたっては、ヘパリン5,000単位を12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが(低用量未分画ヘパリン投与方法)、8時間ごとに注射も可能である。また、APTTを測定し、その結果により適宜投与量を調整することも行われる(用量調節法)。なお、携帯用ポンプを用い24時間持続的に静脈内に投与することも可能であり、症例により考慮する。

注射部位は、腹部、大腿、上腕とする。家族に皮下注射してもらえる場合は、臀部(もしくは背中)も可能である。なお、大腿内側や臍周囲は皮下出血が起きやすいので避けた方がよい。

管理と記録

ヘパリン製剤は未開封のまま、光と湿気を避けて室温(1~30℃)で保管し、冷凍庫(フリーザー)などに入れて凍

結させることや高温にさらしたり、温めたりすることは禁止とする。患者は処方された薬剤の名称、処方量、注射日時、注射量(単位数)、回数、注射部位、副作用の有無、疑問点などを記録する。また、担当医師は定期的に確認してカルテに記載し、必要な指導を行うとともに、定期的にAPTT、血小板数、AST、ALTなどを測定し、ヘパリン投与量や投与継続の可否を決定する。

APTTは妊娠時には若干短縮する。一般的な未分画ヘパリン投与の目安とされる基準値の1.5~2倍は、妊娠中はそのまま適用できないが、過度の延長には注意する。実際、血栓症予防として自己注射を行う場合は、APTTを必ずしも延長させる必要はなく、上限は初期値の2倍までとする。また、HITを予防するため、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査を行う。以降は1~2カ月毎に検査を行う。

副作用対策

重大な副作用としては、ショック・アナフィラキシー様症状、出血、血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症である。HITにはI型とII型があるが、I型は非免疫的機序によって起こり、血小板減少も軽度で自然回復するものである。約10%に起こるとされている。しかし、II型は血小板第4因子とヘパリン複合体に対する自己抗体が出現することにより、血小板が活性化され、血小板数が投与前の50%以下に減少、もしくは10万/μL以下に減少し、動脈血栓症(脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、下肢血栓症等)を引き起こす。症状としては、意識の低下、片側のまひ、手足のまひ、息苦しい、下肢のむくみなどである。頻度は0.5~5%程度であるが、重篤であるので注意を要する。すぐヘパリンを中止し、抗トロンビン薬(アルガトロバン)を投与する⁴⁾。HIT II型はHIT抗体の検査で確定する。HIT II型は、ヘパリン投与開始後2週間以内に起こることが多いので、投与開始2週間以内に複数回血小板数の検査を行うことが求められている。

その他の副作用として、過敏症、皮膚障害、肝酵素上昇、骨粗鬆症、投与部位の発赤、腫脹、硬結、痒痒感、局所の疼痛性血腫等がみられる。また、ヘパリン自己注射を行った血栓性素因を持つ妊婦317例を対象とした後ろ向き調査において、AST・ALT上昇13.2%、注射部位痒痒感10.1%、注射部位腫脹3.8%、刺入部位以外の出血1.3%、刺入部位出血0.3%、骨量減少0.3%が認められたことが報告されている⁵⁾。自己注射を行う場合は適切な指導のもと慎重に投与していただきたい。

保険請求に関して

ヘパリン在宅自己注射は、あくまでも血栓性素因や血栓症既往のある患者に対する血栓症予防が保険適用であり、ただ単に不育症・反復流産では保険診療できないことに留意していただきたい。また、在宅自己注射を開始した場合、1カ月に1回在宅自己注射指導管理料820点と注入器用注射針加算130点が請求できるが、カルテに指導内容を必ず記載した上で請求して欲しい。

おわりに

欧米ではヘパリン在宅自己注射が一般的な治療となっているが、平成24年1月からわが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。血栓症予防としてワルファリンが使用できない妊婦や何らかの理由でワルファリンが使用できない患者にとっては毎日朝夕の2回ヘパリン注射のため通院することがなくなり、大きな負担が軽減された。本稿では「ヘパリン在宅自己注射の適応と指針」を解説したが、是非適応を厳格にして正しい使用方法を徹底し、安全な管理に努めていただきたい。

文 献

- 1) ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 一般社団法人日本血栓止血学会, 2011
http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf
- 2) 池田康夫, 辻 肇, 宮田敏行, 他: ヘパリン在宅自己注射療法の指針(案). 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」平成19年度総括・分担研究報告書. 2008, 151-153
- 3) 辻 肇: 「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関するアンケート調査と改正指針. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」平成20年度総括・分担研究報告書. 2009, 111-119
- 4) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al: Argatroban anti-coagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; **103**: 1838-1843
- 5) 齋藤 滋, 丸山哲夫, 田中忠夫, 他: 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011; **21**: 9-13

Application and Method of Heparin at Home Self-injection Therapy

Takao Kobayashi

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka, Japan

Key words: heparin calcium, thromboprophylaxis, self-injection

A heparin calcium self-injection at home has been covered by insurance in Japan since January 2012. A big burden of going to the hospital of twice a day was reduced for pregnant women for whom warfarin could not be used for thromboprophylaxis or the patients for whom warfarin could not be used for other reasons. Patients with thrombotic disorders and those with venous thromboembolism are able to use self-injection therapy. I hope to carry out the right usage thoroughly and to try for safe management.

(J Jpn Coll Angiol 2013; **53**: 167-170)