各種低分子ヘパリンの出血時間と凝固能に関する検討 —低分子ヘパリンはどれも同じか?—

幾 高 敏 晴^{*1} 宮 本 匡 哲^{*1} 村 瀬 克 典^{*1} 石 原 毅^{*1}
藤 吉 晃 彰^{*1} 大 熊 俊 男^{*2} 皆 川 太 郎^{*2} 平 野 高 弘^{*2}
宇 野 裕 己^{*3} 石 黒 源 之^{*4}

平野総合病院透析センター臨床工学科^{*1} 同内科^{*2} 同泌尿器科^{*3} 石黒クリニック^{*4}

key words : 血液透析, 低分子ヘパリン, 出血時間, 抗 Xa 活性/抗 IIa 活性

〈要旨〉

分子量の異なる低分子ヘパリン (LMWH), ダルテパリンナトリウム (フラグミン; FR), パルナパリンナトリウム (ローヘパ; LH), レビパリンナトリウム (ローモリン; LM) の特性を出血時間と凝固能から比較し, 臨床での有用性を検討した。

対象は当センターにて透析施行中で, 出血性病変および出血傾向を有する 7 症例 (男性 5 例, 女性 2 例, 平均年齢 71.4 ± 11.5 歳) とし, 各 LMWH, 透析開始時 15~20 IU/kg, 持続 7.5~10 IU/kg の投与量にて, クロスオーバーにて各 1 週ずつ使用した。臨床評価は, 抗 Xa 活性, 抗 IIa 活性, 出血時間, 止血時間, さらに, ダイアライザーおよび回路内の残血の程度から LMWH の有用性を比較検討した。

1. 透析終了時における抗 Xa 活性/抗 IIa 活性は, LH, FR に比して LM が有意 (LM vs LH ($p < 0.001$), LM vs FR ($p < 0.01$)) に高かった。2. 各 LMWH が出血時間に及ぼす影響は, LM と LH において, LM が有意 ($p < 0.05$) に短かった。3. 抗 Xa 活性/抗 IIa 活性と出血時間の関係は, 相関係数 $r = -0.54$ と有意 ($p < 0.05$) な負相関を認めた。

LM は, 出血性病変および出血傾向を有する透析症例に対し, より有用な LMWH であることが示唆された。LMWH はどれも同じではなく, 個々の薬剤特性を良く理解し臨床使用することが望ましいものと考えられた。

Comparison study between various low molecular weight heparins (LMWHs) in bleeding time and anticoagulant properties—Are all LMWHs the sama?—

Toshiharu Ikutaka^{*1}, Masaaki Miyamoto^{*1}, Katsunori Murase^{*1}, Takeshi Ishihara^{*1}, Teruaki Fujiyoshi^{*1}, Toshio Ohkuma^{*2}, Tarou Minagawa^{*2}, Takahiro Hirano^{*2}, Hiromi Uno^{*3}, Motoyuki Ishiguro^{*4}

Department of Clinical Engineering, Dialysis Center^{*1}, Internal Medicine^{*2}, Urology^{*3}, Hirano General Hospital; Ishiguro Clinic^{*4}

We compared three low molecular weight heparins (LMWHs), dalteparin sodium (Fragmin; FR), parnaparin sodium (Lowhepa; LH) and reviparin sodium (Lowmorin; LM), which have various molecular weights influencing their effects on hemorrhage and anticoagulant properties, and evaluated the clinical usefulness of these agents. Seven hemodialyzed patients with hemorrhagic lesions or bleeding tendency being treated in our hospital were enrolled in this study (5 males and 2 females). Their mean age was 71.4 ± 11.5 . Each patient received one of the LMWHs for a week, an initial bolus dose of 15~20 IU/kg followed by an infusion dose of 7.5~10 IU/kg/hr. At the final hemodialysis of the week, we evaluated the usefulness of the LMWH measuring the plasma anti-Xa activity and anti-IIa activity, bleeding time, hemostatic time after withdrawal of the needle, and degree of residual blood in the dialyzer and coagulated blood in the air-trap chambers. The other two

幾高 敏晴 平野総合病院透析センター臨床工学科 〒501-1192 岐阜市黒野 176

Toshiharu Ikutaka Tel: 058-239-2325 (Ex 271) Fax: 058-234-1830

〔受付: 平成 13 年 6 月 7 日, 受理: 平成 14 年 1 月 7 日〕

LMWHs were evaluated in the same manner. Three weeks after beginning this trial, we compared the usefulness of the three LMWHs by the crossover method.

1. In anti-Xa/anti-IIa activity ratio at the end of dialysis, the value at administration of LM was significantly higher than that at administration of LH ($p<0.001$) and FR ($p<0.01$). 2. Regarding bleeding time, the value at administration of LM was significantly shorter than that at administration of LH ($p<0.05$). 3. In terms of the interaction between anti-Xa/anti-IIa activity ratio at the end of dialysis and bleeding time, significantly ($p<0.05$) inverse relationship was confirmed by correlation coefficient of $r=-0.54$.

From the above results, it was suggested that reviparin sodium (Lowmorin ; LM) is a useful LMWH for the treatment of dialysis patients with hemorrhagic lesion or bleeding tendency. It was also concluded that since there are various kind of LMWHs, the anticoagulant agent should be carefully chosen for dialysis therapy with a precise understanding of the pharmacological properties.

緒 言

低分子ヘパリン (LMWH) は未分画ヘパリン (UFH) と比較して、抗 Xa 活性により強い抗凝固作用を有しながらも、IIa 活性に対する阻害は軽微であることを特徴とした薬剤である。その要因は、分子量 5,000 以下のヘパリンは、Xa 活性、VIIa 活性および Kallikrein を阻害するにもかかわらず、IIa 活性、IXa 活性および XIa 活性に対する阻害は軽微であるという薬理学的特徴を持つため、抗 Xa 活性/抗 IIa 活性比が UFH に比して高いことにある。このため、LMWH は UFH と比較して活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が弱いという特徴を持つ。すなわち、このことは、出血助長作用は少ないことを意味しており、現在、出血性病変および出血傾向を有する透析症例における抗凝固剤として広く臨床に用いられている。

今回は、分子量の異なる 3 種類の LMWH、ダルテパリンナトリウム (フラグミン : FR)、パルナパリンナトリウム (ローヘパ : LH)、レビパリンナトリウム (ローモリン : LM) の特性を出血時間と凝固能から比較し、臨床での有用性を検討した。

I. 対象および方法

当センターにて透析施行中で、出血性病変および出血傾向を有する 7 症例、男性 5 例、女性 2 例、平均年齢 71.4 ± 11.5 歳を対象とし、各 LMWH の有用性を比較検討した。

各 LMWH 投与量は、それぞれ各症例毎すべて同量とし、初回投与量 15~20 IU/kg、持続投与量 7.5~10 IU/kg において、クロスオーバーにて各 1 週間使用し最終回に評価を行った。評価項目は血漿中抗 Xa 活性および抗 IIa 活性、出血時間、穿刺針抜針後の止血時間、さらに、ダイアライザーおよび回路内の凝・残血

表 1-1

case	age	sex	HD history	Basic disease	使用理由
1. O.E	84	F	159	DM	止血困難
2. J.S	70	M	52	DM	消化管出血
3. H.H	53	M	169	CGN	上血困難
4. H.S	75	M	40	DM	眼底出血
5. T.K	80	M	27	RS	Shunt 手術
6. R.H	59	M	29	DM	Shunt 手術
7. K.K	79	F	59	CGN	上血困難

表 1-2

1. 投与量およびスケジュール

各低分子ヘパリンの投与量は、各症例毎すべて同量とし、クロスオーバーにて 1 週間使用し比較検討した。

2. 検査項目

	透析前	60 分	終了時	抜針直後	120 分後	24 時間後
抗 Xa 活性	●	●	●		●	●
抗 IIa 活性	●	●	●		●	●
出血時間				●		
止血時間				●		
残血状況			●			

3. ダイアライザーおよび回路内凝・残血スコア

ダイアライザー内残血スコア		チャンバー内残血スコア	
スコア	基準	スコア	基準
4	残血 < 10%	4	凝血塊が認められない
3	10% ≤ 残血 < 25%	3	少量に認められる
2	25% ≤ 残血 < 50%	2	大量に認められる
1	残血 ≥ 50%	1	透析続行が困難である

の程度から検討した。

出血時間は Duke 法により検討し、また、穿刺針抜針後の止血時間の測定は、静脈側穿刺針を抜針した後 2 分間穿刺部を圧迫、その後 60 秒毎に止血状況を確認し求めた。残血・凝血評価は、太田らの報告⁶⁾を参考に設定し、透析終了時のダイアライザー内残血および、動・

静脈側チャンバー内凝血をスコア化して評価した（表 1-1, 表 1-2）。

また、抗 IIa 活性は、テストスチーム発色基質 S-2238 を用いた合成発色基質法により、吸光波長 405 nm にて測定した。評価項目の統計学的処理は両薬剤間各ポイント毎に対応ある t-検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差と判定した。なお、治験に際し、十分なインフォームドコンセントは得られている。

II. 結 果

1. 各 LMWH におけるダイアライザーおよび血液回路内の凝・残血

透析終了直後の各 LMWH 使用時におけるダイアライザーおよび血液回路内の凝・残血の程度は、表 1-2 のダイアライザーおよび血液チャンバー内残血スコアに基づき検討した。その結果、表 2 に示すように凝・残血は各薬剤間において有意差は認められず、安全な透析の施行が可能であった。

2. 各 LMWH 使用時の出血時間と止血時間

各 LMWH 使用時の出血時間は、それぞれ LM： 143.4 ± 124.5 sec, FR： 218 ± 195.7 sec, LH： 338.5 ± 151.7 sec を示し、LM と FR において有意な差は認められなかった。しかし、LH は LM に比して有意 ($p < 0.05$) な出血時間の延長を認めた（図 1）。なお、止血時間における差は認められなかった。

表 2 ダイアライザーおよび回路内凝・残血の比較

	ダイアライザー内残血 (mean $\pm$ S. D.)	チャンバー内残血 (mean $\pm$ S. D.)
LH	3.86 ± 0.38	3.86 ± 0.38
FR	4.00	4.00
LM	3.86 ± 0.38	3.86 ± 0.38
paired t-test	N. S	N. S

図 1 透析終了時における各低分子ヘパリン使用時の出血時間

3. 各 LMWH における抗 IIa 活性と抗 Xa 活性の推移（図 2, 図 3）

抗 IIa 活性は、透析開始 60 分後では有意差は認めなかった。しかし、透析終了時における抗 IIa 活性は、LM： 0.036 ± 0.02 IU/mL, LH： 0.054 ± 0.026 IU/mL と、LM は LH に比して有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。

また、抗 Xa 活性は抗 IIa 活性と同様に、透析時間の経過とともに延長を認め、十分な抗凝固作用が維持さ

図 2 各低分子ヘパリン使用時における抗 IIa 活性の推移

図 3 各低分子ヘパリン使用時における抗 Xa 活性の推移

図 4 透析終了時における各低分子ヘパリンの抗 Xa/抗 IIa 活性比

図5 透析終了時における抗Xa/抗IIa活性と出血時間の関係

れ、安定した透析が可能であった。しかし、LM使用時における抗Xa活性は、透析終了時で 0.33 ± 0.16 IU/mLを、さらに、透析終了120分後において 0.19 ± 0.091 IU/mLを示したのに比して、LH、FR使用時の抗Xa活性は、それぞれ透析終了時でLH： 0.26 ± 0.14 IU/mL、FR： 0.23 ± 0.18 IU/mLを、また、透析終了120分後では、LH： 0.13 ± 0.06 IU/mL、FR： 0.11 ± 0.09 IU/mLとLMはFR、LHに比して各々、有意($p < 0.05$, $p < 0.01$)な抗Xa活性の延長を認めた。

4. 各LMWHにおける抗Xa活性/抗IIa活性および出血時間

透析終了時における各LMWH使用時の抗Xa活性/抗IIa活性は、図4に示すように、LM： 9.88 ± 2.46 、FR： 6.13 ± 2.66 、LH： 4.89 ± 1.19 とLMはFRおよびLHに比して各々、有意($p < 0.001$, $p < 0.01$)に抗Xa活性/抗IIa活性比が高いことが示された。

さらに、この抗Xa活性/抗IIa活性と出血時間との関係は図5に示すように相関係数 $r = -0.54$ と有意($p < 0.05$)な負の相関関係を認めた。

III. 考 察

出血性疾患および出血傾向を有する血液透析症例に対する抗凝固剤は、体外循環回路内の抗凝固能を維持しながらも、一方で出血を助長させないといった、相反する両者をバランス良くコントロールすることが重要な課題である。従来より、minimum dose heparinizationや、プロタミンを併用したregional heparinizationさらに、nafamostat mesilate等により対応してきているが、それぞれ安全性、経済性等、種々の問題を有している。LMWHはAnderssonらにより発見され、ヘパリンと同等の抗凝血作用を有する一方で、出血助長の危険性を測る指標のひとつであるAPTT

の延長作用が弱いとされている⁷⁾。この分子量の違いによる凝固因子阻害活性の差異は、Holmerらにより明らかになった。すなわち、分子量5,000以下のヘパリンではその血液凝固阻止作用の中心はXa活性の阻害であり、IIa因子(トロンビン)の阻害作用は有しないことを明らかにした⁸⁾。その機序としては、Xa因子の阻害作用発現のためにはヘパリンはアンチトロンビンIII(AT III)と結合するだけで生じるが、トロンビンの阻害作用発現のためにはヘパリン、AT III、トロンビンの3者が直接結合する必要がある。従って、LMWHは糖鎖が短く、AT IIIと同時にトロンビンと直接結合することが困難であるために、抗Xa活性に比し、抗トロンビン活性が相対的に低くなるとされている。この性質は、種々のLMWHを比較してもその物理化学的な違いによって差が生じるとも報告されている^{9,10)}。

今回検討したLMは、平均分子量が4,000であり、FRやLHが約5,000~6,000であるのに対して約1,000程度低いとされている。この平均分子量の差は、他剤と同等の抗Xa活性を保持しながらも、抗IIa活性は低く、抗Xa活性/抗IIa活性の比を高く維持する。この活性比は、臨床における抗凝固剤の評価の一つの指標として考えられ、この活性比が高いほど抗凝固作用に優れ、かつ、出血助長作用は軽微であるとされている。すなわち、LMは同一投与量下においても、他剤に比して出血助長の可能性は低くなるものと考えられる。

実際の臨床においてもLMは他剤と比較して、抗血栓作用の指標となる抗Xa活性および、出血誘発作用のパラメータとしての抗IIa活性はともに有意差を認め、抗Xa活性/抗IIa活性を最も高くした。また、透析終了後における出血時間は最も短く、さらに、透析終了時における各LMWHの抗Xa活性/抗IIa活性との関係では、両者には相関係数 $r = -0.54$ と有意な負の相関関係を認め、分子量サイズの違いが臨床において如実に反映された結果であろうものと考えられた。また、今回、LMは透析終了120分後においても他剤に比して抗Xa活性の有意な延長を認め血中半減期がより長いことが示された。このことは、LMは他剤に比してより強い抗凝固作用を有しているであろうことが推察され、さらに、今後の臨床において投与量の減量の可能性が示唆されるものと思われた。

以上より、LMは、出血性疾患および出血傾向を有する症例における透析施行時の抗凝固剤として、より安全かつ有効なLMWHであると考えられた。

なお、止血時間に関しては各薬剤間に、いずれも有意差は認められなかったが、止血時間はその評価法を

含め客観性を欠き、再現性に問題があるものと懸念される。

今回、3種類のLMWHを同量にて比較検討したが、元来、低分子ヘパリンの力価は抗Xa活性で規定されており、各薬剤間での統一が図られていないとの懸念もある。しかし、①欧州での試験法統一化により、単位の変換が実施され、以前の単位（旧単位）と現行の単位の比較は、新単位＝旧単位×0.818とされること。②また、各薬剤とも投与量は添付文献において各社とも若干の差はあるものの、ほぼ同一単位であること。③さらに一般臨床における投与量は各薬剤とも同等量として投与を行っている現状等を考え合わせると、現行の単位は各社ともほぼ同一と考えられ、妥当であろうものと思われる。最後に、透析患者の病態はさまざまな因子が錯綜し形成される全身疾患であることを考え合わせると、透析時の抗凝固剤の評価は、今回の測定項目のみでは困難な場合も少なくない。症例数は無論のこと、個々の臨床的背景をも考慮し、他の凝固系、線溶系、血小板数等、多岐に渡る詳細な検討が今後、必要であろう。

ま と め

今回、各LMWHの特性を出血時間と凝固能から臨床において比較検討をし、以下の結果を得た。

1. 透析終了時における抗Xa活性/抗IIa活性は、LH、FRに比してLMが有意（LM vs LH $p < 0.001$, LM vs FR $p < 0.01$ ）に高かった。

2. 各LMWHが出血時間に及ぼす影響は、LMとLHにおいて、LMが有意（ $p < 0.05$ ）に短かった。

3. 抗Xa活性/抗IIa活性と出血時間の関係は、相関係数 $r = -0.54$ と有意（ $p < 0.05$ ）な負相関を認めた。

LMは、出血性病変および出血傾向を有する透析症例に対し、より有用なLMWHであることが示唆された。LMWHはどれも同じではなく、個々の薬剤特性を

良く理解し臨床使用することが望ましいものと考えられた。

文献

- 1) Kakkar VV : Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 74 : 364-368, 1995
- 2) Kakkar VV : Reviparin-sodium : A second generation low molecular weight heparin-pharmacological profile and clinical experience. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 4 (Suppl 1) : S 3, 1993
- 3) 櫻川信男：低分子ヘパリンの臨床。松田道生・鈴木宏治編、止血・血栓・線溶、p 458-463, 中外医学社、東京、1994
- 4) 越川昭三、金森直明：低分子量ヘパリン。日本臨床49（増刊）：732-740, 1991
- 5) 鈴木利昭、長沼信治、太田和夫：新しい抗凝固療法—低分子ヘパリン。太田和夫編、血液透析と抗凝固療法、p 61-82, 医科学出版社、東京、1992
- 6) 太田和夫、佐中 孜、平沢由平、中川雅夫、秋澤忠男、折笠秀樹：慢性腎不全患者の血液透析時体外循環における抗凝固薬KM-311（一般名：レビパリンナトリウム）の臨床評価。臨床医薬13：127-156, 1997
- 7) Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GEC : Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound Antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 9 : 575-583, 1976
- 8) Holmer E, Kurachi K, Soederstroem G : The molecular weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, Factor Xa, Factor IXa, Factor XIa, Factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J* 193 : 395-400, 1981
- 9) 中川雅夫：未分画ヘパリンと低分子ヘパリン。血液・腫瘍科27：340-345, 1993
- 10) Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Racanelli A : Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 18(Suppl 3) : 3-15, 1988