2種の低分子ヘパリンを透析患者に使用した際の 凝血学的特性の比較 —薬物動態的検討—

有元 克彦 大森 浩之

重井医学研究所附属病院内科

key words : 血液透析, 低分子ヘパリン, 薬物動態, 半減期, 抗Xa活性/抗IIa活性

〈要旨〉

血液透析施行時に2種の低分子ヘパリン, Dalteparin Na(フラグミン® : FR), Reviparin Na(ローモリン® : LM)を使用した際の凝血学的特性と薬物動態を比較検討した。

当院で週3回4時間の血液透析施行中の入院患者20症例を対象とした。両薬剤とも透析開始時に40 IU/kgを静脈内に単回投与した。FRまたはLMを1週間ずつ計2週間使用して、それぞれ最終の透析日に採血した。採血ポイントは透析開始前, 開始後5, 30, 60, 120, 240, 300, 360, 480分とし、血漿中の抗Xa活性, 抗IIa活性およびAPTT, Ca再加時間を測定した。

LMはFRに比較して、抗Xa活性の半減期は約1.3倍長く(189 vs. 144分) AUCも約1.4倍大きかった(118.7 vs. 84.4 IU・min/mL)。一方、抗IIa活性の半減期には差がなかったが(83 vs. 79分), AUCは約0.5倍であった(5.5 vs. 11.3 IU・min/mL)。APTTおよびCa再加時間はFR群がLM群と比較して延長していた。

低分子ヘパリンの薬理学的パラメーターはその製剤特性により異なることが示された。

Pharmacokinetic study of two low-molecular-weight heparins in hemodialysis patients

Katsuhiko Arimoto, Hiroyuki Omori

Department of Internal Medicine, Shigei Medical Research Hospital

The pharmacokinetics of two low-molecular-weight heparins with different molecular weight-related properties were compared for use in hemodialysis.

The subjects were 20 patients, including 9 men and 11 women with a mean age of 66.9 ± 10.9 years, who were undergoing hemodialysis in our hospital.

Each low-molecular-weight heparin, Dalteparin sodium(Fragmin® : FR) and Reviparin sodium (Lowmorin® : LM), was administered intravenously as a single dose (40 IU/kg) at the time hemodialysis was started. Hemodialysis was then performed for 4 hours and blood samples were obtained at fixed timepoints.

The half-life of plasma anti-Xa activity of LM was 1.3 times that of FR, and the AUC of LM was accordingly 1.4 times that of FR. In contrast, the AUC of the anti-IIa activity of LM was about half that of FR due to the higher anti-Xa activity/anti-IIa activity ratio of LM, despite the comparable half-lives of plasma anti-IIa activities of the two agents.

It was shown that the difference in molecular properties between these agents results in different half-lives and differences in the ratio of anti-Xa/anti-IIa activities.

表 1 Patients' background of the study

No.	age	HD history (months)	dry weight (kg)	sex	dialyser*
1	80	23	48.5	F	CDA
2	68	13	40.5	M	CDA
3	66	162	44.5	F	PS
4	81	21	55.0	M	PMMA
5	52	146	58.0	M	CUP
6	63	144	47.0	M	PMMA
7	56	61	38.0	F	PMMA
8	45	79	49.0	M	PS
9	62	96	44.5	F	PMMA
10	65	51	47.0	M	CUP
11	85	78	34.0	F	PMMA
12	68	61	60.0	M	CUP
13	71	47	42.0	F	PS
14	82	193	57.0	F	PMMA
15	79	12	65.0	M	CDA
16	71	67	44.5	F	EVAL
17	71	38	37.8	F	CDA
18	53	39	50.0	F	PMMA
19	59	83	48.0	M	CUP
20	63	25	40.0	F	PMMA
Total	mean±S. D.			M=9	
	66.9±10.9	71.9±52.2	47.5±8.1	F=11	

* CDA : Cellulose diacetate
 PS : Polysulphone
 PMMA : Polymethylmetacrylate
 EVAL : Ethylenvinyl alcohol
 CUP : Cuprophane

緒 言

低分子ヘパリン (LMWH) の抗凝固作用は抗第Xa因子活性に由来するものであり、抗第IIa因子活性は未分画ヘパリン (UFH) と比較して弱い。そのためにLMWHは抗凝固作用を示しながらも出血助長の危険性が低いと考えられている¹⁾。この薬理作用の違いはそれぞれの平均分子量の違いにある。また、LMWHはUFHに比して半減期が長い、遊離脂肪酸濃度上昇作用が軽度であるなどの特徴が報告されているが、これらも分子量の差異によるものと考えられている^{2,3)}。

本邦では低分子ヘパリンは透析施行時の灌流血液の凝固防止に主に使用され、特に出血性病変を有する血液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。また、近年国内において分子量分布特性の異なるLMWHが数種類発売され、LMWH間における薬理特性の違いが注目されている。

今回は、血液透析施行時に、分子量分布特性の異なる2種の低分子ヘパリン、Dalteparin Na (フラグミン® ; FR) および Reviparin Na (ローモリン® ;

LM) を使用して、分子量分布の差異が薬物動態に与える影響を比較検討するとともに APTT および Ca 再加時間を測定し、臨床的な有用性について併せて検討した。

I. 対象および方法

当院で週3回4時間の血液透析施行中の20症例、男性9例、女性11例、平均年齢66.9±10.9歳を対象とした(表1)。

今回の試験では両薬剤をクロスオーバーで使用し、各薬剤間で透析膜、透析条件を変更しないで行った。すなわち、両薬剤とも透析開始時に40国際単位/kg (以降、国際単位はIUと表記する) の用量で静脈内に単回投与し、4時間の血液透析を施行した。FRまたはLMを1週間使用して最終の透析時に血液を採取し、血漿中抗Xa活性および抗IIa活性を測定した。その後、もう一方の薬剤に変えて、同様に1週間使用し、同様に採血して測定した。

採血ポイントは投与前、透析開始後5分、30分、60分、120分、240分(透析終了時)、300分、360分およ

び480分とし、血漿中抗第IIa因子活性および抗第Xa因子活性を測定した。同時にAPTTおよびCa再加時間を測定し、凝固時間の確認を行った。抗凝固活性の測定は検査受託会社による一括測定とし、合成発色基質を用いる方法で行った。

凝固活性の測定値は最大でも測定下限の10倍程度だったので、症例ごとに計算すると誤差が大きくなり、正確な評価が困難になると考えた。そこで、20例の平均値を求めて、薬物動態パラメータ(AUCおよび半減期)を算出することとした。薬物動態パラメータは、薬物動態解析ソフトウェアWinNonlin Standard-

Japan Ver.2.0 (Pharsight Corporation)を用い、1コンパートメントモデルに当てはめて算出した。なお、低分子ヘパリンの抗凝固活性は血液透析により除去されにくいことが知られており⁴⁾、抗凝固活性は経時的に一樣な減少を示していたので、解析を透析中と透析終了後に分割する必要はないと判断した。また、これらの測定値は各ポイント毎に対応あるt検定を行い、両薬剤間差の検討を行った。止血時間、ダイアライザーの残血、回路内の凝血の程度についても検討し、残血・凝血評価については太田らの報告⁵⁾をもとに透析終了時のダイアライザー内残血および、静脈側チャンバー内凝血をスコア化して評価した(表2)。

なお試験開始に先立ち、院内倫理委員会の規定に基づき、同意書を作成し患者の同意を得た。

表2 Scores for residual blood in the dialyzer and coagulated blood in the air-trap chamber in the venous side after

Scores for residual blood (RB)	
Score	Criteria
4	RB in less than 10% of all fibres
3	RB in 10% ≤ 25% of all fibres
2	RB in 25% ≤ 50% of all fibres
1	RB in more than 50% of all fibres

Scores for coagulated blood (CB)	
Score	Criteria
4	No CB mass or minute amounts of CB mass
3	Clearly observable CB masses
2	Large amounts of CB masses
1	Dialysis was difficult to continue because of CB masses

II. 結 果

LMおよびFRの血漿中抗第Xa因子活性の推移を図1に、抗第IIa因子活性の推移を図2に図示した。抗第Xa因子活性は投与直後(5分後)においては差がなかったが、それ以降の全てのポイントにおいてLM群が有意に高値を示した。また、抗第IIa因子活性は投与開始直後より投与後120分までLM群が有意に低値を示した。

両抗凝固活性の薬物動態パラメータを表3に示した。LMはFRに比べて、血漿中抗第Xa因子活性の半減期は1.3倍長く(189 min vs. 144 min), AUCも1.4

図1 Plasma concentration of anti-Xa activity after intravenous administration of LMWHs. The data was shown as mean ± S.D. *** : $p < 0.001$ (paired t-test)
Measurements below the limit of sensitivity (< 0.04 IU/mL), was calculated as zero.

図 2 Plasma concentration of anti-IIa activity after intravenous administration of LMWHs. The data was shown as mean $\pm$ S.D. ***: $p < 0.001$ (paired t-test)
Measurements below the limit of sensitivity (< 0.02 IU/mL), was calculated as zero.

表 3 Pharmacokinetic parameters of LM or FR after intravenous administration of 40 IU/kg in 20 hemodialysed patients.

	anti-Xa activity		anti-IIa activity	
	LM	FR	LM	FR
$AUC_{0-\infty}$ (IU $\cdot$ min/mL)	118.69	84.42	5.53	11.26
$T_{1/2}$ (min)	189	144	83	79

図 3 APTT after intravenous administration of LMWHs.

図 4 Calcium addition time after intravenous administration of LMWHs

倍大きかった (118.7 IU $\cdot$ min/mL vs. 84.4 IU $\cdot$ min/mL). これに対して, 血漿中抗IIa 因子活性の半減期は同等であった (83 min vs. 79 min). しかし, LM の抗第IIa 因子活性の AUC は FR の約半分であった (5.5 IU $\cdot$ min/mL vs. 11.3 IU $\cdot$ min/mL).

APTT および Ca 再加時間の変動を図 3 および図 4

に示した. LM 群の APTT および Ca 再加時間は総じて FR 群より延長は少なく, APTT の投与後 5 分 (56.69 ± 9.79 vs. 52.56 ± 5.52 min), 30 分 (52.92 ± 6.08 vs. 47.97 ± 6.40 min) および 60 分 (46.66 ± 5.71 vs. 43.74 ± 4.7 min), Ca 再加時間の投与後 5 分 (152.25 ± 44.68 vs. 178.0 ± 50.26 min), 60 分 (133.71 ± 32.54 vs. 146.18 ± 27.41 min) では LM 群が

FR群と比較して有意に短かった。

なお、対応のあるt-検定の結果、LMとFRで止血時間(3.3 ± 1.2 vs. 3.65 ± 1.6 min)、ダイアライザー内の残血(4.0 ± 0.2 vs. 4.0 ± 0.0)、回路内の凝血の程度(4.0 ± 0.0 vs. 4.0 ± 0.0)には両群で差は認めなかった。

III. 考 察

ヘパリンは元来不均一な分子種の集合であり、分子量5,000～30,000程度の分子種を中心として種々の分子量の分子が存在している⁶⁾。そのヘパリン鎖を化学的に切断し、比較的短い部分を集めたものがLMWHである。LMWHはUFHと比較して第Xa因子を選択的に阻害し、IIa活性に対する阻害作用が軽度であり^{7,8)}、十分な抗凝固作用を示しながらも活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長が軽微で出血助長作用が少ないことが知られている。この違いは両者の分子量分布の違いにより説明される。ヘパリン鎖のうち分子量が5,000を下回るものは、Xa活性、VIIa活性およびKallikreinを阻害する能力はあるが、IIa活性、IXa活性およびXIa活性に対する阻害する能力はないことが知られている¹⁾。従って5,000以下の分子種を多く含み、平均分子量の小さいLMWHは平均分子量の大きいUFHと比較して、抗Xa活性/抗IIa活性比が高いと考えられる。

また、LMWHはUFHと比較して半減期が長いという特徴を持つ。ヘパリン類のクリアランスは、血管内皮細胞との結合下における代謝と腎からの排泄に依存しているが、分子量の小さいヘパリンは血管内皮細胞に結合する割合が低い⁹⁾ため、小さい分子種を多く含むLMWHのほうが代謝を受けにくく半減期が長いのである。

近年種々のLMWHが国内においても使用可能であるが、製剤によって分子量分布が異なることが報告されている^{9,10)}。そこで今回、分子量分布の異なる2種のLMWH、Dalteparin Na：FR(分子量5,000、分布幅2,000～9,000)およびReviparin Na：LM(分子量3,900、分布幅3,500～4,500)¹⁰⁾を使用して、血液透析施行時の薬物動態パラメータを求めて薬剤間の差を比較検討することとした。

このような検討を行うにあたり以下の点に注意を要する。①一般的にヘパリン類は投与量により半減期が変化すること、②透析膜の分画特性により半減期に差が生じる可能性があること、③残腎機能の有無により半減期が変化すること、である。そこで、これらの要

因を取り除いて検討するために、今回の試験では両薬剤をクロスオーバーで使用し、各薬剤間で透析膜、透析条件を変更しないで行った。

LMWHの投与量は両薬剤とも40国際単位/kgとしたが、両薬剤の単位が同じであるかが懸念される。この点に関しては、欧州薬局方で抗凝固作用を規定する試験法の統一化がなされ一部の薬剤では単位の変換がなされたこと¹¹⁾、両薬剤の添付文書上の投与量はほぼ同一であることなどを考慮すると、現行の表示単位は両者で同一であり、今回の検討において同量を投与したと想定しても妥当と考えた。

LMの40 IU/kg単回投与時の抗第Xa因子の半減期は189分であった。健康成人に対する40.9 IU/kg単回投与時の半減期は82.2分であったので¹²⁾、血液透析患者の半減期は健康人の2.3倍であることがわかった。Baumelouら⁴⁾は、LMを皮下投与した際の血液透析患者群の抗第Xa因子活性の半減期は健康成人被験者群の約1.5倍であったと報告している。この試験における薬物動態パラメータは非透析施行時の値であること、また皮下投与における値であることから今回の結果と直接関連付けて比較するのは難しいと考えられるが、透析患者は透析施行時、非施行時に関係なく健康成人よりも半減期は長くなり、静脈内投与ではその差がさらに大きくなることが確認できた。

LMとFRを比較した際の薬物動態パラメータは、抗第Xa因子活性については半減期はLMの方がFRよりも1.3倍延長しており、AUCは1.4倍大きかった。一方抗第IIa因子活性については、半減期は同程度であったが、初期の抗第IIa因子活性がLMはFRと比較して約半分であるため、AUCはFRの方がLMより約2倍大きかった。この結果より、抗第Xa因子/抗第IIa因子の活性比が低い大きな分子種のものが早く代謝され、抗第Xa因子/抗第IIa因子の活性比が高い小さな分子種が比較的代謝されにくいことが示唆された。従ってLMWHであっても、製剤間の分子量分布特性の違いにより半減期に差が生じ、抗凝固作用と出血助長作用のバランスの指標である抗第Xa因子/抗第IIa因子の活性比の差が投与直後より時間経過とともにさらに大きくなることが示された。

また今回の検討の結果、抗第Xa因子活性は10 min～240 minでLM群がFR群よりも有意に高値を示した。そして、抗第Xa因子活性がより低値であったFR群においても残血や凝血がなく透析施行が可能であったことから、LM群はより少ない投与量でも透析施行が可能であったと考えられる。

一方、Ca再加時間およびAPTTの測定結果は、総

じてFR群の方がLM群より延長していた。これらの結果は抗第IIa因子活性の経時的推移と類似しており、抗第Xa因子活性とは関連性が少ないと考えられた。一般的にLMWHは抗第IIa因子活性が弱いために凝固時間への影響は少ないと考えられているが、単回投与方法のように一度に多量の薬剤が投与される場合においては、やはり少なからず凝固時間の延長が認められることが示された。

LMは、FRと比較して抗第Xa因子活性の半減期が長く、より少ない投与量でも透析実施が可能であること。また、同一投与量を投与した際には抗第IIa因子活性のAUCが小さく出血助長の可能性がより少ないことが示唆された。出血の危険性が高い患者では比較的軽度の凝固時間の延長も無視できないと考えられ、LMWHであっても薬剤特性を考慮した選択がなされるべきであると考えられた。

文献

- 1) Holmer E, Soderberg K, Bergqvist D, Lindahl U : Heparin and its low molecular weight derivatives : Anti-coagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis* 16(Suppl 2) : 1-7, 1986
- 2) 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
- 3) 神應 裕 : 低分子ヘパリンの意義. *臨床透析* 9 : 1441-1447, 1993
- 4) Baumelou A, Singlas E, Petitclerc T, Desmichels D, Jacobs C, Soria J : Pharmacokinetics of low molecular weight heparin (Reviparine) in hemodialyzed patients. *Nephron* 68 : 202-206, 1994
- 5) 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
- 6) Thomas DP, Merton RE : A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. *Thromb Res* 28 : 343-350, 1982
- 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) Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerskus A, Santos AV, Gent M : The relationship between the hemorrhagic and thrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbit. *Blood* 59 : 1239-1245, 1982
- 9) 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
- 10) Kakkar VV : Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 74 : 364-368, 1995
- 11) 幾高敏晴, 宮本匡哲, 村瀬克典, 石原 毅, 藤吉晃彰, 大熊俊男, 皆川太郎, 平野高弘, 宇野裕己, 石原源之 : 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?—. *透析会誌* 35 : 275-279, 2002
- 12) 中川雅夫, 辻 肇, Volker Eschenfelder, 田中 諭, 丁 宗鉄 : 低分子ヘパリン : レビパリンナトリウム (KM-311) の臨床第 I 相試験—第 1 報—. *新薬と臨床* 46 : 774-821, 1997