

## 抗血栓療法

### 抗血栓療法とは

抗血栓療法とは、抗血栓薬を用いて血栓症の治療あるいは予防を行うことである。抗血栓薬は、①血液凝固反応を阻害する抗凝固薬、②血小板機能を抑制する抗血小板薬、③血栓溶解薬に大別される【表1】。

これらの薬剤を、出血を起こさずに十分な効果が現れるように慎重に投与することで、円滑な血液循環が図られる。

### 抗凝固薬

静脈血栓の形成には、凝固因子の関与が大きく、その治療、予防には主として抗凝固薬が用いられる。抗凝固薬として、【表1】にあげるような作用点の異なる薬剤が市販されているが、最も一般的に用いられているものは、注射薬であるヘパリンと経口投与可能な唯一の抗凝固薬であるワルファリンである。いずれの薬剤も、静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症などの血栓塞栓症の治療および予防に用いられる【表2】。

#### ◆ヘパリン

ヘパリンは、ブタ腸粘膜由来の酸性ムコ多糖類（平均分子量12,000）であり、血漿アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)の作用を促進して抗凝固作用を発揮する。

ATⅢ：antithrombin Ⅲ  
(アンチトロンビンⅢ)

表1 抗血栓薬の種類と作用点

| 薬効分類  | 薬剤名  | 作用点   |
|-------|--|---|
| 抗凝固薬  | ヘパリン<br>ワルファリン<br>メシル酸ナファモスタット<br>メシル酸ガベキサート<br>アルガトロバン<br>アンチトロンビンⅢ<br>活性化プロテインC<br>トロンボモジュリン | アンチトロンビンⅢの作用を促進<br>ビタミンK依存性凝固因子の産生を抑制<br>凝固因子を阻害<br>トロンビンを選択的に阻害<br>低下状態に補充して生理的抗凝固作用を回復<br>トロンビンを阻害するとともに、プロテインCを活性化 |
| 抗血小板薬 | アスピリン<br>シロスタゾール<br>チクロピジン、クロピドグレル<br>ペラプロスト<br>サラボクレラート                                       | シクロオキシゲナーゼ抑制<br>ホスホジエステラーゼ阻害<br>血小板ADP受容体阻害<br>アデニル酸シクラーゼ活性化<br>セロトニン受容体阻害  |
| 血栓溶解薬 | ウロキナーゼ<br>組織型プラスミノゲンアクチベーター  | プラスミノゲンをプラスミンに変換  |

ADP：adenosine diphosphate(アデノシン二リン酸)

表2 ヘパリン、ワルファリンの効能・効果

| 薬剤名    | 効能・効果   |  |
|--------|---|--|
| ヘパリン   | 血栓塞栓症の治療および予防   | 静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など |
|        | 播種性血管内凝固の治療<br>体外循環装置使用時の血液凝固の防止<br>血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止<br>輸血および血液検査の際の血液凝固の防止 |  |
| ワルファリン | 血栓塞栓症の治療および予防   | 静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳塞栓症など            |

ヘパリンは、【表2】に示す効能・効果を期待して使用されるが、出血などの危険性が高い患者など【表3】には、原則的に投与してはならない(とくに必要とされる場合には慎重に投与される)。

ヘパリンは、静脈内あるいは皮下に注射される。注射開始後、効果を発揮するだけの十分な量が投与されているか、あるいは過量となって出血を起こさないか、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)などの血液凝固時間を測定して投与量を調整する。

ヘパリン投与中は、出血性副作用の発現に最も注意すべきである。異常を認めた場合は、直ちにヘパリンを減量または中断する。直ちにヘパリンの効果を中和する必要がある場合は、プロタミン硫酸塩が投与される。

近年、ヘパリンを酵素あるいは化学処理した低分子ヘパリン(平均分子量5,000)が用いられている。低分子ヘパリンもATⅢと結合して作用を発揮するが、抗第Ⅹa因子活性は従来のヘパリンと同等であるにもかかわらず、出血との相関が示唆される抗トロンビン活性が弱い。出血を起こすことが少ないとされる。低分子ヘパリンは、①播種性血管内凝固(DIC)の治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止、③一部の術後肺血栓塞栓症の予防に用いられる。

## ◆ワルファリン

ワルファリンは、ビタミンK依存性の凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子など)の肝臓での合成を阻害して抗凝固作用を発揮する。

ワルファリンは、血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳塞栓症など)の治療および予防に用いられるが【表2】、出血している患者や出血の可能性のある患者などには投与してはならない【表3】。ワルファリンは、十分な抗血栓効果が認められ、なおかつ出血を起こさない程度に血液凝固時間が延長(推奨治療域)するように投与量が決定される。一般的には血液凝固時間としてプロトロンビン時間が測定され、基準値との比較から国際標準化比(INR)が算出される。適応疾患ごとに最も望ましいINR値が報告されており、これを目標に投与量が決定される。

ワルファリンは、併用薬剤や食事の影響を受けやすい薬剤である【表4】。とりわけ、ビタミンKを豊富に含む納豆、クロレラ食品、青汁の摂取は控えるべきである。

出血などの副作用のためにワルファリンの作用を急速に減少する必要がある場合には、投与を中止するとともにビタミンK製剤の投与を行う。また、脳出血など重篤な出血が発現した場合には、必要に応じて新鮮凍結血漿の輸注などの処置が必要である。

## 抗血小板薬

冠動脈をはじめとする動脈系の血栓形成においては、血小板が中心的な役割を果たしており、その治療および予防には主として抗血小板薬【表1】が用いられる。抗血小板薬は、狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術(CABG)や経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制において効能・効果が認められる【表5】。抗血小板薬の投与が禁忌である患者、本剤の主な副作用を【表6】に示す。

## ◆アスピリン

アスピリンは代表的な抗血小板薬であり、その有効成分はアセチルサリチル酸である。アスピリンは、血小板においてアラキドン酸からトロンボキサン<sub>2</sub>が合成される初期段階で働くシクロオキシゲナーゼ(COX-1)を阻害して血小板凝集抑制作用を示すが、高濃度では血管内皮細胞にも働いてCOX-2を阻害し、血小板凝集抑制作用のあるプロスタサイクリンの産生も阻害して血栓形成方向に向かわせる(アスピリンジレンマ)。この現象を避けるため、少量アスピリン療法(81~100mg/日)が勧められ、その有効性が示されている。

APTT: activated partial thromboplastin time  
(活性化部分トロンボプラスチン時間)

### ◆Side Memo

**Xa阻害薬**  
血液凝固反応には、内因系ならびに外因系の異なる凝固経路が存在する。いずれの経路を経ても、活性化第Ⅹ因子(Xa)が生成され、さらに1モルのXaが138モルのトロンビンを生成し(増幅反応)、最終的に安定したフィブリンが形成されて凝固反応が完了する。抗凝固薬の作用点としては、トロンビンではなくXaを阻害するほうが、より効率的と考えられる。また、トロンビン阻害と比較してXa阻害においては、止血に必要な最小限のトロンビンが作用するため、出血をきたさないと考えられて、Xa阻害薬の開発が進められている。

DIC: disseminated intravascular coagulation  
(播種性血管内凝固)

INR: international normalized ratio  
(国際標準化比)

### ◆Side Memo

**CYP2C9**  
CYP2C9は、チトクロームP-450のサブタイプ2C9の略称であり、薬物代謝に関与する酵素の一種である。ワルファリンは、光学異性体であるS体とR体が1:1で混合したラセミ体であり、R体と比較してS体のほうが活性が高く、また半減期が短いため、S体の代謝が薬理作用に大きく影響すると考えられる。S体は、主としてCYP2C9により代謝されるため、CYP2C9を阻害する薬剤、同酵素により代謝される薬剤の併用により作用の増強、一方CYP2C9を誘導する薬剤の併用により作用の減弱が引き起こされる可能性がある。また、CYP2C9には遺伝子多型が存在することが報告され、ワルファリンに対する反応の個人差の要因の1つと考えられ、今後検討されるべき課題である。

CABG: coronary artery bypass graft  
(冠動脈バイパス術)

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty  
(経皮経管冠動脈形成術)

表3 ヘパリン、ワルファリン投与の禁忌

| 禁忌                   | 備考   |
|----------------------|--|
| 出血している患者             | 血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固異常、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後など性器出血を伴う妊産婦、頭蓋内出血の疑いのある患者など（出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある）    |
| 出血する可能性のある患者         | 内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者など（血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある）   |
| 重篤な肝障害のある患者          | 肝障害により凝固因子やATⅢの産生が低下し、ヘパリンの作用が変動（増強または減弱）するおそれがある。また、ワルファリン内服患者では、同様にビタミンK依存性凝固因子が低下し、出血することがある。薬剤の代謝・排泄の遅延のため、薬剤の作用が持続し出血することがある。 |
| 中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者 |  |
| 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者（HITが発現しやすいと考えられる）  |
| 妊婦または妊娠している可能性のある婦人  |  |

ATⅢ：antithrombin Ⅲ（アンチトロンビンⅢ）、HIT：heparin-induced thrombocytopenia（ヘパリン起因性血小板減少症）

表4 ワルファリンの他の薬剤、食事との相互作用（一部）

ワルファリンの作用に影響する薬剤は非常に多いが、とりわけ併用されることが多いと考えられる循環器系薬剤を中心にまとめた。

| 薬効分類    | ワルファリンの作用が増強することがある             | ワルファリンの作用が減弱することがある   |
|---------|---------------------------------|---|
| 解熱鎮痛消炎薬 | アスピリン、アセトアミノフェンなど               |   |
| 不整脈用薬   | アミオダロン、キニジンなど                   |   |
| 利尿薬     | エタクリン酸                          |   |
| 高脂血症用薬  | シンバスタチン、フィブラート系製剤など             | コレステラミン   |
| 抗血栓薬    | 血液凝固阻止薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解薬など |   |
| 痛風治療薬   | アロプリノール、プロベネシド                  |   |
| 糖尿病用薬   | スルフォニル尿素系糖尿病用薬                  |   |
| 飲食物     | アルコール                           | アルコール、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)含有食品、ビタミンK含有食品(納豆、クロレラ食品、青汁など) |

表5 抗血小板薬の効能・効果

| 薬剤名     | 効能・効果   |
|---------|---|
| アスピリン   | 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）、冠動脈バイパス術（CABG）や経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・血栓形成の抑制 |
| シロスタゾール | 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善、脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制   |
| チクロピジン  | 血管手術、血液体外循環、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳梗塞）に伴う血栓・血栓の治療、慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感などの虚血性諸症状の改善                       |

TIA：transient ischemic attack（一過性脳虚血発作）

## 血栓溶解薬

ウロキナーゼは、血漿プラスミノゲンをプラスミンに変換して、フィブリンを切断して血栓を溶解する。プラスミンは、 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ PI)と結合して活性を失うため、 $\alpha_2$ PIの作用を超えるプラスミンが産生されなければならない。組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)は、フィブリンに親和性があるため血栓部位でプラスミンを産生し、より効率的に血栓を溶解させる。血栓溶解薬の効能・効果と禁忌を【表7】に示す。副作用として、脳出血、消化管出血などの重篤な出血、心破裂、心室中隔穿孔、心タンポナーデが現れることがあるので、十分な観察が必要である。

COX-1: cyclooxygenase-1 (シクロオキシゲナーゼ-1)

$\alpha_2$ PI:  $\alpha_2$  plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ プラスミンインヒビター)

t-PA: tissue plasminogen activator (組織型プラスミノゲンアクチベーター)

表6 抗血小板薬の禁忌と主な副作用

| 薬剤名     | 禁忌   | 副作用                                      |
|---------|--|--|
| アスピリン   | ①本剤の成分またはサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者<br>②消化性潰瘍のある患者<br>③出血傾向のある患者<br>④アスピリン喘息またはその既往のある患者<br>⑤出産予定日12週以内の妊婦 | ①ショック、アナフィラキシー様症状<br>②出血<br>③皮膚粘膜眼症候群    |
| シロスタゾール | ①出血している患者<br>②うっ血性心不全の患者<br>③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br>④妊婦または妊娠している可能性のある患者                              | ①うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室性頻拍<br>②出血<br>③汎血球減少 |
| チクロピジン  | ①出血している患者<br>②重篤な肝障害のある患者<br>③白血球減少症の患者<br>④本剤による白血球減少症の既往歴のある患者<br>⑤本剤に対し過敏症の既往歴のある患者                 | ①血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)<br>②無顆粒球症<br>③重篤な肝障害  |

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura(血栓性血小板減少性紫斑病)

表7 血栓溶解薬の効能・効果と禁忌

| 薬剤名                     | 効能・効果   | 禁忌   |
|-------------------------|---|--|
| ウロキナーゼ                  | 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)                                    | ①出血している患者(消化管出血、尿路出血、後腹膜出血、頭蓋内出血、咯血)<br>②頭蓋内あるいは脊髄の手術または障害を受けた患者(2カ月以内)<br>③頭蓋内腫瘍、動脈奇形、動脈瘤のある患者<br>④出血性素因のある患者<br>⑤重篤な高血圧症患者 |
| 組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA) | ①急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)<br>②不安定な血行動態を伴う急性肺梗塞症における肺動脈血栓の溶解 |  |

## Self Check

- 抗血栓療法とは、抗血栓薬を用いて血栓症の治療あるいは予防を行うことである。
- 抗血栓薬は、抗凝固薬、抗血小板薬および血栓溶解薬に大別される。
- 静脈血栓の治療・予防には、主としてヘパリン、ワルファリンなどの抗凝固薬が用いられる。
- 動脈血栓の治療・予防には、主としてアスピリンなどの抗血小板薬が用いられる。
- 抗血栓療法は、出血性副作用を起こさないように慎重に実施される。

(注 量)

## 抗凝固療法



### 未分画ヘパリンと 低分子ヘパリン

辻 肇

#### ヘパリン

ヘパリンは、分子量3,0000~35,000 (平均分子量・12,000)の酸性ムコ多糖類であり、血漿アンチトロンビン(AT)の作用を促進して抗凝固作用を発揮する。ATは、トロンビン、活性化第X因子などのセリンプロテアーゼと1:1の複合体を形成して、それらの作用を緩徐に阻害する。一方、ヘパリンがATに結合すると、速やかにヘパリン・AT・セリンプロテアーゼ複合体が形成され、その作用が即時に阻害される。

ヘパリンには、表に示す疾患、病態における

血液凝固の防止、血栓症の治療ならびに予防効果が認められるが、出血などの副作用の面から投与の原則禁忌や慎重投与が示されている。

ヘパリンの静脈内点滴注射法では、①当初から維持量(10,000~20,000単位/日)を持続投与する方法、②初期に急速飽和量(50単位/kg)を投与し、その後維持量を持続投与する方法が知られる。静脈内間歇注射法では、1回5,000~10,000単位へのヘパリンが、4~8時間毎に静脈内に注射される。注射開始後、2~4時間毎に活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定し、投与

## ヘパリンの効能・効果と原則禁忌

### 【効能・効果】

- ① 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など）の治療及び予防
- ② 播種性血管内血液凝固症の治療、血液透析・人口心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止

### 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合は慎重に投与すること）】

- ① 出血している患者：血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固異常（播種性血管内血液凝固症（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者など〔出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある〕
- ② 出血する可能性のある患者：内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者など〔血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある〕
- ③ 重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やATの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強または減弱）するおそれがある〕
- ④ 重篤な腎障害のある患者〔排泄が障害され、薬剤の作用が持続するおそれがある〕
- ⑤ 中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者〔出血を助長することがあり、ときには致命的になることがある〕
- ⑥ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者〔HITが発現しやすいと考えられる〕

前の1・5〜2・0倍になるように投与量を調整する。皮下注射法（皮下注射用の高濃度のヘパリンを用いる）では、初回に15、000〜20、000単位、続いて維持量として1回10、000〜15、000単位を1日2回、12時間間隔で投与する。手術または心筋梗塞などに続発する静脈血栓症の予防では、5、000単位を12時間毎に注射する。筋肉内投与法は筋肉内血腫を生じることがあり、避けられることが多い。

ヘパリンの投与期間に関しては、早期から経口抗凝固薬に変更してもその効果に差がないこと、入院期間を短縮するという社会的・経済的背景を踏まえ、投与期間は7〜10日とし、その投与期間の後半の4〜5日間に経口抗凝固薬を併用し、以降は経口抗凝固薬単独に移行することが多い。

ヘパリンと他の薬剤との相互作用では、とりわけ相加的に出血作用を増強させる可能性のあ

る経口抗凝固薬、抗血小板剤、血栓溶解剤の併用において注意が必要である。

出血性副作用は、ヘパリン療法の約20%に認められ、重篤な頭蓋内出血などの発現率は概ね5%と推測される。異常を認めた場合は、直ちにヘパリンを減量または中断するが、血液凝固能が著しく低下し、急速にヘパリンの効果を抑制する必要がある場合は、プロタミン硫酸塩の静脈内投与を行う。プロタミンは、低分子量の強塩基性蛋白であり、AT・ヘパリン複合体からヘパリンを解離して、プロタミン・ヘパリン複合体を形成し、抗ヘパリン作用を発揮する。1、000単位のヘパリンを中和するためには、10〜15mgのプロタミンが必要とされる。50mgを投与総量の上限として、APTTにより血液凝固能の改善程度を評価しながら、慎重に投与する。プロタミン中和後のAPTTの再延長は、「ヘパリンの反跳現象」として知られる。通常、プロタミン・ヘパリン複合体は網内系において

処理されるが、網内系に取り込まれる前に血中の蛋白分解酵素によりプロタミンが分解され、ヘパリンが複合体から遊離するためと説明される。

ヘパリン惹起血小板減少症(HIT)は、著明な血小板減少と広範囲な血栓形成を特徴とする副作用であり、ヘパリン投与中は血小板数の推移を注意深く観察し、早期発見に努めるべきである。

### 低分子ヘパリン

ヘパリンを酵素あるいは化学処理した後、ゲルろ過して得られる分子量1,000~10,000(平均分子量:4,000~5,000)の低分子ヘパリンは、未分画ヘパリンと比較して、抗X<sup>a</sup>/抗トロンビン活性比が高く、出血助長作用が弱いとされる。トロンビンの阻害においては、ATおよびトロンビンと結合するのに十分な長さの糖鎖長のヘパリンが必要とされる

が、X<sup>a</sup>の阻害では、ATと結合するだけの短い糖鎖長で十分であり、X<sup>a</sup>との結合は必要とされないためと考えられる。

低分子ヘパリンは、①DICの治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止が効能として承認されている。一方、①高度な出血症状を有する患者(DICを除く)「症状が悪化するおそれがある」、②HITの既往歴のある患者(HITがより発現しやすいと考えられる)、③本剤に過敏症または過敏症の既往歴のある患者、④重篤な肝障害または既往歴のある患者「血中濃度が上昇するおそれがある」に対しては投与してはならない。

海外においては、低分子ヘパリンの血栓症に対する治療ならびに予防効果がすでに認められており、今後の本邦における適応の承認が期待される。

(京都府立医科大学付属病院 准教授

輸血・細胞医療部)



## ヘパリン・低分子ヘパリン

回答・京都府立医科大学附属病院  
輸血・細胞医療部つじ はじめ  
肇Q ヘパリン<sup>1)</sup>の効能・効果と使用上の注意点は？

**A** ヘパリンには、表1に示すような、血栓塞栓症の治療と予防、播種性血管内血液凝固症（DIC）の治療、血液透析・人工心肺、その他の体外循環装置使用時や血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、さらに輸血および血液検査の際の血液凝固の防止に効能・効果が認められています。一方、出血している患者や出血する可能性のある患者などにおいては投与しないことを原則としますが、特に必要な場合には慎重に投与するべき

です。そのため、ヘパリンの投与は効能・効果が認められる疾患に限定されるべきです。また、出血をはじめとする副作用を予防するため、①出血傾向に関する既往歴あるいは家族歴の聴取、②臨床検査成績における異常所見の有無の確認、③出血する可能性の高い疾患、薬物代謝に影響する重篤な肝あるいは腎機能障害の評価、④ヘパリン代謝に影響する薬剤、相加効果のため出血性副作用の発現が懸念される薬剤の投与の有無を検討し、出血

表1 ヘパリンの効能・効果と原則禁忌

## 【効能・効果】

- ①血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症など）の治療および予防。
- ②播種性血管内血液凝固症の治療、血液透析・人工心肺その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止、輸血および血液検査の際の血液凝固の防止。

## 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合は慎重に投与すること）】

- ①出血している患者：血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固異常〔播種性血管内血液凝固症（DIC）を除く〕、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、咳血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者など（出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある）
- ②出血する可能性のある患者：内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者など（血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある）
- ③重篤な肝障害のある患者〔凝固因子やATの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強または減弱）するおそれがある〕
- ④重篤な腎障害のある患者（排泄が障害され、薬剤の作用が持続するおそれがある）
- ⑤中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者（出血を助長することがあり、ときには致命的になることがある）
- ⑥本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ヘパリン起因性血小板減少症（HIT；Heparin-Induced Thrombocytopenia）の既往歴のある患者（HITが発現しやすいと考えられる）

性副作用発現の危険性が高い場合においては、投与を避けるか、あるいはヘパリンの用法、用量に注意したうえで慎重に投与すべきです。

低分子ヘパリンは、①DICの治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止が効能と

して承認されています。海外においては、すでに血栓症に対する治療ならびに予防効果が認められており、本邦においても血栓症の治療ならびに予防への適応の拡大が期待されます。

## Q ヘパリンの投与法は？

**A** ヘパリンの投与法として、静脈内点滴注射法、静脈内間欠注射法、皮下注射法および筋肉内注射法が知られています。静脈内点滴注射法では、①当初から維持量（10,000～20,000単位/day）を持続投与する方法と、②初期に急速飽和量（50単位/kg）を投与し、その後に維持量を持続的に投与する方法が知られています。静脈内間欠注射法では、1回5,000～10,000単位のヘパリンを、4～8時間ごとに静脈内に注射します。注射開始後、2～4時間ごとに活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を測定し、投与前の1.5～2.0倍になるように投与量を調整します。皮下注射法（皮下注射用の高濃度のヘパリンを用いる）では、初回に15,000～20,000単位を、続いて維持量として1回10,000～15,000単位を1日2回、12時間間隔で投与します。手術または心筋梗塞等に続

発する静脈血栓症の予防では、5,000単位を12時間ごとに注射します。筋肉内投与法は筋肉内血腫を生じることがあり、避けられることが多いです。

投与方法別に比較した場合、静脈内間欠注射法と静脈内点滴注射法での出血症状の出現頻度は、それぞれ15%および6%と報告されます。静脈内間欠注射法においては、投与直後の血中ヘパリン濃度の上昇幅が大きく、出血をひき起こしやすと考えられます。したがって、出血性副作用の発現を最小限に抑え、さらに必要とされる一定の血中ヘパリン濃度を維持するという面からのみ考えれば、静脈内点滴注射法がより望ましい投与法といえます。皮下注射法における出血症状の発現頻度は約4.3%であり、静脈内点滴注射法と比較して大差はないようです。

## Q ヘパリンのモニタリングとは？

**A** ヘパリン投与中は、投与量が適切かどうかモニタリングを行います。モニタリング方法は、その測定原理の違いから、凝固時間法、活性化凝固第X因子（Xa）に特異的な合成発色基質を用いる方法、および中和反応法に大別されますが、一般的には、

検査結果が速やかに得られること、経済的に比較的安価であることなどの利点から、APTTがよく測定されます。通常、基準値の1.5～2.0倍に延長するように投与量が調節されます。ヘパリン投与量と出血性副作用の出現頻度との厳密な関連は必ずしも明らかでは

ありませんが、APTTが治療域を超えて2倍以上に延長している症例では、治療域内にとどまるものに比べて出血の発生が高いことが確認されています。またAPTTの値は、用いられる検査試薬により結果が異なるため、標準化して表示するように提唱されていますが、一般的に実用化されるには至っていません。そのため、各施設においては、治療域の

## Q ヘパリン抵抗性とは？

**A** ヘパリン抵抗性とは、APTTを1.5倍に延長させるために、1日あたり35,000単位以上のヘパリンを要する病態を指します。血漿第Ⅷ因子活性の上昇、およびヘパリン結合蛋白の増加が原因と考えられます。血漿第Ⅷ因子活性の上昇は、APTTの測定値とXaに特異的な合成発色基質を用いたヘパリン濃度の測定結果との間に解離を生

じ、APTTの値にかかわらず、ヘパリン濃度が治療域(概ね0.3~0.7単位/mL)にあれば、ヘパリンの増量は不要と考えられます。ヘパリン抵抗性の患者においては、低分子ヘパリンが未分画ヘパリンに比べると血漿蛋白との結合性が低いために有効となる例があると報告されています。

## Q ヘパリンの投与期間は？

**A** ヘパリンの投与期間は、対象疾患の治療経過に依存します。従来、ヘパリンは経口抗凝固薬に優る強力な抗凝固薬であり、血栓症状が安定するまで比較的長期間使用し続け、徐々に経口抗凝固薬に切り替えていくという考え方が一般的でありました。しかし、経口抗凝固薬に早期から変更しても、その効果に差がないこと、入院期間を短縮す

るといふ社会的ならびに経済的な背景もふまえて、短縮化される傾向にあります。すなわち、ヘパリン投与期間を概ね7~10日間とし、その投与期間の後半の4~5日間において経口抗凝固薬を併用しつつ、ヘパリン投与量を徐々に減らし、以降は経口抗凝固薬単独に移行する指針が提唱されています。

## Q ヘパリンと他の薬剤との相互作用は？

**A** ヘパリンと他の薬剤との相互作用では、とりわけ相加的に出血作用を助長させる可能性のある薬剤との併用において注意が必要です。ヘパリンは、しばしばワルファ

リンなどの経口抗凝固薬、アスピリンなどの抗血小板薬、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)、ウロキナーゼなどの血栓溶解薬と併用され、ヘパリンの出血作用が相加的

に増強される可能性が指摘されています。一方、テトラサイクリン、抗ヒスタミン薬、ジギタリス製剤、ニコチン酸などの薬剤は、ヘパリンの作用を中和すると報告されていま

す。また、ニトログリセリンの併用時には、ヘパリンの投与量を増量する必要があら

## Q ヘパリン投与中の出血と対応は？

**A** ヘパリン投与中の出血は、凝固反応の過剰な阻害による止血能の低下により引き起こされますが、血小板機能障害、血管透過性の亢進なども相加的に作用していると考えられます。出血の程度は様々であり、注射針穿刺部位からの出血、筋肉注射部位での血腫の形成、さらに重篤な消化管出血や頭蓋内出血などが認められます。出血に対する対応では、ヘパリンは速やかに代謝されるため、大部分の症例においては、ヘパリンの投与を中断することで十分に止血能が回復すると考えられます。しかし、急速にヘパリンの効果を抑制する必要がある場合には、プロタミ

ンの静脈内投与による中和が必要です。プロタミンは、鮭の精子などから抽出される強塩基性の低分子量の蛋白質です。プロタミンは、 $\text{AT}$ ・ヘパリン複合体からヘパリンを解離して、プロタミン・ヘパリン複合体を形成し、真ヘパリン作用を発揮します。1,000単位のヘパリンを中和するためには、10~15mgのプロタミンが必要とされます。50mgを投与総量の上限として、APTTにより血液凝固能の改善程度を評価しながら、慎重に投与します。プロタミン投与においては、血圧低下やショックをひき起こすことがあり、過量あるいは急速な投与は避けるべきです。

## Q ヘパリンの反跳現象とは？

**A** プロタミン使用時に、延長していたAPTT値がヘパリン使用前値にまで回復した後、再び延長することがあり、「ヘパリンの反跳現象」とよばれます。通常、プロタミン・ヘパリン複合体は網内系において処理されますが、網内系にとり込まれる前に血

中の蛋白分解酵素によりプロタミンが分解され、ヘパリンが複合体から遊離しAPTTを延長させると説明されます。ヘパリンの反跳現象は、不十分なプロタミン投与時に起こりやすいとされ、十分量のプロタミンを投与することが重要と考えられます。

## Q 低分子ヘパリンとは？

**A** ヘパリンを酵素あるいは化学処理した後、ゲル濾過して得られる分子量1,000~10,000(平均分子量；4,000~5,000)の低分子ヘパリンは、未分画ヘパリンと比較

して、抗Xa/抗トロンビン活性比が高く、出血助長作用が弱いとされます。この作用の相違は、トロンビンの阻害においては、ATおよびトロンビンと結合するのに十分な長さ

表2 未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの比較

|      |                | 未分画ヘパリン      | 低分子ヘパリン      |
|------|----------------|--------------|--------------|
| 化学性状 | 分子量分布          | 3,000～30,000 | 1,000～10,000 |
|      | 平均分子量          | 15,000       | 4,000～5,000  |
|      | 糖鎖長            | 40～50糖       | 13～22糖       |
| 薬理特性 | 抗Xa:抗トロンビン     | 1:1          | 2:1～4:1      |
|      | 血漿蛋白、内皮細胞との結合性 | 強い           | 弱い           |
|      | 血小板機能          | 抑制する         | 抑制は弱い        |
|      | 血管透過性          | 亢進する         | 亢進しない        |
|      | 出血助長作用         | ある           | 弱い           |

の糖鎖長をもつヘパリンが必要とされますが、Xaの阻害では、ATと結合するだけの短い糖鎖長で十分であり、Xaとの結合は必要とされないためと考えられています。低分子ヘパリンは、未分画ヘパリンと比較して異

なる様々な薬理特性を有し(表2)、臨床的に優れた抗凝固薬と考えられますが、①DICの治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止に、効能が承認されているにすぎず、血栓症への適応が期待されます。

## Q ヘパリンの在宅自己注射とは？

**A** 現在、本邦においてはヘパリン在宅自己注射は保険適応されていませんが、在宅医療の普及とともに、継続的にヘパリン注射を必要とする在宅患者が増加していると推測され、ヘパリン在宅自己注射療法の実施指針の作成や保険適用申請への準備が進められています<sup>2)</sup>。本療法により、患者は通院の身体的、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ます。ヘパリン在宅自己注射の適応条件として、

- ①他の治療法で代替することができないヘパリン治療の適応患者であること。
- ②在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。
- ③血栓性素因(先天性AT, プロテインC, プロテインS欠損症, 抗リン脂質抗体症候群など)を有する患者, 習慣性流産,

巨大血管腫, 川崎病や心臓人工弁置換術後の患者などで、妊娠時の抗凝固療法を受ける場合。

- ④患者ならびに家族が、目的、意義、遵守事項を十分に理解し、希望していること。
- ⑤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。

などが挙げられます。実施にあたっては、①適応基準を満たしていること、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こと、③遵守事項を守ることに同意していること、を確認したうえで実施が認可されます。ヘパリンは、皮下注射(1回につき5,000単位, 12時間ごと, 1万単位/day)を基本とすることが提案されています。実施においては、各医療機関の取り決めに従い、倫理面、経費面での負担や対応などについてあらかじめ十分に協議し、円滑に行われることが望まれます。

[文 献]

- 1) Levine MN, Raskob G, Kearon C et al : Therapy, new directions, and complications in thrombotic disorders. In "Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles & Clinical Practice" eds. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp1357-1544, 2001
- 2) 辻 肇 : ヘパリン在宅自己注射療法の指針 (案), "厚労省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 血液凝固異常症に関する調査研究" 池田康夫 編, pp148-153, 2008

救急・集中治療 Vol. 19 No. 3・4

これだけは知っておきたい  
**中毒診療Q&A**

編集 : 白川洋一 (愛媛大学医学部 救急医学) 定価 (本体価格5,600円+税)



総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4  
TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>



④血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止, ⑤輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止が挙げられる。一方, ①出血している患者: 血小板減少性紫斑病, 血管障害による出血傾向, 血友病その他の血液凝固異常 (DIC を除く), 月経期間中, 手術時, 消化管潰瘍, 尿路出血, 咯血, 流産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦, 頭蓋内出血の疑いのある患者など [出血を助長することがあり, ときには致命的になるおそれがある], ②出血する可能性のある患者: 内臓腫瘍, 消化管の憩室炎, 大腸炎, 亜急性細菌性心内膜炎, 重症高血圧症, 重症糖尿病の患者など [血管や内臓の障害箇所から出血が起こるおそれがある], ③重篤な肝障害のある患者 [凝固因子や AT の産生が低下していることがあるので, 本剤の作用が変動 (増強または減弱) するおそれがある], ④重篤な腎障害のある患者 [排泄が障害され, 薬剤の作用が持続するおそれがある], ⑤中枢神経系の手術または外傷後日の浅い患者 [出血を助長することがあり, ときには致命的になることがある], ⑥本剤に対し過敏症の既往歴のある患者, ⑦ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: heparin-induced thrombocytopenia) の既往歴のある患者 [HIT が発現しやすいと考えられる] には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与されるべきである。

ヘパリンの投与方法として, 静脈内点滴注射法, 静脈内間歇注射法, 皮下注射法, 筋肉内注射法が知られ, 病態に応じて選択する。静脈内点滴注射法には, ①当初から維持量 (10,000~20,000 単位/日) を持続投与する方法, ②初期に急速飽和量 (50 単位/kg) を投与し, その後維持量を持続投与する方法がある。静脈内間歇注射法では, 1回 5,000~10,000 単位のヘパリンを, 4~8 時間ごとに投与する。注射開始 3 時間後から, 2~4 時間ごとに活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定し, 投与前の 1.5~2.0 倍になるように投与量を調整する。皮下注射法 (皮下注射用の高濃度のヘパ

リンを使用) では, 初回に 15,000~20,000 単位, 続いて維持量として 1回 10,000~15,000 単位を 1日 2回, 12 時間間隔で投与する。手術又は心筋梗塞等に続発する静脈血栓症の予防には, 5,000 単位を 12 時間ごとに注射する。筋肉内投与法は筋肉内血腫を生じることがあり, 避けられることが多い。

ヘパリン投与期間は, 病状が安定するまで比較的長期間用いられることが多かったが, 早期から経口抗凝固薬に変更してもその効果に差がないこと, 入院期間を短縮するという社会的ならびに経済的な背景を踏まえ, 投与期間は 7~10 日とし, その投与期間の後半に経口抗凝固薬を併用し, 以降は経口抗凝固薬単独に移行する指針も提唱されている。

ヘパリンの抗凝固効果が十分に認められず, APTT を 1.5 倍に延長するために 35,000 単位/日以上ヘパリンを要する病態は, 「ヘパリン抵抗性」として知られる。この原因として, 血漿 AT レベルの低下, 急性相反応蛋白質 (CRP) やヒスチジンリッチグリコプロテイン, 血小板第 4 因子などの血漿蛋白, テトラサイクリン, 抗ヒスタミン剤, ジギタリス, ニコチン酸などの薬剤によるヘパリン作用の中和が考えられる。AT レベルの低下した病態では, AT の補充が必要となる。

出血性副作用はヘパリン療法の約 20% (2~30%) に認められる。出血は, 脳出血, 消化管出血, 肺出血, 硬膜外血腫, 後腹膜血腫, 腹腔内出血, 術後出血, 刺入部出血など様々な出血症状が認められる。異常が認められた場合には, ヘパリンを減量または中断し, 適切な処置を行う。急速にヘパリンの効果を抑制する必要がある場合には, プロタミン硫酸塩の静脈内投与を行う。プロタミンは, 低分子量の強塩基性蛋白であり, AT・ヘパリン複合体からヘパリンを解離して, プロタミン・ヘパリン複合体を形成し, 抗ヘパリン作用を発揮する。1,000 単位のヘパリンを中和するためには, 10~15 mg のプロタミンが必要とされる。50 mg を投与総量の



上限として、APTTの測定により血液凝固能の改善程度を評価しながら、血圧降下やショックなどの副作用に注意して慎重に投与する。プロタミン中和後のAPTTの再延長は、「ヘパリンの反跳現象」として知られる。プロタミン・ヘパリン複合体は網内系において処理されるが、網内系に取り込まれる前に血中の蛋白分解酵素によりプロタミンが分解されて、ヘパリンが複合体から遊離するためと説明される。

HITは、ヘパリン療法の0.5%に認められ、臨床像より軽症および重症HITが区別される。軽症HITは、ヘパリン投与後1週間頃に出現する。出血症状や血栓形成傾向は認められず、ヘパリンの中断により2~3日で投与前の血小板数まで回復する。一方、重症HITは、著明な血小板減少と広範囲な血小板を主体とする白色血栓形成を特徴とし、脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症などを発症することがある。血小板・ヘパリン複合体に対する自己抗体が産生され、ヘパリン存在下において血小板上のFcレセプターに本抗体が結合して、血小板の活性化、血管内皮細胞傷害を引き起こし、血栓形成に向かわせると考えられる。抗血栓療法の継続が必要な場合には、アルガトロバンなどの抗トロンビン薬、プロスタサイクリン製剤、あるいはワルファリンなどが使用され、良好な経過を示した例が報告される。低分子ヘパリンは、ヘパリンと交差免疫反応を示すため、代替薬剤として有用ではない。ヘパリン療法においては、このような重篤な血小板減少症を合併する可能性があるため、血小板数の推移を注意深く観察し、早期発見に努めることが必要である。

### 3. 低分子ヘパリン<sup>2)</sup>

低分子ヘパリンは、ヘパリンを酵素あるいは化学処理した後、ゲルろ過して得られる分子量1,000~10,000(平均分子量;4,000~5,000)の分画である。低分子ヘパリンは、Xaに対しては阻害作用を示すが、トロンビンに対する阻害

作用は軽微で、抗Xa:抗トロンビン活性比が高く、出血助長作用が弱いと報告される。

低分子ヘパリンの適応として、①DICの治療、②血液体外循環時の灌流血液の凝固阻止が承認されている。一方、①高度な出血症状を有する患者(DICを除く)[症状が悪化するおそれがある]、②HITの既往歴のある患者[HITがより発現しやすいと考えられる]、③本剤に過敏症又は過敏症の既往歴のある患者、④重篤な肝障害又は既往歴のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある]に投与してはならない。DICの治療においては、通常、成人にはダナパロリンナトリウムの場合、1日量75国際単位/kgが24時間かけて静脈内に持続的に投与される。

### 4. ヘパリン類製剤

ダナパロイドナトリウムは、低分子量(平均分子量6,000)のヘパラン硫酸を主成分とし、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸を含むブタ小腸粘膜由来のヘパリン類製剤(ヘパリノイド;ヘパリン類似物質)である。ヘパラン硫酸およびデルマトン硫酸は、それぞれATおよびヘパリンコファクターIIに対して親和性を有し、それらを介して抗凝固活性を発揮する。ダナパロイドナトリウムの抗Xa/抗トロンビン活性比は、ヘパリンの1に対して約22以上であり、抗Xa活性が抗凝固活性の主体と考えられる。ダナパロイドナトリウムの血漿中半減期は約25時間であり、1日1~2回の投与で効果が得られると考えられる。

DICのみが適応疾患として承認されている<sup>3)</sup>。①出血している患者、②血液透析が必要な患者、③重篤な肝障害のある患者、④本剤または亜硫酸塩に対して過敏症のある患者、⑤出血する可能性が高い患者、⑥HITの既往のある患者でヘパリン抗体との交差反応性のある患者には、投与しないことを原則とする。通常、成人にはダナパロイドナトリウムは1回1,250抗第Xa因子活性単位を12時間ごとに静脈内注射

し (1 日量 2,500 抗第 Xa 因子活性単位), 症状により適宜増減される。血清クレアチニン値が 2 mg/dl 以上では, 排泄遅延による出血を起こす恐れがあるため, 検査値を参考に慎重に投与されるべきである。

## 文 献

- 1) Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R : Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* **114** : 489-510, 1998.
- 2) Rosenberg RD : Biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparin. *Semin Hematol* **34** : 2-8, 1997.
- 3) 辻 肇, 中川 克, 中川雅夫ほか : DIC に対するダナバロイドナトリウムの治療効果, 薬理と治療 **23** : 129-142, 1995

# 深部静脈血栓症／ 肺塞栓症の臨床

Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism

横山 健次

慶應義塾大学医学部内科



横山 健次（よこやま けんじ）  
1988年慶應義塾大学医学部卒業。'88年  
慶應義塾大学医学部内科。'97年米国  
Scripps研究所留学。2000年慶應義塾大  
学医学部内科、現在に至る。研究テー  
マ：血栓傾向と抗血栓薬の適応、有効  
性の検討。

## Key Words:

Venous thromboembolism (VTE),  
prophylaxis, anticoagulant therapy

## ■ Abstract ■

深部静脈血栓症（DVT）は深部静脈（筋膜より深い静脈）に血栓を生じる病態である。肺塞栓症（PE）は血栓、腫瘍、空気、脂肪などが肺動脈を閉塞する病態でありその大部分は血栓塞栓症である。肺動脈内の血栓の90%以上は下肢、骨盤内のDVTに由来するものであり、最近ではDVTとPEを合わせ静脈血栓塞栓症（VTE）と呼ぶことが多い。近年日本でも発症頻度が高くなっており、術後に発症するVTE、「エコノミークラス症候群」の名で知られるようになった旅行者に発症するVTEなどがマスコミでも取り上げられ注目されている。本稿ではVTE発症の機序およびその危険因子、予防策を中心にVTEを解説する。

## ■VTEの疫学

DVTのほとんどは下肢静脈に発症し、下肢DVTは大腿静脈、腓骨静脈に血栓を発症する近位型と下腿のヒラメ筋静脈、腓骨静脈、後脛骨静脈などに血栓を発症する遠位型にわけられる。中でもヒラメ筋静脈に発症することがもっとも多い。また中心静脈カテーテル留置患者などでは上肢、頸部の静脈にDVTを発症することもある。米国のデータではVTE年間発症率が白人、黒人では10万人あたり130人以上である一方アジア、太平洋系では26人と低くVTEの発症には人種差があると考えられてきた<sup>1)</sup>。しかし近年日本でもPEによる死亡者数

は増加しており<sup>2)</sup>（図）、また抗凝固療法を行わなかった際の術後のVTE発症率も欧米人と大きな差がないことが報告されている<sup>3)</sup>。

## ■VTEの発症機序、要因

VTE発症には血流の停滞、血管内皮の損傷、血液凝固能亢進などが関与しており、そのような状態を招きやすい病態がVTE発症の危険因子とされている（表1）。中でも周術期のVTE発症は大きな問題とされてきた。VTE発症率は施行される手術の種類に加えて、年齢、VTEの既往、悪性腫瘍、凝固異常などにより影響されるが、予防策を施さなかった場合の周術期VTE発症率は腹部外科、婦人科、泌尿器科の大手術で10-40%、股関節、膝関節置換術、股関節骨折手術などの整形外科手術では40-80%、と高率であることが報告されている<sup>4)</sup>。発症するVTEの多くは無症状の遠位のDVTであるが、発症例の約20%は大腿静脈、骨盤内などの近位のDVTであり、さらに有症状のPEは発症例の約10%、致命的PEが約1%で発症する。ただし実際には症状を有するVTEの50-70%、致命的PEの80%は手術患者以外で発症している。これらの多くは内科系疾患により臥床が必要な患者あるいは悪性腫

■Kenji Yokoyama  
Keio University, School of Medicine, Department of Internal Medicine

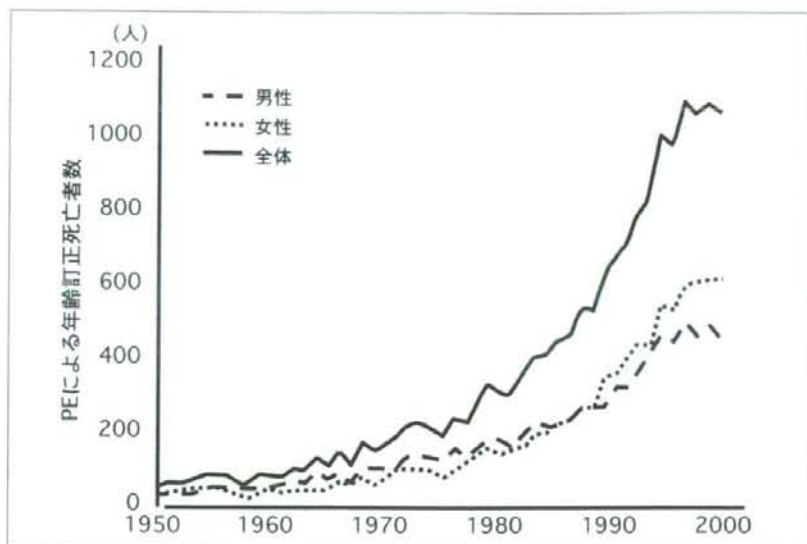


図 日本人におけるPEによる年間死者数の推移 (文献<sup>2)</sup>より改変して使用)

瘍の患者に発症すると考えられ、血栓予防策を行っていない内科入院患者の5-15%に無症候のDVTが発症する、との報告もある。

またかつて「エコノミークラス症候群」、最近では「旅行者血栓症」と呼ばれる長時間旅行者に発症するVTE、我が国で中越地震後車中泊をしていた人に発症したPEなど、長時間同じ姿勢をとることを余儀なくされた場合には特に基礎疾患を有していなくてもVTEを発症することがある。旅行者血栓症の頻度は明らかではないが、複数の研究の結果によれば、長時間航空機旅行をした際に、数千回に1回程度の頻度で旅行中、あるいは旅行終了後に発症している<sup>3)</sup>。日本人で報告されている患者数は少ないが、日本人年間海外渡航者数が1,700万人以上であることを考えると、実際には見過ごされている旅行者血栓症も少なくないのではなかろうか。

#### ■VTEの症状、診断

VTEの多くは無症候性であり、また有症状でも特異的所見に乏しく診断は必ずしも容易ではないが、下肢の腫脹、疼痛、下肢周囲径の左右差、下腿の圧痛、Homan's sign (足関節の背屈により出現する下腿痛) などがあれば下肢DVT、呼吸困難、

胸痛、頻呼吸、頸脈などがあればPEを疑い検査を進めるべきである。血液検査を行いD-ダイマーを測定、D-ダイマーがcut off値以上であれば確定診断のためにエコー、CT、あるいは換気血流シンチなどの検査を行う。

#### ■VTEの予防

VTEを予防するためにまず行うべきことは、術後、あるいは内科系疾患で入院中の患者であれば可能な限り早期に離床すること、可能な範囲で下肢を動かすことである。またVTE発症リスクに応じて弾性ストッキング着用、間欠的空気圧迫法、

表1 おもなVTE発症の危険因子

| 大手術         | 妊娠および分娩後 |
|-------------|----------|
| 重度または下肢外傷   | 経口避妊薬    |
| 急性内科疾患      | 喫煙       |
| 心不全         | 高齢       |
| 長期臥床、麻痺     | 肥満       |
| 下肢ギブス固定     | 血栓性素因    |
| 中心静脈カテーテル留置 | VTEの既往   |
| 悪性腫瘍        |          |
| 悪性腫瘍治療      |          |