

がすぐに伝わるような院内体制を作っておく必要がある。

夜勤帯に大量出血が予想される手術の実施が決まったら、ABO 同型血の在庫をチェックし、必要があれば血液センターに発注する。手術中は麻酔科医や手術室の看護師と連絡を密に取り、製剤の使用状況をモニタリングするとともに、早めの出庫要請(輸血オーダー)を依頼する。出血が続いているようであれば、手術室から製剤の追加依頼がくる前に交差試験を済ませ、在庫血を補充する。あらかじめ適合血を準備しておくことで、必要になった際にすぐに輸血が供給されるため、麻酔科医は安心して患者管理に集中できる。さらに、輸血部門も突然の輸血追加依頼に慌てることなく、輸血部門と血液センター、輸血部門と手術部門の情報共有がうまくできていると、出血量が多くなっても遅滞なく出血現場に輸血を供給する

ことができ、最終的には患者の利益につながる。

④ 検査部門担当者として⁴⁾

大量輸血時には止血・凝固障害が発生することがあり、手術中に提出された末梢血検査と凝固検査結果を参考に血液製剤が選択されることがある。そのため大量出血時には検査結果報告までの所要時間を可能な限り短縮することが求められる。夜勤帯では日勤帯に比べ圧倒的にマンパワーが不足しており、日頃から緊急時の検査体制整備とともに院内連携体制の整備を進めておくことが重要である。希釈性凝固障害が疑われる状況では、検体採取から 20 分以内に凝固検査を実施し、特にフィブリノゲン値を報告することが必須である。また、止血完了まで繰り返し提出される検体の到着に合わせてすぐに検査できるように準備することも必要である。

おわりに

日勤帯と夜間・休日帯の輸血検査や輸血管理体制には施設間差が大きいので、自施設の状況に合わせて、緊急患者の輸血検査・管理体制、術中大量出血患者発生時の対応などをマニュアル化する

ことが必要である。そして、そのような状況が発生したときにはマニュアルに沿って迅速に行動することが必要である。

日本赤十字社では文献 1) と合わせて、小冊子として無償で配布している。必要な場合は血液センターに連絡してください。

文 献

- 1) 日本輸血・細胞治療学会：平成 25 年度血液製剤使用実態調査, 2013
- 2) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：血液製剤の使用指針(改定版), 2014 年 11 月 18 日現在(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000065575.pdf>)
- 3) 紀野修一：Patient Blood Management(PBM)とは、医のあゆみ 243：273-278, 2012
- 4) 紀野修一, 竹中進, 新関紀康, 他：術中大量出血に対して臨床検査部門ができること。臨病理 59：670-675, 2011
- 5) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他：術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシベーターおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討。日輸血細胞治療会誌 56：36-42, 2010
- 6) 厚生労働省医薬食品局血液対策課：輸血療法の実施に関する指針(改定版), 2014 年 11 月 18 日現在(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000065576.pdf>)
- 7) 紀野修一, 稲田英一, 入田和男, 他：“危機的出血への対応ガイドライン”と危機的出血の現状。麻酔 60：5-13, 2011

周術期における止血・凝固系モニタリング

周術期の止血凝固管理における Point of Care モニター

香取信之*

〔要旨〕 周術期の血液凝固障害は時間とともにダイナミックに変化するため、患者の状態を可及的速やかに把握し、治療を行うことが求められる。最近では手術患者や外傷患者の血液凝固検査に Point of Care モニターと呼ばれる機器を使用するメリットが報告されている。その中でも ROTEM® は手術室内でも簡便に行える検査として注目を集めている。ROTEM では種類の異なる凝固刺激試薬を全血検体に加えることによって、凝固異常の鑑別診断が可能であり、心臓外科手術に ROTEM を指標とした輸血治療アルゴリズムを導入することによって不必要な輸血を回避することも報告されている。周術期の凝固異常の診断・治療には Point of Care 凝固モニターの活用が望ましい。

キーワード：周術期，血液凝固障害，血液凝固検査，Point of Care

I 周術期の血液凝固障害

血管が損傷すると速やかに凝固系が活性化して止血を図ろうとするが、止血に必要な強固な血栓を形成するには、①血管損傷部位に血小板が粘着・凝集し、②凝集した血小板近傍でトロンビン産生が起きること、③トロンビンによってフィブリノゲンがフィブリンに変化し、④第XIII因子(トロンビンによって活性化される)によってフィブリンの架橋構造が強化されること、が必要である。凝固カスケードは外因系・内因系から始まってフィブリン産生に至るモデルが有名だが、凝固反応はカスケードの上流に位置する凝固因子が下流の因子を酵素的に切断・活性化することによって進むため(図1)、各因子の量や機能は凝固能に大きく影響する。また、凝固系の活性化は血管損傷部位だけにとどまるように調節さ

れている。トロンピンは血液凝固には必須の生理活性物質だが、血管損傷部位から遊離すると必要のない場所で血小板の活性化やフィブリンの産生が生じる。そのため、遊離したトロンピンはアンチトロンピンやトロンボモデュリンによって不活化され、過剰な凝固亢進が生じないように調節されている(図2)。凝固系の活性化に呼応して活性化するのが線溶である。通常、線溶の主役であるプラスミンが単独で活性化することはない。血栓が形成されると、フィブリンに高い親和性を持つプラスミノゲンと組織型プラスミノゲンアクティベーターがフィブリン分子に結合し、両者がフィブリン分子上で反応することによってプラスミンが産生される(図2)。プラスミンはフィブリンを分解し血栓を分解するが、本来は血栓によって生じる血管閉塞を解除する生理機構である。しかし過剰なプラスミンは止血に至る前

*慶應義塾大学医学部麻酔学教室

著者連絡先 香取信之
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部麻酔学教室

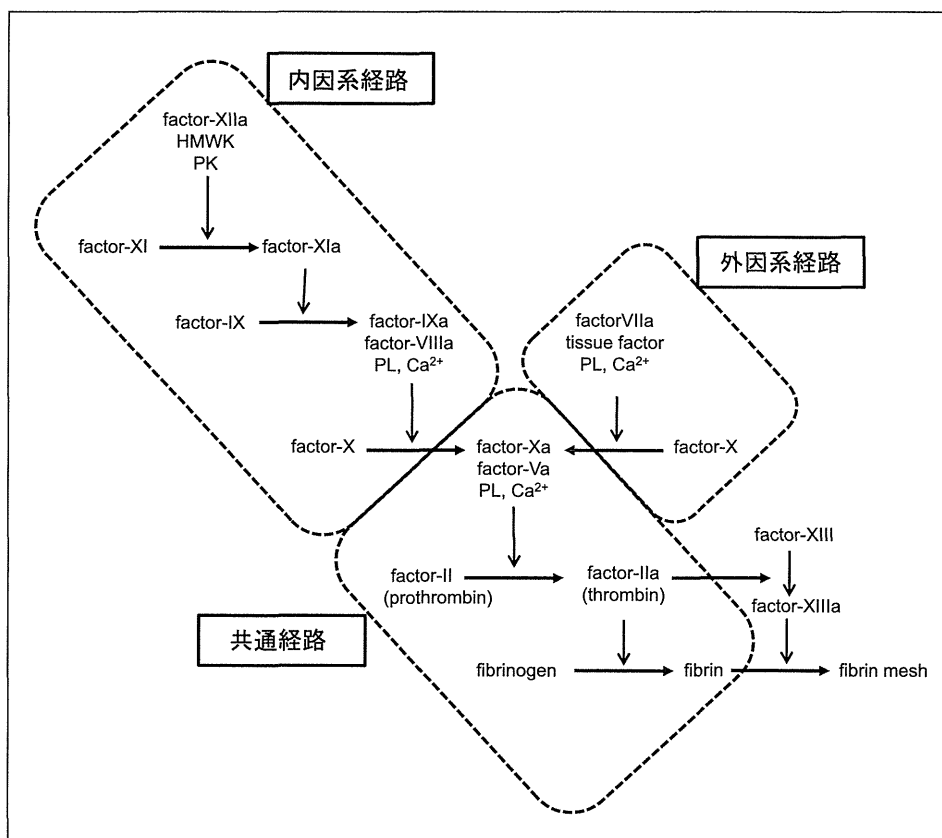


図1 血液凝固カスケード

第XII因子の活性化から開始する系を内因系、活性化第VIIと組織因子から開始する系を外因系と呼ぶ。両者は第X因子を活性化し、以下はフィブリンの産生まで共通の反応となる。1分子の第XI因子が活性化すると2億分子のフィブリンモノマー産生につながる。

に血栓を分解し出血傾向をきたす。臨床では線溶亢進とのバランスも含めて凝固能と考えることが多い。注意が必要なのは「凝固能と止血能は必ずしも同義ではない」ということである。止血能には凝固能のみではなく、血管内皮の状態や血管損傷の程度もかかわる。小さな切り傷など軽微な血管損傷であれば自然止血に至るが、大血管の損傷では凝固能が正常であっても自然止血を望めないのは当然である。止血能には①血小板、②凝固因子、③線溶、④抗凝固因子(アンチトロンビンなど)、⑤血管の状態(血管内皮の状態や血管損傷の程度)がかかわっている。

周術期の凝固障害の原因として出血に伴う血小板や凝固因子の消費・喪失があげられるが、最近では

希釈性凝固障害が注目されている¹⁾。出血に対する一般的な治療として、輸液(晶質液、膠質液)を投与した後に、濃厚赤血球製剤を使用することが推奨されているが、こういった製剤の投与は血漿成分の希釈を招く。出血量以上に輸液が行われることによって血漿成分は大幅に希釈され、この希釈性凝固障害が止血困難の原因となって、さらに出血が増加し、凝固障害は進行する(図3)。

II 周術期に必要な凝固モニターとは？

周術期など急性期の血液凝固検査は止血能の評価を目的として行われることが多い。血液凝固検査として一般的なものは中央臨床検査室で行うPTやAPTT、血小板数の測定などであるが、これらは凝

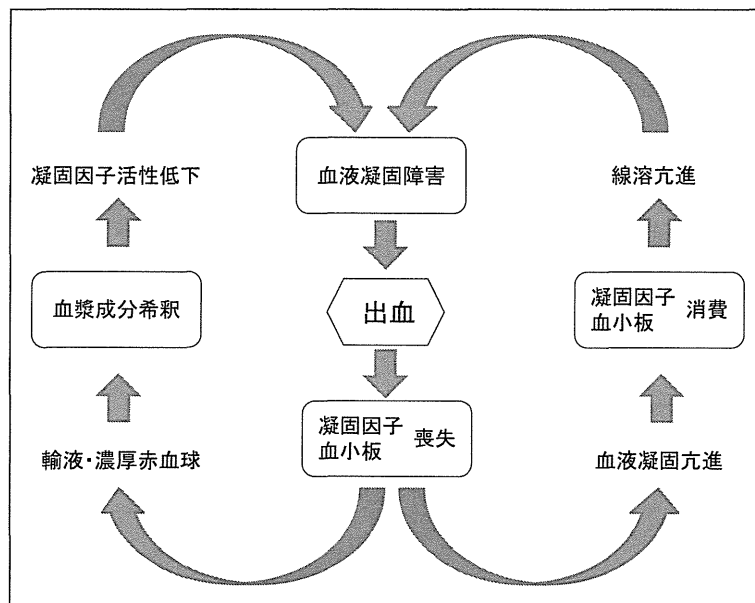


図3 周術期血液凝固障害
周術期は出血によって凝固因子や血小板が消費されるだけではなく、輸液や濃厚赤血球製剤の投与によって血漿成分の希釈が生じる。

耳にする機会が増えている。Point of Care は一言で表現するのは難しいが、「刻々と変化する患者の状態を素早くとらえ、期を逃さず適切な治療を施すこと」を意味する。代表的な POC モニターに簡易血糖測定器があげられるが、POC モニターの運用で最も重要なのは、測定機器が単に患者のそばにあるというだけではなく、検体採取・検査室への搬送・検体処理(遠心分離など)・測定・結果の搬送または入力、といった検査工程に要する時間を極力短縮し、結果を得るまでの時間(turnaround time)を短くすることである。一般に検体採取と測定場所が近接していることが多くなるため、POC 血液凝固モニターとして使用する機器にはいくつかの条件がある。すなわち、①装置が小型であること(設置や移動が容易であること)、②検体の前処理(遠心分離など)が不要であること(全血で検査できること)、③測定時間が短いこと、④操作方法が簡便であること(検査技師でなくても操作できること)、⑤比較的少量の検体で測定できること、⑥結果の解釈が容易であること、⑦臨床的再現性が高いこと(出血量などの

臨床症状との相関が良いこと)、などが求められる。POC モニターに必ず求められるのが「turnaround time が短いこと」であるが、中央検査室での検査は結果を得るのに時間を要することが多く、PT、APTT ですら結果を得るのに 30 分から 1 時間を要する。したがって、PT や APTT といった一般凝固検査は術前スクリーニングや長期管理患者のフォローアップには有用だが、血液凝固状態がダイナミックに変化する急性期には不向きである。急性期には検体を採取してから結果を得るまでの間に患者の状態が大きく変化していることが多く、検査結果を治療方針の決定に有効に活用できない可能性が高い。そこで、より早く検査結果を得るために POC モニターが必要となる。また PT や APTT が血漿成分での検査であるのに対し、POC モニターの多くが全血で検査を行う点で大きく異なっている。全血で検査を行うことにより測定時間を短縮可能であり、血漿成分と血球成分の相互作用も評価できる。現在、POC 血液凝固モニターと呼ばれるものは、大きく分けて血小板機能の評価に特化したものと総合凝固

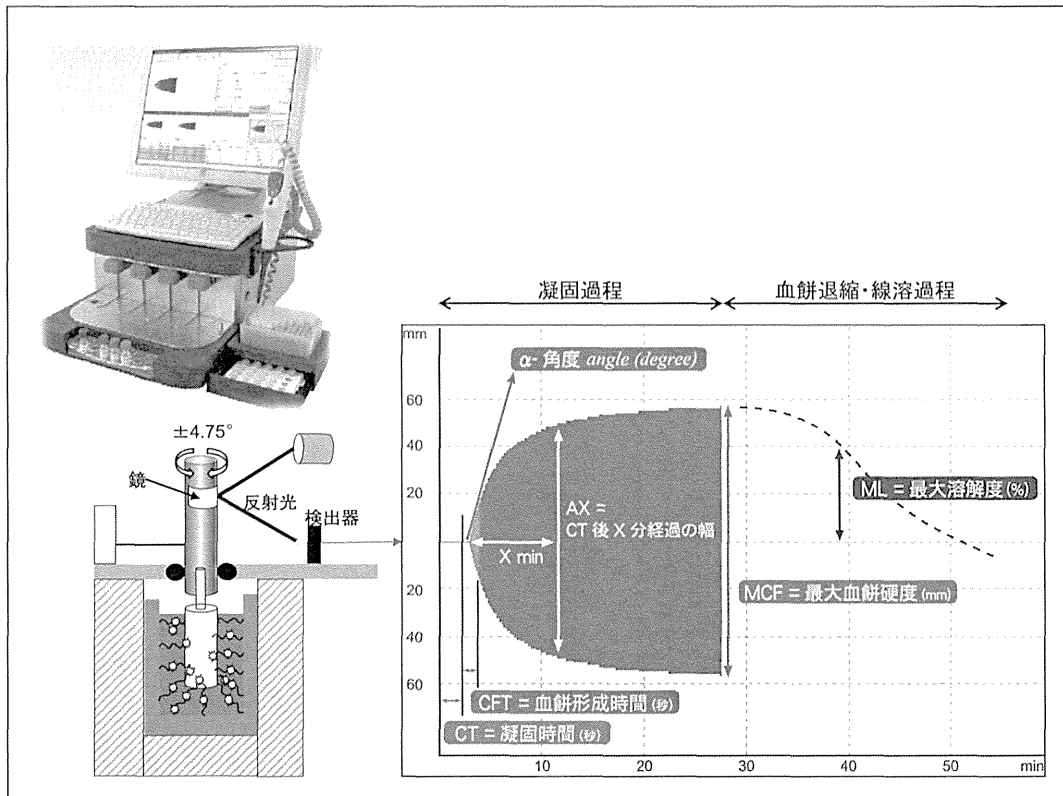


図4 ROTEM (ROTEM® delta) の測定原理

カップ内のピンに加わるずり応力が血液の弾性粘張度変化としてとらえられる。

能を評価するものに分かれるが、総合凝固能を評価する機器として最近注目されているものにトロンボエラストメトリー (ROTEM®; Thromboelastometry, Tem Innovations GmbH社, ドイツ)がある。この機器が一般凝固検査と異なる点として、①全血検査なので血小板と凝固因子の相互作用を評価できる、②凝固反応の速度を測定できる、③血餅の弾性粘張度の変化を測定するため、止血血栓の強度を計測できる、④凝固過程だけではなく線溶過程も評価できる、⑤凝固・線溶過程を数値データだけでなく波形から視覚的にも評価できる、などがあげられる。ROTEMは全血検体の入ったカップをホルダーにセットし、カップの中央にピンを沈めて測定を開始する。検体中に沈んだピンが往復回転運動を始めると検体にずり応力が加わる。最初は血液の粘張度が低いのでピンに力は加わらないが、血液凝固が進み血

液の粘張度が増すにつれてピンが動くのに力が必要となる。器械内部では鏡の付いたピンに常に光が照射されており、反射光の変化を振幅として表示する(図4)。釣鐘を横に倒したような波形となり、横軸が時間、縦軸が血餅の強度を表わす。振幅が大きいほど血餅の強度が高いことを示す。

ROTEMはいくつかの添加試薬を使い分けることによって、凝固異常の鑑別診断が可能である。試薬は凝固刺激剤2種類、酵素阻害剤など3種類が市販されており、これらを組み合わせることによって同時に複数の検査が可能である。EXTEMは組織因子を添加することにより外因系カスケードの検査が可能である(図5A)。INTEMは検体にエラジン酸を添加することにより、内因系カスケードの検査が可能である(図5B)。FIBTEMは試薬にサイトカラシンDと組織因子(EXTEM試薬)を使用しており、サイ

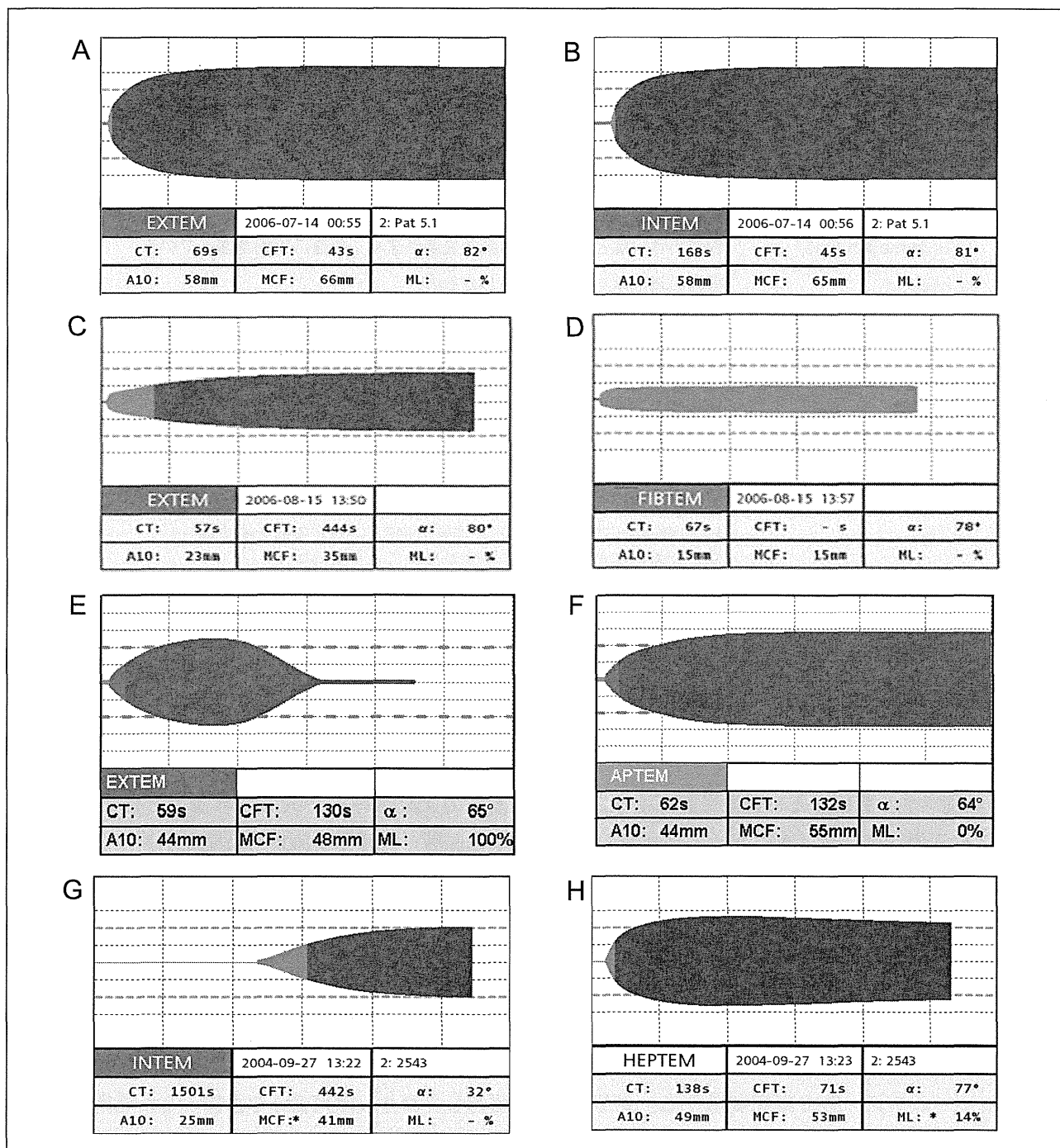


図5 ROTEMの波形

Aは組織因子で、Bはエラジン酸で血液凝固を活性化している。一般の凝固検査であるPT, APTTはそれぞれEXTEM, INTEMのCTに相当するが、活性剤の種類と量が異なるので必ずしも同じ値を示すわけではない。CのMCFは正常よりも低下しているが、同じ検体でFIBTEMを施行すると(D)、FIBTEMのMCFが正常であることからフィブリン重合に問題はなく(凝固因子に問題はない)、血小板数減少または機能低下がMCF低下の原因であると診断できる。EのEXTEMでは正常のMCFを記録した後に振幅が急速に低下している。同じ検体でAPTEMを施行すると(F)、波形が正常化することからEの線溶亢進と診断できる。Gの波形はCTが極端に延長している。同じ検体でHEPTEMを施行するとCTが短縮することから(H)、ヘパリンの影響による凝固障害と診断できる。

表1 ROTEMの主な測定パラメーター

パラメーター	パラメーターの解釈
CT(sec) (clotting time)	測定開始から初期血餅形成まで(振幅が2mmになるまで)の時間. APTTやPTなどに相当する.
CF(mm) (clot firmness)	経時的に変化する波形の振幅. 凝血塊の弾性粘張度を表わし、値が大きいほど強固な血塊である.
CFT(sec) (clot formation time)	振幅が2mmから20mmになるまでの時間. 値が小さいほどフィブリン産生速度が速く、急速に凝固が進んでいる.
α (degree)	振幅の増加率を角度で表わしたもの. 角度が大きいほどフィブリン産生速度が速い.
A10(mm)	振幅が2mmに達してから10分後の振幅. 最近ではこの値を指標とした凝固管理が注目されている.
MCF(mm) (maximum clot firmness)	測定中の最大振幅. 値が大きいほど強固な血塊である.
LI30, LI60(%)	最大振幅後30分および60分後の振幅のMCFに対する割合. 値が小さいほど線溶亢進を示唆する.
ML(%)	MCF到達後に振幅が減少した場合のMCFに対する最大減少率. 値が大きいほど線溶亢進の程度が高いことを表わす.

トカラシンDで血小板機能を抑制し、組織因子で凝固刺激することによってフィブリン重合能のみを評価することが可能である。したがって、検査結果をEXTEMと比較することによって凝固能をフィブリン重合能と血小板因子とに分けて評価することが可能である(図5C, D)。APTEMでは試薬にアプロチニンと組織因子を使用し、アプロチニンで線溶亢進の原因であるプラスミンを抑制し、組織因子で凝固刺激する。結果をEXTEMと比較することによって線溶亢進の有無を判定可能である(図5E, F)。HEPTEMでは試薬にヘパリナーゼとエラジン酸(INTEM試薬)を使用し、ヘパリナーゼでヘパリンを中和し、エラジン酸で凝固刺激する。結果をINTEMと比較することによってヘパリンの影響を検出可能である(図5G, H)。このようにROTEMでは1つの検体に対し複数の試薬を使用することによって、より詳細に凝固異常の原因を特定可能となる。ROTEMにはいくつかの測定パラメーターがあり(表1)、各パラメーターの値から凝固障害の診断を行う。

IV POC凝固モニターと止血凝固管理

ROTEMは凝固異常の原因を特定し、必要な血液製剤を選択する上で非常に有用であり²⁾、心臓外科術後のICU管理にROTEMを導入したところ、濃厚赤血球・新鮮凍結血漿・濃厚血小板の投与量が減少したと報告されている³⁾。Weberらは心臓外科患者を対象に術中・術後の止血凝固管理を、ROTEMを指標に行った群と一般凝固検査を指標に行った群の2群で比較し、ROTEM群では輸血量が少なく、術後の出血量も少なかったと報告している⁴⁾。さらに術後の人工呼吸期間・ICU滞在期間も短かったと報告しており、ROTEMを指標とした周術期止血凝固管理が患者の予後を改善する可能性を示している。また、最近では外傷による大量出血の治療にもROTEM使用が推奨されている⁵⁾。一方で、抗血小板薬の効果を検出する能力は低い。残念ながら、生体内の状態を正確に反映する万能のPOCモニターは存在しないため、それぞれの機器の特性を十分に理解して活用することが望ましい。

手術・外傷に伴う大量出血では凝固障害が時間経過とともに複雑となる。そのため、速やかな診断と適切な治療が予後にも大きく影響する。このような病態では速やかに総合的な検査結果を得られる血液弾性粘張度検査を活用することが推奨されている^{6),7)}。

参考文献

- 1) Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA : Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 113 : 1205-1219, 2010
- 2) Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, et al. : The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19 : 212-219, 2008
- 3) Anderson L, Quasim I, Soutar R, et al. : An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 16 : 31-39, 2006
- 4) Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. : Point-of-care testing : a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 117 : 531-547, 2012
- 5) Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, et al. : Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 14 : R55, 2010
- 6) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. : Management of bleeding following major trauma : an updated European guideline. *Crit Care* 14 : R52, 2010
- 7) Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH : Management of major blood loss : an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 54 : 1039-1049, 2010

Management of Coagulopathy Using Point of Care Coagulation Monitor in the Perioperative Period

Nobuyuki KATORI

Department of Anesthesiology, Keio University School of Medicine

Coagulopathy is a common morbidity in the perioperative period, but it is often difficult to diagnose its precise cause of the coagulopathy in the operative setting because multiple factors are involved. Excessive microvascular bleeding can result in massive transfusion of blood products or re-exploration, which has been shown to be associated with a variety of negative outcomes such as increased mortality, renal failure, prolonged requirement for mechanical ventilation, and longer length of stay. Although blood component therapy in patients with excessive bleeding is generally empiric, several studies have shown that transfusion algorithms based on either laboratory and/or point of care (POC) tests can reduce transfusion requirements. There are several rationales for introducing POC coagulation tests in the OR. First, physicians can identify abnormalities in the coagulation system and establish more appropriate management of excessive bleeding by targeted blood component therapy. Second, rapid test results may allow physicians to commence of pharmacologic and/or blood component therapy before the development of coagulopathy. Third, patients with a surgical source of bleeding can be identified if the coagulation test results are relatively normal in the setting of excessive bleeding. In light of a report which suggests that postoperative introduction of a treatment algorithm failed to result in better hemostatic outcomes in cardiac patients, hemostasis management should be performed according to a standardized algorithm coupled with POC tests in the operative setting. ROTEM is a useful device in this setting.

Key Words : Perioperative period, Coagulopathy, Coagulation test, Point of care

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.33 No.2, 2013



抗凝固療法-薬理と周術期管理

前田 琢磨
宮田 茂樹

国立循環器病研究センター輸血管理室

(臨床麻酔 2014 : 38(増) : 399-409)

はじめに

抗凝固薬を服用している患者が外科手術を受けなければならない場合、出血のリスクを考慮し術前に抗凝固薬を中止すべきか、塞栓のリスクを考慮してそのまま継続すべきか、それともその間ヘパリンで代用すべきか、臨床医としては頭の痛い問題である。2004年に策定された周術期肺血栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインにより、抗凝固薬投与を受けていない患者にも周術期血栓症予防のために抗凝固薬を使用する機会が増加している。また、ワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬が適応となり、麻酔科医としては多種の抗凝固薬の薬理と使用法を熟知した上で麻酔管理にあたる必要がある。本稿では、臨床で遭遇する抗凝固薬の薬理および周術期管理について概説する。

1 抗凝固薬の薬理

(1) 抗凝固薬

■ 非経口抗凝固薬

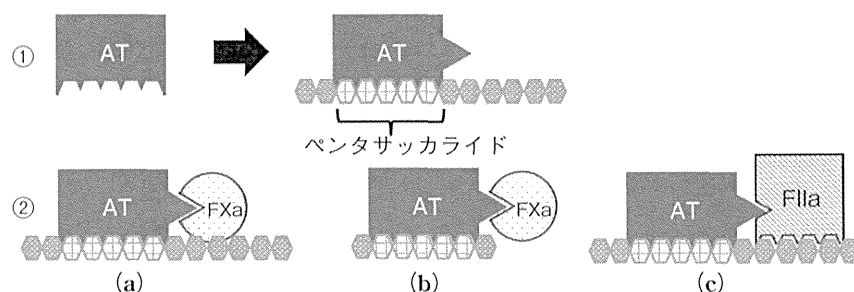
(1) 未分画ヘパリン

治療に用いられるヘパリンはブタ小腸から抽出されてきた。古くから治療薬として使用されてきたヘパリンは未分画ヘパリンと言い、さまざまな長さの糖鎖の混合物である。市販製剤では分子量は3,000~30,000 Daの範囲である。硫酸基のため負電荷を帯びている。ヘパリンはアンチトロンビン活性を約1,000倍亢進させ、トロンビンによるフィブリノゲンの活性化を抑制するが、このほかにも第IXa, Xa, XIa, XIIa因子といった内因系活性化型凝固因子の活性化を抑制する。

キーワード：抗凝固薬，周術期管理，薬理，拮抗薬，血栓

Pharmacology and Perioperative Management of Anticoagulation Therapy

Takuma MAEDA and Shigeki MIYATA (Division of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center)



図① ヘパリンと第 Xa 因子, 第 IIa 因子の反応を示す模式図.

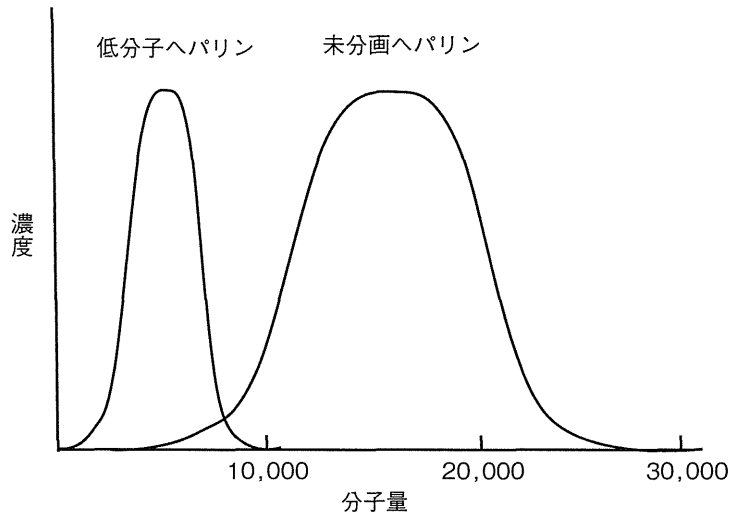
- ① ヘパリンの長い糖鎖のうち, AT に結合できる部分は 30~50% 程度であり, その最小単位はペンタサッカライドと呼ばれる 5 糖鎖である. このペンタサッカライドが AT に結合し, AT の構造変化を起こす.
- ② 第 Xa 因子は十分な長さを持つ多糖鎖でも (a), 短い多糖鎖でも (b) 抑制される. しかし, 第 IIa 因子についてはヘパリンが AT と第 IIa 因子に同時に結合する必要があるため (c), 十分な長さを持つ多糖鎖でなければ抑制されない.

トロンビンの抑制にはヘパリンがアンチトロンビン (AT) とトロンビンに同時に結合する必要があるのに対し, 第 Xa 因子の阻害に関しては, ヘパリンは AT にのみ結合すればよい (図①). そのためトロンビン活性を阻害するためには, ヘパリン分枝の糖残基数が 18 以上であることが必要である. それに対し, Xa の阻害のためには 5 個の残基があればよい. 後述するが, 未分画ヘパリンをさらに精製した低分子ヘパリンに含まれる分子は糖残基数が 15 前後であり, トロンビン不活化能力に劣り, より特異的に Xa を阻害することになる.

ヘパリンの代謝は急速な飽和機構と緩徐な非飽和機構による. 飽和機構は, ヘパリンが血管内皮¹⁾やマクロファージなど, 細網内皮系に結合する²⁾ことによる. 結合したヘパリンは吸収され, 単量体に分解される. 非飽和機構は主に腎臓によるが, 関与はわずかで, ほぼ細網内皮系によると考えられる. 肝疾患はヘパリン排出にほとんど影響しない.

(2) 低分子ヘパリン

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンを化学的または酵素的に分解したものであり, 分子量は 1,000~10,000 Da と未分画ヘパリンより小さく, より短いヘパリン鎖を持つ (図②). 短いヘパリン鎖ほど血小板への親和性が小さく, 血漿タンパク質への結合性が弱い. 血漿タンパク質との結合は, ヘパリンの酵素分解, 血漿からの排出を促進する. これらにより, 低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと異なる特性を持つことになった. 図①に示したように分子量の小さい低分子ヘパリンは AT とトロンビンに同時に結合できないため, トロンビンを不活化する能力に劣る. そのため, 抗トロンビン作用よりも抗 Xa 作用の方が強く, 抗 Xa/抗 IIa 活性比は 2:1 から 4:1 とされる (表①). また, 血漿タンパクや血小板, マクロファージ, 血管内皮細胞との結合が少ないため, 用量依存性に効果発現を予想しやすく (抗 Xa 活性のピークは静注 3~5

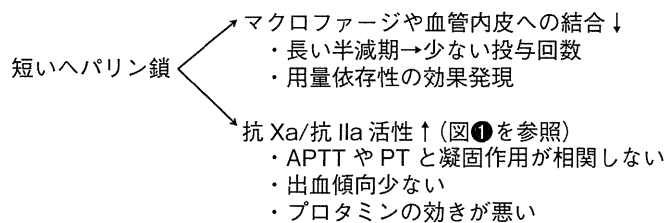


図② 未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの分子量と濃度の分布.

表① アンチトロンビン依存性抗凝固薬の特徴

一般名	平均分子量	半減期	抗 Xa/抗 IIa 活性
未分画ヘパリン	15,000	0.5~2 時間	1
低分子量ヘパリン	4,500~6,000	2~4.5 時間	2~4
ダナバロイド	5,500	17~28 時間	20~30
フォンダパリヌクス	1,728	13~17 時間	7,800

時間後), 未分画ヘパリンと比べてより長い半減期 (2~6 時間) を持つ。このため、少ない投与回数で安定した効果が得られる。また、抗トロンビン作用が弱いため、一般の凝固検査 (APTT, PT など) と抗凝固作用は相関しない。これは第 Xa 因子の抑制に関する aPTT の感度が第 IIa 因子の抑制に比べて低いことによる。また、プロタミンによる中和反応も第 IIa 因子の抑制に比べて第 Xa 因子の抑制ではかなり弱く、プロタミンの効きも悪い (図③)。一般に、低分子ヘパリンに対するプロタミンの拮抗効果は未分画ヘパリンの 60% 程度とされる。排出経路としては腎排泄が主な経路となるため、腎機能不全 (特に推定 CrCl<30 mL/min) においては投与量を減じる必要



図③ ヘパリン製剤のヘパリン鎖が短くなった場合の特性の考え方

がある。

(3) ダナパロイド

ダナパロイドはヘパラン硫酸，デルマトン硫酸，コンドロイチン硫酸の天然合剤である。抗 Xa/抗 IIa 活性比はおよそ 20 倍以上と高く，出血症状も少ない³⁾。また，半減期も 17~28 時間と非常に長いので，1 日 1 回の投与で効果が得られる。主に腎代謝であるので腎不全患者においては減量する。

(4) フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスはヘパリンの最小単位であるペンタサッカロイドの合成化合物であり，AT を介した作用は第 Xa 因子に対して非常に選択性が高い (図①を参照)。半減期も 13~17 時間と非常に長く，1 日 1 回の投与で効果が得られる。股関節または膝関節術後の深部静脈血栓症予防または腹部手術の術後静脈血栓症予防に対し保険認可されている。大部分は腎で代謝されるので，腎機能障害を有する患者では効果が遷延する。腎不全患者ではクレアチンクリアランスに応じて減量する必要がある。フォンダパリヌクスによる HIT の発症頻度は非常に少ないことが報告されている。

(5) アルガトロバン

本邦で開発された選択的トロンビン薬 (分子量 530) であり，アンチトロンビン非依存性に抗トロンビン活性を発揮する。半減期は約 40 分で肝代謝であるので，肝不全患者では投与量を減じる必要がある。2014 年 1 月現在，本邦において，ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) に対して薬事承認が取れている唯一の治療薬である。HIT の際には肝機能が正常であれば 0.7 μ から開始し，APTT でモニタリングしながら，基準値の 1.5~3 倍にコントロールする。

2 経口凝固薬

(1) ワルファリン

ワルファリンはビタミン K に拮抗し，肝臓で合成される第 II・VII・IX・X 因子の正常生成を阻害することにより抗凝固作用を示す。機序としてはビタミン K エポキシド還元酵素 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1: VKORC1) を阻害することによる (図④)。古くから至適投与量には大きな個人差があることが指摘されていたが，近年，多型解析から，本酵素の多型がきわめて強くワルファリン必要量と関連することが明らかとなった。多くの研究から，ワルファリンの個人差は，人種間で差はあるものの，約 30% が VKORC1 多型，約 10% がワルファリンの代謝酵素であるチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) 多型，約 15% が年齢，性別，併用薬などで説明される。しかし，なお残りの 45% 程度は，これらの因子では説明できていない。使用上の注意点として，ワルファリンは凝固因子だけでなく，凝固抑制因子であるプロテイン C・プロテイン S の産生も阻害する (図④を参照) ため，治療開始時は血栓傾向となる場合がある。また，抗凝固作用は食事 (ビタミン K を多く含むもの) や

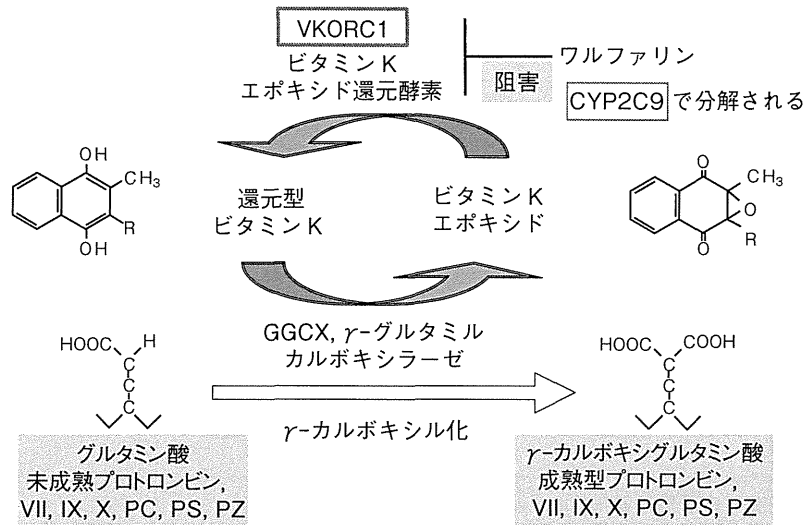


図4 ワルファリンの作用機序とビタミン K サイクル関連遺伝子。

薬物による影響を受けるため、食事や併用薬物が制限される。

(2) ダビガトラン

50年の長きにわたり、経口抗凝固薬はワルファリンの独壇場であったが、このたび、ワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬が発売となった。本邦で先陣を切って2011年3月に発売となったダビガトランはトロンビン阻害薬であるが、腸管吸収率が低いため、腸管吸収率を改善したダビガトランエテキシレートが開発された。ダビガトランエテキシレートは消化管から吸収され、活性代謝産物であるダビガトランに変換される。ダビガトランの排出経路は主に腎臓で、およそ80%がそのまま排泄される(表2)。したがって、腎不全患者では投与量を減量する必要がある。添付文書ではCrCl 30~50 mL/minの患者において、ダビガトラン投与量は110 mg 1日2回投与へ減量するべきとされる。人工膝関節置換術および人工股関節置換術を対象に行われたエノキサパリンとのメタアナリシスにおいて、ダビガトランはエノキサパリンと同等の予防効果を示し、出血症状も同程度であったとされる⁴⁾。

(3) リバーロキサバン

同じく新規経口抗凝固薬であるリバーロキサバンは直接 Xa 阻害薬で、服用後2~4時間後に最高血中濃度に達し、半減期は健常人で5~9時間で蓄積はほとんどない。およそ1/3がそのまま尿中に排泄され、2/3が肝代謝により不活性代謝物となる。これらの代謝物の半分が胆汁性に排出され、残りの半分が腎臓より排出される。Xa 阻害作用は24時間持続するため、通常は15 mg 1日1回投与でよいが、CrCl 30~49 mL/minの患者では10 mgを1日1回投与に減量する。CrCl 15~29 mL/minの患者では安全性が確立されておらず、CrCl 15 mL/min未満の患者では禁忌となる。

表② 新規経口抗凝固薬の特徴 (文献 5, 6 より引用改変)

特徴	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
ターゲット	トロンビン	第 Xa 因子	第 Xa 因子	第 Xa 因子
プロドラッグ	Yes	No	No	No
投与量	固定	固定	固定	固定
生体内利用率 (%)	6	80	60	50
食事による影響	T _{max} が食事により 2~4 時間遅延	T _{max} が遅延	報告なし	C _{max} が上昇
半減期 (時間)	12~17	5~9	12	6~11
腎排泄率 (%)	80%	65%	25%	36~45%
モニター	なし	なし	なし	なし
拮抗薬	なし	なし	なし	なし
相互作用	P-糖蛋白質阻害薬	P-糖蛋白質阻害薬 と CYP3A4 阻害薬 の併用	CYP3A4 阻害薬	P-糖蛋白質阻害薬 と CYP3A4 阻害薬 の併用

T_{max} : 最高血中濃度到達時間, C_{max} : 最高血中濃度.

整形外科手術を対象とした第三相試験において, リバーロキサバンは用量調整やモニタリングの必要がなく, 食事制限もないが, 効果の上では低分子ヘパリンに勝り^{7,8)}, AF 患者の脳梗塞予防の点でワルファリンに劣らない⁹⁾ ことが示された. 重大な出血および重大でないが, 臨床的に問題となる合併症はリバーロキサバン群で 14.9%, ワルファリン群で 14.5% (p=0.44) と発生率は同等であったが, 頭蓋内出血および致死の出血はリバーロキサバン群で抑制された.

(4) アピキサバン

アピキサバンは国内 3 番目の新規経口抗凝固薬で, 直接第 Xa 因子阻害薬である. 生体内利用率は 90% と高く, 内服後 2~3 時間で最高血中濃度に達し, 半減期は 8~15 時間である¹⁰⁾. 脳卒中リスクを持つ心房細動患者 18,201 人を対象とした試験においてアピキサバンはワルファリンに比べ, 腎機能の程度にかかわらず脳卒中, 死亡, 大出血を減少させた¹¹⁾ (ARISTOTLE 試験). 実際, アピキサバンは前述の新規経口抗凝固薬 2 薬に比べ, 腎排泄率が最も低く (表②), 主に肝臓で代謝される. しかし, ARISTOTLE 試験では CrCl<25 mL/min の患者は除かれており, CrCl が 30 mL/min 以上に保たれている中等度腎不全患者では用量調節が必要ないと思われるが, それ以下, 特に CrCl<15 mL/min の患者に関しては使用禁忌となっており, 腎不全に対して万能であるわけではない.

(5) エドキサバン

エドキサバンは本邦で開発された新規経口抗凝固薬で, 直接第 Xa 因子阻害薬である. 経口摂取されたのちに消化管から速やかに吸収され, 1~3 時間で最高血中濃度に到達する. 半減期は 6~11 時間で, 腎排泄率は 36~45% である. CCr<30 mL/min 以下では禁忌で, CCr 30~50 mL/min 程度の中等度腎機能障害では 15 mg 1 回の通常

表③ さまざまな抗凝固薬の特徴 (文献 12 より引用改変)

抗凝固薬	排出経路	モニター	拮抗薬	重症腎不全時の減量が必要か
未分画ヘパリン	網内系, 腎臓 (わずか)	aPTT, 抗 Xa 活性, ACT	プロタミン	必要ないが, 高用量では慎重にモニタリングが推奨される
低分子ヘパリン	主に腎臓	抗 Xa 活性	プロタミンが一部効果あり	必要
ダナパロイド	主に腎臓	抗 Xa 活性	なし	血漿中抗 Xa 活性で必要と判断されるなら減量
フォンダパリヌクス	腎臓 > 80%	抗 Xa 活性	なし	重症腎不全では使用は推奨されない
アルガトロバン	肝臓 (CYP3A4)	aPTT, ACT, ECT	なし	減量は必要ないが, 慎重にモニタリング
ワルファリン	肝臓 (CYP2C9)	INR	ビタミン K PCC	重症腎不全では慎重な用量調整が推奨される
ダビガトラン	主に腎臓 (80%)	なし	なし (PCC など?)	必要
リバーロキサバン	主に腎臓 (65%)	なし	なし (PCC など?)	必要
アピキサバン	主に肝臓, 腎臓 (25%)	なし	なし (PCC など?)	必要
エドキサバン	主に肝臓, 腎臓 (35%)	なし	なし (PCC など?)	必要

ACT : activated clotting time, aPTT : activated partial thromboplastin time, CYP : cytochrome P450, ECT : ecarin clotting time, INR : international normalized ratio, PCC : prothrombin complex concentrates.

量の半量に減量する。本邦では整形外科手術後の静脈血栓症予防に適応があり、2014年1月現在で非弁膜症性心房細動に伴う脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制ならびに深部静脈血栓症、肺塞栓症の患者における静脈血栓塞栓症の治療および再発抑制に関する適応について、日本、欧州に承認申請中である。

以上、主な抗凝固薬の特徴を概説した。表③にその特徴をまとめたので参考にしてほしい¹²⁾。

2 抗凝固療法中の周術期管理

周術期に抗凝固療法が行われる場合、麻酔科医として関心のあるのは、いつ抗凝固を中止すべきか、いつ抗凝固を再開すべきか、リバースはできるのかという3点に集約されると考えられる。特に抗凝固薬の使用が脊髄硬膜外血腫のリスクを増大させることから、抗凝固療法と区域麻酔の併用時には注意が必要である。また、抗凝固薬内服時の緊急手術時には出血のリスクが増大し、麻酔科医としてはリバースの知識も必要不可欠となる。ここでは、予定手術時に抗凝固療法が併用されている場合の中止

表④ 抗凝固薬服用と硬膜外麻酔関連手技の間の時間

	UFH	LMWH	フォンダパリヌクス	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
穿刺後の薬物投与	1時間	4時間	推奨されない	2~4時間	4~6時間	6時間	2時間以上
薬物投与後のカテーテル抜去	4時間	1日2回投与法は不可. 1日1回投与法では最 終投与より10~12時 間あける	カテーテル留 置中の投与は 推奨されない	推奨されない	22~26時間	26~30時間	12時間以上
カテーテル抜去後の薬物投与	1時間	2時間	6~12時間	6時間	4~6時間	4~6時間	2時間以上

UFH：未分画ヘパリン，LMWH：低分子ヘパリン。

と再開時期，緊急手術時のリバースの可否を概説する。

1 予定手術で抗凝固療法が併用されている～いつ中止・再開するか～

(1) 未分画ヘパリン

未分画ヘパリンを静注して aPTT を 1.5~2 倍に延長させている場合には，半減期を考慮して手術 4~6 時間には投与を中止すべきと考えられる¹³⁾。硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔を考慮する場合には，低用量（5,000 単位を 1 日 2 回皮下注）では禁忌とはならないが，10,000 単位以上のヘパリンを投与されている患者での安全性は確立されていない¹⁴⁾。抗凝固の再開は穿刺から 1 時間はあけて行い，抜去の際には最終投与から 2~4 時間あけてカテーテルを抜去することが推奨されている（表④）。

(2) 低分子ヘパリン

低分子ヘパリンを治療用量で低分子ヘパリンを投与している場合，術前 24 時間前に中止することが推奨されている¹³⁾。硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔を考慮する場合には，血栓予防の低用量においては穿刺まで 10~12 時間あけることが推奨される¹⁴⁾。治療用量においては少なくとも 24 時間あけることが推奨される。

(3) フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクス投与中の患者における脊髄血腫のリスクに対しては十分なデータがなく，確立されたエビデンスもない。それゆえ，それぞれの学会から出されているガイドラインも微妙に異なる。米国局所麻酔学会では非常に限られた条件（1 回穿刺で組織損傷なく，カテーテル留置は行わない）以外では neuraxial block は認められていないが，英国アイルランド麻酔科学会および英国産科局所麻酔学会から出されたガイドライン¹⁵⁾では予防用量においては最終投与から 36~42 時間あけて施行，治療用量では施行しないとなっている。

(4) ワルファリン

ワルファリン服用患者では，通常，手術 5 日前には中止し，ヘパリン代替療法に切り替える。ヘパリン代替療法中は APTT を基準値の 1.5~2.5 倍に調整し，手術 4~6 時間で中止し，APTT や ACT を測定し，区域麻酔の可否を判断する。

(5) 新規抗凝固薬

出血のリスクの低い侵襲を伴う手技や予定手術では術前 24 時間を抗凝固中止とし、術後 24 時間で再開することが、最近フランスのグループなどから推奨されている。出血のリスクが中等度以上の手技や予定手術では術前 5 日間の中止が推奨され、血栓症のリスクが高い患者では最後の内服から 12 時間後より未分画ヘパリンや低分子ヘパリンによる抗凝固が勧められている^{16,17)}。しかし、実際には施設に応じて休薬期間を決めていることが多い。術後は出血のリスクに応じて再開される。血栓のリスクの高い患者では未分画ヘパリンや低分子ヘパリンが最終の抗凝固薬の経口投与より 12 時間後に治療用量で開始されるべきとされる。

2 緊急手術で抗凝固薬が服用されている～リバー스는できるのか～

(1) ヘパリン類

未分画ヘパリンをリバーズしたい場合、プロタミンの投与により、急速に抗凝固を拮抗することができる。半減期が 90 分程度であることを考慮すると、持続投与の場合も直近数時間分をリバーズすればよいと考えられ、たとえば 1,200 U/hr で持続投与されている場合のプロタミン必要量はおよそ 25 mg と考えられる¹⁴⁾。低分子ヘパリンに関しては、プロタミンの拮抗効果は未分画ヘパリンの 60% 程度とされる。

(2) ワルファリン

麻酔科医として、緊急拮抗が必要となる場合にはビタミン K の経口または経静脈投与、新鮮凍結血漿 (FFP)、プロトロンビン複合体濃縮製剤 (PCC) の投与が行われるが、ビタミン K は静注でも 4～6 時間後に発現するため、緊急に拮抗したい場合は難がある。また、FFP はワルファリンをリバーズするのに用量として 15～30 mL/kg 必要とされ、心不全など用量負荷をかけたくない場合には不適切である。PCC は PT-INR 補正効果の発現が FFP より 4～5 倍早く、必要な投与量が少なく済み (1～2 mL/kg)、輸血関連急性肺障害 (TRALI) の報告もなく、血液型に関係なく投与でき、複数のウイルス不活化過程を経ているので安全と考えられるなどメリットは多い。しかし、保険適応でないのが難点である。麻酔科医は状況に応じて、緊急拮抗の薬物を選択する必要がある。

(3) 新規経口抗凝固薬

緊急手術となった患者が新規抗凝固薬を服用している場合、そのリバーズを考えなければならない。血液透析はオプションの 1 つになり得るが、リバーロキサバンやアピキサバンは蛋白結合率が高く、透析で除去するには不向きであるが、ダビガトランはよい適応となる。ダビガトランの透析除去率に関する 6 人の腎不全患者による研究によると、2 時間の透析で 62% が除去され、4 時間で 68% が除去されたとされる¹⁸⁾。しかし、出血でショック状態の患者に行うには無理がある。新規経口抗凝固薬に対しての PCC によるリバーズは十分なエビデンスがあるとは言えない。12 人の健康男性

ボランティアに対する無作為割り付けクロスオーバー試験において、PCC 50 U/kg の投与はリバーロキサバンに対してはプロトロンビン時間の延長を回復し、内因性トロンビン産生能の抑制から回復するものの、ダビガトランに対しては、APTT、ECT、トロンビン時間の延長を回復しなかったとされる¹⁹⁾。また、活性型 PCC 100 U/kg 投与でエドキサバンで延長したプロトロンビン時間を回復できたとされる²⁰⁾。また、遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤は動物実験ではリバーロキサバンのリバースに効果があったとされる²¹⁾。これらは十分なエビデンスとは言えず、致死的出血が起こっている患者に対しても PCC や遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤を投与することが、本当にいいのかは現時点では分からない。

以上、抗凝固療法中の周術期管理について概説した。特に新規経口抗凝固薬に対するリバース薬は現在、治験が進行中であり、今後の動向が注目される。

文 献

- 1) Mahadoo J, Heibert L, Jaques LB: Vascular sequestration of heparin. *Thromb Res* 1978 ; 12 : 79-90
- 2) Friedman Y, Arsenis C: Studies on the heparin sulphamidase activity from rat spleen. Intracellular distribution and characterization of the enzyme. *Biochem J* 1974 ; 139 : 699-708
- 3) Meuleman DG: Orgaran (Org 10172) : its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* 1992 ; 22 : 58-65
- 4) Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, et al: Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 77-85
- 5) Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al: Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2013 ; 1 : 83-97
- 6) Abcede HG, Ovbiagele B: Update on antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010 ; 12 : 250-60
- 7) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2765-75
- 8) Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) : a randomised trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1673-80
- 9) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 883-91
- 10) Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009 ; 48 : 1-22
- 11) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 981-92
- 12) Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH: Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005 ; 5 : 291-305