

Warfarin による皮膚壊死と Heparin による血小板減少症

<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 2

Warfarin と Heparin は代表的抗凝固剤、どちらも**凝固を亢進**して血栓症を起こす場合があるので「抗凝固剤なので増量」は危険。①ワーファリン惹起性皮膚壊死と②ヘパリン

ン誘起性血小板減少症 2 型 (Heparin Induced Thrombocytopenia: HIT2)。【Warfarin】

はウイスコンシン大学で発見されたクマディン (coumadin) で Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF: ウイスコンシン大学同窓会研究財団) とクマリン (抗凝固剤) の -arin の合成語^{*1}。腐ったスイートクローバを食べ出血死の牛の持ち主が大学の農学部を持ち込んで発見された。Vitamin K は II (プロトロンビン)、VII、IX、X の凝固因子と抗凝固物質の Protein C^{*2}, Protein S の合成に必須。日本人の抗凝固因子のヘテロ遺伝子異常は 1.8% (protein S)、0.16% (protein C) とされる。

ちなみに日本人のアンチトロンビン (AT) 異常は 0.18%、ヘパリンは AT を活性化して抗凝固作用を示すので**ヘパリン無効**なので注意、この場合アルガトロバンで対応 (体外循環など)

Protein C, S の欠乏者にワーファリンを投与すると VK が減少。Protein C や Protein S は半減期がトロンビン (IIa) の半減期に比べて (一番短い VII 因子と比べても) 短いので、一過性にトロンビン作用だけ残り、Protein C や Protein S の急激な減少で抗凝固作用が消失、**皮膚毛細血管内血栓症皮膚壊死**を生ずる。**二次的に出血して紫斑が見られる**

が、本態は著しい血栓傾向。肺血栓、電撃性紫斑病は致死的多い。治療はアルガトロバン、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン・アクチベータ (t-PA)。再発予防は必須で NOAC やワーファリンの抗トロンビン作用発現を待つ。Protein C

(255 点) は測定可能なので、添付文書は**ワーファリン導入前に血中レベル測定が望ましい**と (ワーファリン中止できずに測定しなければならない時は PC50%、PS20% であれば PS 欠乏症を疑う、Protein S (167 点))。【Heparin】**ヘパリン**には未分画と低分子 (Low Molecular Weight) がある。

アンチトロンビン (AT) はトロンビンの不活性化の他に IXa, Xa, XIa, XIIa 因子のセリンプロテアーゼと結合して不活性化。ヘパリンは AT と凝固因子の結合を 1000 倍加速、凝固因子を不活化する。未分画ヘパリンは AT とトロンビンの両方に結合するので、抗血栓作用が強いが LMW ヘパリンは分子が小さいので Xa としか結合できないので**トロンビン不活性化は不十分**。アルガトロバンやダビガトラン、lepirudin (遺伝子組み換えヒル蛋白) はトロンビンを選択的不活性化。HIT ではヘパリンが血小板表面に接着して生ずるヘプテン (C₇H₁₄) に対して抗体生成、1 型 HIT (約 10% に出現) では開始 5 日目に血小板が 25~50% まで減少 (自然回復、治療不要が多い)。

HIT 抗体は主に血小板第 4 因子 (PF4) とヘパリンとの複合体に対する抗体であるという説明もある (HIT 抗体、390 点)。**2 型の HIT (0.5~5%)**では抗体が血小板を破壊するだけでなく、**血小板を活性化するアゴニスト (作動薬) としても働くため、血小板凝集と致命的血栓症**を引き起こす。HIT は LMW ヘパリンより未分画ヘパリンで起きやすい。治療は heparin 中止と神戸大、岡本彰祐 (1978) 開発のアルガトロバンが保険適応あり。

2 型の HIT (0.5~5%)では抗体が血小板を破壊するだけでなく、**血小板を活性化するアゴニスト (作動薬) としても働くため、血小板凝集と致命的血栓症**を引き起こす。HIT は LMW ヘパリンより未分画ヘパリンで起きやすい。治療は heparin 中止と神戸大、岡本彰祐 (1978) 開発のアルガトロバンが保険適応あり。

^{*1} ウイスコンシン大はワーファリンの特許が切れるまで研究費に不自由しなかったといわれている。^{*2} 遺伝子組み換え型活性化型プロテイン C (recombinant activated protein C: r-APC) は敗血症ショックの死亡率を有意に低下させることが明らかになり FDA は死亡リスクの高い敗血症患者の治療に r-APC を承認、その後データに不備が指摘され、市場撤退に追い込まれた。プロテイン C を活性化プロテイン C に変えるリコモジュリン (トロンボモジュリン) も DIC については低用量未分画 Heparin に対する非劣性が検証されたにすぎない。