

# 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. 3

Warfarin と Heparin は代表的抗凝固剤、どちらも凝固亢進して血栓症を起こす場合があるので「抗凝固剤だから・・・」は危険。①ワーファリン惹起性皮膚壊死と②ヘパリン誘起性血小板減少症 2 型 (Heparin Induced Thrombocytopenia: HIT2) 。 【Warfarin】は Wisconsin 大学で発見されたクマディン (coumadin) で Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF: Wisconsin 大学同窓会研究財団) とクマリン (抗凝固剤) の -arin の合成語\*<sup>1</sup>。腐ったスイートクローバを食べた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 は凝固因子 II (プロトロンビン)、VII、IX、X と生理的抗凝固物質 Protein C\*<sup>2</sup>, Protein S の合成に必須。日本人の抗凝固物質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 欠乏症にワーファリンを投与すると VK が減少。Protein C、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、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なことが多い。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 や他剤でワーファリンの抗トロンビン作用発現を待つ。Protein C 抗原量 (247 点) は測定可能で、ワーファリン添付文書は導入前に血中レベル測定が望ましいと記載 (ワーファリン中止できない時は活性値で、PC50%、PS20%であれば PS 欠乏症を疑う、Protein S は Active PC の補酵素)。PT-INR で control 不良時は正確なトロンボテストを施行。【Heparin】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、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ため、抗血栓作用が強いが LMW ヘパリンは分子が小さく Xa としか結合し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 (遺伝子組換えヒル蛋白) は直接トロンビンを選択的不活性化。HIT では 1 型 HIT (約 10% に出現) で開始 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)。血小板第 4 因子 (PF4、測定可能) は、血小板の顆粒中の血小板固有蛋白で、抗ヘパリン作用を有し HIT 抗体は PF4 ヘパリン複合体に対する抗体 (IgM, A, G 390 点) を測定。2 型 HIT (0.5~5%) は抗体が血小板を破壊するだけではなく、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起こす (4T's スコア参照)。HIT は LMW ヘパリンより未分画ヘパリンで起きやすい。ヘパロック時注意。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。

\*<sup>1</sup> Wisconsin 大はワーファリンの特許が切れるまで研究費に不自由なかったといわれている。\*<sup>2</sup> 遺伝子組み換え活性型プロテイン 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 に変換するリコモジュリン (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。