

ヘパリン、各種抗凝固製剤と DIC

—DIC を治療しない理由—

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

2019.5

感染対策の基礎知識

#191

【ヘパリン】はジョンズ・ホプキンスの医学生 Jay MacLean が 1916 年犬の肝臓で発見。現在は狂牛病のため豚の腸から製造。作用は肝で合成される【アンチトロンビン AT】（右図、432 アミノ酸配列の蛋白）の活性化で AT はセリンプロテアーゼ阻害剤。セリンプロテアーゼは電子密度の低い炭素原子（核）を攻撃（反応）して結合を作る蛋白分解酵素でトロンビン、Xa、XIa、XIIa の各凝固因子及びカリクレインなど。AT（右図）は N 末端のヘパリン結合領域に 5 糖配列（下図）を持つヘパリンが結合すると Arg393 と Ser394 の間が開き Arg393 がセリンプロテアーゼ（凝固因子）の Serine と結合して不活性化する自殺型のセリンプロテアーゼ阻害剤。本来 Arg393 は分子の内側で反応は遅い。AT にヘパリンが結合すると AT の立体構造が変化し Arg393 が外側を向き、凝固因子の不活性化速度が数千倍に上昇する。未分画ヘパリンの分子量の大きいものは AT とトロンビンの双方にまたがって結合、トロンビン不活化を促進する。低分子ヘパリンや 5 糖類（ペンタサッカライド、右図）のトロンビン阻害作用は弱く抗凝固は Xa 因子阻害が主。AT が枯渇している場合はヘパリンの抗凝固作用は失われヘパリン自体には抗凝固作用はない。AT 生産遺伝子がホモで欠損したノックアウトマウスは生後すぐ血栓による大量の皮下出血で死亡。【敗血症に伴う DIC】の診断ではプロカルシトニンの有用性が認められつつあるが、治療については抗凝固療法である活性型プロ

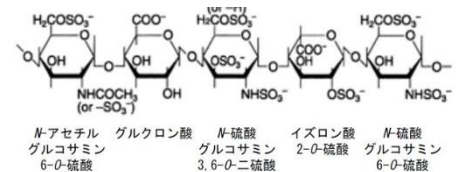
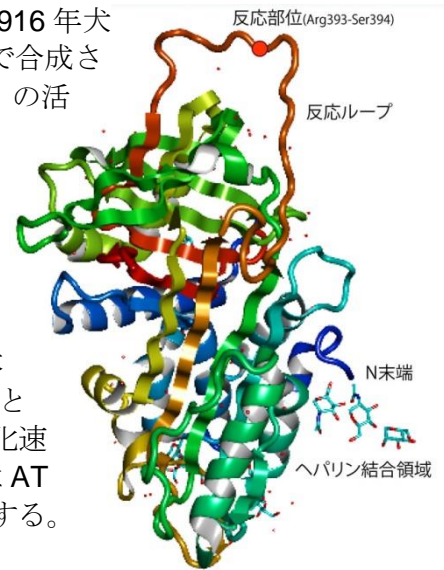
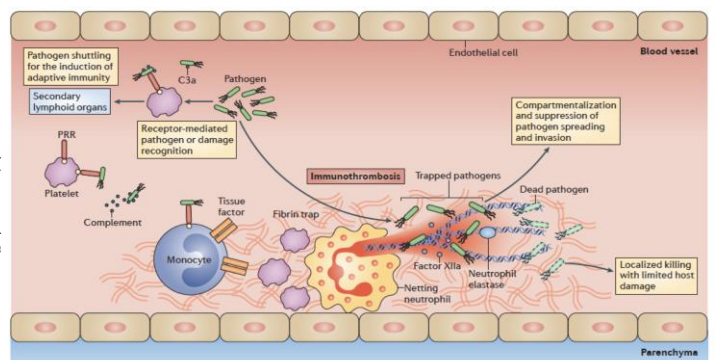


図 ヘパリンのアンチトロンビン結合への五糖配列

テイン C の失敗後、エビデンスのある治療法は（感染症の治療以外は）存在しない（「我々が DIC を治療しない理由」慈恵 ICU 勉強会、日本版敗血症ガイドライン 2016¹⁾）。【合成プロテアーゼ阻害剤】FOY（ガベキサートメシル酸塩）やフサン（ナファモスタットメシル酸塩）は AT の存在なしで抗トロンビン作用があり肺炎、DIC に使用されるが常用量では凝固・線溶系検査への影響は少ない。日本版敗血症ガイドライン¹⁾ 262p の CQ16-4「敗血症性 DIC に蛋白分解酵素の投与を行うか？」に対し「推奨」0%、「弱く推奨」0%、「行わない」を弱く推奨 5.3%、「行わない」を推奨 5.3%で残りは「患者の状態に応じて対処は異なる」。未分画／低分子ヘパリン、線溶／抗線溶療法も DIC エキスパート・コンセンサスで推奨度 C（根拠がなく有害作用が効果を上回る可能性）あるいは D（有効性を否定）。【immunothrombosis の概念】DIC は血栓内に病原体

を閉じ込めることで全身への拡散を防ぐ究極の免疫反応（右図）で自然免疫系の最終兵器。血栓防止のため DIC を阻止するのは危険という考え方。【硫酸プロタミン】鮭の精巢由来の蛋白質。ヘパリンと複合体を作り 5 分以内に不活性化（殺菌作用がある食品保存剤でもある）。ヘパリンの半減期は 40 分だが出血時の中和薬として準備。人工腎臓では血液回路の入り口でヘパリンを持続注入、体外循環回路から戻る生体の入口でヘパリン 1000 単位につき硫酸プロタミン 10~15 mg の持続注入で中和する regional heparinization（局所ヘパリン化）として知られる方法を使う（人工心肺では流量が多く不可）。プロタミン自体は出血傾向を増す。AT の半減期は 60 時間でヘパリンと結合して活性化 AT も同様の半減期と想像される。



“Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity”
Nat Rev Immunol 2013;
13:34-45;より

¹⁾敗血症ガイドライン 2016、日本血栓止血学会標準化委員会 ²⁾科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパート・コンセンサス（2009）、日本血栓止血学会。*ハリソン 5 p758 低用量のヘパリンは軽症 DIC に効果があるだろう。重症では延命効果は立証されていない。CMDT 525p ヘパリンは出血のため補充療法と併用し単独投与はしない。(A)PTT を延長させる必要はない。コクラン 2016 年 AT 投与で死亡率不変。活性プロテイン C は 2011 年撤退。