

ヘパリン療法におけるヘパリン投与量の検討

濱口 武士

ヘパリン療法において、ヘパリン 200 IU/kg/日の点滴静注では APTT を延長させるまでには至らなかったが、患児の予後からみた場合、他の薬剤との相乗効果の可能性はあるものと思われた。

今後、慢性腎疾患の治療をプロスペクティブに行う場合、今回の結果は大いに参考になると考えられた。

ヘパリン療法，ヘパリン濃度

はじめに

近年、慢性腎疾患の治療としてステロイドホルモン，免疫抑制剤，抗凝固剤，抗血小板剤などの併用療法が行われ成果をあげてきている。抗凝固療法としてはヘパリンが使用され、その後療法としてワーファリンが投与されているのが一般的であるが、ワーファリンの投与量についてはトロンボテストを目安に行われているのに対して、ヘパリンの投与量についての規準は APTT を 1.5 - 2 倍に維持するようにとの報告もあるが、明確には示されていないのが実状である。

当院では一律に 200 IU/kg/日の点滴静注を行っているが、今回それが適当であるか否かを検討したので報告する。

対象および方法

対象は、当院にてヘパリン療法を施行した 13 名と現在血液透析を行っている 1 名である。ヘパリン療法を施行した 13 名については年齢が 3 - 14 歳平均 7.8 歳で男児 8 名，女児 5 名で、原疾患は無症候性の蛋白尿，血尿の患

児が 8 名，IgA 腎症 3 名，紫斑病性腎炎と無症候性の肉眼的血尿の患児がそれぞれ 1 名である。血液透析患者は現在 20 歳の男性で、原疾患はアルポート症候群である。無症候性の蛋白尿，血尿では蛋白尿が 10 - 50 mg/dl，血尿が 50 - 100/HPF の程度である。

方法は、ヘパリン 200 IU/kg/日を維持輸液 500ml に混入、24 時間かけて点滴静注，28 日間持続し、治療開始後 2 日目，14 日目，26 日目に採血，蓄尿しヘパリンの濃度を測定した。血液透析患者は 1 回の透析の前，中間，終了直前に血中のヘパリン濃度を測定した。この場合のヘパリン投与量は 15 IU/kg/時で、1 日量に換算すると 360 IU/kg/日となる。また、3 人の患児において出血時間，凝固時間，APTT，フィブリノーゲンを任意の時に測定した。APTT については、透析患者でも透析前後に測定した。

なお、ヘパリン療法中にはステロイドホルモン，抗血小板剤の併用を行った。

結果

国立療養所香川小児病院

Takeshi Hamaguchi

National Kagawa Children's Hospital

1) 血中、尿中のヘパリン濃度
点滴静注を開始してから2日目、14日目、26日目に測定した血中、尿中のヘパリン濃度は、それぞれ平均0.04, 0.05, 0.05 IU/ml, 0.04, 0.04, 0.04 IU/ml とほぼ安定した値であった。一方、透析中の血中ヘパリン濃度は、0.22-0.32 IU/ml と高値であった。

2) 各種パラメーター
出血時間は、 2.3 ± 0.5 分、PTは、 12 ± 0.4 秒、APTTは、 30.8 ± 2.9 秒、フィブリノーゲンは、 207.3 ± 30.4 mg/dl といずれも基準値内にあった。透析患者のAPTTは透析終了時97秒と延長していた。

3) 患児の予後
無症候性の蛋白尿、血尿の症例ではほぼ全例において蛋白尿の陰性化がみられ、血尿もかなりの程度まで減少した。IgA腎症の3例においても、また紫斑病性腎炎の症例においても蛋白尿、血尿の減少がみられた。

考案
腎炎の発症、進展には多くの因子が関与していると考えられていることから治療においても単一の薬剤のみの効果に期待するには限界があり、多剤併用療法が試みられてきている。使用される薬剤は、ステロイドホルモン、免疫抑制剤、抗凝固剤、抗血小板剤などであるが、抗凝固療法としてはヘパリン、ワーファリンが一般的に使用されている。

腎疾患において抗凝固療法が適応となるためには、これらの疾患において血液凝固亢進ないし腎組織などにおいて凝固機転の関与の事実の有無が問題となる。しかしながら剖検を多数検索した報告では¹⁾、必ずしも全身的な血液凝固異常を示すような疾患でない場合

でも、かなりの頻度に腎糸球体内の血栓形成が認められるとされ、腎では局所性血管内凝固症とでもいうべき変化のみられることを示している。

一般に抗凝固療法の適応を決定するには、1)病型ないし臨床経過、病状より決定する場合、2)血液、尿などにおける凝固線溶学的立場より決定する場合、3)腎における組織変化ないし免疫、組織化学的立場より決定する場合、がある。²⁾ 1)の場合に該当する疾患としては急性虚血性腎不全、溶血性尿毒症症候群、増殖性糸球体腎炎、移植腎拒絶、悪性高血圧、妊娠中毒症、糖尿病などであるが、今回対象にした無症候性蛋白尿、血尿の症例は増殖性糸球体腎炎にあてはまるものと考えている。

ヘパリンの投与方法については、5000-20000 IU/日を分割点滴静注または24時間持続注入により行い、Lee-White法にて凝固時間を30分以内にとどめるよう投与量を調節というもの、 $12-15$ IU/kg/hrを24時間持続点滴、モニタリングとしてAPTTを1.5倍にコントロールするというものなどがあるが、³⁾ 決定的基準は出されていないのが現状である。当院では一律に200 IU/kg/日の24時間点滴静注を行っているが、これが適当か否かを検討してみた。その場合、比較する意味で血液透析患者についても検討してみた。その結果、ヘパリンの血中濃度については0.04-0.05 IU/mlと血液透析患者の0.22-0.32 IU/mlに比しはるかに低値であり、またAPTTについては透析患者の31.9-97秒に比し 30.8 ± 2.9 秒と正常範囲内にあり、ヘパリンの抗凝固剤としての効果はないものと思われた。しかし、ヘパリンには抗凝固作用以外に陰性荷電を有す

ることより内皮細胞や基底膜の荷電をより安定させることや、培養平滑筋細胞の増殖を抑制することによりメサンギウム細胞の増殖を抑制することなどが知られており⁴、糸球体内という局所での作用，効果ということでは不明の点が多い。

治療効果を何によって評価するかが問題であるが、腎機能とくに糸球体ろ過値の改善を目標にしてみると、GFR，FFの上昇がみられ全体としては改善率が40%程度に認められるとされている⁵。今回は腎機能についての検討は行っていないが、患者の近接効果からみると尿所見の改善を示している患児が多く、ステロイド，抗血小板剤などの併用を行っているため明確にはいえないが、なんらかの良い効果を示している可能性があると考えられた。

文献

- 1) 丹羽有一：日腎誌，19；31，1977.
- 2) 成田光陽：腎と透析 臨時増刊号 1989.
- 3) 伊藤克巳，服部元史：小児科診療増刊号 1989.
- 4) 西川 恵ら：腎と透析 26；1031，1989.
- 5) 成田光陽，小山哲夫：内科MOOK，慢性腎炎 1979.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



ヘパリン療法において、ヘパリン 200IU/kg/日の点滴静注では APTT を延長させるまでには至らなかったが、患児の予後からみた場合、他の薬剤との相乗効果の可能性はあるものと思われた。

今後、慢性腎疾患の治療をプロスペクティブに行う場合、今回の結果は大いに参考になると考えられた。