臨　床　検　討

低分子ヘパリン (FR−860) の DIC に対する臨床効果

FR−860 DIC 研究会

富山医科薬科大学臨床検査医学
小熊　豊・桜川　信男

京都府立医科大学第二内科
中　川　雅　夫

渓仁会西円山病院
長谷川　淳

秋田大学産科婦人科
真　木　正　博

Clinical Effect of Low Molecular Weight Heparin (FR−860) on DIC

A Research Group of Low Molecular Weight Heparin (FR−860) on DIC

Yutaka OGUMA and Nobuo SAKURAGAWA

Department of Clinical Laboratory Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

Masao NAKAGAWA

2nd Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Hiroshi HASEGAWA

West Maruyama Hospital, Sapporo

Masahiro MAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine, Akita, Japan

A study was intended to clarify the effectiveness of low molecular weight heparin

Reprint requests to: Nobuo SAKURAGAWA, Department of Clinical Laboratory Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama.

別刷請求先：〒930−01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学臨床検査医学講座
桜川信男

(LMW Hp, FR−860; mean MW; 4,400～5,600, KABI) on DIC. The research group was established among 49 nationwide institutes and 88 cases were challenged by FR−860 injection. The patients were divided into two groups and FR−860 was administered principally during 5 days with the doses of 75 U/kg/day in the I group (n=46) and 150 U/kg/day in the II group (n=42), respectively. Scoring points were defined according to the severity of bleeding symptoms, organ failures and abnormal coagulation-fibrinolytic examinations. By comparing the improvement ratio of these scores, therapeutic effect and clinical usefulness of FR−860 were evaluated into 5 types of excellently, moderately, slightly, unchanged (not useful) and aggravated (undesirable). The efficacy of FR−860 was evaluated in 27 and 29 cases of the I and II groups, respectively, excluding 32 cases such as treated with other drugs simultaneously. No significant difference was observed in the case profile between the two groups. 6 cases died due to the underlying diseases or complications other than DIC. In bleeding symptoms, 45.5 and 48.0% cases of the each group showed more than moderately improvement. In organ failures and coagulation-fibrinolytic examinations, 31.6 and 66.7% cases showed markedly or moderately improvement in the I group, while they remained 14.3 and 51.7% in the II group, respectively. And then, FR−860 revealed useful in 66.7 and 58.6% cases of the each group.

These results demonstrate that FR−860 is effective on DIC with a dose of 75U/kg/day.

Key words: low molecular weight heparin (FR−860), DIC, A multicenter cooperative study, clinical effect.
低分子ヘパリン（FR−860），汎発性血管内血液凝固症，多施設共同試験，臨床効果

要旨：低分子ヘパリン（LMW Hp，FR-860，平均分子量4400～5600，KABI）の DIC に対する有効性を検討した．全日49施設で研究班を作り，88例に FR-860 を原則的に5日間投与した．投与量はⅠ群 75U/kg/日（46名），Ⅱ群 150U/kg/日（42名）であった．出血症状，臓器症状，凝血学的検査成績によりスコアを数え，その改善率によって，FR-860 の有効性及び臨床的有用性をそれぞれ著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化及び極めて有用，有用，やや有用，どちらとも言えない，好ましくないの5段階に評価した．FR-860 の有効性は，併用薬違反などの32症例を除き，Ⅰ群27例，Ⅱ群29例で検討したが，症例構成に差はみられなかった．6例が基礎疾患などの悪化で死亡したが，出血症状はⅠ群の 45.5%，Ⅱ群の48%に中等度以上改善がみられた．Ⅰ群では臓器症状と凝血学的検査に，31.6%と 66.7%の著明ないし中等度改善をみたが，Ⅱ群では各々 14.3%，51.7%に止まった．最終的に FR-860 が有用と判定されたのはⅠ群 66.7%，Ⅱ群 58.6%であった．したがって FR-860 75U/kg/日の投与は，DIC に対して有効な治療法と考えられた．

Ⅰ. はじめに

ヘパリン（Hp）は血漿中のアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）と複合体を形成し，活性X因子（Xa）やトロンビン（Thr）などを阻害して，強力な抗凝血作用を発現する．しかし反面では出血傾向を助長し，血小板や脂質系に与える影響も大きく，Hp 療法のコントロールは日常臨床上決して容易なことではない．

近年こうした Hp に対し，亜硝酸処理やヘパリチナーゼ処理によって，平均分子量 5,000 前後の低分子 Hp (Low molecular weight heparin: LMW Hp) が開発され，従来の分子量 3,000～40,000 の種々の成分から構成される unfractionated Hp (UF Hp) に対して，同等の抗 Xa 効果や抗血栓効果を有しながら，出血の危

険性が極めて少ないことが示されている[1)2)]．欧米では既に LMW Hp は，血液透析や動，静脈血栓症の予防，治療に使用されており，多くの検討成績を通じてその有効性が確認されている[3)4)]．

LMW Hp の基本的症状に関しては他誌[1)2)5)6)]を参照していただき，本稿では我々が汎発性血管内血液凝固症（DIC）に対して LMW Hp の有効性を検討した，多施設臨床治験成績を報告する．

II．対象ならびに LMW Hp の投与方法

LMW Hp は KABI 社製 LMW Hp（平均分子量4,400～5,600，FR-860）をキッセイ薬品工業株式会社（松本）より入手し，生理的食塩水に溶解して持続点滴投与した．FR-860 は UF Hp と同等の抗 Xa 効果を有しながら，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長に対しては，UF Hp の4～5分の1の作用しかなく，抗 Thr 活性もはるかに低いことが，既に我々の基礎的検討で判明している[5)]．

今回の検討で LMW Hp を投与した症例は全体で88例であったが，この中には厚生省 DIC 診断基準，ないしは産科的 DIC 診断基準に合致しない対象外疾患ならびに投与量，投与期間，併用薬違反及び指示薬違反などの投与規定違反が32例含まれ，最終的には56例の DIC 症例を対象に FR-860 の有効性を検討した．安全性の検討には，有効性の検討から除外された32症例の中から，対象外疾患と併用薬違反及び指示薬違反を併せた9例，投与期間不足ながら副作用がみられた1例を加えた66症例を用いた．

FR-860 の投与は，対象患者あるいは家族の同意を得た後に，封筒法にて無作為に下記の2群に分類して行った．

I 群：75 抗 Xa 単位（U）/kg/日投与群

II 群：150 U/kg/日投与群

FR-860 の投与期間は，産科 DIC 例のように経過の非常に早い例を除いて，原則的に5日間の連続投与とし，5日以上の投与は各主治医の判断に委ねた．またその際 AT III 製剤と，必要時の輸血の併用は可としたが，FR-860 の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる，UF Hp，メシル酸ガベキサート，アプロチニン，アスピリンなどの，他の抗凝血薬，抗血小板薬，線溶促進・阻害剤などの使用は避けることとした．

III．観察項目

1．臨床症状

FR-860 投与前後で，皮下出血，鼻出血などの12項目にわたる出血症状の有無，程度を－：なし，＋：軽度（輸血必要なし），＋＋：中等度（400ml 以下の輸血必要），＋＋＋：高度（400ml 以上の輸血必要）の4段階に評価した．また各種臓器症状（乏尿，意識障害など14項目）の程度を同様に，－：なし，＋：軽度，＋＋：中等度，＋＋＋：高度に分類した．

2．凝血学的検査

FR-860 の投与前，投与後1，2，3，5日に，PT*，フィブリノーゲン（Fbg）*，FDP*，血小板数 *(plt)，可溶性フィブリンモノマー（SFMC），Dダイマー，AT III，α_2 プラスミンインヒビター（α_2PI），プラスミノーゲン（plg），APTT，抗 Xa 活性などを測定し（*：必須項目），その経時的変化を観察した．

3．その他の臨床検査

FR-860 の投与前，および投与終了時に，血液生化学検査，尿一般検査などを施行し，検査成績の異常の有無を検討した．

4．副作用の検討

FR-860 投与後に発現した副作用に対し，その程度と経過を厳重観察して検討した．

IV．治療効果ならびに臨床的有用度判定

1．臨床症状の改善度

FR-860 投与前後での出血症状，臓器症状の改善度を，個々の症状の変化に基づき著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化の5段階に分類した．

2．凝血学的検査値の改善度

厚生省 DIC 診断基準に基づき，PT，Fbg，FDP，plt の凝血学的検査スコアの推移により，非白血病群では5点以上の改善を著明改善，3～4点の改善を中等度改善，1～2点の改善を軽度改善とし，不変，悪化を加えた5段階に評価した．白血病群では同様に，4点以上，2～3点，1点の改善を各々著明改善，中等度改善，軽度改善とし，不変，悪化の5段階判定とした．

3．総合効果，有用度判定

出血症状，臓器症状，凝血学的検査成績より，FR-860 の総合効果を著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化の5段階に評価した．またこうして得られた総合効果判定と副作用の有無，程度及び臨床検査成績を考慮して，FR-860 の DIC に対する有用度を，極めて有用，

有用，やや有用，どちらとも言えない，好ましくないの5段階に判定した．

V．結　　果

1．症例の構成

Ⅰ群には男性15名，女性12名の計27症例が含まれ，その平均年令は60.8±3.3才（m±S.E.），平均体重は52.9±1.9kg であった．Ⅱ群は男性12名，女性17名からなり，平均年令は48.9±3.3才，平均体重は54.1±2.1kgと，Ⅰ群に比べ年令が有意に（$p<0.05$）低下していた．FR-860 投与前の DIC スコアは，Ⅰ群が6.7±0.5点（非白血病群7.8±0.5，白血病群4.8±0.5），Ⅱ群が5.7±0.4点（非白血病群7.4±0.8，白血病群4.6±0.3）と有意差は認めなかった．Ⅰ群では27症例中10例が悪性腫瘍，9例が白血病，5例が感染症を基礎疾患とし，Ⅱ群では29例中白血病が16例，悪性腫瘍6例，産科 DIC 3例，感染症2例などからなり，推計学的には両群間での基礎疾患の分布に有意差は認めなかった．

2．治療効果

本試験期間中，Ⅰ群，Ⅱ群ともに3例が基礎疾患などの悪化で死亡し，Ⅰ群での生存例24例中7例は基礎疾患が改善，12例は不変，5例は悪化した．同様にⅡ群の生存例26例では，10例が基礎疾患の改善を，13例は不変，3例は悪化を示した．試験開始時，または経過中に出血症状のみられた例は，Ⅰ群22例，Ⅱ群25例で，そのうち各々10例，11例は中等度以上の症状であった．FR-860 投与後これらの出血症状は，Ⅰ群で10例，Ⅱ群で12例が著明，ないし中等度改善し，出血症状を有した症例に対する比率は45.5％，48.0％であった．一方，DIC の増悪に伴う出血症状の悪化は，各々2例，3例にみられた（**表 1**）．一方**表 2** に示すように，臓器症状はⅠ群の19例，Ⅱ群の21例にみられ，各々6症例が中等度以上の重篤度を呈していたが，FR-860 投与後は，Ⅰ群の31.6％，Ⅱ群の14.3％に中等度以上改善が得られた（**表 2**）．

凝血学的検査ではⅠ群の23例（85.2％），Ⅱ群の22例（75.9％）に何らかの改善を認め，中等度改善以上の比率は各々18例（66.7％），15例（51.7％）を占めていた．逆に凝血学的検査スコアの増悪は，Ⅰ群3例（11.1％），Ⅱ群3例（10.3％）にみられた．

出血症状，臓器症状，凝血学検査成績より算出した DIC スコアは，FR-860 投与後5日目でⅠ群3.95±0.58，Ⅱ群4.00±0.37点となり，いずれも投与前値に比し有意に（$p<0.01$）改善したが，Ⅰ群での改善率の方がⅡ群に比べ高値を示す傾向にあり（**図 1**），総合効果判定でも中等度以上の有効性ありと判定されたのは，Ⅰ群が17例（63.0％），Ⅱ群が17例（58.6％）であった（**表 3**）．

Table 1　Clinical outcome of bleeding symptoms after FR-860 therapy.

	Improvement			Unchanged	Aggravated	No symptom from the beginning	Improvement; $a+b$ ratio(%)	Aggravation ratio(%)
	Markedly (a)	Moderately (b)	Slightly					
I Group (n=27)	5	5	5	5	2	5	45.5	9.1
II Group (n=29)	5	7	3	7	3	4	48.0	12.0
Total (n=56)	10	12	8	12	5	9	46.8	10.6

Table 2　Clinical outcome of organ failures after FR-860 therapy.

	Improvement			Unchanged	Aggravated	No symptom from the beginning	Improvement; $a+b$ ratio(%)	Aggravation ratio(%)
	Markedly (a)	Moderately (b)	Slightly					
I Group (n=27)	4	2	3	6	4	8	31.6	21.1
II Group (n=29)	2	1	3	13	2	8	14.3	9.5
Total (n=56)	6	3	6	19	6	16	22.5	15.0

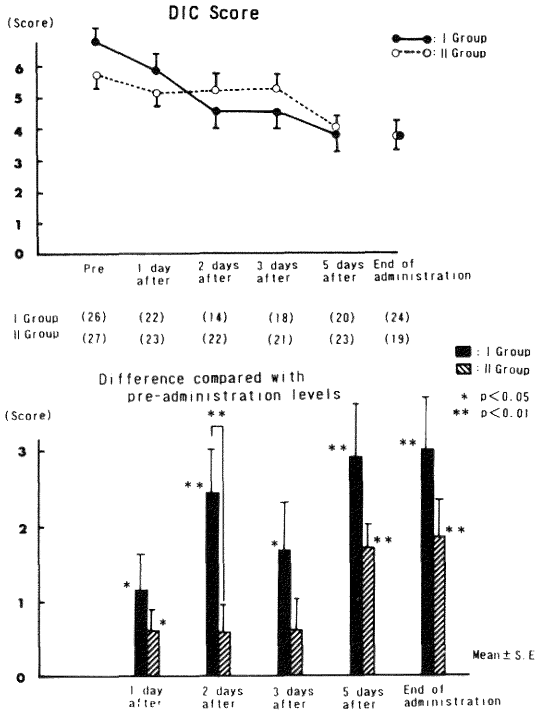

Fig. 1　Changes of DIC score.

なお，年齢の平均値において，両群間に有意差がみられたが，層別成績を検討したところ，全例でみられた結果とほぼ同様な傾向であった．

3.　副作用と有用度判定

本試験中 FR-860 の投与に起因した出血がⅠ群では1例（3.0％），Ⅱ群では3例（9.1％）みられた．Ⅰ群の1例は中等度の吐下血であり，Ⅱ群のそれは軽度の歯肉出血及び骨髄穿刺部位よりの出血を同時に呈した1例，中等度の下血，高度の腹腔内出血1例であった．

表 4 に FR-860 のⅠ群とⅡ群に対する総合的有用度評価を示すが，Ⅰ群では66.7％，Ⅱ群では58.6％の率で有用以上の評価が得られ，逆に DIC に対して FR-860 の使用が好ましくないと判定されたものは，Ⅰ群0％，Ⅱ群3.4％であった（**表 4**）．

4.　凝血学的検査の変動

試験期間中 PT 値はⅠ群で投与2日後に投与前に比べ有意な短縮が認められた以外，有意な変化はなく，APTT はⅡ群でわずかに，しかし FR-860 投与前に比べ投与2，3，5日後に有意に延長した（**図 2**）．Fbg，plt，plg，α_2PI は両群で漸増し，FDP は両群とも減少し，Ⅱ群は投与前に比べ投与1，2，5日後に有意（$p<0.05$）に減少し，また，Dダイマーは Ⅱ群で投与前に比べ投与2日後に，Ⅰ群では投与終了時に有意な（p<

Table 3　Overall efficacy of FR-860 on DIC.

	Efficient			Unchanged	Aggravated	Efficient ($a+b$) ratio(%)	Aggravation ratio(%)
	Excellently (a)	Moderately (b)	Slightly				
I Group (n=27)	9	8	5	3	2	63.0	7.4
II Group (n=29)	5	12	6	5	1	58.6	3.4
Total (n=56)	14	20	11	8	3	60.7	5.4

Table 4　Overall utility of FR-860 on DIC.

	Useful			Not Useful	Undesirable	Utility ratio(%) ($a+b$)	Undesirable ratio(%)
	Excellently (a)	Moderately (b)	Slightly				
I Group (n=27)	8	10	4	5	0	66.7	0.0
II Group (n=29)	6	11	6	5	1	58.6	3.4
Total (n=56)	14	21	10	10	1	62.5	1.8

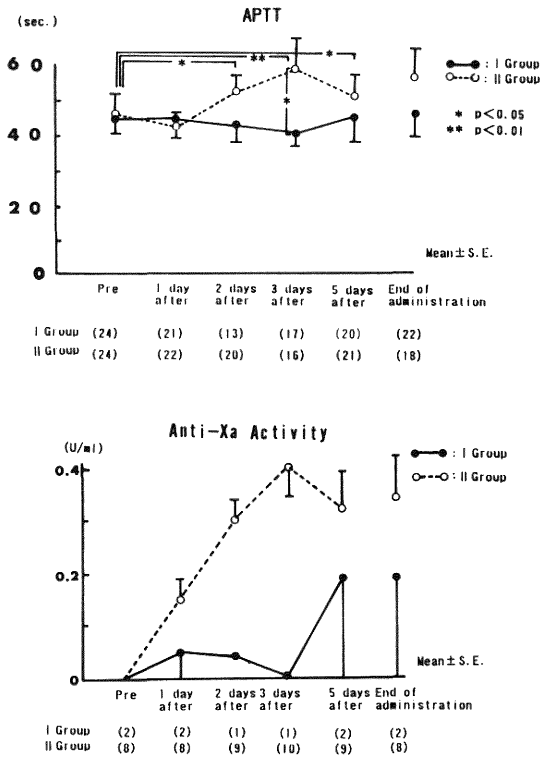

Fig. 2 Changes of APTT and anti-Xa Activity.

0.05）減少を示した．FR-860 投与前の AT Ⅲ は，Ⅰ群，Ⅱ群で各々は 66.4±5.9，84.7±7.4％であったが，5日後には 66.5±6.7，80.4±8.0％を示した．AT Ⅲ 製剤はⅠ群で2例，Ⅱ群で4例使用され，その使用量は 500～2500U/日，1～6日間であった．総合効果判定において軽度改善以上を示した例の AT Ⅲ 濃度は 74.8±5.3％，不変以下では 76.2±12.2％であった．抗 Xa 活性の測定は，ごく少数例でしか行われなかったが，FR-860 投与後5日目にはⅠ群 0.19±0.20U/ml，Ⅱ群 0.32±0.06U/ml を示した（図 2）．

Ⅵ．考　　案

LMW Hp は UF Hp に比較して，同等の抗 Xa 効果を有しながら，出血傾向の助長が少なく，plt 系への影響が少ないという特色を持つ．従来 DIC に対する UF Hp の使用に関しては，急速に進展する血管内凝固を抑制するうえで重要と考える説と，出血傾向が強く，血小板減少の進んだ DIC 例に，更に拍車をかける結果となり好ましくないとする説があって，結論は得られていない[7)8)]．本稿で筆者らは LMW Hp の特性を考えたうえで，DIC に対する LMW Hp の使用はきわめて意義深いものと考えて本臨床試験を計画した．DIC に対して LMW Hp の有効性を検討した報告はなく，筆者らが本治験で採用した FR-860 の投与量は，5～10単位/kg/hr の UF Hp の使用が DIC で推奨されていること[7)]，また健常人を用いた FR-860 の代謝動態から，FR-860 の半減期が UF Hp のおよそ2倍を示すという成績[5)]に基づいている．その結果，FR-860 を 75U/kg/日投与したⅠ群では 66.7％の症例で，また 150U/kg/日を投与したⅡ群では 58.6％の症例で有用以上の評価が得られ，出血などの副作用はⅠ群で 3.0％，Ⅱ群で 9.1％であり，DIC に対する FR-860 の使用を好ましくないとする例は，Ⅰ群0％，Ⅱ群 3.4％であった．このことは，FR-860 は DIC に対して効果的であり，その投与量としては 75U/kg/日の方がより適切であることを示唆したものと考えられる．

しかし何故 75U/kg/日投与群の方がより効果的で，有用性に富むのかは，現時点では適切な説明が見い出せない．本試験での両群の症例構成，DIC の重篤度，および基礎疾患の治療後の動向には有意差はなく，血漿中の AT Ⅲ 濃度はむしろⅡ群の方が高い傾向を示した．また以前筆者らが DIC のモデル実験でえた成績で[9)]，UF Hp の投与量に依存して DIC の抑制効果が得られていた．考えられることは，Ⅱ群での有意な APTT の延長と副作用の高率な出現からみて，FR-860 75U/kg/日投与の方が，臨床レベルでの DIC の凝固活性の強さに，より平衡しているのではないかという点であるが，これらの点については今後の解明を待たねばならない．

Hp 療法を成功裡に行うためには，AT Ⅲ の活性はどの程度に保たれていれば有効であろうか？　本試験にて総合効果判定において軽度改善以上を示した例の AT Ⅲ 濃度は 74.8±5.3％であり，不変以下では 76.2±12.2％であった．したがって DIC の治療に LMW Hp を用いる場合には，正常の70％以上の AT Ⅲ の血中濃度を維持するよう配慮した方が良いものと推察され，症例によっては AT Ⅲ 製剤の併用などの対処も必要と考えられる．一方 Hp の有効治療域濃度に関しては，本試験での抗 Xa 活性測定例があまりにも少なく，今後の検討課題と考えられるが，図 2 に示したⅠ群症例の抗 Xa 活性は総合効果判定において軽度改善以上を示した例のものであり，従来報告されている治療域[10)]よりは，はるかに低値を示していた．従って今後の Hp の治療域濃度や投与量の設定に，興味深い成績と考えられた．本

稿で筆者らはFR-860を持続点滴投与で用いたが，LMW Hpの皮下注時の吸収率は90%を超えると言われ[11]，各種血栓症に対して皮下注の有効性が立証されている点を考慮すると，今後はDICに対するLMW Hpの皮下注投与法の検討も必要と考えられる．

V. ま　と　め

全国49施設で行ったLMW Hp（FR-860）のDICに対する臨床試験では，FR-860 75U/kg/日の持続点滴投与後に85.2%に凝血学検査成績の改善を認め，そのうち66.7%は中等度以上の改善を示した．また出血症状，臓器症状に対しては，中等度以上の改善が各々45.5%，31.6%にみられた．一方FR-860投与に基づく出血性事故は3.0%に出現し，総合的有用度判定では66.7%の症例に有用以上の評価がえられた．これらの成績はFR-860 150U/kg/日投与群よりいずれも優れ，DICに対するLMW Hpの有効性，および投与量の問題を考えるうえで，興味深い成績と思われた．

参　考　文　献

1) **Fareed, A.**: Heparin, its fractions, fragments and derivatives. Some newer perspectives. Semi Throm Hemostas, **11**: 1～9, 1985.
2) **Holmer, E., Söderberg, K. Bergqvist, D. and Lindahl, U.**: Heparin and its low molecular weight derivatives: Anticoagulant and antithrombotic properties, Haemostasis 16 Suppl, **2**: 1～7, 1986.
3) **Levine, M.N. and Hirsh, J.**: An overview of clinical trials of low molecular weight heparin fractions. Acta Chir Scand Suppl, **543**: 73～79, 1988.
4) **Verardi, S., Casciani, C.U., Nicora, E., Forzano, F., Origone, A., et. al.**: A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. Int Angiol 7 suppl, **3**: 19～24, 1988.
5) **小熊　豊，高橋　薫，桜川信男**: 低分子ヘパリンの基礎的検討．第14回血液血管研究会記録，1987，p. 173～183.
6) **小熊　豊**: 低分子ヘパリン，Annual Review 血液1990．高久史磨，青木延雄ほか編，p. 166～178，中外医学社．東京，1990.
7) **Feinstein, D.I.**: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: The role of heparin therapy. Blood, **60**: 284～287, 1982.
8) **Blauhut, B., Kramer, H., Vinazzer, H. and Bergmann, H.**: Substitution of antithrombinⅢ in shock and DIC: A randomized study. Thromb Res, **39**: 81～89, 1985.
9) **小熊　豊，長谷川　淳，武井秀昭，長田　博，川上義和**: 組織トロンボプラスチンを用いた実験的DICに対するヘパリンの抑制効果――ヘパリンの投与量，コントロール法，作用機序に関する検討．血液と脈管，**15**: 349～360，1985.
10) **Bergqvist, D., Burmark, U.S., Frisell, J., Hallböök, T., Lindblad, B., Risberg, B., Törngren, S. and Wallin, G.**: Prospective double-blind comparison between Fragmin and conventional low-dose heparin: Thromboprophylactic effect and bleeding complications. Haemostasis 16 suppl, **2**: 11～18, 1986.
11) **Bara, L. and Samama, M.**: Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. Acta Chir Scand suppl, **543**: 65～72, 1988.