

21 門脈血栓症を発症したヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の一例

健和会病院内科, 泌尿器科*

熊谷悦子, 石川まり子, 清水信明, 塚平俊久, 熊崎 匠*

【緒言】

ヘパリン起因性血小板減少症 (以下 HIT) は、ヘパリンと血小板第 4 因子の複合体を抗原とする自己抗体の形成により、血小板減少、血小板凝集、血栓症を起こす疾患である。今回我々は、透析開始後、抗 PF4-ヘパリン複合体抗体が陽性化し、門脈血栓症を合併した HIT の一例を経験したので報告する。

【症例】

症例は、61 才女性。

既往歴: 50 歳時に脳梗塞と診断され、以来チクロピジンを服用していた。

家族歴: 特記すべきことなし

理学所見: 身長 147cm、体重 44.1 kg、血圧 124/68mmHg、脈拍 78/分、眼瞼結膜貧血 (+)、眼球結膜黄染 (-)、胸部ラ音なし、腹部平坦、リンパ節腫脹(-)、下腿浮腫 (+)

入院時検査所見 (表-1): 透析開始前の血小板数は $13.4 \text{ 万}/\mu\text{l}$ であった。BUN 137.7 mg/dl 、Cr 7.81 mg/dl 、尿酸 9.1 mg/dl 、リン 7.3 mg/dl と上昇しており、カルシウム 8.4 mg/dl と低下していた。BE -1.9 と軽度低下、総蛋白 5.2 g/dl 、アルブミン 3.1 g/dl と低下していた。

臨床経過 (図-1): 糖尿病性腎症透析期と診断し、1 月 24 日より血液透析を開始した。毎回の透析にパルナパリン 2000 単位を投与し、終了後非分画ヘパリン 1500 単位をカテーテルに充填した。血小板数は、2 月 1 日には $8.5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 、2 月 6 日に $1.1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ と減少した。同じ頃ブラッドアクセスカテーテルも閉塞傾向となり、この時点で HIT を疑い、以後の透析からアルガトロバン静注にかえ、すべてのヘパリンを中止した。その後血小板数は回復したが、2 月 24 日と 26 日の透析にパルナパリンを再投与したところ、その都度血小板減少が起こった。以後は、アルガトロバンのみを使い透析を続け、血小板数は

表-1 入院時検査成績

WBC	8700	Na (mEq/L)	144
RBC	263万	K (mEq/L)	5.0
Hb(g/dl)	7.7	Cl (mEq/L)	117
Ht(%)	23.5	Ca (mg/dl)	8.4
血小板	13.4万	Mg (mg/dl)	2.4
GOT(U/L)	13	P (mg/dl)	7.3
GPT(U/L)	20	pH	7.479
ALP(U/L)	391	Po2	76.1
LDH(U/L)	183	Pco2	27.6
T-Bil(mg/dl)	0.4	BE	1.9
BUN(mg/dl)	137.7	Hco3-	20.5
Cr(mg/dl)	7.81	TP	5.5
UA(mg/dl)	9.1	Alb	3.1
HbA1c(%)	6.5		

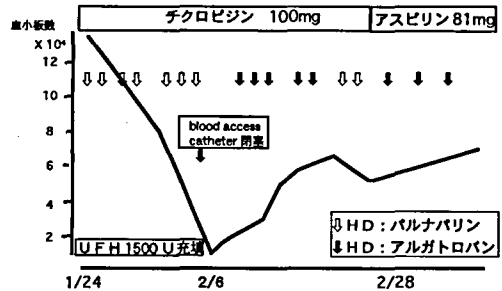


図-1 臨床経過

3 月 6 日に $7 \text{ 万}/\mu\text{l}$ まで回復し、以後通院にて透析を続けた。

血小板凝集試験 (図-2):

上段右の凝集曲線は、正常者多血小板血漿、患者血漿、ヘパリン 1 単位で、強い血小板凝集がおり、患者血漿中にヘパリンと結合して血小板凝集を惹起する成分が含まれていることをしめしている。

抗体価と血小板数の推移 (図-3):

その後も、アルガトロバンを用いて、透析を続けたところ、4 月に血小板数は $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上となった。抗 PF4-ヘパリン複合体抗体価は 5 月まで 2.5 以上の強陽性が続いたが、6 月より低下し始め、8 月に陰性化した。

ヘパリン-PF4 複合体に対する抗体価と他の凝血学的マーカーの推移 (表-2):

透析導入時の抗 PF4-ヘパリン複合体抗体は

熊谷悦子 健和会病院内科

〒395-8522 飯田市鼎中平 1936 0265-23-3115

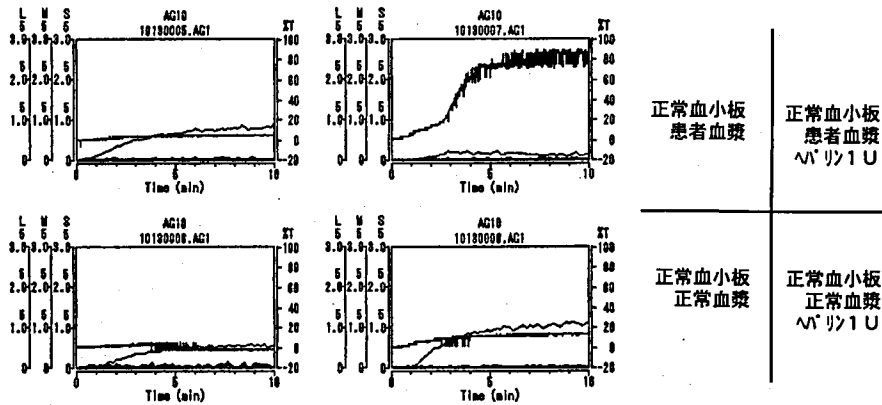


図-2 ヘパリン添加による血小板凝集試験の結果

0.124 と低く、陰性であった。血小板が $2.1 \text{ 万} / \mu\text{l}$ となった 2 月 8 日の抗体価は 2.5 以上と強陽性で、血小板の活性化を示す PF4 は 48 mg/ml 、 β トロンボグロブリン 167 mg/dl 、凝固能の亢進を示す Dダイマー $7.46 \mu\text{g/ml}$ と高値をしめした。血小板が $5.4 \text{ 万} / \mu\text{l}$ であった 2 月 28 日も抗体価は 2.5 以上、PF4 は 36 mg/ml 、 β トロンボグロブリン 165 mg/dl 、Dダイマー $4.23 \mu\text{g/ml}$ と高値で、アンチトロンビン III の低下はなかった。抗 PF4-ヘパリン複合体抗体は、ELISA 法(Asserachrom HPIH Stago)で測定し、O.D.0.646 以上を陽性とした。

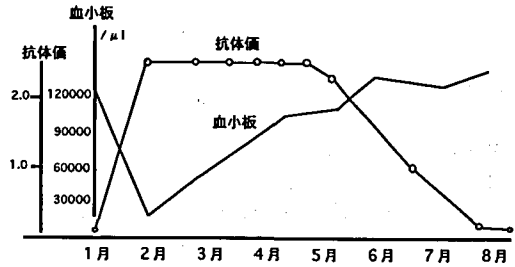


図-3 血小板数と抗体価の推移

腹部超音波、食道内視鏡、造影 CT (図-4) :

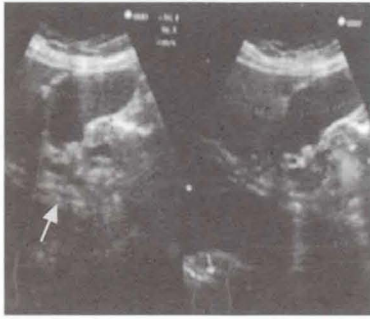
2002 年 4 月腹部超音波で肝門部に網目状の海綿状血管増生がみられたところから、CT 検査をおこなった。造影剤使用 CT で、門脈に血流なく、海綿状血管増生、肝外側副血行路がみられた。また、食道内視鏡で下部食道の静脈拡張、静脈瘤がみられ、以上の所見から、HIT によって門脈血栓症をおこしていたと考えられた。

【考察】

HIT の原因はヘパリンと、血小板からの放出因子である PF-4 の結合物にたいする自己抗体 (主として Ig-G 抗体) の形成にある。この抗体が抗原と結合して、免疫複合体を作り、血小板表面の FcR レセプターに付着し、血小板の活性化を起こし、血小板凝集、血小板減少を起こす。また、抗体は血管内皮細胞のヘパリン類似分子と結合し血管内皮細胞を傷害するため、血栓症、DIC が起こる。HIT に気付かずヘパリンを投与し続けると約 50% の症例で 1 ヶ月以内に血栓症を発症するといわれている¹⁾。

表-2 PF4-ヘパリン複合体抗体価と他の凝血学的マーカー

	1月24日	2月8日	2月28日
血小板数 ($12 \sim 30 \times 10000$)	13.4	2.1	5.4
PF4-ヘパリン複合体抗体 (<0.646)	0.124	>2.50	>2.50
PF4 (<20ng/ml)		48	36
β トロンボグロブリン (<50ng/dl)		167	165
Dダイマー (<1.0 $\mu\text{g/ml}$)		7.46	4.23
アンチトロンビン III (80~120%)	101	118	121



腹部超音波：肝門部の海綿状血管拡張



内視鏡：
食道静脈瘤



造影CT：門脈の閉塞と肝門部の海綿状血管増生

図-4 腹部超音波、造影CT、食道内視鏡所見

本邦においては、1986年以來39例の報告がある²⁾。非分画ヘパリンを用いた透析患者のHITの発生率は3.9%と報告されており³⁾、非分画ヘパリンと低分子ヘパリンの抗体出現は、7.8%と2.2%で、低分子ヘパリンの方が少ないと報告されている⁴⁾。抗PF4-ヘパリン複合体抗体価が陽性であることと、ヘパリン添加による血小板凝集の証明が確定診断となる⁵⁾。

透析患者に発症したHITに対しては、透析に用いる抗凝固剤をヘパリン以外のものに変更しなければならず、代替薬には、長期にわたる有効性、安全性が求められる。アルガトロバンは、選択性の高い抗トロンビン製剤であり、HIT抗原に対して交叉反応性がないこと、薬剤特異的な抗体が出来ないこと、肝臓排泄であり、半減期が39~51分と短いことから、透析患者に安全な薬剤といえる。透析には、0.1mg/Kgのbolus注入後0.1~0.2mg/Kg/hを維持量として、a-PTT1.5~3.0をめやすに用いる⁶⁾。また、HITでは、血栓形成がおこることから、本症例のようにD-ダイマーの上昇がみられた症例では、トロンビン産生確実に抑えるために、非透析日もアルガトロバンを投与し、血栓を予防する治療をおこなうべきであった。その際は、2.0μg/Kg/minの点滴で開始し、a-PTTを1.5~3.0に維持するのが良いとされている⁷⁾。

透析に携わるものとして、HITを疑ったら、まずヘパリンを中止し、アルガトロバンに替え、確定診断を待つべきで、HITに関する情報センターを活用するとよいと思われる⁸⁾。

【結語】

低分子ヘパリンにて透析を開始した糖尿病腎症透析患者に血小板減少とカテーテル内凝固をみとめた。HITを疑い、透析の抗凝固剤をアルガトロバンにかえたところ、血小板数が回復した。抗PF4-ヘパリン複合体抗体価は入院時陰性であったが、血小板減少時には陽性となり、5ヶ月後に陰性化した。発症1年後に門脈閉塞と側副血行路が明らかとなった。

【謝辞】

抗PF4-ヘパリン複合体抗体価を測定していただきました、兵庫県立淡路病院の松尾武文先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) Aster RH : Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. N Eng J Med 332: 1374-1376, 1995
- 2) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の本邦における症例報告一覧、第43回日本臨床血液学会サテライトシンポジウム2、ヘパリン起因性血小板減少症の現況と治療戦略、2001
- 3) Yamamoto S, etc: Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patient : Am J Kidney Dis 28: 82-85, 1996

- 4) Walkentin TE,etc : Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated lowmolecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Eng J Med 332, 1330, 1995
- 5) 松尾美也子 : ヘパリン起因性血小板減少症と抗体の検査. 検査と技術 28, 1566-1571, 2000
- 6) Fisher K-G : Hemodialysis in Heparin-Induced Thrombocytopenia. In "Heparin-Induced Thrombocytopenia Second Edition" ed Warkentin TE, Greinacher A p409-427, Marcel Dekker, Inc. New York, 2001
- 7) Lewis BE, Hursting MJ :Argatroban Therapy in Heparin-Induced Thrombocytopenia. In "Heparin-Induced Thrombocytopenia Second Edition" ed Warkentin TE, Greinacher A p381-407, Marcel Dekker, Inc. New York, 2001
- 8) <http://homepage3.nifty.com/Kessen/projects>
(HIT 情報センター)