ステロイド抵抗性ネフローゼで過凝固状態の小児に対する 低流量体外循環療法での抗凝固法の工夫

大田 敏之^{*1}・花見 亮一^{*2}・藤井 寛^{*1}・河口 俊之^{*2}
多田 昌弘^{*1}・木下 義久^{*1}・坂野 堯^{*1}

要 旨

難治性ネフローゼ症候群で過凝固状態の1歳、男児の浮腫管理目的で、体外循環による限外濾過を施行した。十分な流量の得られるブラッドアクセスの確保が困難で、脱血速度5 ml/分で行わざるを得なかった。そのような回路内凝血のリスクの高い体外循環療法を施行するに際して、アンチトロンビンIII製剤の補充、nafamostat mesilate とヘパリンの併用、全血活性化凝固時間を参考としたヘパリンの bolus 投与が有用であった。

序 言

小児の原発性ネフローゼ症候群(NS)は、成人に比べて、ステロイドに対する反応性が良く、短期的には比較的問題ないことが多い。しかし、その中に難治例が存在し、低アルブミン血症により高度の浮腫が生じて、十分なアルブミン補充、利尿剤の使用でもコントロールできない例もある。今回、われわれは難治性ネフローゼの体

液管理のために体外循環療法を用い、その抗凝固法で工夫が必要であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：1歳、男児。ネフローゼ症候群。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

主訴：浮腫。

現病歴：平成16年11月初旬より眼瞼の浮腫に気付かれる。11月16日に発熱と嘔吐下痢を認め、17日に近医受診し、ネフローゼ症候群の疑いで地元の総合病院に紹介入院となった。初診時の血液検査にて尿蛋白4+、血清総蛋白3.5 g/dl、アルブミン1.2 g/dl、総コレステロール323 mg/dl、尿素窒素9.6 mg/dl、クレアチニン0.28 mg/dlであり、ネフローゼ症候群と診断された。11月19日よりプレドニゾン2 mg/kg/日が開始されたが、尿蛋白の改善をみないために、12月1日より3日間連続でメチルプレドニゾンパルス療法が施行されたものの、全く浮腫、尿蛋白の改善はなかった。

平成16年12月7日、精査および加療の目的で当科紹介入院となった。

入院時現症：身長78 cm、体重12.3 kg (平常は10 kg)、血圧118/60 mmHg、呼吸数50回/分、酸素飽和度99%で下肺を中心に湿性ラ音を聴取し、心拍128回/分でギャロップリズムは認めなかった。眼瞼、前脛骨部に硬性浮腫あり、腹部は著明に膨隆し、波動を触れた。

入院時検査所見 (表1)：ネフローゼ状態を反映して、血清総蛋白、アルブミンの低下、総コレステロール値の著明上昇がみられた。尿素窒素、クレアチニン、尿酸値

^{*1}県立広島病院 小児科

(〒734-8530 広島市南区宇品神田1丁目5-54)

^{*2}同 看護部 ME 室

Anticoagulation in extracorporeal ultrafiltration at the lower blood flow rate in a case of refractory nephrotic syndrome with a marked hypercoagulability

Toshiyuki Ohta^{*1}, Hiroshi Fujii^{*1},
Yoshihiro Tada^{*1}, Yoshihisa Kinoshita^{*1},
Takashi Sakano^{*1}, Ryoichi Hanami^{*2},
Toshiyuki Kawaguchi^{*2}

^{*1}Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital

^{*2}Department of Nursing Care, Hiroshima Prefectural Hospital

Key words：抗凝固法

難治性ネフローゼ

過凝固状態

低流量体外循環

表1 当院入院時検査所見

血液検査				尿検査	
WBC	13000/ul	Na	131mEq/l	蛋白	3+
RBC	478×10 ⁴ /ul	K	4.7mEq/l	潜血	3+
Hb	11.5g/dl	Cl	96mEq/l	赤血球	50-100/HPF
Ht	33.7%	CRP	<0.3mg/dl		
Plt	84.5×10 ⁴ /ul	IgG	91mg/dl	TP/Cr	1530/36=42.5
		IgA	56mg/dl	Na	<10mEq/l
		IgM	208mg/dl		
TP	5.2g/dl				
Alb	2.2g/dl				
GOT	21IU/l	C3	120mg/dl	Selectivity Index	0.32
GPT	10IU/l	C4	40mg/dl		
Alp	187IU/l	CH50	25.3		
LDH	493IU/l				
Tch	1098mg/dl	aPTT	27.2sec		
TG	1230mg/dl	PT	10.6sec		
UN	40.7mg/dl	PT%	>130.0%		
Cr	1.0mg/dl	AT III	70%		
UA	7.4mg/dl	Fib	530.7mg/dl		

は上昇し、尿中ナトリウムが10 mEq/l以下と当院の検出感度以下でFENaは算出できなかったが、腎前性腎不全が疑われた。APTTは正常範囲内であったが、PTは著明に亢進し、フィブリノーゲンの上昇、アンチトロンビンIII(AT III)の低下がみられ、過凝固状態を示唆する所見であった。

入院後経過：血管内脱水による腎前性腎不全に対して、アルブミン輸注とフロセミドの持続静注、ネフローゼに対してはプレドニゾロン2 mg/kg/日、分3にて静注を行った。全身浮腫は改善し、腎不全の状態も脱却したが、フロセミドの減量、持続投与から間欠投与に変更した後に再度浮腫の進行を見、アルブミン増量、フロセミドの増量、持続投与変更にても改善せず、胸水が貯留し、肺水腫にて酸素飽和度が低下した。ステロイド使用、腹水貯留による腹膜伸展のため腹膜カテーテル挿入直後の透析施行によるリークの危険性、および水分管理の緊急性を鑑み、浮腫管理のために体外循環を選択した。

限外濾過にて体重を2.6 kg減少させて、平成17年1月4日に腹膜カテーテルを挿入した。また、全身麻酔下で開放腎生検を行い、巣状糸球体硬化症(collapsing variant)¹⁾の組織所見を得た(図1)。その後、腹膜透析で除水しながら、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロスポリンを組み合わせた小児難治性腎疾患研究会のプロトコル²⁾に従って治療中である。

体外循環の方法(図2)：全身麻酔下、静脈切開法にてブラッドアクセスを確保した。カテーテルの選択について、将来的なアルブミン輸注継続などの必要性に備える

図1 光顕像(PAM染色×400)

皮髄境界部に分節性に硬化を認める糸球体が散在する。一部糸球体の係路は虚脱が著明であり、尿腔での上皮細胞の増殖と空胞変性像も著明である。

ために、長期留置型のダブルルーメンカテーテルを挿入予定であったが、静脈が狭小で挿入不可能であった。やむを得ず、右外頸静脈から右心房に、右大腿静脈から下大静脈に1本ずつ、シングルルーメンの4.2 Frの長期留置型のシリコン性カテーテル(Broviacカテーテル)を挿入してアクセスとした。回路はU-520 SH、ヘモフィルターはヘモフィールCH-03 SLを使用し、プライミングボリューム57 mlとし、コンソールは東レ525-Rを使用した。あらかじめ20%アルブミンにてプライミングし、透析不要であったため限外濾過のみ行った。しかし、ア

图 2 回路图

* 中心静脈カテーテルと体外循環回路の接続部で凝血を生じた。
NM, nafamostat mesilate.

日付	12/29	30	31	1/1	2	3	4
体外循環時間 (hr)	2.75	6	8	7	-	12	-
体外循環前体重 (kg)	15.1	13.5	12.8			14.0	12.5
抗凝固薬							
NM							
AT III							
Heparin							
Continuous							
Bolus							

図3 体外循環時間と使用した抗凝固薬

NM, nafamostat mesilate; AT III, antithrombin III. 最終3回の限外濾過は回路詰まりを起こすことなく、予定の除水可能であった。

クセスが不十分であったため、脱血量は 5 ml/分しか採れず、時間除水を 50 ml とした。

図3に限外濾過施行時の抗凝固法と施行時間を示した。カテーテル挿入日は、前日まで使用していたジピリダモール内服とヘパリン持続静注を中止し、nafamostat mesilate (NM, フサン) 10 mg/時のみで抗凝固を行ったが、2時間45分施行後、カテーテルと回路脱血側の装着部での凝血による、突然のモジュール入口圧の上昇とともに体外循環不能となった。2日目は、限外濾過開始直前のAT III製剤500単位の使用とヘパリンの開始時20 U/kgの静注とその後の16 U/kgの持続静注をNMに

併用したが、6 時間目で同様の回路詰まりにて中止した。中止直前の全血活性化凝固時間 (ACT) は脱血側、返血側の検体で各々 104 秒と 1074 秒であった。3, 4, 7 日目には上記の処置に加え、脱血側血液検体の ACT が 200 秒程度となるようにヘパリン 20 U の静注を 4 時間毎に行い、回路詰まりを経験することなく、予定時間の限外濃過を施行しえた。

考 察

難治性ネフローゼでは、低分子蛋白の尿中漏出とその代償機転としての肝での蛋白合成亢進による比較的高分

表2 各種抗凝固薬の特徴

	非分画ヘパリン	低分子ヘパリン	nafamostat mesilate
分子量	1~2万	4~6千	539
作用機序	トロンビン	Xa 阻害	トロンビン, Xa, XIIa
	IXa, Xa, XIa	Xa 阻害	Xa, XIIa 阻害
	XIIa 阻害		血小板凝集抑制
半減期	2時間	5時間	8分
モニター	ACT で容易	特別な方法を要す	ACT で容易
利点	安価	比較的出血傾向 の影響が少ない	出血性合併症にも可能
		モニタリングが 困難	
欠点	出血傾向 脂質代謝異常		高価, 陰性荷電の透析膜 に吸着する

子蛋白の血中増加が起こる。凝固系に注目すると、分子量がアルブミンに近似するアンチトロンビン III の減少、フィブリノーゲンなどの凝固因子の増加が起こり、さらにプラスミノーゲンの低下などの線溶活性の低下、血小板に関しては数の増加や凝集能の亢進が起こり、生体内は過凝固の状態にある³⁾⁴⁾。また、血管内脱水はそれを助長する。

十分な脱血量を得ることが可能な内径の太いカテーテルを挿入できなかった本症例に体外循環療法を施行するに当たり、回路内凝固亢進による困難が予想された。本症例では、体外循環初日に NM のみで抗凝固を行ったが、図2に示すように回路の NM 注入部より脱血側で凝血が生じて体外循環を中止せざるを得なかった。NM は分子量が小さいためにヘモフィルターでの漏出がある上に、回路内で血漿中のエステラーゼで不活化されるものの、それらの影響は少ない。その後生体内に入り、肝臓、血漿中のエステラーゼにより急速に不活化されるために、その抗凝固作用は NM が注入された後の回路内にしか及ばない。本症例の脱血側ポートと返血側ポートから採取した血液の ACT を参照しても、それは明らかである。したがって、生体全体に抗凝固を行わなければならない、ヘパリンを併用することとした。その場合の留意点としては、ヘパリンが主として AT III の活性化凝固因子阻害作用を増強することにより抗凝固作用を発揮することである。難治性ネフローゼ症候群の場合、前述したように AT III は尿中に漏出しており、その血液中の濃度は低下している。ヘパリンを使用する前に十分量の AT III を補充することが必要である。

一方、本邦で体外循環療法の際に一般的に用いられる抗凝固薬は非分画ヘパリン、低分子ヘパリン、NM である⁵⁾。各抗凝固薬の特徴を表2に示す。ヘパリンを使用する場合、未分画型、低分子型のいずれを選択するかが問題となる。抗凝固薬を過不足なく使用するためには、臨

床の現場にその結果を即座にフィードバックすることが可能なモニタリング法の必要があり、その目的で ACT を測定する。その場合、低分子ヘパリンでは Xa 因子の抑制は強いが、抗 IIa 効果が弱いために ACT での変動幅が少なく、使用できない。すなわち、低分子ヘパリン使用の際は、Xa を加えてから ACT を測定する全血 Xa 活性化凝固時間を用いなければならない、ベッドサイドでの測定は困難である。以上の理由で、今回未分画ヘパリンを併用した。また、先天性ネフローゼ症候群の過凝固管理に用いられるワーファリン⁶⁾の併用も考慮されたが、カテーテル挿入後すぐに適切な投与量の設定をするのが困難と思われ、今回は使用しなかった。

結 び

体外循環療法を行う場合、そのブラッドアクセスはまさに生命線であり、十分な血流を採りうる内径の太い、過長でないカテーテルの挿入が必要条件である。諸理由でそれが不可能な場合、特に本症例のような過凝固状態の個体に体外循環療法を行わなければならない時には、今回のような工夫が役に立つのではなかろうか。

謝辞：本症例の腎組織の病理診断につきましてご助言いただきました、独立行政法人国立病院機構臨床研究センター免疫病理研究部部長・城謙輔先生に深謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC: Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. Am J Kid Dis 43: 368-382, 2004.
- 2) 本田雅敏: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群, 小児科診療 66: 605-611, 2003.
- 3) 御手洗哲也: ネフローゼ症候群の合併症とその対策. 腎と透析 50: 369-374: 2001.
- 4) 生駒雅昭, 齊藤 陽: ネフローゼ症候群における動・静脈血栓

- 症の予防と治療. 小児科 43:1776-1781:2002.
- 5) 杉山隆之:透析患者の薬物の処方とモニタリングー抗凝固薬の薬物動態ー. 臨床透析 15:245-252:1999.
- 6) Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, et al.: Management of congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatr Nephrol* 9:87-93, 1995.

Anticoagulation in extracorporeal ultrafiltration at the lower blood flow rate in
a case of refractory nephrotic syndrome with a marked hypercoagulability

*¹Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital

*²Department of Nursing Care, Hiroshima Prefectural Hospital

Toshiyuki Ohta*¹, Hiroshi Fujii*¹, Yoshihiro Tada*¹, Yoshihisa Kinoshita*¹,
Takashi Sakano*¹, Ryoichi Hanami*², Toshiyuki Kawaguchi*²

Extracorporeal ultrafiltration was performed to one-year-old boy with a marked hypercoagulability in order to improve respiratory distress including pulmonary edema. Cannulation of the femoral vein and the external jugular vein with single-lumen 4.2 Fr silicon rubber catheter failed to allow enough blood flow rates. Therefore, we could not help performing continuous veno-venous hemofiltration at the blood flow rate and the ultrafiltration rate of 5 ml/min and 50 ml/hr, respectively. We contrived effective anticoagulation consisted of an intravenous loading dose of heparin at the initiation of hemofiltration after the administration of antithrombin III, followed by constant infusions of heparin and nafamostat mesilate, and bolus administration of heparin every 4 hours to maintain activated clotting times of 200 seconds. The anticagulation treatment we used may be one of the tools to perform dialysis in patients with marked hypercoagulatable state.

Key words : Anticoagulation, Continuous veno-venous hemofiltration, Hypercoagulatable state, Refractory nephrotic syndrome