抗凝固療法中に経尿道的前立腺切除術を施行し術後に ヘパリン起因性血小板減少症を生じた1例

横浜赤十字病院泌尿器科

澤田 卓人 渡辺 岳志 大古 美治 岩崎 皓 石塚 榮一

A CASE OF HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE DURING ANTICOAGULANT THERAPY

Takuto Sawada, Takeshi Watanabe, Yoshiharu Oogo, Akira Iwasaki, Eiichi Isizuka
Department of Urology, Yokohama Red Cross Hospital

A 66-year-old man had been receiving anticoagulant therapy for myocardial infarction with warfarin potassium (abbreviated as warfarin) 2mg/day. Though he had been treated with tamsulosin hydrochloride 0.2mg/day as diagnosis of benign prostatic hyperplasia, he experienced severe dysuria and wanted to undergo transurethral resection of the prostate. We decided to continue anticoagulant therapy because cardiologist judged that intermission of anticoagulant therapy could cause myocardial infarction. Warfarin 2mg/day P.O. was replaced with heparin sodium (abbreviated as heparin) 5000u $\times$ 2/day S.C. 6 days prior to surgery, and anticoagulant therapy was stopped on the day of surgery, but resumed on the following day. Purpura appeared around the extremities 18 days after the surgery. Although coagulation testing was normal, platelet counts had markedly been reduced (2,000/mm³). Platelet counts recovered to a level of 228,000/mm³ 13 days after cessation of heparin. No other adverse effects were observed. Heparin-induced thrombocytopenia (abbreviated as HIT) was diagnosed clinically.

We consider monitoring of platelets to be necessary because an increasing number of patients are on anticoagulant therapy in Japan, and accordingly, the use of heparin is likely to be increased.

Key words: Transurethral resection of prostate, Heparin-induced thrombocytopenia, Anticoagulant therapy

要旨: 症例は66歳の男性で、心筋梗塞の既往があり、ワーファリンカリウム（以下ワーファリン）による抗凝固療法中であった。前立腺肥大症の診断で塩酸タムスロシン 0.2mg/day を投与されていたが、排尿困難感が強くなり経尿道的前立腺切除術を希望した。循環器専門医が、抗凝固療法の中止により心筋梗塞が起こりえると判断したため、抗凝固療法を継続する方針となった。術前6日目よりワーファリン 2mg/day P.O.をヘパリンナトリウム（以下ヘパリン）5000u $\times$ 2/day S.O.に変更し、手術当日は中止したが翌日から再開した。術後18日目に四肢に紫斑が出現、凝固能に異常は認めなかったが、血小板数が0.2万/mm³と著明に減少していた。ヘパリンを中止して13日目には22.8万/mm³まで回復した。他に合併症は生じなかった。臨床経過より自験例をヘパリン起因性血小板減少症と診断した。

近年、本邦でも抗凝固療法中の患者は増加しており、ヘパリンを使用する機会も増えると考えられるので、その際には注意深い血小板数のモニタリングが必要である

キーワード: 経尿道的前立腺切除術、ヘパリン起因性血小板減少症、抗凝固療法

緒 言

近年本邦でも、血栓症の既往があったりそのリスクを抱えているために、抗凝固療法中の患者が増加傾向

にある。従って抗凝固療法中の患者に手術をする機会も増えており、泌尿器科も例外でなく、しばしばその対処に苦慮することがある。

この度当科で、ワーファリンカリウム(以下ワーファリン)内服中の患者に経尿道的前立腺切除術(Transurethral resection of prostate, 以下 TUR-P)を施行することになった。手術に際しワーファリンの代わりにヘパリンナトリウム(以下ヘパリン)を使用したところ、ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin-induced thrombocytopenia, 以下 HIT)を生じたので報告する。

症 例

患者: 66 歳, 男性。

主訴: 頻尿, 残尿感。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 46 歳で急性心筋梗塞を発症し、ワーファリン 2mg/day, 硝酸イソソルビド 40mg/day, ジギトキシン 0.05mg/day を内服中であった。また、57 歳より気管支喘息でテオフィリン 300mg/day, 塩酸プロカテロール 0.2mg/day を内服中であった。

現病歴: 1994 年 12 月上記主訴で当科受診し、前立腺肥大症の診断で塩酸タムスロシン 0.2mg/day を開始した。1999 年 3 月頃より主訴の悪化を自覚し、TUR-P を希望したため、4 月 5 日当科入院となった。

現症: 胸腹部, 四肢に異常を認めなかった。直腸診にて前立腺は鶏卵大で弾性軟, 硬結は触れなかった。

検査所見: 血算・生化学・一般尿検査で異常を認めなかった。凝固能検査でプロトロンビン時間(以下 PT) = 19.6 (10.5~13.5) 秒, トロンボテスト(以下 TT) = 26 (≥70) % を認めたが、ワーファリンの効果と考えられた。

入院後経過: 入院後より自己血貯血を計 1000ml 施行した。4 月 17 日よりワーファリンを中止し、ヘパリン 5000u × 2/day の皮下注射を開始した。4 月 23 日 TUR-P (19g 切除) を施行、術中に自己血を 400ml, 術後当日に自己血 400ml を輸血した。術中出血量は、術前ヘモグロビン値 13.9g/dl, 術後 1 日目ヘモグロビン値 15.1g/dl, 患者体重 51.0kg, 循環血液量 80ml/kg, 自己血輸血量 800ml より算定したところ、約 480ml であった。手術当日ヘパリンは投与せず翌日から再開した。以降、肉眼的血尿が落ち着くまで投与を継続したところ、5 月 11 日に突然四肢に紫斑が出現した。血算にて血小板数は 0.2 万/mm³ と著明な減少を認めたが、PT = 11.6 秒, 血漿フィブリノゲン値 = 372 (170~410) mg/dl, TT = 135%, 血清 FDP 値 = 1.8 (≤10.0) μg/ml と凝固能検査は正常であり、播種性血管内凝固(Disseminated Intravascular Coagulation, 以下 DIC) は否定的であった。また身体所見上、血栓症

を疑わせる徴候は認めなかった。そのためヘパリン中止のみで経過観察とした。尚、ヘパリンの拮抗剤であるプロタミンは使用していない。血小板数は順調に回復し(図 1), 5 月 24 日には 22.8 万/mm³ まで回復したのでワーファリン 2mg/day を再開し、6 月 1 日退院となった。この臨床経過から考えて我々は自験例を HIT と診断した。尚、切除した前立腺の病理組織診断は benign prostatic hyperplasia であった。

考 察

抗凝固療法中の患者に手術をする際、問題となるのは出血傾向である。抗凝固療法を継続したまま手術を行えば術中止血は困難となり、抗凝固療法を中断すれば血栓症を発症するリスクが増加する。従って症例毎に抗凝固療法を優先すべきかを十分考慮しなければならない。当科では、患者がワーファリン、アスピリン等の long acting の抗凝固剤を服用中の場合、循環器専門医と相談し抗凝固療法の継続が必要であると判断すれば、十分な informed consent のもとに拮抗剤を持つ short acting であるヘパリンに代えて手術に臨んでいる。自験例も循環器専門医に相談し、ワーファリン中止による心筋梗塞再発のリスクを考慮して、十分な informed consent のもとにワーファリンに代えてヘパリンを手術前後に使用することにした。術前の中止期間だが、ワーファリンはその半減期が 44~48 時間であることから手術 3~4 日前より中止し、アスピリンのような抗血小板凝集抑制剤は 1 回の投与で不可逆的に血小板凝集能を抑制するので、血小板の再生期間を考慮

図 1 血小板数の推移

術後 15 日目から 18 日目にかけて急激に血小板数が減少している。ヘパリンの中止と共に血小板数は急速に回復している。

して手術 10～14 日前より中止としている。術後肉眼的血尿が落ち着いた時点でヘパリンをワーファリンに戻す予定であったが、予想以上にヘパリン投与が長期にわたった。

HIT は欧米ではよく知られており、その発生頻度も 5～10% とされている¹⁾。しかし本邦での、特に周術期にヘパリンを使用して HIT を発症したという報告は少ない。我々が調べた範囲では、岩田ら²⁾の左半結腸切除術症例、田畑ら³⁾の冠動脈バイパス術症例の 2 例にすぎない。

HIT の発症機序は次の 2 つが考えられている。第 1 は血小板に対する直接作用である。ヘパリンが血小板のアデニルシクラーゼ活性を阻害して、血小板が崩壊する。第 2 は免疫学的機序である。ヘパリンが血漿蛋白の一部と結合して抗原となり、それに対して抗体が産生される。そこへ引き続きヘパリンが投与されると抗原・抗体による免疫複合体が形成され、その複合体が血小板膜に吸着して血小板を破壊する⁴⁾。それにより凝固活性物質が放出されて血栓形成が促進され、動脈血栓や DIC に発展することもある⁵⁾。この 2 つの機序をもとに HIT は I 型の軽症例と II 型の重症例に分類されている (表 1)⁶⁾。自験例は II 型の重症例に相当する。

診断には、1) ヘパリン使用中の血小板の急激な減少、2) 血小板数が 10 万以下に減少し、 β トロンボグロブリンが上昇、3) ヘパリンの至適量投与にもかかわらず効果が減弱し、投与量を増加させても改善しない、4) 動脈血栓症や DIC が合併する、5) ヘパリン添加による血小板凝集の証明、等が有用とされている⁷⁾。また最近では抗血小板抗体の測定も可能となってきている⁸⁾。しかし臨床経過からだけでも比較的診断は容易と考えられる。自験例も臨床経過から HIT と診断した。

治療は、原則としてヘパリンを中止し他の抗凝固療法へ変えることである⁹⁾。自験例は血小板数が 0.2 万/ mm^3 と著明に減少していたが、凝固能検査で異常を認めなかったため、ヘパリンの中止のみで経過観察とした。他に何らかの合併症を生じた場合にはそれぞれ対症療法を行う。しかしヘパリンを使用せざるを得ない場合にはアスピリン¹⁰⁾、プロスタサイクリン¹¹⁾等を併用することにより血小板減少、血栓形成を抑制することができるとの報告もある。

予後であるが、I 型の軽症例ではヘパリン中止のみで速やかに回復するが、II 型の重症例では DIC 等の重

表 1 ヘパリン起因性血小板減少症の分類
(B.H. Chong 1988 年⁶⁾改訂)

	I 型(軽症例)	II 型(重症例)
発症機序	投与 2～3 日後 直接作用	投与 1～2 週後 免疫学的機序
血小板数	10～15 万/ mm^3	10 万/ mm^3 以下
合併症	なし	動脈血栓, DIC
頻度	約 10%	約 5%
予後	良好	不良

篤な合併症を生じ、24～40% の死亡率であるとの報告がある³⁾。自験例は予後不良な重症例に相当するが、幸いにも投与中止のみで速やかに回復した点で報告に値すると思われる。

欧米では 5 日以上ヘパリンを使用する場合には HIT の発症を念頭に置くべきだ、と言われていた。従って治療上やむを得ずヘパリンを長期に使用せざるを得ない場合には頻回の血小板数のモニタリングが必要だと考えられる。また、ヘパリンの使用歴があったり、狭心症や心筋梗塞の既往がある症例ではすでに抗血小板抗体を有している可能性があり、HIT 発症のリスクが高いという報告もある¹²⁾。自験例も心筋梗塞の既往があり、HIT のハイリスク群であった。さらに予想以上の長期投与となったことで HIT を発症したと考えられるため、今後ヘパリンの使用に当たっては慎重な管理が必要になると考えられた。

尚、本論文の要旨は第 57 回神奈川県泌尿器科医会 (1999 年 11 月) において発表した。

文 献

- 1) Johnson, R.A., Lazarus, K.H. and Henry, D.H.: Heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study. *Am. J. Haematol.* **17**, 349—353, 1984.
- 2) 岩出宗代, 川真由美和子, 野村 実, 鈴木英弘, 岩出和徳, 青崎正彦: 機械弁置換術後患者における非心臓手術時の抗凝固療法. *日臨麻誌*, **15**, 560—565, 1995.
- 3) 田畑隆文, 三木成仁, 楠原健嗣, 上田裕一, 大北裕, 松尾収二: 遅発性ヘパリン起因性血小板減少症の 1 例. *日胸外会誌*, **40**, 110—112, 1192.
- 4) 山田嘉仁, 田辺信宏, 山本 司, 吉田康秀, 岡田修, 長尾啓一, 栗山喬之: ヘパリン起因性血小板減少症を呈した肺血栓塞栓症の 1 例. *日胸外会誌*, **31**, 1029—1033, 1993.
- 5) Sandler, R.M., Seifer, D.B., Morgan, K., Packros, P.J., Wypych, J., Weiss, L.M. and Schiffman, S.S.: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombo-

- sis : Detection and specificity of a platelet-aggregating IgG. *Am. J. Clin. Pathol.*, **83**, 760—764, 1985.
- 6) B.H. Chong : Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Review*, **2**, 108—114, 1988.
 - 7) 松尾武文, 寮 隆吉 : ヘパリンと血小板, 特にヘパリン起因性血小板減少症について. *臨床病理, 臨増* **81**, 34—40, 1990.
 - 8) 藤井恵美, 小出昌伸, 鈴木俊示, 坂本 丞, 松尾武文 : ヘパリン起因性血小板減少症の早期発症—抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体測定の意義—. *日本血栓止血学会誌*, **10**, 106—110, 1999.
 - 9) 武田福治, 百瀬卓志, 守尾一昭, 佐野元昭, 小出桂三, 清水直容 : ヘパリン依存性血小板減少症に伴って血液透析器内に凝血をきたした一例. *帝京医学雑誌*, **18**, 485—490, 1995.
 - 10) Janson, P.A., Moake, J.L. and Carpinito, G. : Aspirin prevents heparin-induced platelet aggregation in vivo. *Br. J. Haematol.*, **53**, 166—168, 1983.
 - 11) Kappa, J.R., Fisher, C.A., Todd, B., Stenach, N., Bell, P., Campbell, F., Ellison, N. and Addonizio, P. : Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann. Thorac. Surg.*, **49**, 714—723, 1990.
 - 12) Bauer, T.L., Arepally, G., Konkle, B.A., Mestichelli, B., Shapiro, S.S., Cines, D.B., Poncz, M., McNulty, S., Amiral, J., Hauk, W.W., Edie, R.N. and Mannion, J.D. : Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*, **95**, 1242—1246, 1997.

(2000年3月24日受付, 2001年6月5日受理)