ヘパリン依存性血小板減少症を来した血液透析症例における 低分子ヘパリンの有用性について

鈴木 道彦 副島 昭典 本橋 茂 神谷 康司
植地 泰之 中林 公正 北本 清 長沢 俊彦
木村 常雄*

杏林大学第1内科 同透析センター*

(昭和63年11月28日受付)

key words : ヘパリン依存性血小板減少症, 血液透析, 低分子ヘパリン, 血小板凝集, ハプテン

〈要旨〉

ヘパリンの副作用として従来より脂質浄化作用, 血小板活性化作用, 抗アルドステロン作用, アレルギー反応, 骨融解作用などが知られている。我々は透析中に抗凝固薬として使用したヘパリンが, その血小板活性化作用により血小板凝集を透析回路内に起こし, 結果的に血小板減少症を来した症例を3例経験した。その内の2症例に対し低分子ヘパリンを使用し, その有用性について検討した。

ヘパリン依存性血小板減少症と診断した透析症例2例に通常ヘパリン及び等力価の低分子ヘパリンを使用したところ, 通常ヘパリンに比較して低分子ヘパリン使用下透析では血小板減少は見られず, PF-4, β -TGの上昇も軽度であった。また, 患者 platelet rich plasma と健常者 platelet poor plasma の混合液に通常ヘパリンを添加すると血小板凝集率の亢進が認められたが, 低分子ヘパリンの添加では血小板の凝集は認められなかった。以上により低分子ヘパリンは通常ヘパリンと比較して血小板凝集作用が弱く, また蛋白との親和性が低いためにハプテンとして抗原性が出現しにくく, 免疫学的機序を介して発症すると思われる本症に有用であると考えられた。

Usefulness of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients with heparin-induced immune thrombocytopenia

Michihiko Suzuki, M.D., Akinori Soezima, M.D., Shigeru Motohashi, M.D., Yasushi Kamiya, M.D., Yasuyuki Uechi, M.D., Kimimasa Nakabayashi, M.D., Kiyoshi Kitamoto, M.D., Toshihiko Nagasawa, M.D., Tuneo Kimura*

First Department of Internal Medicine and Hemodialysis Center*, Kyorin University School of Medicine

Adverse effects of heparin including lipolytic action, platelet activation, inhibition of aldosterone production, allergic reaction and osteolytic action have been reported. Recently, we experienced three patients with chronic renal failure on hemodialysis who manifested blood coagulation in the hemodialyzer and thrombocytopenia during heparinizing dialysis. We diagnosed them as having heparin-induced thrombocytopenia and treated them with lowmolecular-weight (LMW) heparin on dialysis. We also investigated platelet function in two of them. When LMW heparin was used, hyperactivation of β -TG and PF4 associated with thrombocytopenia were not observed during hemodialysis, in contrast with the use of normal unfractionated (UF) heparin. Furthermore, we found by in vitro study that enhanced platelet aggregation was induced by the addition of UF heparin to a mixture of normal plateletrich plasma, while by the addition of LMW heparin-induced platelet aggregation was not found.

Therefore, we concluded that LMW heparin was useful for the treatment of hemodialyzed patients with heparin-induced immune thrombocytopenia.

図 1 症例 臨床経過

図 2 症例 臨床経過

活性化による脂質浄化作用¹⁻³⁾, 2) コルチコステロン転換抑制によるアルドステロン産生抑制作用⁴⁾, 3) Ca イオンとの結合による骨融解作用⁵⁾, 4) 異種動物製剤であることに由来するアレルギー反応⁶⁾, 5) 血小板活性化作用⁷⁾などが知られている. 一方, ヘパリン依存性血小板減少症は 1942 年に報告されて以来多くの報告があり⁸⁾, early onset type と delayed onset type の 2 つに分類されている⁹⁾. Early onset type ではヘパリンのアレルギー反応により直接的に血小板凝集を起こし血小板減少は軽度で一過性であるのに対して, delayed onset type では免疫学的機序を介して血小板凝集が起こり, 高度の血小板減少を伴い¹⁰⁾, また塞栓症や DIC を起こすこともあり¹¹⁾, 临床上重要であると考えられている.

我々は血液透析中に使用したヘパリンにより生じた, delayed onset type のヘパリン依存性血小板減少症を対象に, 副作用の少ないと考えられている低分子ヘパリンを使用し, その有用性について検討した結果を報告した.

対象

過去 3 年間に当院で血液透析に導入した 213 例中, delayed onset type のヘパリン依存性血小板減少症 3 例を経験した. この内の 2 例, 及びコントロールとして約 2 年間の透析歴をもつ 2 症例を対象とした.

症例のプロフィール: 図 1 に症例 1 の臨床経過を示す. 78 歳の男性で, 腎結核からの慢性腎不全のため, 昭和 60 年 4 月 10 日より血液透析を開始した. ヘパリンナトリウム初期量 1000 単位, 維持量時間 1000 単位で透

表 1 凝固系検査所見

PT	100 %	100 % (80~100)
APTT	29.7 sec	32.0 sec (27~ 40)
Fibrinogen	315 mg/dl	234.3 mg/dl (200~400)
FDP	15 μg/dl	12 μg/dl (0~ 15)
AT-III	95.4 %	93.9 % (17~ 30)
Plasminogen	98.9	91.4 (80~130)
α ₂ -plasmin inhibitor	90.1	117.9 (82~129)

析を行ったが, 透析第 11 回目より回路内に white clot 及び凝固が生じる様になり, ダイアライザーの交換を強いられ, 同時に血小板数の低下を認めた. これに対しダイアライザーの変更やヘパリンの増量で凝固時間を 60 分以上としたがいずれも効果が見られなかった. しかし, 血小板凝集抑制剤としてアスピリンを投与したところ回路内凝固が見られなくなり血小板数も回復した.

図 2 に症例 2 の臨床経過を示した. 80 歳の女性で慢性腎炎からの慢性腎不全のため昭和 62 年 11 月 10 日よりヘパリンナトリウム初期量 1000 単位, 維持量時間 850 単位で血液透析を施行した. しかし, 透析第 10 回目より回路内凝固を生じ血小板数の減少がみられた. 前症例と同様にダイアライザーの変更やヘパリンの増量で対処したが効果なく, 血小板凝集抑制剤にて透析が可能となった.

表 1 に上記 2 症例の凝固系検査を示した. 検査所見は

図 3 通常ヘパリン下透析中の PLT, β -TG, PF4 の経時的变化

(症例)

図 4 低分子ヘパリン下透析中の PLT, β -TG, PF4 の経時的变化

(症例)

表 2 通常ヘパリン透析前後の末梢血の変化
(ヘパリンナトリウム使用)

	Pre-HD	Post-HD
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	229	233
	239	267
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.7	6.1
	4.1	4.2
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	9.4	2.2
	14.1	8.3

いずれも正常範囲内であった。表 2 は上記 2 症例の透析前後での末梢血を比較したものである。赤血球数、白血球数の変化は認められなかったが、血小板数は前後で著明に低下していた。また、透析開始 1 時間後に動脈側及び静脈側で血小板数を測定したところ、静脈側で著明に血小板数の低下を認めた。コントロールとした症例は年齢、性の一致した 2 症例で、いずれもダイアライザーは EVAL 膜を使用し、ヘパリンナトリウム初期量 1000 単位、維持量時間 850 単位で約 2 年間の慢性維持透析を受けている患者である。

方法

これら対象症例にヘパリン及び低分子ヘパリンを用いて透析を行い、透析中の血小板数および血小板活性化の

指標として血小板第 4 因子 (PF-4) と β -トロンボグロブリン (β -TG) を動脈側で透析前、透析開始 15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、透析後と経時的に測定した。ダイアライザーは全症例とも EVAL 膜を使用し、ヘパリン量は初期量 1000 単位、維持量時間 1100 単位、低分子ヘパリン量は初期量 1000 単位、維持量時間 550 単位とした。なお低分子ヘパリンはその総量において抗 Xa 活性がほぼ等力価となる量とした。次にヘパリン依存性血小板減少症 2 例において、ヘパリン及び低分子ヘパリンが血小板凝集能に与える影響を知るため、Chong ら¹⁰⁾の方法にならい検討を行なった。すなわち健常者 platelet rich plasma (PRP) 0.3 ml と患者 platelet poor plasma (PPP) 0.2 ml の混合液に血小板凝集惹起物としてヘパリン、低分子ヘパリン (0.1, 0.5, 1.0, 5.0 単位/ml) をそれぞれ添加して血小板凝集率を測定した。コントロールとして健常者 PRP と健常者 PPP にヘパリン、低分子ヘパリンをそれぞれ添加した群と、健常者 PRP に患者 PPP を添加し、ヘパリン、低分子ヘパリンを添加しなかった群を用いた。なお血小板凝集抑制剤投与例では試験 1 週間前より投与を中止した。

結果

通常ヘパリンを用いた透析で透析回路内に凝固が生じていたヘパリン依存性血小板減少症の 2 例は、低分子ヘ

図5 通常ヘパリン下透析中の PLT, β -TG, PF4 の経時的变化 (上) と低分子ヘパリン下透析中の PLT, β -TG, PF4 の経時的变化 (下) (control)

パリンを用いた透析では回路内凝固はみられず、静脈圧の上昇もなく透析を終了できた。コントロール群においては通常ヘパリン及び低分子ヘパリン透析ともに変化なく透析を終了できた。図3に症例の通常ヘパリンでの透析中の PLT, β -TG, PF-4 の経時的变化を示した。 β -TG, PF-4 は透析開始後2時間でそれぞれ最高 950 ng/ml, 330 ng/ml と著明に上昇し、血小板数は開始後15分で15万と減少した。次に同症例における低分子ヘパリン透析での経時的变化を示した(図4)。PF-4, β -TGとも透析開始後15分で軽度上昇を示すのみで血小板数の変化は見られなかった。コントロール群においても通常ヘパリン及び低分子ヘパリン透析中の PLT, β -TG, PF-4 の経時的变化を測定したが(図5)、通常ヘパリンで開始後15分で PF-4 の軽度上昇を認めた以外変化はなかった。

図6に健常者 PRP と患者 PPP および各ヘパリン添加による血小板凝集率を示した。患者 PPP を用い通常ヘパリン及び低分子ヘパリンを添加した群で、通常ヘパリン添加時に11~15%と高い凝集率を示した。また、コントロールとして健常者 PPP を用いた群においても通常ヘパリン添加は低分子ヘパリン添加より高い血小板凝集率を示した。

図6 患者 PPP および各ヘパリン添加による血小板凝集率

考察

緒言にも述べた様にヘパリンには種々の副作用が認められているが、特にヘパリンが血小板におよぼす影響として、1) 血小板内アデニールサイクラーゼ活性を阻害することによってトロンボキサン A_2 の合成を亢進し、血小板凝集をおこす¹²⁾。2) 血小板及び内皮細胞に作用し、血小板第4因子を放出させる。血小板第4因子はヘパリンと結合し、その作用を阻害する¹³⁾。3) ヘパリンの強い陰性荷電による血小板膜への影響により、血小板凝集をおこす。4) 血小板第4因子、アンチトロンビンIII、フィブリノーゲン、 α_2 -マクログロブリン、 β -リポ蛋白等の蛋白に親和性がある。5) 免疫学的機序を介した血小板活性化作用⁷⁾などが言われている。一方低分子ヘパリンは、広い分子量をもつ通常ヘパリンから小分子分画(1800~7000)を分離したもので、その基本構造は通常ヘパリンと同様と考えられている。低分子ヘパリンの特徴として1) 抗トロンビン作用に比較して抗 Xa 作用が強い。2) AT-IIIとの親和性が高い。3) 血小板への影響が少ない。4) LPL 活性化作用が弱い。5) 蛋白との親和性が低い。などがあげられる^{13~16)}。

今回我々が対象とした2症例はヘパリン下透析第10回目頃より著明な血小板減少と透析回路内に凝固が生じた症例で、凝固能に異常を認めず、透析中の血小板放出因子の上昇と血小板数の低下を認めた。また in vitro に

図7 ヘパリンによる抗血小板抗体の産生²⁰⁾

において、健常者 PRP と患者 PPP の混合液にヘパリンを添加すると血小板凝集の亢進が認められた。これらの事より、ヘパリンにより血小板機能が活性化され回路内で血小板が凝集、消費された結果、血小板減少が起こったと思われる。Delayed onset type のヘパリン依存性血小板減少症は、ヘパリンが免疫学的機序を介してプロスタグランジン系を活性化、トロンボキサンA₂の産生を増加させるためといわれている⁷⁾。同症例に低分子ヘパリンを用いて透析を施行したところ、血小板放出因子の上昇や血小板数の低下を認めなかった。また、健常者 PRP と患者 PPP の混合液に低分子ヘパリンを添加しても凝集は見られなかった。このことは通常ヘパリンの存在下においてのみ患者 PPP 中に存在する血小板凝集促進因子¹⁷⁾が血小板凝集を亢進させると考えられた。さらに delayed onset type のヘパリン依存性血小板減少症患者血清より精製した IgG と通常ヘパリンを添加することにより健常者 PRP が凝集するとの報告¹⁸⁾もあり、患者血清 IgG 中にヘパリン依存性の血小板凝集因子が存在すると思われる。

低分子ヘパリンは蛋白との親和性が低いと言われており、木谷ら¹⁹⁾は通常ヘパリン及び低分子ヘパリンを tritium でラベルした動物実験で、低分子ヘパリンは血漿蛋白と結合せず、速やかに尿中に排泄されることを報告している。また、松尾ら²⁰⁾は通常ヘパリンがハプテンとして抗血小板抗体産生に関与している可能性について報告しており、今回我々の症例でも図7に示す様な機序により血液凝固が惹起されたと思われる。しかしながら、コントロールの健常者 PPP を用いた通常ヘパリン添加群

でも血小板の凝集がみられたことは、ヘパリンが直接血小板内アデニール・サイクラーゼを阻害し、cAMP 濃度を低下させ凝集を起こした可能性があり、delayed onset type のヘパリン依存性血小板減少症においてもその機序による作用は存在すると思われた。また、感染症や悪性腫瘍などの存在する例では、 α_2 -マクログロブリンの上昇、トロンボキサンA₂の合成亢進等が起こりヘパリンの抗血小板作用に影響を及ぼす可能性も考えられた。以上自験例の検討及び文献的考察の結果、低分子ヘパリンはヘパリン依存性血小板減少症に有用な薬剤と思われた。

結語

1. 低分子ヘパリンはヘパリン依存性血小板減少症の透析治療に有用であると思われた。

2. 患者 PPP と健常者 PRP の混合液に通常ヘパリンを添加すると血小板凝集の亢進が認められた。また、低分子ヘパリン添加では凝集はみられなかった。

3. 低分子ヘパリンは通常ヘパリンと比較して蛋白との親和性が弱く、抗原性が低いためと思われた。

謝辞：稿を終えるにあたり低分子ヘパリンを提供していただいたキッセイ薬品工業株式会社に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第33回日本透析療法学会総会において発表した。

文献

- 1) Dimitri P M, Alice M M, Manuel A B, Pares D : Effect of nonesterified fatty acids on the stability of prostacyclin activity. *Metabolism* 32 : 717-721, 1983
- 2) Oliber M F, Kurien V A, Yates P A : Free fatty acids, heparin and ventricular arrhythmia. *Lancet* i : 83, 1971
- 3) Wessel A T, Christophersen B : Systemic heparinization of uremic patients and its effects on blood lipids and on invitro toxicity of the plasma. *Clin Nephrology* 18 : 135-140, 1982
- 4) Thomas E E, Ettayapuram V S : Heparin-induced hyperkalemia. *Arch Intern Med* 145 : 1070-1072, 1985
- 5) 渡辺有三, 大倉誉暢, 浅井幹一, 木下裕子, 坂本信夫 : Heparin による骨障害. *日腎誌* 24 : 67-77, 1982
- 6) 松尾武文 : 抗凝固薬ヘパリン. 小玉株式会社出版部 : 45-48, 1986
- 7) Chong B H, Pitney W R, Castaldi P A : Heparin-induced thrombocytopenia : Association of

- thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation. *Lancet* ii : 1246-1248, 1982
- 8) Copley A L, Robb T P : The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am J Clin Dath* 12 : 563-570, 1942
 - 9) Jack A, Daniel D : Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism. *Am J Hematol* 8 : 325-332, 1980
 - 10) Chong B H, Grace C S, Roaenberg M C : Heparin-induced thrombocytopenia : Effect of heparin platelet antibody on platelet. *Br J Haematol* 49 : 531-540, 1981
 - 11) Rodney E K, Allan M L, Zahi M, Yong K L : Heparin-induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism in siblings. *Am J Hematol* 18 : 421-423, 1985
 - 12) Reches A, Eldor A, Salomon Y : The effects of dextran sulfate, heparin, an PGE, on adenylate cyclase activity and aggregation of human platelet. *Thromb Res* 16 : 107-116, 1979
 - 13) 長谷川淳 : 抗凝固線溶療法, 血栓症. *日本臨床* 44 : 1087-1093, 1986
 - 14) Bratt G, Tornebohm E, Lockner D, Bergstrom K : A human pharmacological study comparing conventional heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemost* 53 : 215-220, 1985
 - 15) 秋沢忠男, 金森直明, 北岡建樹, 越川昭三 : 透析患者の凝血学的特徴と抗凝固法. *腎と透析* 23 : 43-47 : 1987
 - 16) 金森直明, 中島 豊, 衣笠えり子, 中山文義, 関口高, 秋沢忠男, 越川昭三, 杉山隆之 : 血液透析用抗凝固薬としての低分子ヘパリンの特徴について. *人工臓器* 17 : 86-89, 1988
 - 17) 本橋 茂, 中林公正, 蓬田 茂, 本田恒雄, 北本 清, 長沢俊彦, 木村常雄 : ヘパリン依存性血小板減少症により血液透析回路内に凝固を来した1症例. *透析会誌* 20 : 445-450, 1987
 - 18) Arthur A T, Juan C, Jacob B G, Barbara A, Marvin J S : Heparin-related immune thrombocytopenia. *Am J Med* 65 : 277-283, 1978
 - 19) 木谷輝夫, 岡島 泰, 川村恒博, 浦野澄郎, 奥田聖介, 中川雅夫, 伊地知浜夫, Shanberge JN : 低分子および高分子ヘパリンの抗凝固活性について. *血液と脈管* 11 : 129-133, 1980
 - 20) 松尾武文, 中尾一清, 山田 勤 : ヘパリン惹起性血小板減少症に関する研究. *腎臓* 8 : 95-103, 1985