症例報告

維持透析中に HIT を発症した 2 症例

—維持透析患者の HIT 抗体陽性は血液凝固のリスクファクターとなりうるのか?—

小西 修二^{*1} 小西 秩英子^{*1} 竹下 薫^{*1} 松川 誠^{*1}
 多鹿 順子^{*1} 伴 孝仁^{*1} 福田 淑子^{*1} 岡留 哲也^{*1}
 東 敬子^{*2} 岡本 久美^{*2} 三上 満妃^{*2} 喜田 智幸^{*2}
 坂井 瑠実^{*2}
 坂井瑠実クリニック臨床工学科^{*1} 同内科^{*2}

key words : Heparin 起因性血小板減少症(HIT), 抗 PF4/heparin 複合体抗体, heparin, argatroban, nafamostat mesilate

〈要旨〉

抗 PF4/heparin 複合体抗体 (HIT 抗体) 陽性の heparin 使用中の維持透析患者において HIT を発症せずに経過していたが、突然の透析器の凝固およびシャント閉塞直後に血液回路内凝固をきたし HIT を発症した 2 症例を経験したので報告する。症例 1 は 68 歳、女性。2001 年に血液透析導入し、抗凝固剤は heparin を使用していた。2002 年 4 月に HIT 抗体を測定し、陽性であったが著変なく経過していた。同年 8 月に透析器に多量の残血を認めた。Low molecular weight heparin に変更するも残血は同様であった。以後、nafamostat mesilate を使用し残血は消失したが、現在も HIT 抗体は陽性である。症例 2 は 71 歳、男性。1996 年に血液透析導入となり、抗凝固剤には heparin を使用していた。2000 年、2003 年、2004 年と 3 度のシャント閉塞の既往あり。2002 年 4 月に HIT 抗体を測定し、陽性であった。3 度目のシャント閉塞をきたした次の透析時も抗凝固剤に heparin を使用したが透析開始 30 分後に血液回路内凝固により回路交換を余儀なくされた。この時の HIT 抗体も陽性であったため HIT と診断し、次の透析から抗凝固剤は nafamostat mesilate に変更したが透析開始 3 時間後に血液回路内凝固により透析を中止した。以後の透析より argatroban を使用し残血なく経過しているが HIT 抗体は現在も陽性である。Heparin 使用初期における HIT 発症の頻度は 3.9% と報告されている。2002 年に当院の維持透析患者 129 例に対して HIT 抗体の測定を行った。その結果、HIT 抗体陽性者は 5 例 (3.9%) であった。HIT は heparin 使用初期にのみ発症するのではなく、HIT 抗体を有する症例が維持透析患者にも存在し、本症例のように維持透析期において突然 HIT を発症する症例が存在することを常に念頭においておく必要がある。

Two cases developing HIT during maintenance hemodialysis therapy —Is HIT antibody a risk factor for blood coagulation in dialysis patients?—

Shuji Konishi^{*1}, Chieko Konishi^{*1}, Kaoru Takeshita^{*1}, Makoto Matsukawa^{*1}, Jyunko Tajika^{*1},
 Takahito Ban^{*1}, Toshiko Fukuda^{*1}, Tetsuya Okadome^{*1}, Keiko Higashi^{*2}, Kumi Okamoto^{*2},
 Maki Mikami^{*2}, Tomoyuki Kita^{*2}, Rumi Sakai^{*2}

Department of Clinical Engineering^{*1}, and Internal Medicine^{*2}, Sakai Rumi Clinic

We experienced 2 patients who developed heparin-induced thrombocytopenia (HIT) a few years after the initiation of hemodialysis therapy. Both patients demonstrated anti-PF 4/heparin complex antibody (HIT antibody) prior to symptomatic onset. Case 1, a 68-year-old woman. She had been treated chronic kidney disease by dialysis using heparin as an anticoagulant since 2001. We initially detected HIT antibody in her blood in April 2002. In August 2002, she developed HIT with blood coagulation in the circuit using heparin. Thereafter, we changed anticoagulant to nafamostat mesilate. HIT antibody remains positive in this patient. Case 2, a 71-year-old man. He had been treated chronic kidney disease on dialysis using heparin as anticoagulant since 1996.

小西 修二 坂井瑠実クリニック臨床工学科 〒658-0046 兵庫県神戸市東灘区御影本町 2-11-10
 Shuji Konishi Tel : 078-822-8111 Fax : 078-822-8112 E-mail : sakairumi-gishi@a.biglobe.ne.jp

〔受付：平成 17 年 1 月 27 日，受理：平成 17 年 5 月 2 日〕

He had shown episodes of vascular access clotting between 2000 and 2004. HIT antibody was detected in his blood in April 2002. After the last episode of vascular clotting on 2004, he developed HIT with blood coagulation in the circuit using heparin. Thereafter, we changed argatroban as an anticoagulant. HIT antibody remains positive in this patient. We measured HIT antibodies for 129 dialysis patients in our clinic in 2002. As a result, 5(3.9%) patients was found to have HIT antibody. We must carefully monitor the cases with HIT antibody, even if the patients do not initially show any signs of HIT. It is likely that HIT may develop during a future dialysis session.

緒 言

血液透析の抗凝固剤として広く使用されている heparin の副作用の 1 つとして血小板減少症がある。Heparin 起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) は heparin と血小板第 4 因子 (platelet factor 4 : PF4) の複合体が抗原となり血小板の活性化による血小板の減少や血栓症を惹き起こす病態で、特に heparin 使用初期に惹き起こすとされている^{1,2)}。

今回、抗 PF4/heparin 複合体抗体 (HIT 抗体) 陽性の heparin 使用中の維持透析患者において HIT を発症せずに経過していたが、突然の透析器と血液回路内の凝固およびシャント閉塞直後に血液回路内凝固をきたし HIT を発症した極めてまれな 2 症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例 1 (図 1) : 68 歳, 女性。

主訴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 1971 年, 卵巣腫瘍。

現病歴 : 2001 年に他院で血液透析に導入され, 2 か月後当院転入となる。透析は表面改質セルロース膜を使用し, 血流量 200 mL/min, 抗凝固剤は heparin を使用 (開始時 1,000 単位, 持続 500 単位/時間) していた。

2001 年に当院で初めて HIT 症例に遭遇したことから, 2002 年 4 月に当院の維持透析患者全員に ELISA 法による酵素免疫測定法 (スルホン化ポリビニール・PF4 複合体を抗原とした GTI-PF4 EIA) による HIT 抗体の測定 (HIT 情報センター, 神戸市垂水区旭ヶ丘 3-15-18) を行った。その結果, HIT 抗体価 0.821 (陽性 cut off 値 0.4) と陽性であったが著変なく経過していた。同年 8 月 17 日に透析器に少量の残血を認めたが, その後残血なく経過。8 月 29 日に透析器に多量の残血認め, 次回透析の 8 月 31 日には low molecular weight heparin (開始時 1,500 単位) を使用するも残

血は増悪し, HIT と診断。透析器や血流量の変更は行わず, 抗凝固剤として nafamostat mesilate と argatroban (製造元日本医薬品工業株式会社, 商品名アルガロン) の有効性を確認する目的で, 9 月 3 日の透析は nafamostat mesilate (プライミング 20 mg, 持続 20 mg/時間) を使用し残血認めず, 9 月 5 日は argatroban (開始時 10 mg, 持続 20 mg/時間) を使用し残血を認めなかった。再度, 9 月 7 日に nafamostat mesilate, 9 月 10 日に argatroban を使用したがともに残血を認めず (図 2), 以後の透析より抗凝固剤には nafamostat mesilate を使用し透析器および血液回路内凝固を認めることなく経過しているが, 現在もヘパリン・PF4 複合体を抗原とした Asserachrom HPIA による HIT 抗体価は 0.974 (陽性 cut off 値 0.476) と高値である。

症例 2 (図 3) : 71 歳, 男性。

主訴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 1973 年, 塵肺症。1985 年, 糖尿病と診断。

現病歴 : 1996 年に他院にて血液透析に導入され, 1998 年 11 月に当院へ転入となる。透析はポリスルフォン膜を使用し, 血流量 200 mL/min, 抗凝固剤は heparin を使用 (開始時 1,000 単位, 持続 500 単位/時間) し, 著変なく経過していたが, 2000 年 1 月にシャント閉塞をきたした。2002 年 4 月の GTI-PF4 EIA による HIT 抗体測定で抗体価 0.409 (陽性 cut off 値 0.4) と陽性であった。2003 年 9 月に 2 度目のシャント閉塞をきたし, シャント閉塞直後に血小板数は 14.1 万/ μ L から 10 万/ μ L に低下したが透析器や血液回路内凝固を認めなかったため heparin を継続使用した。2004 年 1 月より約 1 か月血小板数は 10 万/ μ L 以下で推移していた。2004 年 3 月の Asserachrom HPIA による HIT 抗体価は 1.797 (陽性 cut off 値 0.4) と高値であった。2004 年 3 月に 3 度目のシャント閉塞により動脈直接穿刺による透析を施行した。翌透析においても heparin を使用し動脈直接穿刺にて透析を開始したが, 開始 30 分後に動脈側血液回路内凝固により透析器および血液回路の交換を余儀なくされた。血小板数に

図 1 Clinical course of Case 1

図 2 Dialyzer and Circuit of Case 1

については特に変動は認められなかったが血液回路内凝固を認めたことと HIT 抗体の陽性が持続していることから HIT と診断した。翌透析は抗凝固剤を nafamostat mesilate (プライミング 20 mg, 持続 20 mg/時間) に変更したが透析開始 3 時間後に静脈側血液回路内凝固により透析を中止した。以後の透析から argatroban (開始時 10 mg, 持続 15 mg/時間) に変更し、透析器や血液回路内凝固を認めず経過しているが (図 4), 2004 年 6 月の Asserachrom HPIA による

HIT 抗体価は 1.823 (陽性 cut off 値 0.498) と持続して高値である。なおこの間、抗凝固剤以外の透析条件の変更は行わなかった。

II. 考 察

Heparin 使用初期の heparin 起因性血小板減少症については最近では多数報告され Yamamoto ら³⁾によるとその頻度は 3.9%とされている。

図 3 Clinical course of Case 2

2004.3.26 Heparin

30 minutes after dialysis, we discontinued dialysis therapy because of blood coagulation in arterial-side chamber

2004.3.28 Argatroban

2004.3.28 Nafamostat mesilate

3 hours after dialysis, we discontinued dialysis therapy because of blood coagulation in venous-side chamber

図 4 Dialyzer and Circuit of Case 2

われわれは 2001 年に CAPD から血液透析に移行した heparin 使用中の患者において透析器および血液回路内凝固を認め、血小板数が 43% 低下し、HIT 抗体を測定した結果、抗体価 0.46 (陽性 cut off 0.4) で HIT と診断した症例を経験した。

この症例を機に 2002 年に当院維持透析患者 129 例に HIT 抗体の測定を行った。その結果、HIT 抗体陽性者は 5 例 (3.9%) で、いずれも heparin 使用者 (un-

fractionated heparin 4 例, low molecular weight heparin 1 例) であったが、いずれの症例においても著変なく維持透析を経過していた。

このうち後に HIT を発症したのは今回報告した 2 例 (1.6%) である。

Lee & Warkentin⁴⁾は、heparin を使用した心臓手術を含めた心疾患の場合、50% に HIT 抗体保有者が出現し、血栓を合併する HIT を発症する確率は 2% と報

表 HIT 分類

	I 型 (HAT)	II 型 (HIT)
発症 機序	ヘパリン投与 2~3 日後 非免疫的機序	ヘパリン投与 5~10 日後 ヘパリン依存性抗体の出現 (主にヘパリン・PF4 複合体抗体)
血小板数	10~20%の減少	10 万/ μ L 以下の減少, 50%の減少
合併症	無	動静脈血栓 (心, 脳, 下肢, 肺)
頻度	約 10%	0.5~5%
経過	ヘパリンの継続可, 自然に回復	ヘパリンの中止で回復
治療	不要, 基礎疾患により II 型に順 ずる対応が必要	代替薬による抗凝固療法の継続

HAT : nonimmune heparin associated thrombocytopenia

HIT : heparin induced thrombocytopenia

告している。しかし、現在まで維持透析患者における HIT 抗体保有者の調査や抗体保有者の HIT 発生率についての報告はないが、本院での 129 例の維持透析患者の HIT 抗体保有率は 3.9%であり、HIT 発生率は 1.6%であった。

また、今回の 2 症例はいずれも ELISA 法による酵素免疫測定法 (スルホン化ポリビニール・PF4 複合体を抗原とした GTI-PF4 EIA) により HIT 抗体が検出され、以後の測定においてもヘパリン・PF4 を複合体とした Asserachrom HPIA により HIT 抗体が検出されていることから免疫的機序が関与する II 型 HIT に分類される。

HIT の分類については表に示すが、II 型 HIT は heparin 投与 6~14 日後に 10 万/ μ L 以下の血小板数の減少もしくは heparin 投与前の 50%以下の血小板数低下を認め、同時に血液透析施行中においては透析器や血液回路内凝固を認めることが特徴である。しかし、今回の 2 症例はともに維持透析期の症例で heparin を使用し、HIT 抗体が検出された後も heparin を継続使用していたが、透析器や血液回路内の凝固を認めずに経過していた。

HIT 発症のきっかけとなったのは症例 1 では透析器および血液回路内凝固で、症例 2 はシャント閉塞であったが、何がトリガーになって突然 HIT を発症したのかという点については今回、明らかにできていない。

しかし、本症例の共通した点として、症例 1 の HIT 発症時と症例 2 の 2 度目のシャント閉塞時にそれぞれ約 2 か月前からリコンビナントエリスロポエチンが 9,000 単位/週で投与され、この間にヘマトクリット (Ht) が症例 1 では 10%, 症例 2 では 9%の上昇を認めている点が興味深い。

リコンビナントエリスロポエチンの投与による急激な Ht の上昇が HIT 発症を惹起したのか、また、HIT

を惹起する全く別のリスクファクターが存在するのか、今後さらに検討していきたい。

また、シャント閉塞を合併した HIT 発症例については丸山ら⁹⁾が本邦で初めて報告しているが、本症例においても症例 2 において 3 度のシャント閉塞の既往があり HIT との因果関係も否定できない。

一般的に HIT の約 50%に血栓を合併し、その発生部位は肺、脳、心筋、血管などと報告されている^{6,7)}。血液透析の場合、突然のシャント閉塞というより、まず、透析器や血液回路内凝固により発見されることが多い⁹⁾ようである。

HIT の場合、透析器や血液回路内凝固を認めた時、heparin 投与不足と考えると heparin を増量すると凝固は悪化する。また、low molecular weight heparin の使用も凝固を亢進させるという報告もある⁸⁾。

HIT が疑われる場合、まず血小板数を確認し、heparin を中止することが重要であろう。その後、HIT 抗体の測定、heparin 惹起血小板凝集試験が診断に有効である⁹⁾。

HIT と診断された場合の代替の抗凝固剤としては本邦では保険の制約上、nafamostat mesilate が使用されることもある。しかし、海外では argatroban が有効性においてエビデンスがあり承認されている¹⁰⁾。

アルガトロバンはアルギニン誘導体で分子量は 526 ダルトンと小さく、ヘパリンと異なりアンチトロンビン III を介することなく、直接抗トロンビン作用を発揮する。透析では先天性アンチトロンビン III 欠乏症に使用されることが多い抗凝固剤である。

Nafamostat mesilate と比較しても、argatroban の抗トロンビン作用は強力で、事実、症例 2 の場合において nafamostat mesilate では透析器や血液回路内の残血は改善しなかったが、argatroban に変更すると残血は改善したことから、代替の抗凝固剤として argatroban が第一選択薬になると考えられる。

最近では HIT に関する報告も増加し、その認識は高まってきている。しかし、HIT は heparin 使用初期にのみ発症するのではなく、HIT 抗体を有する症例が維持透析期の患者の中にも存在し、本症例のように維持透析期において突然 HIT を発症する症例が存在することを念頭においておく必要があると痛感した。

Leitz ら¹¹⁾は、HIT 抗体は heparin 投与歴のない健康者においても 140 例中 2 例に、また、糖尿病患者の 46 例中 4 例が HIT 抗体保有者であると報告しているから、常に HIT という病態を認識し、発症した場合は早期に対応することを期待する。

結 語

HIT は決して heparin 使用初期にのみ発症するのではない。透析治療中に透析器や血液回路内凝固を生じ、HIT が疑われる場合は早期に heparin を中止し代替の抗凝固薬 (argatroban) を使用することが HIT 治療の原則である。

謝辞：HIT 抗体価を測定頂いた HIT 情報センター (代表 岡本彰祐先生)、兵庫県立淡路病院、また、数々のご助言を頂きました兵庫県立淡路病院名誉院長 松尾武文先生に深謝いたします。

文献

- 1) Shulman NR, Reid DM : Platelet immunology. In "Hemostasis and Thrombosis, Basic principles and clinical practice" ed Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. p 414-468, Lippincott, Philadelphia, 1994
- 2) 田口芳治, 上野 均, 新谷憲治, 富田 新 : ヘパリンによる血小板減少をきたした血液透析患者の 1 例. 腎と透析 42 : 931-934, 1997
- 3) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M, Saika S, Matsuo T : Heparin Induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 28 : 82-85, 1996
- 4) Lee DH, Warkentin TE : Frequency of heparin induced thrombocytopenia. In "Heparin-induced thrombocytopenia", ed Warkentin TE, Greinacher A, p 87-121, Marcel Dekker, New-York, 2001
- 5) 丸山聡子, 朝長 修, 高山真一郎, 佐藤 賢 : 抗 PF4・ヘパリン複合体抗体によるヘパリン依存性血小板減少症を認めた糖尿病血液透析患者の 1 例. 透析会誌 35 : 1135-1138, 2002
- 6) 荒井元美, 武田康男, 小澤鉄太郎, 大槻美佳 : 進行性脳梗塞の治療中に起こったヘパリン誘発性血小板減少症の 1 例. 臨床神経 35 : 667-669, 1995
- 7) Popov D, Zarrabi H, Foda H, Graber M : Pseudopulmonary embolism : Acute respiratory distress in the syndrome of heparin induced thrombocytopenia. Am J Kidney Dis 29 : 449-452, 1997
- 8) 井垣直哉, 松田友和, 矢谷宏文, 川口貴行 : ヘパリン依存性血小板減少症による回路内凝血を繰り返した糖尿病性腎症血液透析患者の 1 例. 透析会誌 36 : 1337-1342, 2003
- 9) 曲 友弘, 羽鳥基明, 蓮見 勝, 田中俊之 : 網膜多発血栓を合併し、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) が強く疑われた 1 例. 透析会誌 37 : 1437-1442, 2004
- 10) 松尾武文 : ヘパリン起因性血小板減少症の現況. ICU と CCU 26 (別冊) : 90-91, 2002
- 11) Leitz H, Walenga JM, Fabbrini N, Lewis BE, Fasanella A, Messmore HL, Pifarre R : Preexistence of anti-PF4-heparin antibodies in patients not exposed to heparins. Relevance to clinical thrombocytopenia. Thromb and Haemost 78 (Suppl) : 562-563, 1997