症例報告

キチン-キトサンの大量摂取により著明な出血傾向をきたしたと考えられた血液透析患者の1例

大関 正仁^{*1} 福島 達夫^{*1} 桑原 篤憲^{*1} 作田 健夫^{*1}
 春名 克祐^{*1} 小林 伸哉^{*1} 浪越 為八^{*1} 小坂 義秀^{*1}
 長 洲 一^{*1} 依光 大祐^{*1} 大関 美緒子^{*1} 十倉 健彦^{*1}
 堀家 英之^{*1} 亀井 信二^{*2} 石田 敦久^{*3} 駒井 則夫^{*1}
 佐々木 環^{*1} 柏原 直樹^{*1}

川崎医科大学腎臓・リウマチ内科^{*1} 同内分泌・糖尿病内科^{*2} 同胸部心臓血管外科^{*3}

key words : キチン-キトサン製剤, 出血傾向, ビタミンK 欠乏症, 健康食品

〈要旨〉

症例は52歳男性, アルコール性肝硬変の既往あり. 2003年9月に末期腎不全で血液透析療法を開始. 2004年6月30日, 内シャントが閉塞し当院血管外科受診. 術前の出血傾向検査では異常値を認めていない. 入院後, 透析用カテーテルを右内頸静脈に挿入, 穿刺30分後より挿入部から出血し, 呼吸困難となり気管内挿管後, ICUに入室. 入室時の検査では, 血小板数に変化は認めず, APTT, PTの著明な延長, Thrombo Test (TTO), Hepaplastin Test (HPT)の著明な低下を認めた. 急性Vit K欠乏症と診断しVit K製剤の投与を開始した. 投与開始後, カテーテル刺入部からの出血は止血し, 凝固時間も速やかに改善した. 入院直前に市販薬であるキチン-キトサン製剤(1日30錠: 推薦容量1日10錠)を内服したことが判明した.

以上より, 本例の出血傾向の原因としてキチン-キトサン製剤によるVit K欠乏症が考えられた.

Acute bleeding tendency caused by chitin-chitosan preparation in a hemodialysis patient

Masahito Ozeki^{*1}, Tatsuo Fukushima^{*1}, Atsunori Kuwabara^{*1}, Tatsuo Sakuta^{*1}, Yoshisuke Haruna^{*1}, Shinya Kobayashi^{*1}, Tamehachi Namikoshi^{*1}, Yoshihide Kosaka^{*1}, Hajime Nagasu^{*1}, Daisuke Yorimitsu^{*1}, Mioko Ohzeki^{*1}, Takehiko Tokura^{*1}, Hideyuki Horike^{*1}, Shinji Kamei^{*2}, Atsuhisa Ishida^{*3}, Norio Komai^{*1}, Tamaki Sasaki^{*1}, Naoki Kashihara^{*1}

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine^{*1}, Division of Diabetes, Department of Internal Medicine^{*2}, and Division of Surgery, Department of Internal Medicine^{*3}, Kawasaki Medical School

A 52-year-old male had been diagnosed with alcoholic liver cirrhosis. He began haemodialysis due to chronic renal failure on 2003. Because of occlusion of the arteriovenous access, he consulted a doctor on June 30, 2004, then he was admitted to our hospital on July 7, 2004, for surgical fistula revision. There was no bleeding tendency observed on preoperative examination. After hospitalization, the catheter for dialysis was inserted into the right internal jugular vein. Thereafter, there was persistent bleeding from the catheter insertion site, and enlargement of the right cervical vein was observed. Because dyspnea became advanced, we began respirator management with endotracheal intubation. At the time of onset, the platelet count was unchanged, but the elongation of the APTT and PT, and the reduction of TTO and HPT were observed. There was no acceleration of the fibrinolysis system. Since Vit K deficiency was suspected, Vit K was administered intravenously. Thereafter, bleeding improved during catheter implantation and serologic data also improved promptly. By a careful examination of his history, it was found that he had been taking chitin-chitosan preparation (one day 30 tablets, with a

大関 正仁 川崎医科大学腎臓・リウマチ内科 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577

Masahito Ozeki Tel: 086-462-1111 Fax: 086-464-1039 E-mail: oozeki@med.kawasaki-m.ac.jp

〔受付: 平成17年10月4日, 受理: 平成18年3月6日〕

recommended daily dose of 10 tablets) after preoperative examination. It is considered that the chitin-chitosan preparation affected the absorption of fat-soluble vitamins. Moreover, he had liver cirrhosis, which might result in poor excretion of bile. Since the chitin-chitosan preparation was ingested while bile excretion was declining, it caused a further decrease in bile excretion, then Vit K absorption became poor, leading to acute Vit K deficiency. Since this is the first report of a bleeding tendency caused by chitin-chitosan preparation, we emphasize the need for particular attention to non prescribed health food administration.

緒 言

近年、健康食品ブームにより、その食品による身体への影響が問題となっている。また、透析患者においては腎機能低下による代謝排泄能の低下から薬物血中濃度の上昇が認められることは周知の事実である¹⁾。

今回、健康食品であるキチン・キトサン製剤による著明な出血傾向をきたした症例を経験したので考察を加え報告する。

I. 症 例

症例：52歳、男性。

既往歴：2000年頃、肝硬変（Child-Turcotte分類A）。2003年12月、肝癌に対して transcatheter arterial embolization (TAE) を施行。

嗜好：アルコール：2000年までは1日5合。

現病歴：慢性腎不全（原因不詳）により2003年9月23日より血液透析に導入。10月18日、左前腕内シャント閉塞したが、その後の再建が困難なため表在化動脈穿刺で施行されていた。2004年6月より、表在化動脈部位の表皮発赤を認め、血管破裂の危険が危惧され、6月30日内シャント再建目的にて当院胸部血管外科を受診した。当日、術前検査（表1）が行われた。末梢血検査で正球性正色素性貧血を認め、血小板はやや低値であった。凝固能検査で異常は認めなかった。外来受診より7日後の7月7日に入院となった。

入院前の最終透析日は7月5日（月）、抗凝固剤としてヘパリン使用。

前医処方：ループ利尿剤（ラシックス[®]）40 mg 2×朝夕、炭酸カルシウム製剤（カルタン[®]）500 mg 3×食中、ビタミンD製剤（カルフィーナ[®]）0.5 μg 1×夕、抗ヒスタミン剤（ネオマルミンTR[®]）6 mg 2×朝夕、ベンゾジアゼピン製剤（グッドミン[®]）0.25 mg 1×眠前。

入院時身体所見：身長160 cm、体重52 kg、血圧152/80 mmHg、脈拍80/分・整、体温36.5℃、全身の皮膚に紫斑、皮下出血斑など出血傾向を示す所見は認

めなかった。結膜は黄疸を認めなかったが、軽度貧血を認めた。顔面には毛細血管の拡張を認め、鼻部には酒皰を認めた。呼吸音、心音の聴診では異常所見を認めなかった。腹部に肝脾腫はなく、下肢浮腫は認めなかった。

入院後経過：7月7日午前11時、右内頸静脈から1% Lidocaine HCl 5 mL で局所麻酔を行い、12 French (Fr)、16 cm の透析用ダブルルーメンカテーテルを挿入した。とくに動脈への誤穿刺もなく、手技は5分ほどで終了した。しかし、11時30分頃より、カテーテル挿入部からの出血が持続し、右頸部の腫脹が認められた。また、呼吸困難を訴え、酸素投与などを行うも効果なく、14時、気管内挿管を施行し、ICU入室となった。

気管内挿管後のX線写真では上縦隔の拡大を認め、縦隔内の出血による気道狭窄と診断した（図1）。ICU入室後の検査所見において血小板数に変化は認めなかったが、prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (APTT) の著明な延長、thrombo test (TTO)、hepaplantin test (HPT) の著明な低下を認めた。線溶系の亢進を示唆する所見は認めなかった。また、近年高齢者における第Ⅷ因子自己抗体による出血傾向が散見されており^{2,3)}、同疾患も含め、その他の血液疾患による出血傾向の原因検索も行ったが、明らかな異常所見は認めなかった（表2）。この時点で、比較的急速な凝固系中心の出血傾向と肝硬変の既往からビタミンK（以下Vit K）欠乏を疑い、ビタミンK製剤ケイツー（100 mg/日）の静脈内投与を開始した。投与開始により、それまで認められていたカテーテル刺入部からの出血は改善し、血清学的データも速やかな改善を認めた。症状改善後、前医での内服状況を含めて投薬状況を確認した。前医では内服、透析条件の変更は行われていなかった。しかし、6月30日当院外科受診後、帰宅途中に「血液がサラサラになる」と勧められキチン-キトサン製剤を購入していた。さらに一日数錠から10錠の推奨量以上の30錠/日を内服していたことが判明した。今回の臨床経過を示す（図2）。

表 1 外来時検査所見

末梢血		生化学		電解質	
WBC	6,730/ μ L	TP	8.2 g/dL	Na	133 mEq/L
Neu	60.5(%)	Alb	4.4 g/dL	K	4.0 mEq/L
Eos	3.9	Glb	3.8 g/dL	Cl	96 mEq/L
Bas	6.8	Glu	105 mg/dL	Ca	11.7 mg/dL
Lym	28.2	T. Bil	0.3 mg/dL	P	6.3 mg/dL
RBC	307/ μ L	D. Bil	33 %	Mg	2.8 mg/dL
Hb	9.3 g/dL	ALP	270 IU/L	凝固系	
Ht	28.1%	GGTP	37 IU/L		
Plt	10.9/ μ L	LDH	128 IU/L		
		GOT	4 IU/L		
		GPT	7 IU/L		
		ChE	156 IU/L		
		T. Chol	149 mg/dL		
		Cr	14.4 mg/dL		
肝炎ウイルス		BUN	69 mg/dL	PT	10.8 sec
HBsAg	(-)	UA	11.0 mg/dL	INR	0.99
HBsAb	(-)	CRP	0.18 mg/dL	%PT	102.1%
HCV	(-)	Osm	300 mOsm/kg	APTT	29.0 sec
				Fib	225 mg/dL
				AT III	58.3%
				TTO	142.5%
				PIC	0.4 μ g/mL
				TAT	1.2 ng/mL
				D-dimer	0.5 > μ g/mL

カテーテル挿入直後 7月7日 11時

気管内挿管後 7月7日 14時

図 1 気管内挿管後の胸部 X 線写真で上縦隔の拡大を認めた。

II. 考 察

本症例では一時止血後の再出血であり、深部皮下出血（頸部の血腫）で発見されていることから臨床徴候において、出血傾向の原因は一次止血の異常ではなく、二次止血である凝固系の異常であることが示唆された。また、血学的検査においても、血小板数の変化や線溶系の亢進を示す所見はなく、凝固系の異常が中心であった。凝固系の異常をきたす血液疾患を認めず、

急性発症で Vit K 投与により速やかに TTO, APTT, PT 活性が改善したことより Vit K 欠乏症と診断した。Vit K 欠乏症の原因として肝胆道系疾患によるトロロンビンの前駆物質であるプロトロンビンの合成に必要な γ -カルボキシラーゼ活性低下による産生の低下、胆汁酸排出障害による Vit K 吸収障害がある。今回は急性発症の経過を辿っていることから本症の既往にみられる肝硬変単独での発症は考え難かった。出血傾向の原因としてしばしば一般に市販されているものも含め薬剤性の関与が報告されている⁴⁻⁹⁾、本症例において

表 2 入院後検査所見

血小板	8.2 万
α_2 PI	85.9%
PIC	0.4 mg/mL
D-dimer	0.8 mg/mL
第II因子	76%
第V因子	88%
第VIII因子	110%
第X因子	93%
第XI因子	56%
第XII因子	86%
第VIII因子インヒビター	(-)
第IX因子インヒビター	(-)
vWF	310%
第VIII因子活性	168%
第IX因子活性	105%

も外来での検査後より市販薬であるキチン-キトサン製剤を常用量の3倍近く内服しており、その他の薬剤の変更などを認めないことから出血傾向の原因薬剤である可能性を疑った。

キチン-キトサンとは、カニの甲羅やエビの殻に存在する多糖類の一種である。甲殻類の殻からタンパク質やカルシウムなどの成分を除いたものがキチンである。キチンをアルカリ溶液で処理するとアセチル基が除かれ、キトサンとなる。主な効能としてコレステロール吸収抑制や降圧作用を掲げている。コレステロール抑制の機序として、酸性溶液中、つまり胃内で腸管内を陰イオン交換樹脂としての働きをしながら移動する。胆汁酸と結合し、その腸管循環を絶つことにより胆汁の主成分であるコレステロールの体外排泄を促進し、体内のコレステロールプールを減少させる^{10,11)}。動物実験でもコレステロール低下の報告が多数されている¹²⁻¹⁵⁾。このことを踏まえると吸収に脂質の影響をうける脂溶性ビタミン類（ビタミンA・D・E・K）の吸収が抑制される可能性は容易に推測される。さらに、本症例は肝硬変を合併しており、程度としては代償期ではあるものの超音波上右葉の萎縮と左葉の腫大を認め、軽度の脾腫も認めている。また、明らかな門脈・胆道内への腫瘍塞栓は認められていないが肝内には径5~10 mm 大の低エコー帯が散在しており、比較的進行した肝硬変と考えられる。以上のことより、消化管への胆汁酸排泄が不良であった可能性が十分考えられた。胆汁酸排泄低下状態でキチン-キトサン製剤を内服することにより、脂溶性ビタミンであるVit K 吸収が不良となり、急性Vit K 欠乏をきたしたものと考えられた。

現在までにキチン-キトサン製剤による出血傾向の報告は検索した限りは認められていない。長期透析患

図 2 凝固系検査の推移
PT (■), APTT (▲), TTO (●)

者では自身の健康状態に対する悩みも多く、往々にして民間療法に走りがちである。そのような理由により、健康食品を内服されている方を多く認めるが、健康食品でもしばしば副作用が報告されている。原因不明の病態が存在する場合、こういった健康食品の内服状況にも注意を喚起する必要があることを痛感した。また、今回のように急速に出血傾向をきたしうる場合があることを考えると、可能なかぎりカテーテル挿入当日の出血傾向確認が望ましいと考えられ、反省を含め報告する。

結 語

キチン-キトサン製剤が原因と考えられた慢性透析患者でのVit K 欠乏症の1例を経験した。

なお、本症例の要旨は第50回日本透析医学会学術集会（横浜，2005年6月）において発表した。

文献

- 1) George R. Aronoff, Michel E. Brier : Prescribing

- Drugs on Renal Diseases. Brenner and Rector's The Kidney Seventh Edition, p 2849-2870, SANDERS, Philadelphia, 2004
- 2) 田中一郎, 嶋 緑倫: 免疫機序による血栓止血異常最近の進歩 後天性血友病本邦における実態と抗第Ⅷ因子自己抗体の免疫生化学的特性. 臨床血液 46: 91-98, 2005
 - 3) 櫻井嘉彦, 嶋 緑倫: 血液検査 凝固・線溶検査 血液凝固第Ⅷ, 第Ⅸ因子・第Ⅷ, 第Ⅸ因子インヒビター. Modern Physician 24: 638-639, 2004
 - 4) Livio M, Benigni A, Vigano G, Remuzzi G: Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. Lancet 22: 414-416, 1986
 - 5) Møllerup MT, Bruun NE, Nielsen JD: Increased bleeding tendency induced by betalactam antibiotics. Ugeskr Laeger 167: 2790-2791, 2005
 - 6) Inoue Y, Nakagawa Y, Swanobori M, Suzuki K, Enomoto H: Combination chemotherapy (CVP) in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Rinsho Ketsueki 39: 193-197, 1998
 - 7) Canoso RT, Hutton RA, Deykin D: A chlorpromazine-induced inhibitor of blood coagulation. Am J Hematol 2: 183-191, 1977
 - 8) Israeli A, Matzner Y, Or R, Raz I: Glibenclamide causing thrombocytopenia and bleeding tendency. Klin Wochenschr 66: 223-224, 1988
 - 9) Shinmyozu K, Okadome T, Maruyama Y, Maruyama I, Osame M, Tara M: Occurrence of subdural hematoma closely associated with danazol administration in a patient with refractory ITP. Rinsho Ketsueki 31: 674-675, 1990
 - 10) Vahouny GV, Satchithanandam S, Cassidy MM, Lightfoot FB, Furda I: Comparative effects of chitosan and cholestyramine on lymphatic absorption of lipids in the rat. Am J Clin Nutr 38: 178-284, 1983
 - 11) Deuchi K, Kanauchi O, Imasato Y, Kobayashi E: Decreasing effect of chitosan and apparent fat digestibility by rats fed on a high-fat diet. Biosci Biotechnol Biochem 58: 1613-1616, 1994
 - 12) Sugano M, Fujikawa T, Hiratsuji Y, Hasegawa Y: Hypocholesterolemic effects chitosan in cholesterol-fed rats. Nutr Rept Int 18: 531-537, 1987
 - 13) Nagyvary JJ, Falk JD, Hill ML, Schmidt ML, Wilkins AK, Bradbury EL: Hypolipidemic activity of chitosan and other poly-saccharides in rats. Nutr Rept Int 20: 677-684, 1979
 - 14) Sugano M, Watanabe S, Kishi A, Izume M, Ohtakara A: Hypocholesterolemic action of chitosans with different viscosity in rats. Lipids Mar 23: 187-191, 1988
 - 15) Fukuda W, Kimura K, Ayaki Y: Effect of chitosan feeding on intestinal bile acid metabolism in rats. Lipids 26: 395-399, 1991