大動脈瘤によるChronic DICを呈した高齢腎不全患者の2例ーへパリン持続皮下注射療法の有効性も含めて

栗原 功*1 山口裕二*2 相馬 淳*3 佐藤 博伊藤貞嘉 斉藤喬雄*4

Two aged patients with chronic renal failure and chronic disseminated intravascular coagulation secondary to aortic aneurysms: effect of continuous subcutaneous heparin infusion therapy

Isao KURIHARA*¹, Yuji YAMAGUCHI*², Jun SOMA*³, Hiroshi SATO, Sadayoshi ITO, and Takao SAITO*⁴

*1 Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital, *2 Department of Internal Medicine,
Sendai Red Cross Hospital, *3 Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine,
*4 Division of Blood Purification, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan

We describe here two cases of chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) secondary to aortic aneurysms. The patients were 78- and 84-year-old males, who visited our hospital to receive hemodialysis therapy for chronic renal failure probably due to nephrosclerosis. They had mild bleeding tendency and thrombocytopenia ($<10\times10^4/\mu l$). Coagulation test revealed the findings of chronic DIC in both patients, and computed tomography showed abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysms with mural thrombi, respectively. In one patient, subcutaneous hemorrhage after vascular access surgery had continued for a month. However, the hemorrhage and swelling of the limb disappeared after continuous subcutaneous heparin infusion (CSHI) therapy in a daily dose of $10,000\sim14,000$ unit.

These findings suggest that chronic DIC secondary to aortic aneurysm should be considered when bleeding tendency and thrombocytopenia are observed in aged patients, and that CSHI is the choice of therapy for the bleeding tendency of chronic DIC.

Jpn J Nephrol 2000; 42:603-607.

Key words: chronic DIC, aortic aneurysm, hemodialysis, continuous subcutaneous heparin infusion therapy (CSHI)

緒言

近年,透析患者の高齢化に伴い大動脈瘤合併例の報告も多くなっている^{1~3)}。本症の治療の原則は手術であり,手術手技,周術期管理の向上などにより手術適応が拡大されてきた^{1,4)}。しかし,現実には多くの透析患者は手術対象からはずれるものと考えられる。

一方、動脈瘤での持続的な血栓形成の結果、大動脈瘤の

症例において慢性播種性血管内凝固症候群(chronic disseminated intravascular coagulation: chronic DIC)を合併 することが知られている $^{5\sim8}$ 。通常の DIC 同様, $^{\sim}$ パリン が有効とされるが 5,6 , $^{\sim}$ パリン持続静注療法は患者の負担が大きく実施は困難であり,また,間欠的皮下注射療法では抗凝固活性の不安定性が問題となる。

今回われわれは、大動脈瘤に合併した chronic DIC の高齢腎不全患者 2 症例を経験し、うち 1 例ではシャント手術

後の出血に対しヘパリン持続皮下注射(continuous subcutaneous heparin infusion: CSHI)療法が奏効したので報告する。

症 例

症例 1:78 歳,男性

家族歴:特記すべきことなし

既往歴・現病歴: 1977年より高血圧、狭心症、多発性脳梗塞、胃潰瘍として近医にて加療されていた。血清クレアチニン(S-Cr)が4 mg/dlと上昇したため、慢性腎不全として 1999年1月、前医に紹介された。肺炎、心不全を発症し、腎不全も急性増悪したため、同年2月より血液透析に導入された。長期間の臥床のため一時ほぼ寝たきり状態となったが、リハビリテーションの結果数mの歩行が可能となり、同年9月、維持透析を目的に当科に紹介された。

現 症:身長 155 cm, 体重 45 kg, 血圧 110/60 mmHg, 脈拍 76/分,整。顔貌は蒼白様。眼瞼結膜に軽度貧血あり。胸部に理学的異常所見なし。肝,脾,腎は触知されないが,臍部に鶏卵大の拍動性腫瘤が触知された。顔面,下腿浮腫なし。左前腕シャント部近位側が腫脹し,シャント周囲に紫斑が目立った。

経 過:前医では1回3時間×週2回の血液透析を施行していたが、血中尿素窒素(BUN)、S-Cr低値のため同年10月から1回4時間×週1回へと変更し継続した。この際、1.0 m²のI型ダイアライザー、抗凝固薬として低分子へパリンを使用した。透析後の止血時間が約15分程度と延長、また、帰宅後に穿刺部の再出血がみられるなど、軽度の出血傾向が認められた。血小板が5~10×10⁴/μlと常に低値であることからchronic DICが疑われ、腹部CTを施行したところ、腎動脈下に長径約5cmの壁在血栓を伴う腹部大動脈瘤が認められ、凝固検査でもDICに一致する所見が得られたため(Table)、本症例における出血傾向は腹部大動脈瘤によるchronic DICによるものと診断した。しかし、その後自然にシャント肢の腫脹も軽減し、出血傾向も著しいものではないため経過観察中である。

症例 2:84 歳, 男性

家族歴:母35歳時,出産後腎臓病で死亡

既往歴:14歳時肺結核,16歳時脊椎カリエス

50歳頃より高血圧を指摘され治療が開始された(腎疾患については不明)。70歳頃、胸腹部大動脈瘤を指摘された。

Table. Laboratory findings of two cases

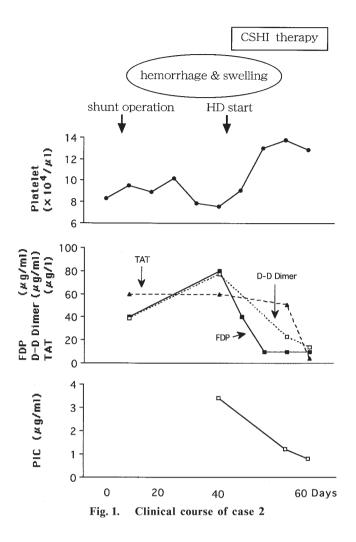
		Case I	Case 2
Peripheral blood			
WBC	$(/\mu l)$	4,300	3,200
Eosinophilic leukocyte	(%)	3.9	8.0
RBC	$(imes$ IO $^4/\mu l)$	304	235
Hb	(g/dl)	10.0	7.7
Ht	(%)	30.5	22.3
Plt	$(imes$ IO $^4/\mu l)$	6.7	8.3
Coagulation study			
Bleeding time	(Min)	n. d.	4.5
PT	(%)	51	70
APTT	(Sec)	46.8	33.2
Fibrinogen	(mg/dl)	134	275
FDP	$(\mu g/ml)$	40	40
Antithrombin III	(%)	101	109
D-D dimer	$(\mu g/ml)$	14.98	39.16
TAT	$(\mu g/l)$	>60	>60
PIC	$(\mu g/ml)$	0.8	3.4
Blood chemistry			
BUN	(mg/dl)	39.9	64.6
S-Cr	(mg/dl)	4.0	8.7
UA	(mg/dl)	8.0	7.8
Na	(mEq/l)	143	137
K	(mEq/l)	4.1	3.5
CI	(mEq/l)	108	103
TC	(mg/d l)	142	127
TG	(mg/dl)	120	61
T. Bil	(mg/dl)	0.6	0.5
GOT	(IU/l)	9	11
GPT	(IU/l)	5	9
ALP	(IU/l)	222	266
LDH	(IU/l)	334	363
γ -GTP	(IU/l)	11	23
ChE	(IU/l)	248	159
HBsAg		(-)	(-)
HCV-Ab		(-)	(-)
CRP	(mg/d l)	0.6	0.5

n. d.: not done

1997 年 9 月には S-Cr は 1.2 mg/dl であったが、1998 年 2 月 1.8 mg/dl、1999 年 1 月 2.8 mg/dl、同年 7 月 4.2 mg/dlと徐々に腎機能は低下した。

現病歴: 1999 年 9 月,全身倦怠感,食思不振が増悪したため前医に紹介され入院した。BUN 153 mg/dl, S-Cr 8.4 mg/dl であった。保存的に治療されたが透析治療が必要と考えられ、同年 11 月 4 日当科に紹介入院した。なお、前医で施行された心臓超音波検査では大動脈弁閉鎖不全および大動脈弁狭窄を、胸・腹部 CT にて壁在血栓を伴う最大径 10 cm の胸腹部大動脈瘤を指摘された。血液検査では

栗原 功 他 5 名 605



BUN 66 mg/dl, S-Cr 8.9 mg/dl と末期腎不全状態であり、また、腎性貧血(ヘマトクリット値 24%)、6~8×10 $^4/\mu l$ 程度の血小板減少が認められた。

現 症:身長168 cm, 体重56 kg, 血圧130/90 mmHg, 脈拍71/分, 絶対性不整脈(心房細動), 軽度顔面浮腫あり。眼瞼結膜に軽度貧血あり。胸部では第2 肋間胸骨右縁に拡張期雑音が聴取された。肝, 脾, 腎は触知されないが, 臍部に手拳大の拍動性腫瘤が触知された。下腿浮腫あり。紫斑はなし。

入院後経過(Fig. 1): 当院にて胸部 X 線写真,胸・腹部 CT を再検したが,上行大動脈から腸骨動脈に至る大動脈瘤は最大径 12 cm と拡大していた(Fig. 2)。しかし,本症の手術は侵襲が大きく困難と判断した。

入院第6病日左前腕に内シャントを造設したが、術後皮下血腫、著明な上肢の腫脹が認められた。縫合不全の状態となり、第39病日開創しシャント部の状態を観察したところ、吻合部直上に陳旧性の凝血塊が認められ、術中も毛

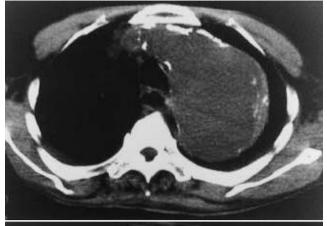




Fig. 2. Thoracic and abdominal CT scan of case 2 CT scan comfirms the presence of 12 cm diameter(max) aneurysm expanding from ascending thoracic aorta to bilateral common iliac arteries.

細管出血がみられた。ドレーン挿入後創部は閉鎖された が、ドレーンからの出血が持続するため、凝固検査と合わ せて大動脈瘤による chronic DIC と診断し, 第42 病日よ り CSHI 療法を開始した。具体的には、インスリン持続皮 下注射(continuous subcutaneous insulin infusion: CSII)療 法用のシリンジポンプを用い、投与量を少なくかつ交換の 間隔を延長させるため、高用量へパリン(20,000単位/0.8 ml)を腹壁に持続的に皮下注射した。この際, APTT, FDP, 血小板数の改善を指標にヘパリン量の調節を行っ た。また、BUN 79.3 mg/dl, S-Cr 11.8 mg/dl と上昇し、 食思不振,全身倦怠が増悪したため,シャント肢の腫脹, 出血は持続していたもののシャントへの穿刺は可能と考 え, 第41 病日より血液透析に導入した。1.0 m² の I 型ダ イアライザー, 抗凝固薬として低分子へパリンを使用し, 1回3時間×週3回の透析を行った。CSHI療法のヘパリ ン量を 10,000 単位/日から 12,000 単位/日へ増量したとこ ろ、明らかにドレーンからの出血量は減少し、14,000単 位/日にて止血したためドレーンを抜去した。同量を維持量としたところ、前腕の腫脹も明らかに軽減し、出血凝固検査も改善した。しかし、CSHI継続のまま退院への準備をしていた第65病日、腹部大動脈瘤破裂のため死亡した。

考 案

今回の2症例はDICの診断基準にあてはめると症例1では10点、症例2では7点とDICの確診例である。また、重要な補助的検査であるD-Dダイマー、トロンビン-アンチトロンビンIII複合体(TAT)、プラスミン $-\alpha_2$ -プラスミンインヒビター複合体(PIC)はいずれも高値であり、この点からもDICに一致するものと考えられた 9,10 。感染症、肝疾患は否定され、悪性腫瘍については症例2でも剖検されておらず、全身検索は十分とはいえないが、臨床的には大動脈瘤がDICの原因と考えられた。

両症例とも、すでに慢性腎不全の状態で腎臓専門医に紹介されており、腎生検も施行されていないが、両症例とも尿所見は比較的軽微であることから、原疾患は活動性腎炎やネフローゼ症候群というより腎硬化症と考えられた。ただし、経過の判明している症例2では腎障害の進行は比較的急速であり、コレステリン塞栓症や大動脈瘤による虚血性腎障害の影響も疑われたが、十分な検索は行えなかった。しかし、最近の透析患者の高齢化、糖尿病症例の増加を考慮すると、今後、大動脈瘤合併例の増加が懸念される。

Kasabach-Merritt 症候群などの巨大血管腫や大動脈瘤において、血管腫または動脈瘤局所における持続的な凝固因子や血小板消費の結果、chronic DIC を合併することが知られている⁵⁻⁸。アイソトープを用いた最近の研究では、動脈瘤局所において血小板が消費されていることが直接証明されている^{11,12}。しかし、大動脈瘤症例にて臨床的に顕在性の DIC と診断される頻度は、巨大血管腫の約 25 %に比較して 5 %以下と稀であると報告されている⁶⁷。

大動脈瘤に伴う chronic DIC においては、通常、全身性の出血症状に乏しく、経過も月ないし年の単位で緩徐に進行し、ある程度のところで病勢が安定するとされる^{6,7)}。 実際、われわれが経験した 2 例においても、症例 2 では内シャント造設後の出血症状により気づいたが、それ以前に出血傾向のエピソードはなく、また、症例 1 についても穿刺後止血しにくい程度であった。ただし、両症例とも内シャント造設後に、毛細管出血が原因と考えられるシャント肢の腫脹が認められた点で共通しており、本症を疑う一 助となるものと考えられた。

血液透析患者においては、骨髄での巨核球産生低下に加え血小板の機械的な破壊、透析膜への固着など、体外循環、透析回路の影響などによりしばしば血小板減少症が認められる^{13~15)}。このため chronic DIC は見過ごされやすいと考えられるが、血小板減少を呈した高齢透析患者においては本症の可能性を考慮すべきであろう。

Chronic DIC による出血傾向に対して、ヘパリン持続静注療法がヘパリン投与の標準療法である5.0。ただし、血液透析患者では片側に内シャントが造設されているため、もう一方の上肢に持続的に点滴静注することは困難であり、中心静脈へのルートを確保せざるをえない。しかし、これは日常生活の自立している患者にとっては大変な負担となる。一方、間欠的皮下注射療法は点滴静注に比較して簡便であるが、ヘパリンの血中濃度を一定に維持することは困難であり、明らかな出血傾向を呈する患者には不向きであると考えられる。これらの理由から、症例2に対して CSHI 療法が選択されたが、出血傾向はコントロールされ凝固検査でも著明に改善した。また、CSHI を継続しながらの外泊も可能であり、懸念された穿刺部局所の疼痛、皮下出血も認められず、患者の負担も軽度と考えられた。

これまで CSHI 療法については、Kuboki ら、西岡らが糖尿病性腎症において蛋白尿減少効果があることを報告している^{16,17)}。また、われわれも腎生検上 fibrin/fibrinogen析出が認められる多数の活動性腎炎症例において、副腎皮質ステロイド薬との併用による CSHI 療法の腎機能保持、蛋白尿減少効果を経験しており、腎疾患領域においては有効と考えられる。侵襲が軽度であることから、DIC などの血液疾患に対しても適応を考慮したうえで試みてよいと考えられる。

ただし、症例 2 は最終的に死の転帰をとっており、今回の CSHI 療法が血液透析施行時のヘパリンと相まって動脈瘤破裂との関連がないか、なお検討すべき課題といえる。しかし、根治的治療を行うことが困難である末期癌、巨大血管腫、大動脈瘤などの症例において chronic DIC による出血傾向を呈した場合、CSHI 療法は、患者の負担が軽いうえ簡単な手技にて容易に出血をコントロールできることから、考慮すべき方法と考えられた。

結 語

1) 高齢の男性慢性腎不全患者において、大動脈瘤に合

併した chronic DIC の 2 症例を経験した。

2) うち 1 例では、出血のコントロールに持続へパリン 皮下注射(CSHI)療法が奏効した。

謝辞

貴重な症例をご紹介いただきました光ヶ丘スペルマン病院院長高 橋 寛先生,仙台社会保険病院腎センター鈴木一之先生,診療に際 しご協力,ご助言いただきました当院外科武田 裕先生,井口淳子 先生に深謝いたします。

文 献

- Komori K, Kuma S, Eguchi J, Okazaki J, Kawasaki K, Onohara T, Yamamura S, Itoh H, Sugimachi K. Surgical strategy of abdominal aortic aneurysm with preoperative renal failure. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 105-8.
- 2. Sugawara Y, Sato M, Miyata T, Deguchi J, Kimura H, Namba T, Furuya T, Shirakawa M, Makuuchi M. Surgical results of abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal dysfunction. Jpn Circ J 1997.; 61: 762-6.
- 3. Toh Y, Yano K, Takesue F, Korenaga D, Maekawa S, Muto Y, Ikeda T, Sugimachi K. Abdominal surgery for patients on maintenance hemodialysis. Surg Today 1998; 28: 268-72.
- 4. Schepens M, Vermeulen F. Influence of the use of a bypass on the results of thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Acta Chir Belg 1998; 98: 207-11.
- 5. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341: 586-92.
- Aboulafía DM, Aboulafía ED. Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. Ann Vasc Surg 1996; 10: 396-405.
- Kazmers A, Jacobs L, Perkins A, Lindenauer SM, Bates E. Abdominal aortic aneurysm repair in Veterans Affairs medical centers. J Vasc Surg 1996; 23: 191-200.

- 8. Siebert WT, Natelson EA. Chronic consumption coagulopathy accompanying abdominal aortic aneurysm. Arch Surg 1976; 111: 539-41.
- 9. Deguchi K, Izumi K, Noguchi M, Yuwasaki E, Suzuki H, Mori Y, Deguchi A, Ohkubo I, Tsuda M, Wada H, Murashima S, Shirakawa S. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. Acta Haematol Jpn 1989; 52: 140-6.
- 10. 高橋芳右. 凝固線溶因子・阻止因子複合体. 高久史麿ほか編. Annual Review 血液 1991. 東京:中外医学社, 1991: 198-208.
- 11. Sakakibara Y, Takeda T, Hori M, Mitsui T, Ijima H. Disseminated intravascular coagulation in aortic aneurysms: assessment of consumption site using labeled-platelet scintigraphy. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 162-5.
- 12. Kanda T, Kaneko K, Yamauchi Y, Kanazawa N, Sasaki T, Takeuchi H. Indium 111-labeled platelets accumulation over abdominal aortic graft with chronic disseminated intravascular coagulation: a case history. Angiology 1993; 44: 420-4.
- 13. 岩本祐介,安藤 稔,土谷 健,二瓶 宏. 透析患者の血 小板減少症の解析. 日腎会誌 1999;41:712-8.
- 14. Himmelfarb J, Holbrook D, McMonagle E, Ault K. Increased reticulated platelets in dialysis patients. Kidney Int 1997; 51: 834-9.
- 15. Gafter U, Bessler H, Malachi T, Zevin D, Djaldetti M, Levi J. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. Nephron 1987; 45: 207-10.
- 16. Kuboki K, Tada H, Shin K, Oshima Y, Isogai S. Relationship between urinary excretion of fibronectin degradation products and proteinuria in diabetic patients, and their suppression after continuous subcutaneous heparin infusion. Diabetes Res Clin Pract 1993; 21:61-6.
- 17. 西岡可奈,秋保直樹,国分 勝,高橋正樹,山陰 敬,遠藤文朗,杉山正春,遠藤一靖,古川洋太郎,鈴木彦之. へパリン持続皮下注後,全身浮腫の著明な改善をみた糖尿病性腎症の1例,日内会誌1997;86:678-80.