

血液透析導入時にみられた偽性肺塞栓症を伴う ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の1例

渡會梨紗子 青山東五 鎌田真理子 宮澤昌子
小川みゆき 翁千香子 村野順也 田中圭
青山雅則 中野素子 佐野隆 鎌田貢壽

Heparin-induced thrombocytopenia with pseudo-pulmonary embolism in a patient
who was newly introduced to hemodialysis treatment

Risako WATARAI, Togo AOYAMA, Mariko KAMATA, Masako MIYAZAWA, Miyuki OGAWA, Chikako OKINA,
Junya MURANO, Kei TANAKA, Masanori AOYAMA, Motoko NAKANO, Takashi SANNO, and Kouju KAMATA

Department of Nephrology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

要 旨

近年、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) の報告は増加している。一方、HIT に伴う偽性肺塞栓症 (pseudo-pulmonary embolism : PPE) の報告は少数にとどまっている。透析中に起こる呼吸不全の原因として HIT に伴う PPE は重要な疾患と考える。

症例は、糖尿病性腎症の67歳男性。尿毒症症状と心不全を合併して入院となった。入院後、低分子ヘパリンを使用した血液透析を開始した。透析開始から11日後、5回目の血液透析開始から30分後に突然呼吸困難を訴え、低酸素血症を発症した。発症後、直ちに血液透析を中止した。酸素投与により症状および低酸素血症は急速に改善した。血小板数は、透析開始時の $220 \times 10^9/L$ から透析終了時には $80 \times 10^9/L$ まで低下した。翌日実施した血液透析で血液透析回路に凝血が見られ、HIT を疑った。次の血液透析から抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更した。その後、抗 PF4/ヘパリン抗体の陽性が判明した。心電図、胸部 X 線写真、心臓超音波検査、肺血流シンチグラフィでは特異的な所見を認めなかった。これまでの臨床経過と検査所見より HIT に伴う PPE と診断した。

HIT に伴う PPE は、急性呼吸不全を呈し、ヘパリンを使用した血液透析開始から7~10日後に、透析開始から30~60分以内に発症するとされている。PPE は、急性呼吸不全に加えて、ダイアライザあるいは血液回路の凝血所見、血小板数の50%以上の低下により診断する。PPE を早期診断し速やかにヘパリンを中止すれば、予後は比較的良好である。

Pseudo-pulmonary embolism (PPE) superimposed on heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an important complication in patients undergoing hemodialysis (HD) treatment. We report the clinical profile of an HD patient with acute respiratory distress induced by PPE and HIT. A 67-year-old man with diabetic nephropathy and end-stage renal failure developed congestive heart failure. He was admitted to Kitasato University Hospital. He was introduced to HD treatment using low-molecular-weight heparin as an anticoagulant for an HD session on day 1 of admission. On day 11 after admission, he suddenly developed respiratory distress and hypoxia at 30 min after the start of the fifth HD session. The HD session was immediately discontinued, and oxygen inhalation improved his complaints and hypoxia. The platelet count decreased from $220 \times 10^9/L$ at the start of the HD session to $80 \times 10^9/L$ at the end of the HD session. We suspected HIT when blood clotting occurred in his hemodialyzer and blood cir-

cuit for HD during the HD session on day 12. Chest X-ray, electrocardiogram, echocardiography, and pulmonary microcirculation scintigraphy were normal. Serum analysis was positive for heparin-platelet factor 4 (PF4) antibody. We then diagnosed him with PPE superimposed on HIT. After the anticoagulant agent for HD was changed from low-molecular-weight heparin to nafamostat mesilate, his clinical symptoms and thrombocytopenia disappeared. PPE superimposed on HIT appeared approximately 7~10 days after the initial use of heparin for the HD session. PPE also led to acute respiratory distress, blood coagulation in the hemodialyzer and blood circuit for HD, as well as thrombocytopenia with less than a 50% decrease in platelet counts. The prognosis of PEE and HIT is good after discontinuing the use of heparin.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 1248-1252.

Key words : pseudo-pulmonary embolism, heparin-induced thrombocytopenia, hemodialysis treatment, acute respiratory distress

緒 言

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) は、①ヘパリン (未分画, 低分子画を問わない) 投与中に発症する, ②ヘパリン投与で血小板数が急激に減少する, ③ヘパリン投与の中止で血小板数が急速に回復する, ④しばしば, 動静脈血栓・塞栓を合併する (上下肢動静脈血栓症, 肺塞栓, 心筋梗塞, 脳血管障害など) などの特徴¹⁾を持ち, ヘパリン投与患者の 3~5% に, 血液透析導入患者の 3.9% にみられると報告されている²⁾。HIT は 2 つの型に分けられる³⁾。I 型は, non-immune HIT と呼ばれ, ヘパリンの血小板への直接刺激により, ヘパリン使用開始から 2~3 日後に血小板減少が出現する。血小板の減少割合は 10~20% にとどまり, 重篤な血栓症を合併することがなく, ヘパリン投与を継続することが可能である。II 型は immune HIT と呼ばれ, ヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する抗体が産生され, この抗体が血小板や血管内皮を活性化し, トロンビン産生過剰を引き起こす。II 型 HIT は 30~80% に血栓症を合併することが知られており, 血栓症を合併した場合の死亡率は 28.3% と報告されている⁴⁾。

HIT の動静脈血栓, 塞栓症は, 肺梗塞, 心筋梗塞, 脳血管障害などを引き起こすが, 一方, 肺血管内に明らかな血栓が認められない偽性肺塞栓症 (pseudo-pulmonary embolism : PPE) といわれる病態を引き起こすことも報告されている。PPE は, 報告例が少ないものの, 血液透析患者に合併する呼吸不全の原因として重要である。本稿では, 血液透析開始 30 分後に急激な低酸素血症, 呼吸困難, 血小板減少症をきたし, II 型 HIT による PPE と診断した症例を報告する。

症 例

患 者 : 67 歳, 男性

主 訴 : 浮腫

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 50 歳時に 2 型糖尿病と診断された。60 歳時に糖尿病性網膜症, 糖尿病性腎症と診断された。そのとき, すでに血清尿素窒素値 (UN) 24.5 mg/dL, 血清クレアチニン値 (Cr) 3.3mg/dL であった。インスリン療法と食事療法を開始したが, 腎機能は徐々に悪化した。入院 2 カ月前より下腿浮腫が出現, 増悪したため受診。血清 UN 値 105 mg/dL, 血清 Cr 値 19.5 mg/dL と腎機能が悪化し, 胸部 X 線写真で心拡大, 胸水貯留を認めたため入院となった。ヘパリン, 低分子ヘパリンの投与歴は不明であった。

入院時現症 : 身長 161cm, 体重 71.8kg, 脈拍 115/分・整, 血圧 205/97mmHg, 体温 37.3°C, 酸素飽和度 98%, 意識は清明。眼瞼結膜に貧血を認めた。心雑音, 肺雑音聴取せず。腹部は平坦, 軟で, 肝, 腎, 脾を触知しない。両下肢前脛骨部に浮腫を認めた。神経学的所見に異常はない。

入院時検査所見 (Table) : 血清 Cr 値 19.5mg/dL, 血清 UN 値 105mg/dL の高度腎機能障害および高窒素血症を認めた。また, 尿蛋白 11.4g/日, 血清アルブミン値 2.2g/dL のネフローゼ症候群を合併していた。末梢血では Hb 値 6.5g/dL の正球性正色素性貧血がみられ腎性貧血と考えた。血小板数は $284 \times 10^9/L$ と正常範囲にあった。凝固系では, APTT, PT は正常範囲にあったが, D-ダイマー, フィブリン体分解産物 (FDF), フィブリノゲンは高値を示し, ATIII は正常範囲にとどまった。また, 重度の代謝性アシドーシスがみられたが, 低酸素血症はみられなかった。補正 Ca 値 9.7mg/dL, リン値 3.1mg/dL は正常範囲を示した。

入院後経過 (Fig.) : 尿毒症と診断し血液透析用カテーテ

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood cell count		Blood chemistry	
pH	6.5	WBC	7,300/ μ L	TP	4.7 g/dL
S.G.	1.01	RBC	237 $\times 10^4$ / μ L	Alb	2.2 g/dL
Protein	4+	Hb	6.4 g/dL	AST	12 IU/L
	11.4g/day	Hct	19 %	ALT	15 IU/L
Glucose	2+	Plt	284 $\times 10^9$ /L	LDH	362 IU/L
Occult blood	2+			ALP	356 IU/L
RBC	5 ~ 9/HPF	Coagulation		CK	1,209 IU/L
WBC	1 ~ 4/HPF	APTT	39.3 sec	TG	153 mg/dL
		PT	11.3 sec	T-cho	312 mg/dL
Blood gas analysis (room air)		D-dimmer	18.7 μ g/mL	UA	6.5 mg/dL
pH	7.23	FDP	21.5 μ g/mL	UN	105 mg/dL
PCO ₂	25.1 torr	Fibrinogen	633 mg/dL	Cr	19.5 mg/dL
PO ₂	99.4 torr	ATIII	86 %	Na	138 mEq/L
HCO ₃	10.3 mmol/L			K	5.3 mEq/L
SPO ₂	98%			Cl	110 mEq/L
				Ca	7.9 mg/dL
				IP	3.1 mg/dL
				HbA1c	4.5 %
				CRP	0.28 mg/dL

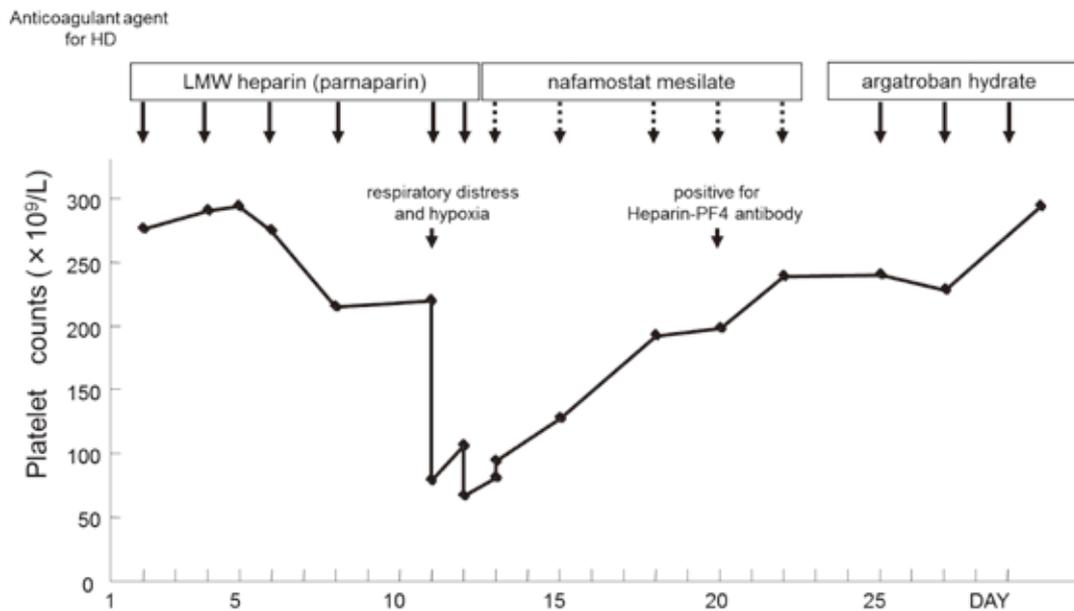


Fig. Clinical course of platelets and anticoagulant agents for the hemodialysis session

LMW heparin : low-molecular-weight heparin, PF4 antibody : anti-platelet factor 4 antibody

ルを挿入して、入院第1病日に緊急血液透析を行った。抗凝固薬は、低分子ヘパリン (parnaparin sodium) 3,500 単位を透析開始時に回路内に投与した。ダイアライザは AMPC-10 (セルロース膜) を使用した。初回透析では、回路内に凝血や残血を認めなかった。透析用カテーテル内の血栓予防のためにカテーテル内にヘパリンナトリウム注射液 (2,000 単

位) を充填した。これ以外には、低分子ヘパリン、ヘパリンナトリウム注射液を使用することはなかった。

第11病日、5回目の血液透析開始30分後に、突然呼吸困難が出現し、酸素飽和度が70%まで急速に低下した。聴診上は、心臓および肺臓に異常音を認めなかった。酸素投与量を5L/分にしたところ、酸素飽和度は90%以上に速や

かに上昇した。この間、血圧は一過性に 136/66mmHg から 104/67mmHg まで低下した。意識は保たれていたが、透析を直ちに中止した。この日の透析用抗凝固薬は、低分子ヘパリン(3,500 単位)を用いた。血小板数は透析前に $220 \times 10^9/L$ 、透析直後には $80 \times 10^9/L$ に低下した。FDP、D-ダイマーは変化せず、透析直後それぞれ $21.58 \mu\text{g/mL}$ 、 $18.43 \mu\text{g/mL}$ だった。胸部 X 線写真に異常を認めなかった。透析終了 6 時間後には酸素投与が不要となった。翌日、透析条件を変更せず 6 回目の血液透析を施行した。透析開始直後から再び酸素飽和度が 88% まで低下した。酸素投与を行いながら血液透析を 4 時間施行した。血液透析直後から透析回路内に凝血所見を認め、透析後の血小板数は $68 \times 10^9/L$ まで低下した。透析回路内の凝血所見と血小板減少症から HIT を疑った。一方、低酸素血症の原因として肺血栓塞栓症を疑い、肺血流シンチグラフィを施行したが肺血流障害を認めず、心電図、経胸壁心臓超音波検査、胸部 X 線写真でも有意な変化は認められなかった。7 回目の血液透析から抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更した。透析内カテーテル血栓予防にはヘパリンを使用せず、生理食塩水のみを充填した。血液透析時の抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更した後は、透析中の呼吸困難、低酸素血症は消失した。透析回路内の凝血所見も消失した。血小板数は、低分子ヘパリン投与中止 8 日後に、 $207 \times 10^9/L$ まで上昇した。

7 回目の血液透析開始時の血液中から抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体が検出され、第 20 病日に判明し、HIT の確定診断を得た。また、透析中に合併した呼吸不全は、HIT による PPE と診断した。HIT の確定診断後に血液透析に使用する抗凝固薬をアルガトロバンに変更した。一方、第 21 病日に血液透析用カテーテル内部に血栓を認め、血栓予防目的にてアルガトロバン ($0.2 \mu\text{g/kg/日}$) の持続投与を開始した。第 22 病日の FDP は $9.97 \mu\text{g/mL}$ に、D-ダイマーは $8.27 \mu\text{g/mL}$ に低下した。第 36 病日に内シャント造設術を左前腕に施行したが、シャント血流障害は起こらなかった。内頸静脈に挿入したカテーテル周囲に付着していた血栓症に対して、第 47 病日からワルファリンの併用投与を開始した。第 50 病日にワルファリンの効果が十分なレベルに到達したので、アルガトロバンの持続投与を中止し、血液透析時のみアルガトロバンを使用することとした。以後、順調に経過して第 66 病日に維持透析施設に転院した。

考 察

透析中に起こる呼吸不全の原因として、空気塞栓、カテーテルに付着した血栓を原因とする肺塞栓症、透析膜過敏症、血漿や蛋白製剤投与で生じる生体過敏症による気道攣縮、心原性もしくは非心原性の肺実質病変、さらには心筋梗塞、不整脈、弁膜症、心タンポナーゼなどの心臓病変が鑑別診断にあげられる⁵⁾。本例では、透析膜の変更はなく、血漿製剤の投与もしていなかった。心電図、経胸壁心臓超音波検査、胸部 X 線写真に異常を認めなかったが、発症様式から肺塞栓症に類似する病態が疑われた。

維持血液透析患者に発症する肺塞栓症は、非透析患者の 2.34 倍と報告されている。透析患者に特有な原因は、空気塞栓、バスキュラーアクセス、壁在血栓などがあげられる。ヘリカル造影 CT、MR angiography (MRA) など画像検査で肺動脈内に血栓を描出する。肺換気・血流シンチグラフィでは換気・血流ミスマッチを認める。一方、HIT に続発する肺血栓症では、典型的な換気・血流ミスマッチを認めない場合があり、PPE という疾患概念で捉えられている^{5,6)}。PPE という疾患概念は HIT に続発する場合以外にも、サルコイドーシスや転移性肺癌などによる腫瘍病変が主気管支を管外から圧迫したことから起こる肺塞栓症に類似した疾患^{7,8)}として報告されている。HIT に続発する PPE は、Hartman ら⁶⁾が以下のような特徴として報告した。1) 透析開始後 30 分以内に呼吸困難、低酸素血症、意識消失などの症状がみられるが、肺静脈に血栓症を認めない。2) 低分子ヘパリン (nadroparin) の投与で発症している。3) 血小板数は $150 \times 10^9/L$ 以下に低下し、前値より 50% 以上の低下がみられる。4) 低分子ヘパリン投与開始から平均 10 日 (8 ~ 10 日後) で症状が出現する。5) 血小板数は、低分子ヘパリンの投与中止から平均 6.5 日で前値に回復する。6) 肺毛細血管レベルでの血栓症が原因である。また、4 症例のうち 3 症例は、HIT 抗体消失から数週間後に低分子ヘパリンを再投与されたが、血小板数は維持され、HIT 抗体も検出されなかったと報告している。本例の臨床経過と発症時期、発症後経過は、この報告の 1) ~ 6) に一致していた。

Lo ら⁹⁾は、HIT の臨床的診断を 4 項目のスコア (4 T's スコアリング方式) で行うことを提唱した。このスコアリングに用いる 4 項目は、①血小板減少症、②血小板減少症の発症時期、③血栓症や続発症、④血小板減少症の他の原因で、それぞれ 3 段階で評価し、合計得点が 6 ~ 8 点で HIT の可能性が高いとした。自験例は 7 点となり、HIT の可能性が高いとされた。また Cuker ら¹⁰⁾は、新たに HIT Expert

Probability (HEP)スコアを提唱した。臨床症状、検査所見をスコア化し、HITの可能性を評価するものである。HEPスコアに用いる8項目は、①血小板減少の程度、②血小板減少の発症時期、③最低血小板数、④血栓症、⑤皮膚壊死、⑥急性反応、⑦出血、⑧血小板減少症の他の原因で、HEPスコア ≥ 5 点をHITと診断すると、感度0.86、特異度0.88になると報告している。自験例のHEPスコアは14点と高値でありHITの可能性がきわめて高いといえる。これらの結果から、本例をHITに伴うPPEと診断した。本例ではバスキュラーアクセスに付着した血栓が見られたが、この血栓が透析中の呼吸困難の発症に関与している可能性は低いと判断した。

これまで報告されているPPEの症例数は少なく、未分画ヘパリン使用例が2例、低分子ヘパリン使用例は本例を含めると5例であった^{5,6,11)}。本例に用いられた低分子ヘパリン(parnaparin sodium)によるPPE例は、これまでに報告はされていない。HITに伴うPPEにヘパリン投与が漫然と継続されると、呼吸不全が繰り返されるとともに血小板数がさらに低下して全身状態が悪化する。一方、ヘパリン投与の中止と抗凝固療法の変更は、病態を速やかに改善し、良好な予後を示すとされている。

結 語

ヘパリン開始から5～10日後の透析30分以内に発症する血小板減少症と呼吸困難、低酸素血症をみた場合は、HITによるPPEも呼吸不全の原因として考え、速やかな対応が必要である。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

1. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1449-1459.

2. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M, Saika S, Matsuo T. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 82-85.
3. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 95-96.
4. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR, Rustagi PK, Jang IK, Rifkin SD, Moran J, Hursting MJ, Kelton JG ; ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001 ; 103 : 1838-1843.
5. Popov D, Zarrabi MH, Foda H, Graber M. Pseudopulmonary embolism : acute respiratory distress in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 449-452.
6. Hartman V, Malbrain M, Daelemans R, Meersman P, Zachée P. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients : safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 104 : c143-148.
7. Chung S, Morgan L, Peters M. Sarcoidosis causing pseudo pulmonary embolism. *Intern Med J* 2009 ; 39 : 853-854
8. Salomon O, Leshem Y, Gluck I, Grossman E, Apter S, Konen E. Pseudo pulmonary embolism in cancer patients : a new clinical syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 ; 25 : 871-875.
9. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 759-765.
10. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Probert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB. The HIT Expert Probability (HEP) Score : a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 2642-2650.
11. 小藤田 篤, 加藤真紀, 秋元 哲, 高橋秀明, 伊藤千春, 武田真一, 安藤康宏, 武藤重明, 湯村和子, 草野英二. 偽性肺塞栓症によると思われた呼吸器症状が診断の契機となったヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の1例. *日透析医学会誌* 2009 ; 42 : 587-593.