

尿毒症性血小板機能低下症の1例

大関美緒子 福島達夫 荒川さやか 大関正仁
小坂義秀 小林伸哉 浪越為八 春名克祐
佐々木 環 柏原直樹

A case of uremic platelet dysfunction

Kawasaki Medical School, Department of Medicine, Division of Nephrology, Okayama, Japan

Mioko OHZEKI, Tatsuo FUKUSHIMA, Sayaka ARAKAWA, Masahito OZEKI, Yoshihide KOSAKA,
Shinya KOBAYASHI, Tamehachi NAMIKOSHI, Yoshisuke HARUNA, Tamaki SASAKI,
and Naoki KASHIHARA

The present case was a 59-year-old woman who underwent a right nephrectomy at 30 years of age, and in whom renal dysfunction occurred at 51 years of age. In November 199X, when her creatinine level reached 7 mg/dl, renal replacement therapy was recommended. She refused this therapy and began her own diet therapy, which consisted of taking only supplement beverage, but no food. Afterwards she became unable to do daily work, and entered our hospital in July of the next year.

On admission, her bleeding time was over 10 minutes, but coagulation function tests showed normal values. Platelet function tests showed that coagulation with the addition of ADP was mildly decreased and that coagulation with the addition of aggregation was severely decreased. These data and her bleeding tendency improved with hemodialysis. Therefore, a diagnosis of aggregation non-responsive uremic platelet dysfunction was made. On admission, we were not able to insert a catheter for hemodialysis because of her severe bleeding tendency. A platelet transfusion was made so that we could insert the catheter without severe bleeding. However, this hemostatic effect lapsed after about five to six hours. Six hours after insertion of the catheter, oozing from the orifice of the catheter was seen and a red blood transfusion was necessary. Three days after beginning hemodialysis, the bleeding tendency was no longer seen. Her platelet function and coagulation test results also improved.

We can make two conclusions regarding this case. The first is when the physician's medical strategy cannot be carried out due to uremic platelet dysfunction, a platelet transfusion can temporarily eliminate the bleeding tendency. The second is that the pathophysiology of uremic platelet dysfunction involves suppression of the primary step of platelet aggregation with collagen. Experience with the present case revealed the appropriate therapeutic strategy for the pathophysiology of uremic platelet dysfunction.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 834-838.

Key words : chronic renal failure, uremic platelet dysfunction, hemodialysis

緒 言

末期腎不全症例において透析不足の症例や透析導入期の症例で、尿毒素による出血性素因が原因となり出血性合併症を併発することはよく知られている¹⁾。維持透析中の慢性腎不全症例の出血素因の原因は二つに大別される。一つ

は透析療法の際に必要な抗凝固剤の使用、もう一つは尿毒素自体による血小板機能障害である。前者はメシル酸ナファモスタットや低分子ヘパリンなどにより克服される。後者に対しては透析療法を行い、尿毒素を除去するのが最も有効な方法である^{2,3)}。尿毒素による血小板機能異常症については、透析療法が普及する以前に多くの基礎的研究

がなされている。しかしながら、透析療法が普遍化した現在においては尿毒性出血症に遭遇する機会は減少している。

今回われわれは、透析導入期に著明な出血症状を併しその治療に難渋した症例を経験し、導入期の重大な合併症であることを再認識した。本症例に関し得られた知見に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：59歳，女性

主 訴：日常生活困難

既往歴：30歳時に腎結石で右腎摘出術。57歳時に腹膜炎にて開腹術ならびに人工肛門造設術を受けている。

家族歴：特記事項なし

現病歴：51歳時に腎機能低下を指摘され、慢性腎不全の診断で当科外来通院中であった。その後徐々に腎機能悪化し、7年後の199X年11月に血清クレアチニン値が7 mg/dlを超えたため維持透析導入を勧められていた。しかし、その後外来通院することなく、自宅で独自の清涼飲料水のみ摂取による食事療法を行っていた。固形物を摂取することはなくスポーツ飲料や炭酸ジュースでカロリー摂取を行っていた。入院までの6カ月間に約10 kgの体重減少を認め、翌年6月当科受診、血清クレアチニンは9 mg/dlまで上昇を認めたが、透析療法を拒否していた。その約1カ月後日常生活も不可能になり、部屋で動けなくなっているところを家人に発見され当科へ入院となった。

身体所見：身長155 cm，体重32 kg。血圧150/82 mmHg，脈拍80/min(整)，体温36.7°C。全身はるい瘦様であった。皮膚は乾燥しており、色調は黒褐色調で、皮膚の至るところに出血斑を認めた。眼瞼結膜は著明な貧血様を呈し、球結膜には黄疸を認めなかった。頸静脈の怒張は認めず、頸部リンパ節も触知しなかった。心肺に異常所見を認めなかったが、胸壁には心電図の端子に一致して出血斑が認められた。腹部臓器は触知しなかった。下肢に浮腫は認めなかった。膝関節伸側、大腿部に出血斑を認めた。左肘関節屈側の採血部には血腫の形成が認められた。

検査所見：Tableに示すごとく、赤血球数 $167 \times 10^4/\mu\text{l}$ の正球性正色索性貧血を認め、白血球数も $2,800/\mu\text{l}$ 、血小板数も $11.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下し、汎血球減少を呈していた。生化学検査では血清クレアチニン10.81 mg/dl，BUN 85 mg/dlと腎機能低下を認めた。電解質では高カリウム血症を認めたが、リン、カルシウム値は正常域に保たれてい

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Biochemistry	
Prot	3+	TP	6.7 g/dl
Glu	2+	BS	124 mg/dl
Ace	—	T-Bil	0.2 mg/dl
Bil	—	AIP	193 IU/l
OB	+	Cho	264 mg/dl
Uro	N	γ -GTP	7 IU/l
Sediment		LDH	647 IU/l
RBC	10~20/HPF	Alb	3.8 g/dl
WBC	2~5/HPF	Glb	2.7 g/dl
Hyalin cast	2/all	ChE	211 IU/l
CBC		GPT	8 IU/l
WBC	$2,800/\mu\text{l}$	GOT	10 IU/l
Neu	88(%)	Crn	10.81 mg/dl
Eos	1	BUN	85 mg/dl
Mono	3	UrA	7.7 mg/dl
Lymp	8	Amy	161 IU/l
RBC	$167 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	<0.2 mg/dl
Hb	5.0 g/dl	Mineral	
Ht	15.7 %	Na	136 mEq/l
Ret	2.1 %	K	5.4 mEq/l
Plt	$11.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	Cl	9.2 mEq/l
Coagulation test		P	6.6 mg/dl
Bleeding time	10 < min	Ca	4.1 mEq/l
PT	10.2 sec		
APTT	29.4 sec		
Fib	576 mg/dl		
TT	140.8 %		
HPT	122.2 %		
VIII factor	138 %		
IX factor	83 %		
vWF	156 %		

た。出血凝固に関する検査ではIVY法での出血時間は10分以上であったが、凝固機能検査では異常所見は認められなかった。VIII因子，IX因子，von Willebrand因子(vWF)も正常域であった。血小板凝集能検査ではADP $10 \mu\text{M}$ 添加による凝集は最大で49%(4分46秒)と軽度低下していた。collagen $2 \mu\text{g/ml}$ 添加では最大21%(9分22秒)と、collagenによる血小板凝集はほとんどみられなかった(Fig. 1a)。ADP添加では外因性ADPにより凝集が惹起され、続いて内因性ADPが放出され、さらに凝集が起こる。一方、collagen添加ではそれ自体は血小板を凝集させず、血小板から内因性ADPを放出させ凝集反応を起こさせている。また、血小板粘着能は3.7%と低下していた。

臨床経過(Fig. 2)：入院後、上記の検査結果より尿毒性血小板機能低下症と診断。第2病日に血液透析用のダブ

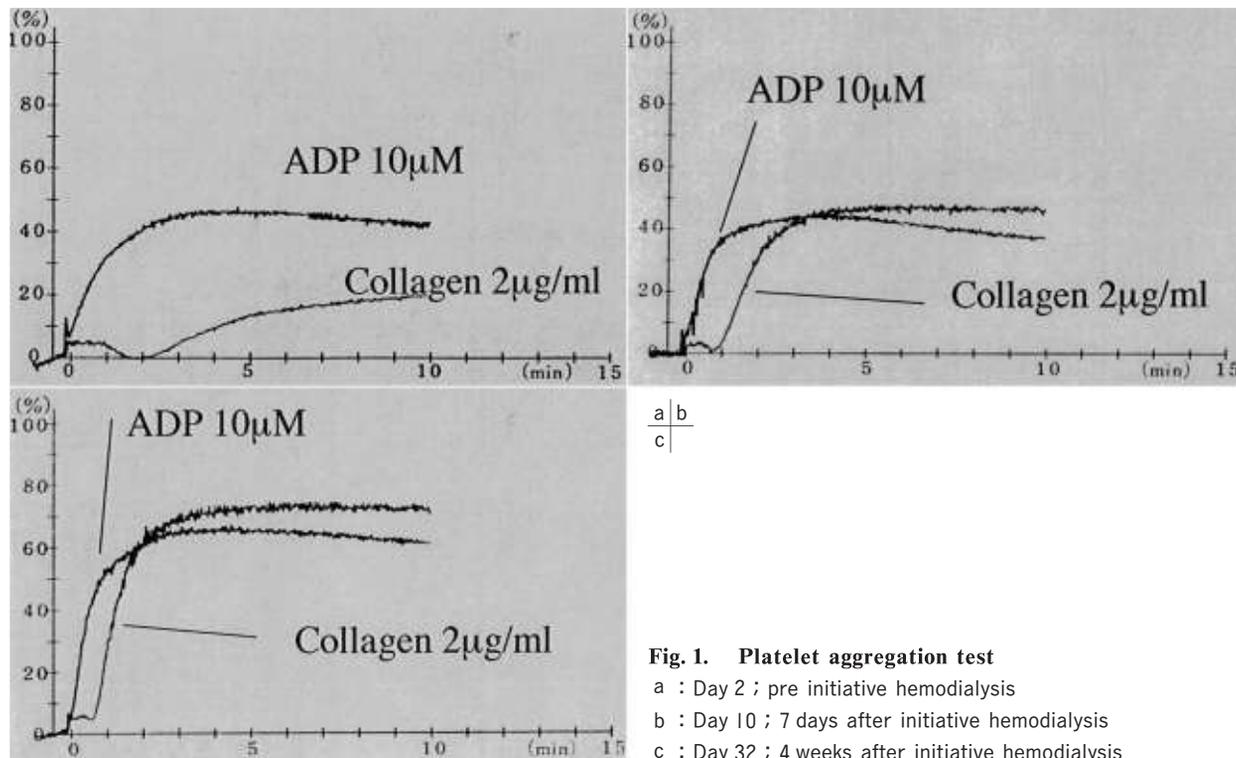


Fig. 1. Platelet aggregation test
 a : Day 2 ; pre initiative hemodialysis
 b : Day 10 ; 7 days after initiative hemodialysis
 c : Day 32 ; 4 weeks after initiative hemodialysis

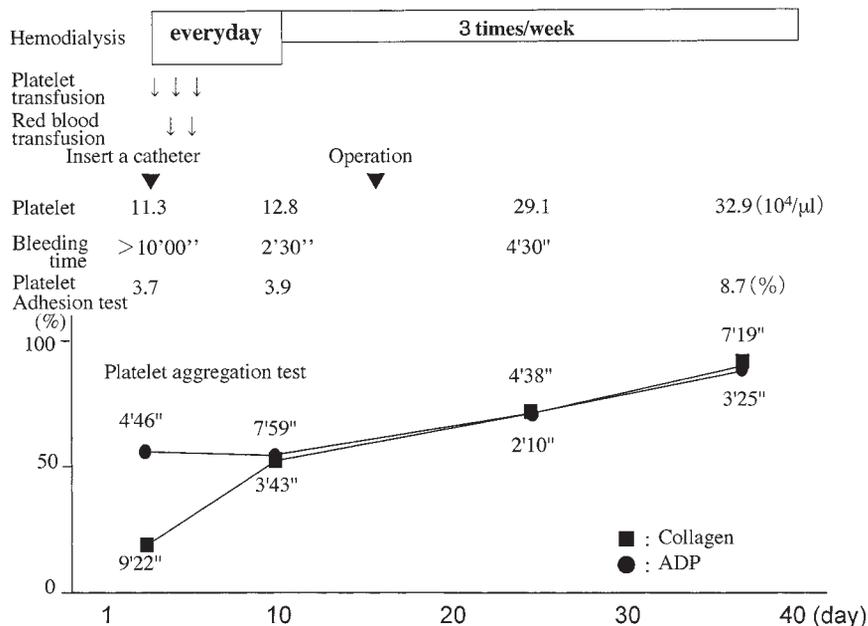


Fig. 2. Clinical course of the patient
 Hemodialysis was initiated on day 3 and continued daily until day 7. Next hemodialysis was carried out three times a week. Throughout the clinical course, erythropoietin(3,000 IU) was administered intravenously three times a week. Nafamostat mesilate was used as an anti-coagulant during each hemodialysis until day 38, then the agent was switched to heparin.

ルーメン・カテーテルを右鼠径部より挿入する目的で局所麻酔薬を皮下注射したところ、同部位よりの止血が困難となりカテーテル挿入を断念。砂嚢による圧迫を行ったが、翌朝も同部位からの出血が認められていた。同日、尿毒素に血小板凝集阻害因子が存在するものと考え血小板輸注を施行。血小板輸注終了頃には同部位よりの出血は認め

られなくなった。引き続きカテーテル挿入目的にて再度局所麻酔を施行。前回の出血は認められず、カテーテル挿入に成功。第1回目の血液透析を施行し得た。しかし、夜半よりカテーテル挿入部位より出血が認められた。血小板数の低下は認められなかったが、貧血の増悪が認められたため濃厚赤血球輸血を必要とし、さらに血小板輸注

で止血に成功した。第4病日に第2回目の血液透析を施行。この日もカテーテル挿入部位からの出血が認められ、濃厚赤血球と血小板輸注を行った。第5病日の第3回血液透析終了後よりカテーテル挿入部位からの出血は認められなくなり、血小板輸注も不要となった。また、第10病日に再検した血小板凝集能検査(Fig. 1b)では、入院時ほとんど惹起が認められなかった collagen 添加による血小板凝集は正常化しており、出血時間も2分30秒まで短縮していた。しかし、血小板粘着能の改善は認められなかった。第16病日に内シャント作製術を行ったが、出血性合併症はなく安全に施行できた。以降順調に推移し、第41病日に退院となり、現在外来透析中である。

考 察

近年、血液浄化療法の普及に伴う早期の透析導入によって、尿毒症性合併症は減少している。特に近年、尿毒症性血小板機能低下症に遭遇することは稀である。しかしながら、本症例のような透析拒否症例に遭遇することがしばしばある。さらに透析療法を施行中の患者においても、シャント血流低下や再循環に伴う透析効率低下時には尿毒症性血小板機能低下症をきたすことは十分承知しておく必要がある。

われわれは、本症例の臨床経過を通じて2つの事実を認識することができた。一つは尿毒症性血小板機能低下症による出血傾向で医療行為に支障をきたした場合、血小板輸注で出血傾向を一時的に回避できること。さらにこの一時的な出血傾向の改善は約5~6時間で無効になること。もう一つは尿毒症性血小板機能低下症の病因である。この症例の出血傾向による臨床症状は出血時間と関連し、血小板機能検査では collagen による初期凝集と血小板粘着能の抑制の存在が示された。

本症例の入院時における血小板機能検査の結果から、ADP 添加による凝集反応は不十分ながらも認められるが、collagen 添加には反応しなかった。同時に血小板粘着能の低下も認められた。血小板凝集能検査での異常値は、血小板粘着能には変化が認められなかった一方で、出血症状の改善とともに軽快したことから、内因性 ADP 放出障害を原因とした尿毒症性血小板機能低下症の診断に至った。血小板凝集の初期段階では fibrinogen と vWF という2つの粘着蛋白、ならびに glycoprotein (GP) I b-IX-V 複合体と GP IIb-IIIa 複合体という2つの凝集蛋白が重要な役割を担っている⁴⁾。尿毒症状態にあっては、特に GP IIb-IIIa

複合体の欠乏が顕著であり、この状態は血液透析によって改善されることも知られている⁹⁾。これらの原因物質としては phenol⁶⁾、guanidinosuccinic acid⁷⁾、中分子量物質⁸⁾が推測されている。さらに、血小板表面の GPI ならびに vWF の binding site と血管内皮細胞表面との相互作用の阻害物質が血液透析で除去されうることも報告されている⁹⁾¹⁰⁾。また、尿毒素の存在下では GP IIb-IIIa 複合体欠乏を招来し、血小板の血管内皮細胞の被覆機能低下に基づく易出血性と止血異常をきたす¹¹⁾。

本症例の出血傾向と検査異常は、主に collagen 添加による血小板の初期凝集異常、すなわち内因性 ADP の放出障害と関連がみられた。さらに従来の報告では、尿毒症物質による血小板の血管内皮細胞への粘着能の低下と、GP IIb-IIIa 複合体欠乏による血小板初期凝集異常が尿毒症性血小板機能低下症の本体とされている。しかし、本症例の血小板機能検査は collagen による凝集抑制が本体であり、粘着能は出血傾向とは関連していなかった。この事実は、尿毒症性血小板機能低下症の病態の主座は内因性 ADP 放出障害による凝集抑制にあることを示すものと考えられた。血小板からの ADP 放出は Ca²⁺存在下に起こり、亜鉛欠乏で Ca²⁺の取り込みが低下するという報告¹²⁾があるが、本症例では味覚障害などの臨床症状を欠き、血小板輸注後の数時間ではあるが効果が発揮されたことから、測定はできていないが、亜鉛の絶対的欠乏があったとは考えにくい。本症例は BMI 13.3 と極端な痩せで蛋白をほとんど摂取していなかったことから、通常の透析導入期の患者に比べ、血清クレアチニン値や尿素窒素値が示す以上に他の尿毒症物質の過剰な蓄積があり生じたのではないかと推測された。

本症例での出血傾向は血小板輸注で改善した。しかしこの出血傾向の改善は5~6時間で効果を失ったことから、尿毒症性物質が血小板機能を障害するには数時間の時間を要することが示された。

今回、血小板輸注が無効になる症例においても、このタイムラグを利用して一時的に出血傾向を改善させ、その間に出血を伴う医療行為を可能にできることを経験した。

文 献

1. Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE. Abnormality of hemostasis in uremia. CLINICAL DIALYSIS. 3rd Ed. Stanford : Appleton & Lange, 1995 : 635-637.
2. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. Am J Med 1985 ; 79 :

- 552-559.
3. Remuzzi G, Livio M, Marchiaro G, Mecca G, de Gaetano G. Bleeding in renal failure : altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis. *Nephron* 1978 ; 22 : 347-353.
 4. Savage B, Shattil SJ, Ruggeri ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors. A dual role for glycoprotein IIb-IIIa(integrin alpha IIb beta 3)mediated by fibrinogen and glycoprotein I b-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 11300-11306.
 5. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, Ruggeri ZM. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 668-676.
 6. Rabbiner SF, Molinas F. The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopeny and defective platelet aggregation of patients with renal failure. *Am J Med* 1970 ; 49 : 346-351.
 7. Horowitz HI, Stein IM, Cohen BD, White JG. Further studies on the platelet inhibitory effects of guanidosuccinic acid : its role in uremic bleeding. *Am J Med* 1970 ; 49 : 336-345.
 8. Bazilinski N, Shaykh M, Dunea G, Mamdani B, Patel A, Czapek E, Ahmed S. Inhibition of platelet function by uremic middle molecules. *Nephron* 1985 ; 40 : 423-428.
 9. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985 ; 78 : 575-580.
 10. Schmitt GW, Moake JL, Rudy CK, Vicks SL, Hamburger RJ. Alterations in hemostatic parameters during hemodialysis with dialyzers of different membrane composition and flow design. Platelet activation and factor VIII-related von Willebrand factor during hemodialysis. *Am J Med* 1987 ; 83 : 411-418.
 11. Escolar G, Cases A, Bastida E, Garrido M, Lopez J, Revert L, Castillo R, Ordinas A. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990 ; 76 : 1336-1340.
 12. O'Dell. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000 ; 1330(5S Suppl) : 1432S-1436S.