

# 敗血症

渡邊 有三  
春日井市民病院

## [概論]

敗血症とは感染に伴う全身性の反応で、感染の結果として発熱、頻脈、頻呼吸、白血球増加、末梢白血球反応の低下などが認められる。通常は体内の原発感染巣から細菌や真菌などの微生物および代謝産物が持続的に血液中に移行していることが証明される。透析患者は免疫力低下という宿主側要因に加え、頻回の血管穿刺、カテーテル留置などにより敗血症を起こしやすい。なお、最近頻用される用語である SIRS (systemic inflammatory response syndrome) は、腓胝や火傷など感染を伴わない場合にも使用されるので留意すべきである。

### ■ 透析患者のポイント

白血球数や補体などは血液と回路との接触で容易に減少することが知られているので、採血のタイミングには注意を払うべきである。

### ■ 臨床症状

弛張性発熱、悪寒戦慄、意識障害、悪心、嘔吐、関節痛、筋肉痛などのさまざまな臨床加状があるか、以下の4項目中2項目以上が存在したら敗血症と診断する。(American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine の診断基準による)

- 体温  $>38^{\circ}\text{C}$ 、または  $<36^{\circ}\text{C}$  (重症になると低下傾向)
- 心拍数  $>90$
- 呼吸数  $>20/\text{分}$  または  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ Torr}$
- 白血球数  $>12,000/\text{mm}^3$ 、または  $<4,000/\text{mm}^3$  あるいは末梢顆粒球  $>10\%$

他には原発感染巣となった臓器それぞれに特有の感染徴候がみられ、全身諸臓器に転移巣を形成する(フトウ球菌は肝・腎・脳などの膿瘍、緑膿菌は皮膚の壊疽性膿瘍、C albicans は眼内炎を合併しやすい)

### ■ 病態

#### 1 重症敗血症 (severe sepsis)

臓器不全、組織低灌流または低血圧を伴った敗血症状態をいう。脱水や循環不全に伴い、乳酸アンモニウムや乏尿があるか必須ではない。

#### 2 敗血症性ショック (septic shock)

適切な輸液療法にもかかわらず臓器不全、脱水または低血圧症を伴う敗血症状態をいう。乳酸アンモニウム、乏尿や意識障害は必須ではない。昇圧薬など使用時は

組織低循環かあっても低血圧は冷っている DIC や多臓器不全 (MOF) なども起こるようになる このショックの場合には、血圧低下にも拘わらず当初は皮膚か温かいという特徴がある

### 3 敗血症の原因

#### (1) 人工血管, タフルルーメンカテーテル留置, CAPD 腹膜炎

原因菌は皮膚常在菌が多い (MSSA, MRSA, MRSE などのグラム陽性球菌, coagulase 陰性フトウ球菌 (CNS), 緑膿菌などのグラム陰性桿菌, 真菌など)

#### (2) 他の感染巣からの二次的敗血症

- 尿路系 大腸菌, クレフネエラ, 緑膿菌
- 呼吸器系 肺炎球菌
- 胆道系 大腸菌, クレフネエラ, ハクテロイテス

## ■ 診断

血液培養で起炎菌を分離同定することは原疾患の重症度や予後の予測をたてやすくするとともに、適切な抗菌化学療法の手助けとなる この際、陽性率を高めるとともに、汚染率を減らすように細心の注意を払って、検体を採取すべきである 最近では、血液培養を利用せず白血球中の感染微生物の遺伝子を見つけることにより、陽性率の向上、検査の短時間化を図った検査方法がある

#### 1 陽性率を高める方法

- 抗菌薬を使用する前の発熱時に採取すること
- 菌血症かあっても細菌数が少ないので 1 回に 10 mL 程度は採血すること
- 1 回では出ないこともあり、少なくとも 2 回以上採血すること
- 血液培養の結果が出るには 3 日以上必要であり、エンドトキノンや  $\beta$ -D-グルカンなどの検査情報も利用すること

#### 2 血液培養を利用しない方法 in situ hybridisation 法 (HYBRISEPR)

##### (1) 利点

- 短時間 (8 時間) で結果が出るので、過去の臨床経験に基づく予測的治療 (empiric therapy) が回避される
- 全血を使用するわけではないので、抗菌化学療法中でも菌検索が可能

##### (2) 欠点

- 黄色フトウ球菌, 表皮フトウ球菌, 緑膿菌, 腸球菌, 大腸菌群 (E coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae) の 5 菌群しか検出できない
- 白血球減少者では検出が困難となる
- 培養しないので薬剤感受性試験が不可能である MRSA と MSSA の鑑別も不可能である
- 白血球貪食細菌の臨床的意義はまた不確定である

## ■ 治療

#### 1 原因の除去

- 血管・尿路カテーテルが原因と疑われる場合は可能な限り抜去する
- 人工血管クラフト感染が疑われれば全抜去する

- 化膿巣があれば切除・排膿などの外科的処置を行う
- 拮定される原発感染巣および基礎疾患に対する治療を行う

## 2 抗菌化学療法

### (1) empiric therapy (原因微生物が同定される前の予測的治療)

広域スペクトルで抗菌力が強く、かつ殺菌性の抗菌薬の内服静注を行うことが原則であるか、近年は混合感染の頻度も増えており、 $\beta$ -ラクタム薬と clindamycin の併用療法も行われる

### (2) 病原微生物同定後の治療 (表 1)

表 1 病原微生物同定後の治療

原因微生物	薬 剤	付 記
MSSA	第1～第2世代のセフェム系薬	
MRSA	VCM, ABK, TEIC	嚴重な投与量調節
CNS	第1～第2世代のセフェム系薬, MINO, CLDM	施設毎に感受性が異なる
腸球菌	広域性ヘニリン	
大腸菌	多剤耐性菌が増加しており、セファマイノン系、モノハクタム系、第3世代セフェム系から選択	
クレブシエラ	第3世代セフェム系薬、モノハクタム系薬、カルハヘイム系薬から選択 ア、ノ配糖体との併用	
フロテウス	ペニリン系薬に感受性が高い	
緑膿菌	第3世代セフェム系薬、カルハヘイム系薬単独、あるいはア、ノ配糖体との併用	
嫌気性菌	Bacteroides fragilis 以外の無芽胞菌にはヘニリン系薬が最も良い Bacteroids には CLDM	
カンクタ属	FLCZ, MCZ の内服静注をまず行う 重症者には AMPII-B	

## 3 補助的療法

- ギリキノンBカラム (トレミキノン®)
- エントトキノン血症による諸症状の改善に有用である

# 消化管出血

高橋 寛  
痔研究会附属病院

## [概論]

上部消化管出血は、患者の生命予後をも左右するほど重篤な状態にまでなる可能性があり、早期の診断・治療が要求される

### ■ 透析患者のポイント

吐・下血をきたすような大量の出血でないかぎり、あまり症状かない。後々に進行する貧血で気づくことが多く、Hct 値に注意する

### ■ 臨床症状

消化管出血の症状としては、吐・下血か大きな症状であるか、少量の出血か持続的に続く場合は、目切れや倦怠感などの症状の出現がみられる

### ■ 病態

- 上部消化管出血の原因疾患としては、胃・十二指腸潰瘍の頻度が高く、次いで急性胃粘膜病変や Mallory-Weiss 症候群、静脈癌からの出血が主な原因となる<sup>1)</sup>
- 慢性腎不全においては、必ずしも胃潰瘍の頻度は高くはなく、むしろひらん性病変の頻度が高いと言われている<sup>2)</sup>。消化性潰瘍の 90% 近くは、*Helicobacter pylori* 感染に起因しているか、消炎鎮痛薬の服用によっても潰瘍が発生する
- 出血は潰瘍形成により消化管壁の欠損がおこり、壁内を走行している血管が破綻することにより起こる
- Mallory-Weiss 症候群は、粘膜の裂創が生じた際に血管が破綻することによって出血する
- 静脈瘤出血は、拡張した静脈瘤の破綻による
- angiodysplasia は粘膜表層に毛細血管が集合して形成されるか、この毛細血管の破綻により出血をきたす
- 下部消化管出血としては、大腸癌、ポリープ、虚血性大腸炎、憩室よりの出血頻度が高い

### ■ 診断

内視鏡検査は消化管出血の診断および治療に欠かせない検査法であり、本法により診断される

## ■ 鑑別

消化性潰瘍，食道・胃静脈瘤，急性胃粘膜病変，ひらんなとか比較的頻度の高い原因疾患である

慢性腎不全に伴う上部消化管病変として，特徴的な病変としては，結節性十二指腸炎や vascular ectasia が有名である。結節性十二指腸炎の本態は Brunner 腺の過形成である。vascular ectasia は，その背景としては慢性腎不全や大動脈狭窄症に合併しやすいとの報告があるか，それらの所見は胃粘膜のうっ血やひらんと混同されている可能性もあり，必ずしも腎不全や大動脈狭窄症との合併頻度は高いとはいえないようである<sup>2)</sup>。しかし，出血をきたした vascular ectasia のなかでは，背景疾患に慢性腎不全をともなっている頻度が高いとの報告がある<sup>3) 4) 5)</sup>

## ■ 検査

### 1 緊急内視鏡検査

緊急内視鏡検査とは，一般的には出血症状の出現から 24 時間以内に行われる内視鏡検査を指す

その意義は

- ① 早期の出血源の検索
- ② 治療方針の決定
- ③ 治療—内視鏡的止血による治療

に要約される

内視鏡検査の利点は，出血血管の性状を正確に把握することかできるとともに，引き続き治療が行えることである

### 2 特殊検査

出血源が不明の場合は，出血ノクチクラフィーや血管造影検査が行われる

## ■ 治療

消化管出血に対する治療方針として重要なのは，たとえ検査時に活動性の出血が無い状態であっても，出血源となる露出血管を観察できるものは，再出血の予防的意味合いを含めて，必ず治療しておくことか重要である

内視鏡的止血法の種類

止血法によって，その作用機序か大きく異なっている。止血法を作用機序別に分類する（表 1）

Mallory-Weiss 症候群のような食道・胃接合部の裂創の治療は，多くの場合には内視鏡的治療を必要とせず内科的な保存的治療により軽快するか，時に大量の出血をきたすことかある。本症に対してはクリップ止血法か非常に有効である。止血に際してのコノは裂創の両端を縫合するようにクリップすることて止血か可能である。裂創か長い場合は 2～3 個のクリップで縫合する

出血性胃・十二指腸潰瘍に対する止血では，明瞭な露出血管からの出血をいかに確実にコントロールするかにかかっている

クリップ止血，純エタノール局注法および HPU 法，いずれの止血法においても 95% 以上の止血成績か得られるか，2 種類以上の止血作用の異なる止血法を併用すること

表1 内視鏡的止血法（作用機序別分類）の種類

止血法	作用機序
高張 Na-epinephrine 局注法 (HIS-F)	高張 Na-epinephrine 液の組成は、25 mol NaCl, 蒸留水および epinephrine である。その止血機序は、epinephrine の持つ血管収縮作用と高張食塩水による周囲組織の膨化、血管壁の変性、血管内腔の血栓形成によるものと考えられている。周囲組織に変性壊死を来たさないため潰瘍の増大や穿孔などの偶発症がないとされている。
純 ethanol 局注法	ethanol 局注法の止血作用機序は、ethanol の持つ組織の脱水・固定作用により、出血血管の構成細胞を凝固固定し血管内径を小さくする一方、内皮細胞の障害により血栓を形成し内腔を閉鎖することにより止血する方法である。容易にヘットサイトて止血処置ができて、処置具も女性であることにより現在広く行われている方法である。
histacryl 局注法	強力な組織接着剤である histacryl は、血液などの水分と接触すると急速に重合する性質を有する。しかし、本剤は日本某局方に収載されていないため、他の止血法で無効な場合に十分なインフォームトコンセントのうえで使用すべきである。
クリップ法	ステンレス製の小型クリップにより、露出血管そのものを周囲粘膜とともに捕捉・結紮することで止血する方法である。全周裂クリップは出血部を把持した後に容易に処置具より切離すことが可能であり、確実な止血効果が得られる。
高周波凝固焼灼止血法	高周波電流により発生した熱により、組織に凝固壊死を起こし、その結果血管に血栓が形成して止血する。凝固端子を bipolar にすることにより組織損傷を少なくすることが可能である。
gold probe 法	gold probe は高周波の伝導性に優れている。その特徴は、探針方向からのアプローチに対しても正確に止血が可能であること、高周波による止血と局注による止血が同一カテーテルで可能であり、epinephrine の局注法を併用治療することにより、止血率の向上が得られるとの報告がある。
アルゴンプラズマ凝固 (argon plasma coagulation APC) 法	この装置は、非接触型の高周波凝固装置で、その止血原理は特殊なアプリーケーターからアルゴンガスを放出すると同時に高周波電流装置より放電することによりプラズマのヒームを発生させて凝固を行う。その特徴は、①凝固される組織は浅く均一に凝固される。②組織に接触しない状態でも凝固が得られる。③自動的に均一ではらつきのない凝固層、乾燥層を形成する。しかし、活動性の高い出血の場合は APC 単独で永久止血を得ることは困難であるといわれている。
レーザー照射法	消化管出血に対するレーザー照射法には YAG レーザーが使われる。その方法は、露出血管の周囲より照射し始め、最後に血管に向かって照射する。
ヒーターフローフ (heater probe unit HPU) 法	プローブ先端に発熱タイオートを内蔵したチップが装着されており、250°C にまで急速に加熱され、設定された熱量に達すると先端は急速に冷却される。この熱により粘膜の凝固が起り、止血される。HPU の利点として、高周波凝固焼灼止血法と異なり、体内に高周波電流が流れないことや、比較的操作が容易であることがあげられる。
マイクロ波凝固止血法	電磁波であるマイクロ波により発生する誘電熱により組織凝固が起り、止血効果が発揮される。

により、止血成績の向上が期待できると考えている<sup>6)</sup>。併用治療に際しては、潰瘍を増大させないクリップ法と HPU 法もしくは純エタノール局注法の併用が有用である。消化管出血に対するアプローチの手順を図 1 に示す。

治療透析患者に対する薬物療法で注意しなければならないのは、その薬剤の代謝経路を考慮しなければならない点である。制酸剤や粘膜保護剤の一部には Al や Mg を含有しており、これらの薬剤投与により Al や Mg の蓄積をきたすことがある。一般的には、胃・十二指腸ひらんや潰瘍に対しては、ヒスタミン H<sub>2</sub> 拮抗薬の使用により治療しているが、ヒスタミン H<sub>2</sub> 拮抗薬は腎排泄性薬剤であり、腎機能に依存して体内に蓄積する

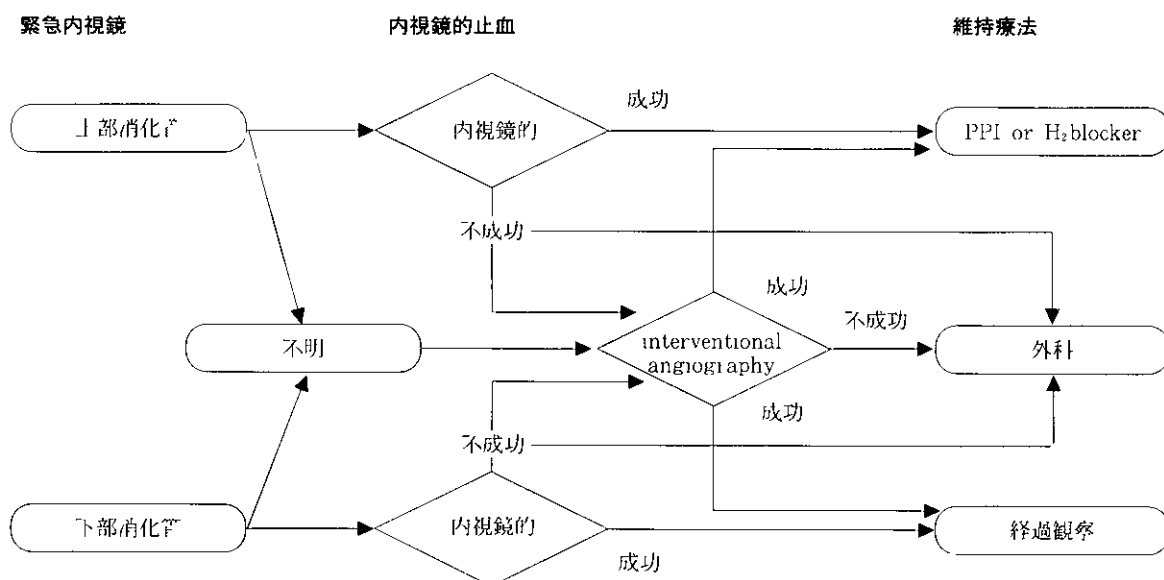


図1 消化管出血のフローチャート

ことか知られており、透析患者の使用量は通常量の1/2~1/4か適量である

プロトンポンプ阻害剤は肝代謝性薬物であり、腎機能に依存しないので透析患者に使用可能な薬剤である

■ 教育とインフォームドコンセント

消化管出血は吐血や下血などの所見に注意する。少量の出血ではなかなか分からないこともあるが、嘔吐した時に血液の混入やコーヒー残渣様吐物の混入がある場合や、便がタール様であれば消化管出血の可能性が高い。普段より、便の性状に注意するよう指導する。

■ 参考文献

- 1) Takahashi H, Fujita R, Sugiyama K et al. Endoscopic Hemostasis in Hemorrhagic Gastric Ulcer-Effectiveness of the Hemoclipping, Ethanol Injection and Heat Probe. Dig Endosc 3: 498, 1991
- 2) 竿代文夫ほか。慢性腎不全患者における上部消化管の変化。Gastroenterol Endosc 29: 926, 1987
- 3) Riemann JF, Harloff M. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. Gastrointest Endosc 29: 2309, 1987
- 4) 原田康司ほか。上部消化管 Angiodysplasia の内視鏡的検討。Gastroenterological Endosc 33: 257, 1991
- 5) 渡辺文利ほか。慢性腎不全患者の上部消化管病変—とくに上部消化管出血の原因としての vascular ectasia について。Gastroenterol Endosc 30: 907, 1988
- 6) 山口芳美, 高橋 寛, 藤田力也 他。出血性胃潰瘍に対する内視鏡的止血法の検討。消化器内視鏡の進歩 51: 67, 1997

# ウイルス性肝炎・肝硬変

菊地 勘 秋葉 隆

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 第4 内科

## [概論]

我が国の慢性肝炎の病因は、おおよそ 20% が B 型肝炎ウイルス (HBV)、70% が C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染である。観血的な治療を受ける透析患者は、血液媒介感染症のハイリスクグループであり、HBV・HCV の感染率は健胃者と比較し、かなり高率である。しかも、エリスロホエチノ製剤の保険適用後、感染源と考えられていた輸血の必要性が激減した後も、HBV・HCV の感染率は依然として高率である。これらは透析室内での既感染者からの水干感染と考えられており、ウイルス肝炎対策は院内感染防止の観点から重要である。

### ■ 臨床症状

急性肝炎の症状は、倦怠感、食欲不振、嘔吐、黄疸などである。しかし、C型肝炎は症状が軽度で自覚症状に乏しいため、HCV に感染した事に気づかない場合も多い。また慢性肝炎では、倦怠感、易疲労感、食欲不振などを訴える場合もあるが、多くは非特異的で自覚症状に乏しい。腹水や黄疸、食道静脈瘤、肝性脳症は非代償性肝硬変に進展しない限り出現しない。

### 自然経過

#### 1 B型肝炎

通常一過性感染の経過を示し、70~80% が不顕性感染、残りの 20~30% が急性肝炎加状を呈し、ほとんどの場合は良好に経過する。急性肝炎のうち 1~2% が劇症肝炎に移行する。免疫機能が正常な成人の感染で持続感染が成立することはきわめてまれであるが、免疫機能の低下している血液透析患者は、持続感染が成立する可能性がある。

#### 2 C型肝炎

C型急性肝炎の約 70% は慢性肝炎に移行する。慢性肝炎の 30~40% は、10~30 年の経過で肝硬変、肝癌に移行する (図 1)<sup>1)</sup>

経過	急性肝炎 → 慢性肝炎 → 肝硬変 → 肝癌			
割合 (%)	100	70	25	20
年数	0 年		20 年 ~	25 年 ~

(文献 1 より一部改良)

図 1 HCV 感染者の転帰



## ■ 診断

### 1 トランスアミナーゼ

トランスアミナーゼの基礎値は透析患者では低値であり、肝炎ウイルスマーカーの陽性患者においても非透析患者の正常範囲内であることが多い。日本透析医学会の統計では、HCV-RNA（-）患者のALTの平均値は15.3 IU/Lで、HCV-RNA（+）患者のALTの平均値は23.3 IU/Lと低い<sup>2)</sup>。しかし、ALTが低値であっても肝欠の活動性が低いとは限らず、正常範囲内の値の上昇であっても活動性があると判断する必要がある。

### 2 HBV マーカーの評価（表1）<sup>1)</sup>

表1 B型肝炎ウイルスマーカーの評価

HBs 抗原	HBV 感染状態
HBs 抗体	感染の既往またはワクチン接種後
HBc 抗体 低抗体価	感染の既往
HBc 抗体 高抗体価	HBV 感染状態
IgM-HBc 抗体 高抗体価	B型肝炎肝炎
HBe 抗原	血中HBV多い、感染性高い
HBe 抗体	血中HBV少ない、感染性低い
HBV 関連 DNA ナリメラーゼ HBV DNA	血中のHBV増殖のマーカー 血中のHBV量

（文献より一部改変）

#### (1) HBs 抗原・抗体

HBs 抗原の存在は現在のHBV感染を意味し、HBs 抗体の存在はHBV感染の治療または既往を意味する。しかし、HBs 抗原が消失しHBs 抗体が出現しても血中に微量のHBV-DNAが検出されることがある。

#### (2) HBe 抗原・抗体

HBe 抗原の存在は野生株のHBV粒子が多数存在することを意味する。

HBe 抗体はHBe 抗原が存在する場合は、通常血中では検出されない。HBe 抗原量の低下に伴い検出される。臨床的には、HBe 抗原陽性の無症候性キャリアでは、ウイルス量が多く将来肝障害を引き起こす可能性を意味し、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアでは、ウイルス量が少なく肝障害を起こす可能性が少ないことを意味する。また、慢性肝障害では、HBe 抗原陽性は肝欠の活動性が高いことを意味し、HBe 抗体陽性は肝障害の沈静化を意味する。しかし、HBe 抗体陽性の肝欠の中に、ウイルス量が多く、肝障害の持続する例も存在する。これは、通常は増殖能の乏しい変異ウイルスが何らかの理由で、増殖能を獲得したため、HBe 抗体陽性であるからといって、必ずしも安心できない。

#### (3) HBc 抗体

IgM-HBc 抗体は、初感染のB型肝炎で産生されるが、HBVキャリアの急性増悪の場合も陽性となることがある。IgG-HBc 抗体は、低抗体価陽性で既往感染を意味し、高抗体価陽性で持続感染を意味する。

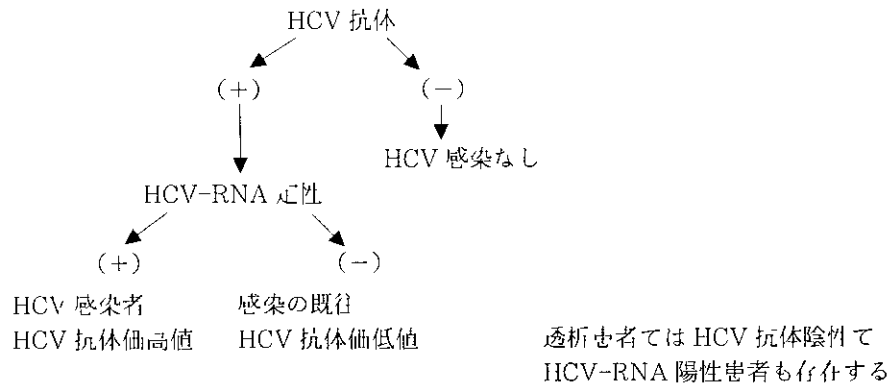
## (4) HBV-DNA・HBV 関連 DNA ポリメラーゼ活性

血中 HBV 量を示し、HBV 増殖のマーカーとなる。また、抗ウイルス剤の適用、効果測定の指標となる。

## 3 HCV マーカーの評価

## (1) 第 2・第 3 世代 HCV 抗体

HCV 抗体が陽性であることは、これまでに HCV の感染を受けた事を意味する。ただし、HCV 感染後 HCV 抗体陽性になるまで数ヶ月を要する。また、HCV 感染のスクリーニングは図 2<sup>1)</sup> の手順で行う。



(文献 1 より一部改変)

図 2 HCV 感染のスクリーニング

## (2) HCV-RNA 定性

HCV-RNA 定性は、HCV 抗体陽性患者かキャリアかどうかの判定、インターフェロン (IFN) 治療の効果判定などに使われる。HCV-RNA 陽性であれば、HCV の存在を意味する。後述する HCV-RNA 定量より検出感度が高い。HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陰性の場合には感染の既往を意味する。また、透析患者では HCV 抗体陰性で HCV-RNA 陽性患者も存在するため、針刺し事故の際は、患者の HCV-RNA 定性を測定する必要がある。

## (3) HCV-RNA 定量, HCV セロタイプ

HCV-RNA 定量, HCV セロタイプは IFN の効果予測に使用される。セロタイプには 1 と 2 があり、セロタイプ 1 はケノタイプ 1b, セロタイプ 2 はケノタイプ 2a または 2b に相当する。

## 4 肝線維化と血小板数

慢性肝炎は線維化の程度により、軽度 (F1), 中度 (F2), 重度 (F3), 肝硬変 (F4) の 4 段階に分類される。慢性肝炎の進展度を正しく評価するためには肝生検を行う必要があるか、血小板数から進展度を推定することか可能である (図 3)<sup>1)</sup>。ただし、約 20% の症例はこの限りではない。

また、肝線維化マーカー (ヒアルロン酸, 4 型コラーゲン・7S など) は、透析患者では高値となるため参考にならない。

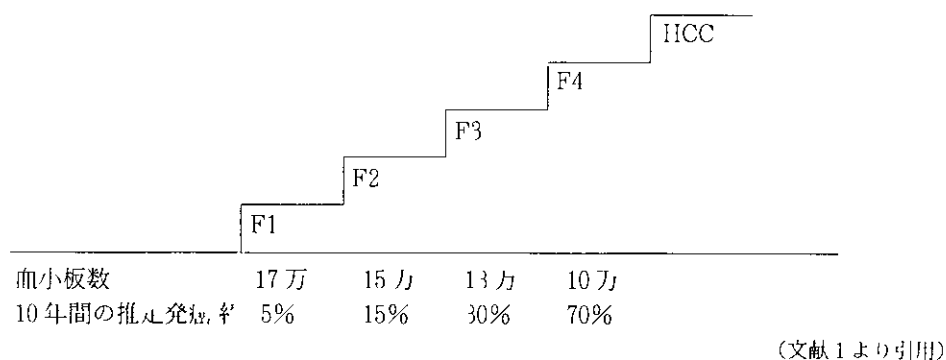


図3 肝線維化の進展と発癌

## 5 腫瘍マーカー

AFP や PIVKA-II に加え AFP の L3 分画の推移は肝細胞癌の早期発見に役立つなかでも L3 分画は、慢性肝炎でも高値を示す AFP とは異なり特異性が高い。肝細胞癌の早期発見には、腫瘍マーカーの定期的スクリーニングは重要となる。

## ■ 治療

### 1 B型肝炎

#### (1) IFN 療法

IFN は抗ウイルス作用と免疫賦活作用により効果を発現する。従来の 1 ヶ月連日投与ではセロコンバージョン (SC) 率は低く、保険でも 6 ヶ月投与が可能となった。B 型肝炎の 1 年後の SC 率は自然経過で約 9.5% であるが、28 日投与で 14.5%、24 週投与で 38.4% である<sup>1)</sup>

透析患者に対する IFN の投与法は確立されていない。IFN  $\alpha$  投与では蓄積性が報告されており、腎機能正常者の半量投与または、投与回数を減らすなどの工夫が必要となる。また、IFN  $\beta$  では蓄積性はないと報告されているが、報告例が IFN  $\alpha$  に比べ少なく、IFN  $\alpha$  以上に検討が必要である<sup>2)</sup>

#### (2) ラシファノン

経口の逆転写酵素阻害剤であり、ウイルスの増殖を強力に抑制する。経口薬であることから、投与中に目立った副作用が出現しないこと、強力な抗ウイルス作用があることから、B 型肝炎に対するこれまでにない有力な治療薬である。しかし、長期投与では耐性株が出現し肝炎の再増悪が起るため注意が必要である。健腎者では、1 日 100 mg の内服治療であるが、腎排泄型であるため透析患者に対しては減量投与の必要性がある。確立された投与法はなく、健腎者の 1/2~1/4 の量 (25 mg または 50 mg) で連日投与または、週 3 回投与 (1 回 100 mg) が考えられる。

### 2 C型肝炎

#### (1) IFN 療法

C 型肝炎を治療させ得る可能性を持つ唯一の薬剤である。長期維持透析患者が増加しており、肝硬変や肝細胞癌に進行する症例が増加することが予想される。

特に比較的若年者で長期生存が期待される例、腎移植を考えている症例、ウイルス量の少ない例、HCVのセログループか2の症例など、積極的にIFN治療を勧めるべきである。投与量はB型肝炎の場合と同様の注意が必要となる。また、治療方針は図4<sup>6)</sup>を参考とする。

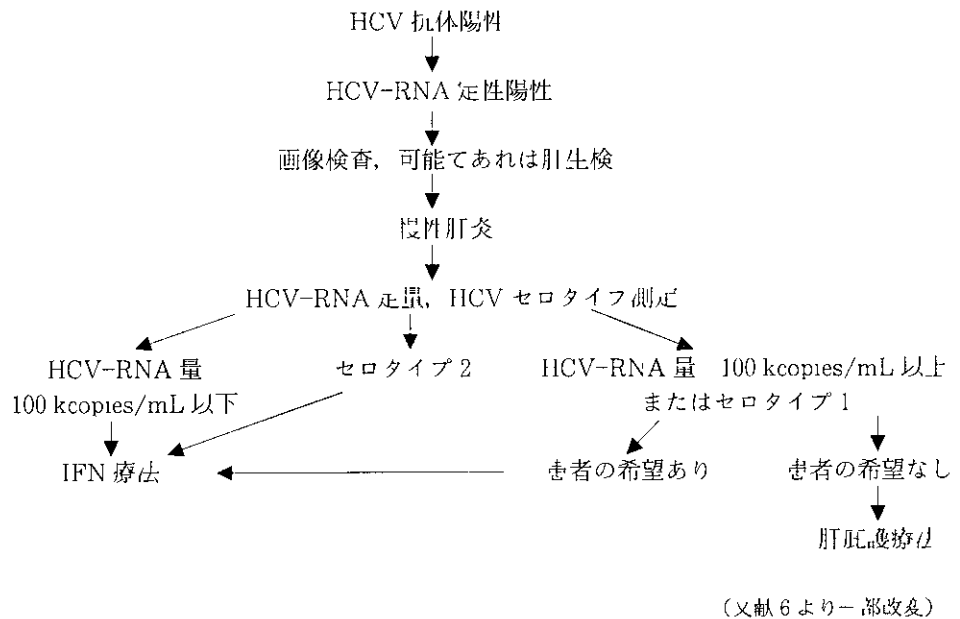


図4 C型肝炎患者の治療方針

## (2) リハヒリン

リハヒリンはクアノノンアナログであり、広範囲の抗ウイルス作用を有する。リハヒリン単独ではC型肝炎に対しほとんど効果を示さないが、IFNとの併用でIFN療法の無効群に対する効果か期待できる。腎排泄型であり、副作用に溶血性貧血があるため、投与量の減量、血中濃度のモニタリングが必要となる。

## 3 肝庇護療法 (B型肝炎・C型肝炎に共通)

### (1) 強力ネオミノファーゲンC

抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、慢性肝炎に広く利用されている。慢性肝炎に対し1日100 mLまでの使用が保険で認められている。通常は40～60 mLの連日投与から開始する。ALTの推移をみながら投与回数を減らし、週2、3回投与を維持量とする。

### (2) ウルノテオキノコール酸 (UDCA)

1日600 mgの内服で肝障害の改善 (ALTの低下) が認められる。1日300 mgの投与では十分な効果は期待できない。

### (3) 小柴胡湯

肝庇護作用のほかに肝線維化を抑制することか報告されている。IFNとの併用での間質性肺炎の報告が多く、併用禁忌となっている。

## 4 予防

### HBワクチン

特異抗体産生能の低下している透析患者に対しては、多量のワクチン接種または

投与回数の増加が必要である。米国疾病予防管理センターのガイドラインでは、透析患者はHBワクチン40 $\mu$ gを0, 1, 2, 6ヶ月の4回筋肉注射とされている<sup>7)</sup>

#### ■ 参考文献

- 1) 日本肝臓学会企画広報委員会編 慢性肝炎診療マニュアル, 日本肝臓学会, 東京, p 13, 47, 91 2001
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会編 わが国の慢性透析療法の現況(1999年12月31日現在), 日本透析医学会, 東京, p 843 2000
- 3) 日本消化器病学会肝機能研究班 肝疾患における肝炎ウイルスマーカーの選択基準(3版) 日消会誌, 98 206 2001
- 4) 三田村圭二, 柴田 人 長期予後からみたB型肝炎に対するインターフェロン療法の適応, 内科, 84 280 1999
- 5) 菊地 勘, 秋葉 隆 透析患者におけるHCV感染症 肝胆膵, 43 747 2001
- 6) 菊地 勘, 秋葉 隆 透析療法中のC型肝炎患者の治療 看護技術, 47 33 2001
- 7) Alter MJ, Margolis HS Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV Related Chronic Disease CDC MMWR 47 1 1998

# ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

松尾武文  
兵庫県立淡路病院

## [概論]

HITはヘパリンの副作用として、出血に次いで重要である。本邦では稀であるとされていたが、薬剤の副作用としての認識が高まるにつれ、また欧米でHITの治療法がほぼ確立されているのを受けて、本邦でも透析のHITの報告例が増加している。

### ■ 透析患者のポイント

透析患者のHITは、透析導入期でヘパリン使用開始5～10日後の血小板減少（50%以下、15万/ $\mu$ L以下）と回路内凝血で発症する。HITによる回路内凝血に遭遇すると、ヘパリンの入れ忘れやヘパリン不足と判断し、ヘパリンの増量や追加投与が行われ、火に油を注ぐ結果となり回路内凝血は悪化し、さらに深部静脈血栓や肺梗塞が合併する。

本邦における透析導入期でのHITの発生頻度は、154例中6例（3.9%）と欧米の報告と劣らない頻度である<sup>1)</sup>。しかし、ヘパリンで維持透析中の患者からのHITの発症は稀である。

### ■ 臨床症状

透析のHITは、透析導入期でヘパリンを適切に使用しているにもかかわらず生じる原因不明の回路内凝血である。まず血小板数をチェックする。ヘパリン開始前の血小板数と比較して、HITでは50%以上の減少や15万/ $\mu$ L以下の低下があればHITと考え対処する。透析は2～3日間隔で行うため、その間に血小板数が回復していることがあるため注意が必要である。HITの特徴は、血小板減少にもかかわらず、出血することはないことである（HITのパラドックス）。

### ■ 病態

HITの病態は、ヘパリンと血小板第4因子（PF4）の複合体を抗原とする自己抗体（主としてIgG）の出現である。自己抗体であるヘパリン・PF4複合体抗体（HIT抗体）の存在下にヘパリンを投与すると免疫複合体が形成され、①血小板膜のFcレセプターと結合し、血小板の活性化、ADP、PF4のさらなる放出反応とともに、凝固活性を持つマイクロパーティクルが形成され、血中のトロニン（thrombin storm）の産生が著しく亢進し（トロニンの嵐（thrombin storm）、Warkentin（2001）による）、②内皮細胞上ではヘパリン硫酸とPF4の複合体が抗原となって、HIT抗体が結合し内皮細胞の活性化が起これば血栓形成に至る。

## ■ 診断

透析患者の HIT は、導入期でヘパリン開始 5～10 日後にタイアライサー、エアトラップ、静脈ラインに出現する回路内凝血である。透析開始前の血小板減少は著明でなく、次の透析までに回復していることかあるので、透析終了時の血小板減少をチェックする。APTT、ACT の測定でヘパリンの投与量か十分であるにもかかわらず、回路内凝血かあるか否かか HIT 診断の手掛かりとなる。

## ■ 鑑別

ヘパリン使用中の敗血症、DIC、MOF、術後などでは血小板減少を伴うことかあり、HIT との鑑別か困難となる。これらの病態では HIT か発症しやすいか、見落とされることかある。

## ■ 検査

本邦では HIT 抗体の活性を検出するヘパリン惹起性血小板凝集法と、抗体価を測定するヘパリン・PF4 複合体抗体を ELISA (Stago 社, GTI 社よりキットとして市販されている) で測定する 2 方法か用いられている。血小板凝集法は、感度は低いか、特異度は高い<sup>2)</sup>。しかし用いる正常血小板トナーの選択によって感度か異なるため、陽性コントロールによる精度管理か必要である。後者の ELISA 法は感度、特異度ともに良好であるか、cutoff 値の設定によって陰性を陽性と判定することもある。両法を用いた測定結果とその処置を表 1 に示す。

表 1 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の検査診断と処置

ヘパリン・PF4 複合体抗体	ヘパリン惹起性血小板凝集	判定	処置
強陽性	陽性	HIT	●ヘパリン中止 代替の抗凝固剤を開始
中～	陰性	HIT の経過後	●ヘパリン中止 代替の抗凝固剤の使用
陰性	陽性	HIT (非免疫機序の type 1)	●ヘパリン継続 アスピリン併用を開始 ●HIT 症状かあれば HIT として対処
陰性	陰性	HIT を否定	ヘパリン継続

## ■ 治療

ヘパリンの中止か原則である。透析患者では代替の抗凝固剤か必要となる。本邦では、表 2 に示すように 3 種の薬剤を用いることかできる。しかし、タナパロイトは能書では禁忌とされているため使用できない。メノル酸ナファモスタットは、作用時間か極端に短いので体内での抗凝固作用は期待できないため、HIT による血栓合併のリスクは軽減されない。HIT は“トロソヒソの嵐”と表現されているため産生されたトロソヒソの処理かポイントとなる。この点から、FDA か HIT の治療、予防薬として承認しているアルカトロハソか第一選択薬となる。アルカトロハソの投与法は、アンチトロソヒソⅢ欠乏時の透析に準して、HIT 抗体の消失 (平均 3 ヶ月) をめとに行う。アスピリンか有効な場合もあるか<sup>3)</sup>、抗血小板薬の HIT の予防、治療に対する有効性のエビデソ

表2 本邦におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の治療薬

		HIT の治療薬		透析の抗凝固薬		透析 HIT の治療薬	
		海外	本邦	海外	本邦	海外	本邦
アルカトロハン (ノハスタン, スロンノノ)	抗トロンヒン(IIa)作用	◎	△	○	○ (ATⅢ欠乏例)	○	△
メノル酸ナファモスタント (フサノ 他)	多価酵素阻害作用	×	△?	×	◎ (出血例)	×	△?
タナハロイトナトリウム (オルカラン)	抗 Xa 作用>抗 IIa 作用	◎	× (禁忌)	○	×	○	× (禁忌)

◎ 有効性のエビデンスがあり、使用が承認されている  
 △ 有効性の症例報告がある  
 ○ 有効性のエビデンスがあり 使用が推奨されている  
 × 使用できない

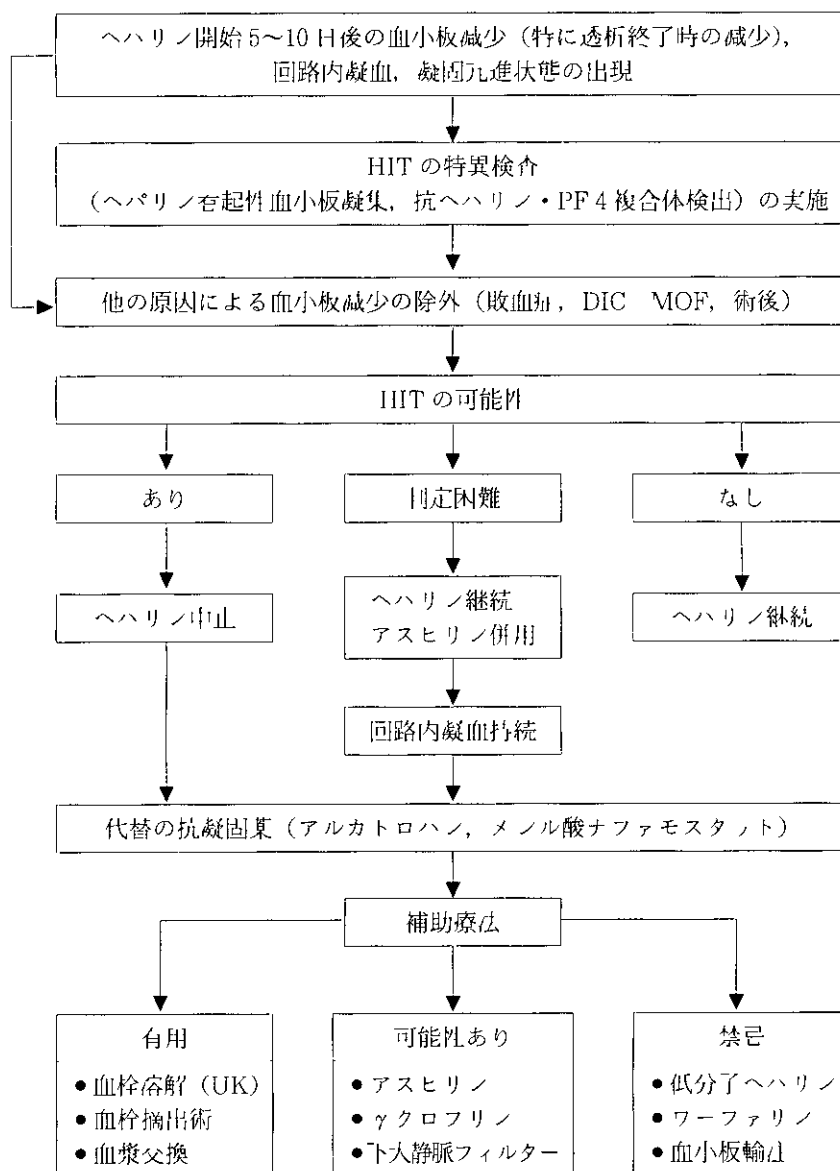


図1 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診療フロー



スはない。かえって HIT の血小板減少時の抗血小板薬の併用は出血を招く危険がある。

#### ■ 教育とインフォームトコンセント

本邦でも、HIT に対する認識が高まるにつれて、HIT 症例は増加している。HIT はヘパリンの副作用（医源性）であるとの認識が重要である。透析導入期では、回路内凝血が契機となって HIT が発見されている。回路内凝血で HIT の可能性があれば、図 1 の HIT 診療フローに従って対処する。

#### ■ 参考文献

- 1) 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: 82-1996.
- 2) Chong BH, Burgess J, Ismail F. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 69: 344-1993.
- 3) Matsuo T, Yamada T, Chikahira Y, Kadowaki S. Effect of aspirin on heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in a patient requiring hemodialysis. *Blut* 59: 393-1989.

# 貧血

長谷川真二  
東葛クリニック我孫子

## [概論]

透析患者の貧血を腎性貧血としてまとめることはできない 多彩な原因があり常にチェックが必要である  
ヘマトクリット (Hct) の目標値は 30~36% か良いとされるか、現行の保険制度下での達成率は、透析医会の調査では 50% 前後である

### ■ 透析患者のポイント

rHuEPO (エリスロポエチン) の使用時は、鉄の状態のチェックが必要である また、rHuEPO の投与にも関わらず貧血の進行していく症例に対しては、腫瘍等も含めて全身のチェックが必要である

### ■ 臨床症状

- 貧血の症状 (表 1) としては、全身倦怠感、頭痛、めまい、耳鳴り、動悸、息切れなどである
- 透析患者では、消化管出血などで急速に貧血が来た場合でもあまり自覚症状を訴えないこともある
- 高齢者の場合でも貧血を改善することにより、食欲など全身状態の改善につながる

表 1 透析患者の貧血の症状

部 位	症 状
精神・神経	頭痛、頭重感、倦怠感、めまい、傾眠、不眠
循環器・呼吸器	心悸亢進、息切れ、頻脈
消化器	食欲不振、悪心、便秘、下痢、腹痛、腹部不快感
生殖器	性欲減退、インザテノノ、生理不順、不妊
皮膚粘膜	顔面蒼白、口唇蒼白、スプーン爪、舌炎
筋骨格	筋力低下、四肢冷感

### ■ 病態

#### 1 貧血の病態

骨髓での赤血球の生産の低下と、末梢での喪失の 2 つがある  
末梢での喪失には、失血と崩壊の亢進がある

- 骨髓での生産低下 腎性貧血、再生不良性貧血

- 失血 鉄欠乏性貧血（透析患者は特に注意）
- 崩壊亢進 溶血性貧血，巨核芽球性貧血

## 2 腎性貧血の原因

- rHuEPO 産生低下
- 骨髓内赤血球産生抑制
- 赤血球寿命の短縮
- 栄養摂取不良，造血因子（鉄など）の欠乏
- 感染，薬剤，出血，溶血，その他

### ■ 診断

透析患者において，Hct の低下による貧血に伴う自覚的症狀が認められる症例，あるいは貧血の改善が社会復帰に有利となる症例，また Hct 値が 25% 以上でも，貧血による合併症を伴う症例などでは，貧血状態として診断する

### ■ 鑑別

rHuEPO を使用しても，十分な貧血改善効果が得られない場合には，以下の原因の有無について検討し，適切な対策を講ずる必要がある

- 鉄欠乏状態 鉄欠乏性貧血
- 潜在性の出血
- 慢性感染症
- 慢性炎症
- 悪性腫瘍
- 溶血亢進（薬物，透析溶血，残留消毒薬，人工心弁など）
- 栄養障害，代謝障害（葉酸，ヒタミン B<sub>12</sub>，B<sub>6</sub>，C，E，カルニチンの欠乏）
- 高度の Al 蓄積症
- 高度の二次性副甲状腺機能亢進症
- 高度の脾機能亢進症（肝硬変など）
- 骨髓機能異常（骨髓機能抑制薬剤の使用 アロプリノール・ACE 阻害剤，rHuEPO に対する抗体の出現）
- 透析不足状態
- その他

### ■ 検査

表 2 参照

### ■ 治療

#### 1 難治性貧血の治療

表 3 参照

#### 2 その他（rHuEPO 治療関連）

- EPO カイトライン（1989 年）が作成されている
- rHuEPO と高血圧の関連の報告がある
- rHuEPO と血小板の関連の報告がある

表2 初期および二次鑑別検査

初期鑑別データ	疑わしい原因	二次鑑別検査
鉄欠乏	鉄欠乏状態	
便潜血陽性, 血尿	潜在性の出血	胃透視・汗腸・内視鏡
CRP か陽性, フェリチン高値	慢性感染症	ノ反
	慢性炎症, 膠原病	RA ANF
	悪性腫瘍	腹部エコー・CT・胸部 X 線
LDH TBil の上昇	溶血亢進	クームテストなど 透析機器のチェック
MCV MCH の異常	栄養障害, 代謝障害	葉酸, ビタミン B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , C, E, カルニチンの欠乏
Kt/V の異常	透析不足状態	
Al 濃度の異常	高度の Al 蓄積症	DFO テスト・骨生検
PTH の異常	高度の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺エコー
汎血球減少症	骨髄機能異常 高度の脾機能亢進症	骨髄機能抑制薬剤使用の有無 骨髄生検
その他	妊娠, 甲状腺機能低下症	妊娠反応・内分泌系検査
	赤芽球癆 (rHuEPO に対する抗体)	rHuEPO に対する抗体の証明

表3 貧血の原因と基本治療

貧血の原因	基本治療
鉄欠乏状態	適切な鉄の補給
潜在性の出血	原因の治療
慢性感染症	原因の治療
慢性炎症	原因の治療
悪性腫瘍	原因の治療
溶血亢進 (薬物, 透析溶血, 残留消毒薬, 人工心弁など)	原因の治療 (投与薬剤のチェック, 透析機器チェック)
栄養障害, 代謝障害 (葉酸, ビタミン B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , C, E, カルニチンの欠乏)	生化学的検査かてきなければ診断的治療
高度の Al 蓄積症	原因の追及, 除去
高度の二次性副甲状腺機能亢進症	二次性副甲状腺の治療
高度の脾機能亢進症 (肝硬変など)	不明
骨髄機能異常 (骨髄機能抑制薬剤の使用)	投与薬剤のチェック
透析不足状態	透析条件の見直し
その他	