

長期ヘパリン治療により生じた骨粗鬆症の1例

静岡県立こども病院整形外科

志賀美絃・滝川一晴・矢吹さゆみ・田中紗代

要旨 ヘパリンの重要な副作用の1つである骨粗鬆症は、あまり知られていない。長期ヘパリン治療により骨粗鬆症を生じた1例を報告する。症例は蛋白漏出性胃腸症で、1歳よりヘパリン治療を行っている12歳女児。腰痛を主訴に来院し、MRIでT3～L2に及ぶ多発脊椎圧迫骨折があった。骨密度は同年齢平均値の約40%と著明に低下し、骨粗鬆症を生じていた。受傷後よりビタミンD製剤の内服を開始し、受傷7週で硬性装具着用下にベッドアップを行った。受傷17週で、歩行とビスホスホネート製剤の内服を開始した。受傷後1年半経過したが新たな椎体高の減少はなく、骨密度は増加傾向を示している。

RANKLはRANKに結合して骨吸収活性を促進させるが、RANKLのおとり受容体であるOPGが結合すると、その作用が抑制される。ヘパリンはOPGに結合し、破骨細胞の骨吸収活性を増大させ、骨密度低下を招く。長期間ヘパリンを投与された患者の体幹部痛では、骨粗鬆症による骨折の可能性を念頭に置くべきである。

はじめに

ヘパリンの重大な副作用の1つとして骨粗鬆症があるが、あまり知られていない。今回我々は長期ヘパリン治療により骨粗鬆症を生じ、多発脊椎圧迫骨折に至った症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例：12歳、女児

主訴：腰痛

既往歴：出生時に兩大血管右室起始症と診断され、生後6か月にFontan根治術を受けた。1歳4か月より蛋白漏出性胃腸症(Protein-Losing Enteropathy：以下、PLE)を発症し、以後、PLEの症状が悪化すると月単位で5000～12000単位のヘパリン点滴治療を受けていた。7歳からは連日、同量のヘパリン皮下注射を開始した(図1)。

現病歴：外出中、咳嗽後より腰痛が出現し、歩行困難となった。当院循環器科に緊急入院し、当

科紹介となった。

初診時現症：受傷前のADL(Activities of Daily Living)は自立していた。関節可動域制限や感覚障害はなく、腱反射は正常だった。上位胸椎～下位腰椎にかけて圧痛があり、特に第1～第2腰椎の範囲に著明だった。

画像所見：第3胸椎～第2腰椎にかけて椎体高の減少があり、特に第1腰椎は楔状変形していた(図2,3)。多発脊椎圧迫骨折と診断した。

入院後経過：血液検査では、総蛋白とアルブミンは低下していたが、その他は正常値だった(表1)。骨年齢は約1年半遅れていた(図4)。腰椎骨密度は12歳女児正常平均値(0.839g/cm²)の約40%(0.322g/cm²)にまで低下していた。長期ヘパリン投与により二次性骨粗鬆症を生じ、多発脊椎圧迫骨折に至ったと判断し、治療を開始した。安静度はベッド上とし、ベッドアップは禁止した。また、ビタミンD製剤の内服を開始した。受傷2

Key words : heparin(ヘパリン), osteoporosis(骨粗鬆症), spinal compression fracture(脊椎圧迫骨折)

連絡先 : 〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山860 静岡県立こども病院整形外科 志賀美絃 電話(054)247-6251

受付日 : 2014年2月18日

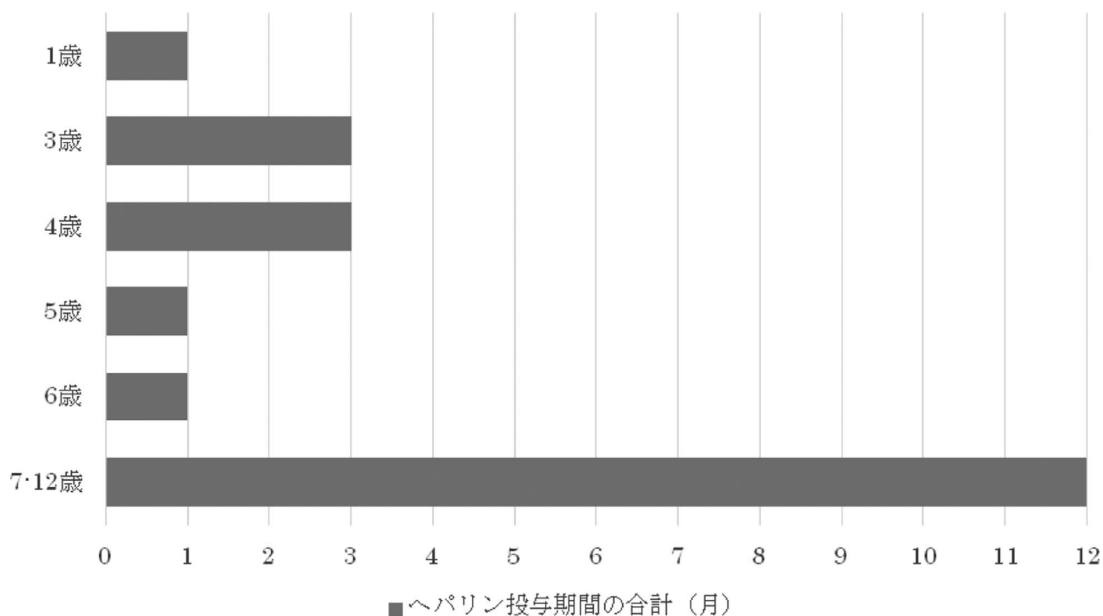


図1. ヘパリン投与期間の合計

1歳よりヘパリンの点滴治療を開始し、7歳からはヘパリンの皮下注射を連日行っている。



図2. 受傷直後の脊椎単純X線側面像
第1腰椎は楔状変形している。



図3. 受傷直後の脊椎単純MRI T2矢状断(左C1-T10, 右T10-S1)
第3胸椎から第2腰椎にかけて椎体高の減少がある。

週で軟性コルセット着用下にベッドアップを開始した。しかし、椎体高の減少が進行したため、再度フラットへ安静度をもどした。受傷7週で硬性コルセット着用下に再度ベッドアップを開始し、徐々に角度を上げていった。受傷17週で、歩行とビスホスホネート製剤の内服を開始し、10日

後に退院した。

退院後経過：現在、受傷後1年半経過したが、硬性コルセット着用下に独歩している。新たな椎体高の減少はなく(図5)、骨密度は増加傾向を示している(図6)。

表 1. 血液検査

検査項目	本症例	基準値(単位)
総蛋白	4.7 ↓	6.2-7.9(g/dl)
アルブミン	2.6 ↓	3.9-5.1(g/dl)
総 Ca	7.9 ↓	8.8-10.7(mg/dl)
P	5.1	3.7-5.9(mg/dl)
AST	16	11-39(IU/L)
ALT	14	2-23(IU/L)
Cre	0.54	0.11-0.71(mg/dl)

総蛋白とアルブミンは低下しているが、その他は正常値だった



図 5. 受傷後1年半後の脊椎単純 X 線側面像
新たな椎体高の減少はない



図 4. 左手の単純 X 線写真
暦年齢 12 歳 6 か月時に骨年齢は 11 歳だった

考 察

ヘパリンは循環器疾患や整形外科領域では、深部静脈血栓症の治療に用いられている。その重要な副作用の1つに骨粗鬆症があるが、あまり知られていない。ヘパリンによる骨粗鬆症は、1965年に Griffith ら³⁾によって報告された。

ヘパリンにより骨粗鬆症が生じる作用機序に RANK(activator of NF- κ B), RANKL, そして OPG(osteoprotegerin)が深く関わっている。破骨前駆細胞の RANK が、骨芽細胞の RANKL に結合すると、破骨細胞の分化が誘導されるとも

に破骨細胞の骨吸収機能も活性化される⁹⁾。OPG は RANKL のおとり受容体で、RANK より RANKL への親和性が高い。OPG が RANKL と結合することで、RANK と RANKL との結合を阻害し、破骨細胞の分化や骨吸収活性を抑制する⁹⁾。入江ら⁴⁾は、ヘパリンはこの OPG に結合し、RANKL と OPG との結合を阻害し、その結果 RANK への RANKL の作用が亢進して、破骨細胞の骨吸収活性が増大し、骨粗鬆症に至ると報告している。

ヘパリンにより骨粗鬆症が生じる投与量や投与期間に、明確な指標はない。Griffith ら³⁾はヘパリン治療を行っている 15~71 歳の 117 人を調査した。投与期間が 6 か月以上で、1 日の投与量が 15000~30000 単位と高用量だった 10 人に、骨粗鬆症による病的骨折が生じたが、1 日の投与量が 10000 単位以下だった 107 人には、病的骨折は生じなかったと報告し、投与期間より投与量が骨粗鬆症を発症させる因子と述べている。Squires ら⁸⁾は、27 歳女性にヘパリンを 1 日 12000~18000 単位、152 日間投与したところ、胸椎圧迫骨折が生じたと報告し、ヘパリンは 1 日 10000 単位以下で、投与期間は 4 か月以下が好ましいと述べてい

骨密度 (g/cm²)

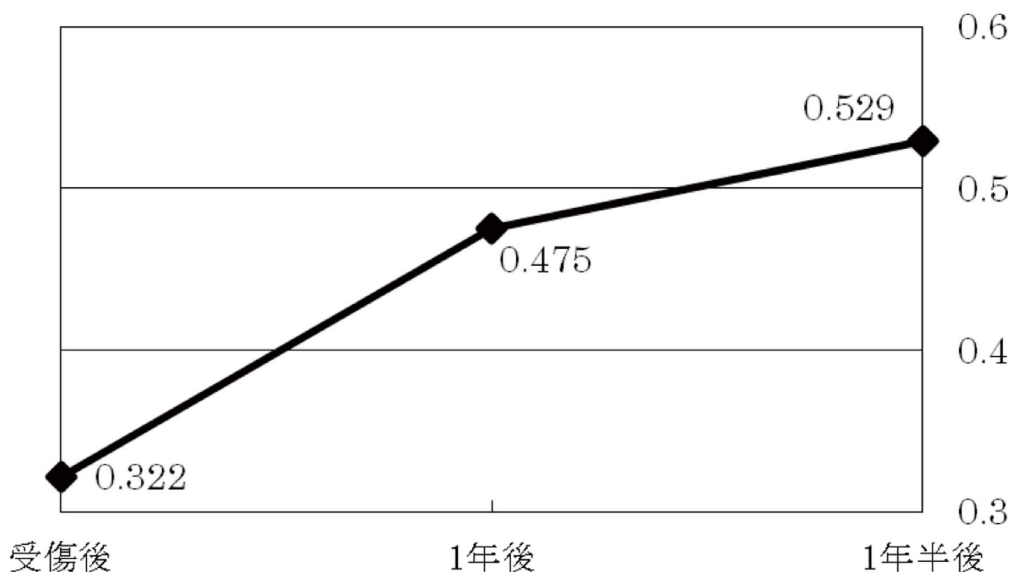


図6. 腰椎骨密度の経時的変化
腰椎の骨密度は増加傾向を示している

る。Sivakumaranら⁷⁾は、ヘパリン1日15000単位以上を、4~5か月以上投与すると、骨粗鬆症が起りやすいと述べている。本症例は1日5000~12000単位と低用量であるが、ヘパリンの合計投与期間は、6年以上とかなり長期間である。1日投与量が少なくても、長期間投与する場合は、骨粗鬆症発症の危険因子となると考える。

PLEによる低栄養が遷延した場合は、成長障害をきたすと言われているが、骨密度に影響を与えるという報告は、狩猟した範囲ではなかった。本例の血液検査では、PLEに伴い総蛋白とアルブミンの低下はあるが、アルブミン補正を行うとCaは正常範囲内だった。その他の電解質・腎機能・肝機能も正常だった。受傷時の身長は124.0cm(-3.7SD)、体重は22.2kg(-2.2SD)だった。12歳6か月時の手根骨による骨年齢は、11歳と約1歳半遅れていた。本症例ではPLEによる成長障害は明らかだが、骨密度に影響を与える因子はヘパリン以外に同定できなかった。

また、PLEでは基底膜の構造要素であるヘパラン硫酸が低下するため、基底膜からの蛋白漏出やサイトカインの活性が増幅されると言われてい

るが、ヘパリンはこのヘパラン硫酸の効果を補うことでPLEの治療に有効とされている¹⁾。ヘパリンと比較し低分子ヘパリンを用いたPLEの治療効果は乏しいと言われている²⁾が、低分子ヘパリンはヘパリンよりもOPGとの親和性が低く¹⁰⁾、骨密度の減少率も低い⁶⁾と報告されている。治療にヘパリンが必要な場合は、症例によっては低分子ヘパリンを選択すべきである。

本邦において、ヘパリンにより骨粗鬆症が生じ、脊椎圧迫骨折に至った症例報告は、狩猟し得る範囲では自験例のみだった。海外ではヘパリンによる骨粗鬆症のため、肋骨骨折³⁾⁵⁾や椎体圧迫骨折³⁾⁵⁾⁸⁾が報告されている。

長期間ヘパリンを投与された患者が体幹部痛を訴えた場合は、骨粗鬆症による骨折の可能性も念頭に置くべきである。

まとめ

1歳より長期ヘパリン治療を行い、骨粗鬆症により多発脊椎圧迫骨折に至った12歳女児の症例を経験した。骨折の治療には長期間の床上安静を必要とし、骨密度の改善にはビタミンD及びビ

スホスホネート製剤の内服が有効であった。

文献

- 1) Bode L, Freeze HH: Applied glycoproteomics – approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. *Biochim Biophys Acta* **1760** : 547-559, 2006.
- 2) Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP et al: Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* **130** : 474-478, 1997.
- 3) Griffith GC, Nichols G, Asher JD et al: Heparin Osteoporosis. *JAMA* **193** : 85-88, 1965.
- 4) Irie A, Takami M, Kubo H et al: Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* **41** : 165-174, 2007.
- 5) Jaffee MD, Willis PW: Multiple fractures associated with long-term sodium heparin therapy. *JAMA* **193** : 152-154, 1965.
- 6) Monreal M, Viñas L, Monreal L et al: Heparin-related osteoporosis in rats. *Haemostasis* **20** : 204-207, 1990.
- 7) Sivakumaran M, Ghosh K, Zaidi Y et al: Osteoporosis and vertebral collapse following low-dose, low molecular weight heparin therapy in a young patient. *Clin Lab Haematol* **18** : 55-57, 1996.
- 8) Squires JW, Pinch LW et al: Heparin-induced spinal fracture. *JAMA* **241** : 2417-2418, 1979.
- 9) 高見正道: 骨代謝における RANKL と OPG の役割. 骨粗鬆症治療 **10** 巻, 先端医学社, 東京, 31-39, 2011.
- 10) Vik A, Brodin E, Sveinbjörnsson B et al: Heparin induces mobilization of osteoprotegerin into the circulation. *Thromb Haemost* **98** : 148-154, 2007.

Abstract

Osteoporosis Due to Long-Term Heparin Therapy

Mihiro Shiga, M. D., et al.

Department of Pediatric Orthopedics, Shizuoka Children's Hospital

We report a case of long-term heparin induced osteoporosis in a 12-year-old girl receiving heparin since one year of age. She was being treated with heparin for protein-losing enteropathy. On admission she presented back pain, and MRI showed multiple spinal compression fractures from T3 to L2. The bone density was decreased to about 40% of age-matched normal level. She was administered vitamin D immediately, and started sitting with a brace at 7 weeks. At 17 weeks she was administered peroral biphosponate, and walking was allowed. At most recent follow-up at 18 months after admission, there has been no further decrease in vertebral heights, and there is an increase in bone density. Osteoporosis is not widely recognised as a serious side-effect from long-term heparin therapy. Osteoporosis can develop through RANK-RANKL interaction promoting bone resorption and osteoclast differentiation. The effect can be suppressed by OPG which is a decoy receptor of RANKL. The heparin binds to OPG resulting in increase in bone resorption and osteoclast activity, and decrease in bone density leading to fractures. This case draws attention to osteoporosis in patients treated with heparin over the long-term then presenting back pain.