

## 骨髓増殖性腫瘍患者の術後血栓予防における、 ヘパリン起因性血小板減少症の 1 例

新井 康之<sup>1)2)</sup> 山中 悠平<sup>1)</sup> 三好 隆史<sup>1)</sup> 杉森 英里<sup>3)</sup> 前田 琢磨<sup>3)</sup>  
宮田 茂樹<sup>3)</sup> 山下 浩平<sup>1)</sup> 高折 晃史<sup>1)</sup>

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT) は、ヘパリンと血小板第 4 因子の複合体に対する自己抗体 (HIT 抗体) が血小板を活性化させ、血栓塞栓症を誘発する病態である。

今回我々は、骨髓増殖性腫瘍患者において HIT を合併する症例を経験した。症例は 87 歳女性。大腸癌切除術後、血栓予防のためにヘパリンを 6 日間持続投与した。ヘパリン投与終了 5 日目に下肢深部静脈血栓を認め、ヘパリン投与を再開したところ、経時的な血小板減少と全身動静脈血栓の増悪を認めた。そこで、ヘパリン再開 4 日目に HIT を疑い、その投与を中止した。アルガトロバンに変更したところ、血小板数は回復した。ヘパリン再開時の患者血清から強い血小板活性を示す HIT 抗体が検出され、HIT と確定した。

骨髓増殖性腫瘍は HIT 発症のリスク因子とはならないが、一旦 HIT 抗体を産生すると、全身性の高度な血栓症を誘発し、重篤化する。そのためヘパリン投与時に顕著な血小板減少と血栓形成が見られた場合は、漫然と輸血療法を行うのではなく、早期に HIT を鑑別し、適切な治療を行うことが重要である。

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症、骨髓増殖性腫瘍、血小板減少、血栓塞栓症

### 緒 言

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT) は、投与されたヘパリンと血小板第 4 因子 (platelet factor 4, PF4) の複合体に対する自己抗体 (HIT 抗体) が、血小板表面の Fc 受容体に結合することで、血小板を活性化させる機序で発症することが知られている<sup>1)</sup>。血管内での血小板活性化に加え、単球や血管内皮細胞の活性化を経て、血小板減少と血栓塞栓症が誘発される<sup>2)</sup>。

診断は、臨床経過に加えて、HIT 抗体の有無でなされ、血小板活性化能を測定する機能的測定法と、抗体量を測定する免疫学的測定法が知られる<sup>1)</sup>。HIT の治療法としては、速やかなヘパリン中止と代替抗凝固療法への切り替えが重要である。

今回我々は、白血球数と血小板数の増加を伴う、骨髓増殖性腫瘍、分類不能型 (Myeloproliferative neoplasm, unclassifiable, MPN-u) 症例の大腸癌手術に際し、血栓予防目的で術後に投与したヘパリンが原因で HIT を発症した症例を経験した。HIT 抗体値や全身の血栓量から重篤な HIT と判断された。基礎疾患として

の骨髓増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasm, MPN) が重症化に関与したものと推察される。MPN と HIT との関連を含めた文献的考察を加えて、報告する。

### 症 例

87 歳、女性。5 年前に JAK2V617F 遺伝子変異陽性の MPN-u と診断された。高齢であることから、アスピリン内服のみを行っていた。血便を契機に上行結腸癌 (stage III) と診断され、腹腔鏡下右半結腸切除術目的で、当院消化器外科に紹介された。その他の既往歴や特記すべき家族歴はない。

入院時身体所見：身長 143cm、体重 37kg、腹部診察では、平坦軟で圧痛なく、既知の上行結腸腫瘍は触知せず、左季肋下に脾腫を 3 横指触知した。下腿把握痛はなし。

入院時血液検査：赤血球数 550 万 / $\mu$ l、ヘマトクリット 43.3%、血色素 12.2g/dl、白血球数 57,180/ $\mu$ l (分葉球 91%、リンパ球 2%、異常細胞認めず)、血小板数 114.8 万/ $\mu$ l (巨大血小板あり)、LDH 510IU/l、肝・腎機能は正常、凝固検査は基準範囲内であった。

1) 京都大学医学部附属病院血液内科

2) 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部

3) 国立循環器病研究センター臨床検査部輸血管理室

〔受付日：2019 年 3 月 13 日、受理日：2019 年 5 月 16 日〕

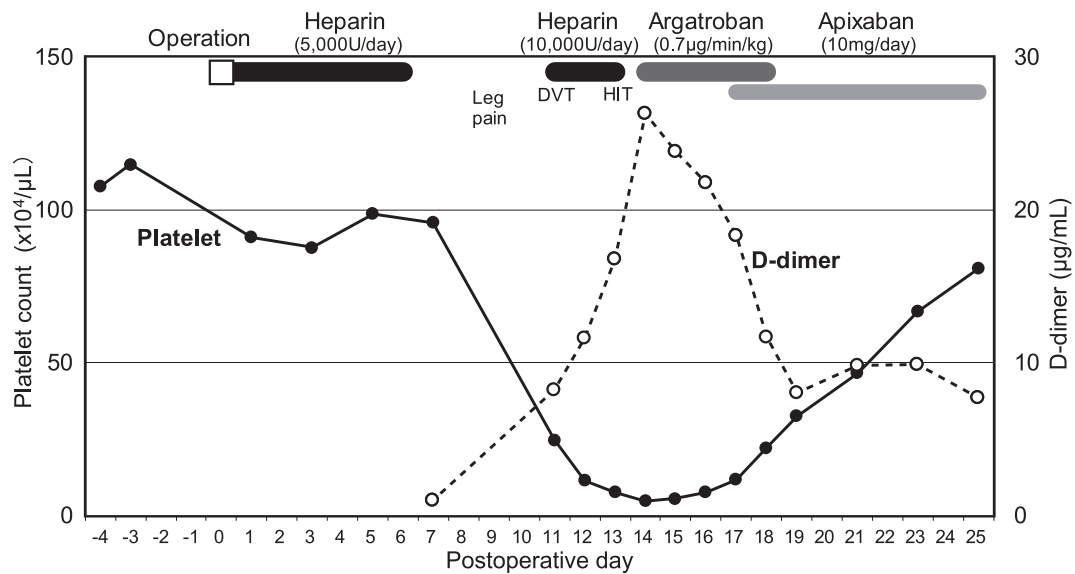


図1 臨床経過

血小板、Dダイマーの推移とともに、投薬状況を示す。DVT, deep vein thrombosis; HIT, heparin-induced thrombocytopenia.

D2 リンパ節郭清を含む根治手術が合併症なく終了した。血小板増多を伴う血栓症高リスク症例のため、術後より未分画ヘパリン持続投与(5,000単位/日)が開始された(図1)。術後6日目にはヘパリン投与中止し、アスピリン内服に変更した。術後9日目より下肢痛の訴えを認めた。術後11日目の採血でDダイマーが8.2 μg/mlまで上昇していたため、下肢静脈エコーを行った。著明な血栓形成を認め(図2A)、術後の臥床に伴う深部静脈血栓症(DVT)と判断し、未分画ヘパリン持続投与(10,000単位/日)を再開した。この時点で、血小板数は24.7万/μlと、入院時に比べて低下していたが、血栓に伴う消耗性変化と判断された。その後も、ヘパリン投与にもかかわらず、CTにて全身の動静脈にて血栓が増加傾向(図2B)で、血小板減少(最低値は術後14日目の4.3万/μl)とDダイマーの増加(最高値は術後14日目の26.3μg/ml)が続いた(図1)。術後14日目時点で4Tsスコアリングシステム<sup>3)</sup>では8点であり、臨床状況よりHIT(ヘパリン投与による増悪)が強く疑われた。即座にヘパリンを中止し、アルガトロバン(0.7μg/kg/min持続投与)への変更を行った。

ヘパリン中止後、Dダイマーは低下に転じ、血小板も増加傾向にあったため、術後17日目よりアピキサバン(10mg/日)を開始した(図1)。その後、血小板数は徐々に増加し、3カ月後には画像上血栓の消退を認めた。

HITの診断を確定すべく、術後11日目(ヘパリン再開時)検体で検討したところ、ELISA法で血漿中抗PF4/ヘパリン抗体(IgG型)OD値2.015と強陽性(カットオフ値0.400)であった<sup>4)</sup>。また、機能的測定法として、

フローサイトメトリーによる修正血小板マイクロパーティクル試験を行った。これは、1)内因性トロンビン不活化処理を行った患者血清と健常人洗浄血小板を混合し、2)ヘパリンを添加した後にフローサイトメトリーを施行し、3)通常血小板より小サイズ領域に出現するマイクロパーティクルを同定するものである<sup>4)~6)</sup>。フローサイトメトリーにより算出された血小板全体に占めるマイクロパーティクルの割合を、Platelet activation index (PAI)として評価する<sup>5)7)</sup>。マイクロパーティクルの出現は、血小板活性化を反映するため、患者血清中の機能的HIT抗体の存在を意味する。本症例において本アッセイを行ったところ、未分画ヘパリン0.1U/mlおよび低分子ヘパリン0.3U/mlを添加後30分で血小板活性化に伴うマイクロパーティクルの出現を認め、60分時点でのPAIは73.1%および79.4%であった(図3A~D)<sup>5)7)</sup>。高濃度ヘパリン(100U/ml)ならびに抗FcγRIIaモノクローナル抗体(IV.3, StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)の添加ではマイクロパーティクル産生は抑制された(図3E, F)。これらの結果より、HITと確定診断した。その後も経時的にHIT抗体価を測定しており、徐々に低下しているが、陰性化には至っていない。血栓症の増悪がなくとも、HIT抗体陰性化まで抗凝固療法の投与が推奨されており<sup>4)</sup>、本症例でも投与を継続している。

## 考 察

本症例は、血栓形成傾向にあると考えられるMPN患者に対して、術後血栓予防のために投与したヘパリンによってHITが引き起こされ、逆に全身血栓を誘発

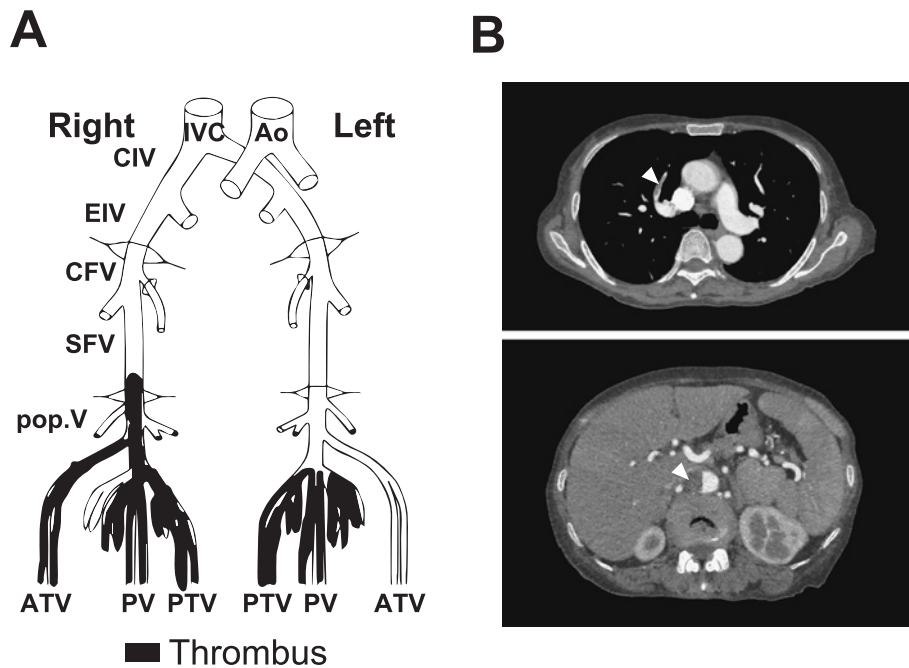


図2 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発症時画像検査所見

A: 下肢静脈エコー所見. 血栓存在部位を黒塗りで示す. Ao, Aorta; IVC, Inferior vena cava; CIV, Common iliac vein; EIV, External iliac vein; CFV, Common femoral vein; SFV, Superficial femoral vein; pop.V, Popliteal vein; ATV, Anterior tibial vein; PV, Peroneal vein; PTV, Posterior tibial vein.

B: 造影 CT 画像所見. 肺動脈分枝における血栓 (上図矢頭) および腹部大動脈における血栓 (下図矢頭) を認める.

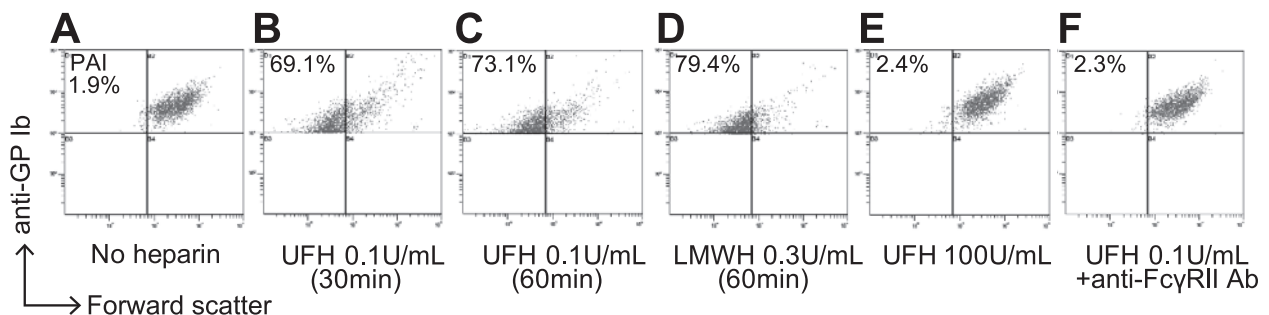


図3 ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 診断のための機能的測定法 (修正血小板マイクロパーティクル試験)

血小板をドットプロットに展開して示す (各図四分画の左上が血小板マイクロパーティクル, 右上が正常血小板).

血小板全体に占めるマイクロパーティクルの割合を, Platelet activation index (PAI) として計算し, 陰性コントロールと比較して評価する.

A: ヘパリンなし (陰性コントロール), B, C: 未分画ヘパリン (Unfractionated heparin, UFH) 0.1U/ml と混合. 開始 30 分後からマイクロパーティクルを確認, D: 低分子ヘパリン (Low-molecular weight heparin, LMWH) 0.3U/ml と混合. 添加後 60 分でマイクロパーティクルが出現. E: 高濃度ヘパリン (100U/ml) との混合で産生抑制. F: UFH 0.1U/ml に加え抗 FcγRIIa モノクローナル抗体の添加でマイクロパーティクル産生は抑制.

したという示唆に富む症例である. MPN 患者での周術期抗凝固療法のある方, MPN と HIT との関連, そして, その場合の HIT 治療が主な検討課題となる.

MPN では, 一般的に, 血球増多により血液粘稠度が上昇し, 向凝固状態にあると考えられる<sup>8)</sup>. 加えて, JAK2 変異が存在する場合には, 恒常的に血球細胞が活性化状態にあることで, 血小板や白血球からの炎症性サイ

トカイン放出や血管内皮細胞傷害によって, より一層, 血栓傾向に傾いている<sup>8)</sup>. それ故, MPN 患者に手術などが必要な場合には, 術前に十分な血球コントロールをしておくか, 特に術後の血栓予防を強化することが推奨されている<sup>9)</sup>. 本症例では, 高齢であり, これまで血栓症の既往もなかったことから, 術前には, ハイドロキシウレアや JAK2 阻害剤による血球コントロール

は行わず、抗血小板療法のみを行っていたため、術後もヘパリンによる血栓予防を行う方針であった。後方視的に見れば、術前に時間的余裕があった本症例では、血球コントロールも検討すべきであった。

本症例において、MPNがHITのリスク因子であったのかは、非常に重要な点である。これに関して、MPNのうち、真性多血症や本態性血小板血症において、ELISA法を用いてHIT抗体を測定したところ、それぞれ21%と12%で陽性だったと報告されている<sup>10)</sup>。このうち、HIT-IgG抗体に関しては、陽性割合が9.2%と0.0%であった。しかし、ヘパリン投与で実際にHITを発症したかどうかについては言及されていない。さらには、血小板活性化能を持たない抗PF4/ヘパリン抗体は、HITを誘導せず、血栓塞栓症のリスク因子となり得ないと報告されており<sup>5)</sup>、このような場合には、ヘパリン投与を避ける必要はないと考えられている<sup>1)</sup>。本症例においては、臨床経過から考えて、術直後のヘパリン投与の際に感作され、機能性HIT抗体が新たに産生されたものと推察され、MPNとの関連は不詳である。

一方で、MPNはHITに伴う血栓症を増悪させる。MPNが血液細胞に及ぼす影響の一つに、細胞表面のホスファチジルセリンの発現を増強させる現象が知られている<sup>8)</sup>。ホスファチジルセリンが細胞膜上に暴露することは、凝固カスケードの初期において重要なステップとなる。HIT抗体がFc受容体に結合することで血小板が活性化し、トロンビン産生が進んでいる状況において、MPN由来のホスファチジルセリン高発現が、相加的に血栓病態を増悪させる可能性がある。本症例においては、HIT抗体値や全身の血栓量から判断すると、極めて重篤なHITを発症したと考えられるが、その背景には、基礎疾患としてのMPNの関与があるものと推察される。また、一般的に、担癌患者においては、特に遠隔転移を伴う場合に血栓形成傾向にあることが知られ<sup>11)</sup>、本症例でもHITに伴う血栓症の増悪に寄与した可能性は考えられる。しかしながら、腫瘍は上行結腸に局在しており、遠隔転移も認めなかったことから、その関与は、限定的と推測された。

本症例のように、予期しない血小板減少を見たときに、HITを鑑別診断の一つに入れることの重要性は、充分認識しておく必要がある。入院患者における血小板減少の原因として薬剤や感染に関連するものが多く<sup>12)</sup>、HITはその頻度からは下位に位置するが、疑われない限りは診断と治療に結びつかない疾患として留意すべきである。血小板低値に対する血小板輸血は、本質的な治療にならないばかりか、むしろ血栓を増悪させる原因になり得るため<sup>1)</sup>、むやみに輸血療法を行うことは慎むべきである。本症例は高度な血小板減少があったものの、臨床経過からHITを疑うことで血栓症を増悪さ

せ得る血小板輸血を回避し、救命に至った。

周術期血栓予防目的で投与されたヘパリンによってHITを併発した、MPN患者の症例を報告した。MPNは、一旦HITを併発すると、症状がより重篤化する可能性があるため、ヘパリン投与時に顕著な血小板減少と血栓形成が見られた場合には、漫然と輸血療法を行うことで血小板数の正常化を目指すことはせず、早い時点からHITを鑑別にあげ、適切な治療を行うことが重要である。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2: 3360—3392, 2018.
- 2) Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, et al: PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRI. *Blood*, 119: 5285—5293, 2012.
- 3) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al: Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*, 4: 759—765, 2006.
- 4) 宮田茂樹：【日本血栓止血学会学術標準化委員会】ヘパリン起因性血小板減少症における最新の知見。血栓止血誌，23：362—374, 2012.
- 5) Maeda T, Nakagawa K, Murata K, et al: Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. *Thromb Haemost*, 117: 127—138, 2017.
- 6) 前田琢磨，宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症。血栓止血誌，29：288—293, 2018.
- 7) 前田琢磨：フローサイトメトリーを用いた機能的測定法によるヘパリン起因性血小板減少症関連血栓塞栓症リスクの高い患者の同定。血栓止血誌，28：527—536, 2017.
- 8) Ball S, Thein KZ, Maiti A, et al: Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiological mechanisms. *J Thromb Thrombolysis*, 45: 516—528, 2018.
- 9) 亀田拓郎，幣光太郎，久富木庸子：【MPN診療 -up-to-date 2015-】MPN症例における特殊な問題へのアプローチ。臨床血液，56：972—980, 2015.



- 10) Meyer SC, Steinmann E, Lehmann T, et al: Anti-Platelet Factor 4/Heparin Antibody Formation Occurs Endogenously and at Unexpected High Frequency in Polycythemia Vera. *BioMed Research International*, 2017; 13, 2017.
- 11) Hisada Y, Geddings JE, Ay C, et al: Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost*, 13: 1372—1382, 2015.
- 12) Arnold DM, Lim W: A rational approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia in the hospitalized patient. *Semin Hematol*, 48: 251—258, 2011.

## HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA CAUSED BY POSTOPERATIVE THROMBOPROPHYLAXIS WITH HEPARIN IN A PATIENT WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM: A CASE REPORT

*Yasuyuki Arai*<sup>1)2)</sup>, *Yuhei Yamanaka*<sup>1)</sup>, *Takashi Miyoshi*<sup>1)</sup>, *Eri Sugimori*<sup>3)</sup>, *Takuma Maeda*<sup>3)</sup>, *Shigeki Miyata*<sup>3)</sup>, *Kouhei Yamashita*<sup>1)</sup> and *Akifumi Takaori-Kondo*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Hematology and Oncology, Kyoto University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kyoto University Hospital

<sup>3)</sup>Division of Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

### **Abstract:**

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is caused by the production of autoantibodies against heparin and platelet factor 4 (PF4) complexes, which have platelet-activating properties. Therefore, HIT patients are at high risk of systemic thromboembolism.

Here, we present a patient (87-year-old female) with myeloproliferative neoplasm (MPN) complicated with HIT. Five days after discontinuing a six-day-long prophylactic heparin regimen following hemicolectomy due to colon cancer, the patient exhibited deep vein thrombosis. A therapeutic dose of heparin caused a sudden drop in platelet count and exacerbated systemic venous/arterial thromboembolism on the fourth day of heparin therapy, suggesting complication of HIT. Immediate discontinuation of heparin improved the symptoms and thrombocytopenia. The HIT diagnosis was later confirmed using serological assays as follows: anti-PF4/heparin IgG antibodies were detected using ELISA, and their platelet-activating properties at therapeutic concentrations of heparin were proved by platelet activation assay using washed platelets.

MPN is not always considered a risk factor for HIT. However, HIT in patients with MPN can be a deteriorating factor for unexpected thromboembolism. Hence, HIT should be included in differential diagnosis lists for MPN patients who develop thrombocytopenia and multiple thrombosis after heparin administration, rather than relying on platelet transfusions without further diagnostic procedures.

### **Keywords:**

Heparin-induced thrombocytopenia, Myeloproliferative neoplasm, Thrombocytopenia, Thromboembolism