<症例報告>

肝動注化学療法開始後に高度の血小板減少を来し
ヘパリン起因性血小板減少症が疑われた進行肝細胞癌の 1 例

齊藤 朋子¹⁾ 千葉 哲博^{1)*} 前田 隆宏¹⁾ 大岡 美彦¹⁾ 神崎 洋彰¹⁾
横山 昌幸¹⁾ 日下部裕子¹⁾ 小笠原定久¹⁾ 鈴木英一郎¹⁾ 安井 伸¹⁾
太和田暁之¹⁾ 神田 達郎¹⁾ 丸山 紀史¹⁾ 三村 尚也²⁾ 大和田千桂子²⁾
堺田恵美子²⁾ 加藤 直也¹⁾

要旨：症例は 72 歳男性。C 型肝炎を背景に発症した門脈本幹腫瘍塞栓を伴う多発性肝細胞癌 (HCC) に対して、大腿動脈アプローチでリザーバーシステムを留置した後に同日より肝動注療法 (low dose FP 療法) を開始し、一旦退院となった。しかし、治療開始後 16 日目の外来受診時に血小板数が $0.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著明な減少を認めたために緊急入院となった。赤血球数、白血球数は正常であり、骨髓穿刺所見もほぼ正常であった。播種性血管内凝固症候群、特発性血小板減少性紫斑病などとの鑑別が問題となったが、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 抗体が陽性であったために、HIT を強く疑った。ヘパリンの投与中止およびアルガトロバン 20 mg/日の投与を開始したが、血小板数の回復がほとんど見られず、ヘパリン化親水性カテーテルも抜去した。その後緩やかに血小板数の上昇を認めたが、HCC の病勢進行を認め、動注療法開始後 39 日目に永眠された。

索引用語： 肝細胞癌 ヘパリン起因性血小板減少症 肝動注化学療法
ヘパリン 血小板減少症

はじめに

日本肝臓学会 (JSH) のコンセンサスに基づく肝細胞がん治療アルゴリズム 2010 においては、肝予備能が良好 (Child-Pugh A または B) な Vp3/4 の症例に対して、リザーバーを用いた肝動注化学療法 (HAIC) あるいはソラフェニブの投与が推奨されている¹⁾。今回筆者らは、門脈本幹腫瘍塞栓 (Vp4) を伴った肝細胞癌 (HCC) に対して、リザーバー留置後に肝動注化学療法 (HAIC) を開始したところ、極めて高度な血小板減少を認めた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：72 歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴 1 日 3 合 (50 年間)、喫煙歴 なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：以前から HCV 陽性を指摘されていたが放置していた。2016 年 8 月に腹痛と体重減少が出現したために、当院を紹介受診した。腹部ダイナミック CT にて、diffuse type の多血性腫瘍をみとめ、その一部は門脈本幹へと連続していた。肝予備能は Child-Pugh B 7 点、PS は 1 であり、血小板数は $35.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ で正常であった。十分なインフォームドコンセントの下、大腿動脈アプローチでリザーバーを留置した後に速やかに low dose FP 療法を開始した。5 日間の初回治療終了後に一旦退院となったが、全身化学療法開始後 16 日目の外来受診時に血小板数が $0.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著しく減少していたため、同日再入院となった。

入院時身体所見：身長 167 cm、体重 66.0 kg、BMI 23.7。意識清明。眼球結膜に黄疸あり。眼瞼結膜に貧血

1) 千葉大学大学院医学研究院消化器内科学

2) 千葉大学医学部附属病院血液内科

*Corresponding author: techiba@faculty.chiba-u.jp

<受付日2017年9月15日><採択日2017年10月23日>

Fig. 1 Findings of contrast-enhanced CT before HAIC.

Multiple liver tumors in the right lobe of the liver showed contrast enhancement in the arterial phase (A) and washout in the portal phase (B). Tumor thrombus of the main trunk of the portal vein (C, arrow) and abdominal lymph node swelling (D, arrowhead) were observed.

Fig. 2 Findings of abdominal angiography and catheter placement.

(A) Celiac angiography revealed that the tumors were fed not only by hepatic arteries but also by the right inferior phrenic artery. Transarterial embolization of the inferior phrenic artery was conducted using gelatin sponge particles. (B) After coil embolization of the gastroduodenal artery, a 5Fr port-catheter was successfully implanted.

あり、腹部は軟で圧痛なし。口腔内出血無し。体表リンパ節腫脹無し。両下腿に紫斑散在。

腹部ダイナミック CT 所見 (Fig. 1) : 肝右葉を中心とした最大腫瘍径 100 mm の多発性の多血性腫瘍で、

門脈本幹に腫瘍栓が認められた。また、下大静脈近傍のリンパ節腫大も認められた。HCC のステージは T4N1M1, Stage IVb であった。

腹部血管造影所見 (Fig. 2) : 腹腔動脈造影にて右葉

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serology	
WBC	6,100 / μ L	TP	7.6 g/dL	HBsAg	(-)
RBC	486×10^4 / μ L	Alb	3.1 g/dL	HCVAb	(+)
Hb	15.6 g/dL	AST	285 IU/L	HCV-RNA	5.6 LogIU/mL
Hct	44.8 %	ALT	137 IU/L	Tumor markers	
Plt	0.3×10^4 / μ L	LDH	434 IU/L		
Coagulation		ALP	596 IU/L	AFP	50,130 ng/mL
		γ -GTP	329 IU/L	AFP-L3	40.6 %
		T-Bil	2.0 mg/dL	PIVKA-II	379,370 mAU/mL
		D-Bil	0.9 mg/dL		
		BUN	24 mg/dL		
		Cre	1.02 mg/dL		
		NH3	59 μ g/dl		
		BS	135 mg/dl		
Fib	211 mg/dL	CRP	3.5 mg/dl		
ATIII	73.0 %				
FDP	38.0 ng/mL				
D-dimer	23.8 μ g/ml				
TAT	8.4 ng/ml

Fig. 3 Findings of bone marrow examination.

A bone marrow biopsy specimen showed normocellular bone marrow accompanied by a mild increase in megakaryocyte (arrows), but not blasts or tumor cells (HE staining, $\times 400$ magnification).

に多数の腫瘍濃染を認めた。右下横隔動脈からの栄養も認め、同血管よりジェルパートにてTAEを施行した。側孔付き5Frポートカテーテルの先端を胃十二指腸動脈に、側孔を固有肝動脈分岐部に位置するよう留置し、カテーテル先端から胃十二指腸動脈分岐部までをコイルにて塞栓した。留置カテーテルからの造影で胃十二指腸動脈の分枝は造影されず、固有肝動脈以深の肝内動脈枝が描出されることを確認した。

入院時検査所見 (Table 1) : 血算では、血小板数が著明に減少していた (0.3×10^4 / μ L) が、赤血球数、白

血球数は正常であった。FDP、TAT、D-dimerは高値であったものの、PT-INRは正常範囲内であった。日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版に基づくDICスコアは3点であり、DICの合併は否定的であった。一方で、4T'sスコアリングシステムは3点であった。また、肝胆道系酵素の上昇と軽度の高ビリルビン血症を認めた。腫瘍マーカーはAFP、PIVKA-2ともに異常高値を示した。ウイルスマーカーに関しては、HCV抗体陽性であり、HCV-RNAは5.6 log IU/mLであった。

骨髓検査所見 (Fig. 3) : 3系統の造血細胞が観察される正形成性骨髓で、巨核球はわずかに増加傾向が認められた。また、芽球やHCC細胞は認められず、造血器腫瘍や骨髓腫症は否定的であった。

入院後経過 (Fig. 4) : 骨髓検査の結果、造血機能の低下ではなく、末梢での消費亢進が疑われ、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血小板減少性紫斑病 (ITP) の可能性を疑った。DICは、スコアが上述のごとく低値であったために否定的であったが、ITPについては血小板結合性免疫グロブリン (PAIgG) が陽性であり、完全には否定できなかった。しかし、緊急入院後3日目にHIT抗体陽性 (ラテックス比濁法) が判明し、HITの可能性を疑って直ちにヘパリンの投与を中止した。明らかな血栓症は認められなかったが、ガイドラインに基づいてアルガトロバン 20 mg/日の投与を開始した。その後も血小板数は 1.0×10^4 / μ L 以下の状態が続いたため、ヘパリン化親水性カテーテルも病態形成の一因である可能性を考えて、再入院後6日目 (動注療法開始後22日) に抜去

Fig. 4 Clinical course.

した。その後、血小板数は再入院後 12 日目（動注療法開始後 29 日）に $1.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、18 日目（動注療法開始後 35 日）に $3.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ と緩徐な増加傾向が確認されたが、HCC の病勢進行を認め、動注療法開始後 39 日目に永眠された。

考 察

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) は、ヘパリンそのものが免疫学的機序により血小板減少や血栓塞栓症の誘因となることで発症し、適切な治療を行わなければ 25~50% に全身の血栓塞栓症 (HIT associated thrombosis; HITT) を合併し、致死的な病態に至ることもある²³⁾。HIT は発症メカニズムの違いにより type I (nonimmune HIT) と type II (immune-mediated HIT) に分類される⁴⁾。Type I はヘパリンの直接的な血小板凝集作用による。血小板減少の程度も軽度であり、血栓症発症にも関与しないため、ヘパリン投与の継続も可能である。一方で、Type II はヘパリン-血小板第 4 因子複合体を認識する抗体が血小板および血管内皮の活性化を引き起こし、トロンビンを過剰産生することで血栓塞栓症を引き起こす⁵⁾。

HIT の診断においては、4T's スコアリングシステムを用いたスコア計算と、HIT 抗体の検出が重要である。4T's スコアは、(1) 血小板減少の程度、(2) 血栓合併の有無、(3) 血小板減少までの日数、(4) 他に血小板を減少させる原因の 4 項目をスコア化し、その合計点数により HIT の診断に応用するものである⁶⁾。低スコア (0~3 点) の症例では HIT の正診率は 5% 未満である

のに対し、高スコア (6~8 点) では 80% 以上とされる⁷⁾。一方、HIT 抗体の検出方法としては、免疫学的測定法と機能的測定法がある。前者には ELISA 法やラテックス比濁法などが相当するが、HIT 抗体に対する感度が高く特異度が低いため、陰性であればほぼ HIT が否定されるが陽性の場合に過剰診断を招く可能性がある⁸⁾。一方、後者は血小板活性化能を測定するもので HIT に対する特異度が高く、陽性であればほぼ HIT と診断できるが、同測定法は測定手技などの問題で広く普及しているとは言い難い⁹⁾。

自験例では、再入院時は、動注開始後 16 日が経過しており、また極めて高度な血小板減少を示したために、4T's スコアは低スコア (3 点) に留まった。しかし、HAIC 開始前の血小板値は $35.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ だったのに対して、HAIC 1 コース終了後に一旦退院となった際の血小板値は $20.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と明らかに減少しており、この際の 4T's スコアは中スコア (5 点) であった。また、抗 HIT 抗体が陽性となり、骨髓所見では巨核球のわずかな増生が認められ、血小板産生能の低下ではなく、末梢での血小板消費亢進が疑われた。DIC や ITP なども鑑別診断に上がったが、検査所見や臨床経過からは、HIT が最も疑われた。HIT に関しては clinicopathologic syndrome として認識する必要があるが、4T's スコアが中スコア (4, 5 点) 以上の症例では、臨床徴候と HIT 抗体の有無 (血清学的診断) を組み合わせて診断を行うことが重要である。一方で、4T's スコアが低スコアの場合も、臨床経過によっては何度かスコアを算出し、診断への手がかりを模索する必要があるものと思われた。

Table 2 Summary of case reports of HCC complicated by HIT

No.	Age	Sex	Purpose of heparin use	Platelet nadir	Thrombosis	Treatment	Ref.
1	68	F	HAIC reservoir system	$2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$	Lung	Heparin discontinuation Argatroban Catheter removal	12)
2	Sixties	M	HAIC reservoir system	$2.2 \times 10^4/\mu\text{L}$	Portal vein Spleen Kidney	Heparin discontinuation	13)
3	72	M	HAIC reservoir system	$0.3 \times 10^4/\mu\text{L}$	None	Heparin discontinuation Argatroban Catheter removal	Present case

HCC, hepatocellular carcinoma; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy

HIT の治療は、速やかなヘパリン投与の中止が重要であり、ヘパリン投与中止後、10 日以内に血小板が回復傾向を示す場合は、血小板減少が HIT に起因する可能性が高いとされる⁵⁾。一方で、ヘパリン投与中止だけでは 1 日約 6% の割合で血栓塞栓症を発症することが報告されている¹⁰⁾。したがって、臨床的に HIT を疑った場合には、血栓症合併の有無によらず同時に抗トロンビン薬であるアルガトロパンを投与し、トロンビンを不活化する必要がある¹¹⁾。本症例では、アルガトロパン投与およびヘパリンコーティングカテーテルの抜去により血小板数の緩徐な回復が認められたが、カテーテル抜去後 17 日目に HCC の病勢進行による肝不全により死亡した。

医学中央雑誌にて、HCC, HIT をキーワードとして 2000 年以降の論文を検索したところ、和文報告 2 例に関して情報収集が可能であった¹²⁾¹³⁾ (Table 2)。いずれも HIT の発症要因として、HAIC が関与していた。古田らの報告した症例は、自験例と同様に HCC に対する前治療歴は無く、門脈腫瘍塞栓および肺転移を伴った進行 HCC であった¹²⁾。本症例では、ヘパリンコーティングカテーテル留置およびヘパリンのフラッシュ後 6 日目から CDDP+5-FU の投与を開始した。動注療法開始後 3 日目に化学療法を終了しヘパリンのフラッシュを行った 15 分後に突然の胸痛と呼吸困難感を呈するという発症様式をとり、CT にて急性肺塞栓が認められた。HIT 診断後の経過としては、自験例と同様に、ヘパリンの投与中止及びアルガトロパンの投与を開始したが、血小板値の回復が不良であった。ヘパリンコーティングカテーテルを抜去したところ、血小板値の上昇を認めている。カテーテル留置時の合併症の一つである血栓を予防する為に、最近のカテーテルにはヘパリンコー

ティングが施されていることが多く、HIT 発症の原因の一つとなることを認識する必要がある。

一方で、三浦らの報告した症例は、エタノール注入療法、肝動脈化学塞栓術による肝内病変の制御および門脈腫瘍栓に対して放射線治療を行っていたが、病勢が進行し、リザーバカテーテル（ヘパリンコーティング）留置後に HAIC を開始した¹³⁾。発熱および血小板減少が認められ、造影 CT で門脈血栓の増悪、多発脾梗塞、多発腎梗塞を認め、HIT と診断された。本症例においてはヘパリンフラッシュのみを中止したところ、血小板数は上昇して自覚症状も軽快し、留置カテーテルは抜去されなかったことが大きな特徴である。

このように HCC を背景とする HIT は、自験例を含めて 3 症例しか報告されておらず、その臨床経過は三者三様であった。また、大腸癌肝転移症例に対する HAIC においても HIT の発症が報告されており¹⁴⁾、今後症例を蓄積した上で、病態および治療法に関して更なる検討が必要なものと考えられた。

結 語

HIT はヘパリンを投与しているにも関わらず、凝固が促進されるという一見矛盾した病態を示すのが特徴であり、こうした症例では HIT を常に疑う必要がある。進行肝癌および転移性肝腫瘍に対する HAIC では度々ヘパリンが投与され、またカテーテル自体がヘパリンでコーティングされていることが多い。HAIC の際に高度な血小板減少が認められた場合には、HIT の可能性も念頭に置く必要があるものと考えられた。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編, 「肝臓診療マニュアル」第2版, 医学書院, 東京, 2010
- 2) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)」厚生労働省, 東京, 2010
- 3) Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; 25 (129): 2864—2872
- 4) 宮田茂樹, 山本晴子. HIT heparin-induced thrombocytopenia. *Vascular Medicine* 2008 ; 4 : 165—170
- 5) 宮田茂樹, 山本晴子, 河野浩之, 他. ヘパリン起因性血小板減少症. *脳卒中* 2008 ; 30 : 960—966
- 6) Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373—1379
- 7) Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4ts scoring for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160—4167
- 8) Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013; 131: e85—90
- 9) 宮田茂樹. ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) の治療と予防に関するエビデンスに基づく米国胸部専門医学会 (ACCP) ガイドライン第9版. *血栓と循環* 2014 ; 22 : 233—236
- 10) Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000; 96: 846—851
- 11) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症—その診断と管理—. *CARDIAC PRACTICE* 2005 ; 16 : 197—200
- 12) 古田陽輝, 工藤康一, 多田修治, 他. 肝動注用カテテル留置術後に肺塞栓を発症したヘパリン起因性血小板減少症の1例. *日消誌* 2012 ; 109 : 944—951
- 13) 三浦寛司, 山上卓士, 吉松梨香, 他. 肝動注リザーバー留置後に発症したヘパリン起因性血小板減少症の1例. *IVR 会誌* 2011 ; 26 : 73—76
- 14) Camacho LH, Garcia S, Panchal AM, et al. Exploratory study of hepatic arterial infusion oxaliplatin with systemic 5-fluorouracil/bevacizumab in patients with refractory solid tumor and extensive liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 311—314

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Suspected heparin-induced thrombocytopenia in patients with advanced hepatocellular carcinoma following hepatic arterial infusion chemotherapy

Tomoko Saito¹⁾, Tetsuhiro Chiba^{1)*}, Takahiro Maeda¹⁾, Yoshihiko Ooka¹⁾, Hiroaki Kanzaki¹⁾, Masayuki Yokoyama¹⁾, Yuko Kusakabe¹⁾, Sadahisa Ogasawara¹⁾, Eiichiro Suzuki¹⁾, Shin Yasui¹⁾, Akinobu Tawada¹⁾, Tatsuo Kanda¹⁾, Hitoshi Maruyama¹⁾, Naoya Mimura²⁾, Chikako Ohwada²⁾, Emiko Sakaida²⁾, Naoya Kato¹⁾

A 72-year-old male patient was admitted to our hospital with a low platelet count. A full blood count revealed remarkable thrombocytopenia ($0.3 \times 10^4/\mu\text{L}$), but not anemia or leukopenia. He had been diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) with tumor thrombus of the main trunk of the portal vein (Vp4) and underwent hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with low-dose cisplatin and 5-fluorouracil 16 days prior to admission. Bone marrow biopsy examination revealed normocellular bone marrow accompanied by a mild increase in megakaryocyte number, indicating peripheral platelet consumption. Although 4T's score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) was low to medium, the finding of a positive HIT antibody led us to suspend heparin administration and initiate argatroban administration (20 mg/day). In addition, the removal of the heparin-coated catheter for HAIC resulted in a gradual increase in platelet count. However, the patient died of HCC progression 39 days after starting the systemic chemotherapy.

Key words: HCC HIT HAIC heparin thrombocytopenia

Kanzo 2017; 58: 647—653

1) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University

2) Department of Hematology, Chiba University Hospital

*Corresponding author: techiba@faculty.chiba-u.jp