

臨床懇話会

第 390 回東京医科大学臨床懇話会

頭頸部癌再建術後に発症したヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 例

Heparin-induced thrombocytopenia developed after reconstruction of head and neck cancer

日 時: 平成 21 年 4 月 20 日 (月) 18:00~19:10

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当番講座: 東京医科大学耳鼻咽喉科学講座

関連講座: 東京医科大学形成外科学講座

東京医科大学内科学第二講座

東京医科大学麻酔科学講座

司 会 者: 伊藤 博之 (耳鼻咽喉科学講座講師)

発 言 者: 北村 剛一 (耳鼻咽喉科学講座)

小宮 貴子 (形成外科学講座)

岩瀬 直人 (麻酔科学講座)

山下 淳 (内科学第二講座)

宮田 和人 (麻酔科学講座)

永尾 健 (医学部 6 年)

伊藤 (司会): 第 390 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。

今日、司会を担当する耳鼻咽喉科の伊藤です。よろしくお願いいたします。お忙しい中お集まりいただき、ありがとうございます。

今日の演題は「頭頸部癌再建術後に発症したヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 例」です。耳鼻咽喉科の北村剛一先生に症例呈示していただきます。

北村 (耳鼻咽喉科): 今回我々は、頭頸部癌再建術後に発症したヘパリン起因性血小板減少症例を経験しましたので、報告させていただきます。

まず、HIT とは抗凝固剤のヘパリン製剤を投与することにより生じるヘパリン製剤の副作用であり、血小板数の減少とともに過凝固状態に陥り、時に致死性の血栓塞栓症を合併する疾患です。

症例は、57 歳の男性です。主訴は舌痛です。現病歴は、平成 20 年 8 月ごろより舌右縁に疼痛があったが放置し、同年 10 月に近医受診となりました。近医にて

舌腫瘍として生検したところ、舌癌 (病的には扁平上皮癌) と診断されたため 11 月 ■ 日当科紹介受診となりました。既往歴としては胆嚢炎があります。

初診時所見です。口腔所見で、舌右縁に 30 mm×30 mm 大の隆起性腫瘍が見られます (図 1)。同時に行った頸部造影 CT 検査では、右の上深頸リンパ節に転移と思われるリンパ節腫大を認めます。診断は、舌癌の T2N1M0 (stage III) です。

舌癌は遠隔転移することがあるので、全身検査を行いました。まず、胸部 CT 検査を行いました。肺転移はありませんでした。続いて行った上部消化管内視鏡検査にて、門歯より 25~28 cm の部位に潰瘍があり、生検の結果は食道扁平上皮癌でした。PET-CT 検査では舌右縁に集積がみられます (図 2)。

入院前の検査ですが、血液学的検査所見では特に目立った異常はありませんでした。

診断は、舌癌 T2N1M0 (stage III) および食道癌 0-IIc、m3 の重複癌でした。食道は内視鏡下粘膜腫瘍切除 (Endoscopic mucosal resection, EMR) が可能なため、

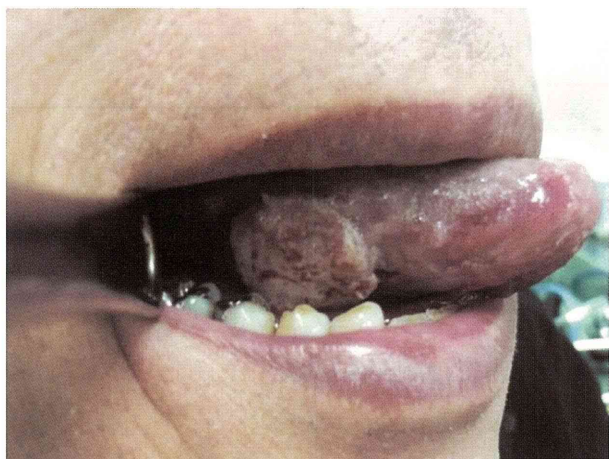


図1 初診時口腔内所見
舌右縁に表面不整な 30 mm の隆起性病変を認めた

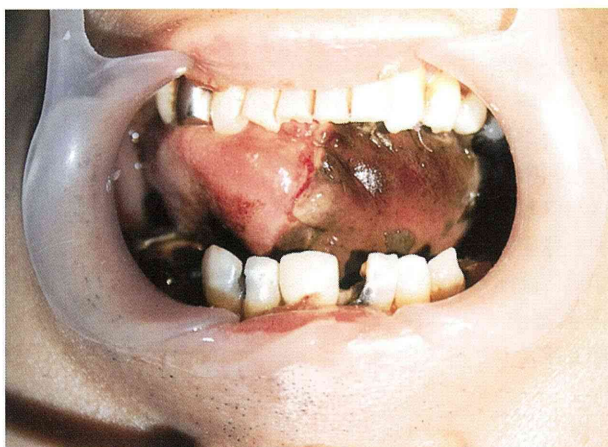


図2 HIT 発症後の舌口腔所見
舌右側に移植した前腕遊離皮弁が壊死して黒褐色に変化している

舌癌の治療をまず優先して行うこととしました。当科では、舌部分切除術および患側頸部リンパ節郭清術と、形成外科と共同で左前腕遊離皮弁による舌再建術を治療方針として立てました。

舌癌は口腔癌の中では最も多い癌です。治療は、早期癌では放射線治療や小範囲の切除などで制御が可能となっています。ただし、進行癌では、再建外科の進歩に伴い、最近は外科的な手術治療が中心となっています。

当科の舌癌の治療方針です。Ⅰ期では原発巣の切除のみを行います。Ⅱ期になると、原発巣の切除を行いますが、深部浸潤が高度な場合には、経頸部的に切除を行うこともあります。Ⅲ期になると、原発巣の切除(部分切除・半切)を行うこともあり、再建が必要となることもあります。リンパ節の郭清は患側のみに行いま

す。Ⅳ期になると、原発巣の切除(亜全摘・全摘)が中心で、再建術は必須となります。リンパ節の郭清は基本的に両頸部郭清を行い、その後の治療としては放射線治療、化学療法などがあります。

入院経過です。平成 20 年 12 月■日に当科入院となり、12 月■日に全身麻酔下で手術を行いました。

手術は 12 月■日に行い、耳鼻咽喉科では、舌部分切除術、右頸部リンパ節郭清術、術後に気管切開を行いました。形成外科が、左前腕遊離皮弁による舌の再建術を行いました。

伊藤：我々が舌癌の手術をするときは、基本的に切除のほうは耳鼻咽喉科で行って、その後再建をします。舌や口腔は食事をとったり、構音するところなので、そのままだと日常生活に支障を来しますので、形成外科の先生にお願いして機能再建をしていただいています。

それでは、形成外科の小宮先生に一般的な舌の再建様式と今回の手術所見を少し解説していただきます。

小宮(形成外科)：舌の皮弁による再建についてお話しさせていただきます。

皮弁には、有茎皮弁という栄養血管を切離せず組織を移動させる皮弁と、遊離皮弁という栄養血管を切離して顕微鏡手技によって移植床の血管に吻合する皮弁の方法があります。頭頸部領域で用いる有茎皮弁には大胸筋皮弁、DP 皮弁、広背筋皮弁があります。また、遊離皮弁には前腕皮弁、腹直筋皮弁、外側大腿皮弁などがあります。

それぞれの特徴ですが、有茎皮弁は可動性に問題があり、さらに広背筋皮弁では術中の体位変換が必要で、また、大胸筋皮弁は、舌を摘出する術野と近いため、あまり用いることはありません。

また、遊離皮弁ですが、舌の再建を行う場合、腹直筋皮弁は腹部の皮下脂肪のために厚い皮弁になりがちです。大腿皮弁は穿通枝を用いるため手技的にやや困難である一方、大きな皮弁がとれるのが特徴です。前腕皮弁ですが、前腕の皮膚がしなやかであり、比較的太い橈骨動脈を栄養血管とするので、採取しやすく血管吻合しやすいという特徴があります。

舌の再建は、手術ごとの摘出サイズに応じてどの皮弁を選ぶかを選択します。

本症例では、組織の欠損量が少なく比較的薄い皮弁を使いたかったため、遊離前腕皮弁を用いることになりました。橈骨動脈とその伴走静脈、皮静脈を血管柄とする前腕床側の皮弁です。太く長い血管柄を持ち、無

毛で皮下脂肪が薄く細工が容易であるという特徴から顔面や口腔内の再建に適しています。

前腕採取部は皮膚欠損となるため植皮の必要が出てきます。美容上前腕の創部がやや目立つのが欠点です。また、前腕を走行する橈骨神経浅枝を傷つけてしまうと指背の感覚障害が起こるのも欠点です。機能障害を残さないように注意し、利き手と反対の手で血流を確認してから前腕皮弁を起こしました。

なお、本症例では、術前のドップラーで前外側大腿皮弁の穿通枝が細かったため、安全性と確実性を重視し前腕皮弁を選択しました。

腫瘍摘出と頸部郭清が終了した段階で、吻合に適した頸部の血管を探します。その後、挙上した前腕皮弁を切離し、顕微鏡下に血管吻合を行います。本症例では上甲状腺動脈に橈骨動脈を、橈骨動脈の伴走静脈の2本それぞれに内頸静脈、外頸静脈を吻合しました。

また、皮弁の血管柄としてどのくらいの長さを得るかは、口腔内の欠損部から吻合を予定する頸部の血管までの距離に合わせて決定します。一般的には前腕の傷が長くなりますが、血管吻合を容易にするため、また不測の事態に対処するためにも、肘近くまで血管を覆うほうが安全です。肘のほうまで覆うことにより口径の太い血管を得ることができますし、長い血管柄のほうがゆとりのある長さでセッティングができるためです。

血管吻合を用いた遊離皮弁において術後最も注意すべき点は、血流が保たれていることと血栓を予防することです。血栓などで血管閉塞すると皮弁は壊死してしまうからです。

ヘパリンは、術後必ず使用する薬剤ではありませんが、血液の粘性の低下や損傷内膜への血小板付着防止が期待でき、特に微小血管の血栓予防に優れているとされています。今回の症例では、内頸静脈、外頸静脈と吻合している伴走血管が緊張しており、術後の頸部回旋や腫脹により圧迫を受けて血栓形成を生じるリスクが高いと判断し、使用することとしました。

当科では、血栓形成の可能性が高くヘパリンが必要と判断した場合、特に血栓形成率の高い術後7日目までは漸減しながら持続投与しています。使用上の注意ですが、ヘパリンにより易出血性となるので、出血による血腫で逆に吻合血管を圧迫する可能性があること、そして胃潰瘍などの既往の確認が必要となることなどが挙げられます。

伊藤：この血管吻合術は非常に高度な技術で一般

的に成功率は95%ぐらいと言われていますが、私どもは渡辺克益教授を中心に手術を施行していただき非常にいい成績をおさめています。形成外科小宮先生、後ほどまたお願いします。

次に、1回目の手術の術後管理の合併症とその注意点、初回手術の術後経過を北村先生から発表していただきます。

北村：続きまして、頭頸部癌の再建術後の合併症と注意点について説明させていただきます。

頭頸部癌の再建術後の合併症ですが、全身的なものとしては脳梗塞、気道狭窄、誤嚥性肺炎、胃潰瘍などがあります。どんな手術でもあると思いますが、創部感染にも注意します。まれに術後敗血症からDICに至ることもあります。

そして、創のトラブルですが、創の離開、瘻孔、血腫がみられます。頭頸部癌では放射線治療を行うことが多いのですが、放射線治療後の患者では創治癒の遅延なども可能性があります。

皮弁のトラブルでもっとも危惧するのは皮弁壊死であり、原因としては、吻合動静脈血栓、感染などがあります。

頭頸部癌再建術後の注意点ですが、どんな手術でもそうですが、全身状態の観察を重要視しています。そして、頸部の観察です。出血、血腫、乳び漏、膿瘍などの形成に注意します。そして、遊離皮弁の観察です。血流の観察も含めてですが、色調、皮膚のしわ・張りの観察や血流をドップラーにてモニタリングしています。

ICUでの経過です。術後1日目ですが、前腕遊離皮弁の血行は良好でした。右前頸部の出血も術後1日目としては相当量と考えます。循環動態は、少し血圧が低いのでDOAを開始しました。呼吸状態はCPAPを行い管理しました。

術後2日目の血液学的検査所見ですが、手術の影響と思われるCRPの軽度の上昇を認めるのみでした。このときの血小板数は164,000/ μ lでした。

術後の1日目～7日目の経過です。術後2日目に白血球数が12,400/ mm^3 と術後の炎症の影響によると思われる上昇を認めています。

CRPは、術後3日目に25 mg/dlまで上昇しています。術中から術後にかけてピペラシリンナトリウム4 g/日とシベレスタットナトリウム（エラスポール®）、プロスタグランジンE1、そしてヘパリンナトリウム5,000単位より漸減して投与を行っています。

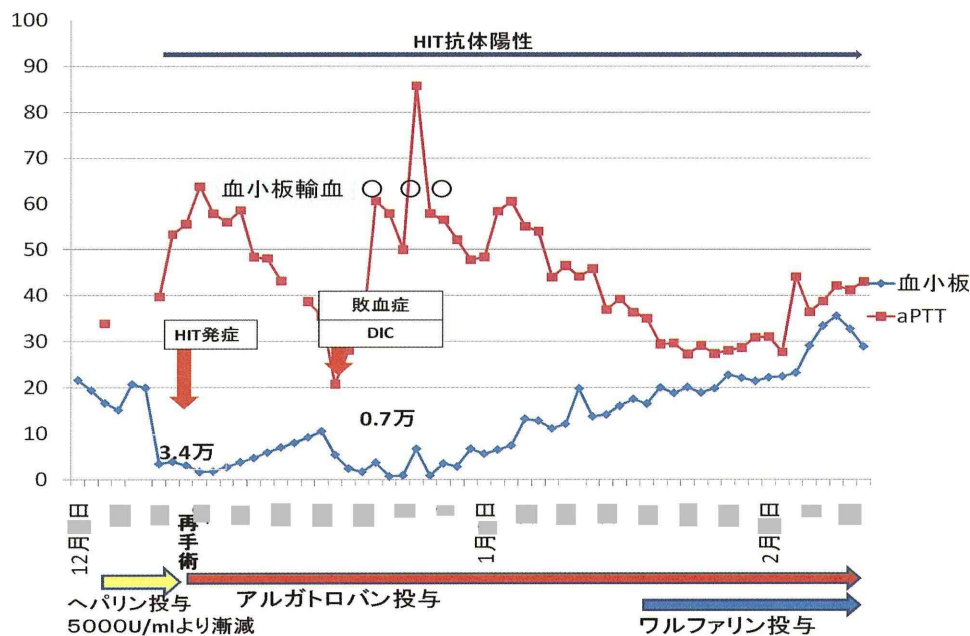


表 1 HIT 発症のタイミングと血小板と aPTT の推移

経過良好であり、術後 3 日目耳鼻科病棟に帰室しました。

その後経過良好でしたが、術後 7 日目朝の血液学的検査にて、血小板数の減少がありました。昼ごろ、舌の皮弁より軽度出血があり、夕方になり前腕皮弁の色調の変化、暗赤色に気づき、皮弁のトラブルを考えて緊急手術を行いました。

術後の経過です。12 月 12 日、199,000/ μ l あった血小板数は、術後 7 日目に 34,000 と急激に低下しています (表 1)。

そのほか軽度白血球の上昇、FDP、CRP の上昇がありました。また、肝機能も軽度低下してきています。

伊藤：このように術後 7 日目に血小板だけが急激に低下しました。しかも、値は 34,000 という非常に低い値でした。この時点で HIT を少し疑い始めたのですが、私たちも実際 HIT 症例を経験したことはなく、今後の対応につきいろいろな先生にアドバイスをいただきました。特に全身管理のエキスパートである麻酔科の先生、ICU の先生、今回は岩瀬先生に相談させていただきました。岩瀬先生は ICU で血小板減少する症例を多く経験されていると思いますが、一般的に血小板減少を来す疾患について、解説、ご意見をお話したいと思っています。

岩瀬 (麻酔科)：今回、血小板減少を来す疾患について、意見を述べさせていただきます。

まず、大きく分けて骨髄の巨核球が減少しないもの

と減少するものに分けられます。骨髄での血小板産生障害と消費・破壊亢進からくる血小板の寿命短縮によるものが原因とされています。

骨髄巨核球が減少しないものとして、DIC や血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、今回の HIT などが挙げられます。なお、ICU では、血小板減少の約半数が敗血症から来るものとされています。

また、骨髄巨核球が減少するものとして、再生不良性貧血や悪性腫瘍、悪性貧血によるものが挙げられます。

ICU では重症度の高い患者、敗血症ショック、DIC などの患者において血小板が有意に低下するとされています。人工呼吸管理や血液浄化を行っているものもかなりの頻度で血小板減少がみられます。

特に ICU 患者では、確実な原因を同定することが難しいので、さまざまな原因を考慮しつつ治療を行っています。

ここに挙げた血小板減少を来す疾患を解説します。

まず、DIC ですが、基礎疾患を有し、血液凝固反応、血小板が活性化され、全身の血管内に微小血栓が多発し、多臓器不全を生じる一連の症状です。症状として、出血傾向と多臓器不全が二大症状とされています。血液学的検査では血小板減少と血液凝固系の異常が見られます。

TTP は、微小血管の血管内障害と、これに引き続く

血小板活性により多発性血小板血栓症が発生し、血小板減少を来す疾患です。頻度として 40 歳以下の成人男性に多いとされています。妊娠、感染、薬剤、抗癌剤投与などが誘因となります。症状は、全身の微小血栓による発熱、頭痛、出血傾向、腎障害、中枢神経障害、溶血、貧血などです。血液学的に巨核球は上昇し、破碎赤血球が出現します。凝固線溶系は正常、間接ビリルビン値が上昇します。

HUS の病態は TTP と同一と考えられていますが、腎障害主体のものを指します。大腸菌から産生されるペロ毒素が腎血管内皮細胞を障害します。以前、O-157 で有名となった疾患です。4 歳以下の乳幼児に好発するとされています。下痢や上気道炎、貧血、腎不全を起こしますが、腎障害主体であるため、TTP とは異なり中枢神経障害は少ないです。検査所見は腎障害に伴う異常や血栓に伴う破碎赤血球が見られます。

ITP は、何らかの機序で血小板自己抗体が産生され、血小板減少を来す疾患です。II 型アレルギーが関与します。急性期と慢性期があります。急性期は乳児に好発します。慢性期は 20 歳～40 歳の成人女性において好発します。経過は長く、寛解、増悪を繰り返します。出血傾向のため紫斑、粘膜出血、月経過多、血尿が出現しますが、脾腫はまれとされています。検査所見は血小板減少や出血時間の延長です。凝固時間は正常です。

教科書ではあまり見られない疾患を取り上げてみます。

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、特にカルジオリピンに対する抗体のため、多様の病体を来す症候群です。基礎疾患として SLE が多いとされています。動・静脈血栓症、習慣性流産、血小板減少がおり、検査所見は APS に特異的な抗体が陽性となります。

伊藤：結論として、この時点で一番可能性のある疾患は、上記のどれに当てはまりましたか。

岩瀬：ICU だと、Critical Care Medicine の文献にあるとおり、敗血症とか DIC を伴うような重症患者に血小板が減少し、確実な原因の同定は難しいです。本症例だとかなり特異的な経過を示しており、ヘパリンも大量に使っている。凝固系は DIC ほど伸びていないということを考えると、100% 原因は同定できないのですが、HIT をまず念頭に考えます。術創からの感染による敗血症を 2 番に考えて治療したほうがいいと思います。

伊藤：わかりました。頻度としてはどれが一番多い

のでしょうか。

岩瀬：まず我々は敗血症や DIC を疑ってしまいます。

伊藤：そうですね。やはり DIC というのが捨ててはならない選択肢ではないかと私たちも思いました。ありがとうございました。

岩瀬先生が発表なさったように、まず DIC を考えました。しかし少し症状が特異的でした。我々の経験している DIC と比べて、術後回復基調であったり、炎症反応も下がってきたりと、DIC とは異なる病態ではないかということで、今、岩瀬先生の解説にもありましたが HIT が浮かびました。

HIT を一番に疑い他科の先生に見識をいただきました。ほかに腎臓内科の岡田知也先生にもいろいろ情報提供をいただきました。ありがとうございました。

それでは、北村先生にその後の経過を報告していただきます。

北村：当科で HIT を疑った理由について、項目を幾つか挙げてみました。

術後 7 日目に急激な血小板数の低下がありました。前々日は 199,000 あった血小板数が、突如 34,000 に減少しています。HIT を疑った原因の 2 番目としては、術後よりヘパリンを投与中であったこと、3 番目としては、術後 7 日目に突然皮弁の血流障害を起こしたこと、もう一つは、血小板数の低下を来す原因がほかには見当たらないということで、私たちは HIT を疑いました。

まず、ヘパリン投与を中止し、その後、HIT 抗体の測定を行いました。HIT 抗体はすぐに結果が出るものではないのですが、後ほど HIT 抗体陽性という結果が戻ってきました。

HIT についての簡単な説明です。ヘパリンの重大な副作用としては、まず出血が挙げられますが、その次に多いのが HIT です。頻度としては、ヘパリン投与患者の 0.5～5% (欧米) とされています。少ないか多いかと言われると、意外と多いのではないかと思います。特徴としては、血小板の減少および血栓を合併することと、血小板数は減少しますが、出血はまれということです。私たちも今回初めて HIT を経験しましたが、HIT の認識がなければ、診断と治療に難渋することがあり、適切に診断がされない場合には 10%～20% の確率で予後不良となることがあるようです。4 項目スコアリング方式による HIT の臨床診断では 8 点でした (表 2)。

表2 4項目スコアリング方式による HIT の臨床診断

	2 点	1 点	0 点
I 血小板減少	>50% 以下 最低値 2 万/ μ l 以上	30~50% の低下 または最低値 1~1.9 万/ μ l	<30% の低下 最低値 1 万/ μ l 以下
II ヘパリン使用 開始後血小板減少の出 現まで	5~10 日、またはヘパリン使用 歴 (30 日以内) があり 1 日以 内に血小板減少	10 日以後あるいは時期不明、 またはヘパリン使用歴 (31 ~100 日) があり 1 日以内に 血小板減少	ヘパリン投与歴がなく 4 日以 内の血小板減少
III 血栓、HIT の皮膚 症状	血栓の新生、皮膚壊死、静注後 の急性全身反応	血栓の進行か再発、紅斑様の 皮膚症状、血栓の疑いが濃厚	無
IV 血小板減少の原因	他の原因なし	他の原因の可能性あり	他の原因あり

HIT の可能性: 0~3 点 (低) 4 または 5 点 (中) 6~8 点 (高)

伊藤: HIT についての詳細な解説は、後ほど専門家である循環器内科の山下先生に発表していただく予定です。

HIT はこれから医師国家試験にも出ます。恐らく医師国家試験のトピックスではないかと思います。

それでは、術後 7 日目に遊離前腕皮弁の状態が悪く、緊急手術をしたわけですが、このときの所見を形成外科の小宮貴子先生に発表していただきます。

小宮: 朝、皮弁の状態はとても良好なピンク色でしたが、夕方見たときには暗赤色をしていました。後方はブルーフラップ、いわゆる鬱血性の状態で、前方はまだピンク色を呈していました。我々は一般的に 1 週間後にモニターをオフし、看護師の色のチェックも 1 日 3 回ぐらいに減らします。今回のケースでは当日がちょうど一週間目であり、当日朝モニターを外していたためにいつから急激な変化が起こったのか明らかではありませんでした。夕方認められた皮弁の色調変化 (図 2) に対し、これは何か血管のトラブルが起こったのではないかと、「紫色=鬱血」「静脈系のトラブル?」ということで、直ちに緊急手術を申し込みました。

手術所見です。まず静脈ですが、こちらが皮弁の静脈を吻合している内頸静脈、そして、こちらが皮弁のもう一つの静脈を吻合してある外頸静脈です。内頸静脈、外頸静脈自体が血栓を形成していました。血管そのものが血栓の固まりでした。皮弁を灌流してきた血流が静脈に流出できない状態になっていました。すなわち皮弁が鬱血しているという状態になります。

緊急手術の治療方針です。このようにメインの静脈自体が血栓で完全閉塞してしまうと、いくら静脈を再吻合したとしても静脈血を流出させることができず、形成外科としては手も足も出ない状態でした。皮弁はこ



図3 HIT 発症時の頸部造影 CT
両側の内頸静脈が血栓で閉塞している (矢印)

のまま経過を見るしかないという状況になりました。

緊急手術から 4 日目にはピンク色を呈していたところも、完全に真っ黒で、皮弁壊死が拡大した状態になりました。我々ができることは、皮弁壊死したところが細菌感染巣にならないにすることです。連日デブリードマンを施行しました。

動脈の血流が断たれた皮弁は以上のような経過をとりました。

伊藤: 会場の皆様、何かご質問はありますか。

永尾 (医学部 6 年): 動脈の血流がどうだったのかが少し気になるのですが。

小宮: 動脈そのものが HIT で詰まったということはありませんでした。そのため、なるべく皮弁を生かしたかったので、実際には瀉血を行い、皮弁の救済にあたりました。皮弁を通った血液を、ただ垂れ流している状態にすることで皮弁の鬱血を防ぎました。

伊藤: 座長から確認ですが、今回皮弁が壊死したのは、私たちの判断でもそうですし、形成外科の見解で

もそうですが、皮弁の技術的なトラブルということではなくて、全身状態の HIT によるトラブルということでもよろしいですね。

小宮：はい。

伊藤：小宮先生ありがとうございました。

その後の経過、また、ほかにも HIT に伴う合併症がいろいろ発症してきました。HIT というのは非常に急速にいろいろな症状が出現します。後から後から出てきて、非常に怖い病態だなということを実感しました。その後の経過について、北村先生からお願いします。

北村：緊急手術後の経過です。緊急手術が終わって ICU に入室しました。そのときに右下肢の腫脹があり、私たちは深部静脈血栓症を疑いました。そこで循環器内科の先生にお願いして、血管エコーを行いました。また、その後肺梗塞、脳梗塞等を考え、頸部から腰部および頭部の CT を行いました。

血管エコー検査の結果では右の大腿静脈および左の総腸骨静脈より中枢側へは血栓があり、血流はありませんでした。両側の腎静脈もかなり血流が悪い状況でした。

頸部から腰部 CT では右の腎静脈合流部の下大静脈から右の外腸骨静脈に血栓を認めました。頸部の CT では右の内頸静脈が血栓により閉塞しているような状況でした。

頭部 CT では脳梗塞はありませんでした。

再手術後の経過です。術後第 7 病日 (12 月 ■ 日)、再手術後に ICU に入室し、循環器内科医および腎臓内科医に相談し、HIT の治療のため抗トロンビン剤であるアルガトロバンの投与を開始しました。そして再評価のため、12 月 ■ 日に骨盤の CT を行ったところ、腎静脈直上より中枢側は造影されず、血栓が見られました。HIT は肺梗塞を起こすとかなり重篤な状態となるため、循環器内科医に相談し、鎖骨下静脈から肺梗塞予防のフィルター挿入が必要だという話となり、術後第 18 病日 (12 月 ■ 日) に下大静脈にフィルターを挿入しました。左鎖骨下静脈よりクイントンカテーテルを挿入し、下大静脈にフィルターを挿入しました。

フィルターを挿入後、耳鼻咽喉科病棟に帰室しました。そのときの血液データですが、血小板数は 92,000 まで上昇しています。

HIT 発症第 19 病日 (12 月 ■ 日) より 38.9 度の発熱が出現しました。朝方 SpO₂ の低下があり、胸部レ

ントゲンにより肺炎像がありました。抗生物質の投与および酸素投与を行いました。血圧低下が起きてきました。血液学的検索にて白血球数が 15,200 と上昇し、CRP も 16.8 mg/dl と上昇していました。その他のデータとしては、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値は低下しており、血小板数も 92,000 から 54,000 に低下し、FDP も上昇していました。ここで、私たちは炎症の原因および出血の精査を行いました。

胸部 CT では両肺野にわたり陰影がありました。血液培養検査では *Enterobacter aerogenes* (嫌気性菌) が検出されました。上部消化管内視鏡検査では消化管出血はありませんでした。

以上より、肺炎から敗血症になり DIC となったことが考えられ、抗生物質の投与、DIC の治療を行いました。その後、この患者さんは改善しました。

入院経過と血小板数の推移を示します (表 1)。HIT 発症第 8 病日に血小板数が 34,000 になり、HIT を発症しました。それまでヘパリン 5,000 U/ml を投与されていましたが、第 7 病日でヘパリン投与を中止し、HIT を疑っていたためにアルガトロバンの投与を開始しました。その後、第 19 病日に肺炎から敗血症、DIC になりました。このとき、血小板数は 7,000 まで低下しています。HIT は血小板輸血は禁忌ですが、この状況は血小板数が 7,000 で DIC を合併しているということで、血小板輸血を 3 日間行いました。その後経過良好にて、アルガトロバンの投与を行いつつ、併用で 1 月末日よりワーファリンの投与を行っています。血小板数は徐々に上昇しました。

伊藤：表 1 は HIT の全経過ですが、発症時血小板が 34,000 という非常に低い値になりましたが、だんだん回復してきたのがわかると思います。回復してきたと思ったら、DIC を併発して、ちょうどお正月の 1 月 1 日ぐらいに敗血症を起こしました。とにかく救命しなければという全員の気持ちが 1 つになって治療しました。幸い、この方は退院をして、現在非常に元気に外来通院されています。

それでは専門家である山下先生に HIT についての最新知見を解説していただきたいと思います。

山下 (循環器内科)：HIT の話をする前に、ヘパリンについて解説します。ヘパリンは血液の中でアンチトロンビン III と結合して、第 Xa 因子もしくはトロンビンの活性化を抑制することで、抗凝固作用を起こします。このため、循環器領域や集中治療領域、血管操作を伴う手術には欠くことができない薬です。また、

一般病棟でも、点滴ラインの中が凝固してしまわないよう使用するヘパリンロックなどもありますので、日常臨床において欠くことができない薬だと思っています。

そのほか DIC 治療や血液透析、人工心肺などにも使用しますし、我々循環器内科が行う心臓カテーテル検査にも多用します。また、輸血時の検査のスピッツにもヘパリンが入っているものもありますし、血栓塞栓症の治療にも使います。このように、非常に日常臨床に深く、また幅広く使用されています。

ヘパリンを投与することによって起こってくる合併症で一番多いのは出血です。血液を固まりにくくする薬なので、出血が起こりやすくなるのは理解できるでしょう。

ただ、もう一つ覚えておいていただきたいことに HIT があります。HIT はヘパリンを投与することで血小板が減少するのですが、その逆説的な現象として血栓ができてくる病気です。

HIT は、教科書的にはⅠ型とⅡ型に分かれていて、発症機序が違ってきます。Ⅰ型は、今日これから解説するⅡ型とは異なり、ヘパリンの負電荷に対して血小板が結合するという非免疫学的機序で起こってきます。基本的にⅠ型は命にかかわるような合併症になることはまれだと言われています。実際に臨床現場で HIT

という場合は、ほとんどの場合がⅡ型の HIT だと思っています。

HIT-Ⅱ型も血小板減少として発症します。そのうちの約 30%~50% に血栓塞栓症を合併します。血栓塞栓症は、適切に治療を行わない場合には死亡率が 10%~20% に及ぶ恐ろしい合併症です。今回の症例も 40,000 を下回る血小板減少がありましたが、10,000 を下回る状態になっても血小板減少に伴う出血は非常にまれです。通常、血小板が減少しているときには起こるはずのない血栓塞栓症が起こってくるので、HIT を念頭に置かないと患者さんが予後不良になっていきます。

次に HIT-Ⅱ型の発症機序を説明します。血小板から出る血小板第 4 因子 (PF4) というサイトカインにヘパリンが結合します。ヘパリンと PF4 が結合すると、生体の中で構造変化とみなされて、形質細胞等がヘパリン・PF4 複合体に対する免疫グロブリンをつくってしまいます。この PF4・ヘパリン複合体抗体というのが HIT 抗体となります。HIT-Ⅱ型は免疫学的機序で起こってくる病気です (図 4)。

HIT 抗体ができてても何もしなければいいのですが、HIT 抗体が血小板に結合してしまうと、血小板の活性を亢進させます。血小板が亢進するということは血小板消費につながりますので、血小板が減少してきま

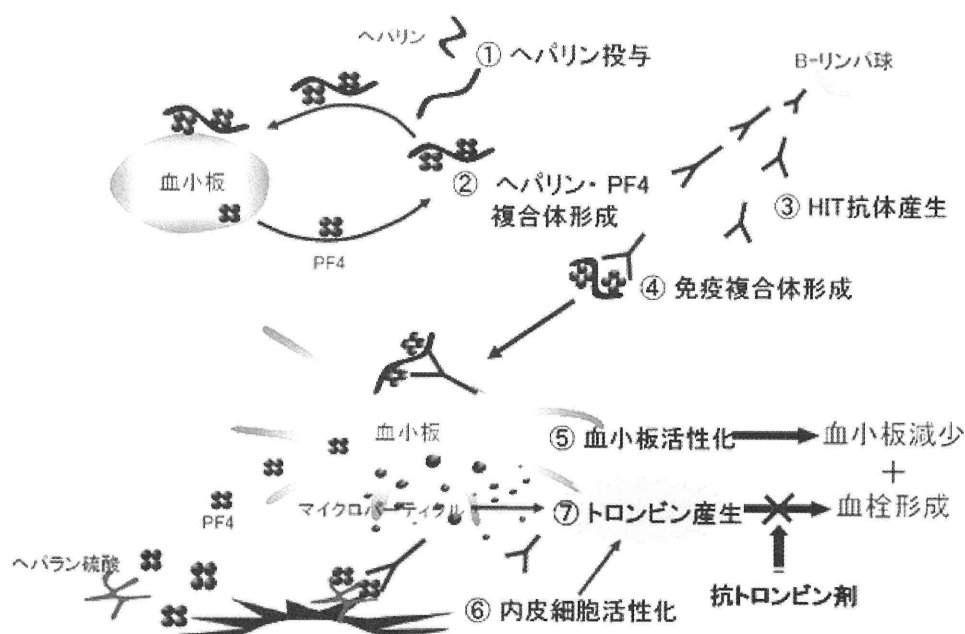


図4 HIT発症の機序

ヘパリン投与後ヘパリン・PF4複合体からHIT抗体が産生されたあと血小板が活性化し、血栓形成や血小板減少する過程を示している

出典: HIT情報センター

す。また、血小板が消費されるときに、血小板の膜成分由来のマイクロパーティクルが大量に産生されて、トロンビン産生を活性化します。これが急速に起こっていきますので、トロンビン産生がものすごい勢いで起った結果、血栓形成が起きます。我々は HIT-II 型に血栓塞栓症が合併した場合を、便宜上、HITS (HIT with Thrombosis Syndrome) と呼びます。HIT はこのような形で発生します。

先ほど先生方が、血小板が減少して、集中治療室で HIT を疑ったとおっしゃっていました。まず HIT の臨床診断ではヘパリン投与中に血小板が減少してきたら、HIT も可能性を考えることが重要です。ヘパリン投与前に比べて血小板が 50% 以下に減少、または 100,000 以下に減少し、感染症や DIC などの血小板の減少をおこすような HIT 以外の原因がない場合は、臨床的に HIT として診断されます。臨床的に HIT と診断したら、それを確定させていくために、HIT 抗体等の血清学的な診断を進めていきます。

ただ、血清学的な検査の結果が出るまではかなり時間がかかるので、臨床的に HIT と診断したら、同時に治療しなければいけません。

HIT を念頭に置かずヘパリンを漫然と投与していたり、血栓ができたからさらにヘパリンを投与するということになると血栓症がおきます。特に血管を操作した部分や、初めに血栓がついた部分などから血栓が増えていきます。この患者さんも、中心静脈栄養ラインが心臓の近くまで入っていましたので、そこに沿って血栓が進展しました。また、皮弁血管を吻合した部分に血栓ができました。まさに HIT に合併した血栓症だったと思います。

麻酔科の岩瀬先生がおっしゃっていましたが、HIT の鑑別診断には、多くの疾患があります。よく見られるのが DIC や感染症です。また、我々循環器内科でもよく使用する持続透析や、心臓血管外科が使う人工心肺などによる血小板減少などもありますし、薬剤性のものもあります。あと、まれな抗リン脂質抗体症候群や ITP、TTP もあります。

集中治療室などでヘパリンを投与されている患者さんは、全身状態が悪かったり、感染症を合併したり、術後に合併症を起こしていたりします。そういったヘパリンを投与している状況で血小板減少が起こっても、感染症ではないか、DIC ではないかというように、診断に苦慮する場合も非常に多いのが現状です。実際、今回も HIT ではなくて DIC ではないかという議

論があったと思います。

HIT の血清学的診断法には血小板凝集能検査や ELISA 法による HIT 抗体の検出があります。この血小板凝集能検査とは、正常の人間の血小板に HIT を疑う患者さんの血漿成分とヘパリンを投与することで、血小板が凝集するかどうかを見る検査です。また、ELISA 法は、免疫学的方法を使って、ヘパリン・PF4 複合体を膜に固相化しさせ、そこに患者血漿を入れて抗原抗体反応を起こしたあとに酵素標識させた抗ヒト免疫グロブリン抗体で発色させて HIT 抗体を検出します。

HIT に伴う血栓症は静脈でも動脈でも起こるのですが、静脈と動脈の比率は 4:1 で静脈のほうに多いと言われています。動脈血栓で脳梗塞や心筋梗塞を起こすこともありますが、多くの場合、深部静脈血栓症を起こします。両足に進展したような広範な静脈血栓や、下大静脈だけでなく腎静脈まで波及するような静脈血栓が起こってきます。血栓により静脈があまりにも閉塞してしまうと、たとえ動脈が開存していても、今回の症例のように組織が鬱血してきて壊死してしまうという状況になりますので、静脈の血栓でも決して侮ることはできません。欧米のデータですと深部の血栓症で約 10% が四肢切断に至るとされています。

ここから HIT の治療の話です。2008 年度にアメリカ胸部医師会からガイドラインが出ています。日本のガイドラインはまだ策定されていないのですが、この中から重要なポイントを幾つか引用してきました。

このガイドラインの一番重要なところは、臨床的に HIT を強く疑った、もしくは確定診断された患者さんに対しては、ヘパリンを中止するとともに、血栓症の有無にかかわらず、抗トロンビン作用のある抗凝固薬を用いて治療しましょうということになっています。Lepirudin や Bivalirudin は、ヒルという吸血動物の唾液から取られたヒルジンを改良されてできた薬です。日本では発売されていません。日本で実際に使える薬は、ダナパロイドナトリウム (オルガラン®) とアルガトロバンという薬です。保険収載されている薬はアルガトロバンだけです。アルガトロバンは日本で開発された薬で、アメリカのガイドラインにも載っています。実際に日本でも HIT 治療に認められた唯一の薬です。

また、HIT を疑った患者さんに対しては、深部静脈血栓症の症状がない場合でもエコー検査を行い、深部静脈血栓症 (DVT) の検索を行うことが必須です。血

小板数が回復するまでワーファリンを使用してはならないと言われています。DVT の患者さんを管理していく上ではワーファリン投与が必要になりますが、HIT の患者さんに対しては、いつどのようにワーファリンを投与していくかが今まで決められていませんでした。今回のガイドラインではワーファリンの投与に関してかなり詳しく出ています。大切なポイントは、血小板数が減少している状況では、ワーファリン投与を行うことはよくないということです。

ワーファリンの投与方法も、いきなり多量投与開始するのではなくて、少量の投与から始めて、アルガトロバンのような抗トロンビン作用を持つ抗凝固薬と併用します。また、HIT を診断したときに、もしワーファリンを使っている状況ならば、ビタミン K を用い一度ワーファリンの効果をリバースするほうがいいと言われています。

低分子ヘパリンも、ヘパリンとほとんど構造が同じであるため、HIT 抗体を活性化するので、禁忌です。血小板輸血に関しても、DIC などを合併してアクティブな出血がある場合を除いては、行わないようにしましょうということが言われています。

今回の患者さんに留置した静脈フィルターに関しても、実を言うと、入れないほうがいいと言われています。トロンビン活性が亢進した状態だと、フィルター自身が血栓の原因になってしまう可能性がありさらに大きな血栓を呼んでしまう可能性があるため、ガイドラインにはフィルターを使わないほうがいいとされています。

深部静脈血栓症の治療では、我々、循環器医は、肺動脈血栓塞栓症を防止すること、新たな血栓ができないようにすること、今ある血栓を除去することを考えます。

ただ、HIT に伴う大きな血栓があるような状況だと、当然ヘパリンの投与はできませんし、今回のような周術期の患者さんですと、tPA やウロキナーゼなどの血栓溶解療法も困難です。ガイドラインのとおり治療するとワーファリゼーションもできず、静脈フィルターも入れることができないという八方塞がりの状態になってしまいます。できることはヘパリンを中止しアルガトロバンを投与するだけです。

ただ、今回の患者さんのように、血栓が下大静脈から腎静脈に及んでいる状況だと、そこからもし、かけらでもはがれて肺動脈を閉塞すればすぐに致命的な結果になる可能性があるため、メリット・デメリット

を考えて、静脈フィルターを留置する方法を提案させていただきます。

最後にアルガトロバンはどういう薬かというと、もともとは慢性動脈閉塞症や脳梗塞の治療に使われていました。現在は本邦での HIT の第一選択の薬になっています。投与を開始すると APTT を指標に調節する必要があると言われています。

使用の際一番重要なポイントは、この薬は肝代謝なので、肝障害がある場合は減量して投与することです。また、ヘパリンにはプロタミンという拮抗剤が存在しますが、アルガトロバンに関しては拮抗剤がありません。ですから、効きすぎてしまうと、薬の効果が切れるまで待つしかないため、慎重に投与を行って、その効き目 aPTT を見ながら調節していくことが必要になる薬です。

以上が HIT とその治療に対しての説明になります。

伊藤：それでは質問はありますか。

宮田 (麻酔科)：麻酔科の宮田と申します。最近のカテーテルはヘパリンコーティングをされているものもあると思うのですが、それを入れることで HIT を誘発することはあるのでしょうか。

山下：私たちの経験ではないのですが、誘発されることがある報告があるそうです。

宮田：ということは、本来ならば、HIT を疑ったら、カテーテルも全部抜かなければならないということですね。ガイドラインは下大静脈フィルターは勧められていないというお話でしたが、やはりカテーテル類も抜いたほうがよいのでしょうか。

山下：HIT では血栓がカテーテルに沿って進展する状態になることが多いですし、カテーテル自身がヘパリンコーティングされていると、それがまた血栓の原因となる可能性がありますので、やはり HIT を疑う患者さんに関しては、そういったカテーテル類は必要最小限にした方がいいと思います。

我々が経験した別の症例では、末梢静脈ラインを留置するだけで留置部から血栓がどんどん進展してくる症例も経験しています。HIT を疑った患者さんに関しては、カテーテル類はなるべく入れないほうがいいと思います。

宮田：ありがとうございます。

伊藤：これ以来、私たちはヘパロックすることに慎重になりました。もちろん再建手術ではヘパリンの使用を控えているのですが、HIT はヘパリンの用量依存

性に発症するのでしょうか。少量でもなるのか、それとも今回のよう比較的多く使ったから発症したのでしょうか。

山下：発症のパターンはいろいろありまして、必ずしも用量に依存するものではないと言われています。投与を始めて1週間後ぐらいに発症してくるタイプのもが多いと言われていますが、実際には心臓カテーテルを昔にやっていて、何年か後にもう一回心臓カテーテルを行うときに、3 ml ぐらいのヘパリン投与で HIT を発症することがあります。また、全くヘパリンを投与された既往がない人にヘパリンが投与されたことによって HIT を発症してしまうという症例もあるので、必ずしもヘパリンの用量や期間によって HIT が起こりやすいということはないと思います。

ただ、やはりヘパリンを持続投与している患者さんが1週間後ぐらいに起こすことが多いので、投与をしないといけないときには、HIT を念頭に置くことが必要なのではないかと思います。

伊藤：HIT の前兆みたいなものはあるのでしょうか。

山下：私たちも最初は血小板減少で気づくことが多いです。ただ血小板減少の段階でこれは怪しいなと

考えヘパリンを中止しアルガトロバンを投与したが、HIT 抗体も陰性で何事もなく済むことがあります。逆に血小板異常に減少していることはわかっているにもかかわらず感染症などの可能性を考え、そのままヘパリンを投与していて痛い目に遭うこともあります。血小板が異常に減少したときには、HIT を考えることが一番の予防になるのではないかと思います。

伊藤：それでは、山下先生、どうもありがとうございました。

時間も過ぎましたので、総括させていただきます。今回は頭頸部癌再建術後に HIT を経験しました。いろいろな他科の連携でこの方を救命することができました。

今後の注意喚起として、我々は日常的に非常に多くの場面でヘパリンを使用していますので、HIT を常に念頭に置いておかなければなりません。発症例は決して多くはないと思いますが、一度発症すると、場合によっては致死的な経過を辿る危険性があることは留意しておくべきだと思います。

皆様、本日はどうもありがとうございました。以上で臨床懇話会を終わらせていただきます。

(大屋敷一馬 編集委員査読)