

症例報告

発作性夜間ヘモグロビン尿症に合併した脾梗塞の
抗凝固療法中に複数の血栓症を続発した1例藤岡侑香, 梶邑泰子, 酒井康平, 廣重俊典, 能野翔太,
松村卓郎, 富永貴元, 高橋 徹

山口県立総合医療センター 血液内科 防府市大字大崎10077 (〒747-8511)

Key words : 発作性夜間ヘモグロビン尿症, ヘパリン起因性血小板減少症, 脾梗塞, 血栓症

和文抄録

症例は60歳, 男性. X年に溶血所見を伴う汎血球減少を指摘された. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 型血球の存在とdel (13q) 異常があり, 骨髓異形成症候群を合併したPNHと診断された. X+2年より感染症の合併を契機に溶血発作を繰り返して輸血依存にもなったため, eculizumab療法が導入されたが, 溶血阻止効果が10日間しか持続せず輸血依存は脱しなかった. X+6年にravulizumab療法に変更されて血管内溶血阻止効果は得られ, 一時輸血依存を脱したが, 次第に血管外溶血が顕在化して再び輸血依存状態となった. X+7年12月に急な発熱, 倦怠感, 左上腹部痛が出現し, 脾梗塞を発症したため, 未分画ヘパリン (UFH) による抗凝固療法がなされ, 引き続いてapixabanが投与された. 約1ヵ月後に鎮痛薬乱用による急性腎障害をきたして再入院となった際に, 脾梗塞巣の拡大がみられたため抗凝固薬がapixabanからUFHに再変更されたところ, その2日後に心筋梗塞, 次いで腎梗塞を併発した. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を疑いUFHはargatrobanに変更されたが, さらに脳梗塞を続発して死亡の転帰となった. 初回UFH投与中に血小板数が低下した経緯やUFH再投与後に血栓症が生じた経過があり, HIT抗体が弱陽性値であっ

たことから, 続発した多発血栓症がHITの合併であった可能性も考えられた. PNHの臨床経過でよくみられる血栓症に対する抗凝固療法ではUFHが頻用されるが, 血小板減少や血栓症の続発がある場合にはHITの合併にも留意すべきである.

緒言

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は, glycosyl phosphatidylinositol (GPI) アンカー型補体制御因子を欠損するPNH赤血球が補体の攻撃を受けて血管内溶血をきたす後天性溶血性貧血であり, PNH患者にみられる血栓症は生命予後にも関わる重大な合併症である¹⁾.

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) も多発血栓症を生じる血栓性疾患の一つである. HITにおいては, ヘパリン投与を契機にplatelet factor 4 (PF4) /heparin複合体に対する抗体 (HIT抗体) が産生され, 血小板及び凝固系の活性化を介してトロンビンの過剰産生が惹起されて血栓形成に至る²⁾.

PNHの血管内溶血は抗C5モノクローナル抗体薬の登場で強力な抑制が可能となったが, 一方で補体活性化経路C5上流におけるC3活性化は抑制されず, C3bやC3dに感作された赤血球の血管外溶血が亢進する場合があります. こうした血管外溶血の制御は依然困難である³⁾. 今回, 抗C5モノクローナル抗体療法下に血管外溶血が増悪していたPNH患者が脾梗塞

の上昇、CRPとD-dimerの上昇があった。CTで肺炎像に加えて脾に楔状の低吸収域があり、器質化肺炎の増悪と脾梗塞の診断を得た（図1）。

経過（図2）：脾梗塞に対する抗凝固療法として未分画ヘパリン（UFH）の持続静注を開始した。第6病日にヘモグロビン尿とLDHの著増を伴うPNHの血管内溶血発作が顕在化してravulizumabを予定より早く投与することがあった。脾梗塞に対す



図1 脾梗塞のCT画像
脾に楔状の低吸収域が観察される。脾動脈内には血栓像は観察されない。

る抗凝固療法は、第14病日にUFHをapixabanに変更して継続した。第6～17病日にかけて血小板数の一時的な低下（最低値19000/ μL 、第13病日）がみられたが自然改善した。再燃していた器質化肺炎にはsteroid pulse療法を行い、以降はcyclosporineを併用しつつステロイドを減量して改善を得た。

第30病日に外来通院に移行し得たが、腰痛の鎮痛目的で退院翌日から手持ちのmirogabalinを最大用量を超過して自己服用していた。退院4日後（第34病日）の再診時に急性腎障害が判明して再入院となったが、入院時のCTで脾梗塞が拡大していた（図3A）。入院後に、脾梗塞の治療目的でapixabanをUFHに変更したところ、その2日後（第36病日）に前胸部痛を訴え、急性心筋梗塞を合併した。さらに2日後（第38病日）に新たな腰背部痛が出現したためCTを撮像したところ両腎梗塞を認めた（図3B）。UFH投与中であつたことからHIT合併の可能性を考え、同日よりUFHをargatrobanに変更し、その後に脾梗塞へはwarfarinの投与を行なった。しかし、第40病日にはさらに脳梗塞による意識障害と左上肢麻痺が出現して第43病日に死亡の転帰となった（図3C）。第38病日の血液検体でHIT抗体

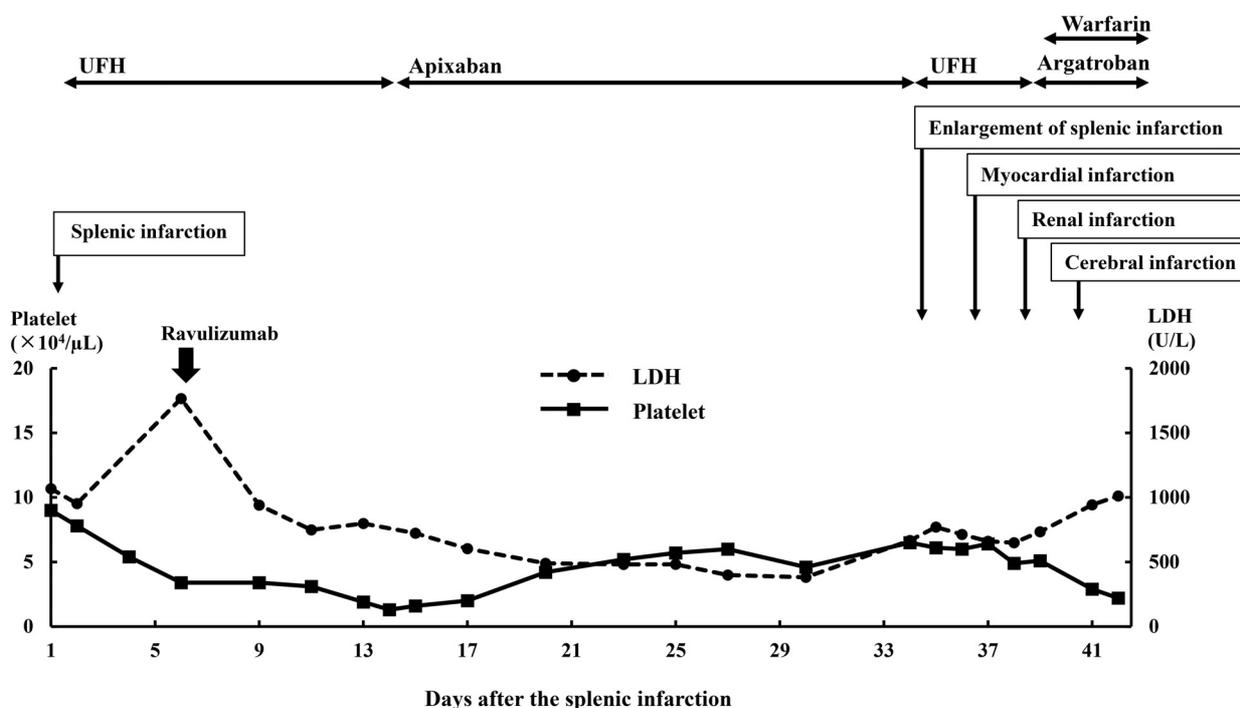


図2 脾梗塞発症後の臨床経過

略：UFH, unfractionated heparin；LDH, lactose dehydrogenase.

(HemosIL HIT-Ab®, 基準値<1.0U/ml) は1.5U/mlと弱陽性であった。また、経過を通じて骨髓での芽球割合や末梢血WT1 mRNA量の増加傾向はなくMDSの白血病化は観察されなかった。

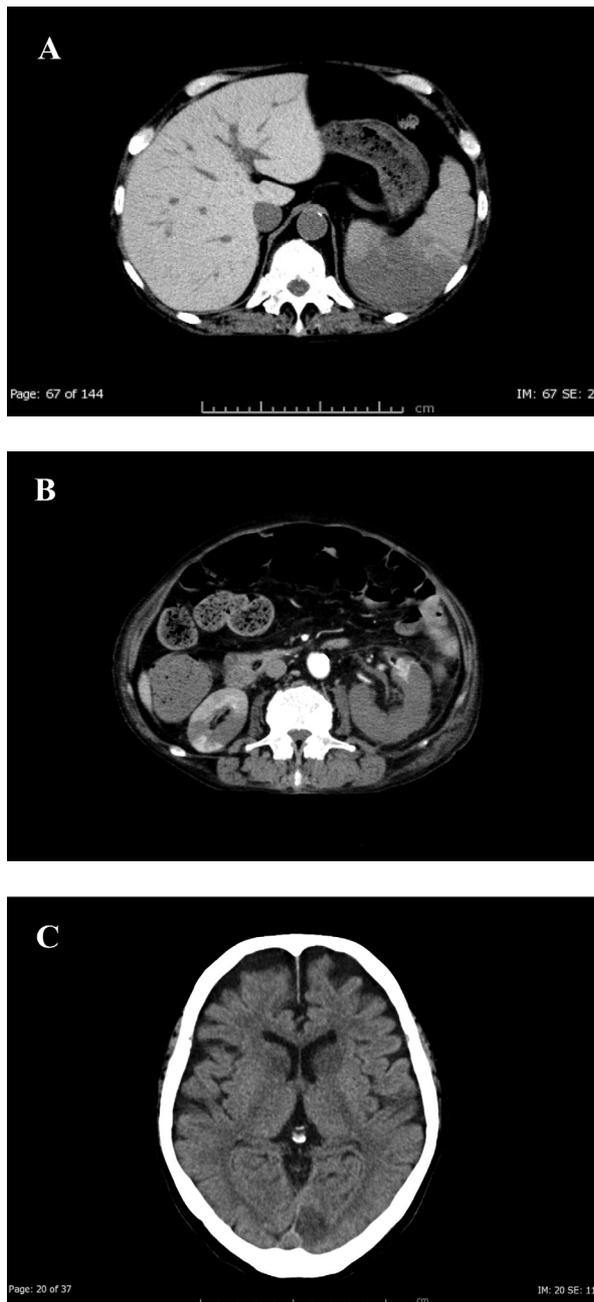


図3 多発血栓症のCT画像

再入院時(第34病日)に脾梗塞巣は拡大していた(A)。第38病日に両腎梗塞を発症した。明確な造影不良域が両腎において観察される(B)。第40病日に脳梗塞を発症した。左後頭葉に低吸収域が観察される(C)。

考 察

PNHにおける血栓症は生命予後にかかわる重大な合併症で、欧米においてはPNH関連死因の40~67%を占め、患者の29~44%が生涯に1回以上の血栓症を起こすとされる¹⁾。日本人患者での合併頻度は欧米より低く数~10%程度である⁴⁾。血栓形成機序には、血管内溶血で発生する遊離ヘモグロビンやアルギナーゼが吸着および産生抑制を介して引き起こすNO濃度の低下、CD59欠損による血小板の活性化、血管内皮の機能障害、GPIアンカー型蛋白であるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体の欠損による線溶系障害などが関与する¹⁾。血栓部位については、門脈血栓や上矢状静脈洞血栓などの静脈血栓症として発症することが多いが動脈血栓症も稀ではなく¹⁾、血栓症合併PNH患者124例中の19例(15.3%)が動脈血栓症であった報告もある⁵⁾。しかし、PNH患者における動脈血栓症のほとんどは脳・心血管系血栓であり、脾梗塞をきたした点で本例は稀であった。

血栓症合併のリスクについては、LDH高値やPNH型顆粒球のクローンサイズが大きい(50%以上)患者群で血栓症の発症率が高いとされる⁶⁾。本例においては、LDH値はravulizumab投与下にてもおおよそ400~600U/L台で推移し、かつPNH型顆粒球のクローンサイズも大であったことから、血栓リスクは高かったといえた。

血栓症をきたす原因病態はPNH以外にもあるが、本例では脾梗塞発症時に凝固時間の延長はなく、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS活性の顕著な低下もなかったため、播種性血管内凝固症候群や凝固抑制因子欠乏による病態は考えにくかった。抗リン脂質抗体も陰性でADAMTS13活性も保たれていたことから、抗リン脂質抗体症候群や血栓性血小板減少性紫斑病も否定的で、脾梗塞の主たる原因はPNH自体と考えられた。本例では脾梗塞発症後に血管内溶血のブレイクスルー溶血がみられたものの、それまでの期間はravulizumabで血管内溶血は抑制されていた。一方で、ヘモグロビン尿を伴わない間接ビリルビンの上昇と貧血の進行がみられ輸血依存状態が続いたことから、血管外溶血は顕在化していた。PNHにおける血管内溶血の程度と血栓症合併リスクには相関が知られる^{1, 6)}。しかし、

血管外溶血との関連についての報告はなく、本例において血管外溶血のコントロールが不良であったことが脾梗塞発症に関与したかどうかは不明であった。

本例の脾梗塞に続く複数の血栓症については、初回のUFH投与中に一時的な血小板減少があった点とUFH再投与後に血栓症が生じた点からはHITが疑われる。HIT抗体検査（HemosIL HIT-Ab[®]）は弱陽性値かつ機能的測定法によるHIT抗体の精査もできていないため確定診断は難しいものの^{7, 8)}、本例の4Tsスコア⁹⁾は7点（血小板減少の程度、血小板数低下のタイミング、血栓症の存在において各々2点、血小板減少の原因はMDSの関与もありうるため1点とした）と高く、HITの可能性は考えられた²⁾。また、後向きに経過をみると、UFHの再投与やwarfarinの追加投与が血栓症の続発に寄与してしまった可能性もあった。

PNHがHITの誘因となるかについては不明である。PNH患者での血小板の活性化がPF4の放出を誘導しヘパリン曝露に際してのHIT抗体産生の機会を増加させる可能性は指摘されているものの¹⁰⁾、両疾患がともに稀少であるため合併例は少なく¹⁰⁻¹²⁾、今後さらなる症例の集積と検討が必要であろう。

本例はPNHの血栓症に対する抗凝固療法中にHITが疑われる血栓症を合併した。血栓症はPNHの臨床経過でよくみられる合併症であり抗凝固療法にはUFHが頻用されるが、血小板数が低下したり血栓症が続発したりする場合にはHITの合併に留意すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示

特に申告なし。

引用文献

- 1) Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013 ; 121 : 4985-4996.
- 2) Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013 ; 2013 : 668-674.
- 3) Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab : Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol* 2018 ; 55 : 130-135.
- 4) Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004 ; 83 : 193-207.
- 5) Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007 ; 110 : 4123-4128.
- 6) Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014 ; 99 : 922-929.
- 7) Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia : a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 ; 127 : 546-557.
- 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) Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia : a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 : 4160-4167.
- 10) Huehn C, Righini M, Starobinski M, Scherrer AA, de Moerloose P. Are patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at risk for heparin-induced thrombocytopenia? *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 389-390.
- 11) Ishihara-Kawase K, Ohtsuki T, Sugihara S, et al. Cerebral sinus thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Intern Med* 2010 ; 49 : 941-943.
- 12) Magnan H, Kayton ML, DiMichele DM, Araten DJ, Kernan NA, Boulad F. Splenic

infarction and subsequent splenic rupture in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and heparin-induced thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 472-474.

Multiple Thromboses during Anticoagulant Therapy in a Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Splenic Infarction

Yuka FUJIOKA, Yasuko KAJIMURA,
Kohei SAKAI, Shunsuke HIROSHIGE,
Shota NOUNO, Takuro MATSUMURA,
Takayuki TOMINAGA and Toru TAKAHASHI

Department of Hematology, Yamaguchi
Prefectural Grand Medical Center, 10077 Osaki,
Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

A 60-year-old man was noted to have pancytopenia with hemolysis. The presence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)-type erythrocytes, dysplasia of blood cells in the bone

marrow, and cytogenetic abnormalities of del (13q) led to the diagnosis of PNH with myelodysplastic syndrome. We initiated eculizumab 2 years after the diagnosis of PNH and switched to ravulizumab. Although good inhibition of hemolysis was obtained for some time, extravascular hemolysis worsened and transfusion dependence increased. Seven years after the diagnosis of PNH, a splenic infarction occurred and the patient was treated with unfractionated heparin (UFH), followed by apixaban. One month later, he was retreated with UFH because the splenic infarction had worsened. Two days after the initiation of UFH, acute myocardial infarction and renal infarction occurred sequentially. Considering heparin-induced thrombocytopenia (HIT), we changed UFH to argatroban ; however, further cerebral infarction occurred and the patient died. Since the platelet count decreased during the initial administration of UFH, thrombosis occurred after the re-administration of UFH, and the HIT antibody was positive, it was possible that HIT was the cause of multiple thromboses. UFH is often used as anticoagulant therapy for thrombosis in PNH patients ; however, HIT should be considered as a complication if thrombocytopenia or thrombosis occurs during the clinical course.