

201128222A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準
確立のための研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3月

研究代表者 宮田茂樹
(国立循環器病研究センター)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立 のための研究

(課題番号：H23－難治－一般－066)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室医長

研究分担者

尾崎由基男 山梨大学医学部臨床検査医学教授
村田 満 慶應義塾大学医学部 臨床検査医学教授
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部教授
下川智樹 帝京大学医学部・心臓血管外科主任教授
本川 哲 国立病院機構長崎医療センター 整形外科部長
伊藤智範 岩手医科大学循環器医療センター 講師、CCU 室長
宮城直人 東京医科歯科大学医学部附属病院 心臓血管外科助教
河野浩之 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科医員
宮田敏行 国立循環器病研究センター 分子病態部長

研究協力者

村山博和 千葉県循環器病センター 心臓血管外科診療部長
矢作友保 山形県立救命救急センター 診療部副部長
玉井宏史 安城厚生病院 腎臓内科代表部長 兼 血液浄化センター長
亀井政孝 国立循環器病研究センター 麻酔科医長
頼経英倫那 大阪医科大学付属病院 脳神経外科
上坂浩之 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授

目 次

I. 総括研究報告書

- ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立に関する研究 ……………1
宮田茂樹 (国立循環器病研究センター 輸血管理室医長)

II. 分担研究報告書

1. ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準案の作成ならびに検討 ……………9
尾崎由基男 (山梨大学医学部臨床検査医学 教授)
2. 心臓血管外科領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準
確立のための研究 ……………12
下川智樹 (帝京大学医学部 心臓血管外科主任教授)
3. 整形外科領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立
のための研究 ……………15
本川 哲 (国立病院機構長崎医療センター 整形外科部長)
4. 循環器疾患領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立
のための検討 ……………18
伊藤智範 (岩手医科大学 循環器医療センター講師・CCU 室長)
5. 心臓血管外科患者におけるヘパリン起因性血小板減少症疑い症例の
検討 ……………22
宮城直人 (東京医科歯科大学医学部 心臓血管外科助教)
6. 急性期脳卒中領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準
確立のための研究 ……………26
河野浩之 (済生会熊本病院脳卒中センター 神経内科医員)

7. ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立に関する研究	28
松下 正 (名古屋大学医学部附属病院 輸血部教授)	
8. HIT 抗体定量化を目指した機能的測定法 (functional assay) 確立の ための研究	31
宮田敏行 (国立循環器病研究センター 分子病態部部長)	
宮田茂樹 (国立循環器病研究センター 輸血管理室医長)	
前田琢磨 (国立循環器病研究センター 麻酔科医員)	
9. ヘパリン起因性血小板減少症の診断方法に関する検討	35
村田 満 (慶応義塾大学医学部 臨床検査医学教授)	
森木隆典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別冊	43

I. 総括研究報告書

ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究

研究代表者 宮田茂樹

国立循環器病研究センター 輸血管理室医長

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

総括研究報告書

ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究

研究代表者 宮田茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室医長

研究要旨：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）は、ヘパリン投与により免疫学的機序を介して HIT 抗体が誘導され、血小板、単球、血管内皮を活性化、トロンビンの過剰産生を来とし、適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約 50%が動静脈血栓塞栓症を来とし、約 5%が死に至るとされるヘパリンの重篤な合併症である。HIT の認知が進むにつれ、HIT の過剰診断が問題となりつつあることが、今回の HIT 疑い症例の全国登録調査の解析結果からも裏付けされた。HIT 以外の原因による血小板減少症は、出血傾向が主症状となるため、誤って HIT と過剰診断し、HIT 治療薬である抗トロンビン薬の投与を行うと、頭蓋内出血等、重篤な出血を来す可能性があり、過剰診断をいかに防ぐかが、現時点での最重要課題となっている。今回、我々は、既に実施されたヘパリンが最も多く使用される疾患群である、心臓血管外科、脳梗塞患者、整形外科患者症例を登録した多施設共同前向き観察研究の結果をシステムティックにレビューすると共に、HIT 疑い症例の全国登録調査の結果も合わせて検討を行い、診断の特異度を向上させるためのいくつかの因子が明らかにした。重要なものを次に示す。(1) 抗 PF4/ヘパリン抗体の OD 値が 1.0 を超える症例（特に IgG のみを測定した場合）で、OD 値がより高い症例で、臨床的に HIT らしい症例が多いこと (2) HIT では、トロンビンの過剰産生が病態の主因となるので、トロンビン・アンチトロンビン複合体、可溶性フィブリンモノマー複合体、プロトロンビンフラグメント 1+2 などの凝固系マーカーの推移とヘパリン投与経過、血小板の推移、血栓症の発症を時系列で詳細に検討することで診断率が向上する (3) ヘパリン抵抗性による抗凝固作用不足による血栓症の可能性を除外するために、ヘパリン投与中の aPTT や ACT が十分に延長しているか、アンチトロンビン (AT-III) が低下していないかどうかを検討する。

これらの結果に基づき、診断感度を保ちながら、より特異度を向上させる HIT 診断基準についての案をまとめた。また、現在本邦で、HIT 抗体検出のために一般的に行われている免疫学的測定法 (antigen assay) の特異度が低く、偽陽性が大変多いことが過剰診断を招く一因となっていることを踏まえ、より感度、特に特異度に優れた機能的評価法 (functional assay) の確立を試みている。その結果、活性化された血小板から放出される血小板由来 microparticle をフローサイトメトリーにて定量化する方法を開発した。HIT 抗体に感度を持った適切な健康人ドナーを選択し洗浄血小板を作成し、患者検体に含まれるトロンビンを不活化するなどの前処置を行い、陽性コントロール、弱陽性のコントロールを含んだクオリティーコントロールを行ったうえで、様々なヘパリン濃度下で産生される血小板由来 microparticle を測定することで、患者検体に含まれる HIT 抗体が検出可能であることが判明しつつある。

今後、機能的評価法 (functional assay) を確立することで、より確度の高い血清学的診断方法を確立するとともに、今回作成した診断基準 (案) の妥当性をさらに検討し、関係学会と連携しながら、診断基準を確定させ、患者予後改善に貢献していく。また、HIT 発症リスクに関する検討も開始しており、HIT 発症予防法の確立も視野にいれた包括的な研究として発展させたい。

(研究分担者)

尾崎由基男 山梨大学医学部臨床検査医学教授
村田 満 慶應義塾大学医学部・臨床検査医学教授
松下 正 名古屋大学医学部附属病院・輸血部教授
下川智樹 帝京大学医学部・心臓血管外科主任教授
本川 哲 国立病院機構長崎医療センター 整形外科部長
伊藤智範 岩手医科大学循環器医療センター 講師、CCU 室長
宮城直人 東京医科歯科大学医学部附属病院 心臓血管外科助教
河野浩之 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科医員
宮田敏行 国立循環器病研究センター 分子病態部長

A. 研究目的

ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、ようやく本邦でも認知された。適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約50%が動静脈血栓塞栓症を来し、約5%が死に至るとされる。抗凝固薬ヘパリン (未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス) 投与が、血小板第4因子 (PF4) の構造変化を誘導し、新たな抗原性を提示する。それを認識する抗体 (抗 PF4/ヘパリン抗体) が産生され、その一部 (HIT 抗体) は、血小板、単球、血管内皮を刺激、活性化する能力を有するため、トロンビンの過剰産生を促し、血小板減少、血栓塞栓症を来すと推定される。他の自己免疫疾患と異なり発症が早い、抗体が誘導される患者は多数存在するが発症はごく一部である、HIT 抗体は一過性にのみ存在するなど、特異的な病態を呈し、発症のメカニズム、リスク因子など、未だ不明な部分が多い。したがって、現時点で HIT を単独で診断できる、高い感度、特異度を持った診断方法がないために、しばしばその診断が混乱し、特に現在、世界的に過剰診断が問題となりつつある。HIT は clinicopathologic syndrome であること

を認識し、臨床的診断と血清学的診断を組み合わせ的確に診断することが必要である。また、現在普及しつつある ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定は、感度が高く negative predictive value に優れるものの、特異度が低く、偽陽性となる割合が非常に高いため、抗 PF4/heparin 抗体の検出に過度に依存した HIT 診断は、多くの過剰診断につながる。より特異度の高い診断方法の確立の重要性が世界的にも指摘されている。

本邦では、年間約 20 万人が濃厚なヘパリン投与を受けていると推定される。我々の実施した多施設共同大規模臨床研究の結果から、HIT 発症割合は、本邦では海外より若干低く、0.1%–1%と推測され、年間数百例程度の発症と推定される。

抗凝固薬が、その副作用として凝固薬に変貌するという、血小板減少を伴うが出血ではなく、血栓塞栓症 (凝血) が主症状となるという、2つの臨床的常識に矛盾した病態をとるために、HIT を知らなければ、見逃され、抗凝固作用が不足しているとして、ヘパリンを継続、増量されることもあり、症状の増悪を招く。したがって、HIT を広く啓蒙し、過小診断を防ぐことが最も重要となる。一方、HIT が広く認知されるにつれ、ヘパリン投与中、投与後の血小板減少症を全て HIT 症例として過剰診断してしまう傾向にあり、これは、本邦のみならず、海外においても大きな臨床的問題となっている。他の原因による血小板減少症は、出血傾向が主症状となるため、これらの患者を誤って HIT と診断し、HIT 治療薬である抗トロンビン薬の投与を行うと、頭蓋内出血等、重篤な出血を来す可能性がある。

よって本疾患のよりの確な診断基準を確立し、周知することは、患者予後改善のために、重要な作業となる。本研究では、現在までに実施された、HIT に関する多施設共同大規模研究の結果についてシステマティックにレビュー、分析し、本邦における HIT の診断基準の策定を行なう。さらに、感度を保ちながら、より特異度の高い診断方法の開発により、HIT 診断の向上を図ると共に、HIT 発症のリスク因子を解明することで、その予防策についても検討してゆく。

HIT では、早期に診断し、治療介入することで、血栓塞栓症の発症をかなりの程度で抑えられる

ことが証明されており、本研究で、HIT の診断基準を確立することで、安価で汎用されているヘパリンをより安全に、安心して使用できることとなり、また、合併症の重篤化を抑えることで、医療費削減に大きく貢献できるものと考えられる。

B. 研究方法

我々は既に、ヘパリンが最も多く使用される疾患患者である、心臓血管外科、脳梗塞患者、整形外科患者（人工股関節形成術ならびに人工膝関節形成術）症例を登録し、患者全員に対して抗 PF4/ヘパリン抗体測定を実施することで、本邦における HIT の発症割合ならびにその実態を把握する多施設共同前向き観察研究を実施した。今回これらの結果をシステマティックにレビュー、解析する。加えて、臨床的ヘパリン起因性血小板減少症疑い症例の全国登録調査を実施しており、この詳細な解析を行い、上記の結果とあわせて、高い感度を保ちながら、より特異度の高い診断基準案の策定を行った。また、より感度、特に特異度に優れた機能的測定法（functional assay）の確立を目指した検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に実施施設の倫理委員会の承認を受け、患者同意を得た上で実施された多施設共同前向き観察研究ならびに国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認され実施している全国登録調査のデータをシステマティックにレビューした。これらのデータは既に匿名化された上で、解析なされており、患者が特定される情報を含んでおらず、人権擁護上、患者に不利益、危険性を及ぼすことは考えられない。

C. 研究結果

＜脳梗塞患者＞

この研究では、急性虚血性脳梗塞発症後 7 日以内の 267 症例が、多施設共同前向き研究として登録され、そのうち 172 症例に未分画ヘパリンが投与された。全ての患者において、ELISA（IgG, IgM, IgA のすべてのサブクラスを含む）による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定を行なった。12.8%の症例（22/172）が抗体陽性となった。臨床的診断方法として最も現時点で汎用されている 4 T's スコア

リング法を用いて臨床的 HIT らしさを、独立した臨床評価委員会で評価した結果、7 名が臨床的 HIT 疑い症例として抽出された。このうち、3 症例で ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体が陽性であり、さらにこれらの抗 PF4/heparin 抗体が生理的意味を持つか、すなわち血小板を強く活性化させる能力を持つかどうかを測定する functional assay として、洗浄血小板を用いたセロトニンリリースアッセイ（SRA）で検討した結果でも 3 症例が陽性となり、この 3 例が最終的に HIT と診断された。発症頻度はヘパリン治療を受けた患者の 1.7%（95%CI: 0.4-5.0）と推定された。ELISA、SRA 両測定を実施しえた患者（抗 PF4/ヘパリン抗体陽性患者、臨床的に HIT が疑われた 7 症例を含む）での、ELISA、SRA の相関について検討した結果、ELISA で Optical Density（OD）値が 1.4 以上を示した患者の 56%（5/9）で、SRA が陽性となり、HIT 患者はこの中に含まれた（図 1）。しがたって、ELISA では、従来 cutoff 値は、OD 値として 0.4-0.5 の範囲で設定されてきたが、この cutoff 値では、偽陽性となる割合が非常に高くなるため、cutoff 値をより高く設定することで、診断特異度が向上することが判明した。（*Br J Haematol* 2011;154:378-385 に発表）

（図 1）

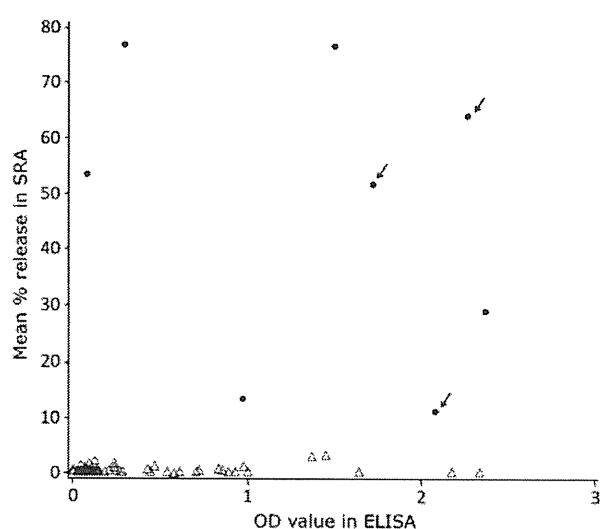


Fig 2. The correlation of optical density (OD) values for anti-platelet factor 4/heparin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and mean percentage release by serotonin-release assay (SRA). These values showed poor correlation. Arrows indicate the data points of the three patients who met the criteria for definite HIT. ●, SRA-positive cases, including one patient classed as 'HIT unlikely': OD = 0.298, and mean percentage release = 76.74; △, SRA-negative cases.

<整形外科患者>

待機的人工股関節形成術、人工膝関節形成術の患者（計 2,182 症例）に対しての結果を解析した。術後深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）予防のために、未分画ヘパリン（105 症例）、低分子量ヘパリン（405 症例）、フォンダパリヌクス（617 症例）が投与され、残りの大多数は理学療法によって術後管理された。術後 10 日目前後に全ての症例で、ELISA により抗 PF4/ヘパリン抗体が測定され、また、ドップラーエコーを用いて DVT の有無について検索された。抗 PF4/ヘパリン抗体は、術前 25 症例（1.1%）、術後 263 症例（12.1%）で陽性となった。興味深いことに OD 値が 1.0 を超えている患者で、DVT 発症が有意に多かった（Odds ratio 2.3, 95%CI 1.3-4.0）。（*XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, July 26, 2011* で発表）

したがって、上述した脳梗塞症例と同様に、ELISA において、cutoff 値を OD 値として従来の 0.4-0.5 の範囲に設定するよりも、より高い OD 値（例えば 1.0）と設定することで、臨床的に意味のある抗体が検出できる可能性が示唆された。さらに検討を加えている。

<心臓血管外科患者>

心臓血管外科 1,444 症例に対して実施した結果を解析した。術後 7 日目、14 日目に全ての患者で抗 PF4/ヘパリン抗体の測定を行なうと共に、術後 30 日目までの血小板数の推移、合併症（特に血栓塞栓症）の観察を行なった。独立した臨床評価委員会の判定と、抗 PF4/ヘパリン抗体、SRA 測定の結果、HIT の発症頻度は、0.14%（95%CI: 0.02-0.50）と推定された。しかしながら、抗 PF4/ヘパリン抗体は、術後 14 日目までに 36.8%陽性となり、OD 値と術後血栓塞栓症の発症との間に明らかな相関は認められなかった。また、OD 値が 2.0 を超える強陽性を示す患者が、血栓塞栓症、血小板減少のいずれも発症しなかった患者でも 61 名（5.7%: 61/1068）存在したのは驚きで、血小板減少のみ合併患者での割合（4.3%: 7/163）血栓塞栓症合併患者での OD 値が 2.0 を超える患者の割合（7.7% :4/52）と、大きな差はなかった。

よって、心臓血管外科術後患者では、抗 PF4/ヘパリン抗体の判定には十分な注意（偽陽性の頻

度が一番高い疾患群）であることが明らかとなった。現在解析を継続している。

<全国登録調査>

ヘパリン起因性血小板減少症疑い症例の全国的な登録調査において、現時点で 186 施設から 375 症例のエントリーがあり、235 症例の症例報告書を回収している。心臓血管内科、心臓血管外科、脳神経内科、脳外科、腎臓内科（血液透析）、消化器外科、救急科、産婦人科など、さまざまな領域から症例の登録がなされ、HIT はヘパリンを使用するいずれの領域においても大きな問題であること、HIT の認知が全国的にさまざまな臨床領域において進んでいることを示唆している。

しかしながら、現在症例報告書を回収できた 235 症例のうち、抗 PF4/ヘパリン抗体（IgG, IgM, IgA のすべてのサブクラスを含む）の OD 値が 0.5 を超えていた症例は 92 症例（39.1%）に過ぎず、上述した抗 PF4/ヘパリン抗体がより臨床的意味を持つと考えられる OD 値が 1.0 を超えているものは、71 症例（30.2%）であった。このことから HIT の「過剰診断」が現時点での重要課題であることが改めて示唆された。現在詳細は検討中であるが、HIT については、未だ *clinicopathologic syndrome* として捉え、臨床的 HIT らしさと血清学的検査による HIT 抗体の検出の両方を慎重に検討して HIT を診断せざるを得ない状況であることが判明した。しかしながら、診断の特異性を向上させるためのいくつかの因子が明らかになりつつある。（1）抗 PF4/ヘパリン抗体の OD 値が 1.0 を超える症例（特に IgG のみを測定した場合）で、OD 値がより高い症例で、臨床的に HIT らしい症例が多いこと、（2）HIT では、トロンビンの過剰産生が病態の主因となるので、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、可溶性フィブリンモノマー複合体（SFMC）、プロトロンビンフラグメント 1+2（PF1+2）、fibrin/fibrinogen degradation products(FDP), d-dimer などの凝固系マーカーの推移とヘパリン投与経過、血小板の推移、血栓症の発症を時系列で詳細に検討することで診断率が向上する（3）ヘパリン抵抗性による抗凝固作用不足による血栓症の可能性を除外するために、ヘパリン投与中の aPTT や ACT が十分に延長しているか、アンチトロンビン（AT-III）が低下していな

いかどうかを検討することが、過剰診断防止に役立つのみならず、患者予後改善に重要であることが明らかになりつつある。本年度の残りの研究期間でより詳細に検討する予定である。

より特異度を向上させる HIT 診断基準 (案)

上記の結果から、より特異度を向上させる HIT 診断基準についての案を、下表にまとめた。

表 診断基準 (案)

1. ヘパリン投与開始から5日目-14日目に血小板減少や、血栓塞栓症を発症した患者では、HIT を強く疑う。
2. HIT を疑った時点での血小板数の判定では、ヘパリン投与前（もしくは術後4日目以内の回復のピーク）からの血小板数との相対的な減少（30-50%以上）で判断する。
3. ただし、HIT を最初に疑った時点で、血小板数が1万/ μ L以下の症例は、HIT である可能性が低い。
4. 過去30日以内（少なくとも100日以内）にヘパリン投与歴がなければ、ヘパリン投与開始後1日以内に発症することは非常に稀。
5. TAT、PF1+2、SFMC や、D-dimer、FDP などのマーカーにより過凝固状態にあるかどうか、ならびにその推移を検討。
6. ヘパリン抵抗性による抗凝固作用不足による血栓症の可能性を除外するために、ヘパリン投与中のaPTTやACTが十分に延長しているか、AT-IIIが低下していないかどうかを検討。
7. ヘパリン以外の薬剤（例えばバンコマイシンなど）による血小板減少症、感染症によるDIC、cancer-associated thrombocytopenia and/or thrombosisなど、HIT以外の原因の存在の検索を行なう。
8. HITはclinicopathologic syndromeとして捉える必要があり、臨床情報もしくは血清学的診断のいずれかのみで診断することは、ほぼ不可能。
9. HIT を疑った時点で、速やかに抗PF4/ヘパリン抗体、HIT 抗体の測定を依頼する。抗体の判定には、単に陽性、陰性の結果ではなく、抗体の強度 [ELISA 法による測定の場合には、optical density (OD)値] が重要な情報と

なる。また、IgGのみを測定する方法がより診断に有用。（ただし、心臓血管外科術後症例は、慎重に検討する必要あり）

<機能的評価法 (functional assay) 確立に向けた検討>

本邦で、現在普及しつつあるELISA法による抗PF4/ヘパリン抗体の測定は、感度が高くnegative predictive valueに優れるものの、特異度が低く、偽陽性となる割合が非常に高いため、抗PF4/heparin抗体の検出に過度に依存したHIT診断は、多くの過剰診断につながることで問題となっている。この問題の解決のために、本研究で、高い特異度を持ったHIT抗体の測定方法、すなわち患者血清中の抗PF4/ヘパリン抗体が洗浄血小板を活性化しうるかどうかを判定する機能的測定方法(functional assay)として、洗浄血小板から放出されるmicroparticleを定量化する方法を開発した。HIT抗体に感度を持った適切な健康人ドナーを選択し洗浄血小板を作成し、患者検体に含まれるトロンビンを不活化するなどの前処置を行い、陽性コントロール、弱陽性のコントロールを含んだクオリティーコントロールを行ったうえで、様々なヘパリン濃度下で産生される血小板由来microparticleを測定することで、患者検体に含まれるHIT抗体が検出可能であると考えられる。今後さらに検討を加え、最終的に感度、特異度に優れたHIT抗体測定方法の確立を目指す。

D. 考察

2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、HITがヘパリンの副作用として、本邦において初めて薬事法上言及された。我々が中心となり実施した医師主導治験の結果を受け、2008年7月に本邦初のHIT治療薬としてアルガトロバンが薬事承認された。さらに、本年度(2011年5月)には、HIT患者の冠動脈インターベンション(PCI)ならびに血液透析の際の凝固防止薬として、適応拡大の薬事承認を得た。この間、日本循環器学会の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」の2009年改訂版(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)で、初めてヘパリン起因性血小板減少症

が独立した項目として取り上げられるなど、HIT に関する認知が、本邦においても格段に進んでいる。したがって、HIT が見逃され、過剰診断される状況については、急速に改善されつつある。

一方、HIT が広く認知されるにつれ、過剰診断が本邦のみならず、海外においても大きな臨床的問題となっている。このことは、全国登録調査からも裏付けられた。他の原因による血小板減少症は、出血傾向が主症状となるため、これらの患者を誤って HIT と診断し、HIT 治療薬である抗トロンビン薬の投与を行うと、頭蓋内出血等、重篤な出血を来す可能性がある。しかしながら、従来提案されてきた、臨床的 HIT らしさのスコアリング法、血清学的診断法については、感度は高いものの、特異度が低いことが、より過剰診断を生み出すこととなっている。

本邦において、さまざまな臨床領域に渡る疾患群において、詳細に HIT の発症割合、その特徴を検討した報告は皆無であり、本研究でそれを成し得、それを元に、より特異度を向上させる可能性のある診断基準(案)を提案できたことは、未だ、本邦において最も汎用されるヘパリン使用患者の予後改善に大きく寄与できるものと考えている。そのためには、上記診断基準案の妥当性について、現在実施を検討している、新たな前向き観察研究のデータセットを用いて検証し、HIT の診断基準の最終的な確立を目指す。その後、関連学会(循環器学会、脳卒中学会、血栓止血学会など)に働きかけ策定した診断基準を周知し、実際の診療に生かすことを検討している。

また、本邦で、現在普及しつつある ELISA 法(免疫学的測定法)による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定は、感度が高く negative predictive value に優れるものの、特異度が低く、偽陽性となる割合が非常に高いため、抗 PF4/heparin 抗体の検出に過度に依存した HIT 診断は、多くの過剰診断につながるものが問題であることも明らかになった。この問題の解決のために、本研究で、高い特異度を持った HIT 抗体の測定方法、すなわち患者血清中の抗 PF4/ヘパリン抗体が洗浄血小板を活性化しうるかどうかを判定する機能的測定方法(functional assay)として、洗浄血小板から放出される microparticle を定量化する方法を開発した。HIT

抗体に感度を持った適切な健常人ドナーを選択し洗浄血小板を作成し、患者検体に含まれるトロンビンを不活化するなどの前処置を行い、陽性コントロール、弱陽性のコントロールを含んだクオリティコントロールを行ったうえで、様々なヘパリン濃度下で産生される血小板由来 microparticle を測定することで、患者検体に含まれる HIT 抗体が検出可能であると考えられる。今後さらに検討を加え、最終的に感度、特異度に優れた HIT 抗体測定方法の確立を目指し、前述した診断基準と合わせた、より確度の高い HIT 診断方法の確立を目指し、ヘパリン使用患者の予後改善に貢献してゆきたい。

また、未だ残された HIT に関する下記の検討課題についても、取り組んでゆく予定である。(1) HIT 発症ならびに抗 PF4/ヘパリン抗体(HIT 抗体)産生リスク因子を明らかにし、HIT 発症予防策を検討、(2) HIT 抗体が陰性化した後、ヘパリン再投与が可能であったという報告が相次いでおり、この問題について結論を得る。

このような解析を含め、今後、HIT 発症予防法の確立も視野にいたった包括的な研究として発展させて行きたい。

E. 結論

さまざまな臨床領域に渡る疾患群において実施された4つの大規模臨床研究の結果について詳細に検討した。その結果、現在、HIT 診断上、最重要課題である過剰診断を防ぐための、より特異度を向上させる診断基準(案)を提案できた。今後、上記診断基準案の妥当性について、さらに検討すると共に、関連学会(循環器学会、脳卒中学会、血栓止血学会など)に働きかけ、策定した診断基準を周知し、患者予後改善につなげる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, Izumi M, Hirano T, Toratani N, Kakutani I, Sheppard JA,

- Warkentin TE, Kada A, Sato S, Okamoto S, Nagatsuka K, Naritomi H, Toyoda K, Uchino M, Minematsu K. Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *Br J Haematol.* 154:378-386, 2011.
2. Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, Morita H, Miyata S, Yamada H. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res,* 38: 749-752, 2012
 3. 宮田茂樹. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)における HIT 抗体測定的重要性. *日本検査血液学会雑誌* 12:60-68, 2011
 4. 山本晴子、宮田茂樹. 脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症. *臨床神経* 51 : 316-320, 2011.
 5. 宮田茂樹. ヘパリン起因性血小板減少症— Immune heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *日本アフェレシス学会雑誌* 31: 41-46, 2012
 6. 宮田茂樹、山本晴子. ヘパリン起因性血小板減少症の治療. わかりやすい血栓と止血の臨床. *日本血栓止血学会 編.* 175—179, 2011.
 7. 宮田茂樹. ヘパリン起因性血小板減少症に伴う消費性凝固障害. DIC—診断・治療の最前線. *医学の歩み.* 238(1), 129-135, 2011.
 8. 宮田茂樹. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断と治療. *血液フロンティア.* 21: 1005-1013, 2011.
- Masataka Kamei, Satoru Motokawa. Seroconversion of anti-PF4/heparin antibodies and its association with deep vein thrombosis in orthopedic surgery patients receiving various thromboprophylaxis methods. *XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis,* Kyoto, Japan, July 26, 2011.
2. Masataka Kamei, Kiyoshi Migita, Takefumi Torigoshi, Youjiro Matsuo, Shigeki Miyata, Satoru Motokawa. The Effect of anesthetic technique on seroconversion of anti-PF4/heparin antibodies in total knee arthroplasty. *American Society of Anesthesiologists 2011 Annual Meeting.* Chicago, Illinois, USA. October 19, 2011
 3. 宮田茂樹、角谷勇実、瀬口周、川口和子、佐野隆宏. ヘパリン起因性血小板減少症の本邦における現状と診断の問題点. (教育講演) 第 60 回 日本輸血・細胞治療学会総会.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

学会発表

1. Kiyoshi Migita, ○Shigeki Miyata, Seiji Bito, Mashio Nakamura, Masanobu Saito, Yuichiro Nakayama, Hiroyuki Akimoto, Tomohiro Matsushita, Shigeru Yamada, Itaru Furuichi, Yoshihiro Sasazaki, Takaaki Tanaka, Mamoru Yoshida, Hironori Kaneko, Isao Abe, Takatomo Mine, Kazuhiko Ihara, Shigeyuki Kuratsu,

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

ヘパリン起因性血小板減少症の診断基準案の作成ならびに検討

研究分担者 尾崎由基男 山梨大学医学部臨床検査医学 教授

研究要旨：ヘパリン起因性血小板減少症（Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、我が国では比較的最近その存在が認知された疾患である。HIT は希な疾患であるが、抗凝固剤であるヘパリンを投与することにより、逆説的に動静脈血栓塞栓症を来す病態である。一度 HIT を発症すると、ヘパリンを中止し、代替治療薬を用いないと重篤な結果を招くことが多い。HIT は日本ではまだ認識のレベルが少ないと考えられるが、一方 HIT の知識が広まるにつれヘパリン投与中、投与後の血小板減少症を全て HIT 症例として診断し、誤った治療を行うことにより重篤な合併症を起こすことが大きな問題となっている。今回、既に実施されたヘパリンが最も多く使用される疾患群である、心臓血管外科、脳梗塞患者、整形外科患者症例を登録した多施設共同前向き観察研究の結果をシステマティックにレビューすると共に、HIT 疑い症例の全国登録調査の結果も合わせて検討を行い、診断の特異度を向上させるためのいくつかの因子が明らかにした。重要なものを次に示す。(1) HIT 抗体測定の ELISA キットの OD 値が HIT 発症例との相関があり、単に陽性、陰性だけの情報では診断には使えない。(2) HIT 抗体がない場合は、99% HIT ではないと診断できる。(3) HIT はヘパリン投与から5日から2週間で発症することが多く、ヘパリン投与直後に発症するときは、他の病態を考える方がよい(4) 30日以内に先行するヘパリン投与がある場合、二回目のヘパリン投与後急速に HIT が起きることがある。

この結果に基づき、診断感度を保ちながら、より特異度を向上させる HIT 診断基準についての案について検討した。今後、この診断基準の妥当性をさらに検討し、関係学会と連携しながら、診断基準を確定させ、患者予後改善に貢献していく。

A. 研究目的

ヘパリン起因性血小板減少症（Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、我が国では比較的最近その存在が認知された疾患である。HIT は希な疾患であるが、抗凝固剤であるヘパリンを投与することにより、逆説的に動静脈血栓塞栓症を来す病態である。一度 HIT を発症すると、ヘパリンを中止し、代替治療薬を用いないと重篤な結果を招くことが多い。HIT は日本ではまだ認識のレベルが少ないと考えられるが、一方 HIT の知識が広まるにつれヘパリン投与中、投与後の血小板減少症を全て HIT 症例として診断し、誤った治療を行うことにより重篤な合併症を起

こすことが大きな問題となっている。以上のことより、HIT の診断基準を確立し、これを多くの臨床家に伝えることは重要と思われる。

日本血栓止血学会 標準化委員会（SSC）では HIT 専門部会にて、HIT 診断基準の検討を行っており、また HIT 抗体測定法の開発、HIT の治療法についても討論を重ねてきた。それらを踏まえ、今回の検討結果、また、それを踏まえた診断基準（案）について報告する。

B. 研究方法

既に、ヘパリンが最も多く使用される疾患群である、心臓血管外科、脳梗塞患者、整形外科患者

(人工股関節形成術ならびに人工膝関節形成術)症例を登録し、患者全員に対して抗 PF4/ヘパリン抗体測定を実施することで、本邦における HIT の発症割合ならびにその実態を把握する多施設共同前向き観察研究を実施した。今回これらの結果をシステムティックにレビュー、解析した。加えて、臨床的ヘパリン起因性血小板減少症疑い症例の全国登録調査で、より HIT らしいと考えられる ELISA 法にて IgG/A/M をすべて含んだ測定系で測定した抗 PF4/ヘパリン抗体の optical density (OD) 値が 2.0 以上を示した症例についてもレビューした。

(倫理面への配慮)

本研究では、既に実施施設の倫理委員会の承認を受け、患者同意を得た上で実施された多施設共同前向き観察研究ならびに国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認され実施している全国登録調査のデータをシステムティックにレビューした。これらのデータは既に匿名化された上で、解析なされており、患者が特定される情報を含んでおらず、人権擁護上、患者に不利益、危険性を及ぼすことは考えられない。

C. 研究結果

検討した結果で、HIT の診断に特に重要と思われるポイントを下記に記す。

- HIT 抗体は 日本で依頼できる検査センターからの結果は陽性と陰性の情報しかない。しかし、HIT 抗体測定の ELISA キットの OD 値が HIT 発症例との相関があり、単に陽性、陰性だけの情報では診断には使えない。
- 上記のように HIT 抗体陽性だからと言って、HIT とは診断できないが、HIT 抗体がない場合は、99%HIT ではないと診断できる。(negative predictive value が高い)
- HIT は ヘパリン投与から しばらく時間において (5日から2週間) 発症することが多く、ヘパリン投与直後に発症するときは、他の病態を考える方がよい。
- ヘパリンの初回投与でなく、30日以内に先行するヘパリン投与がある場合、二回目のヘパリン投与後急速にHITが起きることがある。
- HIT は 臨床症状、また 臨床検査のどちら

かのみで診断することは不可能であり、両者を併せて診断すべきである。

- 薬剤の投与 (ヘパリン以外の) 時の血小板減少例を特に注意して、HIT 以外の原因を十分に除外診断する必要がある。

D. 考察

上記の結果から、より特異度を向上させる HIT 診断基準についての案について検討した結果を、下表にまとめた。

表 診断基準 (案)

1. ヘパリン投与開始から5日目-14日目に血小板減少や、血栓塞栓症を発症した患者では、HIT を強く疑う。
2. HIT を疑った時点での血小板数の判定では、ヘパリン投与前 (もしくは術後4日目以内の回復のピーク) からの血小板数との相対的な減少 (30-50%以上) で判断する。
3. ただし、HIT を最初に疑った時点で、血小板数が1万/ μ L以下の症例は、HIT である可能性が低い。
4. 過去30日以内 (少なくとも100日以内) にヘパリン投与歴がなければ、ヘパリン投与開始後1日以内に発症することは非常に稀。
5. TAT、PF1+2、SFMC や、D-dimer、FDP などのマーカーにより過凝固状態にあるかどうか、ならびにその推移を検討。
6. ヘパリン抵抗性による抗凝固作用不足による血栓症の可能性を除外するために、ヘパリン投与中の aPTT や ACT が十分に延長しているか、AT-III が低下していないかどうかを検討。
7. ヘパリン以外の薬剤 (例えばバンコマイシンなど) による血小板減少症、感染症による DIC、cancer-associated thrombocytopenia and/or thrombosis など、HIT 以外の原因の存在の検索を行なう。
8. HIT は clinicopathologic syndrome として捉える必要があり、臨床情報もしくは血清学的診断のいずれかのみで診断することは、ほぼ不可能。
9. HIT を疑った時点で、速やかに抗 PF4/ヘパリン抗体、HIT 抗体の測定を依頼する。抗体の

判定には、単に陽性、陰性の結果ではなく、抗体の強度 [ELISA 法による測定の場合には、optical density (OD)値] が重要な情報となる。また、IgG のみを測定する方法がより診断に有用。(ただし、心臓血管外科術後症例は、慎重に検討する必要あり)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

今後、この HIT の診断基準(案)をさらに改訂し、この作業の終了後、循環器学会など他の学会と緊密な連携を保ちながら、全国レベルの診断基準の作成を目指したい。

E. 結論

さまざまな臨床領域に渡る疾患群において実施された4つの大規模臨床研究の結果について詳細に検討した。その結果、現在、HIT 診断上、最重要課題である過剰診断を防ぐための、より特異度を向上させる診断基準(案)について検証した。今後、上記診断基準案の妥当性について、さらに検討すると共に、関連学会(循環器学会、脳卒中学会、血栓止血学会など)に働きかけ、策定した診断基準を周知し、患者予後改善につなげる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Hatakeyama K, Kaneko MK, Kato Y, Ishikawa T, Nishihira K, Tsujimoto Y, Shibata Y, Ozaki Y, and Asada Y. Podoplanin expression in advanced atherosclerotic lesions of human aorta. *Thrombosis Research* 129, 70-76, 2012
2. Osada M, Kaneko M, Sakamoto M, Endo M, Takigawa K, Suzuki - Inoue K, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, and Ozaki Y. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis* 2012 Epub

学会発表

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

心臓血管外科領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究

研究分担者 下川智樹 帝京大学医学部 心臓血管外科 主任教授

研究要旨：ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約 50%が動静脈血栓塞栓症を来し、約 5%が死に至るとされる。抗凝固薬ヘパリン投与が、血小板第 4 因子(PF4)の構造変化を誘導し、新たな抗原性を提示する。それを認識する抗体 (抗 PF4/ヘパリン抗体) が産生され、その一部(HIT 抗体)は、血小板、単球、血管内皮を刺激、活性化する能力を有するため、トロンビンの過剰産生を促し、血小板減少、血栓塞栓症を来すと推定される。2006 年 4 月にヘパリンの添付文書が改訂され、その後、治療薬アルガトロバン (選択的抗トロンビン薬) が薬事承認され、本邦においても急速にその認知が進んでいる。

ヘパリンは心臓血管外科手術、特に人工心肺使用手術において必要不可欠の抗凝固薬であり、HIT 発症の高リスク群であることが報告されている。今回、本邦において心臓血管外科症例を登録し、患者全員に対して抗 PF4/ヘパリン抗体測定を実施することで、本邦における HIT の実態、発症リスクを把握する多施設共同前向き観察研究の結果の再解析を実施している。心臓血管外科 1,444 症例が登録されており、術後 7 日目、14 日目に全ての患者で抗 PF4/ヘパリン抗体の測定を行なうと共に、術後 30 日目までの血小板数の推移、合併症 (特に血栓塞栓症) の観察を行なった。独立した臨床評価委員会の判定と、ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体、患者検体が洗浄血小板を活性化させるかどうかの機能的アッセイとしてセロトニンリリースアッセイを測定した結果、HIT の発症頻度は、0.14% (95%CI: 0.02-0.50) と推定された。しかしながら、ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体は、術後 14 日目までに 36.8%陽性となり、非常に多くの患者で検出されたにも関わらず、その陽性 (定性) 並びに optical density (OD)値と術後血栓塞栓症の発症との間に明らかな相関は認められなかった。また、OD 値が 2.0 を超える強陽性を示す患者が、血栓塞栓症、血小板減少のいずれも発症しなかった患者でも 61 名 (5.7%: 61/1068) 存在した。これは、血小板減少のみ合併患者での割合 OD 値が 2.0 を超える患者の割合 (4.3%: 7/163)、血栓塞栓症合併患者での OD 値が 2.0 を超える患者の割合 (7.7%: 4/52) と、大きな差はなかった。

よって、心臓血管外科術後患者では、ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の判定には十分な注意が必要 (偽陽性の頻度が一番高い疾患群) であることが明らかとなった。本邦で一般的に行われている ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定で、HIT の診断を試みた場合、その偽陽性の多さから、過剰診断を招く可能性が非常に高く、患者予後に関わる重大な問題となる。今後、この問題の解決のために、機能的測定法 (functional assay) の結果も含めた解析として拡大し、より詳細な検討を実施していく予定である。

A. 研究目的

ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、2006

年 4 月にヘパリンの添付文書が改訂され、ようやく本邦でも認知された。また、2008 年 7 月には、本邦初めての HIT 治療薬として、我々が実施した

医師主導治験の結果を受けて、選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンが薬事承認され、2011年5月にはHIT患者における血液透析ならびに冠動脈インターベンション（PCI）に対してとさらに適応拡大され、本邦においてHITの認知が急速に進んでいる。適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約50%が動静脈血栓塞栓症を来し、約5%が死に至るとされる。抗凝固薬ヘパリン投与が、血小板第4因子(PF4)の構造変化を誘導し、新たな抗原性を提示する。それを認識する抗体（抗PF4/ヘパリン抗体）が産生され、その一部（HIT抗体）は、血小板、単球、血管内皮を刺激、活性化する能力を有するため、トロンビンの過剰産生を促し、血小板減少、血栓塞栓症を来すと推定される。

ヘパリンは心臓血管外科手術、特に人工心肺使用手術において必要不可欠の抗凝固薬であり、HIT発症の高リスク患者群であることが海外から報告されている。今回、本邦においてすでに実施された多施設共同前向き観察研究のデータを用いて解析を行い、HIT診断における問題点を探索した。

B. 研究方法

我々は、ヘパリンが必要不可欠となる心臓血管外科手術症例を登録し、患者全員に対して抗PF4/ヘパリン抗体ならびにHIT抗体の測定を実施することで、本邦におけるHITの実態、発症リスクを把握する多施設共同前向き観察研究を実施している。今回これらのデータベースをもとに、HIT診断にあたっての問題点について解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、既に実施施設の倫理委員会の承認を受け、患者同意を得た上で実施された多施設共同前向き観察研究のデータをシステムティックにレビューした。これらのデータは既に匿名化された上で、解析なされており、患者が特定される情報を含んでおらず、人権擁護上、患者に不利益、危険性を及ぼすことは考えられない。

C. 研究結果

心臓血管外科1,444症例に対して実施した結果を解析した。術後7日目、14日目に全ての患者で

抗PF4/ヘパリン抗体の測定を行なうと共に、術後30日目までの血小板数の推移、合併症（特に血栓塞栓症）の観察を行なっている。独立した臨床評価委員会の判定と、抗PF4/ヘパリン抗体、SRA測定の結果、HITの発症頻度は、0.14%（95%CI: 0.02-0.50）と推定された。しかしながら、抗PF4/ヘパリン抗体は、術後14日目までに36.8%陽性となり、3分の1以上の患者で陽性となった。したがって、抗PF4/ヘパリン抗体陽性患者の中で、そのごく一部（3.8%）の患者でHITを発症したに過ぎなかった。したがって、心臓血管外科術後患者において、ELISA法を用いて診断を試みた場合、多くの偽陽性によって、過剰診断を来す可能性が高いことが判明した。実際、抗PF4/ヘパリン抗体陽性患者や、そのoptical density (OD)値と術後血栓塞栓症の発症との間に明らかな相関は認められなかった。また、OD値が2.0を超える強陽性を示す患者が、血栓塞栓症、血小板減少のいずれも発症しなかった患者でも61名（5.7%: 61/1068）存在した。これは、血小板減少のみ合併患者での割合OD値が2.0を超える患者の割合（4.3%: 7/163）、血栓塞栓症合併患者でのOD値が2.0を超える患者の割合（7.7%: 4/52）と、大きな差はなかった。したがって、検出されている抗PF4/ヘパリン抗体の大多数は、そのOD値の高低にかかわらず、臨床的に意味を持たない（血小板減少や血栓塞栓症に関与しない）ことが明らかになった。よって、心臓血管外科術後患者では、抗PF4/ヘパリン抗体の判定には十分な注意（偽陽性の頻度が一番高い疾患群）が必要であると考えられた。現在さらに、機能的アッセイの結果も含めた解析として拡大し、より詳細な検討を継続している。

D. 考察

HITは、免疫学的機序により、ヘパリン投与が血小板減少を招き、しかしながら、出血ではなく血栓塞栓症（動静脈いずれにも）を高率に合併する重篤な疾患である。抗凝固薬であるヘパリンが凝固薬に変貌するという臨床的に逆説的な病態は、理解されにくく、しばしば見逃される。一方、ヘパリンは手術周術期や、それに伴う感染症による敗血症、血栓塞栓症合併患者など、重篤な患者で用いられることが多い。これらの患者では、血

血小板減少を来すことは少なくないが、HIT はそれら血小板減少のごく一部の原因に過ぎないことが明確となった。[HIT の発症頻度は、0.14% (95% CI: 0.02-0.50)]

HIT を臨床情報のみで診断することは困難であるため、しばしば、他の原因による血小板減少症を HIT と過剰診断されることが、本邦のみならず、海外においても深刻な問題となっている。HIT では、ヘパリン投与によって誘導された HIT 抗体が、トロンビンの過剰産生を招き、過凝固状態を来し血栓塞栓症を合併する。このため、すべてのヘパリンを中止し、抗トロンビン剤の投与を開始することが、治療の first line となる。しかし、この治療の変更は、患者に大きな影響を及ぼしかねない。特に、HIT 以外の原因（たとえば、バンコマイシンなど他の薬剤、敗血症による DIC）による血小板減少症では、もともと出血傾向を有するために、HIT と誤って抗トロンビン剤の投与を開始すると、頭蓋内出血など重篤な出血合併症を来しかねない。また、HIT 疑い患者の急性期に人工心肺使用手術などヘパリンが必須となる治療を受ける際に、HIT 患者では、ヘパリンが使用できないため、ヘパリンを使用せずに抗凝固を行う必要があるが、現在本邦において、その適応を持った抗凝固薬がなく、その実施に困難を来し、患者予後悪化が大きな問題となっている。このような場合に、HIT と誤診断して本来ヘパリン使用可能な患者に、ヘパリンを使用せずに抗凝固を行うことは、患者予後を損なう大変重大な問題となる。

今回の解析で、本邦で現在、一般的に行われている ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定は、その意味において、心臓血管外科術後患者群において、その偽陽性の多さが、診断、治療上の重大な問題となることが明確となった。

したがって、今後、より特異度の高い HIT 抗体の測定方法、特に患者血清中の抗 PF4/ヘパリン抗体が洗浄血小板を活性化しうるかどうかを判定する機能的測定方法（functional assay）法の確立が大変重要であると考えられ、その導入が、心臓血管外科患者の予後改善に大変重要であると思われた。今後、検討を重ねていく予定である。

E. 結論

心臓血管外科術後患者では、本邦で一般的に行われている ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定で、HIT の診断を試みた場合、その偽陽性の多さから、過剰診断を招く可能性が非常に高いことが明らかとなった。これは患者予後に関わる重大な問題であり、より特異度の高い HIT 抗体の測定方法、特に患者血清中の抗 PF4/ヘパリン抗体が洗浄血小板を活性化しうるかどうかを判定する機能的測定方法（functional assay）法の確立が大変重要であると考えられ、その導入が、心臓血管外科患者の予後改善に大変重要であると思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

整形外科領域におけるヘパリン起因性血小板減少症の診断基準確立のための研究

研究分担者 本川 哲 国立病院機構長崎医療センター 整形外科 部長

研究要旨：ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、ようやく本邦でも認知された。適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約50%が動脈血栓塞栓症を来し、約5%が死に至るとされる。抗凝固薬ヘパリン (未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス) 投与が、血小板第4因子(PF4)の構造変化を誘導し、新たな抗原性を提示する。それを認識する抗体 (抗 PF4/ヘパリン抗体) が産生され、その一部(HIT 抗体)は、血小板、単球、血管内皮を刺激、活性化する能力を有するため、トロンビンの過剰産生を促し、血小板減少、血栓塞栓症を来すと推定される。

ヘパリンが最も多く使用される疾患群である、整形外科患者 (人工股関節形成術ならびに人工膝関節形成術) 症例を登録し、患者全員に対して抗 PF4/ヘパリン抗体測定を実施することで、本邦における HIT の実態、発症リスクを把握する多施設共同前向き観察研究を実施している。今回、これらの結果をもとに、解析を行った。その結果、女性、人工膝関節形成術、プットポンプの使用 (2.3, 1.5-3.6), and 弾性ストッキングの使用が、抗 PF4/ヘパリン抗体産生に影響を与えていることが明らかとなった。現在さらに解析を進めているが、これらの情報は、一旦発症すると、重篤な合併症を高頻度でもたらす HIT の、発症予防法の確立につながる重要な情報となると考えられる。また、ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体の測定で、OD 値が 1.0 を超えている患者で、DVT 発症が有意に多かったことは、抗 PF4/ヘパリン抗体は、待機的人工股関節形成術、人工膝関節形成術の術後患者の morbidity に何らかの形で関与している可能性を示唆しており、今後さらに検討すべき重要な課題であると考えられた。

A. 研究目的

ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、ようやく本邦でも認知された。適切な診断、治療を行わなければ、発症患者の約50%が動脈血栓塞栓症を来し、約5%が死に至るとされる。抗凝固薬ヘパリン (未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス) 投与が、血小板第4因子 (PF4) の構造変化を誘導し、新たな抗原性を提示する。それを認識する抗体 (抗 PF4/ヘパリン抗体) が産生され、その一部(HIT 抗体)は、血小板、単球、血管内皮を刺激、活性化する能力を有するため、トロンビンの過剰産生を促し、血小板減少、

血栓塞栓症を来すと推定される。整形外科領域、特に人工股関節形成術ならびに人工膝関節形成術においては、術後、深部静脈血栓症 (Deep Vein thrombosis: DVT) や、肺塞栓症 (Pulmonary embolism: PE) 予防のために、積極的に術後ヘパリンを用いた抗凝固薬を投与する傾向にあり、HIT が好発する病態であることが海外で、報告されている。本邦では、整形外科手術に関連した HIT に関する研究は皆無であり、今回、人工股関節形成術ならびに人工膝関節形成術の HIT 発症のリスク因子について、すでに実施された多施設共同前向き観察研究のデータを用いて解析を行った。