

## 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

宮田 茂樹

国立循環器病研究センター臨床検査科輸血管理室

### 要 旨

ヘパリン起因性血小板減少症 (Immune heparin-induced thrombocytopenia : HIT) は、抗凝固薬ヘパリンの重篤な副作用として、近年注目を集めている。2006 年 4 月にヘパリンの添付文書が改訂され、HIT に関する記述が追加された。また、2008 年 7 月には、選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンが本邦で初めて HIT 治療薬として薬事承認された。

HIT の病態は、以下のように理解される。もともとヘパリンの治療を受ける患者は、血栓塞栓症を発症する、もしくはそのリスクが高く予防が必要な患者であること、また、外科手術等、侵襲が加わる手技に伴って抗凝固の目的でヘパリンが投与される。そのため、ヘパリン投与患者では、血小板が活性化されやすい。活性化された血小板から放出された血小板第 4 因子 (PF4) は、体内に投与されたヘパリンと複合体を形成する。ある環境下において、その過程で PF4 に構造変化が起こり、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、その一部に強い血小板活性化能を持つ抗体 (HIT 抗体) が存在する。HIT 抗体は、血小板を活性化させ、凝固促進活性を持つマイクロパーティクルの放出を促すとともに、血管内皮、単球の組織因子の発現を促すことで、凝固活性が亢進し、トロンビンの過剰産生が起こる。トロンビンがさらに血小板を活性化させ、動静脈血栓 (塞栓) 症を合併することとなる。したがって、HIT 患者では血小板減少を呈するものの、出血合併症が問題となることは、大変希である。臨床的に HIT を強く疑った場合、抗トロンビン剤の投与を開始することが、HIT 治療上重要となる。

ヘパリン投与を受ける患者は、血小板減少をきたす他の原因 (例えば敗血症、他の薬剤、術後など) を抱えていることも少なくなく、血小板減少を呈することも希ではない。ただ、これら重症患者の血小板減少症に HIT が関与することは、それほど多くない。一方、敗血症や他の薬剤などによる血小板減少症患者を HIT と誤って治療を行うと、逆に出血傾向を増長し、重篤な出血合併症を呈する可能性がある。したがって、HIT を適切に診断することが、患者予後改善の重要な

---

Miyata Shigeki

(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)

アドレス : smiyata@hsp.ncvc.go.jp

キーワード : ヘパリン起因性血小板減少症, HIT  
抗体, 血栓塞栓症, 抗トロンビン剤, 血小板第 4  
因子

キーポイントとなる。

しかし、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て的確に診断することが必要である。HITの過剰診断を防ぐためには、抗PF4/heparin抗体のごく一部のみがHIT発症を誘導すること、また、弱陽性の抗体の検出のみでHITを診断することは、特に臨床的HITらしさが低い患者においては、過剰診断につながることを再認識する必要がある。

## はじめに

ヘパリンは、本邦において、多岐にわたる疾患、領域において使用されている注射薬として、現時点においても最も使用頻度の高い抗凝固薬である。

皮肉にも、この抗凝固薬（未分画、低分子量ヘパリンいずれでも）が、免疫学的機序を介して血栓塞栓症を誘発することが明らかとなり、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia）として、近年、急速に病因、病態が解明されてきた<sup>1)</sup>。本邦においてもその認知が広がり、2006年4月にヘパリンの添付文書が改訂され、HITに関する記述が追加された。また、2008年7月には、選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンが本邦で初めてHIT治療薬として薬事承認された<sup>2)</sup>。その結果、ヘパリン投与時もしくは投与後の血小板減少症の鑑別診断の中で、臨床的にも取り上げられる頻度が増加している。しかしながら、HITを単独で適格に診断できる診断方法は確立されておらず、しばしば、その診断が困難となる。特に、臨床経過のみで、HITを鑑別することは大変困難であり、血清学的診断（HIT抗体の検出）が、HITを診断する上で、重要なポイントとなる。

## ヘパリン起因性血小板減少症が臨床的に問題視される理由

HITは、他の薬剤性血小板減少症と異なり〔チエノピリジン系抗血小板薬などによる血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を除く〕、血小板数が1万/ $\mu$ L以下に低下すること、また出血傾向を示すことは希で、血栓塞栓症を誘発する高リスク因子

となる<sup>3)</sup>。抗凝固薬ヘパリンが血栓塞栓症の原因となり得るということは、HITを認識していなければ思いもよらない逆説的事実であり、血栓塞栓症の治療としてヘパリンを継続、さらには増量するという、全く誤った対応を取る可能性がある。また、HITに適切な治療を行わなければ5~10%の患者がovert-DICに移行すると報告されており<sup>4)</sup>、ヘパリンが効かない、もしくはその投与にて増悪するDIC患者を診た場合、HITを鑑別診断の一つとして留意する必要がある<sup>5)</sup>。したがって、HITを鑑別診断として検討することを行わなければ、HITの過小診断を招き、適切な診断、治療が実施されず、発症患者の30%から50%に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は5%程度に及ぶこととなる<sup>6)</sup>。

一方、現在、本邦においてもHITの認知が高まりつつあるが、ヘパリンは本来、血栓塞栓症を発症、併発した患者の治療や、過凝固状態にある、もしくはそのリスクが高い患者での血栓予防として使用され、重篤な患者に投与される傾向にあるため、これらの患者は、感染症、他の薬剤など、血小板減少をきたしやすい他の原因が存在することも多い。これらの血小板減少ではHIT患者と異なり出血傾向が臨床的に問題となることが少なくないが、この場合にHIT治療として抗トロンビン薬を投与すると、出血傾向を増悪させることにつながり、頭蓋内出血など重篤な合併症を来す可能性がある。したがって、HITの認知が進んだ現在、今度は過剰診断、過剰治療が患者予後を左右することとなる。

したがって、HITの病態を正しく理解し、臨床的かつ血清学的に的確に診断し、過小診断、過剰診断を防ぐことが、患者予後改善に大変重要であ

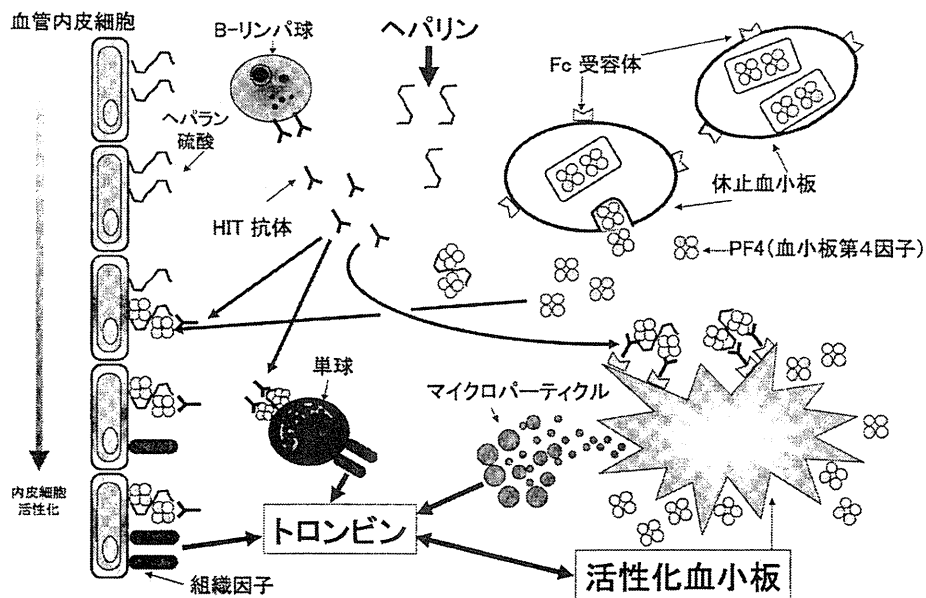


図1. ヘパリン起因性血小板減少症発症のメカニズム

ヘパリン投与により，血小板第4因子（PF4）とヘパリンとの複合体に対する抗体（HIT 抗体）が産生される．この免疫複合体が血小板の FcγRIIIa レセプターに結合し，血小板を強く活性化させるとともに，マイクロパーティクルの放出を促す．さらに，HIT 抗体により形成される免疫複合体が血管内皮細胞や単球の組織因子の発現を促し，凝固因子の活性化が引き起こされる．最終的にトロンビンの過剰産生が生じ，血小板減少，さらにはトロンビンによって誘導された過凝固状態により血栓塞栓症を誘発するものと推定される．

る．

#### ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発症のメカニズム

ヘパリン投与を受ける患者は，もともと血栓症に罹患している，もしくはその高リスクのために予防投与を必要とする患者群である．これらの患者では，血小板が活性化される状態となり易く，活性化された血小板の $\alpha$ 顆粒から放出された血小板第4因子 (PF4) は，ヘパリンとの親和性が強いいため，投与されたヘパリンと結合し多重合体を形成する．この際に PF4 の高次構造が変化し，新たな抗原性を提示することによってヘパリンと PF4 の複合体に対する抗体（抗 PF4/heparin 抗体）の産生を招く．抗 PF4/heparin 抗体の一部に強い血小板活性化能を持つもの（HIT 抗体）があり，この免疫複合体が，血小板レセプター FcγRIIIa に依存した血小板の活性化を引き起こす<sup>6)</sup>．この際に血小板表面のグリコサミノグリカンに結合して

いる PF4 の量が重要であるとの報告がある<sup>7)</sup>．活性化された血小板からマイクロパーティクルが放出され，凝固カスケードが活性化される．さらに，HIT 抗体により形成される免疫複合体が血管内皮細胞や単球の組織因子の発現を促し，凝固因子の活性化が引き起こされる．最終的にトロンビンの過剰産生が生じ，血小板減少，さらにはトロンビンによって誘導された過凝固状態により血栓塞栓症を誘発するものと推定されている（図1）．

#### HIT の臨床経過

HIT は，ヘパリン投与を受けてから抗体が産生されるまで，最低でも5日かかるため，通常，ヘパリン投与開始後5日から10日の間に発症する（通常発症型）<sup>8)</sup>．HIT は前述したように一種の自己免疫疾患であると考えられるが，ヘパリン投与の既往がない症例においても，すでに細菌感染等が引き金となり，HIT 抗体を誘導し得る少ない型の autoreactive T-cell もしくは B-cell が存在して

いる可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。したがって、ヘパリン投与開始後5日という他の自己免疫疾患と比較して短い期間でHIT IgGが誘導され、発症すると推定されている。

血栓塞栓症は、静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、副腎出血など）の発症が動脈血栓症（四肢虚血、脳梗塞、心筋梗塞など）の発症より多いとされている<sup>8)</sup>。例外として、心臓手術後のHIT患者では圧倒的に動脈血栓症の合併が多い。透析導入時の患者等、体外循環を用いている患者では、回路内凝血として発症することも多い。他の所見として、皮膚紅斑・壊死等を含めた局所的な反応の出現はヘパリン皮下投与時のHIT発症の重要所見となる。

一旦産生されたHIT抗体が陰性化するまで平均100日程度必要であるため<sup>10)</sup>、ヘパリン中止後も約1カ月間は血栓塞栓症発症のハイリスク期間となる。HIT抗体の血小板活性化能が強い場合にヘパリン中止後、しばらくしてから（数日後に）発症する、もしくは数週間症状が遷延する遅延発症型が存在する<sup>11)</sup>。また、最近のヘパリン投与によりHIT抗体を保持している患者に、ヘパリン再投与を行った場合、1日以内に急激に発症する急速発症型が存在する<sup>10)</sup>。HIT抗体存在時にヘパリン大量静注を行うと、5～30分後に発熱、悪寒、呼吸困難、胸痛、頻脈、悪心、嘔吐などを伴う強い全身症状と急激な血小板減少が起こることがある<sup>12)</sup>。適切な診断、治療を行わなければ発症患者の30%から50%に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は5%程度に及ぶとされる<sup>9)</sup>。

## 診 断

### 1. 臨床的診断

臨床的診断として、一般的に、血小板数が、ヘパリン投与中または投与後に、ヘパリン投与前値の50%以下に低下し、薬剤やDIC、多臓器不全、重症感染症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、cancer-associated thrombosisなどの血小板数の低下を来たす原因が他に存在しないことで診断される。術後の症例の場合、術後14日目までに、術後血小板数の回復ピークから50%以上減少した場合、強くHITが疑われると

される<sup>13)</sup>。前述したHIT発症の好発時期や、血栓塞栓症の合併などの症状を勘案した、スコアリングを用いた臨床診断の導入の試みがなされている。現在、最も多用されている4T'sスコアリングシステムについて、表1に示す<sup>14)</sup>。低スコア(0～3)では、HITである確率は5%未満、高スコアでは80%以上とされるが、実際は、低スコアの場合には、HITをほぼ否定してよい (highly negative predictive value) という使用方法が妥当で、中スコア以上の症例では、後述する血清学的診断 (抗PF4/heparin抗体や“HIT抗体”の測定) と組み合わせる診断を行うことがHITの過剰診断を防ぐうえでも重要である<sup>15)</sup>。

### 2. 血清学的診断

血清学的診断として、ヘパリン-PF4複合体を抗原としたELISA法で抗PF4/heparin抗体を測定する方法が、一般的に用いられている。しかしながらELISA法で陽性であってもHITを発症する患者はその一部である<sup>16)</sup>。この一因として、臨床的に意義がないとされるIgM、IgAをIgGとともに測定してしまうことが挙げられる。実際、IgGのみを検出するELISA法で、その診断精度、特に特異度が向上することが報告されている<sup>17)18)</sup>。ヘパリン-PF4複合体以外に、interleukin-8、Neutrophil-activating peptide-2に対する抗体が同様にヘパリン依存性に血小板の活性化を引き起こすことが報告されており<sup>19)20)</sup>、これらがELISA測定系と後述するFunctional assayとの結果の解離、すなわち偽陰性を引き起こす原因の一つとして推定されている。しかしながら、これらの関与は非常に限られたものであり、ELISA法による抗PF4/heparin抗体が陰性の症例では、ほぼHITを否定しても良いと報告されている<sup>21)</sup>。また、ELISA法は偽陽性が多いので、その判定には注意が必要である。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ため、その解釈に慎重であるべきである。最近、その抗体価が高い、すなわちそのoptical density (OD値)の高さがその血小板活性化能と相関し、OD値が1.2や2.0を越えるような症例では、臨床的にもHITらしい患者が多いことが指摘されている<sup>22)</sup>。

抗PF4/heparin抗体が生理的意味を持つか、す

表 1. 4T's スコアリングシステムによる HIT 臨床診断 (文献 14 から引用)

1. Thrombocytopenia (血小板減少症)
2点: 血小板数が50%を超えた低下ならびに血小板最低値が2万/ $\mu$ L以上
1点: 血小板数の30~50%減少もしくは最低値が1万/ $\mu$ L~2万未満
0点: 血小板数30%未満の減少もしくは最低値が1万未満
2. Timing of platelet count fall, thrombosis, or other sequelae (血小板減少, 血栓症, その他の続発症の発症時期: ヘパリン投与開始日を0日とする)
2点: 投与後5日~10日の明確な発症. もしくは過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症.
1点: 投与後5日~10日の不明確な発症 (たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ). 10日以降の血小板減少. 過去31日から100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症.
0点: 今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少.
3. Thrombosis or other sequelae (e.g., skin lesions, acute systemic reaction) (血栓症や皮膚障害, 急性全身反応などの続発症)
2点: 新たな血栓症の発症. 皮膚の壊死. ヘパリン大量投与時の急性全身反応.
1点: 血栓症の進行や再発. 皮膚の発赤. 血栓症の疑い (まだ証明されていない).
0点: なし.
4. Other cause for thrombocytopenia not evident (他に血小板減少の原因が存在しない)
2点: 明らかに血小板減少の原因が他に存在しない.
1点: 他に疑わしい血小板減少の原因がある.
0点: 他に明確な血小板減少の原因がある.
4つのカテゴリーにそれぞれ0, 1, 2の点数をつけて, その総和で判断. (最大8点)
HITである確率 6-8点: 高い, 4-5点: 中間, 0-3点: 低い

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 serotonin release assay (SRA), ヘパリン惹起血小板凝集測定 (HIPA) などが存在する. これらの方法による "HIT 抗体" の検出は, 高いクオリティーコントロール (QC) のもとに実施できる施設で実施された場合には特異度が高いため, 臨床的に HIT が強く疑われ, かつ, これら functional assay が陽性であれば HIT 診断につながる<sup>10)</sup>. しかしながら, 現在, 高い QC のもとに functional assay を実施可能な施設は非常に限られていることが HIT 診断を困難としている一因となっている. 現在, さまざまな簡便測定法の開発が進められており<sup>29)</sup>, HIT 診断に対し, 適切な sensitivity ならびに specificity を持った簡便測定法を確立することが, 今後の大きな課題である. また, 現時点では, 本邦において HIT 診断のための検査法で保険承認されているものはなく, このことも HIT 診断をさらに困難なものとしている.

## HIT の治療

### 1. HIT 治療の基本

ヘパリンによって誘導されている免疫応答 (HIT 抗体の産生) を抑制するために, ヘパリン投与を直ちに中止することが重要となる. 治療薬としてのヘパリンだけではなく, 圧ラインの確保等のためのヘパリン生食や, ヘパリンコーティングカテーテル, ヘパリンコーティング回路についても中止する必要がある<sup>5)</sup>. ヘパリンを中止しただけで, その後, 代替の抗凝固療法をおこなわなければ, 一日当たり約6%の患者が血栓塞栓症を発症すること, また代替の抗凝固療法を実施すれば血栓塞栓症の発症が劇的に減少することが報告されており<sup>24)</sup>, 臨床的に強く HIT を疑った場合には, 血清学的診断の結果を待つことなく, できるだけ早急に下記に述べるような代替の抗凝固療法を開始する必要がある.

急性期 HIT に対してワーファリン単独投与を行った場合, 凝固因子の低下より先に抗凝固因子

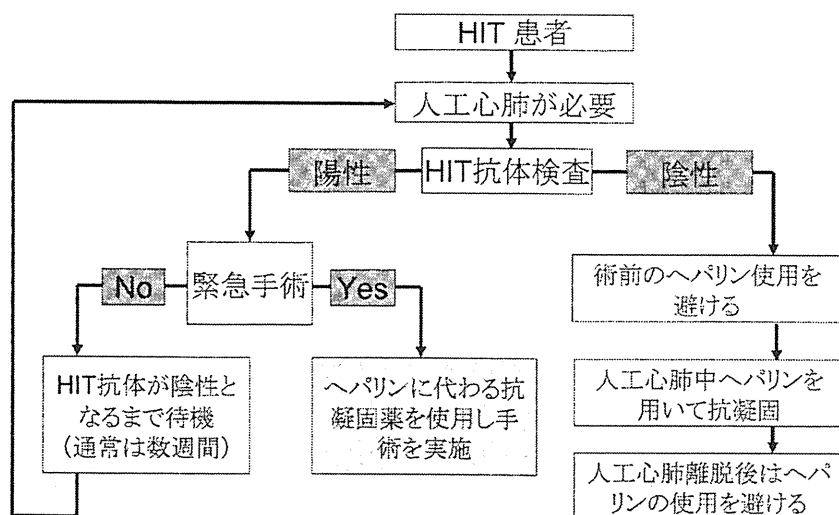


図2. HIT患者における人工心肺使用手術の抗凝固療法選択のアルゴリズム  
本邦において、HIT既往患者で、人工心肺を必要とする手術が必要となった場合、可能な限りHIT抗体が陰性化（もしくは減弱化）するまで待機し、人工心肺中はヘパリンを用いて手術を行い、離脱後はヘパリンを中止し、術後に必要であれば選択的抗トロンビン剤を投与する方法が、現時点において最善である。

Cited from Heparin-Induced Thrombocytopenia Fourth Edition. P496, Edited by Warkentin T.E. and Greinacher A. (Informa Healthcare, New York)

(Protein C)の低下を来すことで、逆に一時的に血栓傾向に傾く可能性があり、急性期HIT患者に四肢壊疽を起こすリスクがあるため<sup>9)</sup>、ワーファリン単独治療は行わない。血小板数が回復した時点で、抗トロンビン剤と併用する形で投与を開始し、臨床症状が落ち着いた時点でワーファリン単独治療への切り替えを行う<sup>9)</sup>。

現時点で、海外で承認されているHIT治療薬のなかで、本邦で使用可能な薬剤はアルガトロバンとダナパロイドの2種類である。アルガトロバンは我々が実施した医師主導治験<sup>2)</sup>の結果をもとに、2008年7月に本邦初のHIT治療薬として承認されている。

#### HIT既往患者にヘパリン再投与は可能

HITを発症した患者は、その後は原則的にヘパリンの再投与は禁忌とされる。しかしながら、抗PF4/heparin抗体(HIT抗体)は、測定方法に依存するものの、約100日で陰性化する一過性の抗体である<sup>10)</sup>。抗PF4/heparin抗体(HIT抗体)が

陰性化した後は、ヘパリンを再使用してもHITを必ずしも再発しない(むしろ再発は少ない)との報告が増加している。これは、ヘパリンとPF4(4量体)の分子がほぼ1:1で存在する場合でしかPF4の構造変化が起こりえない<sup>25)</sup>。したがってある特殊な環境が存在しない限り、抗体産生が誘導されないため、一旦HIT抗体が陰性化した患者で、次にHITを発症する可能性は、HIT既往のない患者と相違ない可能性が高いことによると推定されている。実際、HIT既往患者で、抗PF4/heparin抗体(HIT抗体)の陰性化を確認後、人工心肺中はヘパリンを用いて手術を行い、離脱後はヘパリンを直ちに中止することで、血小板減少ならびに血栓症を起こさずに良好に経過し、さらに抗PF4/heparin抗体の産生を抑制できたとの報告がある<sup>26)</sup>。しかしながら、HIT発症急性期でHIT抗体が陰性化するまで待てない患者に対し、緊急手術を要する場合には、ヘパリンに代わる代替抗凝固薬が必要となる。このような症例で、冠動脈バイパス術を、選択的抗トロンビン薬である

bivalirudin (本邦では未承認)を用いて治験を行い良好な結果を得たとの報告が最近なされている<sup>27)28)</sup>。現時点でこれらの問題に対して推奨されているアルゴリズムを図2に示す。本邦において、HIT 既往患者で、人工心肺を必要とする手術が必要となった場合、可能な限り HIT 抗体が陰性化するまで待機し、人工心肺中はヘパリンを用いて手術を行い、離脱後はヘパリンを直ちに中止し、術後に必要であれば選択的抗トロンビン剤を投与する方法が、現時点において最善であると考えられる。

HIT を発症した透析患者において、抗 PF4/heparin 抗体が陰性化したのちヘパリンによる透析を再開して、良好な経過を示した症例の報告<sup>29)</sup>もなされており、今後 HIT 既往患者に対する治療の確立も重要となる。HIT 発症後、患者の抗体価の推移を検討し、陰性化するのを確認することも重要となる。

#### さいごに

残念ながら、現時点で本邦において抗 PF4/heparin 抗体 (HIT 抗体) の測定は保険承認されていない。そこで、我々は、これらの測定を含めた HIT 疑い患者に対するコンサルテーションに対応している。また、HIT 疑い症例に関する全国登録調査 (HIT レジストリ) を実施している。HIT が疑われる症例に遭遇された場合には、筆者までご連絡いただければ幸いです。

今後これら結果を基に、関係学会と協力して EBM に基づいた本邦における HIT 診断基準ならびに治療方針の策定を目指している。

#### 謝 辞

本研究の一部は、厚生労働省循環器病研究委託費 (15 公-1)、厚生労働科学補助金 治験推進研究事業ならびに独立行政法人 医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業の支援を受けて行なった。また、これらの研究を、国立循環器病センターをはじめ、日本全国にわたる施設の先生方のご指導、ご協力によってなす得たことに、心から御礼申しあげます。特に、SRA 測定にご尽力いただいた、米国 Loyola 大学 Jeanine M. Walenga 教授ならびにカナダ McMaster 大学 Theodore E. Warkentin 教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Warkentin TE, Greinacher A, eds: Heparin-Induced Thrombocytopenia Fourth Edition. Informa Healthcare, New York 2007.
- 2) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, et al: Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* 34 (suppl 1): 37—47, 2008.
- 3) Warkentin TE: Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 356: 891—893, 2007.
- 4) Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 127: 804—812, 1997.
- 5) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 340S—380S, 2008.
- 6) Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, et al: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. *Blood* 98: 2442—2447, 2001.
- 7) Rauova L, Zhai L, Kowalska MA, Arepally GM, Cines DB, Poncz M: Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 107: 2346—2353, 2006.
- 8) Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 94: 132—135, 2005.
- 9) Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U, Sheppard JA, Warkentin TE: The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood* 113: 4970—4976, 2009.
- 10) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 344: 1286—1292, 2001.
- 11) Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann In-*

- tern Med 135: 502—506, 2001.
- 12) Mims MP, Manian P, Rice L: Acute cardiorespiratory collapse from heparin: a consequence of heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 72: 366—369, 2004.
  - 13) Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y: Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 128: 837—841, 2005.
  - 14) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A: 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.
  - 15) 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* 5: 1373—1379, 2007.
  - 16) Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG: Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 96: 1703—1708, 2000.
  - 17) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG: Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 113: 4963—4969, 2009.
  - 18) Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ: Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 7: 1260—1265, 2009.
  - 19) Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, et al: Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 88: 410—416, 1996.
  - 20) Regnault V, de Maistre E, Carteaux JP, et al: Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood* 101: 1419—1421, 2003.
  - 21) Greinacher A, Juhl D, Strobel U, et al: Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 5: 1666—1673, 2007.
  - 22) Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG: Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 6: 1304—1312, 2008.
  - 23) Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Kelton JG: The use of well-characterized sera for the assessment of new diagnostic enzyme-immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 8: 216—218, 2010.
  - 24) Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M: 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* 96: 846—851, 2000.
  - 25) Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, et al: Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 105: 131—138, 2005.
  - 26) Potzsch B, Klovekorn WP, Madlener K: Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 343: 515, 2000.
  - 27) Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al: Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 83: 572—577, 2007.
  - 28) Dyke CM, Aldea G, Koster A: Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 84: 836—839, 2007.
  - 29) Matsuo T, Kusano H, Wanaka K, Ishihara M, Oyama A: Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis: an alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* 13: 182—187, 2007.



## Abstract

**Detection of HIT antibodies to make a correct diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia (HIT)**

Shigeki Miyata

Divisions of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,  
5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

Immune heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening side effect of heparin therapy. HIT is better recognized in Japan too, since prescribing information on heparin was revised to mention HIT in April 2006, and argatroban, a direct thrombin inhibitor, was approved for the indication of HIT in July 2008.

Heparin is usually given to patients with thrombosis or those who had undergone procedures such as surgery. In these patients, platelet activation or lysis occurs often, releasing platelet factor 4 (PF4) from platelet alpha-granules. When heparin is injected into the circulation, it rapidly forms complexes with PF4 because of its high affinity for it. Heparin binding causes a conformational change in PF4 that exposes neoantigens and induces antibodies against PF4/heparin complexes. A subset of these anti-PF4/heparin antibodies, which is called HIT antibodies, can activate platelets by engaging the Fc receptors on the platelets and can release platelet-derived procoagulant microparticles, resulting in increased thrombin generation. The immune complexes also induce the expression of tissue factor on monocytes and endothelial cells via surface-bound PF4. As a result, many HIT patients suffer from both arterial and venous thrombosis due to their thrombin-induced hypercoagulable state. HIT patients rarely bleed spontaneously, although they develop thrombocytopenia. For the treatment of HIT, it is important to administer a thrombin inhibitor as soon as HIT is suspected, regardless of whether the HIT is complicated by thrombosis.

Heparin is usually given to patients who are treated with antibiotics for sepsis, have thrombosis, or had undergone procedures such as surgery, etc. These patients occasionally suffer from thrombocytopenia, although HIT can explain only a minority of cases with decreased platelet count among critically ill patients. If these patients are misdiagnosed as HIT and are treated with a thrombin inhibitor, they will be at a high risk for severe bleeding due to their bleeding tendency. Thus, it is crucial to diagnose HIT appropriately.

However, the diagnosis of HIT is still problematic, because none of the currently available HIT diagnostic tools have sufficient sensitivity and specificity to be used as the primary or only tool to make a diagnosis of HIT. Thus, HIT has to be diagnosed using a combination of clinical probabilities and the presence of HIT antibodies, as a clinicopathologic syndrome. To avoid *overdiagnosis* of HIT, it should be recognized that only a minority of heparin-dependent antibodies have the potential to cause HIT, and the detection of weak positive antibodies can be misinterpreted to indicate clinical HIT, especially in patients with a low clinical probability.

**Key words:** Immune heparin-induced thrombocytopenia, HIT antibodies, Thromboembolism, Thrombin inhibitor, Platelet factor 4

## 脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症

山本 晴子<sup>1)</sup>\* 宮田 茂樹<sup>2)</sup>

要旨：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)は、血小板減少を特徴とする免疫的機序による症候群で、発症頻度は低いものの、ヘパリン投与に合併して多彩な血栓・塞栓症をひきおこす重篤な疾患である。急性期脳梗塞治療の現場では、様々な血管内治療の開発にともない大量のヘパリンが使用される局面が増加しつつあり、HITについての知識が求められている。急性期脳梗塞におけるHIT発症割合に関する報告はきわめて少ない。われわれの施設での後ろ向き調査では、HITの発生割合は0.5%と推測された。さらに多施設共同前向き調査の結果では1.7%であった。HITを発症したばあいの予後は不良であるため、HITがうたがわれたばあいには早急に治療を開始すべきである。

(臨床神経 2011;51:316-320)

Key words：ヘパリン起因性血小板減少症, 脳梗塞, 血栓塞栓症

## ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) とは

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、出血に次いで多くみられるヘパリンの副作用である。臨床的特徴としては、ヘパリン投与開始後5日から14日の間に血小板減少として発症する。診断が遅れたり、適切な治療がおこなわれなければ、血小板減少を呈した患者の1/3から1/2に血栓塞栓症をとまない、血栓塞栓症をとまった患者における死亡率は5~20%といわれている。HITにともなう血栓塞栓症は、動脈系(脳梗塞, 四肢虚血, 心筋梗塞など)よりも静脈系(深部静脈血栓症, 肺塞栓症)に多くみられる。また、ヘパリン投与の原因となった血栓が存在する部位に新たな血栓ができたり、血管内カテーテル留置などで障害を受けた血管に血栓症がおきやすいことが指摘されている。透析その他の体外循環装置をもちいる患者では、回路内凝血として発症することも多い。

HITの病因は、投与されたヘパリンが活性化された血小板から放出された血小板第4因子(PF4)と複合体をつくり、その際にPF4の構造変化がおこって従来は存在しない抗原性を提示することで、その複合体に対する抗体(抗血小板第4因子(PF4)-ヘパリン複合体抗体: 抗PF4/ヘパリン抗体)が体内で産生されることによる。その抗体の一部に、血小板や単球、血管内皮を活性化するものがあり(いわゆる「HIT抗体」)、その結果としてトロンビンの過剰産生を招いて動脈の血栓塞栓症を誘発するものと推定されている。HITに気づ

いてヘパリンの投与を中止したばあいでも、抗PF4/ヘパリン抗体が体内に残存している間は血栓塞栓症を発症する危険性が継続する。ヘパリン中止後、約100日間は抗PF4/ヘパリン抗体は体内に残存し<sup>1)</sup>、この間を無治療で放置すると約1カ月以内に半数の患者で血栓症が発症したとの報告がある<sup>2)</sup>。一方で、抗PF4/ヘパリン抗体が一旦消失した患者に再度ヘパリンを投与したばあいに必ずしもHITを発症するとはかぎらず、ヘパリンの再投与が可能であるとの報告が増加しており、他の自己免疫疾患とことなる病態をとることで注目されている。最近、PF4が微生物に付着してphagocytosisを強める役割を本来的に有しており、ヘパリンとの複合体に

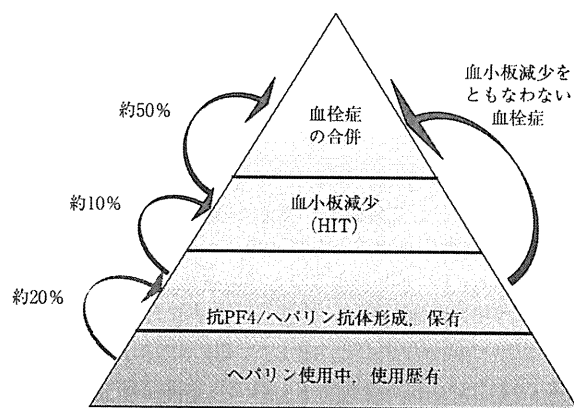


Fig. 1 HITの発症様式：水山モデル。

\*Corresponding author: 独立行政法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

<sup>1)</sup>独立行政法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部<sup>2)</sup>独立行政法人国立循環器病研究センター病院輸血管理室

(受付日: 2011年1月31日)

Table 1 HIT の血清学的診断法.

1. Functional assays
1) 洗浄血小板をもちいる方法
① Serotonin release assay (※1)
② Heparin-induced platelet activation
③ Platelet microparticle assay
2) クエン酸 Na 採血による多血小板血漿をもちいる方法
① Platelet aggregation test
② Annexin V-binding assay
2. Antigen assays (※2)
1) 血小板第 4 因子—ヘパリン複合体を標的とした酵素結合免疫測定法 (EIA)
2) 血小板第 4 因子—スルホン化ポリビニル複合体を標的とした酵素結合免疫測定法 (EIA)
3) Interleukin-8, neutrophil-activation peptide-2 などを標的とした測定系

※1: Serotonin release assay は世界でゴールドスタンダードといわれているが、国内実施施設がない

※2: EIA は擬陽性が多いが、negative predictive value は高い

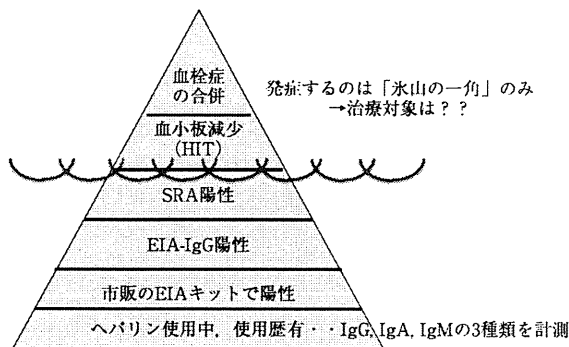


Fig. 2 抗体検査結果と HIT 診断：氷山の一角.

対する抗体が産生されるのは、その原始的な微生物に対する防御システムの misdirection であるとの研究結果も報告される<sup>3)</sup>など、HIT が、よく知られた抗原抗体反応とはことなる免疫学的システムと関連している可能性も示唆されている。

### HIT の診断

色々な意味において、HIT の診断は難しい。まず、どの段階を臨床疾患として診断すべきかの線引きが難しい。HIT の発症様式は氷山モデルとして説明されることが多い (Fig. 1) が、Table 1 に示したような各種検査をおこなっても、抗 PF4/ヘパリン抗体を形成・保有した患者全員が発症するわけではない。この理由の一つとして、Fig. 2 の如く、検出された抗 PF4/ヘパリン抗体の中で、血小板減少や血栓形成の誘因となるいわゆる HIT 抗体を保持する患者は一部に過ぎないことが挙げられる。現在、血清学的検査の gold standard とされている serotonin release assay (SRA) であっても、陽性患者が 100% 臨床症状をきたすわけではない。つまり、血清学的検査単独の結果のみで HIT の確定診断はできない。現状では、ヘパリンの暴露歴や臨床症状と血清学的検査結果を合わせて診断する必要がある。このとき、臨床的 HIT らしさについて Table 2 のようなスコアリングシステム<sup>4)</sup>における点

数の検討や、酵素結合免疫測定法 (EIA) の陰性結果などをもちいて、まずは HIT でないと思われる患者の鑑別が重要である。とくに、次項で述べる pseudo-HIT は、HIT とは逆に治療にヘパリンが奏功するばあいが多くとの報告があり、治療方針決定のために迅速な診断が必要である。

診断の難しさのもう一つの原因は、抗 PF4/ヘパリン抗体計測実施の困難さである。研究者の間では、SRA が現時点において、臨床的 HIT 診断において感度、特異度のバランスがもっともすぐれた gold standard と認識されているが、検査結果を安定した品質で提供可能な検査施設は、世界中でもかなり数が限られているのが実状である。国内では、放射性同位元素をもちいる検査であることもあり、SRA を実施している検査施設は存在しない (2011 年 1 月現在)。EIA は市販キットが入手可能であるが、保健適応がない (2011 年 1 月現在) こともあって、検査会社に依頼してもかなりの日数と費用がかかる。HIT は気づいた時点で治療を開始するかどうかの判断を必要とする緊急的疾患であり、HIT を強くうたがった時点で、即時に治療開始しなければ予後不良となる可能性があるため、数日間も待たされては実用的とはいえない。この状況に対応するため、独立行政法人国立循環器病研究センターでは、輸血管理室が外部機関の依頼に応じて EIA による抗 PF4/ヘパリン抗体検査を無償で実施しており、可能なかぎり検体到着後 24 時間以内に結果を返している (平日到着のみ受け取り可能)。

### Pseudo-HIT について

前章に記載したように、HIT であるという診断を下すにはいくつかの困難があるのだが、最近、臨床的に HIT に類似した症候を示す病態があることが知られてきている。これは pseudo-HIT と呼ばれ、HIT と同様にヘパリン使用開始後 5~14 日に血小板減少をきたすが、HIT 抗体は陰性となる<sup>5)</sup>。Table 3 のような疾患で見られることが多い。

われわれが経験した pseudo-HIT の一例を示す。56 歳男性が、突然の左片麻痺と意識障害のために当院に入院した。頭部

Table 2 臨床診断 : 4T's スコア<sup>4)</sup>.

	2点	1点	0点
血小板減少	50%を超えた低下 (最低値が2万/ $\mu$ l以上)	30~50%の減少 (または手術による50%以上の減少), または最低値が1万~1.9万/ $\mu$ l	30%未満の減少, または最低値が1万/ $\mu$ l以下
発症時期	投与後5~10日の明確な発症, または過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症	投与後5~10日の不明確な発症, または過去31~100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症, または10日以降の血小板減少	今回のヘパリン投与による4日以内の発症
続発症	新たな血栓症の発症, 皮膚壊死, ヘパリン投与時の急性全身反応	血栓症の進行または再発, 皮膚発赤, 血栓症の疑い, 無症候DVT	なし
他の原因	明らかに血小板減少の原因が他に存在しない	他に疑わしい血小板減少の原因がある	他に明確な血小板減少の原因がある

※スコア合計 : 0~3 : HITの可能性低い (5%未満)  
 4~5 : 中等度の可能性  
 6~8 : HITの可能性高い (80%)

Table 3 Pseudo-HITの主な原因疾患<sup>5)</sup>.

- ・腺癌 : 特に mucin 産生腫瘍
- ・肺塞栓症
- ・糖尿病性ケトアシドーシス
- ・抗リン脂質抗体症候群
- ・血栓溶解療法後
- ・敗血症に伴う電撃性紫斑病
- ・感染性心内膜炎

MRIでは右中大脳動脈領域に広範な梗塞をきたしていた。入院中の検査により肺に adenocarcinoma が発見され、肺癌にともなう非細菌性血栓性心内膜炎による心原性脳塞栓の診断で、再発予防のために未分画ヘパリンの投与を開始した。下肢静脈エコーにて両下肢に深部静脈血栓症、肺血流シンチでは両肺野に血流欠損をみとめ、さらに投与開始27日(ワルファリン併用中)には血小板数が約30%低下したため、HITをうたがいアルガトロバンの投与を開始した。しかし、抗PF4/ヘパリン抗体(EIA)が陰性だったため、アルガトロバン投与を中止しヘパリンを再開したところ、その2日後に脳梗塞を再発した。その後も急性心筋梗塞、下肢急性動脈閉塞、脳梗塞(再発2回目)、両側腎動脈塞栓症など多彩な血栓塞栓症をおこしたのち、入院3カ月後に死亡した。1回目の脳梗塞再発時の抗PF4/ヘパリン抗体(EIA)は陽性だったため、最後までHITをうたがい続けたが、出血傾向を呈したためにアルガトロバンも使用できなくなった末の死亡であった。しかし、後日海外施設に依頼してEIA検査時の検体でSRAを検査したところ、2時点とも陰性で、最終的にpseudo-HITと確定診断した。ちなみに4T'sスコアは6点であった。

後から振り返れば、ヘパリン投与継続中にも血小板数が回復したり、ヘパリン中止後に血小板数が減少したりと、必ずしもヘパリン使用と血小板数の変化が相関していなかったり、アルガトロバン投与後の血小板数の回復が思わしくなかったり、HITとは相反する状況がみとめられた症例であった。担癌患者における血栓症はTrousseau症候群として知られているが、血小板数減少などの症候がHITと類似することがある。自験例ではヘパリン投与でも血栓症を多発したが、

pseudo-HITをおこす病態ではヘパリンが有益な治療である可能性があるため、HITとの鑑別が重要となる。

### HITの治療について

HITの治療の第1段階は、うたがった時点ですべてのヘパリン投与を中止することである。さらに、HIT抗体発現期間中は血栓塞栓症の発症の恐れがあるため、血栓症の有無にかかわらず代替となる抗凝固療法を実施する。海外の治療ガイドライン<sup>6)</sup>にはTable4に示すような抗凝固薬が推奨されているが、アルガトロバン以外は国内未承認または適応外である。血小板数が未回復の状況でワルファリンを投与したところ、下肢末梢に重篤な静脈虚血をきたして切断にいたったとの報告が散見されたことから、HIT患者へのワルファリン投与は、血小板数が回復するまでは投与禁忌とされている。また、HITがうたがわれた時点でワルファリンがすでに投与されている患者では、ビタミンK投与によるリバースが推奨されている。アルガトロバンからワルファリンへの移行時には、血小板数が15万/ $\mu$ l以上に回復してからワルファリン投与を開始し、血小板数が安定しPT-INRが治療域に達するまで最低5日間は2剤を併用した上で、アルガトロバンを中止する。アルガトロバン投与中はPT-INRが見かけ上延長するため、アルガトロバン中止後にPT-INRを再検し、治療域を下回ったばあいはアルガトロバンを再開してワルファリンの投与量調整を続ける。ブタ由来ヘパリンよりウシ由来ヘパリンの方がHITをおこしやすい<sup>7)</sup>、低分子ヘパリンより未分画ヘパリンの方がHITをおこしやすい<sup>8)</sup>など、ヘパリン製剤によりHITの発症頻度に差があることが報告されているが、一旦HITを発症したら、製剤の違いを問わず、ヘパリン投与は禁忌である。また、更なる血栓塞栓症を誘発する恐れがあるため、また、HITでは血小板数減少があっても出血症状を呈することはまれであるため、予防的血小板輸血は避けるべきである(活動性の出血があるばあいを除く)。

Table 4 HIT 治療薬.

	アルガトロバン 合成トロンビン阻害薬	ダナバロイド 低分子量の glycosaminoglycans	レビルジン 遺伝子組み換えヒルジン	フォンダパリヌクス 合成 pentasaccharide
薬効	選択的抗トロンビン薬	Xa 阻害薬	選択的抗トロンビン薬	Xa 阻害薬
分子量	506	約 6,000	6,979	1,728
半減期	40 分	25 時間	90 分	17 時間
健康人	不変	延長	延長	延長
腎機能障害	延長	不変	不変	不変
肝機能障害	なし	なし	なし	なし
拮抗薬	aPTT (ACT)	抗 Xa 活性	aPTT, Ecarin 凝固時間 (ECT)	抗 Xa 活性
モニタリング	0%	約 10% (in vivo では非常に少ない)	0%	≒ 0%
HIT 抗体との交差反応性	なし	なし	アナフィラキシーショック などの報告	なし

脳梗塞と HIT

急性期脳梗塞治療の現場では、ヘパリンは治療に不可欠な薬剤として頻繁に使用される。また、様々な血管内治療の開発にともない、大量のヘパリンが使用される局面が増加しつつあり、ヘパリンの副作用としての HIT についての知識が不可欠となってきている。一方、HIT 患者の 3~8% が脳卒中を発症したという報告<sup>9)10)</sup>もあるなど、急性期脳梗塞の中には、HIT の血栓塞栓症の合併症として発症しているばあいも考えられ、知らずにヘパリンを投与することで症状が増悪するばあいもありえる。そのため、脳卒中診療をおこなう中で HIT を知り、うたがう姿勢が非常に重要となる。脳梗塞患者における HIT としてわれわれの施設が経験した一例として、体外循環を使用する心臓外科手術を受けた 9 日後に突然左片麻痺をきたした症例を紹介する。発症後直ちに緊急脳血管造影検査を施行し、右中大脳動脈の閉塞を確認後、機械的血栓破砕を試みるも再開通をえず、手技を続けるうちに異常のなかった右前大脳動脈の血管腔内に血栓が出現、血管閉塞にいたった。当時、心臓外科手術症例における HIT の発生に関する前向き観察研究がおこなわれていたことから、本例は偶然手術前後に抗 PF4/heparin 抗体検査を実施しており、手術前後および脳梗塞発症時も抗 PF4/heparin 抗体は陽性であり、術後に抗体価が上昇していた。そのため、HIT と診断してアルガトロバンの投与を開始した。当初の右中大脳動脈領域梗塞に加えて、脳血管造影検査後に右前大脳動脈領域にも梗塞巣が拡大したものの、幸い臨床症状の軽快をみて無事退院にいたった。本例では、脳梗塞発症以前に、心疾患の診断・治療のためにヘパリンの投与を数回にわたって受けており、脳梗塞の発症に HIT が関与している可能性をうたがってかかるべき症例であったと思われる<sup>11)</sup>。急性期脳梗塞患者における HIT の発生率については、世界的にみても報告が非常に少ないが、急性脳卒中患者の 6.6% に HIT を発症したとする報告<sup>12)</sup>や、未分画ヘパリンを使用した脳卒中患者の約 30% で抗 PF4/heparin 抗体が検出されたとする報告<sup>13)</sup>など、比較的高頻度の報告がみられる。一方、われわれの施設で実施した後

向き調査では、0.5% と低頻度であった<sup>14)</sup>。そこでわれわれは 2006 年 10 月から 2007 年 3 月にかけて発症 1 週間以内に入院した脳梗塞患者を対象とした前向き観察研究をおこなった。入院直後、2 週間後、および退院時に抗 PF4/heparin 抗体を測定し、血小板数の推移、4 T's スコア、ヘパリン投与歴、入院後のヘパリン使用状況、血栓塞栓症の発症の有無などを前向きに調査した。その結果、ヘパリンが使用された 172 例中 22 例 (12.8%) で抗 PF4/heparin 抗体が陽性であったが、そのうち臨床的に HIT と診断された症例は 3 例のみ (1.7%) であった。この結果は、氷山モデルでも示された、ヘパリンが使用された患者の約 20% に抗 PF4/heparin 抗体が形成され、さらに抗 PF4/heparin 抗体が形成された患者の約 10% で HIT (血小板減少) を発症するというモデルと大きな相違はない。つまり、脳梗塞患者における HIT の発症は一般的頻度にくらべて決して低くはないと考えられる。脳梗塞患者に対してヘパリンを使用する際には、つねに HIT 発症の可能性を念頭におく必要がある。とくに、血栓除去に使用可能な医療機器が承認されてきているため、脳梗塞発症急性期に血管内治療をおこなう局面が今後ますます増加すると思われることから、HIT に関する知識、とくに緊急時の対応に関する知識は脳卒中をみる臨床医にとって不可欠となると考えられる。

なお、前述したように、独立行政法人国立循環器病研究センター輸血管管理室では、抗 PF4/heparin 抗体 (EIA) の測定をふくめた総合的な HIT に関するコンサルテーションサービスを無償で提供している。そのかわり、相談を受けた症例については、可能なかぎりデータベースへの登録およびアルガトロバンをもちいた症例は市販後調査 (全例調査) への協力をお願いしている。ヘパリンを使用するかぎり、HIT は少ない頻度ではあっても必ず出現するため、国内の HIT 症例を可能なかぎり集積することで、HIT の診断および治療の向上につなげていきたい。

文 献

- 1) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;344:1286-1292.

- 2) Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-507.
- 3) Krauel K, Potschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010 Oct 19. online prepublished.
- 4) 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* 2006;4:759-765.
- 5) Warkentin TE. Pseudo-heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 4th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 261-282.
- 6) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133:340S-380S.
- 7) Ahmad S. Heparin-induced thrombocytopenia: impact of bovine versus porcine heparin in HIT pathogenesis. *Front Biosci* 2007;12:3312-3320.
- 8) Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-2715.
- 9) LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Crit Care Med* 2004;32:976-980.
- 10) Pohl C, Harbrecht U, Greinacher A, et al. Neurologic complications in immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2000;54:1240-1245.
- 11) Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, et al. Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2006;67:361-362.
- 12) Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Rodvold KA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with cerebrovascular ischemic disease. *Neurology* 1984;34:736-740.
- 13) Harbrecht U, Bastians B, Kredteck A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in neurologic disease treated with unfractionated heparin. *Neurology* 2004;62:657-659.
- 14) Kawano H, Toyoda K, Miyata S, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Serious Complication of Heparin Therapy for Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:641-649.

### Abstract

#### Ischemic stroke and heparin-induced thrombocytopenia

Haruko Yamamoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Shigeki Miyata, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center

<sup>2)</sup>Section of Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare but serious side effect of heparin therapy which presents various thromboembolic events associated with high mortality and morbidity. There have been few reports about the prevalence of HIT in acute ischemic stroke, which our retrospective study and a multi-center prospective cohort study respectively estimated as 0.5% and 1.7% of unfractionated heparin-treated acute ischemic stroke patients. Once the onset of HIT is suspected, its therapy should be started immediately because treatment delay of HIT will bring a poor outcome. Stroke physicians should be aware of HIT, as heparin use will become increased more than ever in clinical practice with the development of new intravascular treatment techniques.

(*Clin Neurol* 2011;51:316-320)

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia, ischemic stroke, thromboembolism

## ヘパリン起因性血小板減少症

宮田 茂樹

国立循環器病研究センター輸血管理室

### Immune Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)

Shigeki Miyata

Division of Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

**Summary** Immune heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening side effect of heparin therapy. HIT has been better recognized even in Japan since argatroban, a direct thrombin inhibitor, was approved for the indication of HIT in July 2008. In addition, the indication of argatroban was expanded for HIT patients who undergo hemodialysis or percutaneous coronary intervention in May 2011.

In heparin-treated patients, platelet activation often occurs, releasing platelet factor 4 (PF4). When heparin is injected, it rapidly forms complexes with PF4. Heparin binding causes a conformational change in PF4 that exposes neoantigens and induces antibodies against PF4/heparin complexes. A subset of these anti-PF4/heparin antibodies (HIT antibodies) can activate platelets and release procoagulant microparticles, resulting in increased thrombin generation. As a result, many HIT patients suffer from both arterial and venous thrombosis due to their thrombin-induced hypercoagulable state. Clotting of the hemodialysis circuit or occlusion of vascular access is also often observed in hemodialysis patients with HIT.

HIT should be diagnosed using a combination of clinical probability and the detection of HIT antibodies as a clinicopathologic syndrome. For the treatment of HIT, it is important to administer a thrombin inhibitor such as argatroban not only for anticoagulation of the hemodialysis circuit but also for treatment of the hypercoagulable state, regardless of whether the HIT is complicated by thrombosis.

**Key words:** immune heparin-induced thrombocytopenia, HIT antibodies, thromboembolism, thrombin inhibitor, platelet factor 4

### 1. はじめに

ヘパリンは、敗血症などによる播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) や血栓塞栓症の治療、予防を目的として投与される。また、アフェレシス等の体外循環において、抗凝固剤として汎用される。この抗凝固剤であるヘパリンが、皮肉にも血栓症を誘発する病態があることが既に半世紀以上前から指摘されていた。この病態では、血小板減少を伴うが出血を来すことは希で、逆に血栓塞栓症を高率に発症するという通常の臨床の常識としては逆説的な臨床経過をとるため、しばしば見落とされて、過小診断されてきた。しかしながら、1992年にその病因が、ヘパリンによって構造変化が誘導された血小板第4因子に対する抗体 (HIT抗体) 産生が原因であることが明らかにされ、その病態はヘパリン起因性

血小板減少症 (HIT: immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia) として、近年、急速に病態が解明され、診断、治療について長足の進歩を遂げている<sup>1)</sup>。

抗凝固薬ヘパリンが血栓塞栓症の原因となり得るといふことは、HITを認識していなければ思いもよらない逆説的事実であり、血栓塞栓症の治療としてヘパリンを継続、さらには増量するという、全く誤った対応を取る可能性がある。まず、HITが存在するといふ事実を認識することで、過小診断を防ぐ必要がある。一方、ヘパリンは本来重篤な患者に投与される傾向にあるため、これらの患者は、感染症、DIC、他の薬剤など、血小板減少をきたしやすい他の原因が存在することも多い。HITが広く認識されるにしたがって、ヘパリン投与中、投与後の血小板減少症もしくは血栓塞栓症を、全てHITに帰する傾向があり、現在では、

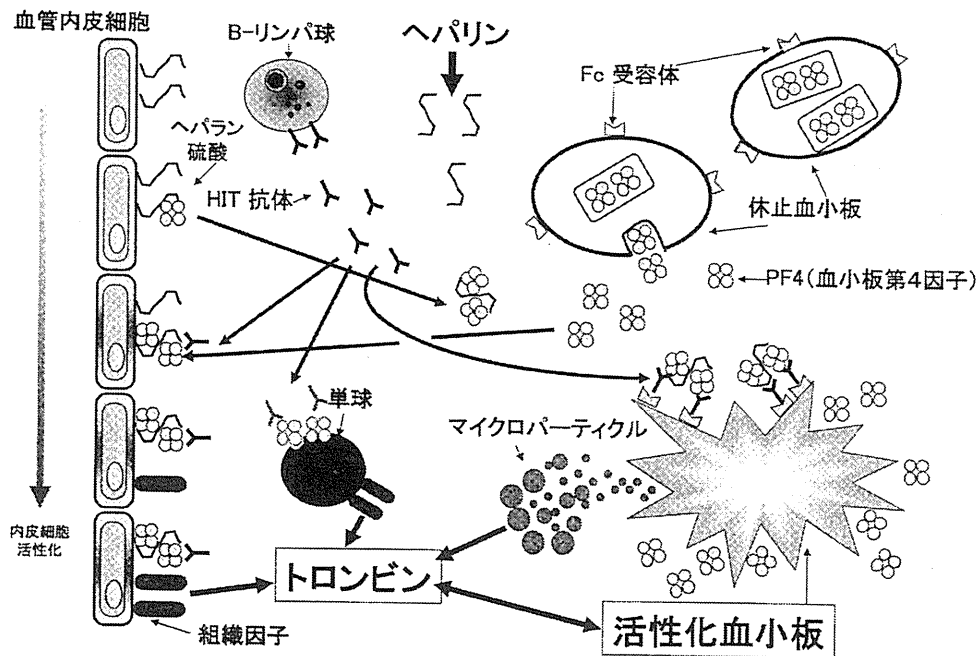


図1 ヘパリン起因性血小板減少症発症のメカニズム

ヘパリン投与により、血小板第4因子 (PF4) とヘパリンとの複合体に対する抗体 (HIT 抗体) が産生される。この免疫複合体が血小板の FcγRIIa レセプターに結合し、血小板を強く活性化させるとともに、マイクロパーティクルの放出を促す。さらに、HIT 抗体は、血管内皮細胞や単球の活性化、組織因子を介した凝固因子の活性化を引き起こし、最終的にトロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、さらには血栓塞栓症を誘発するものと推定されている。

世界中で、HIT の過剰診断、過剰治療が問題となっている。HIT の臨床的特徴を適切に把握し、他の原因による血小板減少との鑑別を行ない、強く疑われる場合には、HIT 抗体測定を依頼し、この結果と臨床的 HIT らしさを総合的に判断し、clinicopathologic syndrome として捉え最終診断することが過剰診断を防ぐ上で重要となる。

## 2. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発症のメカニズム

HIT の発症メカニズムについて、その詳細が近年急速に明らかになりつつある。

ヘパリン投与を受ける患者は、もともと血栓症に罹患していたり、体外循環を必要とする症例であることが少なくない。これらの患者では、血小板が活性化される状態となり易く、活性化された血小板の α 顆粒から放出された血小板第4因子 (PF4) は、血管内皮細胞表面に存在するヘパラン硫酸に結合する。この状況で、外部から抗凝固薬ヘパリンを投与すると、その硫酸基の多さより PF4 に対して親和性が強いヘパリンに PF4 が直ちに結合し、多重合体を形成する。この際に PF4 の高次構造が変化し、新たな抗原性を提

示することによってヘパリンと PF4 の複合体に対する抗体 (抗 PF4/heparin 抗体) の産生を招く。この際にヘパリンと PF4 が適度な濃度で存在しない PF4 の構造変化が起こらないことが指摘され、それが抗 PF4/heparin 抗体のリスク因子を規定している可能性が高いとの報告がなされている<sup>2)</sup>。抗 PF4/heparin 抗体の一部に強い血小板活性化能を持つもの (HIT 抗体) があり、この免疫複合体が、血小板レセプター FcγRIIa に依存した血小板の活性化を引き起こす<sup>3)</sup>。活性化された血小板からマイクロパーティクルが放出され、凝固カスケードが活性化される。さらに、HIT 抗体は、血管内皮細胞や単球の活性化、組織因子を介した凝固因子の活性化を引き起こし、最終的にトロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、さらには血栓塞栓症を誘発するものと推定されている (1)。したがって、HIT 患者では、Thrombin-antithrombin complex (TAT) や、D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) が高値を示す症例が多数を占める。

## 3. HIT の臨床経過

HIT は、ヘパリン投与を受けてから抗体が産生



れるまで、最低でも5日かかるため、通常、ヘパリン投与開始後5日から14日の間に発症する（通常発症型）。HITでは、上述したように内因性の血小板第4因子の構造変化を認識する抗体が病因となる一種の自己免疫疾患とも考えられるが、発症はヘパリン投与後5日目からとかなり早い段階から発症する。また、抗PF4/heparin抗体の中のIgMやIgAではなく、IgGのみが血小板、単球、血管内皮細胞の活性化能をもち、病因となることが指摘されている<sup>4)</sup>。実際、外傷や整形外科術後でDVT予防のためにヘパリン投与を受けた患者で、抗PF4/heparin抗体を術後毎日測定した結果では、通常の免疫反応の場合、IgMの上昇から遅れてIgGが認められるが、抗PF4/heparin抗体の場合は、IgM、IgA、IgGがほぼ同時に、ヘパリン投与開始後5日目から上昇してくると報告され、HITの場合は通常の免疫反応と異なることが指摘されている<sup>5)</sup>。その理由として、最近、PF4が陰性荷電を呈する微生物表面に付着してphagocytosisを強める役割を本来的に有しており、ヘパリンとの複合体に対する抗体が産生されるのは、その原始的な微生物に対する防御システムのmisdirectionであると報告されている<sup>6)</sup>。したがって、ヘパリン投与による抗PF4/heparin抗体の産生は、例えばヘパリンの初回投与であっても二次応答として起こるため、IgM、IgA、IgGがほぼ同時に、早期から産生されるものと理解できるとされる。よって、HITではIgGが主因となるものの、ヘパリン投与開始後5~14日目に好発する急性期疾患であり、透析開始後1ヶ月以降など、ヘパリン投与が継続されていても、患者が落ち着いた時期には、ほとんど発症しない。ただし、例外があり、数年来ヘパリンを用いて透析を受けた患者でも、重篤な侵襲を受けた際（例えば手術）には、その5~14日後にHITを発症しうる。すなわち外科的処置などの侵襲が加わった場合には、血小板からのPF4の放出がおり、HIT抗体の産生を促す環境を形成しやすくなることによる。

HIT抗体は一過性のみ存在し、ヘパリン投与中止後、一旦産生されたHIT抗体は平均100日程度で陰性化することが明らかになっている<sup>7)</sup>。これは、ヘパリン投与が中止されるとPF4の構造変化が起これなくなり、抗原が体内に存在しなくなるため、急速に抗体価が低下するものと推測されている。逆に言うと、HIT抗体が存在している時期であるヘパリン中止後約1ヶ月間は血栓塞栓症発症のハイリスク期間となる。

また、ヘパリン中止後、しばらくしてから（数日後に）発症する、もしくは数週間症状が遷延する遷延発症型が存在する<sup>8)</sup>。これらの症例の場合、HIT抗体の活性化能が非常に強く、症状が重篤化することも少なくなく、これら症例のHIT抗体は、しばしば後述する*ex vivo*アッセイでヘパリン非存在下でも血小板を活性化させ得る。

直近（少なくとも100日以内）のヘパリン投与によりHIT抗体を保持している患者に、ヘパリン再投与を行った場合、1日以内に急激に発症する急速発症型が存在する<sup>7)</sup>。HIT抗体存在時にヘパリン大量静注を行うと、5~30分後に発熱、悪寒、呼吸困難、胸痛、頻脈、悪心、嘔吐などを伴う強い全身症状と急激な血小板減少が起こることがある<sup>6)</sup>。

HITでは、適切な診断、治療を行わなければ発症患者の30%から50%に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は5%程度に及ぶとされる<sup>9)</sup>。血栓塞栓症は、静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、副腎出血など）の発症が動脈血栓症（四肢虚血、脳梗塞、心筋梗塞など）の発症より多いとされている<sup>10)</sup>。例外として、心臓手術後のHIT患者では圧倒的に動脈血栓症の合併が多い。透析導入時の患者等、体外循環を用いている患者では、回路内凝血として発症することも多い。他の所見として、皮膚紅斑・壊死等を含めた局所的な反応の出現はヘパリン皮下投与時のHIT発症の重要所見となる。

## 4. 診 断

### 4.1 臨床的診断

臨床的診断として、一般的に、血小板数が、ヘパリン投与中または投与後に、ヘパリン投与前値の50%以下に低下し、薬剤やDIC、多臓器不全、重症感染症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、cancer-associated thrombosisなど、他に血小板数の低下を来たす原因が存在しないことで診断される。術後症例の場合、術後14日目までに、術後血小板数の回復ピークから50%以上減少した場合、強くHITが疑われるとされる<sup>11)</sup>。現在、スコアリングを用いた臨床診断の導入の試みがなされている。現在、最も多用されている4T'sスコアリングシステム<sup>12)</sup>について、表1に示す。低スコア(0-3)では、HITである確率は5%未満、高スコアでは80%以上とされるが、実際は、低スコアの場合には、HITをほぼ否定してよい (high negative predictive value) という使用方法

表1 4T's スコアリングシステムによる HIT 臨床診断 (文献 12 から引用)

1. Thrombocytopenia (血小板減少症)
2点: 血小板数が50%を超えた低下ならびに血小板最低値が2万/ $\mu$ L以上
1点: 血小板数の30~50%減少もしくは血小板最低値が1万/ $\mu$ L~2万/ $\mu$ L未満
0点: 血小板数30%未満の減少もしくは血小板最低値が1万/ $\mu$ L未満
2. Timing of platelet count fall (血小板減少の発症時期: ヘパリン投与開始日を0日とする)
2点: 投与後5日~10日の明確な発症。もしくは過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
1点: 投与後5日~10日の不明確な発症 (たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ)。10日以降の血小板減少。もしくは、過去31日から100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
0点: 今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少。
3. Thrombosis or other sequelae (血栓症や続発症)
2点: 確認された新たな血栓症の発症。ヘパリン投与部位の皮膚の壊死。ヘパリン大量投与時の急性全身反応。
1点: 血栓症の進行や再発。ヘパリン投与部位の皮膚の発赤。血栓症の疑い (まだ証明されていない)。
0点: なし。
4. Other cause for thrombocytopenia not evident (他の血小板減少の原因)
2点: 明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。
1点: 他に疑わしい血小板減少の原因がある。
0点: 他に明確な血小板減少の原因がある。
4つのカテゴリーにそれぞれ0, 1, 2の点数をつけて、その総和で判断。(最大8点)。
HITである確率 6~8点: 高い, 4~5点: 中間, 0~3点: 低い。

が妥当で、中スコア以上の症例では、後述する血清学的診断 (抗 PF4/heparin 抗体や“HIT 抗体”の測定) と組み合わせる clinopathologic syndrome として捉え、診断を行うことが HIT の過剰診断を防ぐうえでも重要である<sup>13)</sup>。

#### 4.2 血清学的診断

血清学的診断として、ヘパリン-PF4 複合体を抗原とした ELISA 法で抗 PF4/heparin 抗体を測定する方法が、一般的に用いられている。しかしながら ELISA 法で陽性であっても HIT を発症する患者はその一部である<sup>14)</sup>。この一因として、臨床的にあまり意義がないとされる IgM, IgA を IgG とともに測定してしまうことが挙げられる。また、ヘパリン-PF4 複合体以外に、interleukin-8, Neutrophil-activating peptide-2 に対する抗体が同様にヘパリン依存性に血小板の活性化を引き起こすことが報告されており<sup>15)</sup>、これらが ELISA 測定系と後述する Functional assay との結果の解離を引き起こす原因の一つとして推定さ

れている。しかしながら、これらの関与は非常に限られたものであり、ELISA 法による抗 PF4/heparin 抗体が陰性の症例では、ほぼ (95~99%) HIT を否定しても良いと報告されている<sup>16)</sup>。また、ELISA 法は偽陽性が多いので、その判定には注意が必要であるが、最近、その抗体価が高い、すなわちその optical density (OD 値) が、1.2 や 2.0 を越えるような症例では、臨床的にも HIT らしい患者が多いことが指摘されている<sup>16)</sup>。我々の脳梗塞患者をヘパリンで治療した患者群での検討でも、OD 値が 1.4 を超える場合には、56% の症例で後述する serotonin-release assay (SRA) が陽性となった<sup>17)</sup>。したがって、OD 値を、特に IgG のみを測定するアッセイ系で検討することが、過剰診断を防ぐ上で大変重要となる。

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 SRA, ヘパリン惹起血小板凝集測定 (HIPA) などが存在する。これらの方法による“HIT 抗体”の検出は、高いクオリティーコントロール (QC) のもとに実施できる施設で実施された場合には特異度が高いため臨床的に HIT が強く疑われ、かつ、これら functional assay が陽性であれば HIT 診断につながる<sup>14)</sup>。しかしながら、現在、高い QC のもとに functional assay を実施可能な施設は非常に限られていることが HIT 診断を困難としている一因となっている。また、現時点では、本邦において HIT 診断のための検査法で保険承認されているものはなく、このことも HIT 診断をさらに困難なものとしている。

## 5. HIT の治療

### 5.1 HIT 治療の基本

ヘパリンによって誘導されている免疫応答 (HIT 抗体の産生) を抑制するために、ヘパリン投与を直ちに中止することが重要となる。治療薬としてのヘパリンだけではなく、圧ラインの確保等のためのヘパリン生食や、ヘパリンコーティングカテーテル、ヘパリンコーティング回路についても中止する必要がある。HIT を発症した患者で、中心静脈ライン等を維持する必要のある場合には、当施設では、生食 100 ml から 500 ml にアルガトロバン 1 mg を溶かしたものを“アルガトロバン生食”として、ヘパリン生食の代わりに用いている。

ヘパリンを中止しただけで、その後、代替の抗凝固

療法を行わなければ、一日当たり約6%の患者が血栓塞栓症を発症すること、また代替の抗凝固療法を実施すれば血栓塞栓症の発症が劇的に減少することが報告されており<sup>19)</sup>、臨床的に強くHITを疑った場合には、血清学的診断の結果を待つことなく、できるだけ早急に後述するような代替の抗凝固療法を開始する必要がある。

急性期HITに対してワーファリン単独投与を行った場合、凝固因子の低下より先に凝固阻止因子(Protein C)の低下を来すことで、逆に一時的に血栓傾向に傾く可能性があり、急性期HIT患者に四肢壞疽を起こすリスクがあるため<sup>19)</sup>、ワーファリン単独治療は行わない。血小板数が回復した時点で、抗トロンビン剤と併用する形で投与を開始し、臨床症状が落ち着いた時点でワーファリン単独治療への切り替えを行う。

## 5.2 HIT 治療薬

現時点で、海外で承認されているHIT治療薬のなかで、本邦で使用可能な薬剤はアルガトロバンとダナパロイドの2種類である。アルガトロバンは我々が実施した医師主導治験<sup>20)</sup>の結果をもとに、2008年7月に本邦初のHIT治療薬として承認されている。

選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバンの投与量に関して、米国の添付文書では $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、肝障害患者では $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (肝代謝のため)を初期投与量としてaPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)を指標として基準値(投与前値)の1.5倍から3.0倍(100秒以下)になるように投与量を調節するとされている。しかしながら、我々はHIT発症症例に対して、当初、米国添付文書に従って治療を実施していたが、特に心臓血管外科術後症例においてアルガトロバン投与後にaPTTが著明に延長し、気管切開部位に出血を来すとといった症例を経験した<sup>21)</sup>。また、アルガトロバンの本邦で最も使用頻度が高いと思われる脳血栓症の効能・効果における用法・用量における初期投与量も、体重60kg換算で約 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に相当する。これらの情報をもとに、上述した本邦におけるアルガトロバンの医師主導治験では、開始用量を $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (肝機能障害患者などでは、 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )に下げることとし、aPTTを指標として基準値(投与前値)の1.5倍から3.0倍(100秒以下)になるように投与量を調節する部分は同様とした。ただし、出血のリスクのある患者では、aPTTが基準値の1.5~2.0倍でコントロールすることが望ましいとした。我々が設定したこの欧米と比較して少ない初期投

与量を用いても、治験では良好なaPTTコントロールを得たことにより、この量が本邦での初期投与量として承認されている。また、ACCPの最新のガイドラインにおいても、アルガトロバンを心不全、多臓器不全や全身浮腫の存在する患者、心臓血管外科手術後患者に対して使用する場合には、一般的な推奨用量 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではなく、 $0.5\sim 1.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の初期投与量を用いるべきとされており<sup>9)</sup>、我々の結果とも合致する。

また、2011年5月には、HIT患者の対外循環時の還流血液の凝固防止、冠動脈インターベンション(PCI)施行時の血液凝固予防にも適応拡大された。前者に対する投与量として次のように推奨される。体外循環開始時に回路内に10mg投与し、開始後は維持量として25mg/時( $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )で開始し、凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率および透析終了時の止血状況等を指標として増減する(5~40mg/時間)。ただ、この投与量も欧米で報告されている投与量と異なること、また、肝機能障害患者では減量する必要があることに留意が必要である。

ダナパロイドは、低分子量のglycosaminoglycansであり、抗Xa活性と抗トロンビン活性の比は22とされ、より選択的にXaを阻害する。本邦ではDICに適応があるが、HITに対する投与量については、本邦において確立されていない。また、ダナパロイドの本邦での添付文書では、HITの既往歴のある患者で、ヘパリン抗体と本剤との交差反応性のある患者に対しては、原則禁忌とされている。ダナパロイドの抗Xa活性の半減期は、約25時間と非常に長く、中和剤が存在しないため、出血に十分配慮する必要がある。

## 6. 透析患者における留意点

透析患者では、ヘパリンでの透析導入開始後4~6回目の透析時にHITを発症することが多い。透析患者では非透析日にはヘパリン投与(ヘパリンフラッシュのない場合)が行われなため、この間に血小板数がある程度回復し、血小板減少がしばしば見落とされることがある。HITを疑った時には透析開始前と終了時に血小板数の測定を行い、低下を確認する必要がある。また、HIT患者では、前述したように全身性の強い凝固亢進状態にあるので、深部静脈血栓症や血栓塞栓症が起こりやすい状態にある。非透析日にもアルガトロバンを持続静注する必要があると考えられる。また、メシル酸ナファモスタットについては、作用時

間が約8分と非常に短く、体内での抗凝固作用は期待できないと考えられ、HITによる生体内の過凝固状態の抑制、血栓塞栓症のリスク軽減に対して、あまり効果が期待できないと思われる。

## 7. さ い ご に

我々は、本邦におけるHITの診断ならびに治療指針の策定のための基礎データの収集のために、現在HIT疑い症例に関する全国登録調査(HITレジストリ)を実施している。また抗体測定などHITに関するコンサルトをお受けしている。HIT疑い症例に遭遇された場合、筆者までご連絡いただければ幸いである。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業の支援を受けて行った。

## 文 献

- 1) Heparin-Induced Thrombocytopenia, Warkentin TE, Greinacher A, eds, Fourth Ed, Informa Healthcare, New York, 2007
- 2) Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Greinacher A: Anti-PF4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: The role of non-drug risk factors and evidence for a stoichiometry-based model of immunization. *J Thromb Haemost* 8: 504-512, 2010
- 3) Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, et al: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. *Blood* 98: 2442-2447, 2001
- 4) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, et al: Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 113: 4963-4969, 2009
- 5) Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U, et al: The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood* 113: 4970-4976, 2009
- 6) Krauel K, Potschke C, Weber C, et al: Platelet factor 4 binds to bacteria-inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 117: 1370-1378, 2011
- 7) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 344: 1286-1292, 2001
- 8) Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 135: 502-506, 2001
- 9) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133: 340S-380S, 2008
- 10) Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 94: 132-135, 2005
- 11) Pouplard C, May MA, Regina S, et al: Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 128: 837-841, 2005
- 12) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al: Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 4: 759-765, 2006
- 13) 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* 5: 1373-1379, 2007
- 14) Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al: Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 96: 1703-1708, 2000
- 15) Greinacher A, Juhl D, Strobel U, et al: Heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 5: 1666-1673, 2007
- 16) Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, et al: Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 6: 1304-1312, 2008
- 17) Kawano YH, Miyata S, Izumi M, et al: Prospective multicenter cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischemic stroke patients. *Br J Haematol* 154: 378-385, 2011
- 18) 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* 96: 846-851, 2000
- 19) Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, et al: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 127: 804-812, 1997
- 20) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, et al: Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* 34 (Suppl 1): 37-47, 2008
- 21) Ichikawa M, Oue M, Okamoto A, et al: A case of heparin-induced thrombocytopenia associated with unexpected excessive argatroban anticoagulation after abdominal aortic aneurysm resection. *Masui* 55: 188-192, 2006