

ヘパリン起因性血小板減少症に伴う消費性凝固障害

—DICとの鑑別

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-associated consumptive coagulopathy—Differential diagnosis of DIC



宮田 茂樹

Shigeki MIYATA

国立循環器病研究センター輸血管理室

◎抗凝固薬ヘパリンが皮肉にも凝固薬として作用し、出血ではなく血栓塞栓症を引き起こす病態がヘパリン起因性血小板減少症(HIT)として近年急速に解明されてきた。ヘパリン投与が血小板第4因子の構造変化を引き起こし、抗PF4/ヘパリン抗体の産生を誘導する。その一部に強い血小板、単球、血管内皮細胞の活性化能をもつもの(HIT抗体)があり、トロンビン産生を誘導する。その結果、血小板減少、動脈血栓症を高い頻度で誘発することとなる。DICの治療としてヘパリンが投与されることも少なくなく、逆に10~20%のHIT患者がovert-DICに移行するとされており、その鑑別は容易ではない。HITの臨床的特徴を適確に把握し、臨床的HITらしさを判定し、強く疑われる場合にはすべてのヘパリンを中止し、抗トロンビン薬投与を行うことが重要である。また、同時にHIT抗体の測定を依頼し、この結果と臨床的HITらしさを総合的に判断し、HITをclinicopathologic syndromeとしてとらえ最終診断することがHITの過剰診断を防ぐうえで重要である。



Key Word : Heparin-induced thrombocytopenia-associated consumptive coagulopathy, HIT抗体, 血栓塞栓症, 抗トロンビン剤, 血小板第4因子

ヘパリンは現時点においても、わが国において注射薬としてもっと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(immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia: HIT)として近年、急速に病因・病態が解明されてきた¹⁾。血小板減少症であるものの、出血傾向を示すことはまれで、高い頻度で血栓塞栓症を誘発する¹⁾。

ヘパリンは播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)の治療としてわが国でも使用されることが少なくなく、DICの治療として用いられた抗凝固薬が血栓塞栓症の原因となりうるということは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、まったく誤った対応をとる可能性

がある。また、10~20%のHIT患者がovert-DIC〔低フィブリノゲン血症, prothrombin time (PT)ならびにpartial thromboplastin time (PTT)の上昇を示す〕に移行すると報告されており¹⁾、ヘパリンが効かない、あるいはその投与で増悪するDIC患者をみた場合、HITを鑑別診断のひとつとして留意する必要がある¹⁾。まず、抗凝固薬が凝固薬となる臨床的に逆説的な病態であるHITが存在するという事実を認識するとともに、HITの病態を正しく理解し、適切な診断を行うことが重要である。また、ヘパリンは本来重篤な患者に投与される傾向にあり、これらの患者では感染症、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。したがって、HITを他の原因と適切に鑑別することも、過剰診断を防ぐうえでたいへん重要となる。

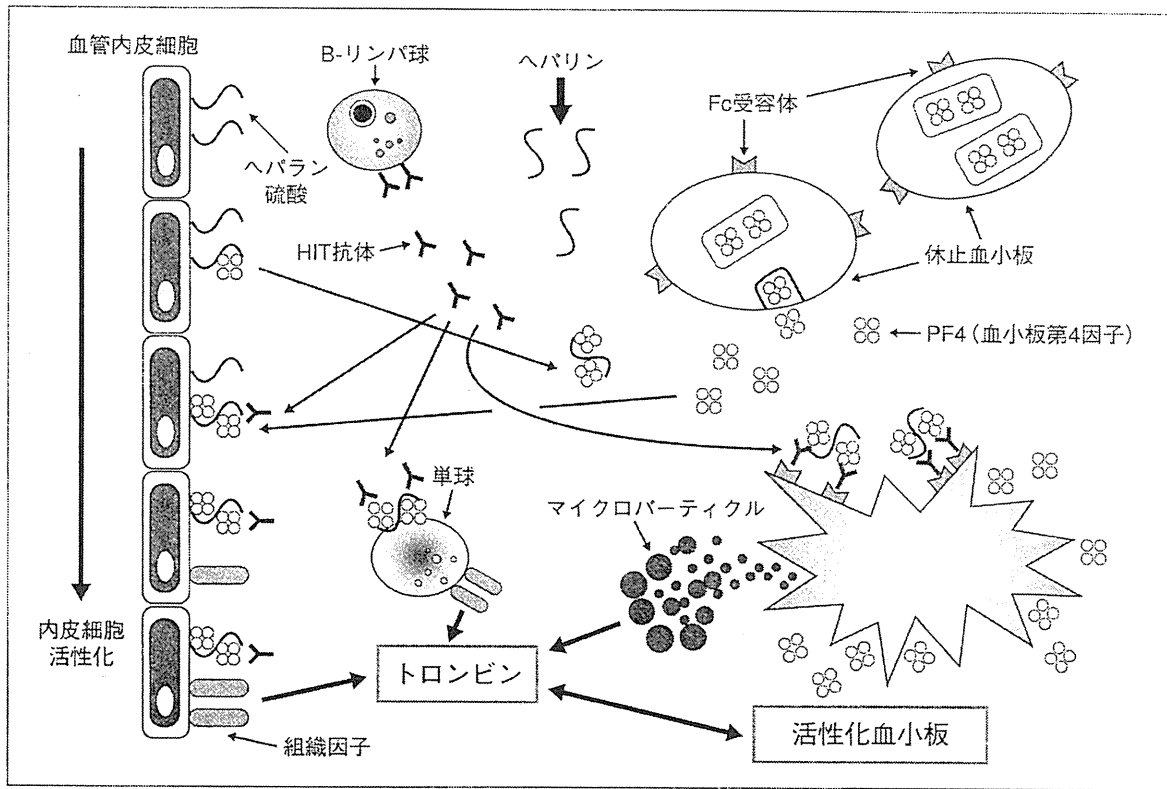


図 1 ヘパリン起因性血小板減少症発症のメカニズム

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レセプターの $Fc\gamma R II a$ 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。

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発症のメカニズム

HIT を他の原因による DIC と鑑別するためには、HIT の発症メカニズムを知ることが重要である。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る、あるい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やすく、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) は血管内皮などの細胞表面に存在するヘパラン硫酸などに結合する。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 がただちに結合し、多重合体を形成する。この際に PF4 の高次構造が変化し、あら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と 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 抗体産生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²⁾。抗 PF4/heparin 抗体の一部に強い血小板活性化能をもつもの (HIT 抗体) があり、この免疫複合体が血小板レセプター $Fc\gamma R II a$ に依存した血小板の活性化を引き起こす³⁾。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 (図 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。

HITの臨床経過

ヘパリン投与を受けてから HIT 抗体が産生されるまで、最低でも 5 日かかるため、通常、HIT は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)。HIT では前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、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 抗体のなかの 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⁴⁾。実際、外傷や整形外科術後で深部静脈血栓症(deep vein thrombosis : 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 の上昇が認められるが、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ことが報告され、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⁵⁾。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 である可能性が指摘されている⁶⁾。したがって、ヘパリン投与による抗 PF4/heparin 抗体の産生は、たとえ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。このように、HIT の病因となる HIT 抗体の産生は、通常の抗原抗体反応とは異なる免疫学的システムと関連している可能性が示唆されている。

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⁷⁾。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。透析導入時の患者など、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・壊死など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。

HIT 抗体は一過性にのみ存在し、ヘパリン投与中止後、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⁸⁾。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。逆にいうと、HIT 抗体が存在している時期であるヘパリン中止後約 1 カ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、あるいは数週間症状が遷延する遅延発症型が存在する⁹⁾。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る。

直近(すくなくとも 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⁸⁾。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⁶⁾。

HIT では適切な診断、治療を行わなければ発症患者の 30~50% 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¹⁰⁾。

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 などのほかに血小板減少をき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 5 日目から 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¹¹⁾。現在、スコアリングを用いた臨床診

表 1 4T'sスコアリングシステムによるHIT臨床診断¹²⁾

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/ μ 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/ μ l~2万/ μ l未滿
0点: 血小板数30%未滿の減少もしくは血小板最低値が1万/ μ l未滿
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, あるいは過去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.

断の導入の試みがなされている。現在, もっとも多用されている4T'sスコアリングシステム¹²⁾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%未滿, 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)と組み合わせてclinicopathologic syndromeとしてとらえ, 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¹³⁾。

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, 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¹⁴⁾。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あげられる。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¹⁾, これらがELISA測定系と後述するfunctional assayとの結果の乖離を引き起こす原因のひとつとして推定されている。しかし, 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を否定してもよいと報告されている¹⁵⁾。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を超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¹⁶⁾。著者ら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¹⁷⁾。したがって, OD値を, とくにIgGのみを測定するアッセイ系で検討することが, 過剰診断を防ぐうえで重要となる。

抗PF4/heparin抗体が生理的意味をもつか, すなわち血小板を強く活性化させる能力をも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¹⁴⁾。しかし現在、高い QC のもとに functional assay を実施可能な施設が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、HIT 診断に対し適切な sensitivity ならびに specificity をも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、わが国において 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、ヘパリン投与をただ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、圧ラインの確保など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。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、1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¹⁵⁾、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(protein C)の低下をきたすことで、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¹⁶⁾、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、抗トロンピ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。

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、わが国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。アルガトロバンは著者らが実施した医師主導治験²⁰⁾の結果をもとに、2008年7月にわが国初の HIT 治療薬として承認されている。

選択的坑トロンピン剤であるアルガトロバンの投与量に関して、アメリカの添付文書では $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、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。しかし著者らは、HIT 発症症例に対して当初、アメリカ添付文書に従って治療を実施していたが、とく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きたすといった症例を経験した²¹⁾。また、アルガトロバンのわが国でもっと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 60 kg 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、上述したわが国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²⁰⁾。著者ら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、この量がわが国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、心臓血管外科手術術後患者に対して使用する場合に、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¹⁰⁾、著者らの結果とも合致する。

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。わが国では DIC に適応があるが、HIT に対する投与量についてはわが国において確立されていない。また、ダナパロイドのわが国での添付文書では、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。

HITとDICの鑑別診断と問題点

前述したように、DIC の治療としてヘパリンが投与されることも少なくなく、逆に 10~20% の HIT 患者が overt-DIC に移行するとされており、その鑑別は容易ではない。しかし、前述した HIT の臨床的特徴(発症時期や、血小板数が 2 万/ μ l 以下になることが少ない、出血傾向を示すこと(まれなど)を適確に把握し、そのうえで臨床的に HIT が疑われる場合には、すべてのヘパリン(ヘパリンコーティング器具やヘパリンフラッシュも含め)をただちに中止するとともに、治療(抗トロンビン薬の投与)を開始する。同時に HIT 抗体の測定を依頼することも重要である。HIT である場合には、すくなくとも 3 日以内に血小板数が回復傾向を見せることが多い(前述したように、抗体価が非常に強い場合には遷延することもありうる)。HIT 抗体が陰性である、あるいは HIT 以外の原因が明らかになった場合には、必要があればヘパリン投与を再開すると行った対応が現時点では最善ではないかと考えられる。

最近、HIT-associated consumptive coagulopathy で APTT の延長が認められる症例で、HIT 治療に対する懸念が生じている。HIT 治療薬である抗トロンビン剤はその投与量を APTT でモニターすることが多い。HIT-associated consumptive coagulopathy 患者においては重症であるために、とくに強力な治療が必要である。しかし、APTT が過度に延長することでの出血の懸念により、抗トロンビン剤の投与量を減量してしまうことが発生する。この場合、HIT の治療としては underdosing となるため、HIT 病態の悪化を招く可能性がある

指摘されている²²⁾。今後、このような症例に対する対応の確立も重要であると思われる。

おわりに

著者らは、わが国における 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、著者までご連絡いただければ幸いである。

■謝辞：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) Warkentin, T.E. and Greinacher, A. (eds.): Heparin-Induced Thrombocytopenia. (Fourth ed.) Informa Healthcare, New York, 2007.
- 2) Warkentin, T.E. et al.: 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, M.P. et al.: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through Fc γ R II A. *Blood*, **98**: 2442-2447, 2001.
- 4) Warkentin, T.E. et al.: Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, **113**: 4963-4969, 2009.
- 5) Greinacher, A. et al.: The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood*, **113**: 4970-4976, 2009.
- 6) Krauel, K. 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) Greinacher, A. 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.
- 8) Warkentin, T.E. and Kelton, J.G.: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, **344**: 1286-1292, 2001.
- 9) Warkentin, T.E. and Kelton, J.G.: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, **135**: 502-506, 2001.
- 10) Warkentin, T.E. et al.: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest*, **133**: 340S-380S, 2008.

- 11) Pouplard, C. 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, G. K. et al. : 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.
- 13) Pouplard, C. 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, T. E. et al. : Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, **96** : 1703-1708, 2000.
- 15) Greinacher, A. 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, T. E. et al. : Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J. Thromb. Haemost.*, **6** : 1304-1312, 2008.
- 17) Kawano, H. et al. : Prospective multicenter cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischemic stroke patients. *Br. J. Haematol.*, 2011. (in press)
- 18) Greinacher, A. 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, T. E. et al. : The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.*, **127** : 804-812, 1997.
- 20) Miyata, S. 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. et al. : A case of heparin-induced thrombocytopenia associated with unexpected excessive argatroban anticoagulation after abdominal aortic aneurysm resection. *Masui*, **55** : 188-192, 2006.
- 22) Greinacher, A. and Warkentin, T. E. : The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb. Haemost.*, **99** : 819-829, 2008.

* * *

6. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の 診断と治療

宮田 茂樹
Miyata Shigeki

国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長

Summary 抗凝固薬ヘパリンが血栓塞栓症を引き起こす病態、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の実態が急速に明らかになりつつある。ヘパリン投与が血小板第4因子の構造変化を引き起こし、抗体産生を誘導する。その一部に強い血小板、単球、血管内皮活性化能を持つもの (HIT 抗体) があり、トロンビン産生を誘導し、血小板減少、動静脈血栓症を誘発する。HIT の臨床的特徴を的確に把握し、強く疑われる場合には全てのヘパリンを中止し、抗トロンビン薬投与をおこなう。同時に 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、clinico-pathologic syndrome として捉え、最終診断することが重要となる。

はじめに

ヘパリンは、しばしば手術症例や、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。これらの症例は、しばしば重篤であり、血小板減少を来しやすい。その中に、血小板減少を来たすものの、出血を呈することは稀で、逆に血栓塞栓症を高率に発症する病態があることが指摘されていた。1992年に、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 (platelet factor 4 : PF4) に対する HIT 抗体産生が病因であることが明らか

にされ¹⁾、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、治療についても長足の進歩を遂げている²⁾。

1. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 発症のメカニズム

HIT を他の原因による血小板減少症、血栓塞栓症と鑑別するためには、発症メカニズムを知ることが重要である。

ヘパリン投与を受ける患者は、手術症例や、もともと血栓症に罹患している、もしくはその高り

DIC (disseminated intravascular coagulation ; 播種性血管内凝固症候群) PF4 (platelet factor 4 ; 血小板第4因子)
HIT (immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia ; ヘパリン起因性血小板減少症)

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やすく、活性化された血小板の α 顆粒から放出されたPF4は、血管内皮細胞、単球などの表面に存在するヘパラン硫酸などに結合する。この状況で外部から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と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抗体産生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³⁾。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Fc γ R IIaに依存した血小板の活性化を引き起こす⁴⁾。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。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。

2. 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:表1)。HITでは、前述したように内因性のPF4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開始後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⁵⁾。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⁶⁾。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であることが指摘されている⁷⁾。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。このように、HITの病因となるHIT抗体の産生は、通常の抗原抗体反応とは異なる免疫学的システムと関連している可能性が示唆されている。

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⁸⁾。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、

TAT (Thrombin-antithrombin complex) FDP (fibrinogen degradation products)

表1 HIT 発症様式による分類

	直近ヘパリン 投与歴 (過去 100日)	ヘパリン投与開始後から 発症までの期間	血小板減少	HIT 抗体	血栓塞栓症合併
通常発症型 (typical-onset) 約 70%	—	5日から10日	徐々に減少 することが 多い	陽性	30～50%に合併
遅延発症型 (delayed-onset) まれ	有	ヘパリン中止後数日以内 もしくは数週間遅延	ヘパリン投 与中止後に 減少	直近ヘパリン投 与により陽性化 血小板活性化能 の強い抗体	ヘパリン中止後血栓 塞栓症として重篤化 する場合がある。
急速発症型 (rapid-inset) 約 30%	有	ヘパリン投与後数分から 24時間以内	急激な減少	直近ヘパリン投 与により陽性化	多い。全身反応 (悪 寒, 戦慄, 発熱, 呼 吸困難) を伴う事が ある。
自然発症型 (spontaneous HIT) 非常にまれ	無	ヘパリン投与後数分～ 24時間以内 (ヘパリン非投与で発症 することあり)	急激な減少	ヘパリン投与前 から陽性	多い。整形外科術後 や感染, 炎症反応が 契機となる。PCI 中の血栓で気づかれ ることも。

(筆者作成)

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。

HIT 抗体は一過性にのみ存在し、ヘパリン投与中止後、いったん産生された 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⁹⁾。これは、ヘパリン投与が中止されると PF4 の構造変化が起こらなくなり、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 カ月間は、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遅延する遅延発症型が存在する¹⁰⁾ (表 1)。これら症例の場合、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⁹⁾ (表 1)。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⁹⁾。また近年、ヘパリン投与の既往のない患者で、既に活性化能の強い HIT 抗体を保持し、初回のヘパリン投与で発症する患者の報告がなされている (自然発症型: 表 1)¹¹⁾。

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¹²⁾。

表2 4T'sスコアリングシステムによるHIT臨床診断

<p>1. <u>Thrombocytopenia</u> (血小板減少症)</p> <p>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/μL以上。</p> <p>1点: 血小板数の30~50%減少もしくは血小板最低値が1万/μL~2万/μL未満。</p> <p>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/μL未満。</p> <p>2. <u>Timing of platelet count fall</u> (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)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>0点: 今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少。</p> <p>3. <u>Thrombosis or other sequelae</u> (血栓症や続発症)</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>0点: なし。</p> <p>4. <u>Other cause for thrombocytopenia</u> (他の血小板減少の原因)</p> <p>2点: 明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。</p> <p>1点: 他に疑わしい血小板減少の原因がある。</p> <p>0点: 他に明確な血小板減少の原因がある。</p>

HITである確率 6~8点: 高い, 4~5点: 中間, 0~3点: 低い

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)。

(文献14より)

3. 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, 他の薬剤や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などの他に血小板数の低下を来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¹³⁾。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¹⁴⁾について, 表2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clinico-pathologic syndromeとして捉え, 診断を行うことが, HITの過剰診断を防ぐ上でも重要である¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。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あげられる。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²¹⁾、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 HIT を否定しても良いと報告されている¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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¹⁶⁾。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ではなく、このことも HIT 診断をさらに困難なものとしている。

4. 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。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²⁰⁾、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 患者に四肢壊疽を起こすリスクがあるため²¹⁾、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。1990 年代から、海外において HIT に対する治療が数多くなされ、現在、エビデンスに基づいた治療指針が確立されている。代表的な指針の概要を表 3 に示す。

2) HIT 治療薬

現時点で、海外で承認されている HIT 治療薬の中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²²⁾の結果をもとに、

OD 値 (optical density) SRA (serotonin-release assay) HIPA (ヘパリン惹起血小板凝集測定)
QC (クオリティコントロール)

表3 HITの治療と予防に関するエビデンスに基づくガイドラインの概要

- ◆ HIT発症リスクが>1%であると考えられる患者群にヘパリン投与を行なう場合には、血小板数をモニターすべき
- ◆ ヘパリン投与開始後5日から14日以内に血小板数が50%以上低下するもしくは血栓症を発症した場合には、HITを鑑別診断として考慮すべき(発症時にヘパリン投与を中止していても、過去2週間以内にヘパリン投与歴がある場合も同様)
- ◆ HITが強く疑われる(または診断された)患者では、血栓症合併の有無に関わらず、すべてのヘパリン投与を中止するとともに、代替となる抗凝固薬、例えば、アルガトロバンまたはダナパロイドなどで治療する。
- ◆ 血小板数が明らかに(少なくとも $150 \times 10^9/L$ 以上まで)回復するまではワルファリンを投与しない。
- ◆ 血小板数回復後、ワーファリンは低維持用量で開始し、ヘパリンの代替となる抗凝固薬と併用(最低5日間)し、PT-INRが目標に達するまで代替抗凝固薬の併用を継続する。

ACCP (American College of Chest Physicians) によるヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) の治療と予防に関するエビデンスに基づくガイドライン最新版(第8版:文献12)による。

2008年7月に本邦初のHIT治療薬として承認されている。また、2011年5月には、HIT患者における経皮的冠インターベンション(PCI)や血液体外循環(血液透析)時の凝固防止としても適応が承認された。

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、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²⁹⁾。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¹²⁾、我々の結果とも合致する。PCIや血液透析時の投与量も本邦独自の設定がなされており、投与量に関して十分な注意が必要である。

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

PCI(経皮的冠インターベンション) aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)

反応性のある患者に対しては原則禁忌とされている。ダナバロイドの抗 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。

5. 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) 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。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得ない²³⁾。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、いったん 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²⁴⁾。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²⁵⁾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

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。まず、抗凝固薬が凝固薬となる臨床的に逆説的な病態である HIT が存在するという事実を認識することで、過小診断を防ぐ必要がある。一方、HIT の臨床的特徴を的確に把握し、他の原因による血小板減少との鑑別を行い、強く疑われる場合には全てのヘパリンを中止し、抗トロンビン薬投与を行う。同時に 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、clinico-pathologic 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。

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。

謝辞

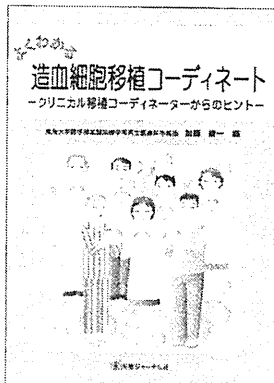
本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業の支援を受けて行った。

文 献

- 1) Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, et al : Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for

- antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* **68** : 95-96, 1992.
- 2) Heparin-Induced Thrombocytopenia (edited by Warkentin TE and Greinacher A. Fourth Edition) . New York : Informa Healthcare ; 2007.
 - 3) Warkentin TE, Cook RJ, Greinacher A, et al : 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.
 - 4) 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 Fcγ₂R II A. *Blood* **98** : 2442-2447, 2001.
 - 5) Warkentin TE, Sheppard JA, Kelton JG, et al : Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **113** : 4963-4969, 2009.
 - 6) Greinacher A, Kohlmann T, Warkentin TE, et al : The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood* **113** : 4970-4976, 2009.
 - 7) 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.
 - 8) Greinacher A, Farner B, Eichler P, 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.
 - 9) Warkentin TE, Kelton JG : Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **344** : 1286-1292, 2001.
 - 10) Warkentin TE, Kelton JG : Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* **135** : 502-506, 2001.
 - 11) Warkentin TE, Makris M, Kelton JG, et al : A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* **121** : 632-636, 2008.
 - 12) Warkentin TE, Greinacher A, Lincoff AM, et al : Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) . *Chest* **133** : 340S-380S, 2008.
 - 13) Pouplard C, May MA, Gruel Y, 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.
 - 14) Lo GK, Juhl D, Greinacher A, et al : 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, Kelton JG, et al : Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **96** : 1703-1708, 2000.
 - 17) 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.
 - 18) Warkentin TE, Sheppard JI, Kelton JG, et al : Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* **6** : 1304-1312, 2008.
 - 19) Kawano H, Miyata S, Minematsu K, et al : Prospective multicenter cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischemic stroke patients. *Br J Haematol* 2011 ; in press.
 - 20) Greinacher A, Eichler P, Luz M, et al : Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembo-

- lic 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.
- 21) Warkentin TE, Elavathil LJ, Kelton JG, et al: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* **127** : 804-812, 1997.
- 22) 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.
- 23) Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, et al: Ultra-large complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **105** : 131-138, 2005.
- 24) 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.
- 25) Matsuo T, Kusano H, Oyama A, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis : an alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* **13** : 182-187, 2007.



よくわかる 造血細胞移植コーディネーター —クリニカル移植コーディネーターからのヒント—

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学教授 加藤 俊一 編

A4判 100頁 定価 2,940円 (本体価格 2,800円+税5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2433-3 C0047

- ◎造血細胞移植医療におけるコーディネーターの種々の業務の中でも、骨髄バンクドナーに比べて権利擁護があいまいな血縁ドナー。その立場を守る“クリニカル移植コーディネーター”の必要性を説く。
- ◎移植決定前から退院後にまで至る、その広範な業務を詳説。
- ◎クリニカル移植コーディネーターを目指す方、血液疾患の治療に携わる医師・看護師・コメディカル必携の1冊!

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (09910-1-33353)
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

VI-5. ヘパリン起因性血小板減少症の治療

◁ Key words ▷ heparin-induced thrombocytopenia, thromboembolism, thrombin inhibitor

Point

- ①ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) が臨床的に強く疑われる患者では、血栓症合併の有無にかかわらず、すべてのヘパリン投与を中止するとともに、抗トロンビン薬で治療を開始する。
- ②HIT と診断された患者では、血小板数が回復するまでは(少なくとも 10 万/ μ L 以上、できれば 15 万/ μ L 以上まで)ワルファリンを投与しない。
- ③ワルファリンは血小板数回復後、抗トロンビン薬と併用しながら、低維持用量から投与を開始し、治療域に達した時点でワルファリン単独療法への切り替えを行う。
- ④HIT が強く疑われる患者には、血栓症合併の有無にかかわらず、低分子量ヘパリンを投与しない。
- ⑤HIT 既往患者において心臓血管手術(特に人工心肺使用手術)を施行する場合には、HIT 抗体が陰性化するまで待機し、その後、未分画ヘパリンを用いて人工心肺(もしくは術中)の抗凝固を行い、手術することが望ましい。

皮膚にも抗凝固薬であるヘパリンが免疫学的機序により逆説的に重篤な血栓塞栓症を引き起こすという病態が、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)という疾患として、近年、急速に解明されつつある(「VI-4. ヘパリン起因性血小板減少症の診断」参照)。HIT では、血小板第 4 因子(PF4)とヘパリンとの複合体に対する抗体(抗 PF4/ヘパリン抗体)の産生が発症の中心的役割を果たす。抗 PF4/ヘパリン抗体の一部に強い血小板活性化能をもつもの(HIT 抗体)があり、この免疫複合体が、血小板、単球、血管内皮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。したがって、HIT 患者に対する治療の重要点は、過剰発現したトロンビン活性

の抑制と、凝固カスケードをコントロールすることによるトロンビン産生の抑制となる¹⁾。

HIT 患者では、適切な治療を行わなければ、30～50% に血栓塞栓症を合併し、死亡率は 10～20% 程度に及ぶとされる。筆者らは HIT 治療薬として欧米諸国で既承認のアルガトロバン(選択的抗トロンビン薬)について、医師主導治験(厚生労働科学研究費補助金 治験推進研究事業)を全国 20 施設で実施した²⁾。その結果などを基に、2008 年 7 月にアルガトロバンがわが国初の HIT 治療薬として薬事承認された。

1) 治療指針

海外では、すでに科学的根拠に基づいた HIT に関する治療指針が提示されている²⁾。また、日

本循環器学会が策定した「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(2009年改訂版)」(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS_2009_hori_h.pdf)でも、HIT が本改訂版から独立した項目として記述されるようになった。抗血栓療法と血栓溶解療法に関するアメリカ胸部医師会(American Collage of Chest Physicians: ACCP)によるエビデンスに基づくガイドライン(第8版)³⁾ならびに日本循環器学会ガイドラインを参考に、わが国の実情にあわせた HIT 治療方針(私案)について詳細を述べる。

上述したように、HIT に対する治療は、HIT 抗体によって過剰に誘導されたトロンビン活性の迅速な抑制ならびに産生抑制が重要となる。まず、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、すべての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、圧ラインの確保などのためのヘパリン加生理食塩液や、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。

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、1日あたり約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いる。したがって、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、できるだけ早急に抗トロンビン薬を開始し、少なくとも血小板数が回復するまで継続することが推奨される³⁾。

また、ヘパリンを中止した後も HIT 抗体が陰性化するまで平均で50~85日程度がかかるため、1ヵ月以内には血栓塞栓症の合併が高率に認められることが指摘されており、血栓塞栓症合併のない血小板減少のみの急性期 HIT 患者であっても血栓塞栓症合併患者と同様に、抗トロンビン薬による抗凝固療法を、少なくとも血小板数が回復するまで継続することが推奨される。

急性期 HIT に対してワル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(プロテインC)の低下をきたすことで、一時的に

逆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。そのため、ワルファリン単独治療は行わない。血小板が回復した時点で、抗トロンビン薬と併用する形で投与を開始し、臨床症状が落ちつき、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が治療域に達した時点でワルファリン単独治療への切り替えを行う。その後、どの程度抗凝固療法を継続する必要があるかどうかについては、明確なエビデンスは存在しないが、ヘパリン投与を行った原因となる基礎疾患を考慮して治療期間を決定する。もしくは、血栓塞栓症を合併した場合は、合併した血栓塞栓症に対する標準的な抗凝固療法に則って考慮する。上述したようにヘパリン中止後1ヵ月間は、血栓塞栓症の高リスク期間となるため、少なくとも1ヵ月間は抗凝固療法を継続する必要があると思われる。筆者らは、抗PF4/ヘパリン抗体を測定しながら陰性化するまでを目処に抗凝固療法を継続している。

低分子量ヘパリンは HIT 抗体とほぼ100%の交差反応性をもつことが指摘されており、その投与により逆に病態を悪化させる可能性がある。ダナバロイドも *in vitro* において20%程度 HIT 抗体との交差反応性があることが指摘されているが、実際 *in vivo* での交差反応性は非常に少ない(5%以下)と推定されている。

2) わが国の患者に上記治療指針を適応する際の問題点

わが国では、HIT 治療薬として薬事承認された薬剤はアルガトロバンのみで、一般的内科治療に対してのみ適応があり、海外で承認されている HIT 患者に対しての経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)や、血液透析の際の抗凝固薬としての保険適用がないことに留意が必要である。今後、これらの治療に対してのアルガトロバンの保険適用が求められる。

アルガトロバンは肝代謝であり、重度肝障害がある患者では、その作用が延長し出血リスクが増加する。このような症例に対して、海外において

HIT 治療薬として既承認で、わが国で off-label で使用できるのはダナバロイドのみである。HIT は患者背景が多様で発症率が低いため、HIT の治療薬として複数の抗凝固薬を比較するプロスペクティブな大規模臨床試験は行われていないことから、どの抗凝固薬を選択するかは、現時点においては、患者背景、当該薬剤の代謝経路や半減期などの薬理作用および薬物動態、治療医の使用経験などに基づいて決定すべきであるとされる³⁾。特に、HIT 治療に用いられている薬剤にはいずれも中和薬はないため、その半減期などを考慮し、慎重に薬剤を選択することが重要である。

a) アルガトロバン

アルガトロバンの投与量に関して、米国の添付文書では $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、肝障害患者では $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ($1/4$ 量) を初期投与量とし、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を指標として投与前値の $1.5 \sim 3.0$ 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、筆者らは、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きたすといった症例を経験した。また、わが国において HIT に関する情報を精力的に提供している HIT 情報センターでは、経験に基づいた開始用量として $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とすることを推奨している。また、アルガトロバンのわが国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・用量の初期投与量も、体重 60 kg 換算で約 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に相当する。これらの情報を基に、わが国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 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (肝機能障害患者などでは $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) に下げることとし、APTT を指標として基準値 (投与前値) の $1.5 \sim 3.0$ 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 を投与前値の $1.5 \sim 2.0$ 倍でコントロールすることが望ましいとした。医師主導治験の結果、これらの開始用量で問題がないことが明らかとなり、わが国では、上記の初期

投与量で薬事承認された。慎重に初期投与量を選択するとともに、APTT を用いて継続的にモニタリングすることが重要である。アルガトロバンからワルファリンへの切り替えの際には、アルガトロバン自体が PT-INR を延長させるため、その効果判定、切り替え時期に注意が必要である。筆者らが医師主導治験を実施した際に用いた切り替えアルゴリズムを図 1 に示す。参考となれば幸いである (このアルゴリズムも海外で用いられているものと異なり、わが国の実情に留意して作成したものである)。

HIT 患者の PCI 実施時のアルガトロバン投与量について、前述した日本循環器学会が策定したガイドラインでは、次のように記載されている。「これまでの経験からわが国での最適投与量は米国での投与量の $1/3$ 程度であると思われる。以下に、現時点での推奨投与量を示す。 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を $3 \sim 5$ 分かけてボース投与後、 $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与開始。投与開始から 10 分程度で、活性化凝固時間 (ACT) を測定し、 $250 \sim 450$ 秒をターゲットとして適宜調節する。術後 4 時間まで $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、あるいは ACT が $250 \sim 450$ 秒となるよう調節した場合はその用量を持続した後に $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減量する。この後は APTT が投与前値の 1.5 倍から 3 倍程度となるよう適宜調節する。HIT 患者では PCI 時にヘパリン加生理食塩液の代わりにアルガトロバン生理食塩液を使用する (アルガトロバン $1 \sim 5 \text{ mg}$ / 生理食塩液 100 mL)。ただし、アルガトロバンは、肝代謝であるため肝機能障害患者では投与量を減じる必要がある」。ただし、この用法、用量については保険未承認であることに留意が必要である。

アルガトロバンは、先天性アンチトロンビン III 欠乏患者ならびにアンチトロンビン III 低下を伴う患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) に対して薬事承認されており、HIT 患者の血液透析においても、薬事承認はないものの、同様の投与量で対応できるものと考えている。

b) ダナバロイド

ダナバロイドは、低分子量のグリコサミノグリカンであり、抗 Xa 活性と抗トロンビン活性の比

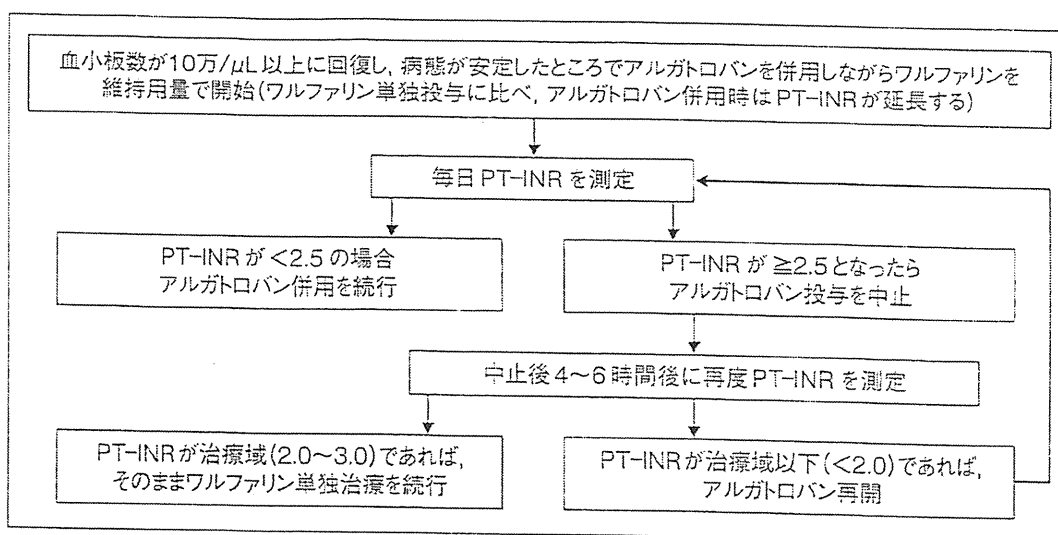


図1 HIT患者におけるアルガトロバンからワルファリン療法への移行方法

注)上記は、移行時のアルガトロバン投与量が $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の場合の移行方法である。 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えている場合は、併用療法で PT-INR が 3.0 に達した時点でアルガトロバンの投与量を $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで減量し、その 4~6 時間後に PT-INR 値を測定する。2.5 以上であれば上記の方法に従う。もし、2.5 以下の場合は、アルガトロバンの投与量を元に戻し、ワルファリンを増量する。翌日再度上記 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超える場合の移行方法に従う。

は 22 とされ、より選択的に Xa を阻害する。わが国では播種性血管内血液凝固症(DIC)に適応がある。DIC に対しては、「通常、成人にはダナパロイドナトリウムとして 1 回 1,250 抗第 Xa 因子活性単位を 12 時間ごとに静脈内注射する(1 日量 2,500 抗第 Xa 因子活性単位)。なお、症状に応じ適宜減量する」とされているが、HIT に対する投与量については、わが国において確立されていない。また、ダナパロイドのわが国での添付文書では、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、中和薬が存在しないため、出血に十分配慮する必要がある。

3) HIT 既往患者へのヘパリン再投与

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、HIT 抗体は測定方法に依存するものの、平均で 50~85 日程度で陰性化する一過性の抗体である。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との報告

が増加している。実際、HIT 既往患者で、抗 PF4/ヘパリン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/ヘパリン抗体の産生を抑制できたとの報告⁴⁾がある。現時点でこれら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。わが国において、HIT 既往患者で、心臓血管手術(特に人工心肺使用手術)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薬を投与する方法が、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/ヘパリン抗体が陰性化した後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もなされており、今後 HIT 既往患者に対する治療法の確立も重要となる。