

ヘパリン起因性血小板減少症の 診断と治療

—基礎から臨床へ—

神戸学院大学・神戸総合医療専門学校
和中敬子

✚ **ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)とは？**

ヘパリンの副作用

✚ **HITの発症頻度は？**

ヘパリン投与患者の0.1～5%

✚ **HITの発症原因は？**

抗PF4/ヘパリン抗体(HIT抗体)の産生

✚ **HITの臨床症状は？**

血小板減少 and/or 動静脈血栓

✚ HITの診断は？

臨床的診断

4項目スコアリングシステム(4Ts)

- ①血小板減少の程度、②血小板減少出現までの時間、
- ③血栓症合併の有無、④他の原因の有無

血清学的診断

HIT抗体の検出

免疫学的測定法、機能的測定法

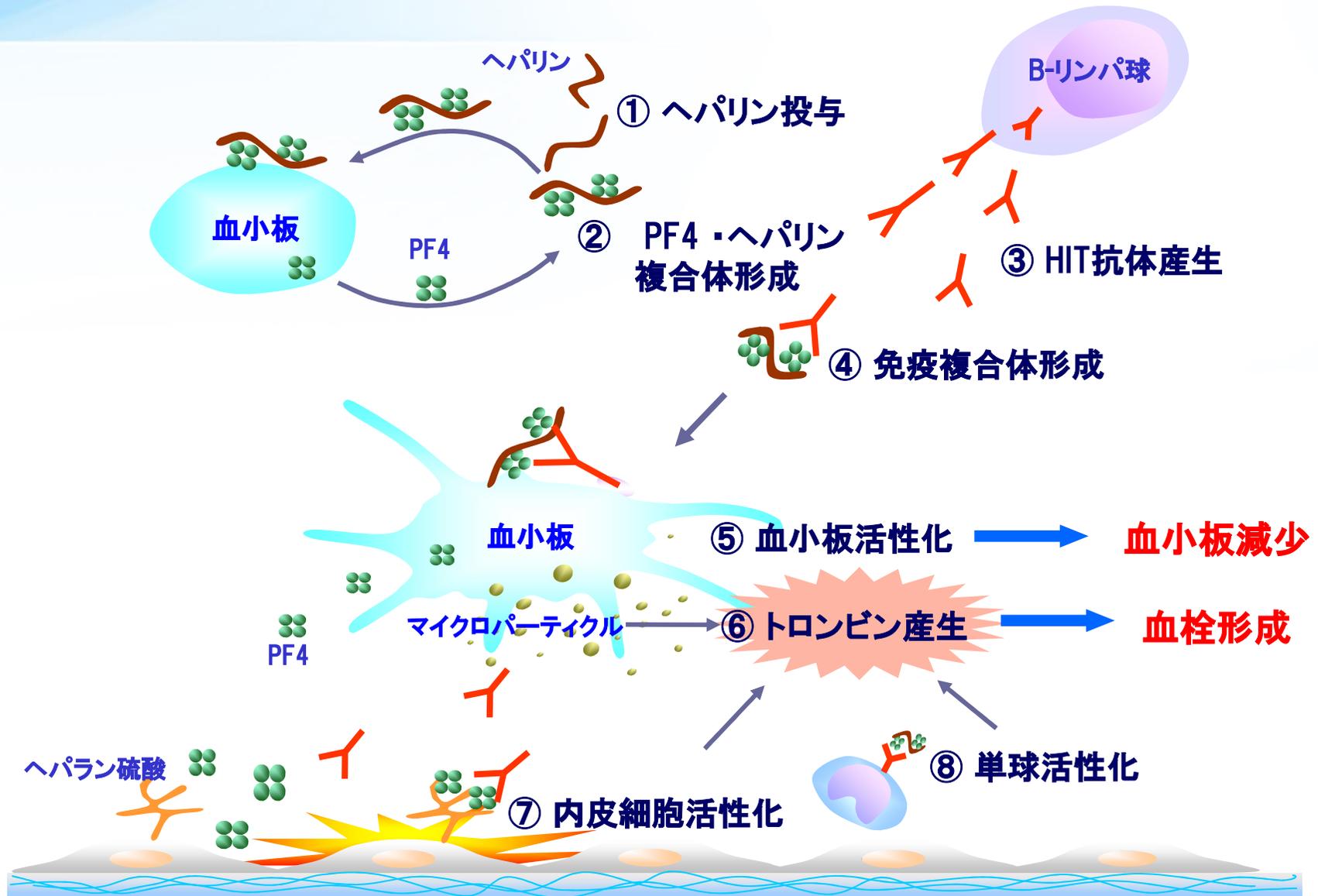
✚ HITの治療は？

ヘパリンの中止と代替抗凝固薬(アルガトロバン)での治療

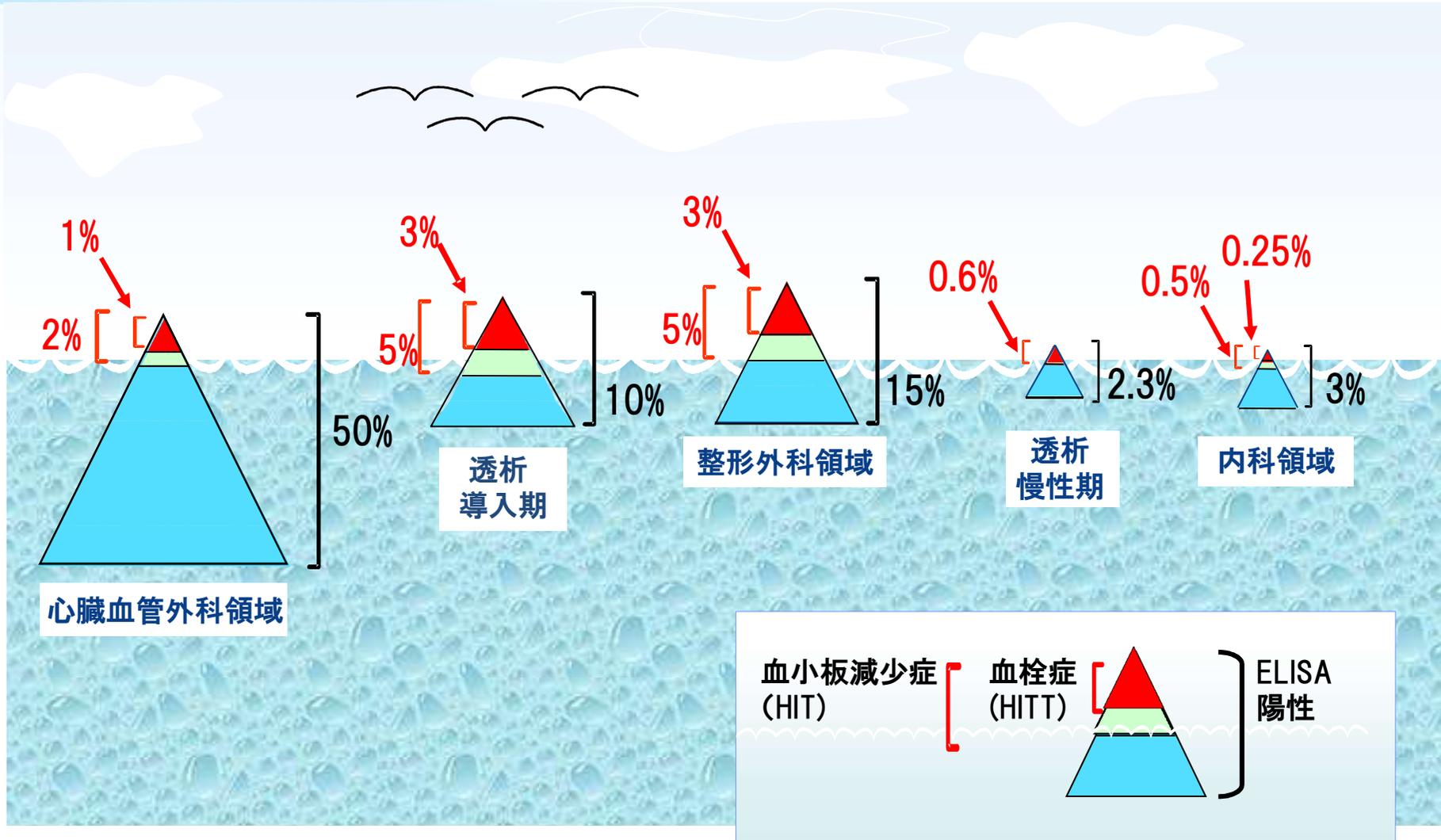
HITの分類

| | I 型 | II 型 |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 発 症 | ヘパリン投与2～3日後 | ヘパリン投与5～14日後 |
| 機 序 | 非免疫的機序 | ヘパリン依存性抗体の出現 (主にヘパリン・PF4複合体抗体) |
| 血小板数 | 10～20%の減少 | 30～50%の減少 |
| 合併症 | 無 | 動静脈血栓(心、脳、下肢、肺) |
| 頻 度 | 約10% | 0.1～5% |
| 経 過 | ヘパリンの継続可、自然に回復 | ヘパリンの中止で回復 |
| 治 療 | 原則として不要 | 代替薬による抗凝固療法の継続 |

HIT発症のメカニズム



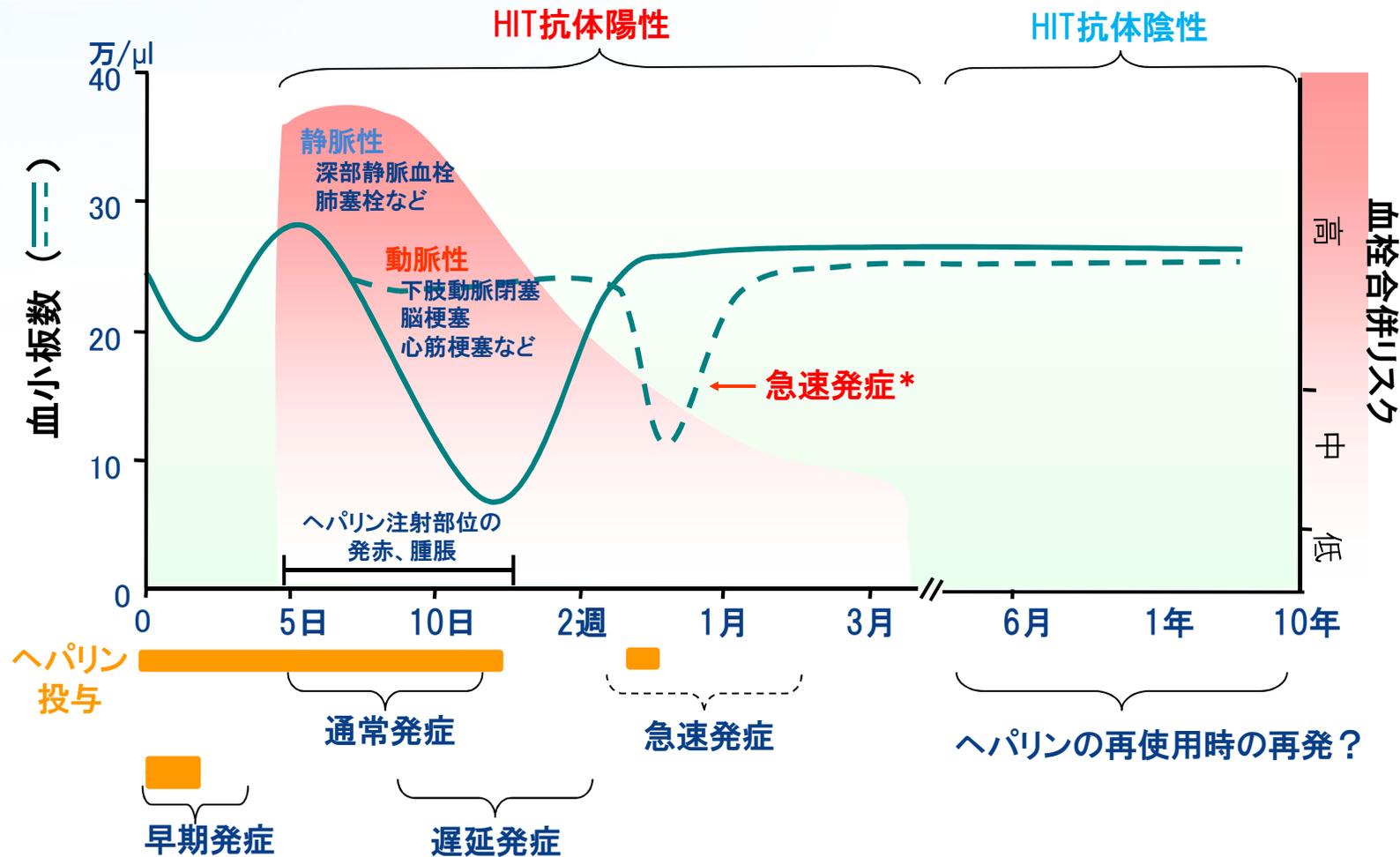
HIT 発症頻度



HITの発症様式による分類

| | 直近(100日以内)のヘパリン投与歴 | 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% | 無 | ヘパリン投与開始後5～14日後 | 徐々に減少することが多い | 陽性 | 無～有 (30～50%に合併) |
| 急速発症型 (Rapid-onset) 約30% | 有 | ヘパリン投与後数分～24時間以内 | 急激な減少 | 陽性 | 有 全身性反(悪寒、呼吸困難、発熱等)を伴うことがある |
| 遅延発症型 (Delayed-onset) 稀 | 有 | ヘパリン中止後1ヶ月以内 | ヘパリン投与中止後に減少 | 陽性 | 有 (ヘパリン中止後の血栓発症) |
| 早期発症型 (Early-onset) 非常に稀 | 無 | ヘパリン投与後数分～24時間以内 | 急激な減少 | 陽性 (ヘパリン使用前より) | 有 (PCI治療中などに血栓) |

HITの発症様式



*ヘパリン静注後の全身性反応: 戦慄、発熱、高血圧、呼吸困難、胸痛、悪心、嘔吐等

HITの診断

臨床的診断

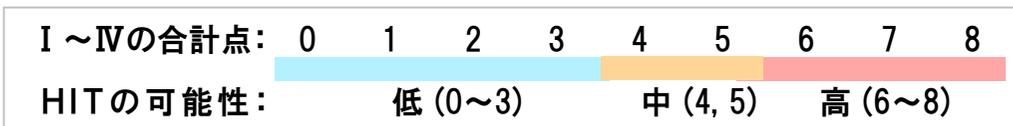
血小板数の減少
血栓症の合併

血清学的診断

HIT抗体の検出

4TsによるHITの臨床診断

| | 2点 | 1点 | 0点 |
|---------------------------|--|---|-------------------------------------|
| I 血小板減少 | >50%の低下、 (最低値 2万/ μ l以上、3日以内の手術歴なし) | 30%~50%の低下または最低値 1~1.9万/ μ l >50%の低下(3日以内の手術歴あり) | <30%の低下 最低値 1万/ μ l未満 |
| II ヘパリン使用開始後血小板減少の出現までの日数 | 5~10日、またはヘパリン使用歴(30日以内)があり1日以内に血小板減少 | 10日以後あるいは時期不明、またはヘパリン使用歴(31~100日)があり1日以内に血小板減少 | ヘパリン投与歴(100日以内)がなく、ヘパリン投与4日以内の血小板減少 |
| III 血栓、HITの皮膚症状 | 血栓の新生、皮膚壊死、静注後の急性全身反応、副腎出血 | 血栓の進行か再発、紅斑様の皮膚症状、血栓の疑いが濃厚 | 無 |
| IV 血小板減少の原因 | 他の原因なし | 他の原因の可能性あり | 他の原因あり |



HITの血清学的診断

—HIT抗体の検出—

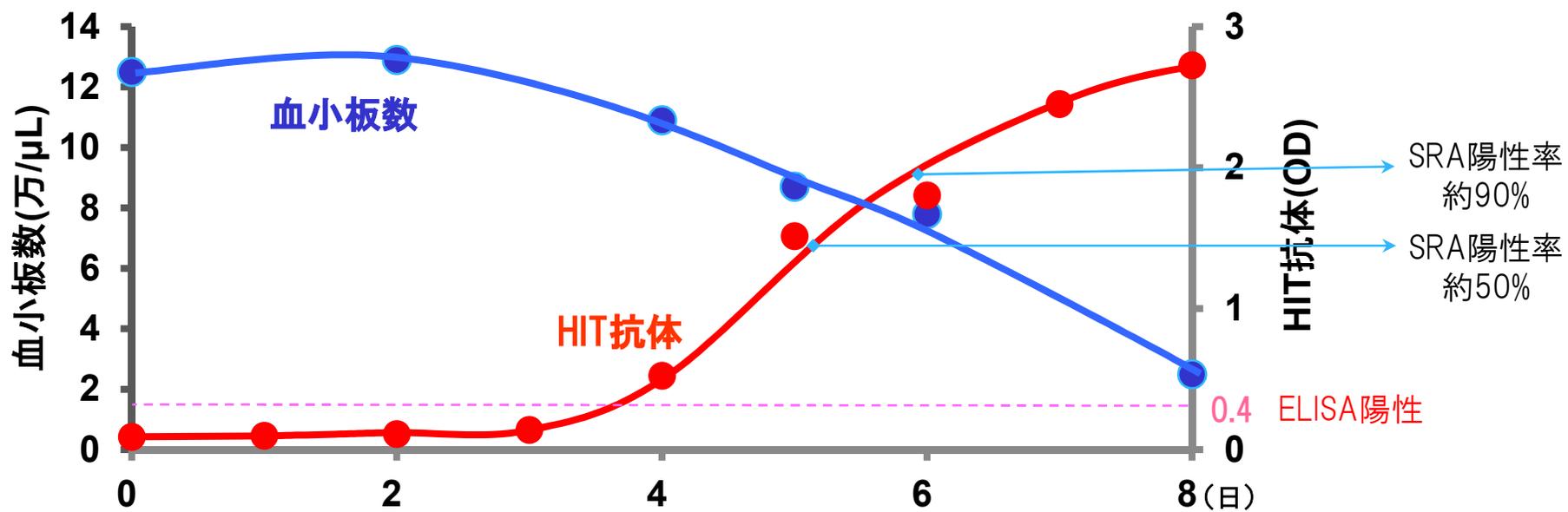
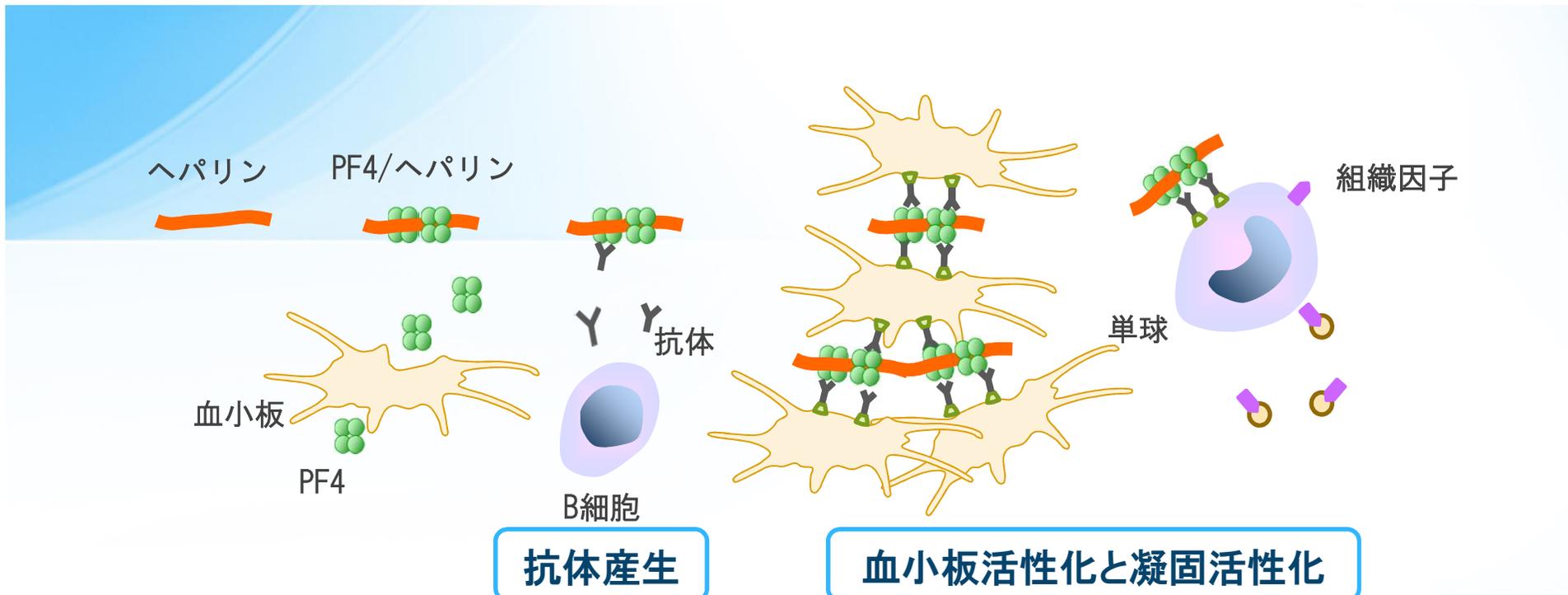
免疫学的測定法

- 酵素免疫測定法(ELISA)
- 化学発光免疫測定法
- ラテックス免疫比濁法

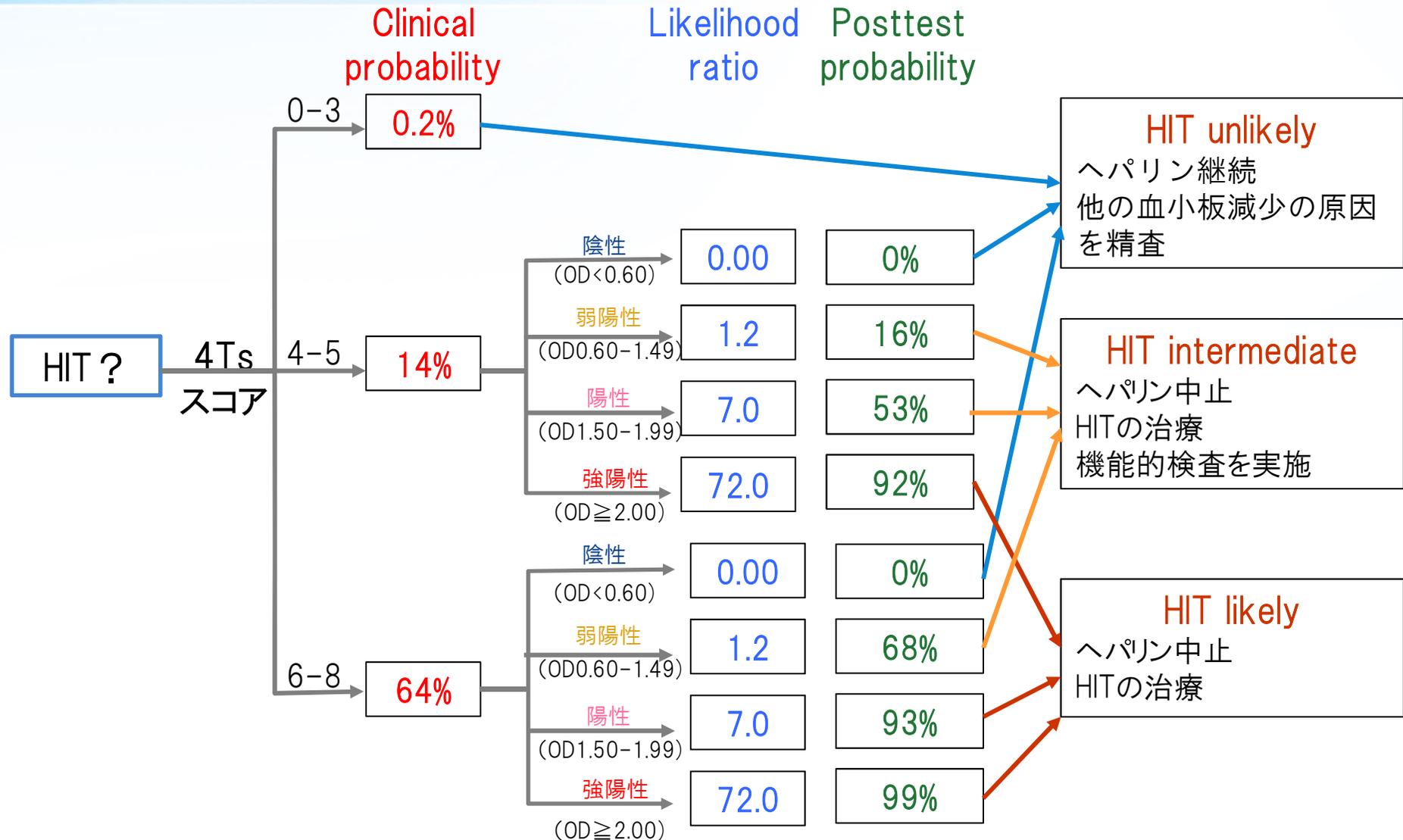
保険適用

機能的測定法

- ^{14}C -セロトニン放出試験
- 血小板凝集試験
- マイクロパーティクル法



ベイズ理論によるアルゴリズム



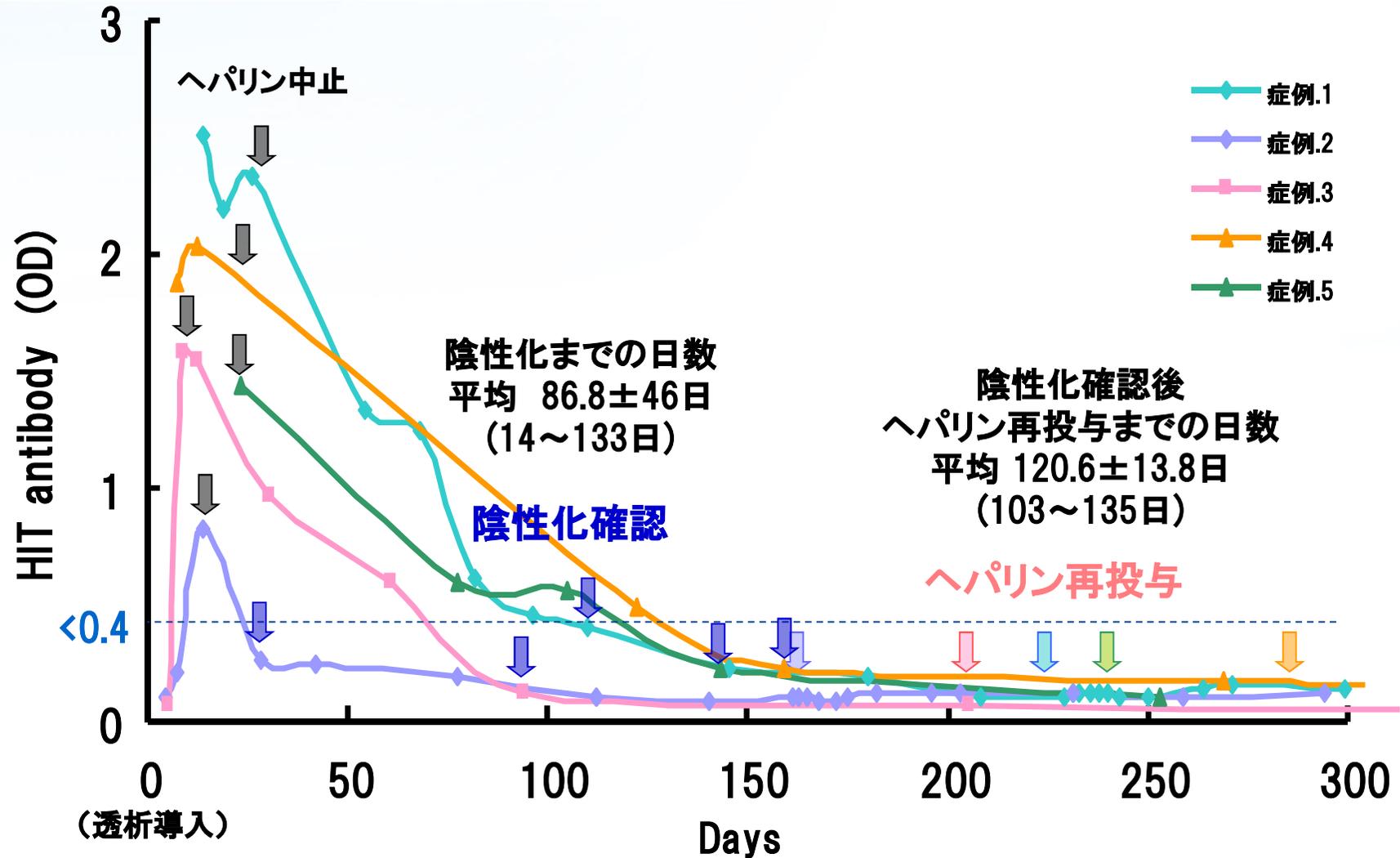
免疫学的測定法での比較

| | | 陰性 | 弱陽性 | 陽性 | 強陽性 |
|------------|--------------------------------|------|----------|-----------|-------|
| ELISA | PF4-Enhanced (OD) | <0.4 | 0.4-<1.4 | 1.4-<2.0 | ≥2.0 |
| 化学発光免疫測定法 | HemosIL Acuster HIT-Ab (U/ml) | <1.0 | 1.0-<4.1 | 4.1-<17.9 | ≥17.9 |
| | HemosIL Acuster HIT-IgG (U/ml) | <1.0 | 1.0-<2.4 | 2.4-<17.1 | ≥17.1 |
| ラテックス免疫比濁法 | HemosIL HIT-Ab (U/ml) | <1.0 | 1.0-<2.4 | 2.4-<6.4 | ≥6.4 |

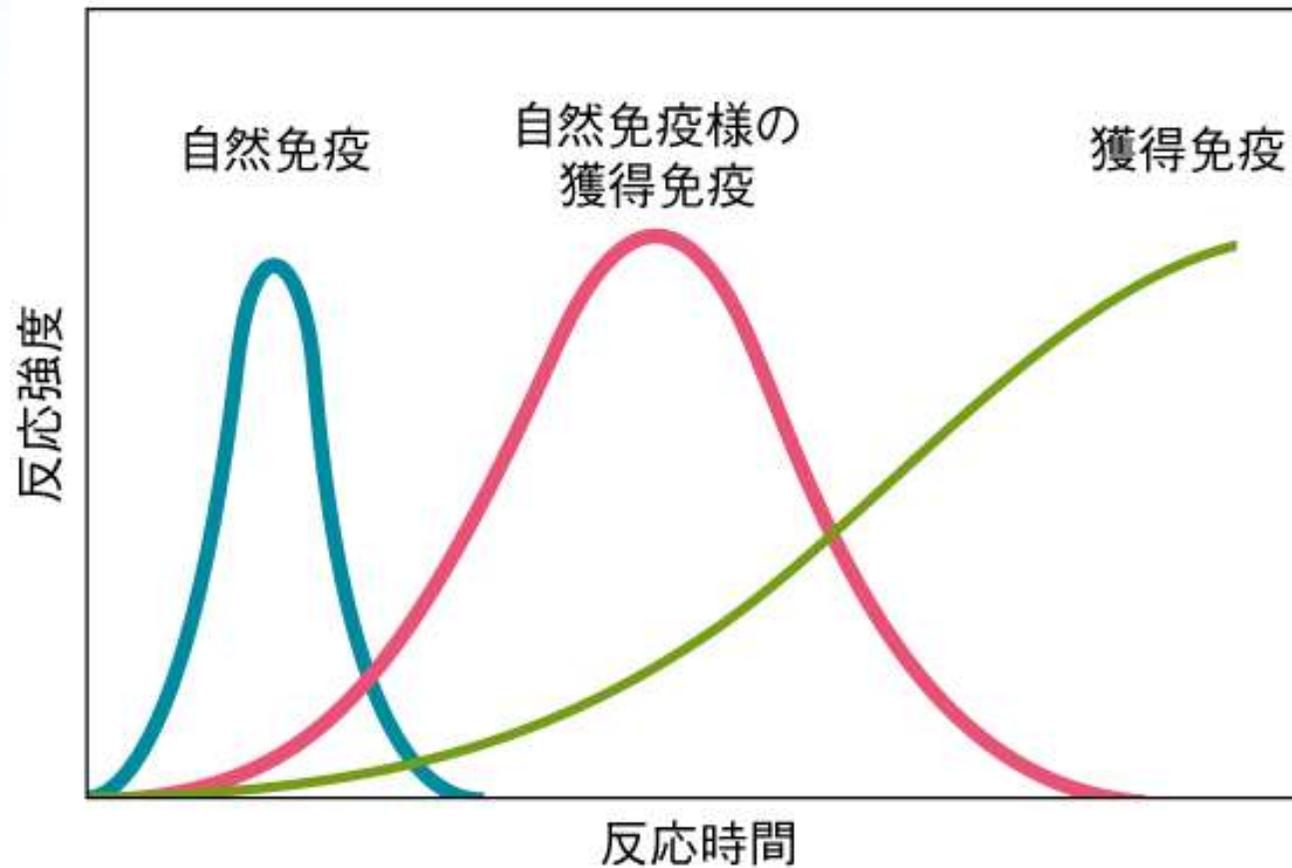
HIT抗体の特徴

- ヘパリン投与**4～5日目**から抗体が産生され始め、初回投与でもあってもいきなり**IgGやIgA**が産生される。
- ヘパリンを再投与しても**免疫応答が増強されない**(免疫記憶が形成されない)
- **一過性の抗体**である(抗体は100日程度で消失する)

ヘパリン再投与とHIT抗体の推移



自然免疫様の獲得免疫



HITの治療

- **ヘパリンの中止**
(低分子ヘパリン、ヘパリンコーティングカテーテル、ヘパリンロックを含む)
- **抗トロンビン剤：アルガトロバンの使用**
(抗トロンビン薬の使用により、産生されたトロンビンを処理し、HITの合併している血栓の治療と新たな血栓の発生を予防)

HITに対するアルガトロバンの用量

| | 用量 |
|---------|--|
| 抗凝固療法 | 0.7 μ g/kg/minで投与開始 (肝機能障害者などでは、0.2 μ g/kg/min) APTTが1.5~3.0倍(100秒以下)になるように用量調整 (出血リスクのある患者ではAPTTが1.5~2.0倍) |
| PCI施行時 | 0.1mg/kgをivボース後、6 μ g/kg/min から投与開始 APTTが2.0~2.5倍になるように用量調整 術後：0.7 μ g/kg/minとし、APTTが1.5~2.0倍に用量調整 |
| 血液透析施行時 | 透析開始時：10mgを回路内投与 透析開始後：25mg/h (7mg/kg/min)より投与開始 凝固時間等を指標に用量調整(5~40mg/h) |

透析HIT

- ❖ 透析導入期に集中している（維持期は稀）
- ❖ 回路内凝血がしばしば認められる
- ❖ ヘパリン再投与は可能であるが、HITを再発する場合があります、今後のエビデンスの集積が必要である。

透析HIT患者の回路内凝血

ヘパリン使用



初回 1000U
持続 700U/h

低分子ヘパリン使用



初回 1500U
(透析1時間中断)

アルガトロバン使用



初回 10mg
持続 20mg/h

提供 坂井瑠実クリニック

回路内凝血の4Tsスコア

| | 2点 | 1点 | 0点 |
|----------|-----------------|----------------|------------------------------|
| I 血小板減少 | — | — | <30%の低下 最低値 1万/ μ l未満 |
| II 出現の時期 | ヘパリン投与 5~14日 | ヘパリン投与 >14日 | ヘパリン投与 <4日 |
| III 血栓 | — | 回路内凝血 | — |
| IV 他の原因 | — | 可能性あり | — |

Warkentin TE, J Clin Monit Coupus 29, 7-9, 2015 改変

血小板減少が認められなくても、回路内凝血がヘパリン投与後5~14日の間に起き、他に明らかな原因がない場合（4Ts：4点）はHITを疑う

アルガトロバンとメシル酸ナファモスタット

| | アルガトロバン | メシル酸ナファモスタット |
|---------|---------------|----------------|
| 商品名 | ノバスタン、スロンノン、他 | フサン、他 |
| 性状 | 合成アルギニン誘導体 | 合成グアニジノ安息香酸誘導体 |
| 分子量 | 526.65 | 539.58 |
| 半減期 | 39-51分 | 約8分 |
| 作用 | トロンビン阻害作用 | 非選択的酵素阻害作用 |
| 代謝 | 肝 | 肝、血液 |
| HITへの適応 | | |
| 海外 | 承認(北米、ヨーロッパ) | 未承認 |
| 国内 | 承認 | 未承認 |

HITの診断と治療

ヘパリン投与後5日目以降

- 血小板数の減少（ヘパリン投与前に比べて30%以上減少）
- 血栓の発生（動静脈血栓塞栓症、回路内凝血など）
- 他に血小板を減少させる原因がない

ヘパリン中止

抗トロンビン薬：
アルガトロバンの使用

HIT抗体検査
・機能的測定法
・免疫学的測定法

陽性

陰性

アルガトロバン継続

血小板減少の原因チェック

ヘパリン継続

ヘパリン再投与のメリットとデメリット

メリット

医療現場での煩雑さの軽減
医療費の削減
病院の選択肢が広がる

デメリット

HITの再発