【日本血栓止血学会サイト　お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

・診療ガイドライン

・研修医のお役立ち論文コンテンツ

・用語集

本編は次ページより掲載しております。

血栓止血誌 2018; 29(3): 288-293

ヘパリン起因性血小板減少症

前田琢磨*，宮田茂樹

Heparin-induced thrombocytopenia

Takuma MAEDA, Shigeki MIYATA

要約：血小板第4因子(PF4)と陰性荷電に富むヘパリンによる複合体に対する抗体が，ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を引き起こす．細菌表面は陰性荷電に富むが，これがPF4と複合体を形成することで，Marginal zone B cellによるinnate immune responseを活性化させ，HIT抗体に類似したIgG抗体を誘導することがわかっている．HITはこのinnate immune responseの誤誘導された結果によって発症する．よって，ほぼすべての患者で，細菌感染(歯周病など)，組織損傷などを通じて，抗PF4/ヘパリン抗体を産生するB cellが誘導されている．したがって，ヘパリン投与に伴い誘導される抗PF4/ヘパリン抗体産生は，二次応答として起こることとなる．これが，HITがヘパリン投与開始後5～14日に好発する理由である．HITの診断は臨床的診断と血清学的診断を組み合わせて行い，治療はヘパリンの中止のみではなく，速やかな代替抗凝固療法が必須である．

Key words: heparin, anticoagulant, thrombosis

はじめに

ヘパリンは，現時点で最も汎用される優れた注射用抗凝固薬である．

その優れた“抗”凝固薬ヘパリンが，特異な免疫応答を引き起こし“向”凝固薬として作用して，血栓塞栓症を高率に発症する病態，すなわち「ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)」を惹起し得ることが明らかになり，病態の解明が急速に進んでいる[1]．適切な治療を行わなければ発症患者の約50％が血栓塞栓症を合併し，死亡率は5～10％程度に及ぶ[2]．

*責任者連絡先：
国立循環器病研究センター臨床検査部輸血管理室
〒565-8565　大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel: 06-6833-5012，Fax: 06-6872-8175
E-mail: takuma@ncvc.go.jp

1. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)発症メカニズム

血小板が活性化された状態にあると，α顆粒から陽性荷電に富んだ血小板第4因子(platelet factor 4: PF4)が放出される．その状態でヘパリン投与を受けると，陰性荷電に富むヘパリンはPF4への親和性が強いため，血小板表面で多重合体を形成する．ヘパリンとPF4が分子量論的に適度な濃度比で存在する場合にPF4に構造変化が起こり，新たな抗原性(neoantigen)を提示し，PF4とヘパリンの複合体に対する抗体(抗PF4/ヘパリン抗体)の産生を招く[1](**図1**)．

抗PF4/ヘパリンIgG抗体の一部が強い血小板活性化能を持ち(HIT抗体)[2]，血小板表面で多重合体を形成した免疫複合体が，血小板FcγRIIaを架橋し活性化を引き起こす[3]．活性化血小板からprocoagulant活性の高いmicroparticle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，単球

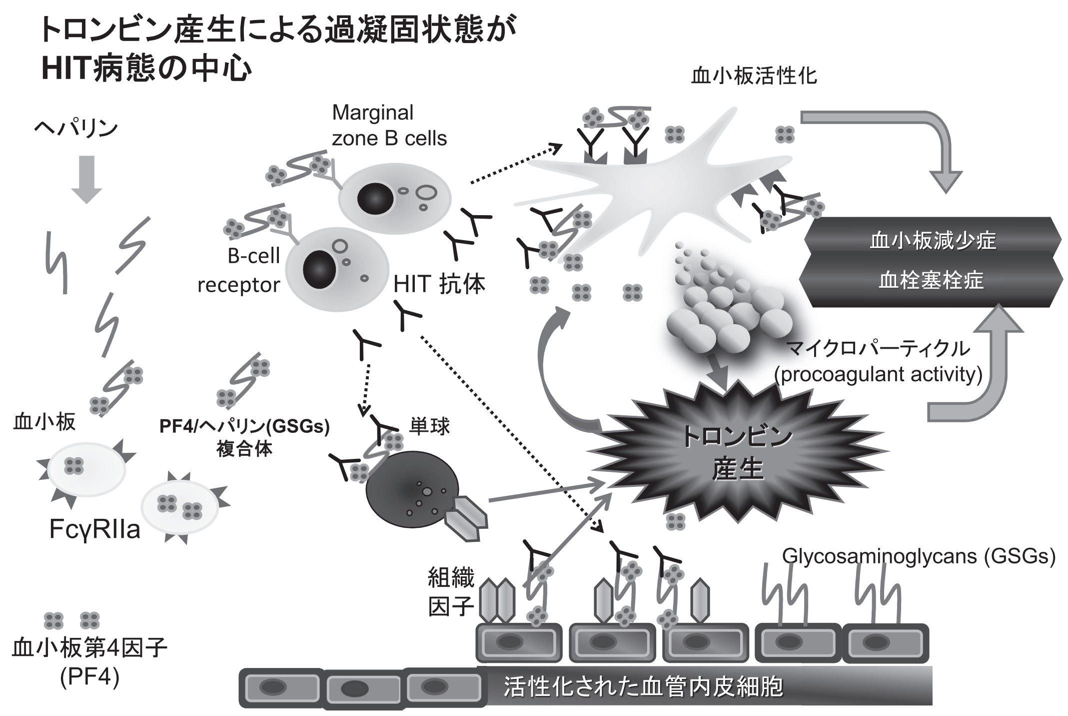

図 1　ヘパリン起因性血小板減少症の発症機序

や血管内皮細胞の活性化により，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，血管内血小板凝集による血小板減少とともに，血栓塞栓症を誘発する[1)].

2. HIT に関連した動静脈血栓症

HIT では，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（四肢動脈血栓症，脳梗塞，心筋梗塞など）の発症より多い[4)]. 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．また，HIT 患者の約 25％では，血小板減少より先に血栓症を発症したとの報告もあり[4)]，HIT の診断上，注意が必要である.

3. HIT の病態と HIT 抗体誘導に関する免疫応答の特異性

HIT 抗体誘導に関する免疫応答には，通常の外部抗原刺激に対する獲得免疫（adaptive immune response）に合致しない特異性があり[5)]，HIT の診断，治療における判断を難解にしている.

近年，陽性荷電に富む PF4 が，陰性荷電に富む細菌表面に結合することで，pattern（repetitive rigid form）認識を引き起こし，Marginal zone B cell による innate immune response を活性化させ，HIT 抗体に類似した IgG 抗体を誘導し得るとの報告がなされた[6)]．誘導された IgG は，PF4 に覆われた細菌をオプソニン化することで，白血球による貪食を誘導する．HIT は，この innate immune response の誤誘導された結果によって発症する[6)]．すなわち，血小板表面で，PF4 が，陰性荷電に富むヘパリンに結合することで，同様の pattern 認識を引き起こし，T-cell 非依存性の Marginal zone B cell による innate immune response を活性化させ，HIT 抗体を誘導する.

よって，ほぼすべての患者，もしくは健常人において，ヘパリン投与の既往がなくても，細菌感染（歯周病など），組織損傷などを通じて，抗 PF4/ヘパリン抗体を産生する B cell が誘導されているが，immune tolerance の状態にある[7)]．ヘパリン投与，それに伴う PF4/ヘパリン複合体による刺激が誘導する抗 PF4/ヘパリン抗体産生は，たとえヘパリン初回投与患者であってもいわゆる二次応答として起こることとなり，IgM，IgA，IgG がほぼ同時に，早期から（4 日

目以降に）産生される．したがって，IgG のみが病因となるにもかかわらず，ヘパリン投与歴に関係なく，HIT はヘパリン投与開始後 5〜14 日に好発する．また，HIT 抗体誘導は，炎症，組織損傷などの additional danger signal によって増強する（患者側のリスク因子も HIT の発症に関与）．

T cell 非依存性の innate immune response であり，強い memory B-cell による anamnestic response を欠く[8] ため，必ず，HIT IgG 抗体はヘパリン再投与後においても 4 日目以降に産生され，その後は比較的短時間（平均約 3 カ月）で消失し，HIT 抗体が陰性化した後は，ヘパリン再投与が可能となる．

これら最近の知見により，HIT 抗体に関する免疫応答の特異性が以下のように理解できる．

（1）抗 PF4/ヘパリン抗体産生は，たとえヘパリン初回投与患者であってもいわゆる二次応答として起こることとなり，IgM，IgA，IgG がほぼ同時に，早期から（4 日目以降に）産生される．したがって，IgG のみが病因となるにもかかわらず，ヘパリン投与歴に関係なく，HIT はヘパリン投与開始後 5〜14 日に好発する．

（2）抗 PF4/ヘパリン抗体産生において，anamnestic response を欠くため，必ず，HIT IgG 抗体はヘパリン再投与後においても 4 日目以降に産生され，その後は比較的短時間（平均約 3 カ月）で消失し，HIT 抗体が陰性化した後は，ヘパリン再投与が可能となる．

実際，これら免疫応答の特異性を考慮し，米国における最新の HIT 治療ガイドラインでは，「HIT 既往患者において，後述する機能測定法が陰性であれば，免疫測定法で弱陽性であっても，人工心肺使用手術中などの短期間のヘパリン再投与は許容される」と記載されている[9]．

4. HIT の臨床経過

上述したように，ヘパリンの初回投与，投与既往のある患者，いずれにおいても，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 4 日かかるため[3]，HIT は，ヘパリン投与開始後 5 日から 14 日の間に好発する（通常発症型：typical-onset）．

直近（少なくとも 100 日以内）のヘパリン投与により HIT 抗体を既に保持している患者に，ヘパリン再投与を行った場合，数分から 24 時間以内に急速発症型（rapid-onset）HIT を発症し得る[10]．

強い HIT 抗体が存在す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[2]．強い HIT 抗体は，血小板表面に存在する chondroitin sulfate に結合した PF4 の微細な構造変化を認識し，ヘパリンの存在なしに血小板を活性化し得ることが示された[11]．よって，ヘパリン非依存性に血小板を活性化し得るような強い HIT 抗体を保持する患者において，ヘパリン中止後，しばらくしてから（3 週間後くらいまでに）発症する，もしくは数週間症状が遷延する遅延発症型（delayed-onset）が存在する[12]．この場合，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い[12]．

5. HIT の診断

1）臨床的診断

現在，スコアリングを用いた臨床診断が普及しており，上述した HIT の免疫応答の特異性をうまく取り込んだ，最も多用されている 4T's スコアリングシステム[13] 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．

2）血清学的診断

血清学的診断には，患者血漿中にある抗 PF4 ヘパリン抗体量を測定する免疫測定法（antigen immunoassay）が広く普及しており，血小板第 4 因子－ヘパリン（もしくは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（ELISA など），ラテックス凝集法，化学発光免疫測定法（後 2 法は，2012 年に本邦において，保険収載された）などが存在する．しかしながら免疫学的測定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[2]．この一因として，臨床的に意義がないとされる IgM，IgA を IgG

表 1　4T's スコアリングシステムによる HIT 臨床診断(詳細は文献 13 を参照)

1. Thrombocytopenia(急性血小板減少症)　該当 1 つ選ぶ
2 点：◯ 50％を超える血小板減少かつ最低値 2 万/μL 以上かつ過去 3 日以内に手術歴なし
1 点：◯ 50％を超える血小板減少があるが，3 日以内の手術歴あり　◯ 2 点および 0 点のクライテリアに合致しない血小板減少(例；30～50％の血小板減少，最低値 1 万～1.9 万/μL)
0 点：◯ 30％未満の血小板減少，最低値が 1 万/μL を切る血小板減少

2. Timing of platelet count fall or thrombosis(血小板減少，血栓症の発症時期：ヘパリン投与開始日を 0 日とする)　該当 1 つ選ぶ
2 点：◯ヘパリン開始後 5～10 日目の血小板減少　◯過去 5～30 日以内にヘパリンの投与歴があって今回のヘパリン開始 1 日以内の血小板減少
1 点：◯ヘパリン開始後 5～10 日目の不明確な発症(例えば血小板測定がされていないための不明確さ)
◯過去 31～100 日以内にヘパリンの投与歴があり，今回のヘパリン開始 1 日以内の血小板減少
◯ヘパリン開始後 10 日目以降の血小板減少
0 点：◯過去 100 日以内にヘパリン投与歴がなく，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 clinical sequelae(血栓症や皮膚障害，副腎出血などの続発症)　該当 1 つ選ぶ
2 点：◯新たな血栓症の発症(動脈性もしくは静脈性)　◯注射部の皮膚壊死　◯未分画ヘパリンや低分子ヘパリン静注もしくは皮下注時のアナフィラキシー様反応　◯副腎出血
1 点：◯抗凝固療法を受けている最中の静脈血栓症の再発　◯血栓症疑いで画像診断待ちの状況
◯ヘパリン注射部位の発赤
0 点：◯血栓症疑いなし

4. oTher cause for thorombocytopenia(血小板減少症のほかの原因)　該当 1 つ選ぶ
2 点：◯明らかな血小板減少の原因がほかに存在しない
1 点：以下の原因により HIT 以外の疑わしい血小板減少の原因がある可能性があること
◯起因菌の証明されていない敗血症　◯人工呼吸開始に関連した血小板減少症　◯その他の原因
0 点：以下の原因により血小板減少が大変疑わしいこと
◯ 72 時間以内の手術　◯細菌や真菌が起因菌として証明された状態　◯ 20 日以内の化学療法もしくは放射線治療　◯ HIT でない原因による DIC　◯輸血後紫斑病　◯血栓性血小板減少性紫斑病　◯血小板 2 万/μL 以下で，薬剤起因性血小板減少症をおこし得る薬剤[1]を投与していること
◯低分子ヘパリン注射部の壊死性でない病変(遅延型過敏症と思われる)　◯その他の原因

Pretest probability score：HIT である確率
4 項目の合計が 6～8 点：高い　4～5 点：中間　0～3 点：低い

とともに測定してしまうことが挙げられる[14]．また，抗 PF4/ヘパリン IgG であっても，その一部のみが，血小板を活性化させる能力を有することによる[2]．よって，免疫測定法は，特異度が低く，偽陽性が多いので，容易に過剰診断につながり，その判定には注意が必要である．一方，免疫測定法は感度が高いため，陰性であれば，ほぼ(95～99％程度)HIT を否定してもよい[14]．

抗 PF4/ヘパリン抗体が生理的意味を持つかどうか，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機能的測定法(functional assay)として，洗浄血小板を用いた Serotonin Release Assay 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，これら機能的測定法が陽性(とくに強陽性)であれば HIT 診断につながる[2]．しかしながら，現在，高い QC のもとに機能的測定法を実施可能な施設は非常に限られている．われわれは，HIT 抗体に感受性の高いドナーから作成した洗浄血小板を，残存 thrombin や補体を不活化した患者血清とさまざまなヘパリン濃度下で混合し，患者血清に含有される HIT 抗体により産生される血小板由来 microparticle をフローサイトメトリーで定量化する方法で機能的測定を実施している[2, 10]．われわれが確立した機能的測定法は，HIT 診断に対して，ほぼ 100％の感度，98％の特異度を示し，HIT 診断に有用であること，また，このアッセイで検出される HIT 抗体の血小板活性化能の強さは，HIT 関連血栓塞栓症発症のリスク因子となることを明らかにし，報告した[2]．

6. HIT の治療

HIT の過小診断，治療の遅延は，予期せぬ血栓塞栓症を招く．一方，過剰診断は，過剰治療による血栓症発症（ヘパリン中止による）や出血（抗トロンビン剤投与による）のリスクとなるとともに，HIT 発症（既往）患者で人工心肺管理が必要となった場合の，抗凝固療法の選択の誤り（ヘパリンを使用できないという誤解）につながり，患者予後を損なう．よって，適切な診断が HIT の最適治療の第一歩となる．

HIT の治療として，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[9]．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，できるだけ早急に選択的抗トロンビン剤である argatroban や lepirudin，bivalirudin，Xa 阻害薬である danaparoid sodium や fondaparinux 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ている[9]（注：本邦において，HIT に対して保険適応があるのは，現時点で argatroban のみ）．

これら標準治療に反応しないような重度の HIT に対しては，症例報告レベルではあるものの，免疫グロブリン大量療法（1 g/kg/day を 2 日間）の有効性が示されている[16]．また近年，新規経口抗凝固薬による HIT 治療に対する有効性と安全性に関する報告も増しており[17]，これらも有力な HIT 治療の選択肢となり得る．

7. おわりに

われわれは，HIT 診断に感度，とくに特異度に優れる洗浄血小板を用いた機能的測定法（functional assay）を確立し[2, 10]，HIT 抗体の測定ならびに HIT の診断，治療の全国規模のコンサルテーション依頼への対応を行っている．また，HIT 疑い症例のデータベース化を行うために，国立循環器病研究センター倫理委員会などの承認のもと，全国登録調査（HIT レジストリー）を実施しており[2, 10]，現在，本邦の現状に即した HIT 診断基準，治療指針策定を目指して，作業を進めている．

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，循環器病研究開発費ならびに武田財団助成金の支援を受けて行った．

著者の利益相反（COI）の開示：
宮田茂樹：受託研究費（田辺三菱製薬，第一三共），研究費（田辺三菱製薬，第一三共）
その他の著者の利益相反（COI）の開示：
本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

1）Greinacher A: Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med **373**: 252–261, 2015.
2）Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S: Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. Thromb Haemost **117**: 127–138, 2017.
3）Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG: Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. Blood **113**: 4963–4969, 2009.
4）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.
5）Bito S, Miyata S, Migita K, Nakamura M, Shinohara K, Sato T, Tonai T, Shimizu M, Shibata Y, Kishi K, Kubota C, Nakahara S, Mori T, Ikeda K, Ota S, Minamizaki T, Yamada S, Shiota N, Kamei M, Motokawa S: Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. Blood **127**: 1036–1043, 2016.
6）Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Fürll B, Ittermann

T, Maier S, Hammerschmidt S, Bröker BM, Greinacher A: Platelet factor 4 binds to bacteria, [corrected] inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. Blood **117**: 1370–1378, 2011.

7）Zheng Y, Wang AW, Yu M, Padmanabhan A, Tourdot BE, Newman DK, White GC, Aster RH, Wen R, Wang D: B-cell tolerance regulates production of antibodies causing heparin-induced thrombocytopenia. Blood **123**: 931–934, 2014.

8）Selleng K, Schütt A, Selleng S, Warkentin TE, Greinacher A: Studies of the anti-platelet factor 4/heparin immune response: adapting the enzyme-linked immunosorbent spot assay for detection of memory B cells against complex antigens. Transfusion **50**: 32–39, 2010.

9）Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest **141**: e495S-e530S, 2012.

10）Maeda T, Noguchi T, Saito S, Yoshioka R, Horibe E, Miyanaga S, Seguchi S, Kanaumi Y, Kawai T, Okazaki H, Miyata S: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on acute coronary artery thrombosis in patients undergoing PCI. Thromb Haemost **112**: 624–626, 2014.

11）Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, Curtis BR, McFarland JG, Wang D, Aster RH: Heparin-independent, PF4-dependent binding of HIT antibodies to platelets: implications for HIT pathogenesis. Blood **125**: 155–161, 2015.

12）Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Ann Intern Med **135**: 502–506, 2001.

13）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.

14）Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, Warkentin TE: 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.

15）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.

16）Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH: IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. Chest **152**: 478–485, 2017.

17）Warkentin TE, Pai M, Linkins LA: Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. Blood **130**: 1104–1113, 2017.