

◆トピックス◆

## ヘパリン起因性血小板減少症の早期発症

### —抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体測定の意義—

藤井 恵美<sup>\*1\*2</sup>, 小出 昌伸<sup>\*1</sup>, 鈴木 俊示<sup>\*1</sup>  
坂本 丞<sup>\*1</sup>, 松尾 武文<sup>\*1</sup>

#### Early Onset of Immunological Heparin-Induced Thrombocytopenia in Acute Myocardial Infarction and Anti-Platelet Factor 4-Heparin Complex Antibody

Emi FUJII<sup>\*1\*2</sup>, Masanobu KOIDE<sup>\*1</sup>, Shunji SUZUKI<sup>\*1</sup>,  
Susumu SAKAMOTO<sup>\*1</sup>, and Takefumi MATSUO<sup>\*1</sup>

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia, acute myocardial infarction, anti-platelet factor 4 (PF4)-heparin complex antibody

#### はじめに

ヘパリン起因性血小板減少症はヘパリンの副作用として出血に次いで重要なものの一つである。ヘパリンの投与機会が多い透析患者に於いて免疫機序によるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の発症率は約3.9%であることをわれわれは報告してきた<sup>1)</sup>。近年の急性冠動脈症候群へのカテーテルインターベンション療法の発達に伴い、虚血性心疾患患者へのヘパリンの投与機会も増加してきており、カテーテルインターベンション療法中のHIT発症の機会も増加していると思われる。

急性心筋梗塞(AMI)の治療としてDirect percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)や冠動脈内血栓溶解療法(ICT)を行うと、術中や術直後より血小板減少

を示す症例をしばしば経験する。血小板減少の原因は、一般には、血栓形成、穿刺部の血腫や出血に伴う急性の血小板消費と考えられ見過ごされることが多い。これらの症例の中には血栓形成、血腫や出血に伴う血小板減少と考え難く、かつ、動脈血栓性合併症を伴う症例も少なくない。これらの患者の中にはヘパリンの投与歴が全くないにもかかわらず、ヘパリンの投与直後から血小板減少および血栓形成が認められる例も経験する。

抗ヘパリン-血小板第4因子(PF4)複合体抗体がHITの発症に関与することが最近見いだされた<sup>2)</sup>が、HITは免疫学的機序のため、ヘパリン投与開始から最低でも48時間以後、多くは約2週後頃に発症するものと考えられていた<sup>3)</sup>。われわれは、AMIに対するdirect PTCAやICT直後の血小板減少・血栓性合併症に、へ

\*1 兵庫県立淡路病院内科 [〒656-0013 兵庫県洲本市下加茂1-6-6]

Departments of Internal Medicine Hyogo Prefectural Awaji Hospital (1-6-6 Shimogamo, Sumoto, Hyogo 656-0013, Japan.)

\*2 南淡町立灘診療所 [〒656-0551 兵庫県三原郡南淡町灘土生302]

Nada public clinic (302 Habu, Nada, Nandan-chou, Mihara-gun, Hyogo. 656-0551, Japan.)

受付: 1998. 6. 24, 受理: 1998. 11. 17.

Table 1 Patient Characteristics

Patient	age	sex	Coronary lesion	Coronary intervention	Interval (hr)	Thrombotic complication	ELISA for the antibody (OD405)
I	59	M	RCA	PTCA	1	+	0.347
II	59	M	LAD	PTCA	9	+	0.224
III	75	M	RCA	ICT	8	-	0.210
IV	63	M	RCA	PTCA, ICT	6	+	0.188
V	69	M	LAD	PTCA	9	-	0.266

RCA=right coronary artery, LAD=left anterior descending artery.

interval=interval between start of heparin until decreased platelet count was noted.

パリンの投与歴がないにもかかわらず, HIT の特異的抗体とされる抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体の関与が考えられた症例を最近見いだしたため紹介する。

#### 冠インターベンション療法と血小板減少

1996年4月より同年9月までに当院を受診したヘパリン投与歴のないAMI患者の中より, ヘパリンを抗凝固剤として使用し, Direct PTCA 又は ICT を行い得た 38 名を対象にした。これら全例に対し抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体価を ELISA 法を用いて検討した。抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体に対する ELISA 法<sup>1)4)5)</sup>は, ヘパリン-PF 4 複合体を *in vitro* で作成し, この複合体をマイクロプレートに固層化した後に, 対象者血清と反応させ, ペルオキシダーゼ標識抗ヒト免疫グロブリン抗体を加え ABTS にて発色定量 (OD 405) した。cut-off index は 1.59 とした<sup>5)</sup>。なお, cut-off index を求めるため, 本院で過去に HIT と確定診断し得た患者 (抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体陽性症例) の複数の凍結保存血清を用いた。

PTCA は全例 7 Fr のカテーテルを用い, femoral approach にて行った。AMI との診断時にアスピリン 81 mg を内服し, 術前にヘパリン 5,000 U を静脈内投与し, 術中・術後ともに 500~800 U/hr のヘパリンを持続投与し, aPTT が術前の 1.5 倍以上となるように投与量を調節した。

さらに, これらの症例のうち, PTCA 前の血

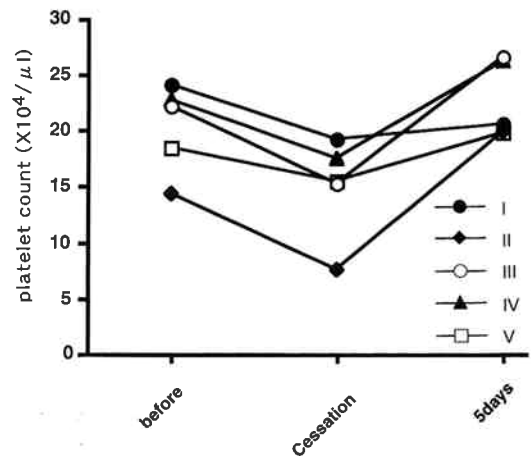


Fig. 1 Changes in platelet counts.

Open marks showed the platelet counts in patients without thrombotic complication and solid marks showed the platelet counts in patients with thrombotic complication.

血小板数と比較して, ヘパリン投与開始 12 時間以内に 30,000/μl 以上減少した AMI 患者 5 名を抽出し早期血小板減少群として検討した。

非血小板減少群 33 名では抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体は cut-off index 全例陰性であった。早期血小板減少群の 5 名全員が, AMI 発症直後の血清中に抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体が陽性であった。早期血小板減少群では AMI の責任病変部位は右冠動脈が 3 名, 左前下行枝が 2 名であり, 治療法は PTCA 単独が 3 名, ICT 単独が 1 名, PTCA に引き続き ICT を必要とした症例が 1 例であった。ヘパリン投与開始からヘパリン投与中止までの間隔は最短で 1 時間, 最長でも 9 時間であった (Table 1)。5 例中 3 例は

PTCAに際し、術中に血栓による合併症を生じ、症例Iは、PTCA終了時の確認造影中に、突然guidingカテーテル内に血栓が生じ、ヘパリンの追加投与後もカテーテル内に血栓が繰り返り生じた。症例IIとIVはPTCAの部位に明かな冠動脈解離が存在しないのに血栓による急性冠動脈閉塞が繰り返り生じ、症例IVにおいてはICTの追加が必要であった。血小板数は全例PTCA後に減少したものの、ヘパリン中止により血小板数が速やかに回復した(Fig. 1)。

### 抗ヘパリン-PF4複合体抗体価測定の意義

今回示した早期血小板減少群の5名全員が、ヘパリン投与歴がないにもかかわらずAMI発症時にすでに抗ヘパリン-PF4複合体抗体陽性であり、またヘパリンによる血小板凝集試験も陽性であった。HITの血小板減少は免疫学的機序のため、ヘパリン投与開始から最低でも48時間以後、多くは約2週間頃に発症するものと考えられていた<sup>9)</sup>。われわれが経験したこれらの症例は、ヘパリン投与前より抗ヘパリン-PF4複合体抗体が存在しており、そのため従来考えられていた発症までの抗体産生に必要な時間経過なくHITが発症したと考えられる。このような発症をするHITの症例はわれわれの報告<sup>9)</sup>に続いて欧米で報告が行われている<sup>9)</sup>。

狭心症発作時に血小板の活性化に伴いPF4の分泌亢進がおこると報告されている<sup>7)-10)</sup>。今回の症例はすべてAMI発症前に狭心症発作を経験しており、 $\alpha$ 顆粒より分泌されたPF4は血管内皮上の陰性荷電を持つヘパリン硫酸等のヘパリン様物質と結合し、その複合体に対する自己抗体が産生され、投与されたヘパリンと交叉反応が起こった結果による血小板減少と推測される<sup>9)</sup>。

一方、抗ヘパリン-PF4複合体抗体はヘパリンの存在下で血小板上のFc $\gamma$ RII-Aレセプターに結合し、血小板凝集を引き起こすのみならず、血管壁上のヘパリン様物質にも結合し、血

管内皮障害をも引き起こし、凝固亢進状態に拍車をかけることが報告されている<sup>11)12)</sup>。今回経験した早期血小板減少群の5名中3例はPTCA中に、血栓性の合併症を生じており、HITの診断基準に適合していることよりHITの早期発症型と考えた。

また、ヘパリン投与歴のない例を対象とした抗ヘパリン-PF4複合体抗体陽性率は、無症候健康者で140人中2例、妊娠中のもので156人中7例、60~80歳の高齢者で259例中11例、緊急心血管検査を受けた76例中9例、糖尿病患者46例中4例、末梢動脈閉塞患者80例中6例であったと最近報告されており<sup>13)</sup>、先行するヘパリン投与歴なしでの抗ヘパリン-PF4複合体抗体産生の機序はわれわれが提唱した前述の仮説<sup>9)</sup>と同様であろうとされている。

### 治療法の選択

HITの治療の原則はヘパリンの中止であるが、AMIでのインターベンション中では抗凝固療法の継続が必要不可欠であり、ヘパリンに代わる抗凝固剤が必要である。HITのみで重篤な血栓性合併症が存在しなければ、アスピリンなどの抗血小板剤の併用で、ヘパリンを投与継続するという方法も考えられるが、前述のごとく抗ヘパリン-PF4複合体抗体は血管壁上のヘパリン様物質にも結合し、ヘパリン投与により、血管内皮障害をも引き起こすため推奨し難い。われわれは、HIT患者に待機的PTCAおよびステント留置術を行う際、選択的合成抗トロンビン剤であるアルガトロバンを用いることにより、血小板数減少や抗ヘパリン-PF4複合体抗体価上昇の抑制が得られたことも報告した<sup>14)</sup>。PTCAの術中や術後の血小板数の低下が著しい症例や術中・後の血栓合併症が認められる症例では抗ヘパリン-PF4複合体抗体の存在も念頭にいれ、ヘパリンの中止かつアルガトロバンなどのほかの抗凝固剤への変更を考慮するべきであると考えられる。

ところで、狭心症を有する非 HIT 患者 15 例に対し前述と同様な方法により、ヘパリンを抗凝固剤として PTCA を行い、PTCA 前、および 4 日後の抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体価の変化を調べたが、吸光度は  $0.271 \pm 0.07$  から  $0.117 \pm 0.03$  (平均  $\pm$  標準誤差) と上昇は認められず、血小板数も減少しなかった。つまり、非 HIT 患者においてまでヘパリン使用を全く危険視する必要性はないと考えられる。

### 今後の課題

ヘパリンの投与歴がなく、血栓症の病歴もないにもかかわらず、抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体が陽性例が存在することが、最近注目されてきている。今後、ヘパリンの投与歴がない症例において、抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体の保有者は HIT 発症のハイリスク群と考え、どの程度の頻度で抗体保有者が存在するのかを大規模に疫学調査し、あらかじめ対策を講じることが必要であろう。

### まとめ

ヘパリン使用歴のない AMI 患者で早期に HIT を呈した症例に抗ヘパリン-PF 4 複合体抗体を検出し、これらを免疫機序による HIT の早期発症例と診断した。HIT には早期発症例も存在することを念頭に置いて対処する必要があることを強調したい。

### 文 献

- 1) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M, Saika S, Matsuo T: Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 82-85, 1996.
- 2) Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D: Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 68: 95-96, 1992.
- 3) Shulman NR, Reid DM: Platelet immunology, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): *Hemostasis and Thrombosis, Basic principles and clinical practice*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, 1994, 414-468.
- 4) Koide M, Yamamoto S, Matsuo M, Suzuki S, Arima N, Matsuo T: Anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia with spontaneous platelet aggregation in a patient requiring haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2137-2140, 1995.
- 5) Suzuki S, Koide M, Sakamoto S, Yamamoto S, Matsuo M, Fujii E, Matsuo T: Early onset of immunological heparin-induced thrombocytopenia in acute myocardial infarction. *Blood Coag Fibrinol* 8: 13-15, 1997.
- 6) Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, Poncz M, McNulty S, Amiral J, Hauck WW, Edie RN, Mannion JD: Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 95: 1242-1246, 1997.
- 7) Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA: Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 315: 983-989, 1986.
- 8) Modesti PA, Colella A, Cecioni I, Costoli A, Biangi D, Migliorini A, Sernerri GGN: Increased number of thromboxane A<sup>2</sup>-prostaglandin H<sup>2</sup> platelet receptors in active unstable angina and causative role of enhanced thrombin formation. *Am Heart J* 129: 873-879, 1995.
- 9) Sobel M, Salzman EW, Davies GC, Handin RI, Sweeney J, Ploetz J, Kurland G: Circulating platelet products in unstable angina pectoris. *Circulation* 63: 300-306, 1981.
- 10) Tahara A, Yasuda M, Itagane H, Toda I, Teragaki M, Akioka K, Oku H, Takeuchi K, Takeda T, Bannai S, Takanashi N, Tsukada H: Plasma levels of platelet-derived growth factor in normal subjects and patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 122: 986-992, 1991.

- 
- 11) Amiral J, Wolf M, Fischer AM, Neumann CB, Vissac AM, Meyer HA: Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Brit J Haematol* **92**: 954-959, 1996.
  - 12) Vistetin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* **93**: 81-88, 1994.
  - 13) Leitz H, Walenga JM, Fabbrini N, Lewis BE, Fasanella A, Messmore HL, Pifarre R: Pre-existence of anti-PF4-heparin antibodies in patients not exposed to heparins. Relevance to clinical thrombocytopenia. *Thromb Haemost (Supplement)* : 562-563, 1997.
  - 14) Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, Matsuo M, Fujii K, Matsuo T: Effective anticoagulation by argatroban during coronary stent implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* **88**: 499-502, 1997.
-