



図1 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
Heparin-Induced Thrombocytopenia. Fourth Edition. P496, Edited by Warkentin T.E. and Greinacher A. (Informa Healthcare, New York) から引用

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⁾。

適切な治療を行わなければ、30%から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。しかし本邦において、未だHIT治療薬として、薬事法上承認された治療薬は存在しない。我々はHIT治療薬として米国、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剤）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、2006年9月に患者登録は終了した。現在承認申請中である。

2. HIT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⁾。本邦においても、日本血栓止血学会を中心として、HITの本邦における治療指針の策定に向けて作業を開始している。第7回抗血栓療法と血栓溶解療法に関する American Collage of Chest Physicians (ACCP) 会議によるエビデンスに

基づくガイドライン²⁾を参考として、本邦の実情に合わせて作成している「HIT治療指針」（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剤を開始し、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ている²⁾。

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日から85日程度が

かかるため、一ヶ月以内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、抗トロンビン剤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。

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) の低下を来たすことで、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、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。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や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のっとって考慮する。上述したようにヘパリン中止後一ヶ月間は、血栓塞栓症のハイリスク期間となるため、少なくとも一ヶ月間は抗凝固療法を継続する必要があると思われる。我々は、抗 PF4/H 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。

低分子ヘパリンは HIT 抗体とほぼ 100% の交差反応性が指摘されており、その投与により逆に病態を悪化させる可能性がある。ダナパロイドナトリウムも *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。

3. 本邦の患者に上記治療指針を適応する際の問題点

本邦では、HIT 治療薬として承認されたものはない。また、海外において HIT 治療薬と

して既承認で、本邦で off-label で使用できるのはアルガトロバンとダナパロイドのみである。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思われる。たとえば、腎障害が強い患者では、肝代謝されるアルガトロバンを、肝障害が強い患者では、主に腎代謝されるダナパロイドを選択する。特に、HIT の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、適応のある患者に対して慎重に薬剤を選択することが重要である。また、患者や家族に十分にその必要性とリスクを説明しておく必要があると思われる。

1) 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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、肝障害患者では $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (4 分の 1 量) を初期投与量として 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たすといった症例を経験した。また、本邦において 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 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とすることを推奨している。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、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。

HIT患者の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)実施時のargatroban投与量に関しても、HIT情報センターが推奨している投与量はやはり約3分の1となっている。これは、本邦における人種的要因なのか、対象となった患者群に依存しているのかは、未だ明確ではないが、出血等の有害事象が起こる可能性があることを常に念頭に置き、慎重に投与量を勘案する必要がある。

2) ダナパロイドナトリウム

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。本邦では汎発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、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。

4. HITはImmune Memoryを持たない

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日から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/H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し、術後に選択的抗トロンビン剤を用いることで、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/H抗体の産生を抑制できたとの報告³⁾がある。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1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/H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。

謝辞: HITに対するアルガトロバンの医師主導治験を、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、ご協力によってなし得たことに、心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) 宮田茂樹, 山本晴子: heparin-induced thrombocytopenia (HIT) に対する治療は?, 押味和夫, 別所正美, 岡本真一郎, 加藤 淳, 編集, EBM 血液疾患の治療 2008-2009. 東京, 中外医学社, 2007, 545-551.
- 2) Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 311-337, 2004.
- 3) 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.