

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)発症症例 の全国登録調査

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) registry in Japan

独立行政法人 医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業
がん・循環器領域等における前向き臨床試験を用いた薬剤奏効性・安全性の
シグナル(バイオマーカー)検出大規模データベース構築を目指した研究

ヘパリン起因性血小板減少症発症症例の全国登録調査
研究代表者：国立循環器病センター輸血管理室 宮田茂樹
(国立循環器病センター倫理委員会承認済み)

本邦におけるHIT診断、治療ガイドライン策定のための基礎的データの集積

- 本邦における臨床的にHITが疑われた症例の登録を行い、症例ごとの患者背景、ヘパリン投与歴、検査結果、治療経過、予後等を集積し、解析を行なう。
- HIT疑いの症例に遭遇された場合には、本調査の趣旨をご理解いただき、ご協力下さいますようお願い申し上げます。下記宛ご連絡いただけましたら幸いです。

HIT診断、治療コンサルトをお受けしております。

- HIT抗体(抗血小板第4因子/ヘパリン抗体)の測定
- 診断、治療に関するコンサルト

【全国登録調査ならびにコンサルトに関する連絡先】

国立循環器病センター 輸血管理室 宮田茂樹

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL: 06-6833-5012(代表)

E-mail: smiyata@hsp.ncvc.go.jp (メールでご連絡いただいても結構です)

ヘパリン起因性血小板減少症の概要

(文責: 宮田茂樹)

2006年4月にヘパリンの添付文書改訂

- **原則禁忌**

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT:heparin-induced thrombocytopenia) の既往歴のある患者

- **重要な基本的注意**

本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT:heparin-induced thrombocytopenia) があらわれることがある。HIT はヘパリン-血小板第4因子複合体に対する自己抗体 (HIT 抗体) の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症 (脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等) を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、**適切な処置**を行うこと。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を理解するための3つのキーセンテンス

1. 抗凝固薬であるヘパリンが、血栓塞栓症を誘発する(凝固薬となる)。
2. 血小板減少症であるが、出血症状はまれで、逆に血栓塞栓症を発症する。
 - これら2つは、従来の医学的常識からすれば逆説的で、HITの理解を難しくし、HITの過小評価につながる。
3. Clinicopathologic syndromeとして捉え、診断、治療を行う必要がある。
 - 臨床的診断、血清学的診断のいずれか単独でHITを診断すると過剰診断につながる。
 - 臨床的診断、血清学的診断を適切に組み合わせて診断することが重要。

HIT paradox: 出血ではなく血栓症を引き起こす

血栓症に対するリスク因子	血栓症へのオッズ比
ヘパリン起因性血小板減少症	-
血小板数 $<150 \times 10^9/L$	36.9
ヘパリン投与後5日以降の血小板数低下 $> 50\%$	12.4
血小板数低下 $> 50\%$ だが血小板数 $>150 \times 10^9/L$	6.0
Factor V Leiden(注:日本人には、存在しない)	6.6
先天性Protein C欠乏症	14.4
先天性Protein S欠乏症	10.9
先天性アンチトロンビン欠乏症	24.1
フィブリノーゲン異常症	11.3
Lupus anticoagulant	5.4

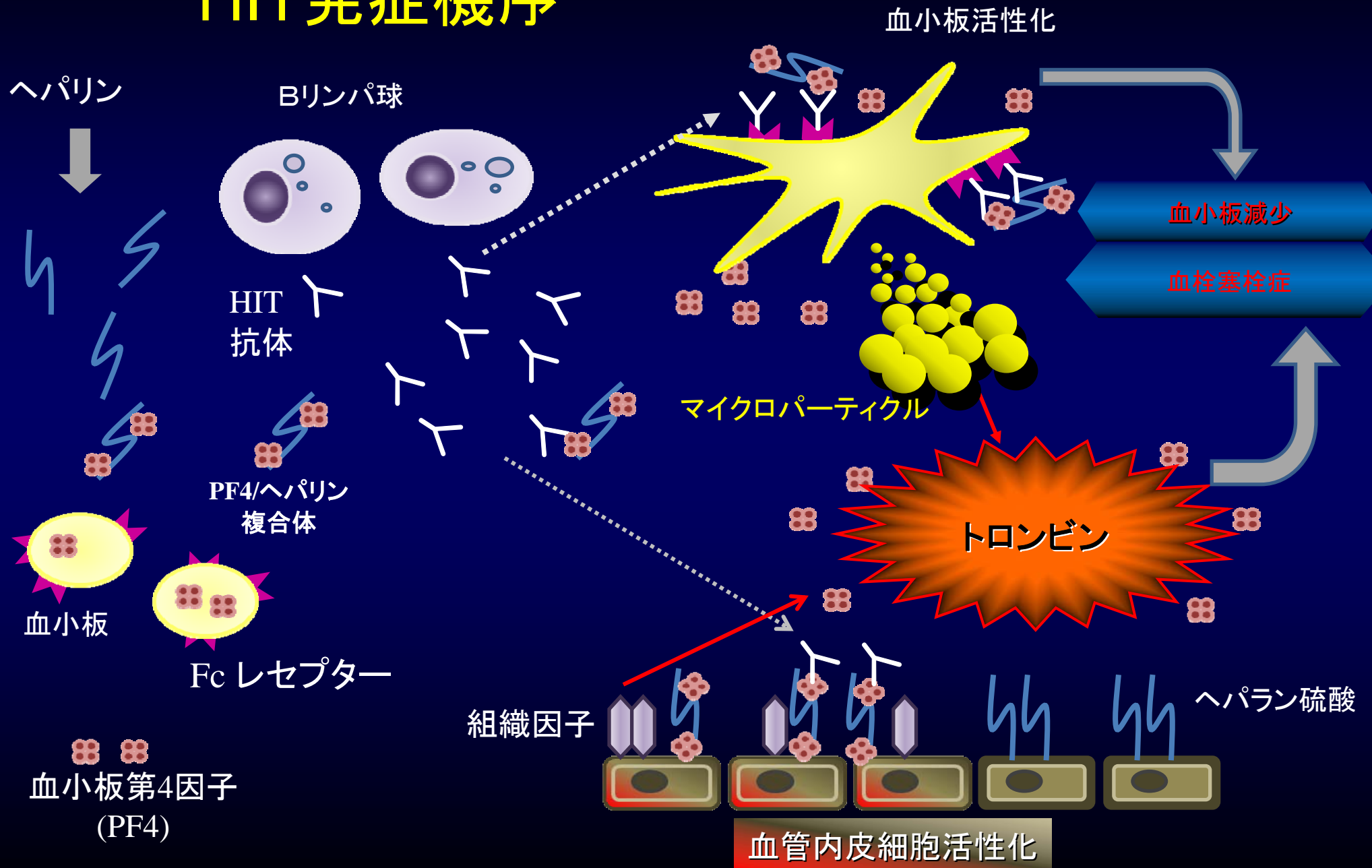
Heparin-Induced Thrombocytopenia Fourth Edition. P35 ,Edited by Warkentin T.E. and Greinacher A.
(Informa Healthcare, New York)から引用

ヘパリン起因性血小板減少症

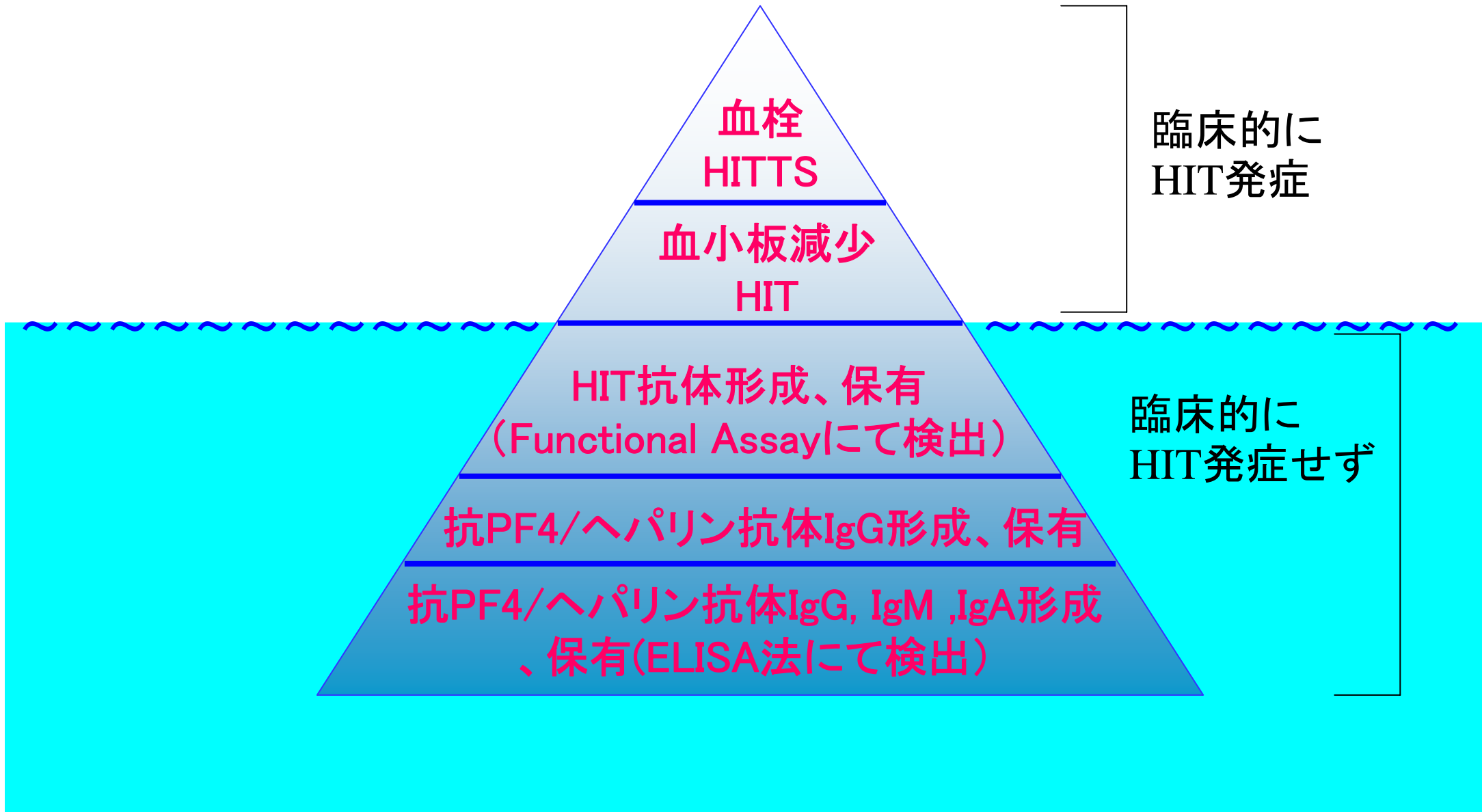
Immune-mediated Heparin-induced Thrombocytopenia: HIT

1. ヘパリン投与(未分画、低分子を問わない)により発症し、適切な診断、治療を行わなければ、HIT発症患者の約25~50%が血栓塞栓症を伴い、血栓症による死亡率は約5%。
2. 透析のような間歇的投与や圧ライン等のヘパリンロックでも起こる。
3. 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。
4. ヘパリン投与の原因となった血栓部位に新たな血栓が、また、血管内カテーテル留置等で障害を受けた血管に血栓症が起きやすい。
5. 透析導入時の患者等、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。

HIT発症機序



HIT発症の氷山モデル

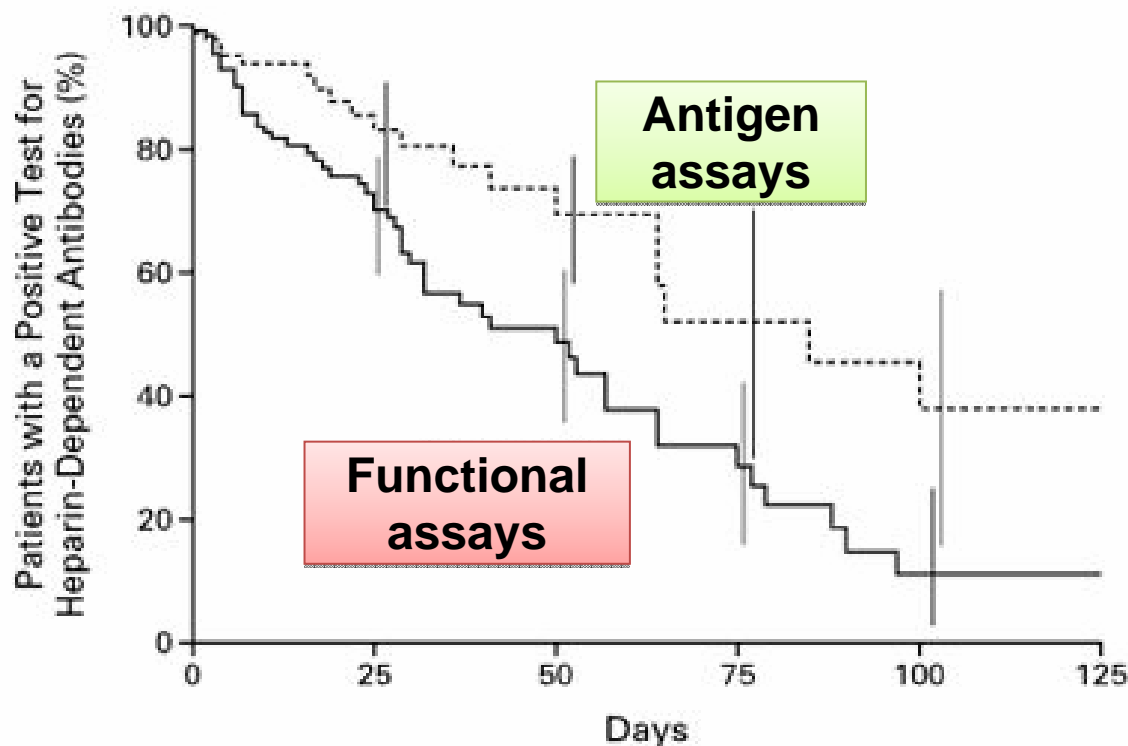


ヘパリン中止後の抗血小板第4因子/ヘパリン抗体(HIT抗体)の消失時期

Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia

Theodore E. Warkentin, M.D., and John G. Kelton, M.D.

N Engl J Med 2001;344:1286-92.から許可を得て引用



NO. AT RISK

Antigen assay	93	36	17	8	6
Activation assay	144	53	23	10	3

Antigen assays

中央値 85日

(95%信頼区間64-124日)

Functional assays

中央値 50日

(95%信頼区間32-64日)

HIT抗体は一過性
にのみ存在する

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

抗PF4/ヘパリン抗
体

血栓塞栓症
合併

通常発症型
(typical-onset)
約70%

無

5日から
2週間

徐々に減少す
ることが多い

陽性

25~50%に
合併

遅延発症型
(delayed-onset)
まれ

有

ヘパリン中止
後数日以内

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

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-onset)
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

全身反応(悪寒、戦
慄、発熱、呼吸困
難)を伴う事がある

早期発症型
(early-onset)
非常にまれ

無

ヘパリン投与
後数分から24
時間以内

急激な
減少

ヘパリン投与前か
ら陽性

PCI治療中の血栓
などで気づかれる
こともある

HITの診断と治療の流れ

ヘパリン投与中もしくは投与後の血小板減少
(血栓症を併発する可能性がある)

血小板数がヘパリン投与前
と比べ30%以上の減少

or

血小板数がヘパリン投与後
10万/ μ L以下に減少

4T'sスコアで4点以上 HITが強く疑われる

全てのヘパリン投与中止、抗トロンビン剤(アルガトロバン)を開始(注1)
(併行してHIT抗体検査を実施:注2、注3)

血小板が回復し、安定するまで抗トロンビン剤を投与

注1: 出血のリスクに配慮しながら適応を考慮、ただし、HITにおいて出血傾向をきたすことはまれ

注2: HIT抗体が陰性で、臨床的にHIT以外の疑われる原因がある場合には、必要があればヘパリンの再開を考慮する。

注3: HIT抗体検査は本邦では保険適応外。国立循環器病センター輸血管理室にて測定可能

4T's臨床スコアリングシステム

4点以上はHITを疑う

特徴的なHITの臨床症状は、
4T's臨床スコアリングシステム
で要約される

- **T**hrombocytopenia
(血小板減少症)
- **T**iming
(血小板減少、血栓症の発症時期)
- **T**hrombosis
(血栓症)
- **o**ther cause for thrombocytopenia not evident
(他に説明が付かない)。

1 血小板減少症(Thrombocytopenia)

- 2点 最低値が2万~10万/ μ L(少なくとも30%以上の減少)もしくは50%を超えた減少(血小板最低値が2万/ μ L以上)。
- 1点 最低値が1万~2万/ μ L未満もしくは30~50%の減少(あるいは外科手術に伴う50%を超える減少)。
- 0点 最低値が1万/ μ L未満もしくは30%未満の減少。

2 血小板減少、血栓症、その他の続発症の発症時期：ヘパリン投与開始日を0日とする (Timing of platelet count fall, thrombosis, or other sequelae)

- 2点 投与後5~10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。
- 1点 投与後5~10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。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

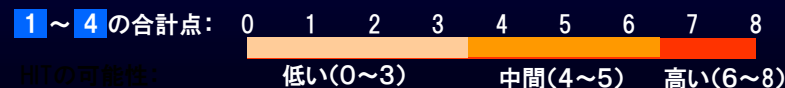
3 血栓症や皮膚障害、急性全身反応などの続発症 (Thrombosis or other sequelae) (e.g., skin lesions, acute systemic reaction)

- 2点 新たな血栓症の発症、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、皮膚の発赤、血栓症の疑い(まだ証明されていない)、症状のない上肢の深部静脈血栓症。
- 0点 なし。

4 他に血小板減少の原因が存在しない (Other cause for thrombocytopenia not evident)

- 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の血清学的診断法(本邦では保険適応外)

Antigen assay

- 血小板第4因子(PF4)–heparin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。
- ELISA法による測定で陽性であってもHITを発症する患者はその一部。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その一因。
- 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。

Functional assay

- 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(“HIT抗体”)を測定するassay。
- ¹⁴C-serotonin release assay(SRA)などが存在する。
- 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、感度ならびに特異度が高く、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。
- 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。

HITはclinicopathological syndrome

- 臨床的診断(臨床的4T's スコアリング)と血清学的診断法(HIT抗体検査)を組み合わせ、十分検討しHITを診断することが必要となる。
- いずれか一方のみでHITを診断した場合、過剰診断を招く。

HIT治療ガイドライン

Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Warkentin TE, et al. *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-380S.から重要部分を引用

1. 臨床的に強く疑ったもしくは確定診断されたHIT患者に対しては、血栓症の合併の有無に関わらず、以下の抗凝固薬を用いての治療を推奨する。また、深部静脈血栓症の症状がない場合でも、エコー検査にてDVTの検索を行うことを推奨する。
- ダナパロイドナトリウム、lepirudin, アルガトロバンfondaparinux, bivalirudin-(注)
2. 臨床的に強く疑ったもしくは確定診断されたHIT患者に対しては、血小板数が回復するまで(15万/ μ Lを推薦)ワルファリン投与を行なわない。ダナパロイドナトリウム、レピルジン、アルガトロバンなどのトロンビン生成を抑制する薬剤によって血小板数が回復、安定したのちに、ワルファリンを併用する。
3. ワルファリンは、維持量(低用量)で開始し、最低5日間はトロンビン生成を抑制する抗凝固薬と併用する。PT-INRが目標値に到達するまでは、併用を継続する。

(注)本邦においては、アルガトロバンのみ、HIT治療薬として承認されている。

HIT治療ガイドライン (con'd)

4. HIT診断時にワルファリンを投与されている患者では、ビタミンK剤にてリバースを行なうことを推奨する。
5. HITが強く疑われる患者に対して、血栓症の合併の有無に関わらず、低分子ヘパリンの投与を投与しないことを推奨する。
6. 臨床的に強く疑ったもしくは確定診断されたHIT患者に対してアクティブな出血がある場合を除いて、予防的な血小板輸注を行なわないことを推奨する。

アルガトロバン(2008年7月に本邦初の HIT治療薬として保険承認)

- 特徴

- 予測可能な用量-反応作用を持つ国産の抗凝固剤
(選択的抗トロンビン薬)である
 - 抗凝固作用の発現や回復が速やかである
 - HIT抗体と交叉反応がない
 - 薬物特異抗体の誘導がない
- HIT/HITTSにおける血栓症の予防/治療として米国で臨床試験が実施され、2000年にFDAにより承認

アルガトロバンによるHIT治療方法

日本

(米国の推奨)

初期投与量

0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

(2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

肝機能障害

0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

(0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

aPTT治療域

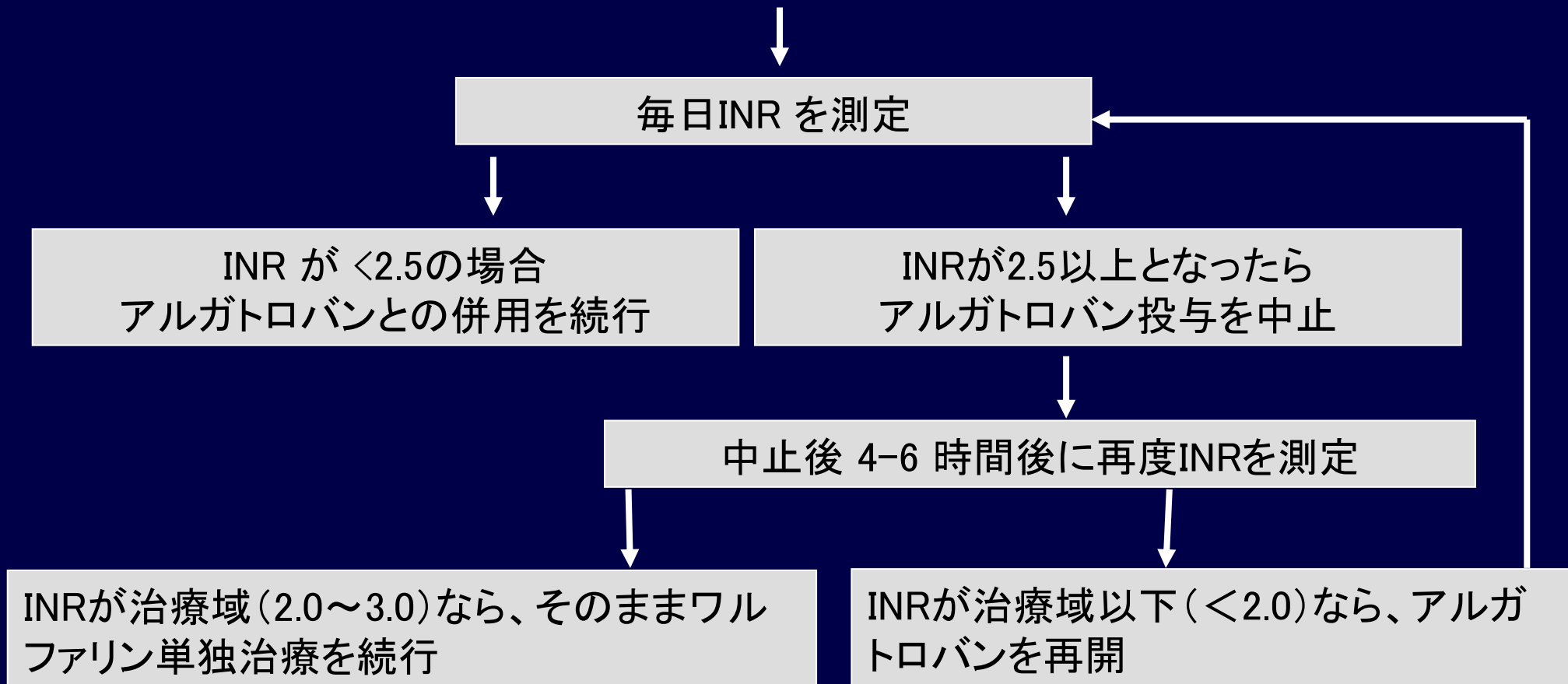
1.5 - 3 倍

(1.5 - 3 倍)

- 出血リスクのある患者でも、肝機能障害患者と同様の初期投与量を用いる。
- 投与開始約2時間後にaPTTを測定し用量調節を行う。aPTTが基準値(投与前値)の1.5~3.0倍で、100秒以下となるように用量を調節する。
- 肝機能障害がある場合、もしくは出血のリスクのある場合には、さらに4時間後(投与開始後6時間)にも再度aPTTを測定し再度用量調節を行う。
- 治療域(aPTTが基準値の1.5~3.0倍、かつ100秒以下)に達した後は、1日1回はaPTTを測定する。
- 出血傾向のある患者では、aPTTの治療域として1.5-2 倍を推奨。

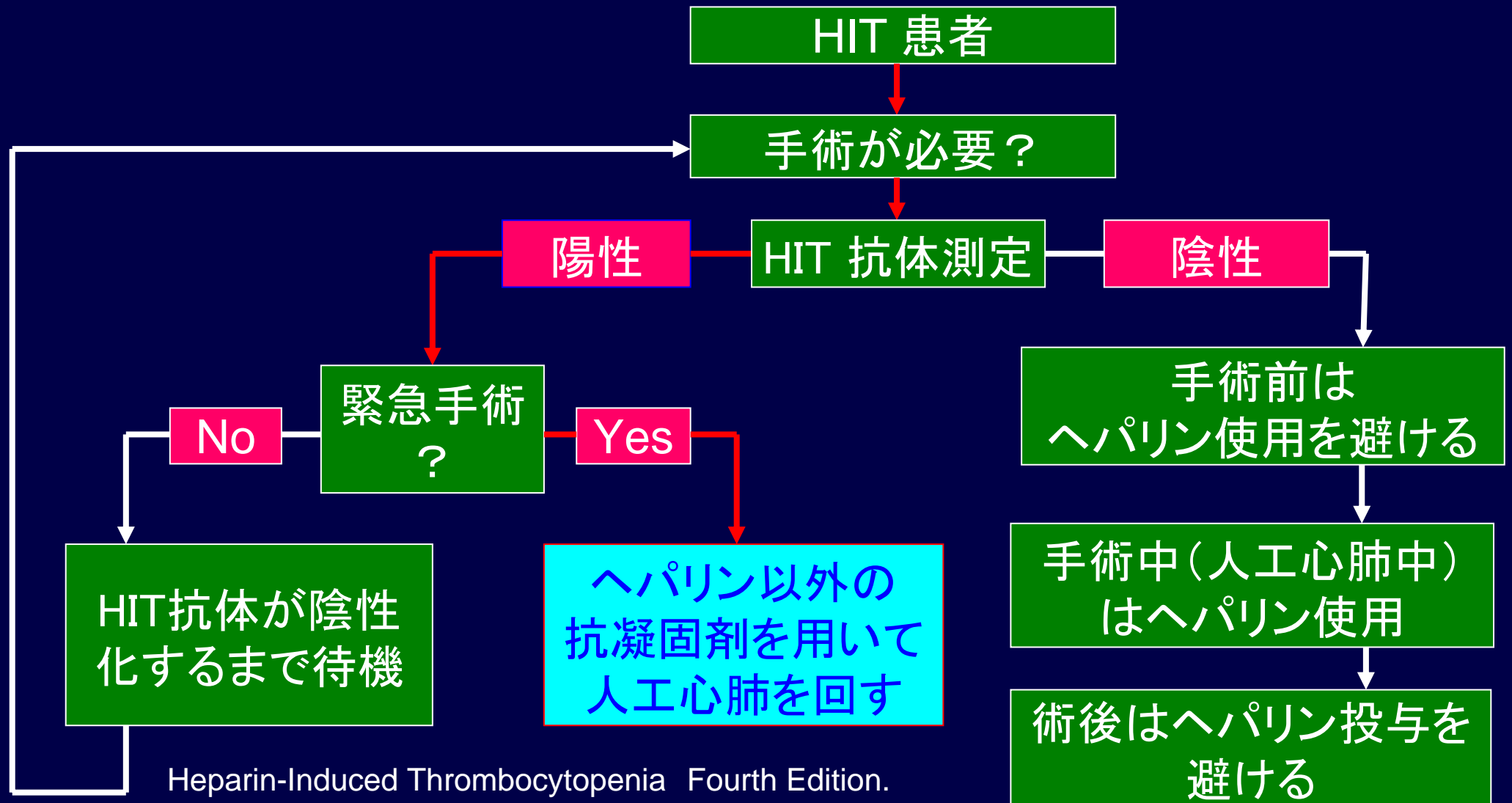
アルガトロバンからワルファリンへの切り替えのアルゴリズム

血小板数が10万/ μ l以上に回復し、病態が安定したところでアルガトロバンを併用しながらワルファリンを維持用量で開始。アルガトロバン併用時は、ワルファリン単独投与時に比べ、PT-INRが延長する。



今中秀光, 宮田茂樹: LiSA. 13: 724-729, 2006より引用、改変

HIT患者における心臓血管外科手術時の抗凝固薬選択のためのアルゴリズム



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

ヘパリン起因性血小板減少症(まとめ)

1. **抗凝固薬**であるヘパリンが、血栓塞栓症を誘発する(**凝固薬**となる)。
2. 血小板減少症であるが、**出血症状はまれ**で、逆に**血栓塞栓症**を発症する。
3. HITが臨床的に強く疑われる場合、血栓症を続発するもしくは悪化させるリスクが高いため、**直ちにすべてのヘパリンを中止**(ヘパリンフラッシュ、ヘパリンコーティングカテーテルなども)し、**抗トロンビン薬の投与**を開始する。
4. **その後、HIT抗体の測定を行ない、最終的にはClinicopathologic syndromeとして捉え、診断、治療を行う必要がある。**臨床的診断、血清学的診断のいずれか単独でHITを診断すると**過剰診断**してしまう可能性が高い。