



1型 HIT として、血小板減少に免疫が関与せずヘパリンの物理化学的性状により血小板凝集を増強する作用で起こる非免疫性血小板減少症がある。この血小板減少は可逆的で、ヘパリン投与後2日以内に出現、血栓症の合併リスクは少ない。1型は、ヘパリン投与者の10%にみられ、軽度～中等度の血小板減少で10万以下に減少することはない。ヘパリンの中止で消失する。これに対して、2型の HIT は免疫性の機序による血小板減少と動静脈の血栓症の合併である。ときには、微小循環系に血栓を多発し DIC に進行することもある。日常臨床では、HIT は2型を意味し、1型 HIT は HIT と区別するため、ヘパリン関連性血小板減少症 (HAT) と称されている。以下の HIT はすべて2型を表す。

### HIT の頻度

免疫性の薬剤起因性血小板減少症である HIT の発症頻度は、海外では様々な報告があるが本邦での調査報告は少ない。一般に HIT の頻度は、ヘパリンの使用により入院中の患者の約8%が、その病因である抗 PF4/ヘパリン複合体抗体 (HIT 抗体) を獲得し、約0.5-5%が HIT を発症する。その3分の1が静脈や動脈血栓を合併する。しかし、HIT の発症頻度は対象とする疾患やヘパリンの種類、投与ルート、投与日数により異なる。例えば、598人の内科入院患者ではヘパリンの投与で HIT の発症はわずか5例 (0.8%) である。一般に、HIT 抗体の獲得頻度は、心臓外科 > 整形外科 > 術後外科 > 内科の順である。ヘパリンの種類による抗体獲得の頻度は、ヘパリン > LMWH である。ヘパリンによる4.8%の HIT の発症率を LMWH の使用により0.6%まで劇的に減少させたとする整形外科での報告がある。ヘパリンで獲得した HIT 抗体は、LMWH と交差反応をしめす。このため、HIT もしくは HIT 抗体保有者に LMWH とヘパリノイドであるグナパロイドの投与は禁忌となる。HIT とそれに続発する

血栓の新生や悪化は、LMWH よりもヘパリン使用に合併するほうが多い。このため、深部静脈血栓を始め術後血栓、栓塞の予防には、欧米では LMWH が推奨されているが、本邦ではまだエビデンスがない。

### HIT の病態

HIT の発症機序は、免疫反応である。最も重要な抗原として、ヘパリンと PF4 の複合体がある。HIT の抗原となる PF4 は、血小板が刺激されるとその  $\alpha$  顆粒から放出される糖タンパクで、その表面は陽性荷電を示し、血中では分子からなる4量体を形成している。PF4 の生理的作用は十分に解明されていないが、その陽性荷電のため、陰性荷電をもつヘパリンと結合し、その抗凝固作用を中和する。血小板が活性化して PF4 が血中に放出されると、血管内皮のヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸と結合しているアンチトロンビンと置換し、内皮の抗血栓作用を妨げる。一部の PF4 は血小板表面と結合している。ここに陰性荷電を持つヘパリンが投与されると、PF4 とヘパリンは電気的に両者の電位が中和するまで結合し、PF4/ヘパリンの複合体を形成し、結合したヘパリンの作用により PF4 の立体構造に変化が起り、PF4 表面に新たな抗原決定基となるアミノ酸配列が露呈する。これが免疫原として、Ig 抗体 (HIT 抗体) を産生する。この HIT 抗体は、抗原である PF4/ヘパリン複合体と免疫複合体を形成し、その Fc 部分が血小板膜上の Fc 受容体と結合し、血小板の活性化と凝集反応を引き起こし、HIT 特有の血小板減少をもたらす。また、活性化血小板からは、凝固活性を強く示すマイクロパーチクルが産生され、凝固反応が促進する。そして、血管内皮のヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸と結合し抗原性状を獲得した PF4 に対して、HIT 抗体が結合することで、血栓形成性に内皮が活性化され組織因子が発現する。最終的には凝固反応が加速されてトロンビンが

表 1 4項目スコア式による HIT の臨床診断

	HIT の得点		
	2	1	0
I 血小板減少	50%以上 (低値：2万/ $\mu$ L以上)	30～50%の低下 (術後は50%以上) (低値：1～1.9万/ $\mu$ L)	30%以内の低下 (低値：1万/ $\mu$ L以内)
II 血小板減少の発生の時期	5～10日, 1日以内(30日以内のヘパリン使用歴有)	11日以後の血小板減少か 発症の時期不明 (HITに合致する減少)	ヘパリン投与歴がない 4日以内の血小板減少
III 血栓症 (その他の HIT の続発症)	明らかな血栓の新生, 皮下注 部位の皮膚壊死, 静注による 急性全身反応(アナフィラキ シー様の反応)	血栓の進行か再発あり, 紅斑様の皮膚症状, 血栓 症の疑い濃厚	無
IV 血小板減少の他の原因	明らかにない	他の原因の可能性も ある	他に明らかな原因が ある

HIT の可能性 (点) I+II+III+IV = 高; 6～8, 中; 4, 5, 低; 0～3

(Watkentin TE. Chrculation 110 : e454, 2004)

多量に産生されて, ‘トロンビンの嵐’ が起こり血栓が発生する。

### HIT の臨床

HIT の発症形式には, 3種類がある。ヘパリン投与3日以内で, 時には数時間以内に血小板減少で発症する急速発症型がある。この場合は, ヘパリンの3ヶ月以内の投与歴があり, すでに HIT 抗体を保有している。通常に発症する HIT は, ヘパリン投与開始後から HIT 抗体が産生される5-10日後に血小板減少で発症する。最近注目されているのは遅延発症型 HIT で, ヘパリン中止5日かその数週後に血小板減少を伴って発症する。遅延型 HIT はヘパリンの非投与時の血小板減少で発症するため, 診断は難渋する。遅延型 HIT に関して, 2006と2007年の2回にわたり FDA が警告を発している。それによると, ヘパリン中止数週後に血小板減少もしくは血栓症で HIT が発症することがあるとしている。この場合は, HIT による血小板減少もしくは血栓の合併かどうかを注意深く評価することが求められている。あわせて, 血栓症の治療にヘパリンを使用すると, 重篤で致死的

な反応を起こすことも警告にある。遅延型 HIT の病因としては, ヘパリン非投与下で発症するため, 内皮のヘパラン硫酸と結合した PF4 が抗原として作用していると考えられている。

HIT の臨床診断として, 血小板減少 (Thrombocytopenia), 血小板減少のタイミング (Timing), 血栓 (Thrombosis), 血小板減少の他の原因 (Other cause) の4項目のスコア化 (4T's pre-test clinical score) で行う方法が提唱されている (表 1, Wakenin TE, 2003)。HIT 診断のポイントは, 血小板減少とそれに伴う出血ではなく血栓で, 減少時に他の減少の原因をいかに正確に除外するかである。また, ヘパリンを中止し, 抗トロンビン剤 (アルガトロバン) を投与すると血小板数は2-3日後に上昇, 2週間前後には正常化することも診断的意義がある。

HIT に血栓が合併すると死亡率は20-30%で, 動静脈の閉塞血栓からの壊疽による四肢の切断, 卒中の合併では身体障害者となる。その他の血栓症として, 深部静脈血栓, 肺梗塞, 心筋梗塞がありいずれも在院日数が延長する。術後の HIT では深部静脈血栓, 肺梗塞の合併が, カテーテル挿入部から進展する四肢の静脈の閉塞血栓も特徴である。また, 心臓疾患での

HITは、動脈血栓の合併が多いといわれているが、エビデンスはない。時には、DICと紛らわしい全身性の微小循環の血栓症状をしめし、血小板減少とならんで凝固線溶系の検査で類似の結果をしめすので、DICとHITの鑑別が困難をきたす。

HIT臨床診断の確認のため、HIT抗体検査を実施する。HIT抗体検査は2系統あり、その一つとして機能検査がある。この検査は患者血漿と正常血小板を攪拌し、ヘパリン添加後の血小板凝集反応を検出するヘパリン惹起血小板凝集試験と、血小板からの標識セロトニンの放出を計測するセロトニン放出試験の2種がある。後者は前者に比べて、感度、特異度ともに良好であり、“gold standard”として用いられている。

他方、固相化PF4/ヘパリンに対するHIT抗体の反応を発色させる酵素免疫法があり、測定感度は高く手技も簡単でHITの確認試験やHIT抗体の推移をみる検査として広く使用されている。本法でHIT抗体陰性であればHITは除外できるが、非病因性のHIT抗体をあわせて検出するため特異度は劣る。

#### 文 献

- 1) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の診療の実際。静脈学 **15**：287-293, 2004.
- 2) Warkentin TE：Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. Chest **126**：311-337, 2004.
- 3) Francis JL：Detection and significance of heparin-platelet factor 4 antibodies. Semin Hematol **42**：9-14, 2005.