

特集 血液凝固異常

ヘパリン起因性血小板減少症

半数以上に血栓を伴うが、
出血はまれ ↓

15a 新三M
↓
(18)H

前田 琢磨 MAEDA, Takuma 10a 見出し HA 31
国立循環器病研究センター 麻酔科 2 9a 前次

12a
0テンDB
↓ベ
⑩H
44w

12a 07:38

はじめに \sim 色60% + Z=20% $\textcircled{Y100 \approx 4}$

後送

キーワード
HITパラドックス
抗PF4/ヘパリン抗体
臨床的診断
血清学的診断

1. $1 \equiv 11 \text{ケイ}$. $2 \equiv 12 \text{ケイ}$
 $\downarrow 38 \equiv 11$ $\times 161 \equiv 11$
 $\gamma 96 \equiv 11$

流甲 (以下同)

流甲 (以下同)

HITの病態

HITの病態

HITは血栓が問題である \rightarrow 色70% + 2 \approx 20%
(以下同)

ヘパリン起因性血小板減少症 heparin-induced thrombocytopenia (HIT) は、どのような疾患か？この質問に対して「HIT は患者の半数以上で血栓を起こす疾患です」と答えている。

↓
3a
K74/明朝
w3
↓
22.5 H
20w 詰

「HIT って血小板が下がる病気ですよ」と言われるが、そこは臨床的にはあまり問題ではない。問題は血小板減少症そのものではなく、トロンビンの過剰産生から、患者の半数以上に血栓塞栓症を引き起こすことが問題なのである。抗凝固薬ヘパリンを投与しているのに血栓ができる。そんな矛盾する病態が HIT である。

HITの出血はまれ

「HIT って血小板下がるから出血しやすいん

ですか？」という質問も受けるが、答えはNOである。これはHITパラドックス(Thrombosis but not Hemorrhage)として知られ、たとえば血小板が1万/ μ Lを切ったとしても、点状出血や粘膜出血、その他の自然出血の症状はまれである¹⁾。このメカニズムは、はっきりとはわかっていないが、HITは血小板を活性化させ、procoagulant活性の高いマイクロパーティクルを放出させるなど、向血栓性の病態であることが関係していると考えられている。重要なのもう一度強調する。

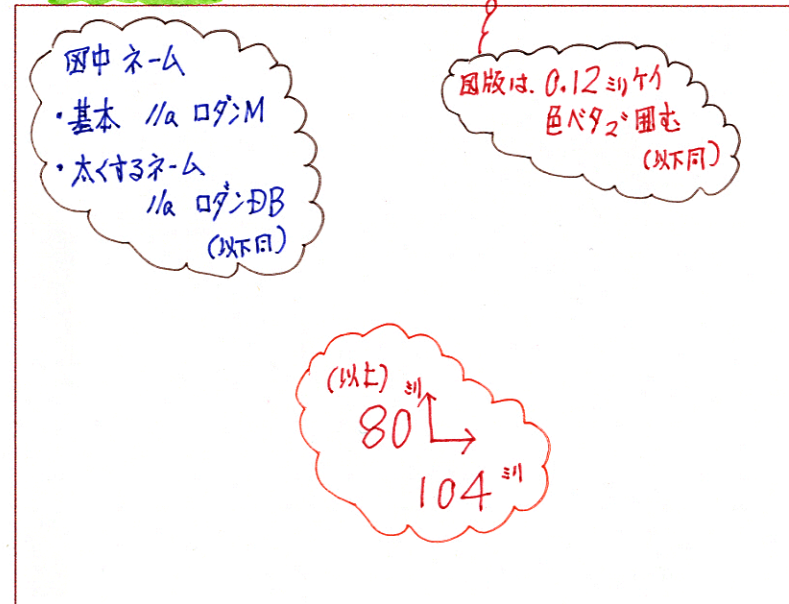
HIT は半数以上に血栓を伴うが、
出血はまれ

HIT 抗体は抗 PF4/ヘパリン抗体

また「HITはヘパリンに対する抗体で起こるんですよね?」とも聞かれるが、これも答えはNOである。HITは陽性電化を帯びたケモカイン*1である血小板第4因子(PF4)

*1
サイトカインの一種。白血球の遊走を促す。走化性 (chemotactic) + サイトカイン: (cytokine)

図1 HITの病態 → 色80%
 流用(以下同) 1/a ロダ>DB (以下同)



と陰性化電を帯びたヘパリンが複合体を形成し、その複合体に対するIgG抗体により引き起こされる。文章で読んでもわかりにくいので、図1を見ながら理解しよう。

①ヘパリンを投与する、②血小板上や血管内皮上に存在したPF4とヘパリンが複合体を形成。ヘパリンはPF4を包み込み、PF4が構造変化を起こし、新たに抗原を提示し抗体を誘導する。この抗PF4/ヘパリンIgG抗体の一部に、強い血小板活性化能をもつものがあり、これがHIT抗体である。③HIT抗体は血小板上の受容体(FcγIIa受容体)を介して血小板を活性化し、④procoagulant活性の高いマイクロパーティクルを放出させ、凝固の活性化を引き起こす。⑤HIT抗体は単球や血管内皮細胞の活性化2)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、最終的にはトロンビンの過剰産生を生じるが、マイクロパーティクルはこのトロンビンの過剰産生を増幅する。

… → 色80%
 このように、HITはトロンビンの過剰産生がその病態である。「血小板が活性化されるとprocoagulant活性の高いマイクロパーティクルを放出させる」という事実は、次項の

13a 27%/朝朝 (以下同)

「HITの診断」を理解するにおいて知っておかねばならない事項となるので、記憶の片隅にとどめていただきたい。

HITの診断

HITの診断はむずかしい

HITの診断は臨床的診断(臨床的にHITらしいか)と、血清学的診断(免疫測定法と機能的測定法により抗PF4/ヘパリン抗体やHIT抗体の測定)を組み合わせて行う。機能的測定法ができればベストであるが、それが可能な施設は限られる。そのため、免疫測定法を使用することが多くなるが、それでは過剰診断につながるという難しさがある。順に解説する。

診断

臨床的診断

臨床症状だけでHITを診断することは、ほぼ不可能であることは想像に難くないだろう。集中治療を行っている、ヘパリンを投与している患者で血小板の減少や血栓を呈することは、よくあることである。そして、その原因の多くはHITではない。このような状況下でも、可能な限り正確に、HITらしい症例を臨床的診断せねばならない。よく汎用されているのは4Tsスコアリングシステムである

【表1】³⁾。これは、①相対的血小板減少、②血小板減少発症・血栓症のタイミング、③血栓症の有無、④その他の原因と4つの指標、をそれぞれ0～2点をつけ、高い点数ほどHITらしいとする。すべての合計スコアが4点未満であれば大変高い陰性的中率(97～99%)を有する^{4,5)}。一方、陽性的中率としては低い(4～5点の中間スコアで10～20%、6点以上の高スコアで40～80%)⁶⁾。したがって、低スコア(4点未満)のときにHITを否定する使い方が妥当で、中間スコア

表1 新4Tsスコア → 色80%
 表中 4Ts 指標外 0.25%の1/a ロダ>M

1. Thrombocytopenia (急性血小板減少症) 該当1つ選ぶ	色50% スミ20% スミ・白又キ 1/a ロダ>DB (以下同)
2点: ○50%を超える血小板減少かつ最低値で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日以内の手術歴ある ○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つ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) ○または過去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	色20% 1/a ロダ>M 16H
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 thrombocytopenia (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。 ○起病後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 ○細菌や真菌が起病原因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	

DIC:播種性血管内凝固
 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
 文献3をもとに作成

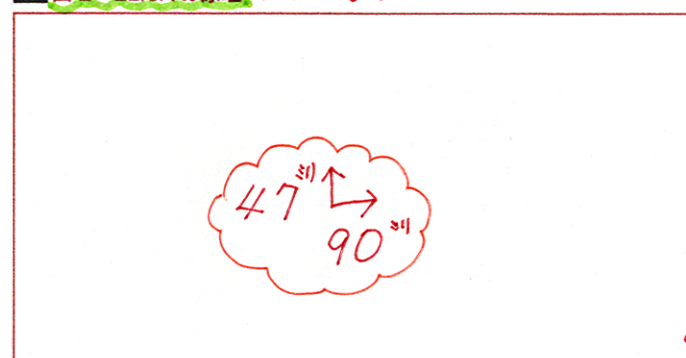
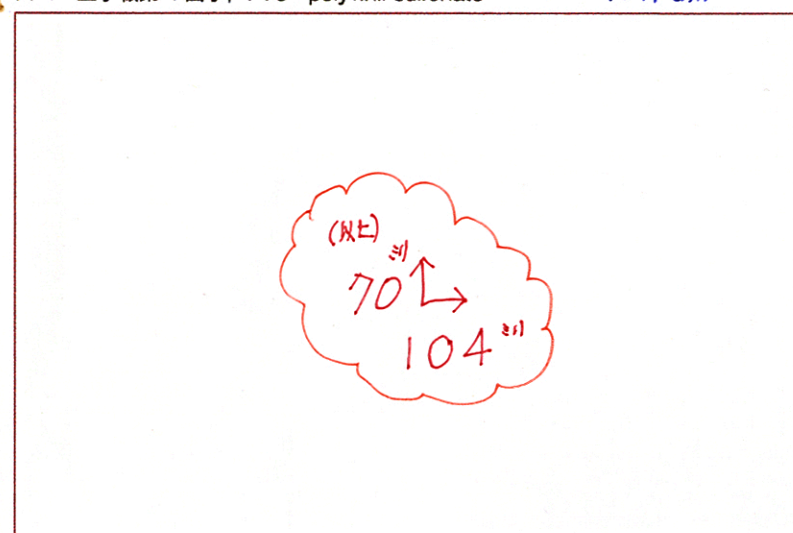
以上では血清学的診断と合わせて診断すべきである。

血清学的検査

血清学的検査は免疫測定法と機能的測定法に分かれる。押さえておくべきポイントは、免

疫測定法は簡便で汎用されているが、HIT診断において感度は高いものの特異度が低く、過剰診断につながりやすいこと、機能的測定法は感度・特異度ともに高くHITを診断できることである。

■ 図2 ELISAの原理

■ 図3 化学発光免疫測定法の原理
PF4: 血小板第4因子, PVS: polyvinil sulfonate

抗体でコーティングした第一試薬と、第二試薬である PF4/ ポリビニルスルホン酸 (PVS) を混ぜ合わせると、凝集が起こることを利用している。ここに抗 PF4/ ヘパリン抗体が存在すれば、この凝集を競合的に阻害する。この凝集の程度 (濁度) を測定することで抗体価を求める (図4)。

これら免疫測定法は汎用されていて簡便であるが、陽性であっても HIT を発症する患者はその一部であるという欠点がある⁷⁾。この原因として、臨床的に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挙げられる⁸⁾。また、抗 PF4/ ヘパリン IgG であっても、その一部のみが血小板活性化能を有することによる^{9, 10)}。しかし、感度は高い検査であるから、ルールアウトには非常に有効で、免疫測定法による抗 PF4/ ヘパリン抗体が陰性の症例では、ほぼ (99% 程度) HIT を否定してもよい⁸⁾。このように感度は高いものの特異度は低い免疫測定法であるので「免疫測定法陽性だけど、本当に HIT なの？」という状況が起こり得る。この状況を打破できるのが、次の機能的測定法である。

・機能的測定法

前述のとおり、HIT 抗体に活性化された血小板はマイクロパーティクルを放出する。では、患者のもつ抗 PF4/ ヘパリン抗体が、血小板からマイクロパーティクルを放出させることを確認できる検査法が、最も感度・特異度ともに高く HIT を診断できるのではないかとそのとおりで、そのような検査が機能的測定法である。世界的にもこの機能的測定法を行える施設は限られている。理由は手技が煩雑で、HIT 抗体に対して最適な反応を示すドナーを選定せねばならない (メモ1) からである。当院では、かつて機能的測定法を行っていたが、現在は運用していない。

臨床医として押さえておくべき点は「機能的測定法は、実際に患者のもつ抗体が血小板

メモ1

HIT 抗体に反応しやすい人としにくい人がある？

機能的測定法を確立しようとしていた当初、筆者は自分で採血して洗浄血小板を作成し、HIT 抗体と反応させようとしていたが、どうにも上手くいかない。日勤帯で心臓麻酔をして、準夜帯で実験を繰り返す

生活に涙目になっていたところ、ある日、上司から採血して洗浄血小板を作成すると見事に HIT 抗体と反応した。HIT 抗体には反応しやすい人と反応しにくい人があるのだ！

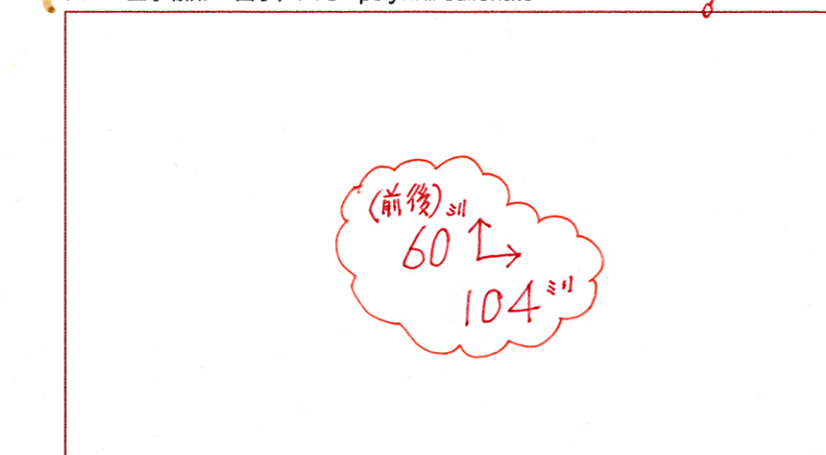
を活性化させ得るかを検査するもので、最も感度・特異度高く HIT を診断し得る」ことである。最近、後輩医師に「免疫測定法陽性で機能的測定法陰性の場合、どう診断したらいいのですか？」と聞かれたのだが、本項を読んでいただければ答えは明快であろう。「免疫測定法の偽陽性ですね。HIT じゃないです」と答えていただければと思う。

おわりに

後送□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□

文献

1. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In : Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-Induced Thrombocytopenia. London : CRC press, 2012 : 24-76. PMID : 00000000
2. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, et al. 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 1994 ; 93 : 81-8. PMID : 8282825
3. Warkentin TE, Linkins LA. Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4Ts score. J Thromb Haemost 2010 ; 8 : 1483-5. PMID : 20403090
4. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 759-65. PMID : 16634744
5. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia : a systematic review and

■ 図4 ラテックス凝集法の原理
PF4: 血小板第4因子, PVS: polyvinil sulfonate

meta-analysis. Blood 2012 ; 120 : 4160-7.

PMID : 22990018

6. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score : a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. J Thromb Haemost 2010 ; 8 : 2642-50. PMID : 20854372
7. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2000 ; 96 : 1703-8. PMID : 10961867
8. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, et al. 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. Journal of thrombosis and haemostasis J Thromb Haemost 2007 ; 5 : 1666-73. PMID : 17488345
9. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia ? Am J Hematol 2007 ; 82 : 1037-43. PMID : 17722079
10. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. J Thromb Haemost 2008 ; 6 : 1304-12. PMID : 18489711