

clinical question 2015年4月20日  
J Hospitalist Network

# ヘパリン起因性血小板減少症(HIT) ～診断と治療～

飯塚病院 総合診療科

作成： 齊藤悠太

監修： 吉野俊平

分野：血液

テーマ：診断、治療

# 症例 88歳男性

- 高血圧、糖尿病、末梢動脈疾患で近医に通院していた。
- 歩行障害を主訴に来院し、頭部MRI検査で右小脳半球と後頭葉内側の脳梗塞があり入院した。
- 入院後にヘパリン持続投与を開始された。

- 第7病日に左下肢痛が出現し、骨盤部～下腿CT検査で左下肢深部静脈に血栓があった。
- 血液検査で血小板4.3万/ $\mu$ lと入院時15.8万/ $\mu$ lと比べて減少していた。
- ヘパリン使用中に出現した血小板減少と静脈血栓症から、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の可能性を考えた。

# clinical question

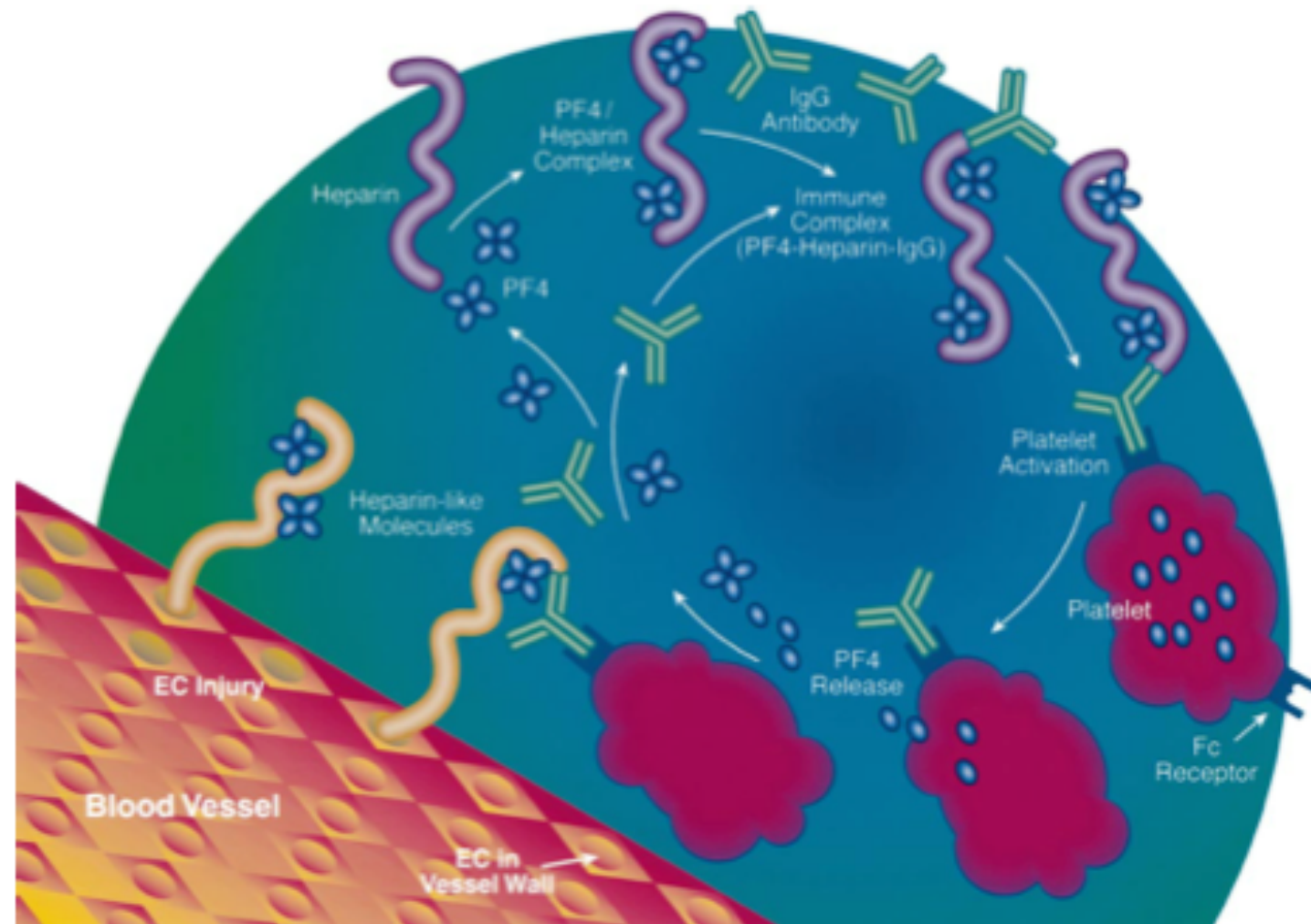
- ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断と治療は？
- 疑った時、どうマネージメントすればよいのだろうか？

# ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT)

ヘパリンにより血小板が活性化され血小板減少とともに血栓塞栓性疾患を併発する病態

- 通常血小板数は15万/ $\mu$ L以下に減少するかヘパリン投与前の50%以上に減少する。
- 血小板第4因子(platelet factor 4:PF4)とヘパリンの複合体に対する抗体(HIT抗体)が発症の中心的役割を果たす。
- 通常ヘパリン投与後5～10日で発症し、1万/ $\mu$ L以下になることは稀、中止後4～14日以内に回復する。
- 約20-50%の患者に血栓塞栓性疾患を生じ、出血は稀、その他皮膚壊死、静脈血栓による下肢壊疽、急性アレルギー性反応などを呈する。

# 病態



- ① ヘパリンは血小板第4因子(platelet factor 4: PF4)と結合し免疫反応を引き起こす
- ② ヘパリンPF4複合体に対するIgG抗体(HIT抗体)はFc受容体を介して血小板と結合し血小板が活性化される。
- ③ 血小板を多く含んだ血栓が血管内皮に凝集し、活性化された血小板からマイクロパーティクルが放出され、凝固カスケードが活性化され、血管内皮細胞上のヘパラン硫酸などとPF4との複合体に HIT抗体が結合することで、血管内皮細胞や単球の活性化、組織因子を介した凝固因子の活性化が生じる。
- ④ トロンビンの過剰産生が生じ血小板減少、血栓塞栓症を誘発する。

Brieger DB et al. Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(7):1449-59.

# 頻度

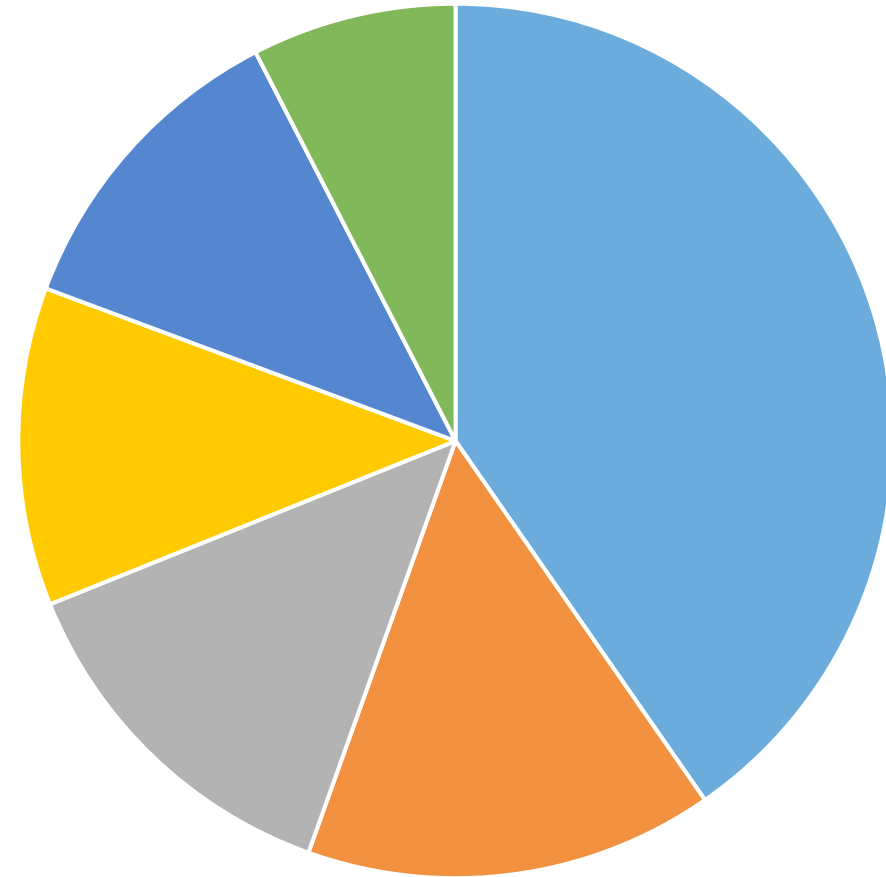
治療内容	リスク	対象疾患	HIT抗体の頻度 (%)	HITの頻度 (%)
未分画ヘパリン	高	整形外科的手術後	14	3-5
	中	心臓外科手術後	25-50	1-2
	中	内科疾患、神経疾患、ACSでの血管形成術、AKIでの血液浄化法	8-20	0.8-3.0
	低	小児科疾患、妊娠患者、維持透析	0-2.3	0-0.1
低分子ヘパリン	中	整形外科的手術、内科疾患、神経疾患	2-8	0-0.9
	稀	小児科疾患、妊娠患者	不明	0-0.1

Brieger DB et al. Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(7):1449-59.

# 血小板減少をきたす疾患（鑑別診断）

328人のICU患者  
血小板減少の原因  
を調べた研究

■ 敗血症	—48%
■ 肝疾患/脾腫	—18%
■ 薬剤	—16%
■ 原因不明	—14%
■ DIC	—14%
■ 原発性血液疾患	—9%



HITの発症率は**わずか1%**



# 臨床症状

## 血小板減少

- 典型例ではベースラインの50%以下の減少
- 平均的な最小値は6万/ $\mu$ l、2万/ $\mu$ l以下は稀
- ヘパリン中止後7日以内に改善する

## 発症時期

- 通常発症型：ヘパリン開始後5～10日後、2週間以降の発症は稀
- 急速発症型：過去3ヶ月以内にヘパリン使用歴あり、開始後24時間以内の発症
- 遅発発症型：ヘパリン中止後の発症、頻度は不明

## 血栓塞栓症

- HITの約50%に発症
- 頻度：静脈血栓20-50%、動脈血栓3-10%
- 部位：下肢静脈、冠動脈、皮膚

## 続発症

- 皮膚壊死：注射部位の皮膚壊死はHITの前駆症状、紅斑→紫斑→壊死
- 動脈血栓よりも静脈血栓に関連して生じる、HITと診断してヘパリンを中止後も生じる
- 臓器虚血、梗塞：脳梗塞、心筋梗塞、急性下肢虚血、腸間膜虚血、腎梗塞、副腎静脈血栓による副腎出血、脳虚血によると思われる一過性全健忘

## アナフィラキシー

- 発熱、呼吸不全、高血圧、時に致死的になり得る

# 診断

臨床的診断と血清学的診断方法を組み合わせて判断する。

臨床的診断: スコアリングシステム

血清学的診断: HIT抗体の検出

# 4T's score

	2点	1点	0点
血小板減少 (degree of Thrombocytopenia)	>50%の低下と 最低値 $\geq$ 2万/ $\mu$ l	30~50%の低下もしくは 最低値が1万~1.9万/ $\mu$ l	<30%の低下もしくは 最低値<1万/ $\mu$ l
血小板減少の発症時期 (Timing)	投与後5~10日の血小板低下、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	投与後5~10日後の不明確な発症（血小板測定がされていない、など） 10日以降の血小板低下 過去31~100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症	今回のヘパリン投与による4日以内の血小板低下
血栓症や続発症 (Thrombotic events or sequelae)	確認された新たな血栓症の発症、投与部位の皮膚の壊死、大量投与時の急性全身反応	血栓症の進行や再発、投与部位の皮膚の発赤、血栓症の疑い	なし
他の血小板減少の原因 (alternative causes of thrombocytopenia)	明らかに血小板減少の原因が他に存在しない	他に疑わしい血小板減少の原因がある	他に明確な血小板減少の原因がある

0~3点:可能性低い    4~5点:可能性中等度    6~8点:可能性高い

Lo GK. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost. 2006 Apr;4(4):759-65.

# HIT Expert Probability Score

臨床所見	スコア
1. 血小板減少の程度	
a. <30%	-1
b. 30%~50%	1
c. >50%	3
2. 血小板減少の時期	
通常発症型	
a. 投与開始後4日までに発症	-2
b. 投与開始後4日に発症	2
c. 投与開始後5~10日に発症	3
d. 投与開始後11~14日に発症	2
e. 投与開始後14日以降に発症	-1
急速発症型(過去100日以内にヘパリン使用)	
a. 再投与48時間以内に発症	2
b. 再投与48時間以降に発症	-1
3. 血小板数の最低値	
a. $\leq 2$ 万/ $\mu$ l	-2
b. $> 2$ 万/ $\mu$ l	2
4. 血栓症	
通常発症型	
a. 投与開始後4日以降の新たな血栓症の発症	3
b. すでに存在していた血栓症の増悪	2

臨床所見	スコア
4. 血栓症(続き)	
急速発症型	
a. 投与開始後の新たな血栓症の発症	3
b. すでに存在していた血栓症の増悪	2
5. 皮膚壊死	
a. 皮下注射部位の皮膚壊死	3
6. 急性全身反応	
a. 大量投与時の急性全身性反応	2
7. 出血	
a. 出血、点状出血、広範囲な皮下出血	-1
8. 血小板減少を来すその他の原因の存在	
a. 慢性血小板減少症の存在	-1
b. ヘパリン以外の新たな薬剤の投与	-2
c. 重症感染症	-2
d. 重症DIC	-2
e. 補助循環の留置(IABP、VAD、ECMOなど)	-2
f. 96時間以内の人工心肺の使用	-1
g. 他に明らかな原因が存在しない	3

# スコアリングシステムの精度

## 4T' s score

6点 $\leq$  : 可能性が高い、4~5点 : 中等度、3点 $\geq$  : 低い

- PubMed・Cochrane database・Web of Scienceを使用し、4Ts scoringの陽性適中率と陰性適中率を検討した研究より
- 可能性が低いとされる群(3点 $\geq$ )の陰性的中率: 0.998(0.97-1.00)
- 可能性があるとされる群(4点 $\leq$ )の陽性的中率: 0.22(0.15-0.31)

cut-offを4点以上とした場合の感度0.99(0.86-1.00)、特異度0.54(0.43-0.66)

# スコアリングシステムの精度

## HIT Expert Probability Score

- HITの臨床診断スコアリングモデルを26名の専門家の意見を基に作成し、50名の患者を対象にその精度を検討した研究より
- 2名の研修医がスコアリングモデルを用いて検査前確率を算出
- 3名の専門家がHIT抗体（酵素免疫法ELISAとセロトニン放出検査）の結果を踏まえ診断

cut-offを2点とした場合の感度1.0、特異度0.6

cut-offを5点とした場合の感度0.86、特異度0.88

# HIT抗体検査法の分類

	検査法	利点	欠点
機能検査 (抗体活性)	<sup>14</sup> Cセロトニン放出試験 (SRA)	感度:85%以上 特異度が高い HITの確認検査	RIを使用 技術的に煩雑で我が国では使用されていない
	血小板凝集法 (HIPA)	感度:SRAより劣る 迅速に判定可能	ドナーにより感度が異なる 技術的依存度が高い
免疫検査 (抗体量)	酵素免疫法 (ELISA)	感度が高い:95%以上 汎用性があり普及率が高い	低い特異性、偽陽性率が高い、マイクロプレートリーダーで吸光度を測定
	化学発光免疫測定法 (CLIA)	感度が高い:95%以上 全自動測定 迅速性あり	低い特異性、偽陽性率が高い、 専用の分析装置で相対光量を測定
	ラテックス凝集法	感度はELISAに劣る 全自動測定 迅速性あり	低い特異性、偽陽性率が高い、 大型の分析装置で凝集阻害反応を測定

SRA: serotonin release assay

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

CLIA: Chemiluminescent Immunoassay

HIPA: heparin induced platelet aggregation test

松尾武文. ヘパリン起因性血小板減少症の診断における  
抗血小板第4因子/ヘパリン複合体抗体測定の意義. 臨床検査 58:518-522, 2014.

# HIT抗体検査法の問題点

	検査法
機能検査 (抗体活性)	$^{14}\text{C}$ セロトニン放出試験 (SRA)
	血小板凝集法 (HIPA)
免疫検査 (抗体量)	酵素免疫法 (ELISA)
	化学発光免疫測定法 (CLIA)
	ラテックス凝集法

- SRAはHIT診断のgold standard  
米国で汎用されているが日本では使用されていない
- HIPAは凝集が確認されればほぼ診断確定  
手技的依存度が高く標準化が進んでいない
- ELISAは保険適応外で限られた施設でのみ施行可能

- 2012年9月よりHITの検査薬として、専用の全自動分析装置に用いる3種類の製品が保険適応となった。
- 化学発光免疫測定法(CLIA)  
HemosIL AcuStar HIT-Ab<sub>(PF4-H)</sub>とHemosIL AcuStar HIT-IgG<sub>(PF4-H)</sub>
- ラテックス凝集法  
HemosIL HIT-Ab<sub>(PF4-H)</sub>
- 上記は迅速性において評価されるが、測定結果の表示は企業任意単位 (U/ml)であり、その臨床的意義についてのエビデンスが少ない



# HIT抗体検査法の精度

機能検査	血小板凝集法 (HIPA)
免疫検査	酵素免疫法 (ELISA)
	化学発光免疫測定法 (CLIA) HemosIL AcuStar HIT-Ab <sub>(PF4-H)</sub> HemosIL AcuStar HIT-IgG <sub>(PF4-H)</sub>
	ラテックス凝集法 HemosIL HIT-Ab <sub>(PF4-H)</sub>

- 臨床的にHITと診断した連続491症例を対象にHIT抗体の精度を検討した研究より
- 英・伊・独の3施設共同
- 酵素免疫法、化学発光免疫測定法、ラテックス凝集法の精度を血小板凝集法をリファレンススタンダードとして判定

検体	症例		施設		検査法		施設		検査法		検査法	
血漿 検体	94	→	伊	→	ラテックス	→	独	→	CLIA	→	HIPA	
								↘	ELISA	→		
	34	→	英	→	ラテックス	→	独	→	CLIA	→	HIPA	
									↘	ELISA		→
血清 検体	363	→						独	→	CLIA	→	HIPA
									↘	ELISA	→	

Althaus K. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia.

Thromb Res. 2013 Mar;131(3):e85-90.

# HIT抗体検査法の精度

119症例  
(検体不良9を除く) cut-off:1.0U/ml

ラテックス凝集法		HIPA	
		+	-
HemosIL HIT-Ab <sub>(PF4-H)</sub>	+	20	24
	-	0	75

448症例  
(検体不良43を除く) cut-off:1.0U/ml

化学発光免疫 測定法 (CLIA)		HIPA	
		+	-
HemosIL AcuStar HIT-Ab <sub>(PF4-H)</sub>	+	51	71
	-	1	325

448症例  
(検体不良43を除く) cut-off:1.0U/ml

化学発光免疫 測定法 (CLIA)		HIPA	
		+	-
HemosIL AcuStar HIT-IgG <sub>(PF4-H)</sub>	+	50	14
	-	2	382

Table 2

Summary of test sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive values (PPV) according to the capability of detecting platelet-activating antibodies using two different cut-offs derived from the ROC analyses.

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)
HemosILHIT-Ab (cut-off: 1.0 U/mL)	100% (83.2% to 100%)	75.6% (66.1% to 86.4%)	100% (93.9% to 100.0%)	45.5% (29.6% to 60.0%)
HemosIL AcuStar-Ab (cut-off: 1.0 U/mL)	98.1% (89.7% to 99.9%)	82.1% (77.9% to 85.7%)	99.7% (98.3% to 100.0%)	41.8% (32.9% to 51.1%)
HemosIL AcuStar-IgG (cut-off: 1.0 U/mL)	96.2% (86.7% to 99.5%)	96.5% (93.8% to 97.8%)	99.5% (98.1% to 99.9%)	78.1% (66.0% to 87.5%)
In house IgG-ELISA (cut-off OD 0.5)	98.1% (89.7% to 99.9%)	86.4% (82.6% to 89.6%)	99.7% (98.3% to 100%)	47.2% (37.5% to 57.0%)
HemosILHIT-Ab (cut-off: 3.85 U/mL)	95% (75.1% to 99.9%)	98.9% (94.5% to 99.9%)	98.9% (97.02% to 100%)	95% (91.1% to 98.9%)
HemosIL AcuStar-Ab (cut-off: 2.45 U/mL)	98.1% (89.7% to 99.9%)	95.7% (93.2% to 97.5%)	99.7% (99.2% to 100.2%)	75.1% (71.1% to 79.1%)
HemosIL AcuStar-IgG (cut-off: 0.57 U/mL)	98.1% (89.7% to 99.9%)	93.4% (90.5% to 95.7%)	99.7% (99.2% to 100.2%)	66.2% (61.8% to 70.6%)
In house IgG-ELISA (cut-off OD 0.77)	94.3% (84.1% to 98.8%)	93% (90.2% to 95.5%)	99.2% (98.4% to 100%)	64.5% (60.1% to 68.9%)

保険適応のあるHIT抗体検査は感度は良いが特異度が低く、診断確定には十分ではない

Althaus K. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia.

Thromb Res. 2013 Mar;131(3):e85-90.

# 治療

疑った時点(4T'sスコアが4点以上)で、下記を開始する

- ☑ **量・投与方法を問わず全てのヘパリン使用を中止:**

ヘパリンロック、ヘパリンコーティングカテーテルなども含む

- ☑ **抗血栓療法:** 本邦ではアルガトロバンのみ保険適応がある

# アルガトロバンの特徴

- トロンビン阻害薬で半減期は24分<sub>1)</sub>
- APTTでモニタリングするが、用量依存性にPTを上昇させる<sub>2)</sub>
- 静脈内投与後、1～3時間で抗凝固状態は安定し、投与中止後2時間以内にAPTTは正常化する<sub>3)</sub>

1) Clarke RJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation*. 1991 May;83(5):1510–8.

2) Sheth SB. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):435–40.

3) Argatroban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Med Lett Drugs Ther*. 2001 Feb 5;43(1097):11–2.

# アルガトロバンの使用法

- 肝代謝であるため、腎機能による用量調節が不要。
- 本邦では、 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の流量で使用する。
- 肝機能障害時は $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の流量で使用する。
- APTTを投与前値の1.5～3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節する。
- 出血のリスクが有る場合は1.5～2倍の範囲で調整する。

# ワルファリンへの変更

- 抗凝固状態が安定し、血小板数 $>15$ 万/ $\mu$ L以上となった時点でワルファリン内服を少量(2~5mg/day)で開始する。<sup>1)</sup>
- 最低5日間は併用し、PT-INR値:2.0~3.0となった時点でアルガトロバンを中止する。<sup>2)</sup>
- 抗凝固療法の期間は最低2~3か月、血栓症がある場合は3~6か月の継続が推奨されている。<sup>3)</sup>

1) Wallis DE. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med. 1999 Jun;106(6):629-35.

2) Warkentin TE. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S.

3) Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Blood. 2003 Jan 1;101(1):31-7.

# HITを疑った場合の診断と治療アルゴリズム

## ステップ1: 4T'sスコアによる臨床評価

HITの疑い

ヘパリン使用下での血小板減少もしくは血栓症の合併あり

4T'sスコア

0~3点

1.ヘパリン継続

2.HIT以外の血小板減少の原因を精査

4T'sスコア

4~8点

1.ヘパリン中止

2.アルガトロバン使用を検討

3.HIT抗体検査

## ステップ2: CLIAまたはラテックス凝集法によるHIT抗体の測定

HIT抗体検査を実施

4T'sスコア4点以上

陽性

機能検査を実施

陽性

HITと診断

陰性

HIT診断は不適當

陰性

HITの除外

1.ヘパリン継続

2.HIT以外の血小板減少の原因を精査

# Take Home Message

- HITは約半数に血栓症を発症する重篤な疾患だが、頻度は約1%と少ない。
- 他の血小板減少をきたす疾患を除外しつつ、臨床的診断と血清学的診断を組み合わせで診断する。
- 検査結果判明までは時間がかかるため、疑ったらアルガトロバンによる抗血栓療法を開始する。