

脳梗塞とヘパリン起因性血小板減少症

山本 晴子^{1)*} 宮田 茂樹²⁾

要旨：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) は、血小板減少を特徴とする免疫的機序による症候群で、発症頻度は低いものの、ヘパリン投与に合併して多彩な血栓・塞栓症をひきおこす重篤な疾患である。急性期脳梗塞治療の現場では、様々な血管内治療の開発にともない大量のヘパリンが使用される局面が増加しつつあり、HIT についての知識が求められている。急性期脳梗塞における HIT 発症割合に関する報告はきわめて少ない。われわれの施設での後ろ向き調査では、HIT の発生割合は 0.5% と推測された。さらに多施設共同前向き調査の結果では 1.7% であった。HIT を発症したばあいの予後は不良であるため、HIT がうたがわれたばあいには早急に治療を開始すべきである。

(臨床神経 2011;51:316-320)

Key words：ヘパリン起因性血小板減少症, 脳梗塞, 血栓塞栓症

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) とは

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) は、出血に次いで多くみられるヘパリンの副作用である。臨床的特徴としては、ヘパリン投与開始後 5 日から 14 日の間に血小板減少として発症する。診断が遅れたり、適切な治療がおこなわれなければ、血小板減少を呈した患者の 1/3 から 1/2 に血栓塞栓症をともない、血栓塞栓症をともなった患者における死亡率は 5~20% といわれている。HIT にともなう血栓塞栓症は、動脈系 (脳梗塞, 四肢虚血, 心筋梗塞など) よりも静脈系 (深部静脈血栓症, 肺塞栓症) に多くみられる。また、ヘパリン投与の原因となった血栓が存在する部位に新たな血栓ができたり、血管内カテーテル留置などで障害を受けた血管に血栓症がおきやすいことが指摘されている。透析その他の体外循環装置をもちいる患者では、回路内凝血として発症することも多い。

HIT の病因は、投与されたヘパリンが活性化された血小板から放出された血小板第 4 因子 (PF4) と複合体をつくり、その際に PF4 の構造変化がおこって従来は存在しない抗原性を提示することで、その複合体に対する抗体 (抗血小板第 4 因子 (PF4) —ヘパリン複合体抗体 : 抗 PF4/ヘパリン抗体) が体内で産生されることによる。その抗体の一部に、血小板や単球、血管内皮を活性化するものがあり (いわゆる「HIT 抗体」)、その結果としてトロンビンの過剰産生を招いて動静脈の血栓塞栓症を誘発するものと推定されている。HIT に気づ

いてヘパリンの投与を中止したばあいでも、抗 PF4/ヘパリン抗体が体内に残存している間は血栓塞栓症を発症する危険性が継続する。ヘパリン中止後、約 100 日間は抗 PF4/ヘパリン抗体は体内に残存し¹⁾、この間を無治療で放置すると約 1 カ月以内に半数の患者で血栓症が発症したとの報告がある²⁾。一方で、抗 PF4/ヘパリン抗体が一旦消失した患者に再度ヘパリンを投与したばあいに必ずしも HIT を発症するとはかぎらず、ヘパリンの再投与が可能であるとの報告が増加しており、他の自己免疫疾患とことなる病態をとることで注目されている。最近、PF4 が微生物に付着して phagocytosis を強める役割を本来的に有しており、ヘパリンとの複合体に

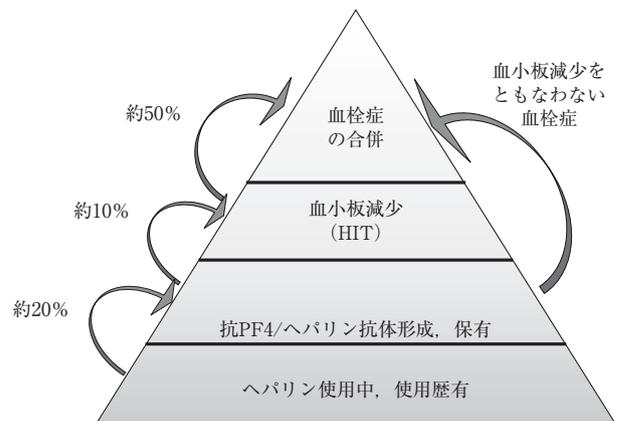


Fig. 1 HIT の発症様式：氷山モデル。

*Corresponding author: 独立行政法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部 [〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1]

¹⁾独立行政法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部

²⁾独立行政法人国立循環器病研究センター病院輸血管理室

(受付日：2011 年 1 月 31 日)

Table 1 HIT の血清学的診断法.

| |
|---|
| 1. Functional assays |
| 1) 洗浄血小板をもちいる方法 |
| ① Serotonin release assay (※1) |
| ② Heparin-induced platelet activation |
| ③ Platelet microparticle assay |
| 2) クエン酸 Na 採血による多血小板血漿をもちいる方法 |
| ① Platelet aggregation test |
| ② Annexin V-binding assay |
| 2. Antigen assays (※2) |
| 1) 血小板第 4 因子—ヘパリン複合体を標的とした酵素結合免疫測定法 (EIA) |
| 2) 血小板第 4 因子—スルホン化ポリビニル複合体を標的とした酵素結合免疫測定法 (EIA) |
| 3) Interleukin-8, neutrophil-activation peptide-2 などを標的とした測定系 |

※1: Serotonin release assay は世界でゴールドスタンダードといわれているが、国内実施施設がない

※2: EIA は擬陽性が多いが、negative predictive value は高い

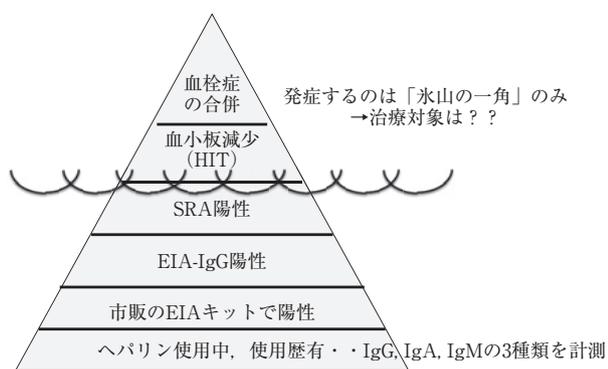


Fig. 2 抗体検査結果と HIT 診断：氷山の一角.

対する抗体が産生されるのは、その原始的な微生物に対する防御システムの misdirection であるとの研究結果も報告される³⁾など、HIT が、よく知られた抗原抗体反応とはことなる免疫学的システムと関連している可能性も示唆されている。

HIT の診断

色々な意味において、HIT の診断は難しい。まず、どの段階を臨床疾患として診断すべきかの線引きが難しい。HIT の発症様式は氷山モデルとして説明されることが多い (Fig. 1) が、Table 1 に示したような各種検査をおこなっても、抗 PF4/ヘパリン抗体を形成・保有した患者全員が発症するわけではない。この理由の一つとして、Fig. 2 の如く、検出された抗 PF4/ヘパリン抗体の中で、血小板減少や血栓形成の誘因となるいわゆる HIT 抗体を保持する患者は一部に過ぎないことが挙げられる。現在、血清学的検査の gold standard とされている serotonin release assay (SRA) であっても、陽性患者が 100% 臨床症状をきたすわけではない。つまり、血清学的検査単独の結果のみで HIT の確定診断はできない。現状では、ヘパリンの暴露歴や臨床症状と血清学的検査結果を合わせて診断する必要がある。このとき、臨床的 HITらしさについて Table 2 のようなスコアリングシステム⁴⁾における点

数の検討や、酵素結合免疫測定法 (EIA) の陰性結果などをもちいて、まずは HIT でないと思われる患者の鑑別が重要である。とくに、次項で述べる pseudo-HIT は、HIT とは逆に治療にヘパリンが奏功するばあいが多くとの報告があり、治療方針決定のために迅速な診断が必要である。

診断の難しさのもう一つの原因は、抗 PF4/ヘパリン抗体計測実施の困難さである。研究者の間では、SRA が現時点において、臨床的 HIT 診断において感度、特異度のバランスがもっともすぐれた gold standard と認識されているが、検査結果を安定した品質で提供可能な検査施設は、世界中でもかなり数が限られているのが実状である。国内では、放射性同位元素をもちいる検査であることもあり、SRA を実施している検査施設は存在しない (2011 年 1 月現在)。EIA は市販キットが入手可能であるが、保健適応がない (2011 年 1 月現在) こともあって、検査会社に依頼してもかなりの日数と費用がかかる。HIT は気づいた時点で治療を開始するかどうかの判断を必要とする緊急の疾患であり、HIT を強くうたがった時点で、即時に治療開始しなければ予後不良となる可能性があるため、数日間も待たされては実用的とはいえない。この状況に対応するため、独立行政法人国立循環器病研究センターでは、輸血管理室が外部機関の依頼に応じて EIA による抗 PF4/ヘパリン抗体検査を無償で実施しており、可能なかぎり検体到着後 24 時間以内に結果を返している (平日到着のみ受け取り可能)。

Pseudo-HIT について

前章に記載したように、HIT であるという診断を下すにはいくつかの困難があるのだが、最近、臨床的に HIT に類似した症候を示す病態があることが知られてきている。これは pseudo-HIT と呼ばれ、HIT と同様にヘパリン使用開始後 5~14 日に血小板減少をきたすが、HIT 抗体は陰性となる⁵⁾。Table 3 のような疾患で見られることが多い。

われわれが経験した pseudo-HIT の一例を示す。56 歳男性が、突然の左片麻痺と意識障害のために当院に入院した。頭部

Table 2 臨床診断：4T's スコア⁴⁾.

| | 2点 | 1点 | 0点 |
|-------|---|---|--------------------------------|
| 血小板減少 | 50%を超えた低下 (最低値が2万/ μ l以上) | 30～50%の減少 (または手術による50%以上の減少), または最低値が1万～1.9万/ μ l | 30%未満の減少, または最低値が1万/ μ l以下 |
| 発症時期 | 投与後5～10日の明確な発症, または過去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日の不明確な発症, または過去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, または10日以降の血小板減少, | 今回のヘパリン投与による4日以内の発症 |
| 続発症 | 新たな血栓症の発症, 皮膚壊死, ヘパリン投与時の急性全身反応 | 血栓症の進行または再発, 皮膚発赤, 血栓症の疑い, 無症候 DVT | なし |
| 他の原因 | 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 |

※スコア合計：0～3：HITの可能性低い (5%未満)
 4～5：中等度の可能性
 6～8：HITの可能性高い (80%)

Table 3 Pseudo-HIT の主な原因疾患⁵⁾.

- ・腺癌：特に mucin 産生腫瘍
- ・肺塞栓症
- ・糖尿病性ケトアシドーシス
- ・抗リン脂質抗体症候群
- ・血栓溶解療法後
- ・敗血症に伴う電撃性紫斑病
- ・感染性心内膜炎

MRI では右中大脳動脈領域に広範な梗塞をきたしていた。入院中の検査により肺に adenocarcinoma が発見され、肺癌ともなう非細菌性血栓性心内膜炎による心原性脳塞栓の診断で、再発予防のために未分画ヘパリンの投与を開始した。下肢静脈エコーにて両下肢に深部静脈血栓症、肺血流シンチでは両肺野に血流欠損をみとめ、さらに投与開始27日(ワルファリン併用中)には血小板数が約30%低下したため、HITをうたがいアルガトロバンの投与を開始した。しかし、抗PF4/ヘパリン抗体(EIA)が陰性だったため、アルガトロバン投与を中止しヘパリンを再開したところ、その2日後に脳梗塞を再発した。その後も急性心筋梗塞、下肢急性動脈閉塞、脳梗塞(再発2回目)、両側腎動脈塞栓症など多彩な血栓塞栓症をおこしたのち、入院3カ月後に死亡した。1回目の脳梗塞再発時の抗PF4/ヘパリン抗体(EIA)は陽性だったため、最後までHITをうたがい続けたが、出血傾向を呈したためにアルガトロバンも使用できなくなった末の死亡であった。しかし、後日海外施設に依頼してEIA検査時の検体でSRAを検査したところ、2時点とも陰性で、最終的にpseudo-HITと確定診断した。ちなみに4T'sスコアは6点であった。

後から振り返れば、ヘパリン投与継続中にも血小板数が回復したり、ヘパリン中止後に血小板数が減少したりと、必ずしもヘパリン使用と血小板数の変化が相関していなかったり、アルガトロバン投与後の血小板数の回復が思わしくなかったり、HITとは相反する状況がみとめられた症例であった。担癌患者における血栓症はTrousseau症候群として知られているが、血小板数減少などの症候がHITと類似することがある。自験例ではヘパリン投与でも血栓症を多発したが、

pseudo-HITをおこす病態ではヘパリンが有益な治療である可能性があるため、HITとの鑑別が重要となる。

HITの治療について

HITの治療の第1段階は、うたがった時点ですべてのヘパリン投与を中止することである。さらに、HIT抗体発現期間中は血栓塞栓症の発症の恐れがあるため、血栓症の有無にかかわらず代替となる抗凝固療法を実施する。海外の治療ガイドライン⁶⁾にはTable4に示すような抗凝固薬が推奨されているが、アルガトロバン以外は国内未承認または適応外である。血小板数が未回復の状況でワルファリンを投与したところ、下肢末梢に重篤な静脈虚血をきたして切断にいたったとの報告が散見されたことから、HIT患者へのワルファリン投与は、血小板数が回復するまでは投与禁忌とされている。また、HITがうたがわれた時点でワルファリンがすでに投与されている患者では、ビタミンK投与によるリバースが推奨されている。アルガトロバンからワルファリンへの移行時には、血小板数が15万/ μ l以上に回復してからワルファリン投与を開始し、血小板数が安定しPT-INRが治療域に達するまで最低5日間は2剤を併用した上で、アルガトロバンを中止する。アルガトロバン投与中はPT-INRが見かけ上延長するため、アルガトロバン中止後にPT-INRを再検し、治療域を下回ったばあいはアルガトロバンを再開してワルファリンの投与量調整を続ける。ブタ由来ヘパリンよりウシ由来ヘパリンの方がHITをおこしやすい⁷⁾、低分子ヘパリンより未分画ヘパリンの方がHITをおこしやすい⁸⁾など、ヘパリン製剤によりHITの発症頻度に差があることが報告されているが、一旦HITを発症したら、製剤の違いを問わず、ヘパリン投与は禁忌である。また、更なる血栓塞栓症を誘発する恐れがあるため、また、HITでは血小板数減少があっても出血症状を呈することはまれであるため、予防的血小板輸血は避けるべきである(活動性の出血があるばあいを除く)。

Table 4 HIT 治療薬.

| | アルガトロバン 合成トロンビン阻害薬 | ダナパロイド 低分子量の glycosaminoglycans | レピルジン 遺伝子組み換えヒルジン | フォンダパリヌクス 合成 pentasaccharide |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| 薬効 | 選択的抗トロンビン薬 | Xa 阻害薬 | 選択的抗トロンビン薬 | Xa 阻害薬 |
| 分子量 | 506 | 約 6,000 | 6,979 | 1,728 |
| 半減期 | | | | |
| (健康人 腎機能障害 肝機能障害) | 40 分 | 25 時間 | 90 分 | 17 時間 |
| | 不変 | 延長 | 延長 | 延長 |
| | 延長 | 不変 | 不変 | 不変 |
| 拮抗薬 | なし | なし | なし | なし |
| モニタリング | aPTT (ACT) | 抗 Xa 活性 | aPTT, Ecarin 凝固時間 (ECT) | 抗 Xa 活性 |
| HIT 抗体との交差反応性 | 0% | 約 10% (in vivo では非常に少ない) | 0% | ≒ 0% |
| 抗体誘導 | なし | なし | アナフィラキシーショック などの報告 | なし |

脳梗塞と HIT

急性期脳梗塞治療の現場では、ヘパリンは治療に不可欠な薬剤として頻繁に使用される。また、様々な血管内治療の開発にとともに、大量のヘパリンが使用される局面が増加しつつあり、ヘパリンの副作用としての HIT についての知識が不可欠となってきている。一方、HIT 患者の 3~8% が脳卒中を発症したという報告⁹⁾¹⁰⁾もあるなど、急性期脳梗塞の中には、HIT の血栓塞栓症の合併症として発症しているばあいも考えられ、知らずにヘパリンを投与することで症状が増悪するばあいもありえる。そのため、脳卒中診療をおこなう中で HIT を知り、うたがう姿勢が非常に重要となる。脳梗塞患者における HIT としてわれわれの施設が経験した一例として、体外循環を使用する心臓外科手術を受けた 9 日後に突然左片麻痺をきたした症例を紹介する。発症後直ちに緊急脳血管造影検査を施行し、右中大脳動脈の閉塞を確認後、機械的血栓破砕を試みるも再開通をえず、手技を続けるうちに異常のなかった右前大脳動脈の血管腔内に血栓が出現、血管閉塞にいたった。当時、心臓外科手術症例における HIT の発生に関する前向き観察研究がおこなわれていたことから、本例は偶然手術前後に抗 PF4/heparin 抗体検査を実施しており、手術前後および脳梗塞発症時も抗 PF4/heparin 抗体は陽性であり、術後に抗体価が上昇していた。そのため、HIT と診断してアルガトロバンの投与を開始した。当初の右中大脳動脈領域梗塞に加えて、脳血管造影検査後に右前大脳動脈領域にも梗塞巣が拡大したものの、幸い臨床症状の軽快をみて無事退院にいたった。本例では、脳梗塞発症以前に、心疾患の診断・治療のためにヘパリンの投与を数回にわたって受けており、脳梗塞の発症に HIT が関与している可能性をうたがってかかるべき症例であったと思われる¹¹⁾。急性期脳梗塞患者における HIT の発生率については、世界的にみても報告が非常に少ないが、急性脳卒中患者の 6.6% に HIT を発症したとする報告¹²⁾や、未分画ヘパリンを使用した脳卒中患者の約 30% で抗 PF4/heparin 抗体が検出されたとする報告¹³⁾など、比較的高頻度の報告がみられる。一方、われわれの施設で実施した後

向き調査では、0.5% と低頻度であった¹⁴⁾。そこでわれわれは 2006 年 10 月から 2007 年 3 月にかけて発症 1 週間以内に入院した脳梗塞患者を対象とした前向き観察研究をおこなった。入院直後、2 週間後、および退院時に抗 PF4/heparin 抗体を測定し、血小板数の推移、4 T's スコア、ヘパリン投与歴、入院後のヘパリン使用状況、血栓塞栓症の発症の有無などを前向きに調査した。その結果、ヘパリンが使用された 172 例中 22 例 (12.8%) で抗 PF4/heparin 抗体が陽性であったが、そのうち臨床的に HIT と診断された症例は 3 例のみ (1.7%) であった。この結果は、氷山モデルでも示された、ヘパリンが使用された患者の約 20% に抗 PF4/heparin 抗体が形成され、さらに抗 PF4/heparin 抗体が形成された患者の約 10% で HIT (血小板減少) を発症するというモデルと大きな相違はない。つまり、脳梗塞患者における HIT の発症は一般的頻度にくらべて決して低くはないと考えられる。脳梗塞患者に対してヘパリンを使用する際には、つねに HIT 発症の可能性を念頭におく必要がある。とくに、血栓除去に使用可能な医療機器が承認されてきているため、脳梗塞発症急性期に血管内治療をおこなう局面が今後ますます増加すると思われることから、HIT に関する知識、とくに緊急時の対応に関する知識は脳卒中をみる臨床医にとって不可欠となると考えられる。

なお、前述したように、独立行政法人国立循環器病研究センター輸血管理室では、抗 PF4/heparin 抗体 (EIA) の測定をふくめた総合的な HIT に関するコンサルテーションサービスを無償で提供している。そのかわり、相談を受けた症例については、可能なかぎりデータベースへの登録およびアルガトロバンをもちいた症例は市販後調査 (全例調査) への協力をお願いしている。ヘパリンを使用するかぎり、HIT は少ない頻度ではあっても必ず出現するため、国内の HIT 症例を可能なかぎり集積することで、HIT の診断および治療の向上につなげていきたい。

文 献

- 1) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;344:1286-1292.

- 2) Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-507.
- 3) Krauel K, Potschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010 Oct 19. online prepublished.
- 4) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-765.
- 5) Warkentin TE. Pseudo-heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. 4th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 261-282.
- 6) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008;133:340S-380S.
- 7) Ahmad S. Heparin-induced thrombocytopenia: impact of bovine versus porcine heparin in HIT pathogenesis. *Front Biosci* 2007;12:3312-3320.
- 8) Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-2715.
- 9) LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. *Crit Care Med* 2004;32:976-980.
- 10) Pohl C, Harbrecht U, Greinacher A, et al. Neurologic complications in immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2000;54:1240-1245.
- 11) Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, et al. Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2006;67:361-362.
- 12) Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Rodvold KA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with cerebrovascular ischemic disease. *Neurology* 1984;34:736-740.
- 13) Harbrecht U, Bastians B, Kredteck A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in neurologic disease treated with unfractionated heparin. *Neurology* 2004;62:657-659.
- 14) Kawano H, Toyoda K, Miyata S, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Serious Complication of Heparin Therapy for Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:641-649.

Abstract

Ischemic stroke and heparin-induced thrombocytopenia

Haruko Yamamoto, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shigeki Miyata, M.D.²⁾

¹⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center

²⁾Section of Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare but serious side effect of heparin therapy which presents various thromboembolic events associated with high mortality and morbidity. There have been few reports about the prevalence of HIT in acute ischemic stroke, which our retrospective study and a multi-center prospective cohort study respectively estimated as 0.5% and 1.7% of unfractionated heparin-treated acute ischemic stroke patients. Once the onset of HIT is suspected, its therapy should be started immediately because treatment delay of HIT will bring a poor outcome. Stroke physicians should be aware of HIT, as heparin use will become increased more than ever in clinical practice with the development of new intravascular treatment techniques.

(Clin Neurol 2011;51:316-320)

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, ischemic stroke, thromboembolism