ヘパリン起因性血小板減少症既往のある症例に対する ヘパリン使用体外循環下での胸腹部大動脈置換術

大 場 正 直 村 山 博 和 鬼 頭 浩 之 松 尾 浩 三
林 田 直 樹 浅 野 宗 一 平 野 雅 生 宮 田 茂 樹*

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）は、ヘパリンの重大な副作用である。症例は 52 歳、男性。緊急下行大動脈置換後に HIT が強く疑われ、その 6 カ月後にヘパリン使用下で体外循環を行い胸腹部大動脈置換術を施行した症例を報告する。最初の手術後に急性腎不全のために持続血液濾過透析（CHDF）を行った。抗凝固剤をヘパリンに変更した後、7 日目に血小板減少と回路閉塞を認めるようになった。HIT を強く疑い、ヘパリンを中止してアルガトロバンに変更したところ、回路閉塞は認められなくなり、血小板数も著明に改善した。この時の抗体検査で抗 PF4/ヘパリン複合体抗体（抗 PF4/ヘパリン抗体）は、陽性を示した。その 6 カ月後に拡大傾向にある胸腹部大動脈瘤を認め、手術適応と判断した。この時の検査では抗 PF4/ヘパリン抗体は陰性化しており、ヘパリン使用下体外循環で胸腹部大動脈置換を施行した。手術の間、回路閉塞は認められなかった。また、血小板減少や血栓症は周術期を通して認められなかった。日心外会誌 39 巻 3 号：144-147（2010）

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症，体外循環，胸腹部大動脈置換術

Heparin Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass for Thoracoabdominal Aorta Replacement in a Patient with a History of Heparin-Induced Thrombocytopenia

Masanao Ohba, Hirokazu Murayama, Hiroyuki Kito, Kozo Matsuo, Naoki Hayashida, Souichi Asano, Masao Hirano and Shigeki Miyata* (Department of Cardiovascular Surgery, Chiba Cardiovascular Center, Ichihara, Japan, and Division of Transfusion Medicine, National Cardiovascular Center*, Osaka, Japan)

Immune heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a crucial side effect of heparin therapy. We report the case of a 52-year-old man who was strongly suspected of having HIT after urgent descending aorta replacement. This case required continuous hemodiafiltration (CHDF) anticoagulated with unfractionated heparin (UFH) for acute renal failure after the operation. The patient developed thrombocytopenia and thrombus embolism in the circuit on the seventh day and was suspected of having HIT. UFH was ceased and replaced with argatroban. After then, thrombus embolism was not seen in the circuit and the platelet count was recovered promptly. He tested positive in an enzyme-linked immunosorbent assay for anti-platelet factor 4/heparin antibodies (anti-PF4/H Abs). Six months later, we found, an expanding thoracoabdominal aortic aneurysm and performed thoracoabdominal aorta replacement. We selected heparin anticoagulation for cardiopulmonary bypass because anti-PF4/H Abs were negative at that time. Thrombus embolism was not found during the operation. The patient developed neither thrombocytopenia nor thrombosis in the perioperative period. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 39: 144-147 (2010)

Keywords : heparin-induced thrombocytopenia (HIT), cardiopulmonary bypass, thoracoabdominal aortic replacement

ヘパリン起因性血小板減少症（Immune heparin-induced thrombocytopenia: HIT）はヘパリンの重大な副作用であり、高率に血栓塞栓症を合併することから HIT 症例に対する体外循環使用の際に様々な問題が存在する。今回、我々は下行置換術後に HIT が強く疑われた症例に

対して、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）が陰性化した後に、ヘパリン使用による体外循環下で胸腹部大動脈置換術を行い良好な結果が得られたので報告する。

症 例

症例：52 歳，男性。
主訴：背部痛。
既往歴：ヘパリン投与歴なし。

2009 年 9 月 9 日受付，2010 年 1 月 7 日採用

千葉県循環器病センター心臓血管外科

〒 290-0512 市原市鶴舞 575

* 国立循環器病センター輸血管理室

図1 CHDFにおける抗凝固剤の使用時期と血小板数の推移
ヘパリンに変更して7日目に回路閉塞を認めるようになった。
アルガトロバンに変更後血小板数は著明に改善した。□：血小板数，↓：回路閉塞。

現病歴：2007年5月19日に上記主訴のために近医を受診し急性B型大動脈解離と診断される。その2日後に下行大動脈瘤破裂を起こし当センター紹介となる。

術前現症：身長170 cm，体重57.9 kg。

術前血液・生化学検査：WBC 7,600/mm³，RBC 335×10⁴/mm³，Hb 10.7 g/dl，Ht 32.1%，PLT 16.8×10⁴/mm³，Cre 0.66 mg/dl。

胸部X-P：心胸郭比55%で，左横隔膜ヘルニアが認められた。

大動脈造影CT：胸腹部大動脈瘤（Crawford III型，最大径68 mm），腹腔動脈および左腎動脈は偽腔より，上腸間膜動脈および右腎動脈は真腔より起始していた。

入院後経過：5月21日に部分体外循環下に近位下行大動脈人工血管置換術を施行した。術直後より急性腎不全を認めたため，抗凝固剤にメシル酸ナファモスタット（フサン® 600～1,200 mg/day）を使用して持続的血液濾過透析（CHDF）を開始した。活性化全血液凝固時間（ACT）が目標値に達しないため，術後6日目に抗凝固剤をヘパリン（30,000～48,000単位/day）に変更した。ヘパリンへ変更後5日目より血小板減少が著明となり，7日目よりCHDF回路の血栓閉塞を認めるようになった。HITを疑い抗凝固剤をヘパリンから選択的抗トロンビン剤であるアルガトロバン（ノバスタン® HI 30 mg/day）に変更したところ，CHDF回路の血栓閉塞は認められないようになり，CHDFの継続にもかかわらず，血小板数は直ちに改善した（図1）。術後15日目の血清でenzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）にて測定した抗PF4/ヘパリン抗体は陽性を示した。術後31日目にCHDFを終了した。経過中に動脈血栓症は認めなかった。

図2 胸腹部大動脈瘤術後の血小板数およびHIT抗体価の推移
2回目の手術後10日目にHIT抗体価は陽性化するが，血小板数には影響はなかった。□：血小板数，●：抗PF4/ヘパリン抗体価（cutoff 0.483～0.513）。

リハビリのために入院治療を行っていたが，術後5カ月頃より胸腹部大動脈の拡大傾向を認めるようになった。術後6カ月には瘤径70 mmとなったため，1回目の手術より181日目の11月16日に部分体外循環下に胸腹部大動脈人工血管置換術を施行した。術前の血小板数は17×10⁴/mm³で，ELISA（the Asserachrom HPIA, Diagnostica Stago, Asnieres, France）で測定した抗PF4/ヘパリン抗体は陰性化（optical density (OD) 値0.158；cutoff値0.540）していた。

手術所見および術後経過：抗PF4/ヘパリン抗体が陰性であったため体外循環中には回路はヘパリンコーティングしたものを，抗凝固剤はヘパリンを使用した。体外循環後，肉眼的には回路内に血栓形成は認められなかった。プロタミンで中和した後はヘパリンは使用せず¹⁾，圧ライン等の抗凝固にはアルガトロバン生理食塩水（アルガトロバン1 mgを生理食塩水500 mlに溶解）を使用した。ヘパリン投与量は合計22,800単位，術中ACTは492±84秒であった。術後はヘパリンはいっさい使用せず，アルガトロバン生理食塩水を使用した。術後7日目の時点では抗PF4/ヘパリン抗体は陰性（OD値0.103；cutoff値0.483）で，血小板数も15×10⁴/mm³であった。術後10日目と14日目に抗PF4/ヘパリン抗体は弱陽性（OD値はそれぞれ0.649，0.838；cutoff値0.483）を示したが，血小板は20～30×10⁴/mm³で維持できており，特に血栓形成等の症状も認められなかった。術後63日目に抗体は陰性化（OD値0.509；cutoff値0.513）し，その後抗体価は術後91日目OD値0.444，術後106日目0.278と低下した（図2）。患者は術後94日目に退院となった。

考 察

HITはヘパリン投与より，免疫学的機序により主に血小板第4因子とヘパリンの複合体に対する抗体が産生され，

その抗体の一部に強く血小板活性化能を持つ抗体が存在し、トロンビンの過剰産生を来し、適切な診断、治療を行わなければ発症患者の 30% から 50% に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は 5% 程度に及ぶとされる重篤なヘパリンの副作用である。

心臓血管外科手術患者は、人工心臓を使用する等で、大量にヘパリンを使用する疾患群である。海外において、これら術後に、ELISA 法で測定した場合に、抗 PF4/ヘパリン抗体が高頻度に（報告によっては 50% 程度）陽性化するとの報告がある¹⁾。しかしながら、抗 PF4/heparin 抗体陽性例がすべて HIT を発症するわけではなく、これら症例に未分画ヘパリンを深部静脈血栓症予防のために 1 週間程度投与を継続した場合、全体の約 1~3% の発症割合であると推定されている^{2,3)}。本邦では、発症頻度が欧米と比較して少ないとの指摘もある⁴⁾。抗凝固薬であるヘパリンが血栓塞栓症の誘引となるという逆説的事実は、本疾患に対する理解がなければ臨床の現場では見逃される可能性が高いため、その正しい認識が重要となる。

HIT は、体外循環使用手術では、術後 5 日目から 14 日目までにおいて、術後血小板数の回復ピークから、50% 以上の低下を認めた場合で、他に血小板低下の原因が認められない場合に疑われる³⁾。

海外において HIT の治療に対するエビデンスに基づいたガイドラインが報告されている⁵⁾。HIT を臨床的に強く疑った場合、直ちに全てのヘパリン投与を中止するとともに、代替の抗凝固薬に切り替えることが重要となる。代替の抗凝固薬としてさまざまな選択的抗トロンビン薬や Xa 阻害薬が海外において用いられているが、本邦において現時点で、薬事法上承認されている薬剤は、選択的抗トロンビン剤であるアルガトロパンのみである。本症例でも初回の大動脈破裂術後の CHDF 使用中に HIT が強く疑われ、ヘパリンを中止してアルガトロパンで CHDF を継続することで乗り切ることができた (図 1)。

HIT 既往症例に対する体外循環使用手術の取扱いは、重要な問題である。急性期 HIT 患者（血小板数の低下や血栓症の発症があり、抗体が陽性である患者）の抗凝固剤としてアルガトロパンを使用したとの報告も散見される⁴⁾。アルガトロパンは抗凝固のコントロールを ACT で行えること、その半減期が短いこと、腎機能低下症例でも使いやすいことなどの利点はあるが、体外循環中の血栓形成、術中 ACT のコントロール域および出血のコントロール等に問題を抱えており、安全性の面で十分に確立した方法とは言えない。

HIT は、ヘパリン投与によって誘導される血小板第 4 因子の構造変化が、新たな抗原性を提示し、それを認識する抗体（抗 PF4/ヘパリン抗体）の中で、強い血小板活性化

能を持つ抗体がその病因となる。抗 PF4/ヘパリン抗体は、一過性にのみ存在し、我々の症例では抗 PF4/ヘパリン抗体が陽性化してから陰性化するまでにおよそ 60 日を要したが、一般的には 50~85 日かかることされている⁶⁾。HIT 患者では、抗体が陰性化したのちは、再度ヘパリンに暴露したとしても HIT 発症につながらないとの報告が増加している^{7,8)}。したがって、HIT 発症患者で、再手術のリスクのある患者では、定期的な抗体価測定を行い、陰性化を確認することが重要である。本症例では 1 回目の大動脈瘤破裂の手術から 2 回目の胸腹部大動脈瘤手術まで 181 日の間隔があり、2 回目術前には ELISA 法による抗 PF4/ヘパリン抗体が陰性化していた。ELISA 法による抗 PR4/ヘパリン抗体の検出は、特異度は低いが感度が高いため²⁾、この方法で抗体が検出されないこと、さらに抗体が陰性化した後は、ヘパリン使用が可能であったという前述した報告などを考慮したうえで、術中術直後に血小板減少あるいは血栓形成を起こして体外循環が廻らない、血栓塞栓症を併発するなどの HIT 再発に伴う危険は非常に少ないと判断してヘパリンを使用した体外循環を行った。実際、肉眼的に回路内に血栓は認めなかった。また術後の血小板数も $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 前後で経過することができた (図 2)。

ただ、このような場合でも、ヘパリン使用は体外循環中の必要最低限に留め、術後は可能な限り、ヘパリン使用を行わないことが推奨されている⁹⁾。本症例でも体外循環維持以外にはヘパリンを一切使用せずアルガトロパン生理食塩水を使用した。術後の抗 PF4/ヘパリン抗体は術後 7 日目までは陰性であったが、術後 10 日目には陽性化した。しかし、抗体価は弱陽性であり、しかも血小板減少や血栓塞栓症の合併を認めなかった (図 2) ため、抗凝固療法を行わず経過観察とし、術後 63 日目までに抗体は陰性化した。

今回、我々は HIT が強く疑われた症例に対して、抗 PF4/ヘパリン抗体が陰性化した症例に対して、抗凝固剤としてヘパリンを使用した体外循環を行い良好な結果を得た。今回の報告は、1 例報告であるため、この症例の結果が正しいかどうかの判断は困難であるが、前述した報告などを踏まえれば、HIT 既往症例に対して体外循環が必要な場合は、抗体価が陰性化するのを待ち、陰性化したところでヘパリン使用下で体外循環を行うことが現時点では、最も安全な方法であると思われる。ヘパリン使用における利点は、普段使用している薬剤であるため術中の ACT コントロールや止血も他の薬剤よりも行いやすい点である。また、術後ヘパリン使用を最小化し、注意深く経過観察することにより、安全な治療方法が確立できると考える。

おわりに

1) HIT 既往のある症例に対して、ヘパリン使用体外循環下で胸腹部大動脈置換術を行い良好な結果を得た。

2) 緊急性のない症例は抗 PF4/ヘパリン抗体が陰性化するのを待って手術を行うことが望ましい。

謝辞：本研究の一部は、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の支援を受けて行った。Conflict of Interest disclosure：宮田茂樹は、田辺三菱製薬会社ならびに第一三共株式会社から受託研究費を受け取っている。

文 献

- 1) Francis, J.L., Palmer, G.J. 3rd and Moroosse, R. : Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **75** : 17-22, 2003.
- 2) Warkentin, T.E., Sheppard, J.A. and Horsewood, P. : Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **96** : 1703-1708, 2000.
- 3) Pouplard, C., May, M.A. and Regina, S. : Changes dev in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the elopment of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br. J. Haematol.* **128** : 837-841, 2005.
- 4) Miyata, S., Yamamoto, H. and Kamei, M. : Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of Argatroban in Japan. *Semin. Thromb. Hemost.* **34** : 37-47, 2008.
- 5) Warkentin, T.E., Greinacher, A. and Koster, A. : Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : American college of chest physicians evidence—Based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* **133** : 340S-380S, 2008.
- 6) Warkentin, T.E. and Kelton, J.G. : Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* **344** : 1286-1292, 2001.
- 7) Potzsch, B., Klovekorn, W.P. and Madlener, K. : Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* **343** : 515, 2000.
- 8) Matsuo, T., Kusano, H. and Wanaka, K. : Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis : An alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **13** : 182-187, 2007.
- 9) Warkentin, T.E. and Greinacher, A. : Heparin-Induced Thrombocytopenia. 4th ed., Informa Healthcare, New York, 2007.