透析導入後にヘパリン起因性血小板減少症と診断された不安定狭心症に対する心拍動下冠動脈バイパス術の1例

濱 石 誠* 岡 田 健 志** 平 井 伸 司** 三 井 法 真**

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin Induced Thrombocytopenia : HIT) はヘパリンの重大な副作用であり、血小板減少をきたし重篤な動静脈血栓症を合併しうる疾患である。症例は53歳、男性、慢性腎不全急性増悪、うっ血性心不全、肺水腫、肺炎で緊急入院となり人工呼吸管理下に透析治療を行い集中治療とした。全身状態の改善後に冠動脈造影検査を行ったところ、陳旧性心筋梗塞・不安定狭心症 (重症三枝病変) と診断した。手術治療を検討していたが、ヘパリン使用下に透析を導入したところ HIT を発症した。冠動脈病変に対しては早期の手術治療が望ましいが、HIT 発症後の急性期での手術は血栓塞栓症が発症するリスクは非常に高い。HIT 抗体が存在する時期に手術を行う場合、手術の至適時期決定に明確な判断基準はなく、その判断に苦慮する。血小板数・D-dimer・FDP・Fibrinogen の値が改善している状態は HIT 抗体によるトロンビン産生が低下している状態であり、これらの値の改善は HIT 抗体の減少と活動性の低下を示唆する考えのもとに、手術の至適時期を決定するため血小板数・D-dimer・FDP・Fibrinogen 値を経時的に評価した。そして、HIT 抗体が存在する時期であるが、血小板数・D-dimer・FDP 値が改善した時期にアルガトロバン使用下に心拍動下冠動脈バイパス術を施行した。術後にバイパスグラフトの開存を確認し、周術期に血栓塞栓症を併発せず合併症なく退院し、良好な経過を得た。HIT 抗体が存在する時期に手術を行う際、手術時期決定の判断材料として血小板数・D-dimer・FDP 値の改善は有用な指標の1つと考えられた。日心外会誌 45 巻 1 号 : 223-228 (2016)

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症；心拍動下冠動脈バイパス術；アルガトロバン

Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for an Unstable Angina Pectoris Complicated by Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosed after Introducing Hemodialysis

Makoto Hamaishi*, Kenji Okada**, Shinji Hirai** and Norimasa Mitsui** (Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center*, Kure, Japan, and Department of Cardiovascular and Respiratory Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital**, Hiroshima, Japan)

A 53-year-old man was urgently hospitalized with chronic renal failure, congestive heart failure, pulmonary edema, and pneumonia. He received respiratory support and dialysis after hospitalization in the intensive care unit. Coronary arteriography revealed an old myocardial infarction and unstable angina (triple vessel disease). Surgery was planned. However, after dialysis under heparin administration, clot formation was noted in the dialyzer. Serological tests confirmed the presence of antibodies to heparin-platelet factor 4 complex; accordingly, heparin-induced thrombocytopenia (HIT) was diagnosed. Coronary artery bypass surgery should preferably be performed early in the case of coronary artery disease. However, surgery during the acute phase of HIT when antibodies to heparin-platelet factor 4 complex (HIT antibodies) are present is associated with a very high risk of developing thromboembolism. There is no criterion regarding the optimal timing for surgery when HIT antibodies are present. Therefore, clinicians are often confused about this. In cases where the platelet count, D-dimer level, fibrinogen degradation product (FDP) level, and fibrinogen level improve, thrombin production due to HIT antibodies is thought to decrease. We considered that the improvement in these values suggests that the number of HIT antibodies decreases and thus HIT antibody activity would be reduced. We evaluated the platelet count, D-dimer level, FDP level, and fibrinogen level over time and

2015 年 6 月 18 日受付, 2016 年 4 月 20 日採用

Corresponding author : Makoto Hamaishi

Department of Cardiovascular Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Kure, Japan

E-mail : hamaishim@kure-nh.go.jp

* 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター心臓血管外科

〒 737-0023 呉市青山町 3-1

** 県立広島病院心臓血管・呼吸器外科

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。

None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

accordingly determined the optimal timing for surgery. In the present case, argatroban administration was started after HIT developed, and the platelet counts increased gradually; the D-dimer and FDP levels decreased, whereas there were no significant changes in the fibrinogen levels. Although HIT antibodies were still present, we performed off-pump coronary artery bypass grafting under the administration of argatroban when the platelet count, D-dimer, and FDP values improved. The patency of coronary bypass grafts was confirmed postoperatively; the patient did not develop thromboembolism during the perioperative period and was discharged without complications. When HIT antibodies are present, an improvement in platelet count, D-dimer, and FDP values is thought to be useful in determining the optimal timing of surgery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 45:223-228 (2016)

Keywords : heparin-induced thrombocytopenia; off-pump coronary artery bypass grafting; argatroban

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin Induced Thrombocytopenia: HIT) はヘパリンの重大な副作用であり、血小板減少をきたし重篤な動静脈血栓症をきたすことがある疾患である^{1,2)}。HIT 抗体が存在する時期では、手術侵襲が加わることで血小板が活性化され血小板から血小板第 4 因子 (PF4) の放出がおこり、HIT 抗体の産生を促す環境を形成しやすくなる^{3,4)}。そのため、HIT 抗体が存在する時期に手術を行う場合、手術の至適時期決定に明確な判断基準はなく、その判断に苦慮する。今回、慢性腎不全急性増悪、うっ血性心不全、肺水腫で緊急入院となり透析導入後に HIT を発症した陳旧性心筋梗塞・不安定狭心症 (重症三枝病変) の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 53 歳, 男性。

主訴: 呼吸困難, 著明な全身浮腫。

既往歴: 陳旧性心筋梗塞, 慢性腎不全, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症, 高尿酸血症, 喫煙あり (40 本/日)。

現病歴: 以前より冠動脈疾患を指摘され手術治療を勧められていたが、手術治療を拒否し続け近医で内服治療を受けていた。しかし、呼吸困難を生じ当院へ救急搬送された。慢性腎不全急性増悪、うっ血性心不全、肺水腫と診断され緊急入院となった。

入院時現症: 身長 172 cm, 体重 106 kg, 意識レベル JCS 200, 脈拍 132 bpm, 不整なし, 血圧 189/116 mmHg, SaO₂ 66% (マスク 10 L/min), 呼吸数 26 回/分, 体温 37.7°C, 気道閉塞はないがわずかに喘鳴を聞く。全身浮腫あり。

入院時血液検査所見: WBC 11,200/ μ l, HGB 8.9 g/dl, PLT 75,000/ μ l, APTT 47.1 s, INR 1.16, FDP 7.3 μ g/ml, CRP 0.8 mg/dl, TP 5.0 g/dl, ALB 2.5 g/dl, TBil 0.2 mg/dl, GOT 29 U/l, GPT 9 U/l, LDH 319 U/l, γ -GTP 22 U/l, BUN 72.7 mg/dl, CRE 11.33 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.9 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CPK 450 U/l, トロポニン I 0.04 ng/ml, H-FABP (+), T-Chol 148 mg/

dl, TG 138 mg/dl, HDL 43 mg/dl, LDL 77 mg/dl, BS 179 mg/dl, HbA1c 6.9%。

胸部 X 線写真: CTR=52%, 心拡大あり, 著明な肺うっ血あり, 肺水腫を認めた。

心電図検査: HR 89, 洞調律, II, III, aVF に異常 Q 波, I, aVL に ST 低下を認めた。

入院後経過: 来院時には意識レベルは低下し呼吸状態は不良であり, 緊急で挿管処置を行った。ICU へ緊急入院し人工呼吸器管理を開始した。また, メシル酸ナファモスタット使用下に持続的血液透析濾過 (Continuous hemodiafiltration: CHDF) 治療を開始した。ルート確保と動脈圧ライン維持のためヘパリン生食を使用した。また, 重症肺炎および敗血症も併発していたため感染症に対する治療を行った。入院 5 日目に人工呼吸器を離脱した。また, 入院後から血小板は低下状態で徐々に減少傾向にあり, 出血リスクもあるため血小板輸血を行った。入院 6 日目に CHDF から透析へ変更し, 以後もメシル酸ナファモスタット使用下に透析を行った。心臓超音波検査を施行し, 心嚢水なし, 左房径 36.9 mm, 左室拡張末期径 59.1 mm, 左室収縮末期径 48.0 mm と左室内腔は拡大あり, 左室駆出率 38%, 左室収縮は側壁を除き全体的に hypo~akinetic area, 軽度の僧帽弁逆流を認めた。入院 8 日目に内シャントを作製し, 慢性腎不全に対しては最終的に透析を導入した。内シャント作製術の際には, ヘパリンの静注による全身ヘパリン化はしていないが, ヘパリン生食でシャント静脈を拡張した。入院 12 日目に心臓カテーテル検査を施行し, 右冠動脈閉塞 (#1 100%)・左主幹部狭窄 (#5 50%)・左前下行枝閉塞 (#6 50%, #7 100%)・左回旋枝狭窄 (#11 90%) を認め, 陳旧性心筋梗塞・不安定狭心症 (重症三枝病変) と診断した。心臓カテーテル検査の際には, ヘパリン 2,500 単位を静注投与した。冠動脈病変に対する治療のため心臓血管外科へ紹介となり, 冠動脈バイパス術を検討していた。

HIT の診断: 入院 15 日目には, 透析時にメシル酸ナファモスタットを中止して低分子ヘパリンへ変更したところ透

Fig. 1 Course of the platelet count, D-dimer level, FDP level, and fibrinogen level after hospitalization. Platelet transfusion (▽). After dialysis under heparin administration, clot formation was noted in the dialyzer. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) was highly suspected (★). Diagnosis of HIT was confirmed, and argatroban administration was started (☆). FDP, fibrinogen degradation product; CHDF, continuous hemodiafiltration; HD, hemodialysis.

Table 1 The scoring system for heparin induced thrombocytopenia : the 4T's

4T's	2 points	1 point	0 point
Thrombocytopenia	Platelet count fall > 50% and platelet nadir $\geq 20,000/\mu\text{l}$	Platelet count fall 30–50% or platelet nadir 10,000–19,000/ μl	Platelet count fall < 30% or platelet nadir < 10,000/ μl
Timing of platelet count fall	Clear onset between days 5–10 or platelet fall ≤ 1 day (prior heparin exposure within 30 days)	Consistent with days 5–10 fall, but not clear (e.g. missing platelet counts); onset after day 10; or fall ≤ 1 day (prior heparin exposure 30–100 days ago)	Platelet count fall < 4 days without recent exposure
Thrombosis or other sequelae	New thrombosis (confirmed); skin necrosis; acute systemic reaction postintravenous unfractionated heparin (UFH) bolus	Progressive or recurrent thrombosis; non-necrotizing (erythematous) skin lesions; suspected thrombosis (not proven)	None
Other causes for thrombocytopenia	None apparent	Possible	Definite

The resulting clinical probability scores were divided into high (6–8 points), intermediate (4–5 points), and low (0–3 points) group.

析回路内での血液凝固を認めた。ヘパリン生食でフラッシュするとさらに回路内凝固を認め、その直後の血液検査では血小板は $55,000/\mu\text{l}$ であり、2 日前の $115,000/\mu\text{l}$ から著しく低下していた (Fig. 1A)。ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を疑った。HIT を示唆する臨床像である血小板減少 (Thrombocytopenia)、血小板減少の発症時期 (Timing

of platelet count fall)、血栓症や続発症 (Thrombosis or other sequelae)、血小板減少の他の原因の有無 (Other cause for thrombocytopenia not evident) の 4 項目についてそれぞれ 0, 1, 2 の点数評価を行い、合計点数 (最大 8 点) から HIT の可能性を判断する 4T's スコアリングシステム (Table 1)⁵⁾ による評価では 7 点であった。4T's スコ

アは臨床 4 項目の合計点数から HIT の可能性が高い (6~8 点), 可能性が中等度 (4~5 点), 可能性が低い (0~3 点) の 3 段階に分類され, 合計点数が 7 点であったことから HIT の可能性が高いと判断した. 同時に抗ヘパリン・血小板第 4 因子複合体抗体 (HIT 抗体) を測定し, その 3 日後 (入院 18 日目) に報告された血液検査結果では抗 HIT 抗体は陽性 (optical density (OD) 値は 5.0; cut-off 値 0.483~0.513) で HIT と診断した. D-dimer と FDP 値は入院後 5 日目の血小板輸血後に一時的に上昇し, HIT 発症後では入院時よりも高値であった (Fig. 1B, C). 一方, Fibrinogen 値は入院後 5 日目の血小板輸血後は高値であったが, HIT 発症後の値は正常値を軽度の上回る程度であった (Fig. 1D).

HIT の治療: HIT と確定診断後からアルガトロバンを 60 mg/day (0.5 μ g/kg/min) で持続投与を開始した. 透析時にはアルガトロバンを 5 mg/h (1 μ g/kg/min) で持続投与し ACT を 200 以上に維持し透析を行った. 以後, 透析中に回路内凝固を認めず経過した. また, 体動時には呼吸苦症状あり, 引き続き透析管理下に心不全と肺炎の治療を継続した. アルガトロバン持続投与治療を開始してからは, 血小板数は漸増し一過性に軽度の低下を認めたものの再度漸増した. D-dimer と FDP 値は漸減した. Fibrinogen 値はほぼ横ばいであった (Fig. 2). アルガトロバン治療開始から 28 日目 (HIT 発症から 31 日目; 入院後 46 日目) に血小板数はさらに増加し改善し, また, D-dimer・FDP・Fibrinogen 値も正常値近くまで改善した. その 2 日後に手術を施行することに決定した.

術前準備: 動脈圧モニターラインにはアルガトロバン入り生理食塩水 (アルガトロバン 10 mg を生理食塩水 500 ml に溶解) を使用した. Swan-Gantz カテーテルは使用せず, 中心静脈ラインにはヘパリンコーティングなしのカテーテルを使用した.

手術: 全身麻酔下に Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB) 3 枝 (左内胸動脈-左前下行枝, 大動脈-大伏在静脈-房室結節動脈, 大動脈-大伏在静脈-鈍角枝) を施行した. 手術開始時の activated clotting time (ACT) は 156 秒であった. 術式は OPCAB であるため, 術中の目標 ACT は 200~250 秒とした. 術前の透析時のアルガトロバン投与量と ACT 値を考慮して, グラフト採取後からアルガトロバンを 5 mg/h (1 μ g/kg/min) で開始した. しかし, ACT は 200 秒を超えないためアルガトロバンを 10 mg/h (2 μ g/kg/min) へ増量した. その後, アルガトロバンを 3 mg 静注投与し, アルガトロバンを 8 mg/h (1.6 μ g/kg/min) とした. ACT が 227 秒となったのを確認してから冠動脈を切開し手術を継続した. その後は 30 分毎に ACT を測定した. 30 分後の ACT は 500 秒で

Fig. 2 Course of the platelet count, D-dimer level, FDP level, and fibrinogen level after argatroban administration. Argatroban administration was started (☆).

あった. ACT を目標の 200~250 秒になるように調節するために, アルガトロバンを 2 mg/h (0.4 μ g/kg/min) へ減量した. その 10 分後の ACT は 181 秒であり, アルガトロバンを 4 mg/h (0.8 μ g/kg/min) へ増量し, 目標の ACT となるように投与量を調節した. しかし, 途中心嚢内に凝血塊を認めた. このときの ACT は 201 秒であった. 術野に凝血塊が形成されなくなるまでアルガトロバンを持続投与した. アルガトロバンが効くのを待ち, その 30 分後に測定した ACT は 237 秒であったが, 以後は凝血塊の形成を認めず手術を続行した. 冠動脈吻合終了後にアルガトロバンの持続投与を中止した. アルガトロバン持続投与終了

から 27 分の時点で ACT を測定したところ、ACT は 188 秒であった。その後、出血傾向なく手術を終了した。

術後経過：術後は ICU へ入室、術当日に人工呼吸器を離脱し、翌日に一般病棟へ転棟した。術後 1 日目からアルガトロバンを 60 mg/day (0.5 μ g/kg/min) で持続投与を再開し、バイアスピリンとワーファリンの内服を開始した。術後 2 日目から透析をアルガトロバン使用下に再開した。術後 3 日目に血小板数は 100,000/ μ l へ上昇し Prothrombin time-International normalized ratio (PT-INR) は 1.50 へ延長したのを確認し、アルガトロバン持続投与を中止した。以後も血小板数は減少することなく経過した。術後は、透析中に回路内凝固を認めず、血栓塞栓症を発症することなく、合併症を併発せず良好に経過した。術後の冠動脈評価として multidetector computed tomography (MDCT) を施行し、すべてのグラフトの開存を確認した。術前から長期臥床であったためリハビリに時間を要したが、術後 21 日目に独歩退院した。

考 察

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血小板減少をきたし動静脈血栓症を合併する疾患である^{1,2)}。心臓血管外科手術では抗凝固療法が必須であるが、HIT と診断された症例ではヘパリンの使用は不可であるため、本邦ではその代用としてアルガトロバンを使用し手術を施行する報告が散見される^{6,7)}。ただし、HIT 抗体が存在する時期は血栓塞栓症発症のハイリスク期間であり、この時期に手術侵襲が加わることで血小板が活性化され血小板から血小板第 4 因子 (PF4) の放出がおこり、HIT 抗体の産生を促す環境を形成しやすくなり³⁾、トロンビン過剰産生による血栓塞栓症の発症が危惧される。過去の報告によると、HIT 発症後の急性期に心拍動下冠動脈バイパス術をアルガトロバン使用下 (ACT が 380 以上) に施行したが、抗凝固が不十分で術中にグラフトが閉塞した報告⁸⁾もある。HIT 抗体は一過性にのみ存在し、ヘパリン投与中止後、いったん産生された HIT 抗体は平均 100 日程度で陰性化する⁹⁾。HIT 発症例に対して手術を行う場合、HIT 抗体が陰性化してから手術治療を行うのが安全と考えられる。しかし、本症例の場合には、早期の手術治療が望ましい状態であり、HIT 抗体が存在する時期でも手術治療が必要と判断した。

しかしながら、HIT 抗体が存在する時期に手術を行う場合、どの時点で手術を行うのがよいかについて明確な判断基準はない。手術の至適時期としては、たとえば HIT 抗体が存在しても、トロンビン過剰産生状態がある程度改善し血栓塞栓症発症リスクが低下している時点がよいと考える。すなわち、HIT 抗体が減少し活動性が低下している時

点が望ましい。ただし、リアルタイムに HIT 抗体の定量評価および活動性評価を行うことは困難である。HIT 抗体によりトロンビンの過剰産生が引き起こされている状態に注目してみると、HIT 抗体の活動性が高い時期とは、血小板・単球・血管内皮細胞の活性化が引き起こされ凝固反応が亢進しているため^{3,10)}、血小板は減少し、D-dimer・FDP・Fibrinogen 値は上昇する。逆に言うと、血小板数・D-dimer・FDP・Fibrinogen 値の改善は、HIT 抗体によるトロンビン産生が低下している状態を示唆し、HIT 抗体の減少と活動性の低下を反映する可能性が推測される。本症例では、手術時期を決定するために血小板数・D-dimer・FDP・Fibrinogen 値を経時的に評価し、血小板数が改善し、かつ、D-dimer・FDP・Fibrinogen 値が改善した時点でアルガトロバン使用下に手術を行う方針とした。術式に関しては、心機能低下、心拡大を認めるため On-Pump beating CABG も考慮されるが、人工心肺の回路内凝固が起こる可能性を危惧し OPCAB を選択した。

今回の症例では、術中に心臓内に凝血塊を認めたものの術後に血栓塞栓症を発症せず良好な結果を得た。ただし、術前の透析中は ACT を 200 秒で維持し回路内凝固や血栓形成を認めなかったのに対して、術中は ACT が 200 秒以上であったにもかかわらず術野に凝血塊が形成された。おそらく手術侵襲が加わることで血小板活性化や PF4 分泌促進が起こり、HIT 抗体の影響でトロンビン過剰産生が引き起こされたと思われる。アルガトロバン投与量を術中に増量したことで血栓塞栓症を発症せず手術を終了したが、術中に血栓塞栓症が起こるリスクはあったと思われる。また、術後も手術侵襲の影響による血小板活性化や PF4 分泌促進が起こりトロンビン過剰産生状態になる可能性はあったため、術後もアルガトロバンを持続投与し血栓塞栓症予防を行い、血小板数の改善と抗凝固薬の効果を確認後にアルガトロバン治療を中止した。最終的には周術期に血栓塞栓症を発症せず良好に経過した。

一方、手術をもっと早い時期に行っても同様の結果を得た可能性は否めない。本症例のアルガトロバン治療開始からの血小板数・D-dimer・FDP・Fibrinogen 値の経時的変化を評価すると、血小板数は治療開始から 14 日目までは漸増していたが、その後一過性に低下し、21 日目から再度漸増した。また、アルガトロバン治療開始 7 日目から 14 日目までと 21 日目以降では血小板数は 100,000/ μ l を超えていた。一方、D-dimer と FDP 値は治療開始から経時的に漸減し、28 日目にほぼ正常値へ改善した。Fibrinogen 値は治療開始後から一貫して正常値上限を前後する値であった。今回よりも早い時期の手術では、血小板数は改善しているが D-dimer と FDP 値は改善していない状態である。HIT 抗体は経時的に低下する⁹⁾ことを考慮すると、

本症例で術中に凝血塊が形成されたことから今回よりも早い時期の手術では、より強い HIT 抗体によるトロンビン過剰産生が引き起こされ血栓塞栓症の発症リスクはさらに高かったと推測される。HIT 抗体が存在する状態での手術の至適時期決定に明確な判断基準はないが、その判断材料として血小板数だけでなく D-dimer 値と FDP 値も考慮する価値はあると思われた。今回の報告は 1 例での報告であり、手術時期決定の方法として他の症例にもあてはまるかどうか判断はできないが、HIT 抗体が存在する状態下での手術時期の決定に、血小板数・D-dimer・FDP 値の改善は HIT 抗体の減少と活動性低下を示す指標として有用である可能性が考えられた。

結 語

透析導入後に HIT と診断された不安定狭心症に対して、HIT 抗体が存在する状態で血小板数・D-dimer・FDP 値が改善した時期にアルガトロバン使用下に OPCAB を施行し周術期に血栓塞栓症を発症せず良好な結果を得た。HIT 抗体が存在する時期に手術を行う際、手術時期決定の判断材料として血小板数・D-dimer・FDP 値の改善は有用な指標の 1 つと考えられた。

文 献

1) Chong, B.H.: Heparin-induced thrombocytopenia. Aust.

- NZ.J. Med. **22**: 145-152, 1992.
- 2) Walls, J.T., Curtis, J.J., Silver, D. et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery* **108**: 686-692, 1990.
- 3) Miyata, S.: Immune Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). *Jpn. J. Apheresis* **31**: 41-46, 2012.
- 4) Krauel, K., Pötschke, C., Weber, C. et al.: Platelet factor 4 binds to bacteria, [corrected] inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **117**: 1370-1378, 2011.
- 5) Lo, G.K., Juhl, D., Warkentin, T.E. et al.: Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.* **4**: 759-765, 2006.
- 6) Tanaka, K., Shioguchi, S., Gon, S. et al.: A case of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) diagnosed which waiting for off-pump coronary artery bypass grafting. *Jpn. J. Cardiovasc. Surg.* **37**: 237-239, 2007.
- 7) Kato, H., Yashiki, N., Iino, K. et al.: A case of re-operation for paravalvular leakage after mitral valve replacement complicated by Heparin-induced thrombocytopenia. *Jpn. J. Cardiovasc. Surg.* **41**: 112-114, 2011.
- 8) Cannon, M.A., Butterworth, J., Riley, R.D. et al.: Failure of argatroban anticoagulation during off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **77**: 711-713, 2004.
- 9) Warkentin, T.E. and Kelton, J.G.: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* **344**: 1286-1292, 2001.
- 10) Reilly, M.P., Taylor, S.M., Hartman, N.K. et al.: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. *Blood* **98**: 2442-2447, 2001.