症例報告

当院で経験した血液透析患者に合併したヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT)

宮 富 良 穂¹ 稲 山 え み² 永 倉 一 武¹ 茂 田 安 弘¹
 岩 崎 雅 志³ 村 上 康 一³ 永 川 修⁴ 坂 井 健 彦¹
 河 野 孝 史² 安 藤 研⁴ 白 井 厚 治¹ 正 井 基 之¹
 吉 田 豊 彦¹

¹みはま病院 ²みはま成田クリニック ³みはま香取クリニック

⁴みはま佐倉クリニック

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症，HIT，血液透析，ヘパリン再投与，血管内留置カテーテル
 〈要旨〉

当院では2008年7月1日から2012年8月31日の期間に5例の血液透析患者に合併したHIT（透析HIT）を経験した。同期間中の当院透析導入患者74例（そのうち緊急透析導入例は32例）と比較し、当院の透析HIT症例の臨床的特徴を示す。全例透析導入期の発症であり、血管内留置カテーテルを使用した緊急透析導入症例であった。したがって、血液透析導入期のHIT発症率は6.8%（5/74例）で、血管内留置カテーテル使用下での緊急透析導入患者に限ると15.6%（5/32例）と高率であった。2回以上の血管内留置カテーテルの閉塞は、74例のうち6例で認めたが、そのうち4例はHIT症例であった。1例はHIT抗体が陰性化せず、他疾患で死亡したが、HIT抗体の陰性化を確認できた4例全例でヘパリンの再投与を行い、現在のところ再発は認めていない。

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in hemodialysis patients experienced in our hospital

Yoshiho Miyatomi¹, Emi Inayama², Kazutake Nagakura¹, Yasuhiro Shigeta¹, Masashi Iwasaki³, Koichi Murakami³, Osamu Nagakawa⁴, Takehiko Sakai¹, Takashi Kono², Ken Ando⁴, Koji Shirai¹, Motoyuki Masai¹ and Toyohiko Yoshida¹

¹Mihama Hospital ; ²Mihama Narita Clinic ; ³Mihama Katori Clinic ; ⁴Mihama Sakura Clinic

Key words : heparin-induced thrombocytopenia, HIT, hemodialysis, readministration of heparin, intravascular catheter

〈Abstract〉

We experienced 5 cases of HIT among hemodialysis patients (HIT during dialysis) from 1 July, 2008, to 31 Aug, 2012. We show the clinical characteristics of these cases compared with those of 74 patients starting dialysis (emergency dialysis in 32 patients) during the same period in our hospital. All of these 5 cases experienced HIT during the period of introduction of emergency dialysis using intravascular catheters. Given that the incidence of HIT during the hemodialysis introduction period was 6.8% (5/74 cases), the incidence in patients starting emergency dialysis using intravascular catheters was considered to be high at 15.6% (5/32 cases). Six out of 74 cases experienced intravascular catheter blockage at least twice, and 4 cases among them developed HIT. The HIT antibody did not become negative in 1 patient, who died of another disease. All 4 cases negative for HIT antibody received heparin administration again, and their clinical courses have been uneventful without recurrence to date.

緒 言

ヘパリンはさまざまな臨床の場で広く使用されており、特に血液透析においては最も一般的に使用される抗凝固薬であるが、その副作用として、血小板減少と血栓症をきたすヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) が知られている。HIT は非免疫学的な機序で起こる type I と免疫学的機序で起こる type II に分けられる。type I は一過性の血小板減少のみで、自然に軽快するが、type II は血小板減少に加え血栓症をきたし、臨床上さまざまな問題を呈する。よって通常 HIT とは HIT type II のことを指し、当院では 2008 年 7 月 1 日より 2012 年 8 月 31 日の期間に 5 例の血液透析に合併した HIT (透析 HIT) を経験した。それらの詳細な経過を示し、臨床的特徴を検討したので報告する。

当院における HIT の診断基準としては、血小板数が透析前後で 30% 以上の減少を認め、かつカテーテル内血栓、回路内凝血なども含めた血栓症が生じ、HIT 以外にそれらを起こし得る明らかな原因がなく、また、ヘパリンから抗凝固薬を変更した後は、血小板減少、血栓症が速やかに改善することを必須条件とした。

I. 症 例

症例 1: 80 歳, 女性。

現病歴: 2009 年 1 月中旬より呼吸困難が出現したため前医受診。肺水腫、慢性腎不全の急性増悪の診断にて当科紹介入院となった。

入院時現症: 血圧 215/95 mmHg, 全身性浮腫を認める。

診断までの臨床経過: 同日右大腿静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、未分画ヘパリンを透析時の抗凝固剤に用いて血液透析を導入した。また、透析終了後は留置カテーテルにヘパリンロック (ヘパリン 1,000 単位/mL) を施行した。透析開始 4 日目 (day 4) にカテーテル内血栓を認め、day 9 (透析 5 回目) に回路内凝血を、day 11 にカテーテル閉塞をきたした。day 14 に血小板数が 7.2 万/ μ L に減少し、day 16 の血小板数が透析前 8.5 万/ μ L から透析後に 2.4 万/ μ L に減少したため、HIT を疑い day 18 の透析から抗凝固薬をアルガトロバンに変更した。day 18 に測定した HIT 抗体 (ELISA 法, GTI 社) が optical density (OD) 値で 2.674 と強陽性 (OD 405 $\geq$ 0.4 で陽性判定, 2.0 以上を強陽性と判定) であった。

診断時血液検査所見 (day 17): 血小板数 6 万/ μ L, CRP 0.15 mg/dL, PT 13 秒, APTT 41.1 秒, AT III 72%, フィブリノーゲン 217 mg/dL, D ダイマー 13.77 μ g/mL, FDP 69 μ g/mL。

診断後の臨床経過: アルガトロバンに変更後は、血小板数は速やかに回復したが、HIT 抗体は陰性化しなかったため、ヘパリンの再投与は行わなかった。2012 年 3 月上旬心不全で死亡した。

症例 2: 70 歳, 女性。

現病歴: 2009 年 1 月下旬より呼吸困難が出現したため前医受診。肺水腫、慢性腎不全の急性増悪にて当院紹介入院となった。

入院時現症: 血圧 132/58 mmHg, 全身性浮腫を認める。

診断までの臨床経過: 同日右内頸静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、未分画ヘパリンを透析時の抗凝固剤に用いて血液透析を導入した。また、透析終了後は留置カテーテルにヘパリンロック (ヘパリン 1,000 単位/mL) を施行した。day 2 に透析前にカテーテル内血栓、透析後にカテーテル閉塞をきたし、day 8 (透析 5 回目) に回路内凝血をきたした。day 8 に内シャント造設術を施行するも、翌日にはシャント閉塞をきたした。day 22 に血小板数が 8.6 万/ μ L, day 24 に 4.7 万/ μ L に低下したため、day 24 の透析途中から抗凝固剤をアルガトロバンに変更した。day 24 に測定した HIT 抗体 (ELISA 法, GTI 社) は陰性であった。

診断時血液検査所見 (day 19): 血小板数 5.9 万/ μ L, PT 12.9 秒, APTT 30.2 秒, AT III 72%, フィブリノーゲン 288 mg/dL, D ダイマー 7.33 μ g/mL, FDP 17 μ g/mL。

診断後の臨床経過: アルガトロバンに変更後は血小板数は速やかに回復し、新たな血栓症の出現もなかったため、day 155 ヘパリンの再投与を開始し、以後再発は認めていない。

症例 3: 88 歳, 男性。

現病歴: 2010 年 3 月末頃より呼吸困難が出現し、4 月上旬肺水腫、慢性腎不全の急性増悪にて当院紹介入院となった。

入院時現症: 血圧 180/87 mmHg, 両下肢に浮腫を認める。

診断までの臨床経過: 同日右内頸静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、低分子ヘパリンを透析時の抗凝固剤に用いて血液透析を導入した。また、透析終了後は留置カテーテルにヘパリンロック (ヘパリン 1,000 単位/mL) を施行した。day 1 にカテーテル

内血栓を認め、day 9（透析 5 回目）に回路内凝血をきたし、day 17 にカテーテル閉塞をきたした。day 11 に内シャント造設術を施行するも、day 26 にシャント閉塞をきたし、その後も数回カテーテル閉塞を繰り返した。血小板数がやや減少傾向にあったが、day 12 から肺炎、day 28 から偽膜性腸炎をきたしていたため、この時点では高度の炎症による血小板減少、それによる過凝固状態と考えていた。day 61 に血小板数が 8.9 万/ μ L、day 64 に透析前で 10.5 万/ μ L が、透析後 3.1 万/ μ L に低下し、day 66 に透析前で 9.8 万/ μ L が、透析後 5.6 万/ μ L に低下したため day 68 からメシル酸ナファモスタットに変更した。day 66 に測定した HIT 抗体（ELISA 法、GTI 社）は OD 値 0.741 と陽性であった。

診断時血液検査所見（day 66）：血小板数 9.8 万/ μ L、CRP 2.5 mg/dL、PT 14.2 秒、APTT 32.0 秒、AT Ⅲ 45%、フィブリノーゲン 226 mg/dL、D ダイマー 2.41 μ g/mL、FDP 6 μ g/mL。

診断後の臨床経過：メシル酸ナファモスタットに変更後は血小板数は速やかに回復し、新たな血栓症の出現もなかったため、day 89 に HIT 抗体陰性化を確認後、day 102 からヘパリンの再投与を開始し、以後再発は認めていない。

症例 4：68 歳、男性。

現病歴：2011 年 6 月上旬鼻出血、血尿の持続にて近医を受診したところ、腎不全、ワーファリンによる PT の延長を認め同院入院となった。入院後発熱、腹痛が出現したため、腹部 CT を撮影したところ左腎膿瘍と診断された。抗生剤投与にて炎症改善し、6 月下旬当院紹介転院となった。

入院時現症：血圧 140/110 mmHg、全身性浮腫を認める。

診断までの臨床経過：同日右内頸静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、低分子ヘパリンを透析時の抗凝固剤に用いて血液透析を導入した。また、透析終了後は留置カテーテルにヘパリンロック（ヘパリン 1,000 単位/mL）を施行した。day 4（透析 3 回目）にカテーテル閉塞、回路内凝血をきたし、day 6 には透析後に血小板数が 5.6 万/ μ L に低下し、再びカテーテル閉塞をきたしたため、HIT を疑い day 9 から抗凝固薬をメシル酸ナファモスタットに変更した。day 8 に測定した HIT 抗体（ELISA 法、GTI 社）は OD 値 2.194 と強陽性であったため、day 12 から抗凝固薬をアルガトロバンに変更した。

診断時血液検査所見（day 8）：血小板数 5.3 万/ μ L、CRP 2.2 mg/dL、PT 14.5 秒、APTT 32.5 秒、AT Ⅲ

64%、フィブリノーゲン 185 mg/dL、D ダイマー 30 μ g/mL 以上、FDP 80 μ g/mL。

診断後の臨床経過：day 16 に右内頸静脈長期留置型シングルルーメンカテーテル留置、皮下トンネル作製術を施行し、day 23 に右上腕動脈表在化を施行した。アルガトロバンに変更後は、血小板数は速やかに回復し、新たな血栓症の出現もなかったため、day 167、257 に HIT 抗体が陰性であることを確認後（day 89 に測定した HIT 抗体は OD 値 0.465 で陽性であった）、day 266 からヘパリンの再投与を開始し、以後再発は認めていない。

症例 5：60 歳、男性。

現病歴：以前より糖尿病性腎症による腎不全を指摘されていたが医療機関受診せず放置していた。2012 年 5 月上旬全身倦怠感にて当院初診。クレアチニンが 14.2 mg/dL と高値にて当院入院となった。

入院時現症：血圧 197/101 mmHg、両下肢の浮腫を認める。

診断までの臨床経過：翌日右内頸静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、低分子ヘパリンを透析時の抗凝固剤に用いて血液透析を導入した。また、透析終了後は留置カテーテルにヘパリンロック（ヘパリン 1,000 単位/mL）を施行した。day 4 にカテーテル内血栓を認め、day 6（透析 4 回目）に回路内凝血をきたした。day 9 に左前腕内シャント造設術を施行。その後もカテーテル内血栓、回路内凝血は頻回に生じ、day 15（透析 8 回目）の血液検査にて透析前値で血小板数が 9.3 万/ μ L に低下したため、透析後に再検したところ 5.4 万/ μ L にさらに低下を認めた。HIT を疑い day 17 から抗凝固剤をメシル酸ナファモスタットに変更した。day 15 に測定した HIT 抗体（ELISA 法、GTI 社）は OD 値 1.96 と高値であったため、day 20 からアルガトロバンに変更した。観察期間中にシャント閉塞はきたさなかった。

診断時血液検査所見（day 17）：血小板数 10.8 万/ μ L、CRP 1.21 mg/dL、PT 11.7 秒、APTT 24.5 秒、AT Ⅲ 86%、フィブリノーゲン 411 mg/dL、D ダイマー 3.59 μ g/mL 以上、FDP 11 μ g/mL。

診断後の臨床経過：抗凝固剤の変更後は、血小板数は速やかに回復し、新たな血栓症の出現もなかったため、day 153 に HIT 抗体が陰性であることを確認後（day 90 に測定した HIT 抗体は OD 値 0.548 で陽性であった）、day 171 からヘパリンの再投与を開始し、以後再発は認めていない。

以上 5 症例のまとめを表 1 に示す。

表 2 では、当院透析 HIT 5 症例の臨床所見の詳細を

表 1 透析 HIT5 症例の臨床的特徴

症例		①	②	③	④	⑤
年齢		80	70	88	68	60
性		女性	女性	男性	男性	男性
原疾患		糖尿病性腎症	糖尿病性腎症	腎硬化症	糖尿病性腎症	糖尿病性腎症
既往症		高血圧	高血圧	閉塞性血栓性血管炎、高血圧	心房細動、心筋梗塞、高血圧	高血圧
血管内留置カテーテル使用による緊急透析導入		+	+	+	+	+
ヘパリン使用歴		-	-	-	+	-
症状	2 回以上の回路内凝血	+	+	+	-	+
	2 回以上のカテーテル内血栓	+	+	+	+	+
	2 回以上のカテーテル閉塞	+	+	+	+	-
	血栓塞栓症	-	-	-	-	-
	シャント閉塞	-	+	+	上腕動脈表在化	-
血小板数 (万/ μ L)	血小板数の最低値 (透析前値)	6.0	8.6	9.8	5.3	9.3
	透析前後の血小板数の変化 (透析前値→後値)	8.5→2.4	8.6→4.7	10.5→3.1	8.9→5.6	9.3→5.4
抗凝固薬	発症時の抗凝固薬	ヘパリン	ヘパリン	低分子ヘパリン	低分子ヘパリン	低分子ヘパリン
	診断後の抗凝固薬	アルガトロバン	アルガトロバン	メシル酸ナファモスタット (NM)	NM→アルガトロバン	NM→アルガトロバン
	アルガトロバン投与量 (mg/h)	20	15→10	-	15	15
HIT 抗体値 (GTI 社 ELISA OD405)		2.674	陰性	0.741	2.194	1.96
HIT 発症 (回路内凝血出現) までの期間 (日) (透析～回目)		9 (5)	8 (5)	9 (5)	4 (3)	6 (4)
血小板数が 10 万/ μ L 未満になるまでの期間 (日)		15	24	64	6	15
HIT 発症から診断までに要した期間 (日)		6	16	55	2	7
HIT 抗体陰性化確認までの期間 (日)		陰性化せず	-	89	167	153
ヘパリン再投与までの期間 (日)		再投与せず	155	102	266	171
転帰		心不全にて死亡	再発なし	再発なし	再発なし	再発なし

表 2 透析 HIT5 症例の臨床所見 (他の透析導入症例との比較)

2008 年 7 月 1 日～2012 年 8 月 31 日までの 当院での血液透析導入症例：74 例		透析 HIT 症例 (5 例) 血管内留置カテーテル有 (5 例)		それ以外の透析導入症例 (69 例) 血管内留置カテーテル有 (27 例) 血管内留置カテーテル無 (42 例)	
臨床所見	回路内凝血	1 回	100% (5/5 例)	40.7% (11/27 例)	50.0% (21/42 例)
		2 回以上	80% (4/5 例)	37.0% (10/27 例)	35.7% (15/42 例)
		出現日 (HD～回目)	7.2 日 (4.4 回)	7.5 日	5.4 日
	カテーテル内血栓	1 回	100% (5/5 例)	81.5% (22/27 例)	
		2 回以上	100% (5/5 例)	63.0% (17/27 例)	
		出現日 (HD～回目)	3.8 日 (2.8 回)	7.1 日	
	カテーテル閉塞	1 回	80% (4/5 例)	29.6% (8/27 例)	
		2 回以上	80% (4/5 例)	7.4% (2/27 例)	
		出現日 (HD～回目)	9.8 日 (5.5 回)	9.2 日	

示し、他の当院透析導入症例との比較を行った。2008 年 7 月 1 日から 2012 年 8 月 31 日の期間における当院透析導入症例は 74 例で、そのうち HIT 症例は 5 例であった。また、血管内留置カテーテルを使用した緊急透析導入症例は 32 例であり、そのうち HIT 症例は 5 例であった。HIT の臨床所見としては、回路内凝血、カテーテル内血栓は全例で、2 回以上のカテーテル閉塞は 5 例中 4 例で認めた。HIT 症例を除く血管内留置カテーテル使用下導入症例 (27 例) でも、回路内凝

血は 40.7% (11/27 例)、カテーテル内血栓は 81.5% (22/27 例) と比較的高率に認めたが、2 回以上のカテーテル閉塞は 7.4% (2/27 例) でしか確認されず、統計学的に有意差 ($p < 0.05$: χ^2 検定) を認めた。それぞれの所見の出現は、カテーテル内血栓 (3.8 日目) が最も早く、回路内凝血 (7.2 日目)、カテーテル閉塞 (9.8 日目) の順であった。この順に関しては他の導入症例でも同様であった。HIT 症例とその他の導入症例とでそれぞれの所見の出現日を比較すると、カテーテル内

血栓は、透析 HIT 症例のほうがより早期に出現していた ($p < 0.05$: Mann-Whitney's U test). その他の所見に有意な差は認めなかった。

II. 考 察

当院で経験した 5 症例の特徴としては、全例血管内留置カテーテルを使用した緊急透析導入例であったこと、臨床所見として 2 回以上のカテーテル閉塞をきたした症例が多かったこと、HIT 抗体が陰性化した症例は全例でヘパリンの再投与が可能であったことなどがあげられるが、文献的な考察を加え、それらの臨床的意義について検討する。

HIT type II は免疫学的機序によって起こり、血小板減少、血栓症を特徴とし臨床さまざまな問題を呈する。生体内に投与されたヘパリンが、血小板第 4 因子 (PF4) と複合体を形成し、その複合体を抗原として HIT 抗体 (主に抗 PF4/ヘパリン複合体抗体) が産生される¹⁾。HIT 抗体は血小板、単球、血管内皮細胞の活性化を経て、血小板減少、トロンビン産生亢進による動脈血栓症をひき起こす。抗凝固薬であるヘパリンが血栓形成に働くという矛盾した病態であることを認識しておかなければならない。

透析 HIT に関しては、導入期に発症することが多く、Yamamoto ら²⁾は透析導入期の患者の 3.9% に HIT を発症したと報告している。当院での透析導入期における透析 HIT 発症率は 6.8% (5/74 例)、血管内留置カテーテルを使用した緊急透析導入例に限ると 15.6% (5/32 例) と比較的高率であった。

当院の透析 HIT 症例は全例緊急導入症例であったため、血管内留置カテーテルを全例で使用していた。小西ら³⁾は血液透析に関連した HIT 抗体陽性患者 18 例を報告しているが、維持透析症例 2 例を除いた透析導入期症例 16 例全例で血管内留置カテーテルを使用しており、HIT 発症との関連が示唆される。HIT の発症には血小板表面の PF4 濃度が関係しており、血小板の PF4 濃度が高いほうが HIT 抗体による血小板の活性化が起こりやすいという報告がある⁴⁾。つまり緊急で透析導入を要する不安定な全身状態においては、すでに血小板が活性化状態にあり、さらに血管内留置カテーテル使用による血管内皮障害、血小板活性化が加わることにより、血小板 PF4 濃度が上昇し、HIT 抗体の産生が誘発されている可能性が示唆された。透析導入時に血管内留置カテーテルを可能な限り使用しないことも重要であるが、それ以上に、緊急での透析導入を避けるべく、保存期腎不全患者の管理を

徹底していくことのほうがより重要であると考えられた。

透析 HIT はヘパリンの投与後、抗体産生までに最低 5 日は要するため、ヘパリン投与開始後 5~14 日の間に発症することが多く (通常発症型)⁵⁾、透析導入時に合併する HIT はこの型にあたる。当院の症例でも、回路内凝血は 5 回目の透析時にきたした症例が 3 例 (症例 1: ヘパリン投与開始 9 日, 症例 2: 8 日, 症例 3: 9 日), 4 回目が 1 例 (症例 5: 6 日), 3 回目が 1 例 (症例 4: 4 日) であった (表 1)。症例 4 は唯一、ヘパリン投与歴があり発症が早かった原因の一つと考えられた。また、透析 HIT 症例では回路内凝血、カテーテル内血栓、カテーテル閉塞などの所見を高率に認めるが、回路内凝血とカテーテル内血栓に関しては非 HIT 症例においても比較的高率に認め、HIT の特徴的な所見とは言いがたい。しかし、2 回以上のカテーテル閉塞は、当院で透析を導入した全 74 症例中 6 例でしか認められなかったにもかかわらず、そのうちの 4 例が HIT 症例 (その他の 2 例は透析前後での血小板減少は 30% 未満であり、HIT 抗体はいずれも陰性で、念のためヘパリンからアルガトロバンに変更するも血小板数の改善を認めず、HIT は否定された) であったことから、HIT を示唆する重要な所見と考えられた。

血小板数は 10 万/ μ L 以下、あるいは投与前値の 50% 以上の減少をきたすとされているが、透析 HIT の場合はヘパリンを透析時のみに使用するため、次の透析日には血小板数がある程度回復し、病状が進行するまで血小板減少に気がつかないことがある。当院の症例でも、発症日にはそれほど差がないにもかかわらず、発症から診断までに要した期間は、症例によりばらつきがあり、血小板数が 10 万/ μ L 未満になるまでの期間が長いほど、診断までに要する期間も長くなっていた (表 1)。症例 3 は透析導入後早期からカテーテル閉塞やシャント閉塞を繰り返していたにもかかわらず血小板数が 10 万/ μ L を下回らずに経過したため、HIT が疑われず、診断に時間を要したと考えられる。また、HIT を疑い透析前後で血小板数を測定すると、平均で 50% 以上の減少を認めた (表 1)。つまり、回路内凝血、カテーテル閉塞を繰り返す場合は、透析前の血小板数が 10 万/ μ L 以上の場合でも透析前後での血小板数の変化を確認しておくべきである。

HIT の血清学的診断としては、ELISA 法による HIT 抗体 (抗ヘパリン-PF4 複合体抗体) の測定が一般的である。ただし HIT 抗体が陽性であれば必ず HIT を発症するわけではない。むしろその発症率は低いとされている⁶⁾。HIT 抗体は臨床的意義の少ない

IgM, IgA も測定してしまうため偽陽性率が高いことが問題である。一方, HIT 抗体が陰性の場合にはほぼ HIT を否定してもよい (感度 95%) とされているが⁷⁾, 症例 2 のように HIT 抗体陰性例でも, アルガトロバンに変更後速やかに血小板数だけでなく臨床所見も改善し, 臨床的に HIT と考えられる症例が存在するのも事実である。ヘパリン-PF4 複合体以外に interleukin-8, neutrophil-activating peptide-2 に対する抗体がヘパリン依存性に血小板の活性化をひき起こすことが報告されており^{8,9)}, それが原因である可能性が考えられる。2012 年 9 月には HIT 抗体測定が保険承認され早期診断に至る症例の増加が期待される一方で, 過剰診断症例が増加する可能性もあり, 4T's スコアリングシステム¹⁰⁾ などを用いて臨床症状と HIT 抗体を組み合わせた臨床診断を実施し, 過剰診断を避ける必要がある。

透析 HIT の治療はヘパリンおよび低分子ヘパリンの投与中止, 代替抗凝固薬への変更が基本となる。透析中のヘパリン投与以外にも, 血管内留置カテーテルのヘパリンロックや, ヘパリンコーティングの回路・カテーテルの使用も中止する。当院では, 透析導入後に回路内凝血や, カテーテル閉塞などの体外循環における血栓症のみを呈した場合, まず透析前後の血小板数の変化を確認し, 低下が認められれば, その透析時に HIT 抗体の測定を行う。次の透析時は抗凝固薬をメシル酸ナファモスタット (NM) に変更し, 凝血所見の変化, 透析前後での血小板数の変化を評価する。HIT 抗体の OD 値が 0.4~1.0 の弱陽性群では, ¹⁴C-セロトニン放出試験 (serotonin-release assay : SRA) の陽性率は 5% 以下と低率であり¹¹⁾, つまり血小板活性化能は低いと考えられるため, 当院では動静脈血栓症あるいはそれに伴う血栓塞栓症がなく, OD 値が 1.0 未満であれば, NM を選択している。OD 値が 1.0 以上であれば抗凝固薬をアルガトロバンに変更している。ただし, NM は半減期が約 8 分と短いため生体内での効果は乏しく, また抗トロンビン作用も弱いため, 体内の動静脈血栓症あるいはそれに伴う血栓塞栓症が認められる場合は当然として, 著明な血小板減少, 凝固機能亢進状態を認める場合は初めからアルガトロバンに変更するべきと考えられる。アルガトロバンは透析開始時に 10 mg を回路内に投与し, その後 25 mg/h で透析を行い, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を 1.5~2.5 倍を目標として, 回路内凝血, 止血状況など考慮し 5~40 mg/h で用量調節を行うとされている。当院でもそれに従い投与を行ったところ 10~20 mg/h でコントロール可能であり, それによる

明らかな有害事象は認められなかった。

HIT 抗体はヘパリンと PF4 が特殊な環境下でしか, 新たな抗原性は得られない¹²⁾ため, ヘパリン投与が中止されると PF4 の構造変化が起これなくなり抗体価が低下し, 約 100 日で陰性化するとされている¹³⁾。当院症例でも, 陰性化しなかった症例 1, 元々陰性であった症例 2 以外の 3 症例は平均 136 日 (89~167 日) で陰性化を確認できた (HIT 診断後, 約 3 か月に 1 度 HIT 抗体の測定を施行)。OD 値が高いものほど陰性化までに時間を要しており (表 1), OD 値から再投与までに要する期間はある程度予想可能と考えられた。HIT 抗体陰性化後はヘパリンの再投与は可能であるという報告が多く^{13~16)}, 当院症例も HIT 抗体が陰性化しなかった症例 1 を除く 4 症例で再投与を行い, いずれの症例も再発を認めていない。ただし, 再投与後に HIT の再発を認めたという報告もあり¹⁷⁾, 再投与の際は注意深いモニタリングが必要と考えられる。当院ではヘパリン再投与後 1 か月間は毎透析時に, その後の 2 か月間は月 2 回の定期採血時に透析前後で血小板数を確認している。また回路内凝血などの症状出現時は血小板数以外に HIT 抗体測定も行っている。

結 語

当院で経験した透析 HIT 5 例の臨床的特徴を示した。透析導入期, 特に血管内留置カテーテルを使用する場合には注意が必要である。実際の臨床で本症例のような場面に遭遇した際, 抗凝固薬であるヘパリンが血栓形成に働いてしまうという意図に反した病態の存在を認識していなければ, 不適切な対処から不幸な結果を招いてしまうことすらあるため, ヘパリンを使用する医療従事者は必ず知っておかなければならない重要な疾患である。

謝辞：HIT 抗体の測定を行ってくださった HIT 情報センター, 詳細な御助言をいただいた兵庫県立淡路病院 松尾武文先生に深謝いたします。

文献

- 1) Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 95-6.
- 2) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 82-5.
- 3) 小西康司, 岩下裕一, 萱島道徳, 他. 血液透析患者に

- おけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). 日アフェレシス会誌 2012 ; 31 : 53-7.
- 4) Rauova L, Zhai L, Kowalska MA, et al. Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis : diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2006 ; 107 : 2346-53.
 - 5) Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 132-5.
 - 6) Warkentin TE, Sheppard JA, Hornewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000 ; 96 : 1703-8.
 - 7) 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. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 1666-73.
 - 8) Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996 ; 88 : 410-6.
 - 9) Regnault V, de Maistre E, Carteaux JP, et al. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood* 2003 ; 101 : 1419-21.
 - 10) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 759-65.
 - 11) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. The quantitative interpretation of optical density measurement using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 1304-12.
 - 12) Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005 ; 105 : 131-8.
 - 13) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1286-92.
 - 14) Matsuo T, Matsuo M, Wanaka K, et al. Heparin re-exposure after heparin-induced thrombocytopenia in a chronic hemodialysis patient. *Clin Lab Haematol* 2003 ; 25 : 333-4.
 - 15) Matsuo T, Kusano H, Wanaka K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis : an alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007 ; 13 : 182-7.
 - 16) Wanaka K, Matsuo T, Matsuo M, et al. Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 616-8.
 - 17) 田中章仁, 伊藤祐一, 杉山弘高, 他. 抗体陰性化を確認後にもかかわらず, ヘパリン再投与によりヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) を再発した 1 例. 透析会誌 2012 ; 45 : 483-6.