透析におけるヘパリン起因性血小板減少症の特徴

松尾 武文^{1,2} 鶴田 良成³

¹兵庫県立淡路医療センター ²自治医科大学循環器内科

³明陽クリニック腎臓内科

キーワード：透析治療，ヘパリン起因性血小板減少症，4T スコア法，血小板第4因子/ヘパリン複合体抗体測定法，回路内凝血

〈要旨〉

透析治療におけるヘパリンの使用は必須である。また，透析導入期のヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の発症頻度は1%以上と高い。欧米では，4T スコア法（血小板減少，減少タイミング，血栓の合併の有無，HIT 以外の原因がない，の4項目の点数化）による臨床診断，酵素免疫測定法による血小板第4因子/ヘパリン複合体抗体（HIT 抗体）のスクリーニング検査，そして¹⁴C セロトニン放出試験（SRA）による HIT 診断の確認のアルゴリズムが確立されている。わが国では，HIT 抗体検査として2種類の化学発光免疫測定法と1種類のラテックス凝集法の HIT 抗体検査が保険収載されているが，いずれの測定法も透析 HIT に対する診断有用性のエビデンスに乏しい。また，SRA を日常的に実施できないので，透析 HIT の診断には HIT 抗体検査陽性イコール HIT と，陰性結果イコール非 HIT と速断せず，4T スコア法を活用し臨床情報を的確に把握の上で，HIT 抗体検査を実施し，その結果から判断する。

Characteristics of heparin-induced thrombocytopenia in uremic patients with hemodialysis treatment

Takefumi Matsuo^{1,2}, Yoshinari Tsuruta³

¹Hyogo Prefectural Awaji Medical Center ; ²Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University ; ³Division of Nephrology, Meiyō Clinic Hemodialysis Center

Keywords : hemodialysis, heparin-induced thrombocytopenia, 4T' scoring system, platelet factor 4/heparin complex antibodies, dialytic circuit clot

〈Abstract〉

Heparin anticoagulation is essential during hemodialysis. The frequency of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) during the initial phase of dialysis treatment is known to be 3.8%. In North America and Europe, an algorithmic approach to HIT diagnosis including the 4T scoring system has been developed. A standard diagnostic procedure in combination with a screening enzyme immunoassay that detects platelet factor 4/heparin complex antibodies (HIT antibodies) and a confirmatory test using ¹⁴C serotonin release assay has been established. In Japan, two chemiluminescence assays and a latex agglutination test have been approved for detecting HIT antibodies in suspected HIT patients. However, there have only been a few published papers about these tests, and their clinical benefit has not been fully elucidated. Also, little is known about how the three tests to contribute to HIT diagnosing in hemodialysis patients, and there is no evidence that the tests have the same ability to diagnose HIT as classical standard of enzyme immunoassays. Therefore, precise assessments of the 4T scoring system are critical for diagnosing HIT before HIT antibody test is performed in hemodialysis patients. In dialysis patients suffering from extracorporeal circuit clotting, an appropriate HIT diagnosis can be obtained by the addition to one point as thrombosis in the 4T scoring system.

I. ヘパリン起因性血小板減少症

ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）とは、薬剤介在性の免疫疾患で、ヘパリンの出血に次ぐ重篤な副作用である。HIT は、ヘパリン治療を受けている多数の入院患者や外来患者の中からまれに発症するので、希少疾患に分類されている。日本人の透析 HIT を対象とした調査では、その発症は 3.9%と報告されている¹⁾。HIT が一旦発症すると、動脈血栓症を合併し、ときには致命的になることがある。その病因は、ヘパリンと血小板第 4 因子（PF4）複合体に対して産生される PF4/ヘパリン複合体抗体（HIT 抗体）によるとされている。血中ではヘパリン使用時に発生する PF4/ヘパリン複合体と HIT 抗体の免疫複合体が血小板表面の Fcγ レセプター IIa 受容体に結合し、血小板の活性化が起こる。続いて、血小板減少と血小板由来マイクロパーティクルの放出から凝固亢進状態が惹起される。その結果、血小板減少と出血ではなく免疫介在性の血栓合併が HIT の特徴となる。わが国では、HIT 抗体検査を用いた HIT の臨床診断は、臨床家にとってしばしば困難な課題となっている。その理由の一つとして、欧米で広く用いられている標準的 HIT 抗体検査である酵素免疫測定法がわが国未承認である。しかも、迅速 HIT 抗

体検査法として欧州で開発され、米国ではほとんど認知されていないラテックス凝集法と化学発光免疫測定法のみがわが国で承認されていることがネックとなっている。欧米では、酵素免疫測定法は偽陽性率が高いため HIT 診断の最終的確認には、機能検査である¹⁴C セロトニン放出試験を実施することになっている。しかし、わが国では¹⁴C セロトニン放出試験の実施設がないこともあり、HIT の確定診断を困難にしている（表 1）。

欧米では広く普及している 4T スコア方式による HIT の臨床診断が、わが国でも活用が進んでいる（表 2）。これは、血小板減少、血小板減少のタイミング、血栓の合併の有無、血小板減少に HIT 以外の原因の有無の 4 項目から構成されており、項目ごとにスコアを算定する。スコアの合計点数から、HIT の可能性を、0～3 点は低い、4～5 点は中間、6～8 点は高いと判定する。ほかの血小板減少原因の有無については、HIT 以外の減少原因がないことを、慎重に検討することが求められている²⁾。また、ヘパリン投与からの血小板減少のタイミングが 5～10 日、中程度の血小板減少（>50%、2 万/μL 未満例は少ない）と、明らかな血栓の新発生（静脈血栓>動脈血栓）の 3 項目があれば、ほかの原因による血小板減少疾患の可能性は低いことも知られている。したがって、4T スコア方式で HIT が臨床的に強く疑われた場合には、ヘパリンフラッシュ

表 1 欧米で一般的に用いられている HIT 診断の手順*

Step 1.	血小板数モニターは、血栓非合併性 HIT 患者の発見を目的として行う。 HIT 関連性血栓症がある患者では、治療効果の判定を目的として行う。
Step 2.	4 T スコアが高～中間をもつ患者はヘパリンを中止し、酵素免疫測定法による HIT 抗体検査を指示する。そして、アルガトロバンを開始する。0～3 点の低スコアをもつ患者は、HIT を持たないと判定されるので、ヘパリンを継続する。
Step 3.	酵素免疫測定法が陽性患者では、HIT 診断の確認のため ¹⁴ C セロトニン放出試験を実施する。
Step 4.	¹⁴ C セロトニン放出試験は HIT 診断に対して感度、特異度ともに 100%とみなされているので、本法陽性患者はアルガトロバンの治療を継続する。しかし ¹⁴ C セロトニン放出試験陰性患者は非 HIT の判定であるのでヘパリンを再開する。
Step 5.	HIT 抗体検査結果は、検査指示から 24h 以内に入手可能な体制のもとで実施する。

*わが国ではこの手順にしたがって HIT の診断を実施している施設は知られていない。

**欧米ではアルガトロバン以外に複数の抗トロンビン剤が承認されている。

表 2 4T スコア法（4T スコア）による HIT の臨床診断へのアプローチ

	HIT のスコア		
	2 点	1 点	0 点
I 血小板減少症	>50%の低下	30～50%の低下	<30%の低下
II 血小板減少のタイミング	ヘパリン開始後 5～10 日	>10 日の低下	<4 日の低下
III 血栓症	診断確定の新血栓	再発性、進行性血栓	血栓症はない
IV 血小板減少症の他の原因	他の原因がない	他の原因の可能性はある	他に明らかな原因がある

（文献 2 より引用、改変）

表 3 透析 HIT 疑い例における 4 T スコア合計得点に及ぼす回路内凝血加点（1 点）による酵素免疫測定法（HIT 抗体）の陽性率に及ぼす影響（n = 202）

4 T スコア合計得点による分類	低群 (0～3 点)	中間群 (4～5 点)	高群 (6～8 点)
回路内凝血加点前 HIT 抗体陽性率 (%)	39	62	87
・ 陽性対陰性比率	0.6	1.6	6.7
・ 陰性対陽性比率	1.6	0.6	0.2
回路内凝血加点後 HIT 抗体陽性率 (%)	22	56	84
・ 陽性対陰性比率	0.3	1.3	5.3
・ 陰性対陽性比率	3.5	0.8	0.2

ングを含めて、すべてのヘパリンを中止し、標準的 HIT 抗体検査をオーダーし HIT に合併する血栓塞栓の予防と治療のため、ヘパリン代替薬を開始するのが、欧米を中心とした HIT の対応法である（表 1）。しかし、わが国で承認されているラテックス凝集法と化学発光免疫測定法が、欧米で標準検査として用いられている酵素免疫測定法と同等の臨床的有用性ありとするエビデンスは、現時点では乏しい。

HIT の治療薬として、非ヘパリン性抗凝固薬のアルガトロバンが欧米をはじめわが国でも承認されている。しかし、HIT 以外の原因による血小板減少症にアルガトロバンを投与すると、出血リスクが増大することもあるので注意する。

II. 透析 HIT の特徴³⁾

透析 HIT の発症は、ヘパリンによる透析導入期に集中している。しかし、低分子ヘパリン透析の場合には HIT の発生率は低いが、発症する HIT は通常のヘパリンと同様であるとされているが、エビデンスに乏しい。また、透析慢性期の HIT の発症には、心血管系疾患手術後などで免疫系がリセットされると HIT が発症すると推測されているが、慢性透析患者の冠バイパス術後の HIT 発症多発は知られていない。

HIT 発症の初期症状として、ベッドサイドでの原因不明の回路内凝血が、以前から注目されている¹⁾。HIT 以外の原因が考えられない回路内凝血は病理的に血栓に相当するが、4T スコアの血栓症の 2 点加点病名である動静脈血栓には該当しない。したがって、回路内凝血の評点は 1 点となる⁴⁾。HIT 疑い患者に対して、回路内凝血 1 点加点の影響を HIT 抗体陽性率でみると、HIT の可能性の低群（0～3 点）での影響が著明であった。しかし、スコア中間群、高群では、回路内凝血加点の影響は少なかった。加点後に陽性対陰性比率の低下と陰性対陽性比率が上昇していた。透析導入

期 HIT で、ヘパリン透析が連日ではなく間歇的に行われている場合、血小板減少率やそのタイミングが通常の発症日よりずれが起こるために、実際より低スコアに留まっている場合もある⁵⁾。4T スコアが 0～3 点と低群を示す場合の回路内凝血の合併は、1 点の加点を行い再評価することが必要である（表 3）。

ヘパリン使用下で、透析を連日施行中や血液濾過透析を連続実施中であれば、HIT としての血小板減少率の評価には、通常どおり 4T スコアに従って >50% と、血小板減少のタイミングには 5～10 日を適応する。しかし、透析導入を週 2～3 回の間欠的にヘパリン透析を開始した場合には、HIT であれば非透析日に血小板数低下の進行は一時中断、または回復傾向を示す。そのため、ヘパリンで間欠透析中の HIT の血小板減少率は >30% を示す場合が多く、4T スコアでは 1 点の加点に留まる。また、間欠透析では、HIT による血小板減少が 5～6 回目の透析時に発見されることが多く、このため血小板減少のタイミングも、7～30 日と幅広く対応することが勧められている⁵⁾。

4T スコア法による得点が 0～3 点の範囲では、HIT 発症確率は 0.2% と非常に低いため酵素免疫測定法による HIT 抗体検査やヘパリンの中止は不要とされている。4 点以上では、HIT 抗体検査を実施する。HIT 抗体検査が標準的酵素免疫測定法（例、PF4 Enhanced[®]）で測定されているならば、読み取り吸光度（OD）で評価する。例えば、4T スコア得点が 6 点で、OD が ≥2.0 であれば、HIT と診断してヘパリンの中止や代替の抗凝固剤で治療を開始する。ちなみに、わが国での透析 HIT 疑い患者 202 例⁶⁾について HIT 発症数を予測すると、4T スコアが 1～3 点では 57 例中 HIT 発症は 1 例と予測できるが、6～8 点の高得点を示す 46 例中で発症予測は 29 例（63%）に及ぶ。また、回路内凝血加点を行うことによって、HIT の予測確率が高い 6～8 点の高スコア患者数の増加が予想される。したがって、HIT 由来と思われる回路内凝血があれば

表 4 透析 HIT 疑い例の回路内凝血加點（1 点）前後の 4 T スコア合計点別にみた HIT 発症の予測患者数の変化（n=202）

	4 T スコアの合計点別分類		
	0～3	4～5	6～8
回路内凝血加點前患者数（A）	57	99	46
回路内凝血加點後患者数（A'）	37	85	80
4 T スコア合計点別の HIT 発症予測確率（%）（B）*	0.2	14	64
・回路内凝血加點前の HIT 発症予測数（A×B）	1	14	29
・回路内凝血加點後の HIT 発症予測数（A'×B）	0	12	51

*文献 7 よりベイズ理論による HIT 発症予測確率（%）を引用

ば、HIT の可能性がより高くなることを念頭において、4T スコア点を算定する。このように、回路内凝血を HIT 由来と判定し 4T スコアに 1 点を加算すれば、HIT 発症確率が上昇するので HIT の臨床診断より容易となる⁷⁾ (表 4)。

HIT 関連血栓症として、透析 HIT では血栓合併以外に、急性全身性反応がある。これは、ヘパリン投与開始によるアナフィラキシー様反応である。ヘパリン透析開始 5～30 後に発生、悪寒、戦慄、発熱を伴う炎症反応、頻脈、胸痛、呼吸困難、紅斑、血圧低下を伴う心肺症状、ときには低酸素血があるが画像で確認できない偽性肺塞栓症が合併するのが特徴である。ヘパリン注入を中止すると、上記症状は改善し、血小板減少は直ちに回復する⁶⁾。HIT による血小板減少は、ヘパリンを中止することで回復するが、HIT が原因でない血小板減少では、ヘパリンの投与の有無に関係なく、減少の持続やさらに悪化がみられる。

HIT の血栓予防や治療を目的として、非ヘパリン性抗凝固薬としてアルガトロバンで透析を行う。HIT による全身性過凝固の明らかな徴候がある場合には、アルガトロバンの連日全身投与をあわせて行う。明確な過凝固状態もなく出血のリスクが予想される場合で、単に回路内凝血の解消を目的とするときには、局所化抗凝固薬であるメシル酸ナファモスタットを用いることができる⁸⁾。以上より、非透析患者と透析患者別の HIT 診断に対する臨床基準の対比表を作成した (表 5)。

Ⅲ. わが国における HIT 抗体（PF4/ヘパリン複合体抗体）検査法の現況

臨床症状から、HIT を除外診断することは困難な場合があるので、HIT 抗体検査を行う。現在 2 系統の HIT 抗体検査が利用されている。HIT 抗体の抗原に対する結合能を測定する酵素免疫測定法と、ヘパリンの存在下で正常血小板に対する活性化能を検出する機能

検査がある。RI を使用する機能検査として、米国を中心に¹⁴C セロトニン放出試験がゴールドスタンダードとして用いられているが、わが国で測定可能な施設はない。

欧米承認にもかかわらずわが国未承認の標準的酵素免疫測定法として、2 種類の市販測定キットがある。前述した PF4 Enhanced[®] (GTI-EIA) と Asserschrom HPIA[®] である。両者には使用抗原に差があり、前者は PF4/ポリビニルスルホン酸複合体が、後者は PF4/ヘパリン複合体が用いられている。両法とも測定感度はよく、結果が陰性であれば HIT 診断は除外できる。しかし、両法ともに、HIT の病因である HIT 抗体 IgG 分画と HIT 発症と関連のない HIT 抗体 IgA、IgM 分画 (HIT-IgG/A/M 抗体) を同時に検出する難点がある。後者の PF4/ポリビニルスルホン酸複合体を抗原とする GTI-EIA では、プレートリーダーの読み取り吸光度の数値から、HIT の可能性を評価することも行われている。GTI-EIA の吸光度 (OD) が ≥ 2.00 であれば、臨床的に HIT である確率は 100% 近くなることも示されている⁹⁾。

わが国で保険承認された 3 種類 HIT 抗体検査 (2 種類の化学発光免疫測定法と 1 種類のラテックス凝集法、以下 IL3 法と略) は、いずれも専用の自動分析装置を用いて迅速に測定結果を得ることができる。IL3 法に関する文献は、英文でラテックス凝集法 3 編^{10～12)}、化学発光免疫測定法で 4 編^{13～16)} と少なく、今後の臨床研究に期待したい。また、透析 HIT に言及した記述が含まれている論文はなかった。しかも、IL3 法ともに抗原として GTI-EIA と同じ PF4/ポリビニルスルホン酸複合体が使用されているため、感度と特異度は GTI-EIA と同等性が期待されているが、メーカーサイドを含めて国内外からの十分なエビデンスがあるとはいえない。

IL3 法ともに、欧米で承認されている汎用性の高い酵素免疫測定法との同等性が十分に検証されていない

表 5 非透析患者と透析患者別の HIT 診断に対する臨床基準の対比

非透析 HIT 患者	透析 HIT 患者
1. 血小板減少率	
>50%の低下 (4 T=2 点)	>30%の低下 (4 T=1~2 点) ヘパリンの間欠的投与のため非透析日に血小板減少の改善がある。
2. 血小板減少のタイミング	
ヘパリン開始 5~10 日後 (4 T=2 点)	ヘパリン開始 7~30 日後 (4 T=1~2 点) 非透析日におけるヘパリン中止効果のため発症が遅れる場合がある。
3. 血栓症の合併	
深部静脈血栓を中心とする動静脈血栓の合併、時には血栓が血小板減少に先行する (4 T=2 点)	同様の血栓合併、時にはダブルルーメンカテの凝血による閉塞が発生するが、HIT との鑑別に難渋する (4 T=0~2 点)
4. 回路内凝血	
関連性は認められていない。	反復する回路内凝血が HIT の初期徴候となることがある。病理的に血栓であるので、4 T の評価は 1 点の加点 (4 T=1 点)
5. 血小板減少の原因が HIT 以外にない	
術後 72 時間以内、敗血症、化学療法、DIC、リン脂質抗体症候群などの HIT 以外の原因をすべて除外 (4 T=2 点)	GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬など、薬剤性免疫血小板減少症やポリスホン膜など透析膜関連血小板減少症などを除外 (4 T=2 点)
6. ヘパリン中止とアルガトロパンの開始	
アルガトロパンの全身投与で、血小板数は回復する。HIT 以外の他の原因による血小板減少は、アルガトロパンに反応しない。	回路内凝血の解消のみを目的に、局所抗凝固薬、メシル酸ナファモスタットを用いてもよい。血栓症合併例では、アルガトロパンの全身投与を併せて行う。
7. HIT 抗体検査	
HIT では、ヘパリン投与による HIT 抗体産生のため陽性となる。陰性例は、HIT 診断は除外できる。HIT 抗体検査陽性のみで、HIT を診断してはならない。	

注：表中括弧内は 4 T スコア法 (4 T と略) による評価点を示す。

ので、結果の解釈にあたって現場での混乱がある。例えば、GTI-EIA とラテックス凝集法の比較試験をみると、両法とも陽性は対象 122 例中 64 例 (84.2%)、前者が陽性にも拘らずラテックス凝集法の陰性である偽陰性が 12 例 (15.7%) に達し、ラテックス凝集法の感度が劣ることが示されている¹⁷⁾(表 6)。ラテックス凝集法では偽陰性率が高く、測定結果が陰性であるからの理由で、直ちに HIT を除外することはできない難点がある¹⁸⁾。また、ヘパリン使用が必須の心臓外科での HIT 疑い症例で、ラテックス凝集法と酵素免疫測定法とを同時に測定すると、ラテックス凝集法では偽陰性率が高く、たとえ陰性であっても HIT は除外できない可能性のあることが示されている¹⁹⁾。したがって、ラテックス凝集法陰性の結果を示した持続的血液濾過透析症例で、同時期に測定した GTI-EIA の測定吸光度が >2.0 と測定限界以上の高値を示し、HIT を見落とすことも起こることが報告されている²⁰⁾。

IL3 法ともに、企業任意設定のカットオフを用いて陽性と陰性を判別する定性検査である。そして、IL3 法ともにカットオフ値が、1.0 U/mL と同一値であるため、IL3 法間の測定値に互換性があるとの印象を受ける。しかし、3 測定法間の測定値に互換性ありとのエビデンスは知られていない。現在、HIT 抗体測定用

表 6 HIT 疑い症例におけるラテックス凝集法と標準的酵素免疫法の 2 元表による比較

		標準的酵素免疫測定法 (GTI-EIA)	
		陽性	陰性
ラテックス凝集法	陽性	64 (84.2%)	7 (15.2% **)
	陰性	12 (15.7% *)	39 (84.8%)

*偽陰性率, **偽陽性率

の専用自動分析装置を持たない医療機関では、外注検査として HIT 抗体検査を実施することができる。ラテックス凝集法は 2 受託業者で、2 種の化学発光免疫測定法 (HIT-IgG/A/M 抗体測定法と HIT-IgG 抗体に特化した測定法) は 1 受託業者で検査が実施できる。IL3 法ともに、その説明書に 1.0 未満が基準値としての記載があるが、測定原理から考えると 1.0 U/mL は基準値ではなく、正しくはカットオフ値であるので結果解釈にあたって注意する。また、化学発光免疫測定法に関する臨床研究論文は 4 編と少なく、その内の 2 編は同一著者によるもので、3 編が評価の対象となる^{13~15)}。2 種の化学発光免疫測定法は、欧米で汎用されている GTI-EIA を含めた酵素免疫測定法と比較で陰性予測値がほぼ同等なので、その測定結果が陰性であれば HIT の除外診断が可能とされている。

表 7 透析 HIT 症例報告 11 例中、4 T スコア法の項目で血小板減少率とタイミングの記載がある 6 例の HIT 診断根拠と治療法

4 T スコアによる評価		HIT の診断根拠とした臨床所見と HIT 抗体検査 ○=あり, ×=なし				治療
No.	合計点	血小板減少	回路内凝血	HIT 抗体検査 (陽性)	動静脈血栓症	
1	5 点	○	○	○	×	アルガトロバン
2	5 点	○	○	○	×	メシル酸ナファモスタット
3	6 点	○	×	○	×	ヘパリン中止のみ
4	7 点	○	×	○	○	アルガトロバン
5*	8 点	○	○	○	○	ヘパリン中止のみ
6*	8 点	○	○	○	○	アルガトロバン

注：回路内凝血は、血栓として 1 点を加点する (4)

*：HIT による全身性急性反応例

化学発光免疫測定法の 2 種のうち、HIT-IgG 抗体測定法が HIT-IgG/A/M 抗体測定法より臨床の有用性が高いとする報告もあるが、両者間の優劣に関しては一定の見解は得られていない¹³⁻¹⁵⁾。したがって、欧米で汎用されている酵素免疫測定法が HIT-IgG/A/M 抗体の検出を目的としているので、それにならって HIT-IgG/A/M 抗体を検出する化学発光免疫測定法を選択するのが無難であると思われるが、十分なエビデンスはない。現時点で、ラテックス凝集法は汎用されている酵素免疫測定法と比較して偽陰性率が高いこと併せて偽陽性率も高いので、測定結果の有用性に関するエビデンスの集積を待ちたい。特に、ヘパリンを日常的に使用する透析 HIT では、IL3 法による HIT 診断治療への有用性に関する検証が待たれる。

IV. わが国における透析 HIT の症例報告による解析

HIT 抗体検査として、ラテックス凝集法と 2 種類の化学発光免疫測定法の IL3 法が 2012 年 9 月 1 日より承認された。この IL3 法の承認後の透析 HIT 状況を知るために、2013 年と 2014 年の 2 年間に日本透析医学会総会で報告された透析 HIT 症例を調査した。2013 年の HIT 報告数は、4,051 件中 14 件 (0.34%)、2014 年では、3,976 件中 29 件 (0.72%)、合計 43 件であった。4T スコア法に準じて、① 使用ヘパリンの種類の記載がある、② 血小板減少前後数の記載があり血小板減少率が計算できる、③ HIT 抗体検査の測定法と陽性の記載がある、④ HIT 診断根拠が推定できる 4 項目の記載がある報告は、43 件のうち 11 症例であった。しかし、全例において、IL3 法の内どの測定法を使用したかの記載はなかった。この中で、スコア 6 点の 1 例では HIT と診断してアルガトロバンが使用されていた

が、HIT 抗体検査は陰性の記載のため除外した。

次に、HIT 診断の根拠となった臨床項目の組み合わせ数別では、回路内凝血＋血小板減少有＋HIT 抗体陽性の 3 項目組み合わせが 5 例と最も多かった。血小板減少有＋HIT 抗体陽性の 2 項目診断が 3 例と次に多かった。回路内凝血＋血小板減少有＋HIT 抗体陽性＋血栓症有の 4 項目該当 2 例が、HIT 関連性血栓合併 HIT (いわゆる HITT) であった。また、回路内凝血はないが、血小板減少有＋HIT 抗体陽性＋血栓症有の 3 項目該当の 1 例も、HITT の診断がなされていた。通常は GTI-EIA などの酵素免疫検査が陽性の場合には、機能検査による確認が求められる。しかし、必要な確認検査を行うことのできない現状では、HIT の診断には 4T スコア法を十分に活用して、HIT の根拠となる必要かつ十分な臨床所見の記載が求められる。

HIT 治療に、ヘパリン代替の抗凝固薬としてのアルガトロバンの使用は 8 例であった。単にヘパリンの中止のみは 2 例、代替薬としてメシル酸ナファモスタット使用例が 1 例あった。ヘパリンの中止で、血小板数の回復が 10 日以内であれば、HIT の可能性は高くなるので、ヘパリン中止後の血小板数のフォローは重要である。そして、ヘパリンの中止による血小板数の改善効果がみられない場合は、血小板数の減少原因を HIT 以外に求める作業を行う必要がある。

次に、血小板減少率とタイミングの記載がある HIT 疑い 6 例について、4T スコアを計算した。4T スコア法では回路内凝血はスコア化されていないが、HIT 以外の原因が考えられない回路内凝血には 1 点を加点した (表 7)。4T スコアが 5 点の 2 例 (No 1, 2) は、HIT の可能性は中間の範疇に分類され、HIT 抗体検査が陽性のため、ヘパリンの中止と HIT としての治療が開始されている。このような 4～5 点の中間スコアを示す HIT 疑い例での HIT の出現確率は 14% と低いので、

HIT の確認診断として機能検査での陽性が求められる⁷⁾。このような症例では、HIT 抗体検査陽性でも機能検査が陰性であれば HIT は除外できるので、アルガトロバンからヘパリン再投与は問題なく行うことができる。ヘパリン再投与と成功例の中には、当初から非 HIT 例の混在の可能性も十分にある。

4T スコアが6～8点の高得点例での HIT 出現確率は64%と半数以上で HIT の可能性がある。高スコアを示す4例 (No. 3, 4, 5, 6) では HIT である確率は高くなる⁷⁾。スコア6点例 (No. 3) は、HIT 関連性血栓や回路内凝血もないことから、ヘパリンの中止のみの手段が用いられている。血栓非合併性 HIT による血小板減少に対して、本例のようにヘパリンの中止のみで有効の場合もあるが、HIT であれば血栓合併のリスクがあるので、アルガトロバンを血栓予防の目的で投与することも視野にいれる。高スコアの3例 (No. 4, 5, 6) は、HIT 関連性血栓が認められているので、HIT 抗体検査の結果を待つまでもなく、ヘパリンの中止と、透析時の局所化アルガトロバン投与と同時に全身性投与とを合わせて行う。この際、APTT によるアルガトロバン使用量の適切な管理が求められる。8点と高スコアを示す HIT による全身性急性反応の2例 (No. 5, 6) は、ヘパリン投与開始5～30分後に起こるアナフィラキシー様反応で発症する。両例とも、回路内凝血と血小板減少とともに、全身性急性反応としての肺症状 (偽性肺塞栓、肺栓塞) を合併している。4T スコア7点以上の全身性急性反応例で標準的酵素免疫測定法が陽性であれば、機能検査を実施するまでもなく透析 HIT として診断できる²¹⁾。したがって、No. 5, 6 例では、用いられている HIT 抗体検査が標準的酵素免疫測定法で陽性であれば HIT として診断が確定する。しかし、わが国承認 IL3 法での陽性イコール酵素免疫測定法陽性とするエビデンスはないので、最終的に HIT 診断を確認することはできない。

No. 5, 6 例のような全身性急性反応を示す透析患者を発見次第、病因であるヘパリンの中止と病状に併せて全身管理を行う。ヘパリンの中止とともに、血小板数の回復をはじめ肺症状などの全身症状の改善が速やかに認められるので沈着に対応する。

まとめ

HIT 発症のリスクの高い透析導入期は、HIT 早期発見を目的として血小板数のモニターを行う。透析でのヘパリンは2～3日間隔で投与されることが多いので、導入後4～6回目の透析の際に>30%の血小板減少か

ら発見されることが多い。4T スコアが4点以上であれば、ヘパリンを中止し、標準的酵素免疫測定法による HIT 抗体検査を指示し、アルガトロバンを開始するのがコンセンサスである。しかし、欧米共通して承認されている標準的酵素免疫測定法による HIT 抗体検査はわが国では未承認である。わが国で承認されているラテックス凝集法と化学発光免疫測定法は、HIT 診断に対して標準的酵素免疫測定法と同等の臨床の有用性があるとするエビデンスは内外とも乏しい。したがって4T スコア法を中心とした普遍的 HIT 診断アルゴリズムに含まれている標準的酵素免疫測定法の代替検査として、わが国承認のラテックス凝集法と化学発光免疫測定法が透析現場で十分に活用できる状況にあるとはいえない。透析導入期 HIT 診断におけるラテックス凝集法と化学発光免疫測定法の有用性について、臨床現場からの情報発信を今後に期待したい。

文献

- 1) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 82-5.
- 2) Warkentin TE, Linkins LA. Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4T's score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1483-5.
- 3) Matsuo T. Management of heparin-induced thrombocytopenia in uremic patients with hemodialysis. In: Poenakovic M, eds. *Renal failure—The facts*. Croatia: InTech, 2012; 203-16.
- 4) Warkentin TE. 4Ts scoring with hemofiltration or hemodialysis clotting. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 7-9.
- 5) Matsuo T, Wanaka K, Walenga JM. Evaluation of circuit and AV fistula clotting and detection of anti-PF4/heparin complex antibodies in hemodialysis patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 73-8.
- 6) Matsuo T, Wanaka K, Miyasita K, Prechel M, Walenga JM. Clinical evaluation of acute systemic reaction and detection of IgG antibodies against PF4/heparin complexes in hemodialysis patients. *Thromb Res* 2012; 129: 474-8.
- 7) Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160-7.
- 8) Matsuo T, Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 459-64.

- 9) Zwicker JJ, Uhl I, Huang WY, Shaz BH, Baucer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2133-7.
- 10) Davidoson SJ, Ortel TL, Smith LJ. Performance of a new, rapid, automated immunoassay for the detection of anti-platelet factor 4/heparin complex antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 340-4.
- 11) Althaus K, Hron G, Strobel U, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013; 131: e85-90.
- 12) Jourdy Y, Nougier C, Rugeri L, Bordet JC, Sobas F, Negrier C. Prospective evaluation of automatized PF4/heparin immunoassays HemosIL HIT-ab (PF4-H) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2014 Jul 15. (Epub ahead of print)
- 13) Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G. Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2010; 104: 402-9.
- 14) Van Hoecke, Devreese K. Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (Hemosil[®] AcuStar HIT-IgG and Hemosil[®] AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2012; 34: 410-6.
- 15) Minet V, Bailly N, Douxfils J, et al. Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: a retrospective study. *Thromb Res* 2013; 132: 352-9.
- 16) Minet V, Baudar J, Bailly N, et al. Rapid exclusion of the diagnosis of immune HIT by AcuStar HIT and heparin-induced multiple electrode aggregometry. *Thromb Res* 2014; 133: 1074-8.
- 17) Miyashita K, Wanaka K, Kaneko C, et al. Evaluation of three new fully automated quantitative immunoassays on diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *ISTH XXIV Congress Programme*, PB2, 40-4, 2013; 203.
- 18) 松尾武文, 金子誠, 吉賀正亨, 小宮山豊. 全自動分析装置を用いるラテックス凝集法による血小板第4因子(PF4)/ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)の測定における問題点. *血栓止血誌* 2015; 26: 641-6.
- 19) Kaneko M, Wanaka K, Tsuno NH, et al. The diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in Japan. *ISBT Science Series* 2014; 9: 210-6.
- 20) 吉賀正亨, 小宮山豊, 松本宙士, 他. ラテックス凝集法とEIA法で血小板第4因子—ヘパリン複合体抗体の測定結果に乖離を生じたヘパリン起因性血小板減少症の1例. *臨床病理* 2014; 62: 1047-51.
- 21) Davenport A. Sudden collapse during haemodialysis due to immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1721-4.