症例報告

透析導入期にヘパリンフラッシュを誘因としてヘパリン起因性血小板減少症を発症した肝硬変合併慢性腎臓病患者の1例

前川 道隆 渡邊 絢史 野村 理恵 山川 大志
豊橋市民病院腎臓内科

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症，抗 PF4/ヘパリン抗体，肝硬変，ヘパリンフラッシュ，アルガトロバン
(要旨)

症例は67歳男性。アルコール性肝硬変に合併したIgA腎症に対しステロイド治療中に連鎖球菌菌血症を発症。慢性腎不全が増悪し血液透析を導入。透析導入前に末梢カテーテルフラッシュのためヘパリン(100単位/日)が4週間使用されていた。透析時の抗凝固薬に未分画ヘパリンが使用されたが、血小板減少を伴い、初回から回路内凝血を反復。抗血小板第4因子/ヘパリン複合体IgG抗体・機能性試験がともに陽性で、急速発症型ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と診断された。肝硬変ではアルガトロバンの代謝が遅延するが、本例ではアルガトロバン7.5mgを透析開始時のみ投与して4時間の血液透析を行った。明らかな動静脈血栓症はなく、出血リスクを考慮して透析時以外にアルガトロバンの持続投与は行わなかった。末期腎不全患者では透析導入前にヘパリンへの曝露があることも多く、透析導入期に血小板減少を伴う回路凝血を反復する症例では早期にHITを想起すべきである。

A case of heparin-induced thrombocytopenia precipitated by heparin flushes in a chronic kidney disease patient with cirrhosis

Michitaka Maekawa, Kenshi Watanabe, Rie Nomura, Taishi Yamakawa
Department of Nephrology, Toyohashi Municipal Hospital

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, anti-PF4/heparin antibody, cirrhosis, heparin flush, argatroban
(Abstract)

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a transient immunological abnormality characterized by thrombocytopenia and paradoxical thrombosis. A 67-year-old male with decompensated cirrhosis caused by alcoholic hepatitis (Child-Pugh class B, MELD score=23) and chronic kidney disease was admitted due to streptococcal bacteremia. During antibiotic treatment, his kidney damage progressed, and so it was necessary to start hemodialysis. Before the initiation of hemodialysis, 100 IU of unfractionated heparin were administered daily for four weeks as an intravenous flush to maintain the patency of the peripheral venous catheter. In addition, a 2000-IU bolus was administered intravenously around the time of the creation of the arteriovenous fistula (two weeks prior to the initiation of hemodialysis). During the first hemodialysis session, clotting was noted in the extracorporeal circuit, and it worsened over time despite increased doses of heparin being administered. Moreover, rapidly progressive thrombocytopenia was observed. Based on these findings, a clinical diagnosis of rapid-onset HIT was made, which led to the cessation of the heparin therapy and the intermittent use of a direct thrombin inhibitor, argatroban, during hemodialysis. After that, an elevated IgG-HIT antibody titer was detected, and a functional assay for detecting HIT produced a positive result. During the first month of hemodialysis, HIT should be considered as a possible diagnosis in cases involving concurrent clotting in the hemodialysis circuit and thrombocytopenia because many patients are exposed to heparin for the first time during hemodialysis. Although the HIT antibody is usually detected when a substantial amount of heparin is administered over the course of a week, heparin catheter flushing can contribute to the development of HIT. Rapid-onset HIT has

atypical manifestations, which can delay its diagnosis. As it is necessary to markedly reduce the dose of argatroban administered to patients with severe liver disease, appropriate monitoring of the activated partial thromboplastin time is recommended in such cases. The present patient underwent hemodialysis with a 7.5-mg bolus (approximately 0.1 mg/kg) without suffering circuit clot formation or bleeding complications.

緒 言

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の一つであり, 抗凝固薬であるヘパリンが自己抗体を介し, 心筋梗塞や肺塞栓, 下肢の急性動脈閉塞症などの重大な血栓性合併症をひき起こす病態である¹⁾. HIT では, 活性化された血小板から放出される血小板第 4 因子 (PF4) とヘパリンの複合体に対する抗体 (抗 PF4/H 抗体) が形成され, この免疫複合体が血小板を活性化し, 凝固カスケードを刺激することで最終的にトロンビンの過剰産生が起これ, 血小板減少, 血栓塞栓症がひき起こされる²⁾. 近年, 細菌感染や外傷など生体の免疫応答が活性化される状況において抗 PF4/H 抗体が産生されやすいことが報告されており, HIT 発症の危険因子について知見が集積しつつある^{3,4)}. なお, HIT は非免疫学的な機序により軽度の血小板減少を呈する I 型と, 免疫学的な機序により血栓性合併症を生じる II 型に分けられるが, 臨床的に問題になるのは II 型であり, 本稿での HIT とは II 型を指す.

血液透析では安価で有効性の高いヘパリンが抗凝固薬として用いられることが多く, 初めて継続的にヘパリンへ曝露されることになる透析導入期に HIT の発症が集中することが知られている^{5,6)}. 透析患者では, 血液透析が行われる日だけヘパリンに曝露されるため, 血小板が透析中に減少しても非透析日に回復し, 透析前の検査では血小板減少が目立たない例もある⁷⁾. また, 頻回の回路内凝血も透析患者に発症した HIT に特徴的とされているが, ヘパリン投与量の不足, 透析膜の不適合, アンチトロンビン欠乏などによっても回路凝血が生じるため, ヘパリン投与開始から 5 日目以降に発生する回路内凝血に着目することが診断に有用とされている⁷⁾.

今回われわれは, アルコール性肝硬変に合併した IgA 腎症を基礎疾患として透析導入に至り, HIT を発症した慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者を経験した. 本例では, 末梢静脈カテーテルに対するヘパリンフラッシュと緑色連鎖球菌菌血症が HIT 発症に寄与したと考えられた.

I. 症 例

67 歳男性. アトピー性皮膚炎の既往あり. 61 歳でアルコール性肝硬変と診断されたが飲酒を続けていた. 64 歳のときに糖尿病と診断され, その時点で糖尿病網膜症を認めていた. 腎生検の 2 か月前までは血清 Cr 0.7~1.0 mg/dL で尿異常も認めていなかったが, 定期受診の際に急激な腎機能低下 (血清 Cr 7.36 mg/dL), 顕微鏡的血尿, 蛋白尿 (0.5~1.2 g/gCr) を認め, 急速進行性糸球体腎炎を疑われて腎生検を施行された. 管内細胞の著明な増殖を認め, 免疫染色で IgA の沈着を認めたため, IgA 腎症と診断された. 糖尿病性腎症を示唆する所見は認めなかった. 日和見感染への懸念はあったが, 急性病変が主体であることを考慮してステロイドパルス療法が開始された. 血清 Cr 値は, ステロイド治療の開始から 2 か月後に 2.25 mg/dL まで改善した.

ステロイド開始から 4 か月後に, 倦怠感と食欲不振が出現したため入院し, 敗血症を疑われてセフトリアキソンの投与が開始された. 入院時の血液培養で緑色連鎖球菌が陽性となったため抗菌薬治療が継続され, 血液培養は速やかに陰性化した. 菌血症の治療経過は良好であったが, 肝不全が進行し, 腹水が増加した. 本例ではヘパリンに継続的に曝露されていたが, 透析導入まで凝固異常や進行性の血小板減少は認めなかった. 第 1 病日から第 31 病日まで, 抗菌薬投与のため未分画ヘパリン (100 単位/日) を用いて末梢静脈カテーテルのフラッシュが行われていた. 腎障害が徐々に進行し, 第 20 病日に左前腕に自己血管による内シャントを作成され, 術中にヘパリン 2,000 単位を静脈内投与された. 第 34 病日に, 内シャントを穿刺して血液透析を導入された. 透析中のヘパリン使用量は開始時に 1,000 単位, 持続で 500 単位/時であったが, 初回透析から回路内凝血を認めた.

血小板数は透析導入日に 16.9 万/ μ L であったが, 第 38 病日 (透析導入 4 日目) の透析前には 8.6 万/ μ L となり, 急激な血小板減少を認めた. さらに, 第 44 病日 (透析導入 7 日目) には血液透析の前後で 6.4 万/ μ L から 3.3 万/ μ L, 導入 9 日目には 5.8 万/ μ L から 1.6 万/ μ L へと減少し, 透析回路に著明な残血を認めた (図 1). 透析で使用するヘパリンは開始時に 2,000 単位,

図 1 入院後経過

表 1 HIT 発症時の検査結果

Hematology		P	5.1 mg/dL	Fib	207 mg/dL
WBC	9,890/ μ L	BUN	50 mg/dL	D-dimer	28.3 μ g/dL
RBC	282×10^4 / μ L	Cr	5.63 mg/dL	Antithrombin	65.9%
Hb	9.1 g/dL	AST	57 U/L	SFMC	1+
Ht	27.5%	ALT	50 U/L	Protein S	70%
Plt	4.6×10^4 / μ L	ALP	907 U/L	Protein C	55%
Biochemistry		LDH	437 U/L	a β 2GP I	<3.5 U/mL
TP	5.0 g/dL	T-Bil	0.8 mg/dL	IgG-aCL	<1.3 U/mL
Alb	2.6 g/dL	CPK	57 U/L	LA	1.03
Na	138 mEq/L	CRP	0.79 mg/dL	IgG-PF4/H Ab	0.917 U/mL
K	5.4 mEq/L	Coagulation		(ELISA)	
Cl	104 mEq/L	PT-INR	1.03		
Ca	10.0 mg/dL	APTT	102.3%		

SFMC: 可溶性フィブリンモノマー複合体, a β 2GP I: 抗カルジオリピン・ β 2GP I 抗体, aCL: 抗カルジオリピン抗体, LA: ループスアンチコアグラント

持続 1,000 単位 (6,000 単位/4 時間) まで増量したが, 回路内凝血は改善せず, 臨床像および経過から HIT が強く疑われた. 回路内凝血を“血栓症の疑い”とした場合, HIT の診断に頻用されている 4 T's score⁸⁾ は 6 点 (=high probability) であった. 第 38 病日 (透析導入 5 日目) の検体で, 米国 GTI 社のキットで測定した IgG 型の抗 PF4/H 抗体が陽性 (OD 0.917, 陽性 cutoff 値 0.400) であった (表 1). さらに, 第 45 病日 (透析導入 12 日目) の検体で, 血小板から放出されるマイクロパーティクルを測定する機能性検査を行い陽性となったため, HIT と確定診断した. 抗 PF4/H 抗体を含む血清に, 抗 PF4/H 抗体に感受性の高い健康人の洗浄血小板と未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンを加えると, 血小板が活性化される. その結果, 血小板からマイクロパーティクルが放出され, これをフローサイトメトリーで測定できればヘパリン依存性に血小板が活性化されたことを示すため, 機能性試験陽性と判断される. さらに, 本例では抗 PF4/H 抗体と血小板の結合を阻害した場合や高濃度のヘパリンを加えた場合には血小板の活性化が起らず, 抗体および

適正濃度のヘパリンに依存して血小板が活性化されていることを確認できた. また, 低濃度の抗 PF4/H 抗体を含む血清を弱陽性コントロールとして用いた場合にもマイクロパーティクルの放出を検出できており, 本測定系が十分な感度を有していることが確認された.

透析導入時から毎回生じた高度の回路内凝血と, 透析導入後から 3 日後には血小板数が減少していたことから, 透析導入前にヘパリンへ感作されたことによる急速発症型 HIT と考えられた.

本例では抗 PF4/H 抗体の測定を外注したが, その結果を待たず, HIT を臨床診断した時点で透析時や血管内カテーテルのフラッシュに用いていた未分画ヘパリンを中止した. 患者は非代償性肝硬変 (Child-Pugh 分類 B, MELD スコア = 23 点) に至っており, 血小板数が著しく減少していたため, 出血リスクを考慮して透析時以外にはアルガトロバンの持続静注は行わなかった. 透析時には抗凝固薬としてアルガトロバンを用いた (表 2). アルガトロバンを用いた最初の血液透析では, 開始時に 10 mg ボーラス投与, 持続 5 mg/時と減量したが, 透析終了後の止血に 45 分を要した. 2

表 2 アルガトロバン投与量

	アルガトロバン投与量		1 時間目 APTT (倍)	終了時 APTT (倍)	回路残血	止血時間
	開始時	維持量				
①	10 mg	5 mg/時	1.7	2.3	なし	45 分
②	10 mg	なし	1.8	1.3	なし	25 分
③	5 mg	なし	1.5	1.0	あり	10 分
④	7.5 mg	なし	1.3	1.2	なし	10 分

表 3 HIT 抗体の推移

病日	38	44	51	78	104	122	160
抗体価 (cutoff 0.400)	0.917	1.113	1.061	0.552	0.448	0.269	0.243
Functional assay	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性

▲
第 34 病日
透析導入
▲
第 114 病日
口底癌手術
▲
第 262 病日
ヘパリン再投与

回目のアルガトロバン透析では開始時に 10 mg 投与し、透析中には持続投与を行わなかったが、止血に 25 分を要した。最終的に透析開始時に 7.5 mg 投与することで、回路内の凝血を予防でき、かつ 10 分以内に止血できるようになった (表 2)。

なお、本例は HIT と診断されてからおよそ 2 か月後に口底癌と診断され、口腔底部分切除を受けた。周術期には血栓性合併症の発生はなく、抗 PF4/H 抗体の再上昇も認めなかった。

IgG 型の抗 PF4/H 抗体および機能性試験の陰性化を 2 回確認し、HIT の診断から 7 か月後に血液透析時の抗凝固薬をヘパリンへ変更した (表 3)。ヘパリンの投与量は HIT と診断される直前と同量とし、開始時の投与量を 2,000 単位、持続 1,000 単位/時としたが、透析中の activated partial thromboplastin time (APTT) は 100 から 110 秒と著明に延長した。そのため、その投与量を開始時 1,000 単位、持続 1,000 単位/時に減量したところ、透析開始 1 時間後の APTT は 85 秒と適正範囲となった。再投与開始後に回路内凝血や進行性の血小板減少は認めず、HIT は再発しなかった。

II. 考 察

HIT の病態には抗 PF4/H 抗体が中心的役割を果たしているが、この自己抗体を保有した患者全員が血小板減少や血栓症を発症するわけではない。そのため、自己抗体の測定や血小板機能検査などの血清学的診断法のみでは HIT を確定診断できず、ヘパリンへの曝露歴や臨床症状を合わせて判断する必要がある²⁾。HIT の検査前確率を臨床的に評価するために種々のスコアリングシステムが提唱されているが、その中でも 4 T's

score が頻用されている⁸⁾。本邦では、血小板減少の程度、ヘパリン投与開始から血小板減少までの日数、血栓症の有無、ほかに血小板減少をひき起こす原因の有無を点数化し、その得点が 0~3 点の場合を低リスク、4~5 点の場合を中リスク、6~8 点の場合を高リスクに分類している。スコアが低い患者では HIT は否定的と考えられ、中等度以上のリスクと判定された患者では血清学的な診断と組み合わせて HIT の可能性が評価される。また、血清学的な診断では一般的に ELISA 法による抗 PF4/H 抗体の測定が行われるが、IgG 型の抗体が HIT 発症に特異的である^{9,10)}ことが報告されるなど、本症の診断について新たな知見が集積しつつある。

米国胸部医学会 (American College of Chest Physicians: ACCP) の HIT 診療ガイドラインによると、HIT の発症率はヘパリンに曝露された患者の 0.1% から 5% とされており、患者背景やヘパリンの投与方法の違いにより発症リスクに 10 倍以上の差がある¹¹⁾。非 CKD 患者における HIT 発症の危険因子として、女性、40 歳以上、外科手術を受けた患者、重度の外傷、1 週間以上の抗凝固療法、未分画ヘパリンの使用が知られている³⁾。このガイドライン中ではカテーテルのヘパリンフラッシュによる HIT 発症はまれであり、0.1% 未満とされている。しかしながら、入院患者ではヘパリンフラッシュが頻用されており、無視できない要因となっている。これまでの研究ではヘパリンフラッシュによって発症した症例は、HIT 患者全体の 7~14% を占めると報告されている^{12~14)}。なお、特徴的なことに、症例報告の大多数は術後^{15,16)}であるか、基礎疾患として悪性腫瘍または敗血症を有している^{17~19)}。

一般に PF4/H 複合体に対する IgG 型抗体はヘパリンの初回投与 4 日目から産生され始める²⁰⁾が、これは

一般的な免疫応答より早く、ヘパリンに曝露される以前に何らかの免疫反応が起こっていることが推測されている。最近の報告では、PF4 がグラム陰性桿菌と結合して細菌の貪食に一定の役割を果たすことや、敗血症のモデルマウスにおいてヘパリン投与なしに抗 PF4/H 抗体が産生される⁴⁾ことが報告されており、細菌感染に関する免疫応答が抗 PF4/H 抗体の産生に関与することが示唆されている。また、ヒトでも菌周病に罹患した患者の IgG 型 PF4/H 抗体の抗体価が高いことが報告されている²¹⁾。さらに、外傷の重症度が高いほど抗 PF4/H 抗体の陽転率や HIT の発症率が高いことが報告されているが、組織損傷によって生じる炎症や血小板の活性化が抗 PF4/H 抗体の産生につながったのではないかと推測されている²²⁾。感染、糖尿病、外傷、体外循環を行うことで PF4 の濃度が上昇することも知られており、これらが HIT 発症に寄与することも考えられている²³⁾。すなわち、本例のように透析導入期に生体内で何らかの炎症が生じると、抗 PF4/H 抗体が産生されやすくなり、それが HIT の発症に関与すると推測される。

血液透析では抗凝固薬としてヘパリンが広く用いられており、透析導入期に HIT を発症したという症例報告は多い。しかしながら、透析患者における HIT の発症頻度はよくわかっていないというのが実情である。英国での HIT 発症に関するアンケート調査では、HIT の発症率は 0.32% と報告された⁶⁾。ただし、臨床診断の方法は統一されておらず、HIT 症例がないと回答した施設が大多数であり、HIT を過小診断した可能性が残る。透析導入から 90 日以上経過してから HIT と診断された非典型的な症例が 20% を占めている。HIT の発症があった透析施設でも、施設間で HIT の罹患率に大きな差があることが示されており、施設ごとの診断能力の違いや HIT 発症のリスクを有する症例の割合などが影響した可能性が考えられる。本邦からは 2 つの報告があるが、いずれも英国の報告より HIT の発症率が高い。いずれも単施設の後方視的研究であることに加え、特異性の劣る IgG/IgA/IgM の 3 種類のクラスの免疫グロブリンを含んだ抗 PF4/H 抗体を使用して HIT を診断しており、HIT の発症率を実際より高く見積もった可能性が考えられる。Yamamoto らは、透析導入患者 154 人中 6 人 (3.9%) に HIT が発症したと報告したが、ベースラインから 20% 以上という軽度の血小板減少を有意としており、著者らも HIT I 型を含んだ可能性について言及している⁵⁾。また、宮富らは透析導入患者 74 人のうち 5 人 (6.8%) が HIT を発症したと報告している²⁴⁾。

アルガトロバンは肝臓で代謝を受けて胆汁から排泄されるため、肝硬変患者では半減期が 2~3 倍に延長する²⁵⁾。そのため中等度から重度の肝疾患を有する患者では、アルガトロバンの持続投与量を 1/4 程度に減量し、APTT をモニタリングして用量調節を行うことが推奨されている²³⁾。より重度の肝硬変 (Child-Pugh 分類 C, MELD スコア = 31 点) の症例報告では肝障害時に推奨されている用量のおよそ 1/10 が適正量であったとするものもある²⁶⁾。本邦の市販後調査では体外循環を行う際のアルガトロバン投与量は、開始時の投与量が 10 mg、維持量が 12.3 mg/時と報告されている²⁷⁾。本例では 4 時間の血液透析開始時に 7.5 mg をボラス投与したのみであり、一般的な投与量から大幅な減量が必要であった。肝硬変患者にアルガトロバンを投与する際は、出血性合併症を防ぐために投与開始数時間以内に APTT モニタリングと用量変更を行うことが重要である。

HIT の既往がある患者へのヘパリン再投与が報告されている。抗 PF4/H 抗体は陰性化するまでの中央値が約 3 か月と報告されており²⁸⁾、ヘパリン再投与前の HIT 抗体が陰性であることを確認できれば、ヘパリン再投与は可能だと考えられている^{23,29)}。ただし、年余にわたり抗 PF4/H 抗体が陽性である症例や、抗 PF4/H 抗体の陰性化を確認してもヘパリン再投与により HIT が再発したという報告もある³⁰⁾ため、血栓症や回路凝血、血小板数を慎重に経過観察することが重要である。

結 語

ヘパリンフラッシュによって感作され、透析導入と同時に HIT を発症した肝硬変合併の CKD 患者の 1 例を経験した。ヘパリンフラッシュによる HIT 発症はまれであるが、糖尿病や敗血症、悪性腫瘍を有する場合には抗 PF4/H 抗体が産生されやすい可能性があり、説明のつかない血栓症、回路内凝血、血小板減少が生じた場合には、HIT を積極的に鑑別すべきである。また、肝硬変例ではアルガトロバンを大幅に減量する必要がある、頻回に凝固検査を行って用量調整を行う必要がある。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告すべきものなし。

文献

1) Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and

- thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-6.
- 2) Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-17.
 - 3) Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT? *Chest* 2007; 131: 1620-2.
 - 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* 2011; 117: 1370-8.
 - 5) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 82-5.
 - 6) Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1680-4.
 - 7) 和中敬子, 中元秀友. 腎臓症候群 (第 2 版) 下—その他の腎臓疾患を含めて 維持透析患者にみられる病態ヘパリン起因性血小板減少症. 日本臨牀別冊 (腎臓症候群 (下)), 大阪: 日本臨牀社, 2012: 176-9.
 - 8) 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.
 - 9) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005; 146: 341-6.
 - 10) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 4963-9.
 - 11) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S-530S.
 - 12) Kappa JR, Fisher CA, Berkowitz HD, Cottrell ED, Addonizio VP Jr. Heparin-induced platelet activation in sixteen surgical patients: diagnosis and management. *J Vasc Surg* 1987; 5: 101-9.
 - 13) Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 316: 581-9.
 - 14) Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; 56: 12-6.
 - 15) Doty JR, Alving BM, McDonnell DE, Ondra SL. Heparin-associated thrombocytopenia in the neurosurgical patient. *Neurosurgery* 1986; 19: 69-72.
 - 16) Rizzoni WE, Miller K, Rick M, Lotze MT. Heparin-induced thrombocytopenia and thromboembolism in the postoperative period. *Surgery* 1988; 103: 470-6.
 - 17) Tezcan AZ, Tezcan H, Gastineau DA, Armitage JO, Haire WD. Heparin-induced thrombocytopenia after bone marrow transplantation: report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 487-90.
 - 18) Kadidal VV, Mayo DJ, Horne MK. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) due to heparin flushes: a report of three cases. *J Intern Med* 1999; 246: 325-9.
 - 19) Muslimani AA, Ricaurte B, Daw HA. Immune heparin-induced thrombocytopenia resulting from preceding exposure to heparin catheter flushes. *Am J Hematol* 2007; 82: 652-5.
 - 20) Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 4963-9.
 - 21) Greinacher A, Holtfreter B, Krauel K, et al. Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease. *Blood* 2011; 118: 1395-401.
 - 22) Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 1797-803.
 - 23) Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2519-32.
 - 24) 宮富良穂, 稲山えみ, 永倉一武, 他. 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). 透析会誌 2013; 46: 1075-81.
 - 25) Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 318-29.
 - 26) Yarbrough PM, Varedi A, Walker A, Rondina MT. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by Child-Pugh class C liver disease. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e30.
 - 27) スロンノン HI 注 10 mg/2 mL, 使用成績調査 2016 年中間報告. 第一三共株式会社.
 - 28) Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-92.

- 29) Davenport A. Antibodies to heparin-platelet factor 4 complex: pathogenesis, epidemiology, and management of heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 361-74.
- 30) 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.