

総 説

血液透析患者におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

小西 康司^{*1}・岩下 裕一^{*1}・萱島 道徳^{*1}・米田 龍生^{*2}
吉田 克法^{*2}・石西 綾美^{*3}・松本 雅則^{*3}・藤村 吉博^{*3}

^{*1} 奈良県立医科大学附属病院医療技術センター, ^{*2} 同透析部, ^{*3} 同輸血部

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) in Patients Treated with Hemodialysis

Kouji Konishi^{*1}, Yuichi Iwashita^{*1}, Michinori Kayashima^{*1}, Tatsuo Yoneda^{*2},
Katsunori Yoshida^{*2}, Ayami Isonishi^{*3}, Masanori Matsumoto^{*3} and Yoshihiro Fujimura^{*3}

^{*1} Department of Clinical Engineering, ^{*2} Unit of Hemodialysis, and ^{*3} Department of Transfusion Medicine, Nara Medical University Hospital

Summary Heparin is frequently used during hemodialysis as the anticoagulant. Bleeding is well known as the serious side effect of heparin. Recently, heparin induced thrombocytopenia (HIT), which is a thrombotic side effect of heparin, attracted much attention. We found more patients with HIT during the introduction of hemodialysis than those during the chronic phase of hemodialysis. In Nara Medical University Hospital, 89% of patients with HIT were found during the introduction of hemodialysis. If we found thrombocytopenia and clot formation in dialyzers and extracorporeal circuits in hemodialysis patient, we should diagnose HIT based on a clinical finding such as the HIT scoring system "4Ts". For suspected patients with HIT, we should stop the usage of heparin promptly and change the anticoagulant to argatroban, a direct thrombin inhibitor, before the result of HIT antibody becomes clear.

Key words: hemodialysis, heparin induced thrombocytopenia (HIT), argatroban

1. はじめに

近年、血液浄化、心臓カテーテル検査、心臓血管外科手術などに抗凝固薬としてヘパリンが頻繁に使用されている。ヘパリンの重大な副作用として出血が広く知られているが、それとは反対の血栓症を認めるヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin induced thrombocytopenia 以下 HIT) が注目されるようになった。HIT は血小板減少と重篤な動静脈血栓を来すことがあるため、早期の臨床診断と治療が求められる病態である。血液透析患者では、通常ヘパリンが使用されるが、慢性期に比べ血液透析導入患者の HIT 発症率は極めて高く、当院の血液透析患者の HIT 抗体陽性者のうち約 89% (18 例中 16 例) は透析導入患者である (表 1)。

日本透析医学会の調査によると、2007 年の調査では透析導入患者数は約 3 万 7 千人と年々増加しており、血液透析導入期の血小板減少及び血液回路凝固では HIT を念頭に置くことが重要である。また、透析導

入においてはバスキュラーアクセスカテーテルによる血液透析も多く、血液透析時の抗凝固薬がメシル酸ナファモスタットの場合でもカテーテル内のヘパリンロックが起因で HIT を発症した症例や、血液回路凝固により発見した症例で血小板減少が伴わない場合も経験した。今回、自験例を中心に血液透析と HIT について概説する。

2. HIT の分類

HIT は I 型と II 型に分類されており、I 型は非免疫学的機序による一過性の血小板減少で軽度であり、血栓症にも関与せず自然に軽快する¹⁾。一方、II 型は免疫学的機序を介してヘパリンと血小板第 4 因子に対する自己抗体 (HIT 抗体) により動静脈血栓症を引き起こす^{2,3)}。HIT の発症様式には通常発症型、遅延発症型、急速発症型、早期発生型に分類され、約 70% は通常発症型である⁴⁾。通常発症では、ヘパリン投与開始後 5~14 日で発症し、血小板数は前値の 50% 以下もしくは 10 万/ μ l 以下に減少する。また発症頻度

表1 奈良医大での血液透析に関連した HIT 抗体陽性 18 症例

	年齢	透析歴	バスキュラー アクセス	透析開 始日数	診断前抗凝固薬	その他・転帰
1	57	透析導入	カテーテル	30	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
2	58	透析導入	カテーテル	不明	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
3	64	透析導入	カテーテル	不明	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
4	78	透析導入	カテーテル	28	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
5	59	急性腎不全	カテーテル	12	ヘパリン	アルガトロバンにて回復. 心不全により死亡
6	51	透析導入	カテーテル	18	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
7	79	透析導入	カテーテル	20	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
8	56	透析導入	カテーテル	19	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
9	63	透析導入	カテーテル	10	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
10	38	透析導入	カテーテル	18	ヘパリン	アルガトロバンにて回復
11	84	透析導入	カテーテル	20	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
12	79	透析導入	カテーテル	15	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
13	59	透析導入	カテーテル	8	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
14	54	維持透析	シャント	不明	ナファモスタット	ナファモスタットを継続
15	78	透析導入	カテーテル	7	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
16	69	維持透析	シャント	不明	ナファモスタット	アルガトロバンにて回復
17	80	透析導入	カテーテル	7	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復
18	62	透析導入	カテーテル	14	低分子ヘパリン	アルガトロバンにて回復

表2 HIT の分類

	I 型	II 型
発 症	ヘパリン投与 2～3 日後	ヘパリン投与 5～14 日後
血小板数	10～20% の減少を認める	10 万/ μ l 以下の減少、 50% 以上の減少を認める
合 併 症	特に無	動静脈血栓 (心、脳、四肢、肺)
機 序	非免疫的機序	ヘパリン依存性抗体の 出現 (主に抗ヘパリン・PF4 複合体抗体)
頻 度	約 10%	0.5～5%
治 療	不要、基礎疾患により II 型に準ずる対応が必要 な場合もある	代替薬による抗凝固療法 の継続

は 0.5～5% であり、ヘパリンを速やかに中止し、代替薬による抗凝固療法の継続が必要となる (表 2)。

3. 透析患者における HIT の診断

持続的にヘパリンを使用して発症する HIT に比べ、透析の場合では週 3 回の透析が一般的であるため、ヘパリンが間欠的に投与される。このため、持続的にヘパリンを投与しているときに比べ、血小板減少が継続することがなく、血小板数が回復することがある⁵⁾。血小板減少を正確に知るためには、透析前後で血小板数を計測することも有効である。また、血小板減少、

発症時期、血栓症、血小板減少の他の原因の有無の 4 項目を点数化するスコアリングシステム (表 3)^{2,6)} を活用することも有効である。スコアリングシステムの評価においては 8 点中 6 点以上が HIT の可能性が高く、3 点以下だと可能性が低い。しかし、透析においては血栓症の項目においては皮膚壊死や皮膚紅斑として出現せず、回路内凝血として出現するためこれを点数化しないと、総点数が低く評価される可能性がある。また、透析では透析膜によるアレルギーや全身の炎症状態により凝固能が亢進するため、回路内凝血を認めた場合も HIT に起因するものかの判断に難渋する。このため、血小板減少やヘパリン増量を行っても回路内凝血が起これば、点数が低い場合でも速やかにヘパリンを中止し、HIT 抗体検査を行うことが必要である。HIT 抗体検査の結果が判明するまでの HIT 疑いの段階においても、速やかにヘパリンを中止し、アルガトロバンに変更する必要がある。

4. HIT の治療と抗凝固薬の選択

HIT の治療では早期の対処が求められており、ヘパリンの中止と代替薬による抗凝固療法が必要である。HIT では血小板などの活性化によりトロンビンの産生が著しく亢進するため、トロンビンの抑制を目的に抗トロンビン作用の強いアルガトロバンが選択される²⁾。

HIT における発生抑制のためのアルガトロバンの使用法は HIT 情報センターの試案⁷⁾によると 0.7

表3 HIT 診断のための4項目スコアリングシステム

	点数		
	2	1	0
血小板減少	50%以上の減少で最低値が2万/ μ lまで	30～50%以上の減少もしくは最低値が1～1.9万/ μ lまで	30%以下の減少もしくは最低値が1万/ μ l以下に減少
発症時期	投与後5～10日目, または投与後1日以内に過去30日に投与歴有	投与後10日以上, もしくは不明または投与後1日以内に過去31～100日に投与歴有	ヘパリン投与歴がない, 投与後4日以内の血小板減少
血栓症	明らかな新しい血栓 皮膚壊死 ヘパリン静注時の急性全身反応	血栓の進行か再発あり, 皮膚紅斑血栓症を疑わせる症状	無
血小板減少の他の原因	無	他の原因の可能性もあり	他に明らかな原因がある

HITの可能性(点数): 高, 6～8; 中, 4, 5; 低, 0～3.

μ g/kg/分より点滴静注を開始し, 持続投与する. また, 肝機能障害のある患者や出血リスクのある患者に対しては0.2 μ g/kg/分から開始する. 指標としては活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を使用し, 投与前値の1.5～3.0倍で100秒以下となるように調節する.

血液透析などの血液体外循環では, HIT情報センター試案⁷⁾によるとアルガトロバン使用法は透析開始時に10mgを回路内投与し, 透析開始後25mg/h (7 μ g/kg/分)より投与開始し, 凝固時間等を指標に5～40mg/hで用量調整する. また, 最近では5mgを回路内投与し, 7.5mg/h持続投与にて無事透析を施行しているという報告もある⁸⁾. さらに, 透析, 人工心肺などのヘパリン使用時の凝固時間の評価には簡便で迅速性に優れたACT (activated coagulation time)を使用することが多く, 透析における血液体外循環の指標は150～180秒が目安とされている⁹⁾. また, アルガトロバンもACTによる評価が可能であるが, あくまでも指標の認識でとどめる必要がある.

当院透析部においては, HIT情報センター試案⁷⁾による投与量では肝機能が正常にもかかわらずACTが200秒を超える症例が多数であり, 透析終了時の抜針後の止血が困難であった. しかし, アルガトロバンによる血液浄化で早期に回路凝固した症例を経験したため, 現在では開始時の回路内投与量は10mgと試案通りに投与し, 持続量は5mg/hと減量して施行している. さらに, アルガトロバンに変更後の初回透析時は開始後10分にACTを計測し初回路内投与量の評価をする. その後, 60分, 120分, 180分とACTを計測することにより持続投与量の評価をし, 次回からの回路内投与量及び持続量を漸減する.

5. 透析中に発症したHIT症例

5.1 症例 1

79歳, 女性. 既往歴としては, 76歳に脱肛手術を施行し, 脳血管性パーキンソニズムにて近医で内服治療をされていた. 3年後突然に下腿浮腫, 食欲不振, 尿蛋白, 尿潜血を認め, ネフローゼ症候群疑いにて当院入院, 血液透析導入となった. 透析時, 抗凝固薬として低分子ヘパリンを使用し透析を開始したが, 血小板減少が徐々に進行し, 透析開始後15日目にて透析回路内凝固を認めた. 典型的なHITと考え速やかに抗凝固薬をアルガトロバンに変更した. その後, 回路内凝固は認めず, 血小板数も改善し, HIT抗体陽性を確認した(図1).

5.2 症例 2

51歳, 男性. 45歳に高血圧を指摘された. 51歳時, 全身倦怠感, 食欲低下, 就寝時呼吸困難があり, 尿量の減少に気づき近医受診し, 当院紹介された. 下腿浮腫, 心拡大, 腎機能異常を認めたため, 血液透析導入となった.

透析時抗凝固薬に低分子ヘパリンを使用し, 透析を開始した. 顕著な血小板減少を認めなかったが, 透析開始後13日目にて透析回路内に一部凝固を認めたため, 低分子ヘパリンを増量した. しかし, 更に回路内凝固を認めたためHITを疑い, 抗凝固薬をアルガトロバンに変更した. その後, 透析中の回路内凝固は改善し, 血小板の上昇がみられた. HIT抗体も陽性を示した(図2).

5.3 症例 3

59歳, 男性. 既往歴として, 尿路結石, 高血圧があった. 胸痛と背部痛を自覚し, 翌日午前に再度胸痛

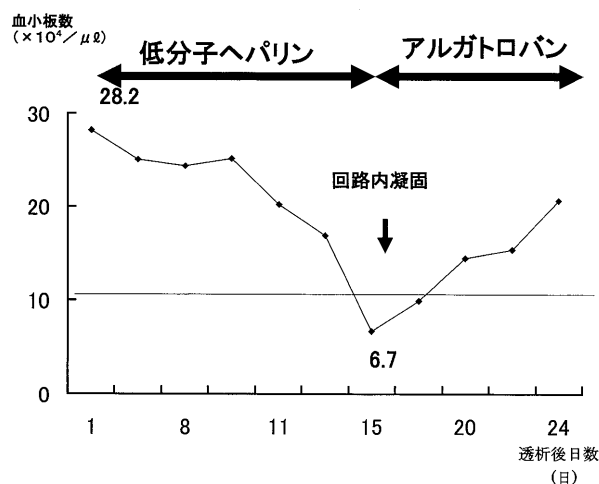


図1 典型的 HIT 症例の血小板数の推移 (症例 1)

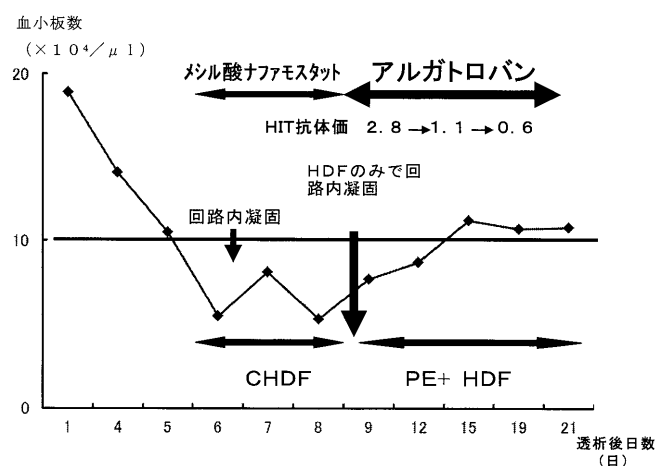


図3 遠心分離血漿交換後 HDF 施行症例の血小板の推移 (症例 3)

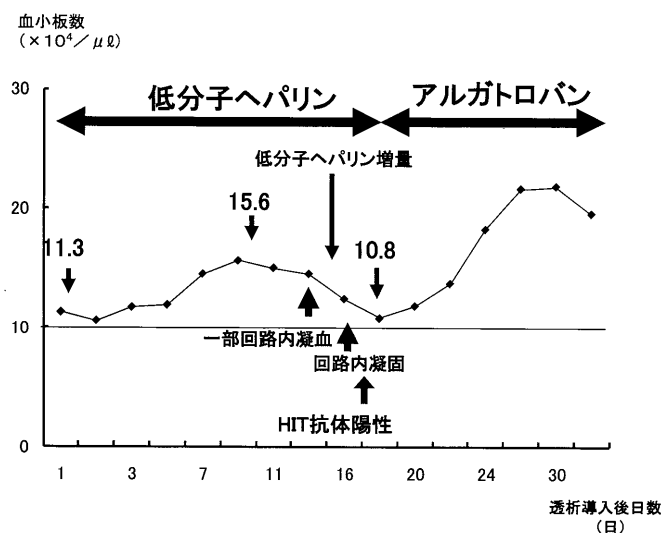


図2 血小板減少が明らかでない HIT 症例の血小板数の推移 (症例 2)

と背部痛が出現した。近医にて急性心筋梗塞 (AMI) と診断後、Seg6 に 100% 狭窄を認め PCI (percutaneous coronary intervention) 施行 (ステント留置) した。その後、IABP (intra-aortic balloon pumping) 挿入しヘパリン (500 単位/h) 持続投与となった。2 日後に IABP 抜去となるが、4 日後に再発作のため PCI 施行し、IABP 挿入によりヘパリン (500 単位/h) 持続投与となり、当院 CCU (coronary care unit) へ転院となった。

転院後、腎機能低下にて CRRT (continuous renal replacement therapy) を開始した。CRRT 開始より 6 日後に回路内凝固が頻回に起こり、血小板の減少も認めたため、HIT 抗体検査を施行し、HIT と診断した。その後、抗凝固薬をアルガトロバンに変更し、

HDF (hemodiafiltration) を施行したが、回路内凝固が改善せず、血漿交換を施行した。膜型の血漿交換では途中で凝固の可能性が高いと考え、抗凝固剤にクエン酸を使用する遠心分離による血漿交換にアルガトロバンを併用した。その後 HDF が施行可能となった。血漿交換を 3 回施行し、HIT 抗体値は低下の傾向をたどり、血漿交換後の HDF では抗凝固薬アルガトロバン試案量にて回路内凝固を認めることはなかった (図 3)。

6. 血液透析における HIT のまとめ

ヘパリンが投与された患者では血小板が活性化されやすく、活性化された血小板から放出された血小板第 4 因子 (PF4) は体内に投与されたヘパリンと複合体を形成する¹⁰⁾。HIT 抗体は血小板活性をもち、血小板、単核球、血管内皮の活性化を引き起こし、トロンビンの過剰産生がおこる。トロンビンがさらに血小板を活性化させ、動脈血栓症を引き起こす^{11,12)}。

我々の経験でも HIT において抗凝固剤にメシル酸ナファモスタットを使用し、回路内凝固を回避できた症例があるが、HIT に対する承認薬効はない。メシル酸ナファモスタットは抗トロンビン作用が弱いため、HIT における“トロンビンの嵐”の状態では回路凝固を抑制することは困難である。メシル酸ナファモスタットの添付文章にも記載されているように、副作用として血小板減少作用を有し、凝血亢進の改善には効果が少ないと考えられる。また、血小板減少の回復状況として、アルガトロバンは速やかに回復するのに比べ、メシル酸ナファモスタットではヘパリン中止効果のみにとどまり、HIT の治療もしくは抗凝固薬の代

替薬としては適さないと考えられる⁵⁾。2011年5月にアルガトロバンがHITII型患者、アンチトロピンIII欠乏症患者における血液透析などの血液体外循環時の灌流血液の凝固防止や経皮的冠インターベンション施行時の血液防止に効能追加として認められたため、このような場合はアルガトロバンを使用すべきと考える。

当院でも経験したように、HITにおいて顕著な血小板減少の示さない症例やアルガトロバンが有効に作用しない場合もある。アルガトロバン無効例に対しては救命的に血漿交換を行い、抗体の除去や“トロンビンの嵐”の状態の改善など凝固亢進因子の除去や凝固活性を抑制し、アルガトロバンが有効になるようにする必要があると考える。

7. お わ り に

現在、HITの認識が高まりつつある中、HITを単独で診断できる高い感度、特異度をもった診断方法が日本国内に無いため、過剰診断が問題となる可能性がある¹¹⁾。従って、HITの病態を正しく理解し臨床的診断と血清学的診断を総合的に評価し的確に診断する必要がある。また、HITにおいてヘパリンを継続することは血栓などの重篤な合併症を引き起こすため、速やかなヘパリンの中止と抗凝固薬の変更が重要であ

る。

文 献

- 1) 宮田茂樹：血栓症ハイリスク因子としてのヘパリン起因性血小板減少症. Therapeutic Research **30**(7)：1087-1096, 2009
- 2) 八木秀雄：ヘパリン起因性血小板減少症の病態と診断, 治療. 血液・腫瘍科 **53**(4)：451-458, 2006
- 3) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT) の診断. 血栓止血誌 **19**(2)：191-194, 2008
- 4) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症. 産科と婦人科 **53**(8)：919-923, 2010
- 5) 松尾武文, 和中敬子：血液透析とヘパリン起因性血小板減少症 (HIT). THROMBOSIS and Circulation **16**(4)：333-337, 2008
- 6) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia. Circulation **110**:454, 2004
- 7) 松尾武文：Okamoto's 目で見える HIT 第三版, HIT 情報センター, 2008
- 8) 藤村吉博：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断と治療. 日産婦医会報 **1**：8-9, 2008
- 9) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人：CHDF の原理と施行方法. 集中治療 **9**：215-220, 1997
- 10) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症の現況. TDM 研究 **24**(1)：1-7, 2007
- 11) 宮田茂樹：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) における HIT 抗体測定的重要性. 日検血会誌 **12**(1)：60-68, 2011
- 12) 宮田茂樹, 山本晴子：ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の治療. 血栓止血誌 **19**(2)：195-198, 2008