

## パネルディスカッションⅡ：「血小板減少症の診断と治療」

### ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 検査診断の現状と将来

小宮山 豊

関西医科大学 臨床検査医学講座

#### キーワード

ヘパリン起因性血小板減少症, ヘパリン, 血小板数, 臨床検査

#### はじめに

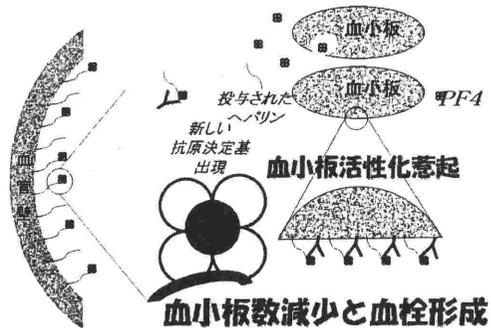
ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) はヘパリン投与により発生する血栓性疾患であり, その検査診断の信頼性・迅速性に問題があるため, 一般には発症頻度が疑問視される疾患である. しかしながら, ヘパリン中止により危機的状況から脱することは明確であり, 適切な臨床診断と検査診断ともに重要である<sup>1)</sup>. 今回のパネルディスカッションでは, このような症例を供覧しつつ HIT 検査診断の現状について述べる.

#### HITの病態

HITの病態は図1に示すように血小板が活性化され, 放出された血小板第4因子 (PF4) がヘパリンや血管壁のグルコサミノグリカンに結合すると新しい抗原決定基の出現が促され, これに対する自己抗体 (HIT抗体) 産生が促され, 投与が続けられた (その後投与された) ヘパリンと結合したヘパリン-PF4とHIT抗体の結合物が血小板表面に結合し, 血小板の活性化とそれに続く血栓形成を促す. その結果, 血小板数減少と血栓形成が引き起こされるというものである.

#### HITの診断

さて, HIT診断において最も大切な臨床検査は血小板数であるが, 日常臨床において血小板数減少は, 様々な要因 (HITを含む薬剤性血小板減少症, 敗血症, DIC, 希釈性血小板減少症, 心臓外科手術, 抗リン脂質抗体症  
図1 : HITの病態生理



候群, 特発性血小板減少症など) で起こることが知られている<sup>2)</sup>. そのため, 血小板数減少のみで診断することはできないが, 血栓を発症したHIT (HIT associated thrombosis (HITT)) に進展すると予後が悪くなることから早期に診断することが大切である.

検査診断は, 以下のように実施する<sup>3)</sup>.

- HIT診断で最も重要なものは血小板数減少
  - 血小板数減少の重症度
  - 血小板減少時期
  - 血小板減少と血栓症合併の有無
  - 血小板減少の他の原因の可能性
- 凝固線溶系検査: (血栓形成に伴うDダイマーの増加など)
- 特異的検査
  - HIT抗体の検出 (現状では完全に特異的とは言えない)
  - PF4とヘパリンの複合体やその類似物を検出するELISA法
  - ヘパリン惹起血小板凝集法: 特異性は高いが, 感度が低いため, 有用性は疑問である

さて特異的検査のHIT抗体検出法を列挙すると表1のとおりであるが, 本邦で入手可能

な市販のHIT抗体検出法は、HIT抗体測定キット（GTI社、販売：イワキ株式会社、<http://www.iwaki-kk.co.jp/bio/reagent/gti/hit.htm>）とAsserachrom HPIA（STAGO社、一般試薬卸から入手可能）である。

表1：HIT抗体検出法

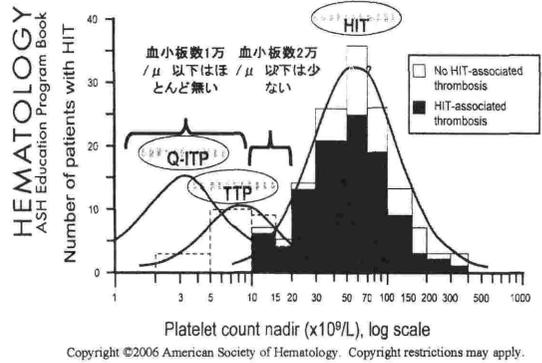
分類	方法	長所	短所
活性化法1 (洗浄血小板を用いる方法)	セロニン放出試験	感度が高い (95%以上、本assayで覆れた研究室では)	放射性同位元素使用
	血小板マイクロパーティクル検出試験	—	研究的方法で実施施設限定
活性化法2 (クエン酸加血漿から得たPPFを用いる方法)	血小板凝集試験	臨床検査現場で実施可能	感度不足
	アナキシンV結合試験	—	—
抗原抗体反応法	市販のHIT抗体検出試験	広く入手可能 感度が高い、(90-98%) 特異性が低い	多くの病態時期病態でHIT抗体検出の可能性あり
	IgG型HIT抗体検出試験	IgG型のみ検出のことが特異性高まる	研究的方法で実施施設限定

HIT 症例

さて、臨床的に典型的なHITと言え、透析患者で見られるものである。たとえば、60歳代、女性。血液透析導入後しばらくして回路の凝血による異常が発生し、血小板数が21万/μlから16万/μlへ減少を認めたため、ヘパリンをメシル酸ナファモスタットに変更しHIT抗体検査を実施したところ、陽性所見を得るというパターンである。このような症例の場合、図2に示すように、その血小板数の多くは平均値7万/μlであり10万/μl以上の症例も多く、2万/μl以下は少なく、1万/μl以下はほとんど無く、1~1.9万/μlでは実はTTPやITPとされている<sup>5)</sup>。

しかしながら最近我々が遭遇しているICUでのHIT症例は、HIT発症以前の病態が敗血症など、きわめて重症の場合が多く、その血小板数はHIT発症前から2~3万/μl以下のことが多く、上記の常識には合致しない。また、HIT検査診断法から考えるとHITはその抗体(HIT抗体)を検出するELISA方法を一般に用いるが、このELISAは人工心肺使用時の疾患特異性を問題にした報告があり、さらに本邦で使用できるHIT抗体検出法2法で(図2：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、キニン起因性特発性血小板減少性紫斑

病(ITP)およびADAMTS13活性の低下を伴う血栓性血小板減少製紫斑病における血小板数最低値の比較(Warkentin TE: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 408-14, 2006から引用改変)



離する検体があるなど、HIT検査診断に対する信頼性が低いとの指摘もある。しかしながら、臨床現場と検査部が密接に連携をとり、迅速な検査結果を臨床に反映させると、決して無駄な信頼性が低い検査とは言えない。本学では、救命救急センターと協力して、原因が明確でなく血液凝固系の破綻がほとんど無いにもかかわらず血小板減少をきたす症例の場合、HIT抗体検出を心がけ成果を挙げている。

おわりに

本邦ではHITの検査診断法が保険で認められていないため検査診断を外注検査に頼ることが問題である。HITを正しく検出するには、HITの臨床診断を重視し、HIT抗体検査は検査部で時期を逸せず検査することが望ましい。

参考文献

- 1) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と血栓。血栓と循環13：405-9, 2005.
- 2) 松尾 武文ら：ヘパリン起因性血小板減少症の病因と診療。臨床血液48：9-18, 2007
- 3) 尾崎由基男：医原病。ヘパリン起因性

- 血小板減少症(HIT). 日本医事新報  
4350 : 57-60, 2007
- 4) 小宮山豊:血栓・止血検査の最前線(2).  
血小板減少症に関する検査の最前線と  
応用. TTPおよびHITの検査診断. 血栓止  
血誌18 : 241-6, 2007
- 5) Warkentin, T.E. Think of HIT.  
Hematology Am Soc Hematol Educ  
Program. ; 408-14, 2006