



ヘパロックとヘパリン起因性血小板減少症 HIT (Heparin- Induced Thrombocytopenia)

<https://l-hospitalier.github.io>

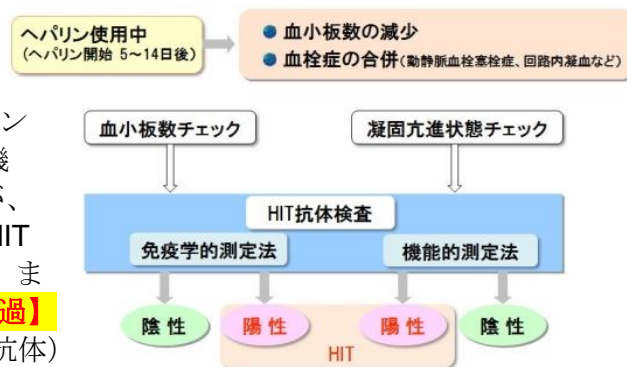
2018.8

感染対策の基礎知識

#153

ヘパリン Na/Ca (ヘパリン、ヘパカリン) は広く使われる抗凝固剤で血管内にカテーテルやエラスターを留置するときにヘパロックと称しヘパリン充填を日常的に使用する医療施設もある。抗凝固剤としてヘパリンを血管内投与する場合には、入院患者については (ヘパロックを含め) 過去 100 日以内にヘパリンに暴露し HIT 抗体が生成されていないかのチェックが必要。【HIT】は HIT 抗体の関与しない I 型が 10% で暴露後 2~3 日の一過性減少 (10-20%)、これは対応不要。II 型は未分画/低分子ヘパリンへの暴露後 5~14 日に 0.5~5% に発生、時に重篤な血栓症 (静脈が多い) を起こす。14 日以後も稀に遅発性 HIT あり。抗凝固療法、ヘパリンフラッシュ (ヘパロック) やヘパリンコーティングのカテーテル/血液回路でも起きる。100 日以内にヘパリン暴露のあった場合は II 型でも 5 日以前に発症する。薬剤投与と発症まで 5 日の時間差があること、ヘパロックでは主治医が使用を知らない場合 (HIT も) があり、肺塞栓や脳血栓で発症する場合は血小板測定前に死亡、HIT による医療事故と認知されない。これらの知識不足のため欧米と異なり日本では HIT に注意がむけられていない。通常の薬剤性血小板減少がランソプラゾール、ラニチジン、インターフェロン、バルプロ酸、カルバマゼピン、ST 合剤、キニン、キニジン、金、ペニシラミン、イマニチブ、インフリキシマブ、リファンピシン、サイアザイド等で 10 万分の 1 に出現する。理由は不明だがキニンとサルファ剤が特に多い。また血小板膜蛋白の凝集受容体 GP II b/III a (glycoprotein II b/III a) 拮抗剤 (チロフィバン等) による血小板減少は 24 時間以内に発症する。これらの薬剤による血小板減少と異なる点は、HIT は①重症化しにくく、血小板が 2 万以下になることは少ない。②HIT は出血よりも血栓のリスクを高める (血小板活性化)。【2 型 HIT と検査法】血小板特異蛋白の血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) とヘパリンとで形成される複合体に対する抗体産生の結果と考えられている。ヘパリンを投与された患者の多くは HIT 抗体^{*1} が発現するが、全員 HIT を発症するわけではない。抗体価が高いほど血栓リスクも高くなり^{*2} 発症した人の約 50% は血栓症へ進行する。検査法は Warkentin TE は分離した血小板を RI セロトニンで標識し、ヘパリンを添加してセロトニンの遊離を測定して血小板の活性化を判定する機能試験^{*3}「セロトニン遊離試験」を最良とするが、一般的でない。国内では通常 IgG/IgA/IgM (HIT では時間差は無い) HIT 抗体を ELISA で検出、または IgG のみの HIT 抗体を検査する。【時間経過】HIT の発症は抗ヘパリン PF4 複合体抗体 (HIT 抗体) が存在する期間に限られる。ヘパリン暴露後約 100 日で HIT 抗体は循環血液から消失する。Heparin 投与時は前回の投与がいつ行われたかを病歴で確認し、疑わしい場合は HIT 抗体検査を行う。毎回ヘパリンを使う透析患者では定期的な血小板数と HIT 抗体の検査がルーティン。HIT 発症危険性の高い患者や遺伝子異常によるアンチトロンビン (ATIII) 欠損者 (ヘパリン無効) は体外循環に岡本^{*4}の開発したアルガトロバンを使用 (#80 参照)。【治療と CV ヘパロック】ヘパリン中止と、必要ならアルガトロバン (スロンノン) 投与で血栓防止 (保険適応)。カテーテル閉塞は血液逆流が凝固原因で、感染予防の観点からもヘパリン (ムコ多糖類で高栄養) 不使用の生食ロックが望ましい。感染症学会はガイドラインとはしてないが陽圧生食ロックを推奨。栄養供給目的の皮下 CV ポート埋め込みは穿刺針を 24 時間留置する場合は感染予防効果が全く無い。CDC は抗癌剤投与など短時間、頻回穿刺が必要な場合以外は栄養供給 IVH ポートとして (ヘパリン充填) は不適と記述。

HIT検査の流れ



Okamoto's 目で見えるHIT 2008 改定

^{*1} BML は PA (Particle Aggregation ラテックス凝集法) と HIT 抗体 IgG (EIA) をリストアップ。 ^{*2} ハリソン 5、p747。 ^{*3} 国内では国立循環器病センターの宮田茂樹氏開発の血小板のマイクロパーティクル放出試験がこれに匹敵する血小板機能試験で、メールで相談に乗ってもらえる (smiyata@hsp.ncvc.go.jp)。 ^{*4} 岡本彰祐 (1917~2004)。