

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) による 下肢急性動脈閉塞の 1 例

伊藤 智¹ 木村 直行¹ 川人 宏次¹
安達 秀雄² 井野 隆史²

要 旨：症例は66歳，女性．心房細動による心原性脳梗塞に対し，ヘパリン 1 万単位 / 日の持続投与を開始した10日目から血小板数減少が生じ，15日目に両下肢の虚血症状が出現した．MRAを施行したところ，両側膝窩動脈以下の急性閉塞と診断された．ヘパリンとの因果関係が明らかな血小板減少であることから，ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) を疑い，これに伴う下肢急性動脈閉塞と診断した．ヘパリン中止，血栓除去術，および術後の抗凝固療法 (アルガトロパン) で状態は改善したが，術後 6 日目に左下肢が再閉塞し，最終的に左下肢切断となった．ヘパリンは日常的に使用される薬剤であるが，このような副作用にも十分留意して使用すべきであると思われた．(日血外会誌 14 : 563-567, 2005)

索引用語：ヘパリン起因性血小板減少症，血栓症，下肢急性動脈閉塞

はじめに

ヘパリンは臨床で広く使用されている抗凝固剤であるが，副作用として出血に次いで重要なのが，ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) と呼ばれる病態である．欧米でのHITに関する報告では，発生率は0.5～5%とされ，多くの症例で血栓症を合併するといわれているが¹⁾，本邦でのHITに関連した血栓症の報告は少ない．今回われわれは，HITによる下肢急性動脈閉塞を経験したので報告する．

症 例

患 者：66歳，女性
主 訴：構音障害，左半身麻痺
既往歴：36歳より高血圧 (治療なし)
家族歴：特記すべきことなし
入院後経過：2004年9月16日午後6時頃，構音障害，

左半身麻痺で発症し，当院救急外来を受診した．意識は清明であったが，血圧226/108mmHg，脈拍158/分，不整であった．脳神経学的所見上，JCS I-1で構音障害と左不全片麻痺を認め，脳梗塞の診断で同日緊急入院となった．入院時の血液学的所見では，血算・生化・凝固系に明らかな異常を認めなかった．MRIでは，右中大脳動脈領域の皮質を含む脳梗塞を認めた．心房細動が認められることから，心原性脳塞栓症と診断された．

心房細動に対しヘパリン 1 万単位 / 日を使用し，薬物による降圧療法，抗不整脈療法を開始した．その後，状態は安定し，左下肢の不全麻痺に対するリハビリを行っていたが，10月1日より右下肢痛・冷感が出現し，足背・後脛骨動脈のドップラー音が消失した．同時に麻痺側の左下肢の冷感も生じたが，後脛骨動脈のドップラー音はかろうじて聴取できた．心臓超音波検査では，入院時と今回と心房内血栓などの異常所見は認めなかった．血液学的所見では，入院時20万 / μL であった血小板数が，4.1万 / μL へと著明に減少しており，また凝固系の亢進を認めた．MRAでは，両側膝窩動脈閉塞を認めた (Fig. 1)．ヘパリンを開始してから2週間での著明な血小板減少であることから，ヘパリンと血小板第4因子 (Platelet factor 4: PF4) の複合体に対

1 板橋中央総合病院心臓血管外科 (Tel: 03-3967-1181)
〒174-0051 東京都板橋区小豆沢 2-12-7
2 自治医科大学付属大宮医療センター心臓血管外科
受付：2004年12月17日
受理：2005年3月2日

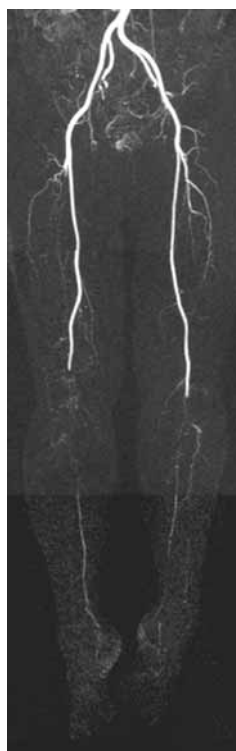


Fig. 1 Preoperative magnetic resonance angiography (MRA) revealed obstructed popliteal artery in both legs.

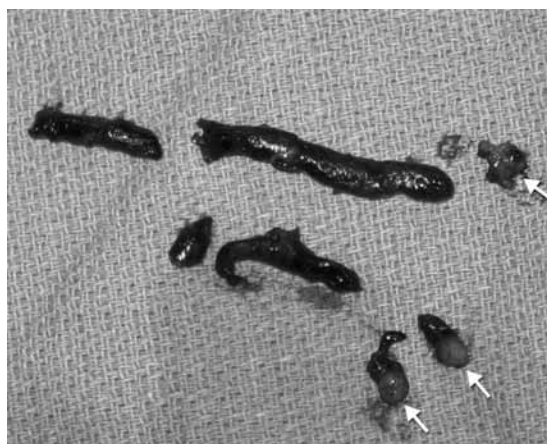


Fig. 2 Thrombus and white clot (arrows).

する抗PF4・ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)による血小板の凝集亢進と、それによる消費性の血小板減少、いわゆるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)による下肢急性動脈閉塞と診断した。ヘパリンの持続投与を中止し、同日10月1日、緊急手術(血栓除去術)を施行した。

手術は、局所麻酔下に両鼠径部よりFogartyカテーテルによる下肢動脈血栓除去術を行った。動脈遮断時には、ヘパリンの代りにアルガトロバン(ノバスタン®10mg静注)を使用し、ACTが200秒以上に延長していることを確認した。アルガトロバンの半減期が30分であることから、30分おきにアルガトロバン10mg静注を追加し、ACTのコントロールを行った。手術では、Fogartyカテーテルにより、両側より暗赤色の新鮮血栓を摘出した(Fig. 2)。両側後脛骨動脈のドップラー音の改善を認め、手術を終了した。

術後経過は良好で、アルガトロバン持続投与(60mg/日)を5日間行い、その後1日10mgを2回の間欠投与へと変更した。血小板数は術後5日目に15万/ μ Lまで改善したので、ワーファリン内服を開始した(Fig. 3)。また、術前抗体検査(ELISA法)で、抗PF4・ヘパリン複

合体抗体(HIT抗体)が陽性であったため、HIT II型と診断した。しかし、術後6日目より左下肢の冷感・色調変化が出現し、ドップラー音が消失した。右下肢は異常を認めなかった。左下肢急性動脈閉塞の診断に、同日緊急手術を行った。膝窩動脈まで触知可能であるため膝上部を切開し、膝上膝窩動脈をテーピングしてFogartyカテーテルによる血栓除去を施行した。膝窩動脈の血栓は摘除できたが、下腿3分枝以下の血栓除去はできなかった。術中造影上、下腿3分枝以下は血栓閉塞していたが、その中枢側から下腿への側副血行路がわずかに造影されていたため、これ以上の手術操作は断念した。術後、アルガトロバン持続投与、PGE製剤投与を行ったが、左下肢の虚血症状は改善せず、2回目の手術後5日目に左膝上での下肢切断となった。その後は経過良好で、現在神経内科で脳梗塞後のリハビリテーションを行っている。

考 察

HITは、機序と臨床的経過からI型とII型に分類されている¹⁾。I型は、非免疫学的機序で、ヘパリンが血小板

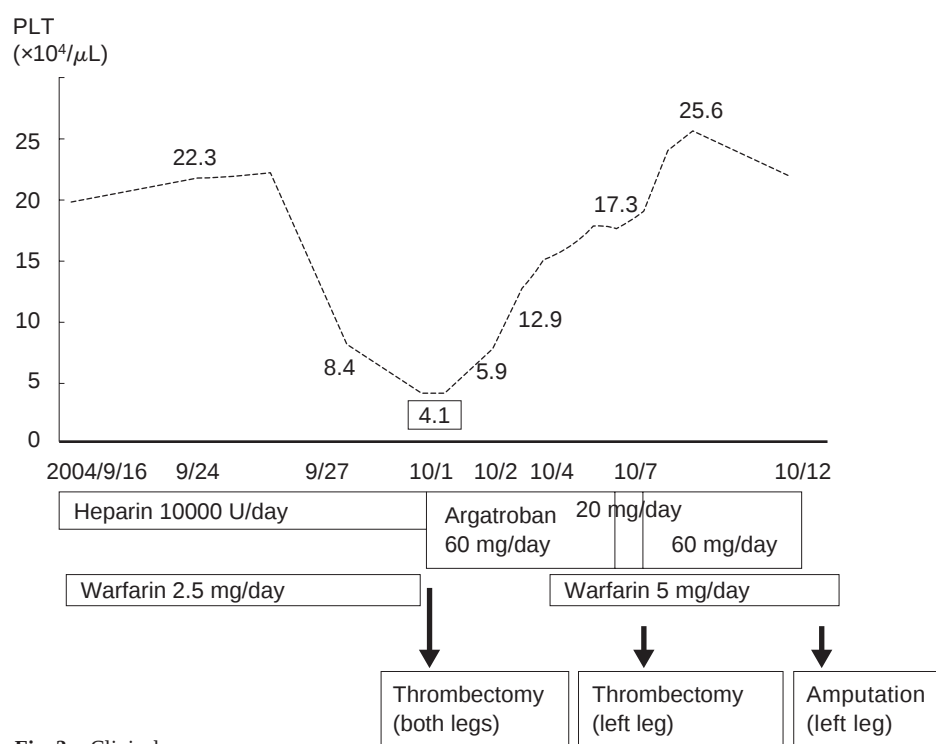


Fig. 3 Clinical course.

のアデニルシクラーゼ活性を直接阻害して、cAMP濃度を低下させるため起こるといわれており、ヘパリン投与2～3日後に10～30%の血小板減少が起こるが、臨床症状や血栓の合併はみられない。ヘパリン自体の物理生物学的特性による一過性の血小板減少である。これに対し、Ⅱ型はヘパリン依存性の自己抗体が関与する免疫機序が原因とされており、ヘパリンと血小板第4因子の複合体に対する抗PF4・ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)が生じ、これが免疫複合体を形成して血小板の凝集が起こることにより血小板が減少し、さらに血小板の活性化によってPF4が放出されて反応が進むと考えられている²⁾。Ⅱ型は、ヘパリン投与後6～14日後に発症し、高度の血小板減少(0.5～5万/μL)をきたし、動静脈血栓合併症を起こしやすい。

臨床的には、ヘパリン治療中の患者で、1)50%以上の血小板減少、2)他の疾患による血小板減少を除外、3)ヘパリン中止による血小板数の速やかな回復、が診断となる。また、ELISA法による抗PF4・ヘパリン抗体陽性も診断の一助となる。本症例においては、ヘパリン投与後約2週間で発症した血小板凝固亢進による血

栓症と急激な消費性血小板減少、およびヘパリン中止による血小板数の回復といった一連の臨床経過と、HIT抗体陽性であることからⅡ型と診断した。また、手術で摘出した動脈血栓の標本は、HITに特徴的とされるwhite clot syndromeといわれる血小板凝集塊を中心とした白色血栓であった(Fig. 2)。

本症例では、血栓症を発症する10月1日以前に、9月27日の血小板数が8.4万/μLに減少した時点で、HITを疑い治療を行うべきであったと考えらる。ヘパリン使用時には、頻回に血小板を測定し、血小板が50%以下になったり、10万/μL以下になったりすればHITを疑い、抗PF4・ヘパリン抗体の測定を行うのと同時に、ヘパリンを中止し、アルガトロバンに変更することが重要であると考えられる。

治療は、抗原となるヘパリンの中止、アスピリンによるPF4の放出抑制と、抗トロンピン剤による生成されたトロンピンの失活であるが、血栓症を合併していれば抗トロンピン剤が適応となるとされている³⁾。抗トロンピン剤として本邦で使用可能、かつ有効性が証明された薬剤としては、アルガトロバンがあげられる^{4, 5)}

が、アルガトロバンはHITの血栓予防、あるいは治療に対して、FDAで承認されているものの、本邦では保険承認されていない。本邦においては、透析症例や冠動脈インターベンション中に発症したHIT症例に対し、アルガトロバンが有効であった報告は散見されるが^{6,7)}、本例のように下肢急性動脈閉塞に用いた報告は、調べたかぎりではなかった。

手術中のヘパリンにかわる抗トロンピン剤(アルガトロバン)の使用に関しては、心臓手術(人工心肺)時の使用を含め、多く報告がなされており⁸⁾、本症例でも術中遮断時の抗凝固剤として問題なく使用できた。しかし、術後抗凝固療法に対し、アルガトロバンの持続投与を継続すべき期間に関しては、明確な指標がなく、今後検討される必要があると考えられる。本症例では、術後血小板数が正常化した後に抗凝固剤としてワーファリンを使用し、プロトロンビン時間の延長を確認した後、アルガトロバン持続静脈内投与(ノバスタン®60mg/day)から、1日2回20mg/dayの間欠的投与へと切り替えた後に血栓症を再発した(Fig. 3)。持続投与から間欠的投与への変更が、左下肢動脈再閉塞の原因となったかは明らかではないが、変更後、翌日より色調の変化を認め、結果として左下肢切断に至った。

また、左下肢切断となった原因として、ワーファリンの使用も原因として考えられる。HITの急性期には、原則禁忌とされ、本症例でも血小板数が回復した時期を慢性期と判断して使用した。しかし、発症の短い時期でのワーファリンの使用であるため、TATなどの凝固系がまだ亢進している時期(急性期)にワーファリンを使用して、プロテインCが低下して抗凝固系が再び抑制されて発症した可能性が考えられる。

HITの30~75%に血栓が合併し、静脈と動脈では4:1で静脈に起こりやすいと報告されている⁹⁾。また、Lewisらによると、HITの動脈血栓や静脈性壊疽の合併に対する治療としてアルガトロバン持続投与量が有効で、 $2.0 \pm 0.1 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ を平均 5.3 ± 0.3 日投与したとしたが¹⁰⁾、そのうち10%が四肢切断に至っている。本症例の動脈閉塞の機序としては、血栓子による動脈の塞栓というより、末梢の血栓が中枢側へ進展し、動脈閉塞を起こす病態をとることが多いと考えられ、外科的に中枢の血栓を摘除することが重要であると同時に、外科的に摘除困難な末梢の血栓に対して、術後の抗凝固療法が重要であると考えられた。

本邦において、ヘパリンを使用する疾患を対象とすることの多い、透析学会や循環器病学会によるHITの実態調査は、未だ行われていないが、HITの報告例数は、2000年以降急増している。これは、疾患に対する認識が広まったことも考えられるが、ヘパリンを使用する機会が増加していることも主因であると考えられ、使用にあたっては、HITの発症を十分に念頭におき、注意する必要があると思われる。

結 語

心房細動による脳梗塞治療中にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型を発症し、両下肢急性動脈閉塞を合併した症例を経験した。ヘパリン投与中止および血栓除去術、アルガトロバン投与にて病態の改善を認めたが、左下肢が再閉塞し、切断を余儀なくされた。HITの病態を認識し、早期診断、適切な治療法の確立、および重篤な血栓合併症を防止することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Chong, B. H. and Berndt, M. C.: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut*, **58**: 53-57, 1989.
- 2) 松尾武文: ヘパリン起因性血小板減少症の診断と治療の実践。けんさ, **31**(4): 14-29, 2002.
- 3) Alving, B. M.: How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood*, **101**: 31-37, 2003.
- 4) Matsuo, T., Kario, K., Chikahira, Y., et al.: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia by use of argatroban, a synthetic thrombin inhibitor. *Br. J. Haematol.*, **82**: 627-629, 1992.
- 5) Lewis, B. E., Matthai, W. H. Jr., Cohen, M., et al.: Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **57**: 177-184, 2002.
- 6) 井垣直哉, 松田友和, 矢谷宏文, 他: ヘパリン依存性血小板減少症による回路内凝血を繰り返した糖尿病性腎症血液透析患者の1例。透析会誌, **36**: 1337-1342, 2003.
- 7) 大山恵子, 諸見里仁, 大山博司, 他: 血液透析の抗凝固薬として抗トロンピン剤(アルガトロバン)を使用したヘパリン起因性血小板減少症の2例。新薬と臨床, **53**: 43-48, 2004.
- 8) Furukawa, K., Ohteki, H., Hirahara, K., et al.: The use of argatroban as an anticoagulant for cardiopulmonary bypass

- in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **122**: 1255-1256, 2001.
- 9) Warkentin, T. E. and Kelton, J. G.: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Med.*, **101**: 502-507, 1996.
- 10) Lewis, B. E., Wallis, D. E., Berkowitz, S. D., et al.: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*, **103**: 1838-1843, 2001.

A Case of Acute Arterial Thrombosis Due to Heparin-induced Thrombocytopenia

Satoshi Ito¹, Naoyuki Kimura¹, Koji Kawahito¹,
Hideo Adachi², and Takashi Ino²

1 Department of Cardiovascular Surgery, Itabashi Chuo Medical Center

2 Department of Cardiovascular Surgery, Jichi Medical School Omiya Medical Center

Key words: Heparin-induced thrombocytopenia, Thrombosis, Acute arterial thrombosis

A 66-year-old woman suffered cardiogenic cerebral infarction and was treated with heparin (10,000 units / day). Platelet counts decreased markedly from 200,000 / μ L to 41,000 / μ L by hospital day 10. Subsequently, bilateral lower leg ischemia was observed, and magnetic resonance angiography revealed popliteal artery, obstruction in both legs. Heparin-induced thrombocytopenia was diagnosed on the basis of the clinical course. The patient underwent emergency thrombectomy, and all forms of heparin exposure were discontinued. Argatroban was used for anticoagulation during and after surgery. The platelet count recovered to 200,000 / μ L 1 week after the discontinuation of heparin. However, amputation of the patient's left lower leg was required because of progressive ischemia despite anticoagulation therapy. (*Jpn. J. Vasc. Surg.*, **14**: 563-567, 2005)