

ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン（案）

Guidelines for the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia

委員長:	矢富 裕	東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学
副委員長:	宮田茂樹	日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
部会委員:	河野浩之	杏林大学医学部 脳卒中医学
	高田眞紀子	東京都立多摩総合医療センター 麻酔科
	伊藤隆史	熊本大学大学院生命科学研究部 生体情報解析学講座
	安本篤史	北海道大学病院 検査・輸血部
部会外委員:	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部
	家子正裕	岩手県立中部病院 診療部 臨床検査科
外部委員:	荻野 均	東京医科大学 心臓血管外科(日本胸部外科学会)
	久志本成樹	東北大学 救急医学(日本救急医学会、日本外傷学会)
作成ワーキング委員:		
	金子 誠	三井記念病院 臨床検査部
	本橋慎也	東京医科大学八王子医療センター 心臓血管外科
	大谷美穂	苫小牧保健センター
	薦田さつき	岡崎市民病院 心臓血管外科
	土井洋平	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
作成協力者:	前田琢磨	国立循環器病研究センター 麻酔科
	和中敬子	血栓止血研究プロジェクト

目次

1. Clinical Question (CQ)一覧	3
2. ガイドライン作成の目的	6
3. ガイドライン作成の方法	7
3-1. ガイドライン作成委員会の設立	7
3-2. CQ 決定の過程	7
3-3. 文献検索式	8
3-4. 推奨の強さの表記方法	8
3-5. 推奨最終化、公開、今後の改訂に関する事項	9
3-6. 本ガイドライン作成に要した資金	9
3-7. 利益相反 (conflict of interest: COI)	9
4. 略語リスト	10
5. 序文	11
5-1. 疫学	11
5-2. 症状	12
5-3. 発症機序	12
5-4. 分類	14
6. HIT 症例の典型的な臨床経過と診断・治療フローチャート	15
7. ガイドライン本文	22
CQ1. どのようなヘパリン投与患者で HIT のスクリーニングが必要か？また、どのように HIT のスクリーニングを行うか？	22
CQ2. HIT を疑う際に、有用な臨床的診断法は何か？4Ts スコアをどのように活用するか？	29
CQ3. HIT の診断を確定させる際に、有用な血清学的診断法はどれか？	33
CQ4. 抗凝固薬をどのように使用するか？	40
CQ5. どのような症例で抗凝固薬以外の治療を検討する必要があるか？	43
CQ6. ヘパリン以外の抗凝固薬から経口抗凝固薬への切り替え	54
CQ7. 心血管手術・経皮的な心血管インターベンション・腎代替療法	57

1. Clinical Question (CQ) 一覧

■ スクリーニング

CQ1. どのようなヘパリン投与患者でヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) のスクリーニングが必要か？また、どのように HIT のスクリーニングを行うか？

CQ1-1 どのようなヘパリン投与患者で HIT のスクリーニングが必要か？

- ・ HIT 発症高リスク患者では、HIT のスクリーニングを行うことを推奨する (1C)。
- ・ HIT 発症中等度リスク患者では、HIT のスクリーニングを行うことを提案する (2C)。
- ・ HIT 発症低リスク患者では HIT のスクリーニングを行わないことを提案する (2C)。

CQ1-2 HIT のスクリーニングをどのように行うか？

- ・ すべての患者でヘパリン投与開始前に血小板数の測定を行うことを推奨する (1C)。
- ・ 過去 100 日以内にヘパリンの投与を受けたことのない患者では、ヘパリン投与開始後 4-14 日目まで、もしくは投与終了まで血小板数をモニターすることを推奨する (1C)。
- ・ 過去 100 日以内にヘパリンの投与を受けたことがある患者では、急速発症型 HIT を発症する可能性があるため、ヘパリン投与開始前と開始後 24 時間以内に血小板数測定を行うことを推奨する (1C)。

■ 臨床的診断

CQ2. HIT を疑う際に、有用な臨床的診断法は何か？4Ts スコアをどのように活用するか？

CQ2-1 HIT を疑う際に有用な臨床的診断法は何か？

- ・ 臨床的診断法は、4Ts スコアを使用すること推奨する (1B)。

CQ2-2 4Ts スコアをどのように活用するか？

- ・ 4Ts スコアが低い場合 (0-3 点)、HIT の可能性は低いと考えることを推奨する (1B)。
- ・ 中等度以上 (4 点以上) では HIT の可能性があると考えられることを推奨する (1B)。

■ 血清学的診断

CQ3. HIT の診断を確定させる際に、有用な血清学的診断法はどれか？

CQ3-1 免疫学的測定法はどれが有用か？また結果をどのように評価するか？

- ・ 4Ts スコアで HIT を疑った際、免疫学的測定法により HIT 抗体を測定することを推奨し (1B)、検査方法はラテックス凝集免疫比濁法 (latex agglutination immunoturbidimetry: LAI) と化学発光免疫測定法 (chemiluminescent immunoassay: CLIA) のいずれでも良い。
- ・ 免疫学的測定法が陰性であれば HIT を否定し、他の鑑別を行うことを推奨する (1B)。陽

性では、実施可能であれば機能的測定法を行うことを提案する（2B）。

CQ3-2 機能的測定法は行う必要はあるか？また結果をどのように評価するか？

- ・免疫学的測定法で HIT 抗体陽性の場合、可能であれば機能的測定法を実施することを提案する（2B）。
- ・機能的測定法が行えない場合、4Ts スコアと免疫学的測定法の結果から HIT の診断をすることを提案する（2C）。
- ・機能的測定法が陰性の場合、HIT を否定し、陽性の場合、HIT と診断することを推奨する（1B）。

CQ3-3 血清学的診断の結果に基づいて、HIT 治療はどのように行う（変更する）か？

- ・免疫学的測定法が陰性の場合、HIT は否定できる。このとき 4Ts スコアが 5 点以下であれば、中止していたヘパリンを再開し、ヘパリン以外の抗凝固薬を中止することを推奨する（1B）。また、4Ts スコアが 6 点以上では、稀に免疫学的測定法が偽陰性的ことがあるため、4Ts スコアの再評価、免疫学的測定法の再検査、異なる検査法での再検査、機能的測定法を行うことを提案する（2B）。
- ・免疫学的測定法が陽性かつ 4Ts スコアが 4 点以上の場合、ヘパリン中止およびヘパリン以外の抗凝固薬の継続投与を行うことを推奨する（1B）。

■ 初期治療

CQ4. 抗凝固薬をどのように使用するか？

CQ4-1 HIT 患者に対して、抗凝固薬を投与するか？

- ・HIT 患者に対して、血栓症併発の有無にかかわらず、ヘパリンを中止するとともにヘパリン以外の抗凝固薬を投与することを推奨する（1B）。ヘパリン以外の抗凝固薬として、急性期には（血小板数が回復するまでは）ワルファリンを投与しないことを推奨する（1B）。

CQ4-2 ヘパリン以外の抗凝固薬の開始基準は？

- ・HIT を臨床的に疑った（4Ts スコアが 4 点以上などの）時点で、ヘパリンを中止するとともに、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与することを推奨する（1C）。

■ 抗凝固薬以外の治療法

CQ5. どのような症例で抗凝固薬以外の治療を検討する必要があるか？

CQ5-1 血小板輸血をする必要がある患者は？

- ・出血のリスクが高くない HIT 患者においては、予防的な血小板輸血を行わないことを提案する（2C）。

CQ5-2 抗血小板薬を使用する必要がある患者は？

- ・ HIT 患者には抗血小板薬を併用しないことを提案する (2C)。
- ・ 動脈血栓症を併発している、もしくはそのリスクが高い HIT 患者では、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて、抗血小板薬投与が有効である可能性がある。ただし、併用する場合、出血が増加するリスクを十分勘案する必要がある (2D)。

CQ5-3 どのような患者に免疫グロブリンを使用するか？

- ・ ヘパリン非依存性血小板活性化能を示すなどの強い HIT 抗体を持ち、ヘパリン以外の抗凝固薬（アルガトロバンなど）による治療に抵抗性を示す症例や、脳静脈・静脈洞血栓症、出血性脳梗塞など出血を伴う HIT 関連血栓症を合併している、もしくは出血のリスクが生命予後に関わる症例では、静注用免疫グロブリン製剤（intravenous immunoglobulin: IVIg）の高用量（1 g/kg/day を 2 日間）投与を提案する (2C)。
 - ・ 機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A*患者で、緊急手術などでヘパリン再投与が必要となった場合にも、高用量 IVIg 投与を検討して良い (2C)。
- * 亜急性期 HIT A については表 2 参照

CQ5-4 血漿交換を必要とする患者は？

- ・ 機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A 患者で、緊急手術などでヘパリン再投与が必要となった症例において、術前もしくは術中の血漿交換で、HIT 抗体を、血小板を活性化させないレベルにまで低下させ、必要時（人工心肺使用時など）のみに限定したヘパリン投与による治療を行うことを提案する (2C)。
- ・ 血漿交換にはアルブミンではなく血漿を用いて実施することを推奨する (1C)。

■ 慢性期治療

CQ6. ヘパリン以外の抗凝固薬から経口抗凝固薬への切り替え

CQ6-1 ワルファリンか DOAC か？また、開始はいつか？

- ・ 急性期 HIT 患者にワルファリンを投与しないことを推奨する (1C)。
- ・ 亜急性期 HIT A 以降の患者に DOAC を投与することを推奨する (1C)。

CQ6-2 経口抗凝固薬の使用はいつまで継続するのか？

- ・ 特定の治療の期間を決めず、臨床経過をみながら 3 か月程度を目安とする (1C)。

■ 特定状況下での治療

CQ7. 心血管手術・経皮的心血管インターベンション・腎代替療法

CQ7-1 心血管手術における抗凝固薬の選択はどのようにするか？

- ・心血管手術における抗凝固薬の選択は、病期に分けて対応することを推奨する（1D）（表2）。
- ・HIT患者のヘパリンを使用する心血管手術は、亜急性期 HIT B あるいは遠隔期 HIT まで手術を延期することを推奨する（1C）。
- ・亜急性期 HIT B、遠隔期 HIT の手術では、術中のみヘパリンを使用することを推奨する（1B）。
- ・手術延期できず急性期 HIT、亜急性期 HIT A に心血管手術を行わざるをえない場合は、
[1] 術前あるいは/かつ術中血漿交換＋術中ヘパリン（2C）
[2] 術中アルガトロバン（2D）
のいずれかを考慮することを提案する（図5）。
- [1]に関してはヘパリンの使用は術中に限定し、術前・術後には使用しないことを推奨する（1D）。

CQ7-2 経皮的心血管インターベンション時の抗凝固薬はどのようにするか？

- ・経皮的心血管インターベンションを必要とする HIT 患者において、アルガトロバンを用いることを推奨する（1C）。

CQ7-3 腎代替療法時の抗凝固薬はどのようにするか？

- ・腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする急性期 HIT、亜急性期 HIT A の患者において、アルガトロバンの使用を推奨する（1C）。
- ・腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする亜急性期 HIT B、遠隔期 HIT の患者において、アルガトロバンの代替としてナファモスタットの使用を提案する（2D）。
- ・永続的な腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする HIT 患者において、免疫学的測定法で HIT 抗体陰性が確認されたのち、十分なモニタリング下でヘパリン再投与の検討を提案する（2D）。

2. ガイドライン作成の目的

ヘパリン類は標準的な非経口抗凝固薬で広く使用されている。ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia: HIT）は、ヘパリン類が投与されているにも関わらず血栓症を発症する疾患であり、適切な治療が行われないと高率に血栓塞栓症を伴い死亡率も高い。海外ではすでに本症の診療ガイドラインがいくつか作られているが¹⁻³⁾、わが国においては診断および治療についての指針がなく、各施設が独自に診療を行っている。そこで、日本血栓止血学会は本症

の診断と治療の標準化を目的として、診療ガイドラインを作成することにした。本ガイドラインの普及により、わが国でも本症の認識がより一層深まり、ヘパリン類が使用される循環器領域、腎代替療法領域、脳神経外科／脳神経内科領域、整形外科領域、救急領域、一般内科領域の患者に対して適切な診断ならびに治療が行われることが期待される。

3. ガイドライン作成の方法

3-1. ガイドライン作成委員会の設立

日本血栓止血学会は同学術標準化委員会所属の HIT 部会の申請を受けて、ヘパリン起因性血小板減少症診断・治療ガイドライン作成委員会を設立した。構成メンバーは HIT 部会の 6 名の委員に加え、HIT 部会以外から 2 名の学会内部委員および 2 名の外部委員が選任された。

3-2. CQ 決定の過程

本ガイドラインは、実際にヘパリン類を使用する臨床医が HIT を疑った際、診断・治療を進めていく上で参照しやすいように時系列を意識して作成した。海外の診療ガイドラインも参考にして最新の情報も取り入れつつも、本邦の臨床に則した形で CQ を設定するよう配慮した。「臨床的診断」「血清学的診断」「急性期治療」「慢性期治療」の順を骨組みとして、以下の大項目を設定し、それぞれにつき 2-4 個の小項目に分けて CQ を設定した。なお、CQ 決定に際しては委員長、部会委員、作成ワーキング委員が集まり、議論を交わすことで決定し、その後、電子メールを用いてブラッシュアップを行い、下記のように決定した。

CQ1 スクリーニング:スクリーニングの対象となる患者群、スクリーニングの方法について

CQ2 臨床的診断:臨床的診断法の診断・治療への活用法について

CQ3 血清学的診断:血清学的診断の種類と結果の評価方法について

CQ4 初期治療:抗凝固薬の使用方法について

CQ5 抗凝固薬以外の治療法:血小板輸血、抗血小板薬、免疫グロブリン、血漿交換について

CQ6 慢性期治療:経口抗凝固薬への切り替えについて

CQ7 特定状況下での治療:心血管手術・経皮的心血管インターベンション・腎代替療法

本邦における HIT 診療の重大な問題点として、他施設からの検体を用いて機能的測定法を行うことができる施設がないということがある。そのため国内で実施可能な血清学的検査だけで HIT の確定診断を得ることは困難となっている。また、血清学的検査は施設外で行われることが多く、検査結果を得るまでに時間がかかることから、臨床的診断と血清学的診断を両輪として HIT の診断を行わざるを得ない。現在の状況を鑑みて、HIT を疑ってから診断に至るまでのプロセスを CQ1-3 に分け、CQ 小項目を設定した。

HIT の診断・治療の特徴は、HIT が確定する前に治療を開始する点である。この初期治療は欧米でも本邦でも変わりなく、海外で HIT の治療に使用できるヘパリン以外の抗凝固薬は数種類存

在するが、本邦において承認されているのはアルガトロバンのみである。しかしながら、近年、免疫グロブリンや血漿交換による治療の有用性のエビデンスが急速に集積されてきており、これらの初期治療について CQ4-5 を設定した。また、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) による治療の有用性も注目されており CQ6 で扱うこととした。本ガイドラインは本邦での使用を前提に作成しているため、国内で使用可能な薬物の記載を基本としている。ヘパリンの使用頻度が高い心血管手術・経皮的な心血管インターベンション・腎代替療法に関しては、CQ1-6 に含めると煩雑となるため CQ7 として別項で扱うこととした。

3-3. 文献検索式

[適格基準]

- ・1986年1月1日～2017年12月31日までに掲載されている。
- ・Impact factor 2点以上である。
- ・PubMed または Cochrane に収録されている英文で、重複した文献は PubMed を優先する。

[PubMed または Cochrane の基本検索式]

#1. heparin induced thrombocytopenia

#2. heparin associated thrombocytopenia

#3. Filters: Full text; Publication date from 1986/01/01 to 2017/12/31

第一次文献検索を行った結果、PubMed 3,927 件、Cochrane 379 件、データベース間の重複を除いた 4,130 文献を抽出した。Impact factor 2 点以上のジャーナルに絞ったところ 2,687 文献が集約され、抄録内容をもとに CQ に関連するかどうか、選択基準 (症例対照研究、症例集積研究、症例報告、専門家の意見、学会抄録、基礎研究を除外する) に合致するかについてのスクリーニングを各 CQ 担当者が行った結果、2,687 文献から 788 文献を二次抽出した。さらに各 CQ 担当者が文献の抄録・本文を検討した結果、CQ1 関連 369 文献、CQ2 関連 174 文献、CQ3 関連 233 文献、CQ4 関連 230 文献、CQ5 関連 53 文献、CQ6 関連 62 文献、CQ7 関連 92 文献を三次抽出した。Impact factor 2 点未満のジャーナルの文献や一次・二次抽出で除外された文献、2018 年以降に報告された重要な文献や解説文の作成に必要なと考えられる文献はハンドサーチ文献として追加した。

3-4. 推奨の強さの表記方法

各 CQ 担当者は systematic review に基づき、各 CQ の領域ごとにエビデンス総体の総括を行い、さらにわが国の保険適用などの現状を加味した上で、推奨文案ならびに推奨の強さの暫定的な判定を行った。それぞれの CQ に対する最終的なエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引 2017」に準じて、ガイドライン作成委員会が参加した Consensus Development Conference により決定した。

推奨の強さ	
1	推奨する

2	提案する
アウトカム全般のエビデンスの強さ	
A(強)	効果の推定値に強く確信がある
B(中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

3-5. 推奨最終化、公開、今後の改訂に関する事項

- 外部評価を実施する
ガイドライン案を策定し、関連学会に外部評価を依頼した。
- 外部評価の結果を最終版に反映させる
外部評価のコメントに対して、ガイドライン作成委員会はガイドライン案を変更する必要性について討議し、対応を決定した。
- 日本血栓止血学会のホームページで公開する
外部評価の対応が終了した時点で、公開の最終決定を行い、日本血栓止血学会のホームページや学会誌を用いて公開し、学術集会や各種セミナーなどにおいて本ガイドラインの普及活動に努めていく。
- 今後の改訂について
今後も医学の進歩とともに HIT に対する診療内容も変化しうるので、本ガイドラインも定期的な検討を要すると考えられる。このため、日本血栓止血学会学術標準化委員会 HIT 部会が中心となって、出版後のガイドライン内容の評価結果と臨床医療環境の進化、新規のエビデンスを随時、収集検討し、原則として 4-5 年程度の間隔で改訂を予定している。

3-6. 本ガイドライン作成に要した資金

本ガイドライン作成に要した資金は、日本血栓止血学会の支援及び科学研究費助成事業(基盤研究 A 2016-2018 年度:16H02637)によるものであり、企業などからの資金供与は受けていない。また、内容作成については独立性が保たれている。

3-7. 利益相反(conflict of interest: COI)

本ガイドライン作成責任者、作成ならびに評価委員は、全員、日本血栓止血学会利益相反委員会に COI に関する申告を行い、ガイドライン作成に関し問題なしと判定された。各委員の COI 開示は下記に記す。

さらに推奨決定会議においては、各 CQ で投票前に経済的利益相反(Economic COI)と学術的利益相反(Academic COI)の申告を行い、COI ありの場合は投票を棄権し、意見の偏りを防ぐ方法を行った。

<COI 開示>

矢富 裕:なし

宮田茂樹:講演料(第一三共(株))、研究費(第一三共(株)、田辺三菱製薬(株))

河野浩之:なし

高田真紀子:なし

伊藤隆史:なし

安本篤史:なし

金子 誠:なし

本橋慎也:なし

大谷美穂:なし

薦田さつき:なし

土井洋平:なし

前田琢磨:なし

和中敬子:なし

4. 略語リスト

ACCP: American College of Chest Physician, 米国胸部疾患学会

ACT: activated clotting time, 活性化全血凝固時間

APTT: activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間

ASH: The American Society of Hematology, 米国血液学会

BJH: British Journal of Haematology, 英国血液学会

CABG: coronary artery bypass grafting, 冠動脈バイパス術

CLIA: chemiluminescent immunoassay, 化学発光免疫測定法

COX: cyclooxygenase, シクロオキシゲナーゼ

DIC: disseminated intravascular coagulation, 播種性血管内凝固

DOAC: direct oral anticoagulant, 直接経口抗凝固薬

DVT: deep vein thrombosis, 深部静脈血栓症

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, 酵素免疫測定法

GAGs: glycosaminoglycans, グリコサミノグリカン

GIHP: the French Working Group on Perioperative Haemostasis, 周術期止血管理部会

HIPA: heparin-induced platelet aggregation test, ヘパリン誘導血小板凝集試験

HIT: heparin-induced thrombocytopenia, ヘパリン起因性血小板減少症

HIT-T: HIT with thrombosis, 血栓症を伴う HIT

IVIg: intravenous immunoglobulin, 静注用人免疫グロブリン製剤

LAI: latex agglutination immunoturbidimetry, ラテックス凝集免疫比濁法

PAT: platelet aggregation test, 血小板凝集試験

PCI: percutaneous coronary intervention, 経皮的心血管インターベンション

PF4: platelet factor 4, 血小板第 4 因子

PICU: pediatric intensive care unit, 小児集中治療室

PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, プロトロンビン時間-国際標準比

RCT: randomized controlled trial, ランダム化比較試験

SRA: serotonin release assay, セロトニン放出試験

VTE: venous thromboembolism, 静脈血栓塞栓症

5. 序文

HIT では、ヘパリン投与が誘因となり、ヘパリンと PF4* (platelet factor 4: 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)が産生される。HIT 抗体は、血小板、単球などを活性化させてトロンビンの過剰産生を惹起し、血小板減少をきたすとともに血栓塞栓症を引き起こす。血栓症を伴う HIT は HIT-T (HIT with thrombosis) と呼ばれる。

* PF4: 血小板 α 顆粒中に存在し血小板活性化に伴い放出される。ヘパリンに結合する性質があり血液凝固を促進する。

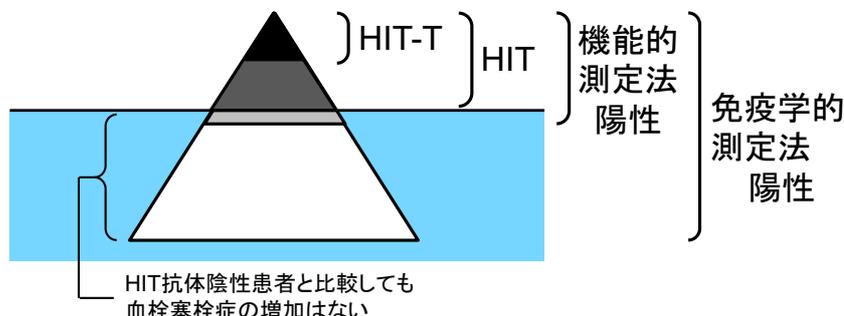
5-1. 疫学

一般内科・外科領域における未分画ヘパリン投与患者の HIT 抗体陽性率は 8-17%⁴⁾、低分子ヘパリンやフォンダパリヌクスでは 2-8%⁵⁻⁷⁾である一方、ヘパリンを多用する心臓血管外科領域では、HIT 抗体陽性率 50%と報告されている⁸⁻¹⁰⁾。実際に血小板減少や血栓症を引き起こす(発症)のは 0.2-3%程度である^{5, 11, 12)}。しかし、適切な治療が行われないと 20-50%の症例で血栓塞栓症を引き起こし^{13, 14)}、死亡率は 20%にも及ぶ¹⁴⁾。

2006 年に Warkentin らが提唱した ICEBERG MODEL OF HIT (氷山の一角モデル)では HIT 抗体(免疫学的測定法)が陽性であっても臨床的に HIT 又は HIT-T を起こすのはごく一部であることが示されている(図 1)¹⁵⁾。未分画ヘパリンによる免疫学的測定法陽性率は 29.8%に対して、機能的測定法は 9.9%、HIT 発症は 4.8%、HIT-T 発症は 3.6%であった。HIT 抗体陽性だけで HIT と診断すると過剰診断につながる恐れがある。

図1 HITの氷山の一角モデル(文献15 Fig7を一部改変)

HIT抗体の検出とHIT又はHIT-T発症頻度との比較



5-2. 症状

HITの症状は血小板減少症と動静脈血栓症である。血小板減少はHIT患者の約95%でみられる。血小板数は発症前の30-50%まで減少するが、典型例では出血傾向はみられない¹³⁾。また、 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満の高度の血小板減少になることはほとんどない¹³⁾。稀ではあるが、HITが進行してDICに発展すると、血小板数が $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満かつ血栓症および出血症状を伴うこともあり、注意が必要である¹⁶⁾。

HITの血栓塞栓症はトロンビンの過剰産生が引き金となるため、動脈血栓症よりも静脈血栓症(深部静脈血栓症やカテーテル関連血栓症など)が多い^{13,17)}。血栓塞栓症の予防または治療を目的としてヘパリンを投与しているにもかかわらず、血栓塞栓症の増悪や再発をきたしたり、ヘパリンを継続または増量するとさらに悪化したりする場合、HITの可能性がある。ヘパリン皮下注射の場合は、投与した皮膚部分の紅潮・壊死が生じ、血小板減少を伴わないことがあるため、HITを鑑別する際に重要な所見となる¹⁸⁾。また、血液(濾過)透析などの腎代替療法では、血液回路内凝固もHITを疑う重要な所見となる^{19,20)}。

5-3. 発症機序

HIT発症は、ヘパリンとPF4の多分子複合体を認識するIgGクラスの血小板活性化抗体の一過性産生が原因である(図2)²¹⁾。

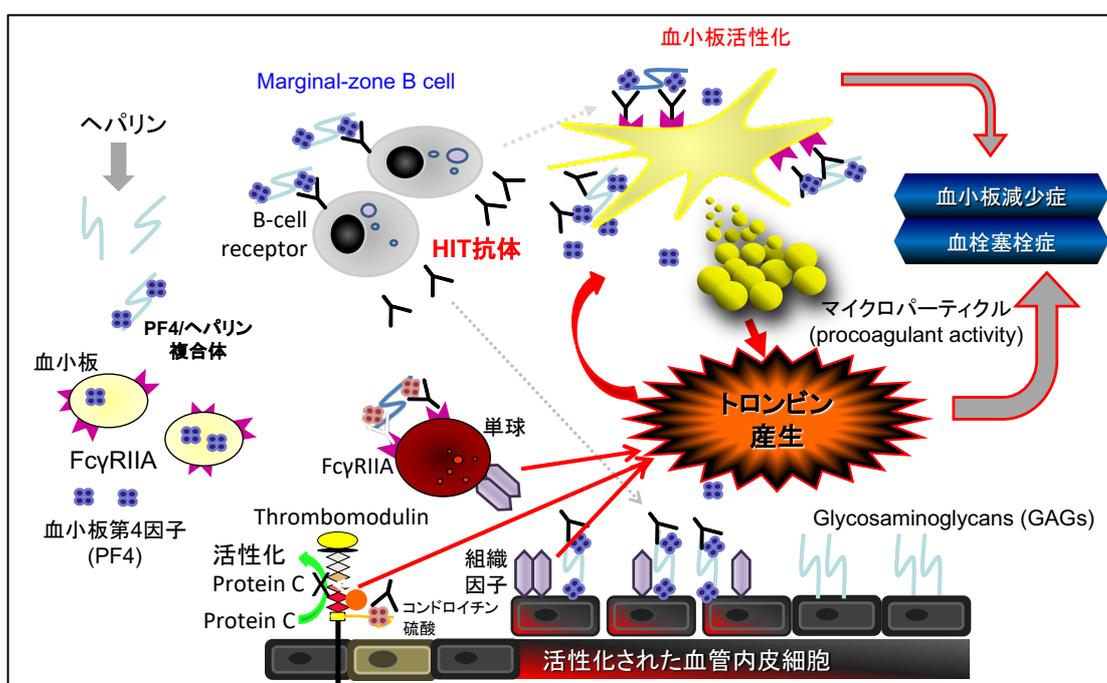
PF4は血小板 α 顆粒内に貯蔵されている陽性荷電を帯びたCXCケモカインで、血小板が活性化されると放出され²²⁾、血管内皮細胞上の陰性荷電を帯びたGAGsに結合する。PF4は血管内皮細胞表面でアンチトロンビンを置換することにより局所で血栓傾向を促進する²³⁾。ヘパリン存在下では他のGAGsと比較してPF4はヘパリン(陰性荷電を帯びたポリアニオン)に高親和性であることから²⁴⁾、PF4が血管内皮細胞から血中に移動し、免疫原性PF4/ヘパリン複合体を形成する。ヘパリンとPF4が適度な濃度比1:1-2で存在する場合に限りPF4に構造変化が生じ、PF4表面に抗原決定基が露出し、marginal zone B cellから抗PF4/ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)が産生される²⁵⁾。HIT抗体はPF4/ヘパリン複合体と免疫複合体を形成し、血小板膜Fc γ RIIA受容体に結

合することで血小板を活性化させ²⁶⁾、プロコアグulant活性に富むマイクロパーティクルが放出される²⁷⁾。また、単球 FcγRIIA 受容体にも結合することによって、組織因子の発現量を増加させ、結果としてトロンビンの過剰産生を促進し、血栓塞栓症を引き起こす²⁸⁻³⁰⁾。同時に血小板の過剰な活性化によって消費性血小板減少を引き起こす。

近年、ヘパリン曝露がなくても手術や外傷、感染を契機に HIT 抗体に類似した抗体が産生されることがわかり、健常人でも 0.3-0.5%で HIT 抗体が検出されることが報告されている³¹⁾。自然発生型 HIT 症候群では、直近のヘパリン投与がなくても手術や外傷、感染を契機に血小板が活性化し、血小板減少や血栓症を引き起こし、検査では高力価 HIT 抗体が検出される^{32, 33)}。つまり、ほぼすべての人は HIT 抗体の予備免疫能を有しており、ヘパリン初回投与でも早期から IgM, IgA, IgG の HIT 抗体がほぼ同時に産生される³⁴⁾。HIT 抗体はヘパリン投与開始 4 日(中央値)で検出され、HIT の好発時期がヘパリン投与開始後 5-14 日であることも、この非典型的な免疫反応の影響である。ただし、HIT 抗体は T-リンパ球に依存しないため、急速に産生され、100 日程度で消失してしまう³⁵⁾。

図 2 HIT 病態

ヘパリンと PF4 (platelet factor 4: 血小板第 4 因子) が適度な濃度比 1:1-2 で存在する場合に、marginal zone B cell から抗 PF4/ヘパリン複合体抗体 (HIT 抗体) が産生される。HIT 抗体は PF4/ヘパリン複合体と免疫複合体を形成し、血小板膜 FcγRIIA 受容体に結合することで血小板を活性化させ、マイクロパーティクルが放出されてトロンビンが過剰産生される。また、単球 FcγRIIA 受容体や血管内皮細胞に結合することによって、組織因子の発現量を増加させ、結果としてトロンビンの過剰産生を促進する。一方、Thrombomodulin 上に発現しているコンドロイチン硫酸と PF4 が複合体を形成することで、活性化 Protein C の産生を促進するが、HIT 抗体は PF4 による活性化 Protein C 産生を抑制することでトロンビン産生を助長させている。結果として過剰産生されたトロンビンにより血栓塞栓症を引き起こし、血小板の過剰な活性化によって消費性血小板減少を引き起こす。



5-4. 分類

HIT は発症様式の違いによって表 1 のように分類される³⁶⁾。HIT 発症例のおよそ 70%は通常発症型 HIT であり、ついで急速発症型 HIT が多い。他のタイプの HIT の発症頻度は低い。

通常発症型 HIT は、典型的な経過をたどる HIT でヘパリン投与 5-14 日後に血小板減少や血栓症を生じる。急速発症型 HIT³⁷⁾は、100 日以内にヘパリン曝露を受けて HIT 抗体が検出されている患者でヘパリン再投与を受けると、数分から 24 時間以内に急激な血小板減少を起こし、大量投与を行ってしまうと、発熱、悪寒、呼吸困難などの強い全身症状を伴い、重症化しやすい。遅延発症型 HIT³⁸⁾は、ヘパリン中止後数日～数週間ほど経過してから血小板減少や血栓症をきたす状態で、退院後に発症することもある。退院後に HIT を発症した場合、血栓症に対してヘパリンが投

与されて致死的転帰をたどることもある。持続型 HIT³⁹⁾は、ヘパリンを中止して適切な治療を 1 週間以上行っても血小板数が回復しないものと定義されている。自然発生型 HIT 症候群⁴⁰⁾は、直近のヘパリン曝露がなくても手術や外傷、感染を契機に HIT 抗体に類似した抗体が産生され、血小板減少や血栓塞栓症をきたす症候群であり、近年、報告が増えている。フォンダパリヌクス関連型 HIT⁴¹⁾は、フォンダパリヌクスと交差反応を示す HIT 抗体を有することで発症する HIT であるが、発症率が非常に低く、通常の HIT 抗体はフォンダパリヌクスと交差反応を示さないの、欧米では同剤は HIT 治療薬として使用されている(本邦では未承認)。ヘパリンフラッシュ型 HIT⁴²⁾は、中心静脈カテーテルの管理などで用いられる少量のヘパリンフラッシュの曝露に関連して起こるもので、比較的軽症に留まることが多い。通常、HIT では血小板数は $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上に留まることが多いが、稀に $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満となり、重症血栓塞栓症や出血性梗塞を呈することがあり、HIT 関連 DIC⁴³⁾と呼ばれている。

表 1 HIT の分類

分類	発症頻度	発症時期	特徴
通常発症型HIT typical-onset HIT	約70%	ヘパリン投与後5-14日	基本型。血小板数は $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上で留まる
急速発症型HIT rapid-onset HIT	約30%	ヘパリン投与後1日以内	ヘパリン再投与で発症。重症化しやすく、大量投与では発熱、悪寒、呼吸困難などの強い全身症状を伴う
遅延発症型HIT delayed-onset HIT	数%	ヘパリン中止後に発症	ヘパリン中止後にも血小板減少が遅延する
持続型HIT persisting HIT	数%	ヘパリン投与後5-10日	ヘパリン中止後、血小板の回復に1週間以上かかる
自然発生型HIT症候群 spontaneous HIT syndrome	数%	規定なし	ヘパリン曝露歴がないのにも関わらず、非典型的な血小板減少と血栓塞栓症が生じる
フォンダパリヌクス関連HIT fondaparinux-associated HIT	数%	規定なし	フォンダパリヌクス交差反応を示すHIT抗体が検出
ヘパリンフラッシュHIT flush heparin HIT	数%	ヘパリン投与後5-10日	血小板減少は軽度
HIT関連播種性血管内凝固 HIT-associated DIC	数%	ヘパリン投与後5-10日	血小板数が $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下となり、重症血栓塞栓症だけでなく出血合併症も伴う

6. HIT 症例の典型的な臨床経過と診断・治療フローチャート

左下肢の腫脹・疼痛の訴えがあり、下肢エコーを施行したところ左下肢 DVT を認め、未分画ヘパリン持続投与が行われた。投与前の血小板数を確認したところ $200 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった(CQ1:HIT のスクリーニング)。未分画ヘパリン投与から 7 日後に急に強い胸痛を訴え、造影 CT を施行したところ肺塞栓症を認め、左下肢 DVT は増悪していた。血小板数は $90 \times 10^3/\mu\text{L}$ まで低下していたため、HIT を疑い(CQ2:臨床的診断法)、HIT 抗体検査を提出した(CQ3:血清学的診断法)上で未分画ヘパリンを中止、アルガトロバンを開始した(CQ4:ヘパリン以外の抗凝固薬の投与)。後日、HIT 抗体が陽性であり 4Ts スコアも 7 点(血小板減少 2 点、時期 2 点、血栓症 1 点、その他の鑑

別 2 点)と高値であることから通常発症型の HIT-T と診断し(CQ2, CQ3)、アルガトロバンを継続した(CQ4)。抗血小板薬は使用しない方針とした(CQ5:抗凝固薬以外の治療)。血栓症は改善し、血小板数も $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上となったため、DOAC 内服へと切り替え退院となった(CQ6:経口抗凝固薬への切り替え)。外来でも投与を継続し、発症から 3 ヶ月が経過して病状は安定していたため DOAC は中止とした。

心血管手術及び腎代替療法時においては、臨床経過による病期分類(表 2)に応じた対応が重要となる(CQ7:病態別の治療指針)。HIT 抗体価は経過とともに徐々に減少し、50 日程度で機能的測定法では半数が検出されなくなり、85 日程度で免疫学的測定法でも半数が検出されなくなる。

表 2 HIT の病期

病期	血小板数	機能的測定法	免疫学的測定法
急性期 HIT	減少	陽性	陽性
亜急性期 HIT A	回復	陽性	陽性
亜急性期 HIT B	回復	陰性	陽性
遠隔期 HIT	回復	陰性	陰性

急性期 HIT:臨床検査上 HIT の確定

亜急性期 HIT A:血小板数回復

亜急性期 HIT B:血小板数回復かつ機能的測定法での抗体陰性

遠隔期 HIT:免疫学的測定法での抗体陰性

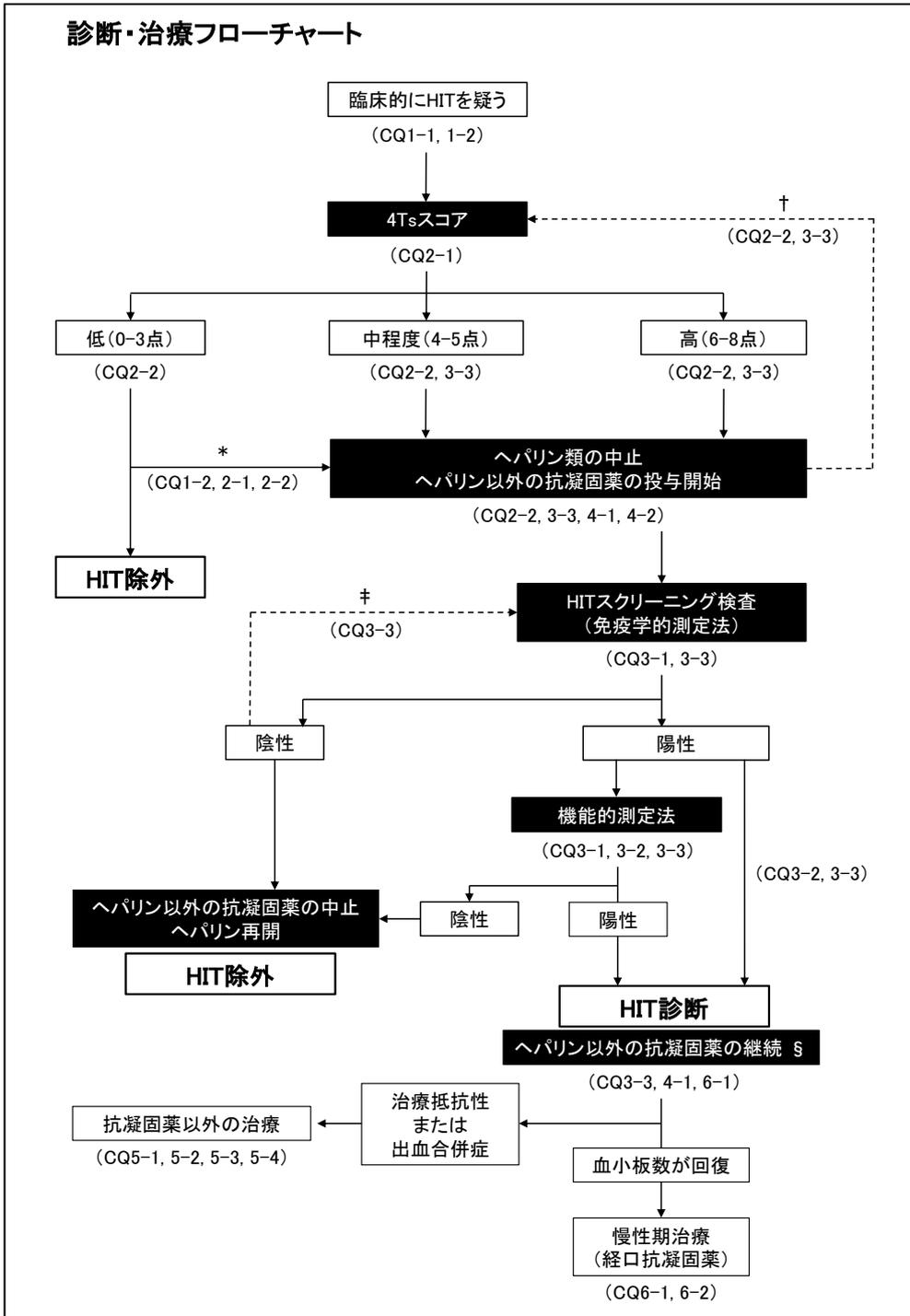
図3 HIT 診断・治療フローチャート

* 欠測データまたは信頼できない臨床情報の場合、または自然発生型 HIT 症候群や遅延発症型 HIT では、4Ts スコアで低値傾向を示すことがある。

† HIT を否定できなければ繰り返し 4Ts スコアで評価する。

‡ 稀に偽陰性のことがあり再検査や異なる測定法で検査を行う。

§ 心血管手術・経皮的な心血管インターベンション・腎代替療法での治療は CQ7-1, 7-2, 7-3 参照。



引用文献:

- 1) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* **2**:3360-92. 10.1182/bloodadvances.2018024489, 2018.
- 2) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: 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* **141**(2 Suppl): e495S-e530S, 2012.
- 3) Joseph J, Rabbolini D, Enjeti AK, Favaloro E, Kopp MC, McRae S, Pasalic L, Tan CW, Ward CM, Chong BH: Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: a consensus statement from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand HIT Writing Group. *Med J Aust* **210**(11):509-516, 2019.
- 4) Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M, Bridey F, Vissac AM, Meyer D: Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* **52**(2):90-95, 1996.
- 5) Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG: Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **96**(5):1703-1708, 2000.
- 6) Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Sheppard JAI, Moore JC, Eriksson BI, Greinacher A, Kelton JG: Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* **106**(12):3791-3796, 2005.
- 7) Bito S, Miyata S, Migita K, Nakamura M, Shinohara K, Sato T, Tonai T, Shimizu M, Shibata Y, Kishi K, Kubota C, Nakahara S, Mori T, Ikeda K, Ota S, Minamizaki T, Yamada S, Shiota N, Kamei M, Motokawa S: Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. *Blood* **127**(8):1036-1043, 2016.
- 8) Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, Gruel Y: Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* **99**(19):2530-2536, 1999.
- 9) Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, Poncz M, McNulty S, Amiral J, Hauck WW, Edie RN, Mannion JD: Prevalence of heparin-associated

- antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. **95**(5):1242-1246, 1997.
- 10) Visentin GP, Malik M, Cyganiak KA, Aster RH: Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin:platelet factor 4 complexes. *J Lab Clin Med* **128**(4):376-383, 1996.
 - 11) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* **332**(20):1330-1336, 1995.
 - 12) Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC: The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large tertiary care, teaching hospital. *Chest* **131**(6):1644-1649, 2007.
 - 13) Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemostasis*. **94**(1):132–5, 2005.
 - 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. *American journal of hematology* **56**:12–6, 1997.
 - 15) Warkentin TE, Sheppard JA: Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia Antibodies. *Transfus Med Rev* **20**(4):259-272, 2006.
 - 16) Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-Induced Thrombocytopenia. 3rd ed. Marcel Dekker, Inc.; New York: 2004.
 - 17) Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG: Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Archives of internal medicine* **163**:1849–56, 2003.
 - 18) Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG: Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* **127**:1857–61, 2005.
 - 19) Davenport A: Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy in the intensive care unit. *Critical Care* **12**:158, 2008.
 - 20) Davenport A: Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* **156**:259-266, 2007.
 - 21) Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D: Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. **68**(1):95-96, 1992.
 - 22) Zucker MB, Katz IR: Platelet factor 4: production, structure, and physiologic and immunologic action. *Proc Soc Exp Biol Med* **198**(2):693-702, 1991.

- 23) Marcum JA, McKenney JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparinlike molecules bound to the endothelium. *J Clin Invest* **74**(2):341-350, 1984.
- 24) Handin RI, Cohen HJ: Purification and binding properties of human platelet factor four. *J Biol Chem* **251**(14):4273-4282, 1976.
- 25) Zheng Y, Yu M, Podd A, Yuan L, Newman DK, Wen R, Arepally G, Wang D: Critical role for mouse marginal zone B cells in PF4/heparin antibody production. *Blood* **121**(17):3484-3492, 2013.
- 26) Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, Arepally GM, Sachais BS, Cines DB, Poncz M, McKenzie SE: Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcγRIIA. *Blood* **98**(8):2442-2447, 2001.
- 27) Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, Smith C, Brown C, Murphy WG: Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood* **72**(3):925-930, 1988.
- 28) Arepally GM, Mayer IM: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood* **98**(4):1252-1254, 2001.
- 29) Tutwiler V, Madeeva D, Ahn HS, Andrianova I, Hayes V, Zheng XL, Cines DB, McKenzie SE, Poncz M, Rauova L: Platelet transactivation by monocytes promotes thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **127**(4):464-472, 2016.
- 30) Arepally GM, Padmanabhan A: Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **41**: 141-152, 2021.
- 31) Hursting MJ, Pai P, McCracken JE, Hwang F, Suvarna S, Lokhnygina Y, Bandarenko N, Arepally GM: Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. *Am J Clin Pathol* **134**(5):774-780, 2010.
- 32) Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* **123**(23):3651-3654, 2014.
- 33) Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of HIT. *Blood* **128**(3):348-359, 2016.
- 34) Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U, Sheppard JA, Warkentin TE: The temporal profile of the anti-pf4/heparin immune response. *Blood* **113**:4970-4976, 2009.
- 35) Greinacher A, Holtfreter B, Krauel K, Gatke D, Weber C, Ittermann T, Hammerschmidt S, Kocher T: Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease. *Blood* **118**:1395-1401, 2011.

- 36) Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **15**(11):2099-2114, 2017.
- 37) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* **344**:1286-1292, 2001.
- 38) Warkentin TE, Kelton JG: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* **135**:502–6, 2001.
- 39) Warkentin TE: Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost* **116**:813–22, 2016.
- 40) Okata T, Miyata S, Miyashita F, Maeda T, Toyoda K: Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies. *Platelets* **26**:602–7, 2015.
- 41) Warkentin TE, Sheppard JI, Manheim JC: HIT complicating fondaparinux prophylaxis: fondaparinux-dependent platelet activation as a marker for fondaparinux-induced HIT. *Thromb Haemost* **112**:1319–22, 2014.
- 42) Mian H, Warkentin TE, Sheppard JI, MacDonald A, Linkins LA, Bengler A, Foley R: Autoimmune HIT due to apheresis catheter heparin flushes for stem cell harvesting before autotransplantation for myeloma. *Blood* **130**:1679–82, 2017.
- 43) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* **121**:535–55, 2003.
- 44) Pishko AM, Cuker A: Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients. *Semin Thromb Hemost* **43**(7):691-698. 2017.

7. ガイドライン本文

CQ1. どのようなヘパリン投与患者で HIT のスクリーニングが必要か？また、どのように HIT のスクリーニングを行うか？

CQ1-1 どのようなヘパリン投与患者で HIT のスクリーニングが必要か？

推奨：

- ・ HIT 発症高リスク患者では、HIT のスクリーニングを行うことを推奨する (1C)。
- ・ HIT 発症中等度リスク患者では、HIT のスクリーニングを行うことを提案する (2C)。
- ・ HIT 発症低リスク患者では HIT のスクリーニングを行わないことを提案する (2C)。

推奨文の具体的な解説：

現在までに HIT のスクリーニングを行う場合と行わない場合とで臨床的転帰を比較した研究は存在しない。HIT では高率に血栓塞栓症を合併すること¹⁾、そしてヘパリン以外の抗凝固薬による治療を開始することで新規の血栓症発症や血栓症関連死亡を抑制することができることが報告されている^{2,3)}。HIT のスクリーニングを行うことは HIT 発症を遅滞なく診断し治療を開始することを可能にするため、臨床的転帰を改善すると考えられる。

使用するヘパリンの種類や対象となる疾患によって HIT の発症頻度が異なることが過去の研究から示されている。HIT の発症頻度を調査した研究のうち、機能的測定法による HIT 抗体測定により HIT の確定診断を行っている 1 つのメタアナリシス⁴⁾、2 つの RCT^{5,6)}、10 件の前向きコホート研究⁷⁻¹⁶⁾から HIT の発症頻度を抽出し、ヘパリンの種類と対象疾患で HIT 発症リスクを層別化した。ASH のガイドライン¹⁷⁾にならい、本ガイドラインでも患者群での HIT の発症頻度を 0.1%と 1%で区切り、HIT の発症頻度が 1%以上である患者群を HIT 発症高リスク、0.1%以上 1%未満を HIT 発症中等度リスク、0.1%未満を HIT 発症低リスクと発症リスクを区分した(表 3)。

HIT 発症高リスクに分類されるのは、未分画ヘパリンを使用した心臓弁膜症手術後の患者⁷⁾や大手術を行った外傷患者⁵⁾、急性冠症候群⁸⁾や急性期脳梗塞の患者^{9,10)}、導入期の透析患者¹¹⁾で、これらの患者群での HIT の発症頻度は 1%より高く、1.3-4%と報告されている。また後ろ向き研究ではあるが 358 例の未分画ヘパリンを使用した補助人工心臓植え込み後の患者を対象とした研究で HIT の発症頻度は 8.4%と報告されており¹⁸⁾、補助人工心臓植え込み後患者も HIT 発症高リスクとして分類した。

HIT 発症中等度リスクには、低分子ヘパリンを投与されている患者と未分画ヘパリンを投与されている内科患者が含まれる。未分画ヘパリンの投与に比べて低分子ヘパリンでは HIT の発症頻度は低く、対象とする患者群に関わらず低分子ヘパリン投与時の HIT の発症頻度は 1%未満と報告されている^{4,6,12,13)}。未分画ヘパリンの投与であっても内科患者への投与の場合は HIT の発症頻度は 0.39-0.8%と 1%を下回る¹⁴⁻¹⁶⁾。英国での維持透析患者を対象とした全国調査では HIT の発

症頻度は 0.26%と透析導入期と比較すると極めて低く¹⁹⁾、維持透析患者は中等度リスクと分類した。

周産期の抗凝固薬による HIT の発症頻度を後方視的に調べた研究では、HIT の発症頻度は 0-0.02%であった²⁰⁻²²⁾。産科患者では HIT の発症頻度は 0.1%未満で極めてまれであるといえる。フォンダパリヌクスを投与した患者で HIT が発症したという報告があるが症例報告にとどまっており²³⁾、フォンダパリヌクスによる HIT 発症は極めてまれなものであると考えられる。これらは HIT 発症低リスクの患者群とした。

小児の HIT 発症頻度について調べた研究は数も少なく、小規模な研究しか存在しなかった。心臓外科手術後の小児を対象にした前向き観察研究(n=75)で HIT の発症頻度が 1.3%だったという報告がある²⁴⁾。PICU 入室患者のうち未分画ヘパリンを投与された患者で HIT の発症頻度を調べた研究では、HIT 発症頻度は 2.3%(14/612 症例)と報告されている²⁵⁾。これらは成人での HIT 発症頻度とほとんど違いがないが、後者の研究は後ろ向き研究で、血小板減少ではなく血栓症を発症した症例を抽出して HIT 疑いとしている点、血清学的診断は免疫学的測定でしか行われていない点、心臓外科手術後の患者がほとんどである点から、症例数の多い研究ではあるが発症頻度を示すデータとしては解釈に注意が必要である。また、新生児を対象とした観察研究(n=60)では心臓外科手術後に HIT の発症は見られなかったという報告²⁴⁾や、中心静脈カテーテルの開存保持のために未分画ヘパリン投与した症例(n=51)で HIT の発症頻度を調べた観察研究では HIT は見られなかったという報告もある²⁶⁾。しかしながら成人での HIT の発症頻度から考えて、この規模の研究では発症頻度を検討するには十分とはいえず、現時点では小児における HIT の発症頻度はどの程度かわかっておらず、発症リスクを把握することは困難である。

HIT のスクリーニング方法については CQ1-2 で詳細に述べるが、血小板数をモニターすることでスクリーニングを行う。血小板数測定は治療に付随して一般的に行われる検査であるため、患者の負担や医療コストを大きく増やすことなく実施可能なのが利点である。HIT の発症頻度が 1%以上であることを考え合わせると、HIT 発症高リスクの患者群ではスクリーニングによる益が害を上回ると考えられ、HIT 発症高リスクの患者群でスクリーニングを行うことは妥当である。中等度リスクの患者群では HIT の発症頻度が低く、高リスクの患者群と比べてスクリーニングで得られる益は小さくなるため、スクリーニングは患者ごとに益と害のバランスを考慮した上で行うことを推奨する。HIT 発症低リスクの患者群では発症頻度が 0.1%未満と極めて低く、スクリーニングをルーチンに行っても得られる益はわずかであり、スクリーニングとしての血小板数測定の一律実施は不要と考えられる。いずれの場合もエビデンスに基づいた推奨ではなく、スクリーニングを行うかどうかは臨床医が個々の事例において判断していく必要がある。

Practice Point:

HIT のスクリーニングは患者の HIT 発症リスクに応じて実施する。HIT の発症頻度について調べた研究は対象とする患者群に偏りがあり、整形外科領域や心臓外科領域での報告は多いがすべての患者群で発症頻度が明らかにされているわけではない。エビデンスのない領域では HIT 発症のリスクは臨床医の判断で評価せざるを得ない。

表 3 投与されるヘパリン類と対象となる患者群による HIT 発症リスク

	未分画ヘパリン	低分子ヘパリン	フォンダパリヌクス
高リスク HIT発症頻度 1%以上	心臓手術後患者 整形外科人工関節置換術後患者 手術を受けた重傷外傷患者 冠動脈疾患患者 脳血管疾患患者 透析導入期		
中等度リスク HIT発症頻度 0.1%以上1%未満	内科患者 透析維持期	内科患者 手術を受けた重傷外傷患者 整形外科人工関節置換術後患者	
低リスク HIT発症頻度 0.1%未満	産科患者	産科患者	すべての患者

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* **101**:502-507, 1996.
- 2) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR et al: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* **103**:1838-1843, 2001.
- 3) Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG: Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Archives of Internal Medicine* **163**:1849-1856, 2003.
- 4) Martel N, Lee J, Wells PS: Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis (Provisional abstract). *Blood*, 2005. 2710-2715.
- 5) Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, Junger M, Nauck M, Schellong S, Wander K, Engel G, Ekkernkamp A, Greinacher A: The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **115**: 1797-1803, 2010.
- 6) Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, Zytaruk N, Crowther M, Geerts W, Cooper DJ, Vallance S, Qushmaq I, Rocha M, Berwanger O, Vlahakis NE: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* **364**: 1305-1314, 2011.
- 7) Arangalage D, Lepage L, Faille D, Cimadevilla C, Dilly MP, Papy E, Alhenc-Gelas M, Ghodbane W, Nataf P, Iung B, Steg PG, Vahanian A, Ajzenberg N, Messika-Zeitoun D: Presentation, management and outcome of heparin-induced thrombocytopenia after valvular

- heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **50**: 1132-1138, 2016.
- 8) Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T: Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res* **115**: 475-481, 2005.
 - 9) Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, Izumi M, Hirano T, Toratani N, Kakutani I, Sheppard JA, Warkentin TE, Kada A, Sato S, Okamoto S, Nagatsuka K, Naritomi H, Toyoda K, Uchino M, Minematsu K: Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *Br J Haematol* **154**: 378-386, 2011.
 - 10) Harbrecht U, Bastians B, Kredteck A, Hanfland P, Klockgether T, Pohl C: Heparin-induced thrombocytopenia in neurologic disease treated with unfractionated heparin. *Neurology* **62**: 657-659, 2004.
 - 11) Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M, Saika S, Matsuo T: Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **28**: 82-85, 1996.
 - 12) Pohl C, Kredteck A, Bastians B, Hanfland P, Klockgether T, Harbrecht U: Heparin-induced thrombocytopenia in neurologic patients treated with low-molecular-weight heparin. *Neurology* **64**: 1285-1287, 2005.
 - 13) Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* **106**: 3049-3054, 2005.
 - 14) Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, Ramon R, Baggio G, Fabris F, Girolami A: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* **101**: 2955-2959, 2003.
 - 15) Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, Guazzaloca G, Legnani C, Palareti G, Cosmi B: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res* **139**: 154-157, 2016.
 - 16) Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter CJ, Kelton JG: Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* **23**: 745-753, 2003.
 - 17) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* **2**: 3360-92. 10.1182/bloodadvances.2018024489, 2018.
 - 18) Koster A, Huebler S, Potapov E, Meyer O, Jurmann M, Weng Y, Pasic M, Drews T, Kuppe H, Loebe M, Hetzer R: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: single-institution experience in 358 consecutive patients.

- Ann Thorac Surg **83**: 72-76, 2007.
- 19) Hutchison CA, Dasgupta I: National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrology Dialysis Transplantation* **22**: 1680-1684, 2007.
 - 20) Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Silver RM: Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **185**: 148-152, 2001.
 - 21) Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T: Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* **89**: 15-21, 2010.
 - 22) Sagaram D, Siddiq Z, Eisenberger AB, Ananth CV, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM: Heparin-Induced Thrombocytopenia during Obstetric Hospital Admissions. *Am J Perinatol* **35**: 898-903, 2018.
 - 23) Warkentin TE MB, Aster RH: Heparin-Induced Thrombocytopenia Associated with fondaparinux. *New England Journal of Medicine* **356**: 2653-2655, 2007.
 - 24) Mullen MP, Wessel DL, Thomas KC, Gauvreau K, Neufeld EJ, McGowan FX, Jr., Dinardo JA: The incidence and implications of anti-heparin-platelet factor 4 antibody formation in a pediatric cardiac surgical population. *Anesth Analg* **107**: 371-378, 2008.
 - 25) Schmutz M, Risch L, Huber AR, Benn A, Fischer JE: Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* **109**: E10, 2002.
 - 26) Kumar P, Hoppensteadt DA, Prechel MM, Deddish RB, Walenga JM: Prevalence of heparin-dependent platelet-activating antibodies in preterm newborns after exposure to unfractionated heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* **10**: 335-339, 2004.

CQ1-2 HIT のスクリーニングをどのように行うか？

推奨：

- ・すべての患者でヘパリン投与開始前に血小板数の測定を行うことを推奨する（1C）。
- ・過去 100 日以内にヘパリンの投与を受けたことのない患者では、ヘパリン投与開始後 4-14 日目まで、もしくは投与終了まで血小板数をモニターすることを推奨する（1C）。
- ・過去 100 日以内にヘパリンの投与を受けたことがある患者では、急速発症型 HIT を発症する可能性があるため、ヘパリン投与開始前と開始後 24 時間以内に血小板数測定を行うことを推奨する（1C）。

推奨文の具体的な解説：

HIT のスクリーニングの方法を比較した研究は存在しなかった。HIT では血小板減少とほぼ同時に機能的測定法で陽性となることが報告されている¹⁾。血小板減少は HIT 以外の原因によることも

考えられ HIT に特異的ではないが、血小板数測定はどの施設でも行うことができ、結果も迅速に知ることができる。院内実施施設であれば、検査室との密な連携により、採血後 10 分以内に血小板数を知ることが可能である。一方、機能的測定法が陽性であれば HIT である可能性は高いが、本邦では機能的測定法を実施することは困難である(CQ3-2 参照)。本邦で普及している免疫学的測定法による HIT 抗体測定は、血小板活性化能をもたない HIT 抗体も検出してしまうために偽陽性が多い(CQ3-1 参照)。また、多くの施設において HIT 抗体測定は外注検査であり結果が得られるまでに時間がかかるため、スクリーニング方法としては適さない。血小板数を測定しモニターすることが簡便で HIT のスクリーニング方法として適していると考えられる。

ヘパリン初回投与の患者では HIT による血小板減少は通常ヘパリン投与開始後 5-14 日目に起こる。そのためヘパリン投与開始後 4-14 日目まで血小板数をモニターすることが推奨される。ヘパリンが投与開始後 14 日目より前に終了した場合は、その時点で血小板数のモニターも終了とする。

直近 100 日以内にヘパリン投与歴のある患者ではヘパリン投与開始直後に血小板減少が生じることがある²⁾。これは過去のヘパリン投与によって誘導された HIT 抗体が存在していて、ヘパリンが投与されることにより急速に HIT を発症する急速発症型 HIT と呼ばれるものである。そのため直近 100 日以内にヘパリン投与歴のある患者では、ヘパリン投与開始前と開始後 24 時間以内に血小板数測定を行うことが推奨される。HIT 抗体は一過性に産生され、ヘパリン投与開始日を 0 日として機能的測定法では中央値 50 日(95%信頼区間 32-64 日)で半数が検出されなくなり、免疫学的測定法では中央値 85 日(95%信頼区間 64-124 日)で半数が検出されなくなると報告されており³⁾、100 日という期間は HIT 抗体が大多数において検出されなくなる期間に相当する。そのため過去 100 日以内のヘパリン投与の有無、すなわち HIT 抗体が存在している可能性を把握することは HIT のスクリーニングのタイミングを決めるうえで重要となる。

HIT スクリーニングのためにどのくらいの頻度で血小板測定を行うべきかについて検討した研究はない。ASH ガイドラインでは、エキスパートオピニオンによる推奨として HIT 発症高リスクの患者群では 2 日に 1 回、中等度リスクの患者群では 2-3 日に 1 回の血小板数測定を行うことが提案されている⁴⁾。一方、ACCP ガイドラインでは HIT 発症高リスクの場合のみ、2-3 日に 1 度の血小板数測定を推奨している⁵⁾。HIT 発症高リスク群は臨床的にも重症であることがほとんどであり、臨床的な必要性に合わせて検査を行えば 2 日に 1 回の血小板数測定を行うことは現実的には妥当な提案であろう。

Practice Point:

HIT のスクリーニングには血小板数の測定を行う。ヘパリン投与前にすべての患者で血小板数測定を実施しておく。ヘパリン投与歴の有無、直近の投与時期を確認する。この際、治療目的に投与したヘパリンだけでなく、ヘパリンフラッシュ・圧ライン維持のためのヘパリン生食・ヘパリンコーティングカテーテルの使用もヘパリンの投与歴として取り扱う。またカテーテル検査などでの一時的なヘパリン使用も投与歴として見逃さないように注意する。ヘパリン投与歴がある場合は急速発症型 HIT を発症する可能性があるため、ヘパリン投与開始 24 時間以内に血小板数測定を行う。HIT に

よる血小板減少は通常ヘパリン投与開始から 5 日目以降に起きるため、ヘパリン投与開始後 4 日目に血小板数を測定することで血小板減少の時期が明確となり診断に役立つ。

直近のヘパリン投与歴がなくても、先行する手術や外傷、感染により HIT 抗体に類似した抗体を獲得している状態、すなわち自然発生型 HIT 症候群ではヘパリン投与に関係なく血小板減少や血栓症が生じる。また、ヘパリン投与終了後に血小板減少が見られる遅延発症型 HIT では、ヘパリン投与終了から 3 週間以内に発症する。これらのタイプの HIT は稀であるが、通常発症型 HIT とは発症時期が異なるため本ガイドラインで推奨しているスクリーニング方法では検知できないことを認識しておく。

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Sheppard JI, Smith JW, Arnold DM, Nazy I: Timeline of heparin-induced thrombocytopenia seroconversion in serial plasma samples tested using an automated latex immunoturbidimetric assay. *Int J Lab Hematol* **41**: 493-502, 2019.
- 2) Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* **122**:37-42, 2002.
- 3) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **344**: 1286-1292, 2001.
- 4) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances* **2**:3360-3392, 2018.
- 5) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: 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* **141**:e495S-e530S, 2012.

CQ2. HIT を疑う際に、有用な臨床的診断法は何か？4Ts スコアをどのように活用するか？

CQ2-1 HIT を疑う際に有用な臨床的診断法は何か？

推奨：臨床的診断法は、4Ts スコアを使用すること推奨する（1B）。

推奨文の具体的な解説：

HIT を疑った場合でも血清学的診断の結果がすぐには得られないことが多いことから、臨床医は血清学的診断の結果が判明する前に臨床的診断に基づいて初期治療を開始する必要がある。臨床的診断法として4Ts スコアが用いられることが多い。4Ts スコア¹⁻³⁾は、表4に示す通り、急性の血小板減少 Thrombocytopenia、血小板数減少の時期 Timing of platelet count fall、血栓症や続発症 Thrombosis or other sequelae、そのほかの血小板数減少の原因 Other cause for thrombocytopenia、の4項目でスコアをつけ、臨床的にHITらしいかどうかを判定する手助けとなる。本ガイドラインでは、臨床的診断法として、4Ts スコアを使用することを推奨する。4Ts スコアが低い場合はHITの可能性は低く、中等度以上の場合にはHITの可能性がある（CQ2-2を参照）。ただし、4Ts スコアを使用する際の注意点を以下にあげる。

注1) 4Ts スコアのために必要な情報が欠損もしくは不正確な場合は4Ts スコアの値が不正確であり、不適切な判断に繋がるため、正確なデータを収集するように努める。臨床経過が変化する場合は、4Ts スコアを再計測する。また、判断に迷う場合は複数人でスコアをつけることを考慮する。

注2) ヘパリン投与開始から5-10日後に血小板減少が起こる通常発症型HITが約70%を占め、その場合、4Ts スコアが有用である。しかし、直近のヘパリン曝露がないにもかかわらずHITを発症する自然発生型HIT症候群の場合は、4Ts スコアが低くなり過小評価につながりかねず、4Ts スコアそのものに弱点があることには注意を要する。

注3) 心臓血管外科術後など疾患や状態によっては4Ts スコアを当てはめることが困難で正確に評価できない場合があるので、その場合は安易にHITらしくないと判断せず、4点以上と同等に扱うことを考慮する。

そのほかにもHITの臨床的スコアとして、HIT Expert Probability (HEP) Score⁴⁾、心肺バイパス後の状況に用いるLillo-Le Louët mode⁵⁾、Pouplardらの提唱したスコア⁶⁾、Messmore HLらのスコア⁷⁾などの報告はあるものの検証が十分ではなく、現時点では推奨度を判定することはできない。

Practice Point:

- HITの臨床的診断には4Ts スコアを用いる。4Ts スコアで評価するために必要な臨床情報を迅速に収集する必要がある。
- 動静脈血栓症の合併、ヘパリン投与部位の皮膚壊死、ヘパリン投与時の急性全身反応の有無を速やかに評価する。

・4Ts スコアは、そのみで HIT の確定診断ができるわけではなく、臨床的に HIT らしいかどうかを判定するために用いる。4Ts スコアの判定に迷う場合は、複数人で評価したり、繰り返し評価したりする。

表 4 4Ts スコア¹⁻³⁾

0 日 = ヘパリン投与初日。血小板低下が始まった日を血小板減少発症日と考える。

	2点	1点	0点
血小板減少 Thrombocytopenia	>50%の低下（最低値は $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上）	30-50%の減少（または手術に伴い>50%の減少）。または最低値が $10-19 \times 10^3 / \mu\text{L}$	<30%の減少または最低値が $10 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満
血小板減少の時期 Timing of platelet count fall (投与開始日=0日)	投与後5-10日の明確な発症。もしくは過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の血小板減少。	投与後5-10日の血小板低下だが明確でない（例えば血小板数不明）。または10日以降の発症。もしくは過去31日から100日以内にヘパリンの投与歴がある場合の1日以内の血小板低下、または10日以降の血小板減少	最近のヘパリン投与歴がなく4日以内の血小板減少
血栓症や続発症 Thrombosis or other sequelae	新たな血栓症の発症。皮膚壊死。ヘパリン急速投与時の急性全身反応	血栓症の進行や再発。ヘパリン投与部位の皮膚発赤。血栓症の疑い（まだ証明されていない）、無症候性上肢DVT	なし
血小板減少の他の原因 Other cause for thrombocytopenia	HIT以外に明らかな原因がない	他に疑わしい原因がある	明確な原因が他にある

引用文献:

- 1) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol **121**:535-555, 2003.
- 2) Warkentin TE: Heparin-induced Thrombocytopenia, 4th eds. New York; Informa Healthcare USA, Inc. 21-66, 2007.
- 3) Warkentin TE, Linkins LA: Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4T's score. J Thromb Haemost **8**:1483-1485, 2010.
- 4) Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Probert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB: The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. J Thromb Haemost **8**:2642-2650, 2010.
- 5) Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, Lasne D: Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. J Thromb Haemost **2**:1882-1888, 2004.

- 6) Poupard C, Amiral J, Borg JY, Vissac AM, Delahousse B, Gruel Y: Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium. *Br J Haematol* **99**:273-280, 1997.
- 7) Messmore HL, Fabbrini N, Bird ML, Choudhury AM, Cerejo M, Prechel M, Jeske WP, Siddiqui A, Thethi I, Wehrmacher WH, Walenga JM: Simple scoring system for early management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl ThrombHemost* **17**:197-201, 2011.

CQ2-2 4Ts スコアをどのように活用するか？

推奨：

- ・ 4Ts スコアが低い場合（0-3 点）、HIT の可能性は低いと考えることを推奨する（1B）。
- ・ 中等度以上（4 点以上）では HIT の可能性があると考え、速やかにヘパリンを中止し、血清学的診断を実施し、診断を確定する必要がある（CQ3 参照）。

推奨文の具体的な解説：

4Ts スコア 0-3 点では、HIT である確率は 0% (95%信頼区間 0-4%)¹⁾、0-1.6%²⁾、1.9%³⁾と低く、陰性的中率は 99.8% (95%信頼区間 97.0-100%)⁴⁾であることが示されている。以上の報告を元に、4Ts スコアが 0-3 点の場合は HIT の可能性は低いのでヘパリン中止や血清学的診断を行わないことを推奨する。ただし、臨床経過が変化する場合は、4Ts スコアを繰り返し評価する。

4Ts スコア 4-5 点のとき、HIT である確率は 14% (95%信頼区間 9-22%)⁴⁾、10.9% (95%信頼区間 6-17%)¹⁾、7.9-28.6%²⁾、6.7%³⁾と報告されている。また、6-8 点のときは、64% (95%信頼区間 40-82%)⁴⁾、80% (95%信頼区間 44-97%)¹⁾、21.4-100%²⁾、36.6%³⁾であった。以上の報告から、HIT が疑われ、4Ts スコアが 4 点以上の場合、HIT である可能性を考え、速やかにヘパリンを中止し、ヘパリン以外の抗凝固薬を開始し、血清学的診断を実施し、診断を確定する必要がある。

Practice Point:

4Ts スコアが 3 点以下の場合、HIT らしくない。一方、4Ts スコアが 4 点以上の場合、HIT の可能性を考え、ヘパリンを中止し、ヘパリン以外の抗凝固薬を開始し（CQ4 参照）、血清学的診断（HIT 抗体）を測定する。ヘパリンフラッシュやヘパリンコーティングカテーテルの使用も中止する必要がある。確定診断は臨床的診断と血清学的診断を組み合わせる必要がある（CQ3 参照）。

引用文献:

- 1) Poupard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, Gruel Y: Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*

5:1373-1379, 2007.

- 2) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A.: Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* **4**:759-765, 2006.
- 3) Linkins LA, Bates SM, Lee AY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE: Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood* **126**:597-603, 2015.
- 4) 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* **120**:4160-4167, 2012.

CQ3. HIT の診断を確定させる際に、有用な血清学的診断法はどれか？

CQ3-1 免疫学的測定法はどれが有用か？また結果をどのように評価するか？

推奨：

- ・ 4Ts スコアで HIT を疑った際、免疫学的測定法により HIT 抗体を測定することを推奨し (1B)、検査方法はラテックス凝集免疫比濁法 (latex agglutination immunoturbidimetry: LAI) と化学発光免疫測定法 (chemiluminescent immunoassay: CLIA) のいずれでも良い。
- ・ 免疫学的測定法が陰性であれば HIT を否定し、他の鑑別を行うことを推奨する (1B)。陽性では、実施可能であれば機能的測定法を行うことを提案する (2B)。

推奨文の具体的な解説：

免疫学的測定法の精度を検討した 3 つの *systematic review* がある¹⁻³⁾。免疫学的測定法は高い感度が特徴であり、陰性の場合 HIT を否定することができるため除外診断としての価値が高い。一方で特異度は高くないため、陽性であっても検査だけで判定せず臨床診断と合わせて考える必要がある。従来から行われてきた HIT 抗体検査の偽陽性の原因のひとつは、血小板活性化能を有さない IgA や IgM 分画も含めて測定していることであり、血小板活性化能を有する IgG 分画のみを特異的に検出する検査法が有用であるとの報告もある。Sun らの報告では、IgG-CLIA と poly-CLIA それぞれの感度は 0.96 (95%信頼区間 0.89-1.00)、0.98 (95%信頼区間 0.92-1.00)、特異度は 0.96 (95%信頼区間 0.93-0.98)、0.81 (95%信頼区間 0.76-0.86) であり、IgG-CLIA において特異度が高い¹⁾。また、Husseinzadeh らは IgG-ELISA と poly-ELISA それぞれの感度は 0.97 (95%信頼区間 0.95-0.99)、0.97 (95%信頼区間 0.95-0.99)、特異度は 0.87 (95%信頼区間 0.85-0.88)、0.82 (95%信頼区間 0.80-0.84) であり、IgG-ELISA がより有用であると報告している²⁾。一方、別の *systematic review* では、IgG-ELISA と poly-ELISA それぞれの感度が 98.3% (95%信頼区間 95.1-99.4)、96.7% (95%信頼区間 89.7-99.0)、特異度は 85.4% (95%信頼区間 78.2-90.6)、86.8% (95%信頼区間 82.0-90.5) と両者で遜色ない結果であった³⁾。以上のことからともに感度は高く除外診断としての有用性は同程度であり、特異度に関してもほぼ同程度であることから、現時点で推奨度を判定することはできない。

免疫学的測定法としては ELISA、LAI、CLIA が行われているが、本邦においては LAI および CLIA のみが保険収載されている。欧米のガイドラインや大規模研究は当初から HIT 検査法として用いられてきた ELISA に準拠されたものになっているが、近年では LAI や CLIA も ELISA に遜色ない結果が示されており、その有用性は高まっている (表 5)^{1, 3)}。本邦では IgG/IgA/IgM のすべての分画を測定する LAI か、IgG 分画のみを測定する CLIA を選択することができるが、その優劣を直接比較した RCT および *systematic review* はない。また、ELISA では吸光度が高いほど特異度が高くなることを示す報告があるが⁴⁾、LAI や CLIA では現時点でカットオフ値を確定させることはできない^{5, 6)}が、測定値が高ければ HIT 診断の特異度が高くなることが示されている^{7, 8)}。

Practice Point:

- 4Ts スコアで HIT を疑った際には、速やかに免疫学的測定法を実施する。
- 免疫学的測定法は LAI、CLIA のどちらを選択しても良い。
- 免疫学的測定が陰性であれば HIT を否定する。陽性の場合、機能的測定法が実施可能であれば行うべきだが、実施不可能であれば、4Ts スコアと免疫学的測定法の結果から判定せざるを得ない(図 4)。
- 機能的測定法ができない状況下では、血小板活性化抗体の存在を正確に判定することは難しい。このため、HIT 治療が許容されるのであれば HIT と診断して初期治療を開始し、4Ts スコアや免疫学的測定法を繰り返し評価しながら、HIT 診断が正しいかどうか判断する。

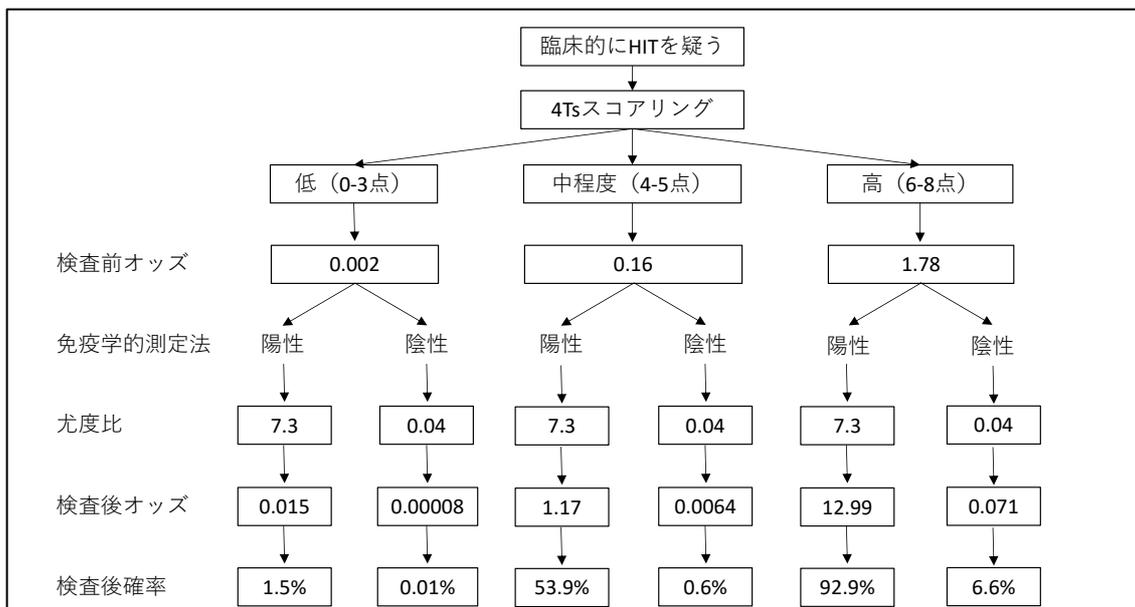
表 5 HIT の血清学的検査

測定法	測定 アイソザイム	測定場所	試料	特徴
免疫学的測定法				
酵素免疫測定法 (ELISA)	IgG/IgA/IgM	研究施設	血漿/ 血清	海外、国内の研究室での実施実績はあるが、保険未収載
	IgG	研究施設	血漿/ 血清	
化学発光免疫測定法 (CLIA)	IgG/IgA/IgM	外注なし	血漿/ 血清	保険収載されているが、検査センターで採用されていない。
	IgG	院内/外注	血漿	保険収載されており、検査センターで施行可能である。
ラテックス凝集免疫比濁法	IgG/IgA/IgM	院内/外注	血漿	保険収載されており、検査センターで施行可能である。
機能的測定法				
¹⁴ C-セロトニン放出試験 (SRA)	—	国内なし	血清	欧米ではゴールドスタンダード。放射性同位体を用いる。国内で実施施設なし
血小板凝集試験 (PAT、HIPA)	—	研究施設	血漿/ 血清	欧米ではゴールドスタンダード。国内でも一部の研究施設で行われている。

※色付きは国内で保険収載されている検査項目

図4 HITの診断アプローチ(文献9より改変)

免疫学的測定法として polyspecific ELISA (low threshold) が用いられた場合の検査後確率を示しているが、この測定法は本邦では保険収載されていない。



引用文献:

- 1) Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, Cuker A: Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* **115**:1044-1055, 2016.
- 2) Husseinzadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A: Diagnostic accuracy of IgG-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* **15**:1203-1212, 2017.
- 3) Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A: Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* **127**:546-557, 2016.
- 4) Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG: Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. **6**:1304-1312, 2008.
- 5) Warkentin TE, Sheppard JI, Smith JW, Arnold DM, Nazy I: Timeline of heparin-induced thrombocytopenia seroconversion in serial plasma samples tested using an automated latex immunoturbidimetric assay. *Int J Lab Hematol* **41**:493-502, 2019.
- 6) Bankova A, Andres Y, Horn MP, Alberio L, Nagler M: Rapid immunoassays for diagnosis

of heparin-induced thrombocytopenia: Comparison of diagnostic accuracy, reproducibility, and costs in clinical practice. PLoS One. **12**:e0178289, 2017.

- 7) Minet V, Bailly N, Douxfils J, Osselaer JC, Laloy J, Chatelain C, Elalamy I, Chatelain B, Dongne JM, Mullier F: Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: a retrospective study. *Thromb Res.* **132**(3):352-359, 2013.
- 8) Warkentin TE: Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* **41**(Suppl. 1):15-25, 2019.
- 9) Cuker A: Does my patient have HIT? There should be an app for that. *Blood* **127**(5):522-524, 2016

CQ3-2 機能的測定法は行う必要はあるか？また結果をどのように評価するか？

推奨：

- ・免疫学的測定法で HIT 抗体陽性の場合、可能であれば機能的測定法を実施することを提案する (2B)。
- ・機能的測定法が行えない場合、4Ts スコアと免疫学的測定法の結果から HIT の診断することを提案する (2C)。
- ・機能的測定法が陰性の場合、HIT を否定し、陽性の場合、HIT と診断することを推奨する (1B)。

推奨文の具体的な解説：

免疫学的測定法で検出された HIT 抗体が血小板活性化能を有する場合、臨床的に血栓塞栓症を引き起こす可能性が高く、血小板活性化能を評価する機能的測定法は HIT の診断において非常に有用である。血栓症の予防を目的として未分画ヘパリンと低分子ヘパリンを比較した一つの RCT¹⁾で、HIT 診断として機能的測定法の SRA が用いられた。この試験では 17 症例(0.5%)で SRA 陽性となり、高頻度(10/17 [59%])で血栓症を引き起こし機能的測定法の有用性が示され、以後の研究においては SRA が HIT の診断に用いられるようになった。しかし、SRA を含めた機能的測定法に関する RCT や systematic review は見つからなかった。機能的測定法には SRA¹⁾²⁾、HIPA³⁾⁴⁾やフローサイトメトリー法⁵⁾⁶⁾などが知られているが、そのなかでも SRA はラジオアイソトープを用いるために本邦では実施困難である。血小板凝集試験やフローサイトメトリー法は本邦でも実施可能な機能的測定法であるが、高い精度管理の基に実施される必要がある。機能的測定法では、洗浄血小板を用いることが強く推奨されており、多血小板血漿を用いた場合、感度は 70-80%以下まで低下することが示されている。一方、洗浄血小板を用いた高い精度管理で行った場合、感度は 95%以上(100%に近い)、特異度は 95%以上と示されている⁷⁾。

ただし、4Ts スコアが高値で、さらに ELISA 法による免疫学的測定法の結果が高力価の場合、HIT の可能性が高いことが多く、機能的測定法を実施することなく診断しても良い。

Practice Point:

- 機能的測定法が実施可能であれば、診断のために行うべきである
- 4Ts スコアが高値で、免疫学的測定法が高力価の場合、HIT の可能性が高いため、機能的測定法を実施することなく、HIT と診断しても良い。
- 機能的測定法が必要な場合、高い精度管理のもとで血小板凝集試験による機能的測定法を行っている施設に相談すべきである。

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Sheppard JI, Heels-Ansdell D, Marshall JC, McIntyre L, Rocha MG, Mehta S, Davies AR, Bersten AD, Crozier TM, Ernest D, Vlahakis NE, Hall RI, Wood GG, Poirier G, Crowther MA, Cook DJ: Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest* **144**:848–858, 2013.
- 2) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* **332**:1330–1335, 1995.
- 3) Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C: A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* **66**:734-736, 1991.
- 4) Selleng S, Selleng K, Friesecke S, Gründling M, Kuhn SO, Raschke R, Heidecke OJ, Hinz C, Hron G, Warkentin TE, Greinacher A: Prevalence and clinical implications of anti-PF4/heparin antibodies in intensive care patients: A prospective observational study. *J Thromb Thrombolysis* **39**:60-67, 2015.
- 5) Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, Bougie DW, Sullivan MJ, Peswani N, McFarland JG, Eastwood D, Wang D, Aster RH: A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *Chest* **150**:506-515, 2016.
- 6) Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S: Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. *Thromb Haemost* **117**:127-138, 2017.
- 7) Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG: The platelet serotonin-release assay. *Am. J. Hematol* **90**: 564-572, 2015.

CQ3-3 血清学的診断の結果に基づいて、HIT 治療はどのように行う（変更する）か？

推奨:

- 免疫学的測定法が陰性の場合、HIT は否定できる。このとき 4Ts スコアが 5 点以下であれ

ば、中止していたヘパリンを再開し、ヘパリン以外の抗凝固薬を中止することを推奨する（1B）。また、4Ts スコアが 6 点以上では、稀に免疫学的測定法が偽陰性のあることがあるため、4Ts スコアの再評価、免疫学的測定法の再検査、異なる検査法での再検査、機能的測定法を行うことを提案する（2B）。

・免疫学的測定法が陽性かつ 4Ts スコアが 4 点以上の場合、ヘパリン中止およびヘパリン以外の抗凝固薬の継続投与を行うことを推奨する（1B）。

推奨文の具体的な解説：

4Ts スコアと免疫学的測定法の結果を組み合わせる HIT の診断を行った患者に対して、ヘパリン以外の抗凝固薬の使用の有無でアウトカムを比較した臨床試験は見つからなかった。ただし、後方視的解析ではあるがヘパリン中止のみでヘパリン以外の抗凝固薬を使用しなかった 113 例の HIT 患者の解析がある。この報告では、血小板減少から早期にヘパリンを中止した 40 例（中央値 0.7±0.6 日）のうち 61%で血栓症が発症し、血小板減少から 48 時間以上経過してからヘパリンを中止した 73 例（中央値 5±3 日）のうち 40%で血栓症が発症した。多変量解析では血小板減少と血栓症とで関連があり、血栓症やヘパリン中止時期と死亡率では関連はなかった。ヘパリンを中止するだけでは血栓症イベントを減少させるのに十分ではなく、HIT を疑った際はヘパリン中止だけでなくヘパリン以外の抗凝固薬を使用すべきであるということを示唆している^{1,2)}。

HIT の診断のためには臨床的診断と血清学的検査の両方が必要不可欠であり、理想的には迅速に検査結果が得られることが重要であるが、実際には血清学的検査は多くの施設で外注のため検査結果が判明するまでに数日を要する。したがって本邦においては、図 3 で示す HIT 診断・治療フローチャートのように検査と治療を同時に行っていくことを推奨する。

4Ts スコアが 6 点以上で、免疫学的測定法が陽性の場合、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与されることにより致命的な血栓症や下肢切断等を回避することができるが、HIT が否定された場合、短期間ではあるが出血の危険性がある。一方、免疫学的測定法が陰性の場合、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与しないことで致命的な血栓症や下肢切断等の危険性がある。

4Ts スコアが 4 点以上で免疫学的測定法が陽性の場合、ヘパリン以外の抗凝固薬の投与を継続することによって血栓症を予防できることは出血リスクや薬剤コストを含めた有害事象を凌駕する。さらに多く場合で、ヘパリン以外の抗凝固薬の継続は忍容性がある。

Practice Point:

4Ts スコアと免疫学的測定法を組み合わせる HIT の可能性が高ければ、ヘパリン中止の継続およびヘパリン以外の抗凝固薬の継続投与を行い、HIT の可能性が否定されれば、中止していたヘパリンを再開する。

引用文献:

- 1) Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF: Failure of early heparin

cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Med* **106**:629-635, 1999.

- 2) Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern* **136**:210-215, 2002.

CQ4. 抗凝固薬をどのように使用するか？

CQ4-1 HIT 患者に対して、抗凝固薬を投与するか？

推奨：HIT 患者に対して、血栓症併発の有無にかかわらず、ヘパリンを中止するとともにヘパリン以外の抗凝固薬を投与することを推奨する（1B）。ヘパリン以外の抗凝固薬として、急性期には（血小板数が回復するまでは）ワルファリンを投与しないことを推奨する（1B）。

推奨文の具体的な解説：

血栓症を併発していない HIT 患者に対して、ヘパリンを中止するのみでヘパリン以外の抗凝固薬を投与しなかった場合と、ワルファリンを投与した場合との転帰をまとめた1件の症例シリーズがあり、その後30日以内の新規血栓症発症割合は両群とも約50%と高率であった¹⁾。以後の観察研究では、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与しない場合と、ワルファリンを投与した場合を従来治療群（historical control）とし、アルガトロバンや *lepirudin* などの抗凝固薬を投与した場合との比較検討が行われている。

HIT 患者に対するアルガトロバンと従来治療との転帰を比較した2件の観察研究では、血栓症関連死の相対危険度が0.12（95%信頼区間0.05-0.34）、新規血栓症の相対危険度が0.45（95%信頼区間0.28-0.71）と、アルガトロバンを投与した方が転帰良好であった^{2,3)}。一方、下肢切断の相対危険度が1.26（95%信頼区間0.53-2.99）、重大出血の相対危険度が3.70（95%信頼区間0.52-26.50）と有害事象の増加傾向も認められた⁴⁾。

血栓症を併発した HIT 患者を対象に、ダナパロイドとワルファリンの併用療法と、*dextran 70* とワルファリンの併用療法（当時のオーストラリアの標準治療）との転帰を比較したランダム化比較試験が報告されている⁵⁾。症例数が42と少ないが、総死亡の相対危険度が0.68（95%信頼区間0.20-2.35）、新規血栓症の相対危険度が0.30（95%信頼区間0.09-1.01）、重大出血は認められず、ダナパロイド投与が有益である可能性が示唆された。

HIT 患者に対するアルガトロバン、ダナパロイド、フォンダパリヌクスの効果を検討した2件の観察研究では、ダナパロイド、フォンダパリヌクスの有効性と安全性は、アルガトロバンと比較しても劣らないものであった^{6,7)}。投与経路やモニタリングなどの利便性を考慮すると、ダナパロイドやフォンダパリヌクスも治療選択肢になりうると思われた。

以上のように、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与しなかった場合、新規血栓症の発症割合は約50%と高いのに対し、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与すると、約12-25%に抑制できる可能性が示唆され、益は大きいと考えられた。一方、重大出血を含む出血性副作用が増加する可能性や、下肢切断が増加する可能性も示唆され、害が増える可能性に対しての注意が必要と考えられた。益と害のバランスを考えると、益が上回ると考えられた。ヘパリン以外の抗凝固薬を投与することによって、直接的なコストや医療提供者の負担は増えるが、投与しなかった場合に発生しうる新規血栓症に対処するためのコストと負担を考慮すると、費用対効果は大きいと考えられた。また、患者ならびに医療提供者にとって、受け入れ可能で実行可能な選択肢と考えられた。

Practice Point:

本邦では、ヘパリン以外の抗凝固薬としてアルガトロバンが承認されている。HIT 患者の血栓症発症抑制を目的として、0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (肝障害や出血リスクがあれば 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) より点滴静注を開始し、APTT を指標に投与量を増減する⁸⁾。海外ではヘパリン以外の抗凝固薬としてダナパロイドやフォンダパリヌクスも推奨しているが、本邦では HIT への保険適用はない。

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* **101**:502-507, 1996.
- 2) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR et al: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* **103**:1838-1843, 2001.
- 3) Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG: Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Archives of Internal Medicine* **163**:1849-1856, 2003.
- 4) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: 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* **141**:e495S-e530S, 2012.
- 5) Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, Arthur C, Rickard K, Gallo J, Lloyd J et al: Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost* **86**:1170-1175, 2001.
- 6) Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A: fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood* **125**:924-929, 2015.
- 7) Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J, Madlener K, Potzsch B, Klamroth R, Hankowitz J et al: Use of fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* **70**:2636-2648, 2017.
- 8) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* **34**:037-047, 2008.

CQ4-2 ヘパリン以外の抗凝固薬の開始基準は？

推奨：HIT を臨床的に疑った（4Ts スコアが4 点以上などの）時点で、ヘパリンを中止する

とともに、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与することを推奨する（1C）。

推奨文の具体的な解説：

ヘパリン以外の抗凝固薬の開始時期を比較検討した文献は見つからなかった。ただ、ヘパリン以外の抗凝固薬の有効性や安全性を報告したこれまでの観察研究において、新規血栓塞栓症などのイベント発症頻度が高いのは、治療が始まる前であり^{1,2)}、時にそれは致命的転帰となることが報告されている。そのため、HITを臨床的に疑った時点で速やかにヘパリンを中止するとともに、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与することが望ましいと考えられる。

Practice Point:

4Ts スコアが4点以上で臨床的なHITらしさが中等度以上と考えられる症例に対して、ヘパリンを中止するとともに、ヘパリン以外の抗凝固薬を投与することで、臨床的に遅延のない治療介入ができると考えられる³⁾。ただし、HITでない症例が相当数含まれるので、血清学的検査の陰性が確認された症例には、ヘパリン以外の抗凝固薬を中止するとともに、ヘパリンを再開することを推奨する(図3 HIT診断・治療フローチャート参照)。このような流れは、血清学的検査の結果を得るのに数日を要している、現在の一般的な状況に起因している。

引用文献：

- 1) Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A: Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* **3**:2428-2436, 2005.
- 2) Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M: Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* **96**:846-851, 2000.
- 3) 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* **120**:4160-4167, 2012.

CQ5. どのような症例で抗凝固薬以外の治療を検討する必要があるか？

出血のリスクの高い患者への対応や、強い血小板活性化能を有する HIT 抗体保持患者に対する治療について、従来のヘパリン以外の抗凝固薬での限界が指摘され、近年明確になりつつある HIT 発症機序を考慮した治療法が検討されている。IgG1 である HIT 抗体の FcγRIIA への結合を IgG2 でブロックする高用量 IVIg 治療や、HIT 抗体が血小板を活性化させないレベルにまで低下させる血漿交換などの有効性が示唆される。

CQ5-1 血小板輸血をする必要がある患者は？

推奨：出血のリスクが高くない HIT 患者においては、予防的な血小板輸血を行わないことを提案する (2C)。

推奨文の具体的な解説：

急性期 HIT の時期に血小板輸血を実施すると、輸血された血小板も患者の持つ HIT 抗体により活性化され、血栓塞栓症の発症や増悪につながる、いわゆる“火に油を注ぐ”こととなるため、2005 年 9 月改訂の厚生労働省策定の「血液製剤の使用指針」では、「血小板製剤の適正使用」の項で、「(6)その他:ヘパリン起因性血小板減少症」において「血小板輸血は禁忌である」とされた。

これは HIT 症例に対して血小板輸血を行った直後、重篤な動脈血栓症を発症したとの 1970 年代後半の症例報告に基づく^{1,2)}が RCT などの前向き比較試験は存在しない。後ろ向き観察研究では、機能的測定法で確定診断され、血小板輸血を受けた 4 症例において、どの症例も血小板輸血後に血栓症を発症しなかったと報告された³⁾。

ELISA 法による HIT 抗体検査で診断された患者で、血小板輸血をなされた 37 症例が検討された⁴⁾。どの症例でも血小板輸血後に血栓塞栓症の発症は認められなかった。3 症例が血小板輸血された数日後に死亡したが、血小板輸血との因果関係はなかったとされた。37 症例中 23 症例は、臨床的に HIT らしい経過を取り、これらの症例は HIT である可能性が高いと考えられ、実際、血小板輸血前に 8 症例で HIT に関係すると考えられる血栓塞栓症を発症していた。6 症例では血栓除去術を施行するために血小板輸血が施行されたが、どの症例も血栓塞栓症の悪化、再発を認めなかった(6 症例ともアルガトロバン投与を受けていた)。

一方、全米の入院患者のデータベースを用いて HIT と診断された 6332 症例の解析では、血小板輸血された 450 症例の HIT 患者では、動脈血栓症が有意に多いと報告された⁵⁾。血小板輸血を受けた患者で 3.8%動脈血栓症が多く、動脈血栓症に対する adjusted odds ratio は 3.4(95%信頼区間 1.2-9.5)であった。一方、静脈血栓症に対する adjusted odds ratio は 0.8(95%信頼区間 0.4-0.7)であった。また、出血に対する adjusted odds ratio は 5.5(95%信頼区間 2.3-12.9)と報告された。しかし、この報告では、ICD-9 コードを用いて HIT と診断された症例を抽出しているため、確定診断の難しい HIT の診断が正確になされていたのか、血小板輸血と血栓塞栓症の時系列(すなわち血小板輸血後に血栓塞栓症が起こったかどうか)が不明であるという重大な limitations が存

在する。さらに、HIT 患者では、重症である(血栓塞栓症の発症リスクが高い)ほど、血小板数が低い傾向にあり、血小板輸血が考慮され易いというバイアスも存在すると考えられる。

その後、免疫学的測定法(IgG/A/M)が実施された 442 症例を解析し、抗体検査実施前 5 日以内に血小板減少もしくはヘパリン投与に関連すると考えられる血栓塞栓症を発症した症例を HIT 患者と定義して解析した結果が報告された⁶⁾。2 日以内の血小板輸血は死亡リスク(HR=2.81, 95%信頼区間 1.54-5.12, P<.001)となったが、新たな血栓症の発症と輸血との関連は認められなかった。

よって、現時点において、特に、機能的測定法を用いて確定診断された HIT 患者に対して血小板輸血が血栓塞栓症のリスク因子となるかどうかについて、明確なエビデンスを得ることができなかった。HIT 症例は血小板数が低下していても出血症状を呈することは少なく、血小板輸血を実施しても血小板数の増加が不十分となる不応状態を示す症例も少なからず存在する。したがって、「出血のリスクが高くない HIT 患者においては、予防的な血小板輸血を行わないことを提案する。一方、HIT の診断が不確かな患者、高い出血のリスクのある HIT 患者、手術などの出血を伴うリスクの高い治療を受ける HIT 患者において血小板輸血が有効である可能性を否定する明確なエビデンスも得られなかった。

厚生労働省策定の最新「血液製剤の使用指針」においても「HIT が強く疑われる、または確定診断された患者において、明らかな出血症状がない場合には、予防的血小板輸血は避けることを推奨する(2C)」とされている。

Practice Point:

血小板輸血が HIT 患者における血栓塞栓症発症につながるという直接的なエビデンスは存在しないために、臨床的に HIT を疑った患者で、血小板減少が著明で、出血傾向があり、出血による重篤な転帰をとる可能性がある場合、また、大量の出血を来す可能性がある外科的な介入が必要な場合には、血小板輸血は考慮される。

引用文献:

- 1) Babcock RB, Dumper CW, Scharfman WB: Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* **295**:237-41, 1976.
- 2) Cimo PL, Moake JL, Weinger RS, Ben-Menachem YB, Khalil KG: Heparin-induced thrombocytopenia: association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. *Am J Hematol* **6**:125-33, 1979.
- 3) Hopkins CK, Goldfinger D: Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature. *Transfusion* **48**:2128-32, 2008.
- 4) Refaai MA, Chuang C, Menegus M, Blumberg N, Francis CW: Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **8**:1419-21, 2010.

- 5) Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA: Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* **125**:1470-6. 10.1182/blood-2014-10-605493, 2015.
- 6) Kuter DJ, Konkle BA, Hamza TH, Uhl L, Assmann SF, Kiss JE, Kaufman RM, Key NS, Sachais BS, Hess JR, Ness P, McCrae KR, Leissinger C, Strauss RG, McFarland JG, Neufeld E, Bussel JB, Ortel TL: Clinical outcomes in a cohort of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* **92**:730-8, 2017.

CQ5-2 抗血小板薬を使用する必要がある患者は？

推奨：

- ・ HIT 患者には抗血小板薬を併用しないことを提案する (2C)。
- ・ 動脈血栓症を併発している、もしくはそのリスクが高い HIT 患者では、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて、抗血小板薬投与が有効である可能性がある。ただし、併用する場合、出血が増加するリスクを十分勘案する必要がある (2D)。

推奨文の具体的な解説：

HIT 症例に対する抗血小板薬の有効性 (ヘパリン以外の抗凝固薬 + 抗血小板薬 vs. ヘパリン以外の抗凝固薬単独を含む) を検討した RCT などの質の高い臨床研究は存在しない。アスピリンやジピリダモールが HIT 症例に有効であったとの報告¹⁻³⁾はあるが、HIT 抗体は FcγRIIA を介した (COX に依存しない) 血小板活性化経路も有するために、必ずしもその反応はアスピリンでブロックされない^{4, 5)}。アスピリンとクロピドグレルの 2 剤併用療法患者で HIT を発症したとの報告もあり、それを支持する⁶⁾。

よって、現時点で、HIT の治療薬として推奨されるヘパリン以外の抗凝固薬をしのぐ効果が抗血小板薬にあるというエビデンスは得られなかった。また、ヘパリン以外の抗凝固薬と併用することの優位性を示す臨床研究も存在しない。この結果に基づき、「HIT 患者には抗血小板薬を併用しないことを提案する (2C)。」とした。

動脈血栓症を併発している、もしくはそのリスクが高い HIT 患者 (例えば、直近の冠動脈ステント留置患者) において、HIT 以外の患者の適応と同様に、抗血小板薬が有効である可能性が示唆されるが、同時に、出血のリスクが高まるというリスクも否定できない。これに関する臨床研究の報告も認められず、HIT 以外の適応で抗血小板薬の投与が必要な患者で、抗血小板薬投与を控えることの妥当性も見いだせなかった。よって、「動脈血栓症を併発している、もしくはそのリスクが高い HIT 患者では、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて、抗血小板薬投与が有効である可能性がある。ただし、併用する場合、出血が増加するリスクを十分勘案する必要がある (2D)。」とした。

Practice Point:

動脈血栓症の既往を持つ HIT 疑い患者や、HIT に関連して動脈血栓症を発症している患者で

の抗血小板薬と HIT 治療としてのヘパリン以外の抗凝固薬の併用は、そのベネフィットと、出血のリスクを、患者の HIT らしさ(HIT 抗体の強さ)や、凝固止血検査結果などを参照して、個々の症例ごとに、総合的に判断せざるを得ない。

引用文献:

- 1) Laster J, Elfrink R, Silver D: Reexposure to heparin of patients with heparin-associated antibodies. *J Vasc Surg* **9**:677-81; discussion 81-2, 1989.
- 2) Gruel Y, Lermusiaux P, Lang M, Darnige L, Rupin A, Delahousse B, Guilmot JL, Leroy J: Usefulness of antiplatelet drugs in the management of heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *Annals of vascular surgery* **5**:552-5. 10.1007/BF02015283, 1991.
- 3) Almeida JJ, Coats R, Liem TK, Silver D: Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Vasc Surg* **27**:309-14; discussion 15-6, 1998.
- 4) 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* **5**:101-9, 1987.
- 5) Kappa JR, Fisher CA, Addonizio VP, Jr: Heparin-induced platelet activation: the role of thromboxane A2 synthesis and the extent of platelet granule release in two patients. *J Vasc Surg* **9**:574-9, 1989.
- 6) Selleng K, Selleng S, Raschke R, Schmidt CO, Rosenblood GS, Greinacher A, Warkentin TE: Immune heparin-induced thrombocytopenia can occur in patients receiving clopidogrel and aspirin. *Am J Hematol* **78**:188-92, 2005.

CQ5-3 どのような患者に免疫グロブリンを使用するか？

推奨:

・ヘパリン非依存性血小板活性化能を示すなどの強い HIT 抗体を持ち、ヘパリン以外の抗凝固薬(アルガトロバンなど)による治療に抵抗性を示す症例や、脳静脈・静脈洞血栓症、出血性脳梗塞など出血を伴う HIT 関連血栓症を合併している、もしくは出血のリスクが生命予後に関わる症例では、静注用人免疫グロブリン製剤(intravenous immunoglobulin: IVIg)の高用量(1 g/kg/day を 2 日間)投与を提案する(2C)。

・機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A*患者で、緊急手術などでヘパリン再投与が必要となった場合にも、高用量 IVIg 投与を検討して良い(2C)。

* 亜急性期 HIT A については表 2 参照

推奨文の具体的な解説:

IVIg の投与が検討されるのは、重症難治性・治療抵抗性の症例や出血を伴うような症例である。

HIT 抗体の血小板活性化能が強い重症例では、HIT 関連 DIC を引き起こして APTT が延長し、HIT 治療として使用するアルガトロバンの用量調整に難渋することがある。APTT の過度の延長を

恐れ、アルガトロバンの投与が過少となることにより HIT が遷延する、もしくは血栓塞栓症発症につながるなど、重篤化することが指摘されている¹⁾。

また、近年注目されているのが、ヘパリンが存在しない状況下でも血小板活性化能を有する“ヘパリン非依存性抗体”である。この抗体の存在下では、ヘパリン投与を中止しても血小板を活性化できるため²⁻⁴⁾、遅延発症型 HIT を発症する、もしくは治療に抵抗し、重度の血小板減少や過凝固状態の遷延、血栓塞栓症発症割合が増加することが指摘されている⁵⁾。また、ヘパリン投与に関係なく発症する自然発生型 HIT 症候群⁶⁾と呼ばれる患者群において、従来治療であるアルガトロバンに抵抗する症例が存在する。これらの症例においては、高用量 IVIg (1 g/kg/day を 2 日間) が有効であることが報告された^{7,8)}。

さらに、HIT の合併症として、脳静脈・静脈洞血栓症、出血性脳梗塞などを発症し、ヘパリン以外の抗凝固薬投与によって出血が増悪して生命予後に関わる可能性がある症例や、重篤な心不全などで、緊急人工心肺使用手術が必要となった症例において、従来推奨されてきた標準的治療法による対応に苦慮する場合には⁹⁾、高用量 IVIg の投与が考慮される。

HIT では、血小板膜上の FcγRIIA を介した血小板活性化機序が関与しており(4. HIT の病態 4-3. 発症機序 参照)、この過程で FcγRIIA の 131RR (the second Ig-like extracellular domain の 131 番目のアミノ酸の dimorphism) を有する HIT 患者では、HH, HR の患者と比較して血栓症の発症リスクが高い(odds ratio: 5.9; 95%信頼区間 1.7-20)ことが報告された¹⁰⁾。その理由として、HIT 抗体は、主に IgG のサブクラス IgG1 であるが、血中にある IgG2 は 131HH に対して結合能が高く(IgG1 は、131RR, 131HH いずれでも結合能は変わらない)、HIT 抗体による FcγRIIA を介した血小板活性化を抑制している可能性があることが指摘された。このメカニズムを根拠にして、従来標準的治療に対し治療抵抗性を示した、心臓手術後に発症した重症 HIT 症例 3 例(HIT 抗体強陽性でヘパリン非依存性活性化能を有する)において、高用量 IVIg (1 g/kg/day を 2 日間:Fc 部分がある intact IgG を投与する必要がある)が著効したと報告された¹¹⁾。この中で、in vivo 実験系で、IVIg は、HH131 の患者において、より HIT 抗体による血小板活性化を抑制したものの、高用量では dimorphism に関係なく、HIT 抗体による血小板活性化(特にヘパリン非依存性活性化)を抑制する傾向にあった¹¹⁾。これらの結果に基づき、一回当たり 400 mg/kg/day の投与ではなく、1 g/kg/day の高用量を提案する(2C)。また、前述したように、Fc 部分がある intact IgG を用いる必要がある¹²⁾。

また、機能的測定法で陽性の亜急性 HIT A 患者で、緊急のヘパリン使用手術が必要となった状況で、術直前の高用量 IVIg 投与により、一時的に HIT 抗体の持つ血小板活性化能を抑制し、術中のみのヘパリン曝露による手術が可能であった症例も報告された⁹⁾。

その後も、同様に高用量 IVIg の有効性を示す論文が 2017 年以降、急速に増加しているが、いずれも症例報告もしくは case-series study であり、RCT など質の高い報告は存在しない。

1968 年から 2019 年 5 月までに HIT 症例に対する IVIg 治療を行った 36 症例に対する systematic review が報告された¹²⁾。その中で、新たに IVIg 治療が、前述した抑制効果の理論的裏付けに基づいて再注目され始めた 2014 年から 2019 年までに報告された 21 症例についての解析が報告されている。16 症例がほぼ良好な臨床経過をたどり、4 例は血小板数の回復が不良であった。そのう

ち1例では、IVIgの再投与で血小板数が回復した。また、1例では血小板数の回復が一過性であり、IVIg初回投与後に内頸静脈カテーテル留置に関連した深部静脈血栓症を発症していた¹³⁾。この中で、1 g/kg/dayを2日間以上投与された症例での血小板数の良好な回復は67%(8/12)に認められたが、それ未満の投与量での良好な血小板数の回復は33%(3/9)に過ぎなかったと報告されており¹²⁾、高用量IVIgの妥当性を示唆する結果となっている。また、IVIg投与の副作用として血栓塞栓症の合併が指摘されているが、前述のsystematic reviewの結果においても、IVIg投与後に血栓塞栓症を発症したのは1症例のみであった¹²⁾。

高用量IVIgは、自然発生型HIT症候群の患者が有するヘパリン非依存性HIT抗体の血小板活性化能をより強く抑制するが、通常HIT患者が有するヘパリン依存性HIT抗体の血小板活性化能を抑制する力は弱いことが指摘されている^{11, 14)}。機能的測定法で陽性が続く患者で、緊急のヘパリン使用手術が必要となった場合、術直前の高用量IVIg投与により、一時的にHIT抗体の持つ血小板活性化能を抑制し、術中のみのヘパリン曝露による手術が可能であった症例の報告もある⁹⁾。しかし、高用量IVIgではヘパリン依存性HIT抗体の血小板活性化能を抑制しきれない可能性もあり、後述のCQ5-4に示す通り、血漿を用いた血漿交換による治療がより効果的である可能性が示唆される。

前述したように、これらのエビデンスは、すべて症例報告もしくはcase-series studyに基づくものであり、RCTなどの前向きな比較試験は存在しない。症例報告もしくはcase-series studyは、治療が成功したという論文は報告するモチベーションがあり、さらに採択されやすいが、失敗したという報告は論文となりにくい。よって、重大なpublication biasが存在することが強く示唆され、低いエビデンスレベルとせざるを得ない。また、HITに対するIVIgについては、薬事承認されておらず、off-label useとなり、医療コストも無視できない。ただ、重篤な生命予後を示す重症例に対する治療としては、妥当なcost-effectivenessを示す可能性は否定できない。よって、推奨レベルは、「提案する(2C)」とし、機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期HIT A患者で、緊急手術などでヘパリン再投与が必要となった場合の投与については、他の選択肢も十分考えられるので、「投与を検討して良い(2C)」とした。

Practice Point:

上記推奨にある機能的測定法によるHIT抗体の保持する血小板活性化能や、より強い活性を示すHIT抗体のヘパリン非依存性血小板活性化能の検出は、HIT治療を行う上で重要となる。特に、高用量IVIgの治療効果の判定には、機能的測定法が重要な位置を占める。これらのHIT抗体のもつ血小板活性化能は、一般的に実施できる免疫学的測定法で判定困難であり、必要な場合には、専門家(日本血栓止血学会 学術標準化委員会 HIT部会など)に相談することが望ましい。

引用文献:

- 1) Linkins LA, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. Semin

- Thromb Hemost **37**:653-63, 2011.
- 2) Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, Curtis BR, McFarland JG, Wang D, Aster RH: Heparin-independent, PF4-dependent binding of HIT antibodies to platelets: implications for HIT pathogenesis. *Blood* **125**:155-61. 10.1182/blood-2014-06-580894, 2015.
 - 3) Cines DB, Yarovoi SV, Zaitsev SV, Lebedeva T, Rauova L, Poncz M, Arepally GM, Khandelwal S, Stepanova V, Rux AH, Cuker A, Guo C, Ocariza LM, Travers RJ, Smith SA, Kim H, Morrissey JH, Conway EM: Polyphosphate/platelet factor 4 complexes can mediate heparin-independent platelet activation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* **1**:62-74. 10.1182/bloodadvances.2016000877, 2016.
 - 4) Nguyen TH, Medvedev N, Delcea M, Greinacher A: Anti-platelet factor 4/polyanion antibodies mediate a new mechanism of autoimmunity. *Nat Commun* **8**:14945. 10.1038/ncomms14945, 2017.
 - 5) Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **15**:2099-2114, 2017.
 - 6) Okata T, Miyata S, Miyashita F, Maeda T, Toyoda K: Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: Atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies. *Platelets* **26**:602-607, 2015.
 - 7) Warkentin TE, Sheppard JA: Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood* **123**:2485-2493, 2014.
 - 8) Irani M, Siegal E, Jella A, Aster R, Padmanabhan A: Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion* **59**:931-4. 10.1111/trf.15105, 2019.
 - 9) Warkentin TE, Climans TH, Morin PA: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* **378**:1845-8. 10.1056/NEJMc1801799, 2018.
 - 10) Rollin J, Pouplard C, Sung HC, Leroux D, Saada A, Gouilleux-Gruart V, Thibault G, Gruel Y: Increased risk of thrombosis in FcγRIIA 131RR patients with HIT due to defective control of platelet activation by plasma IgG2. *Blood* **125**:2397-2404. 10.1182/blood-2014-09-594515, 2015.
 - 11) Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH: IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* **152**:478-485. 10.1016/j.chest.2017.03.050, 2017.
 - 12) Warkentin TE: High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol* **12**:685-98. 10.1080/17474086.2019.1636645, 2019.

- 13) Doucette K, DeStefano CB, Jain NA, Cruz AL, Malkovska V, Fitzpatrick K: Treatment of refractory delayed onset heparin-induced thrombocytopenia after thoracic endovascular aortic repair with intravenous immunoglobulin (IVIG). *Res Pract Thromb Haemost* **1**:134-137. 10.1002/rth2.12009, 2017.
- 14) Arcinas LA, Manji RA, Hrymak C, Dao V, Sheppard JI, Warkentin TE: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia and venous limb gangrene after aortic dissection repair: in vitro and in vivo effects of intravenous immunoglobulin. *Transfusion* **59**:1924-33. 10.1111/trf.15263, 2019.

CQ5-4 血漿交換を必要とする患者は？

推奨：

- ・機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A 患者で、緊急手術などでヘパリン再投与が必要となった症例において、術前もしくは術中の血漿交換で、HIT 抗体を、血小板を活性化させないレベルにまで低下させ、必要時(人工心肺使用時など)のみに限定したヘパリン投与による治療を行うことを提案する(2C)。
- ・血漿交換にはアルブミンではなく血漿を用いて実施することを推奨する(1C)。

推奨文の具体的な解説：

機能的測定法で陽性を示す患者においては、すべてのヘパリン投与を中止する必要があり、ヘパリン再投与は可能な限り避けるべきとされる^{1, 2)}。このことは、機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A 患者において、ヘパリンによる抗凝固管理が重要となる人工心肺使用手術が緊急性をもって必要となり、HIT 抗体が陰性となるまで待機できない場合の重大な臨床的課題となる³⁾。明確なエビデンスはないものの、この場合には、ヘパリン以外の抗凝固薬(アルガトロバンなど)で人工心肺管理をすることが推奨されている^{1, 2)}が、中和薬を持たない抗凝固薬による人工心肺管理は容易ではなく、定まった管理プロトコルも存在しない。加えて術後の止血困難や血栓塞栓症の発症など、患者予後に直接かかわる可能性がある^{4, 5)}。

近年の報告で、心臓外科手術が必要な亜急性期 HIT A 患者に、術前に血漿交換(5%アルブミンを用いた 3L の血漿交換を 4 日間実施)を行うことで、免疫学的測定法で検出される HIT 抗体はそれほど低下せず陽性のままであるが、機能的測定法では血小板を活性化させないレベルにまで低下した。その後ヘパリンを用いて人工心肺管理のもと心臓手術が実施され、HIT 再発や血栓塞栓症の発症を認めず管理できたと報告された⁶⁾。この症例の HIT 抗体の *in vitro* での希釈系列の検討において、血漿交換で血小板活性化能を持つ HIT 抗体が血小板を活性化させないレベルにまで低下しており、機能的測定法が陰性化した希釈濃度では、免疫学的測定による HIT-IgG 抗体は高値のままであった。よって、HIT 抗体に対する血漿交換の効果判定は、機能的測定法で行うべきであると報告されている⁶⁾。

重症 HIT 患者 3 症例の検体を用いて、血漿交換を模倣した *in vitro assay* において、5%アルブミン(もしくは IgG を除去した血漿)を用いて HIT 抗体を含む HIT 患者血漿を希釈するよりも、通常

の血漿(もしくは、5%アルブミン+IVIg)で希釈した方が、より効果的に HIT 抗体の持つ血小板活性化能を抑制することが示された。さらに、免疫学的測定法(ELISA)の値と比較して、機能的測定法の結果がより影響の度合いが強かったと報告され⁷⁾、上記報告³⁾を支持する結果となっていた。

サーチできた範囲内では、1つを除き⁸⁾、いずれも症例報告もしくは case-series study であり、RCT など質の高い報告は存在しない。本邦からの報告⁹⁾を含め、機能的測定法で確定診断された HIT 症例に対し血漿交換により HIT 抗体を陰性化させ、ヘパリンを用いて人工心肺管理を行った症例は7例報告されている^{6, 9-12)}。いずれも、手術は成功し、術中、術後の血栓塞栓症の発症はなかったと報告されている。また、血漿交換を実施する際に用いた抗凝固薬として、記載のあるものは、すべてアルガトロバンが用いられていた⁹⁻¹¹⁾。

機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A 患者において、術前に、まず血漿交換を行い、その後、IVIg を併用した後、ヘパリンによる抗凝固による体外循環を用いて、冠動脈バイパス術(亜急性期)¹³⁾、肺移植(急性期)¹⁴⁾、心肺移植(亜急性期)¹⁵⁾を行った報告もある。いずれも手術は成功し、血栓塞栓症の発症を認めなかったとされるが、IVIg を併用する必要があったかどうかについては明確ではない。

よって、機能的測定法で陽性の急性期もしくは亜急性期 HIT A 患者において、人工心肺使用手術などヘパリン投与が避けられない状況においては、術前もしくは術中の血漿交換で、保持する HIT 抗体を、血小板を活性化させないレベルにまで低下させたのち、必要時(人工心肺使用時など)のみに限定したヘパリン投与による治療を行うことは、有効な治療と考えられる。また、血漿交換の効果判定には、免疫学的測定法ではなく、機能的測定法を用いることがより望ましいと考えられる。

しかしながら、前述したように、これらのエビデンスはすべて症例報告もしくは case-series study に基づくものであり、RCT などの前向きな比較試験は存在しない。症例報告もしくは case-series study は、治療が成功したという論文は報告するモチベーションがあり、さらに採択されやすいが、失敗したという報告は論文となりにくい。よって、重大な publication bias が存在することが強く示唆され、低いエビデンスレベルとせざるを得ない。よって、推奨レベルは、「提案する(2C)」とした。ただ、前述したように、血漿交換には、アルブミンを用いるより血漿を用いることで、より効果的に HIT 抗体を低下させ得る可能性が高いため、エビデンスレベルは低いものの、「血漿交換にはアルブミンではなく血漿(IgG2を含む)を用いて実施することを推奨する(1C)」こととした。

Practice Point:

上記推奨にある機能的測定法による HIT 抗体の保持する血小板活性化能や、より強い活性を示す HIT 抗体のヘパリン非依存性血小板活性化能の検出は、HIT 治療を行う上で重要となる。血漿交換の治療効果の判定には、機能的測定法が重要な位置を占める。これらの HIT 抗体のもつ血小板活性化能は、一般的に実施できる免疫学的測定法で判定困難であり、必要な場合には、専門家(日本血栓止血学会 学術標準化委員会 HIT 部会など)に相談することが望ましい。

引用文献:

- 1) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: 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* **141**:e495S-e530S, 2012.
- 2) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* **2**:3360-92. 10.1182/bloodadvances.2018024489, 2018.
- 3) Warkentin TE, Sheppard JA: Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood* **123**:2485-93, 2014.
- 4) Genzen JR, Fareed J, Hoppensteadt D, Kurup V, Barash P, Coady M, Wu YY: Prolonged elevation of plasma argatroban in a cardiac transplant patient with a suspected history of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *Transfusion* **50**:801-7, 2010.
- 5) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* **34(suppl 1)**:37-47, 2008.
- 6) Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A: Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood* **125**:195-8, 2015.
- 7) Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Aster RH, Padmanabhan A: Normal plasma IgG inhibits HIT antibody-mediated platelet activation: implications for therapeutic plasma exchange. *Blood* **131**:703-6, 2018.
- 8) Robinson JA, Lewis BE: Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* **36**:29-32, 1999.
- 9) Koizumi S, Kohno H, Watanabe M, Iwahana T, Maeda T, Miyata S, Kobayashi Y, Matsumiya G: Left ventricular assist device implantation after plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* **21**:462-5. 10.1007/s10047-018-1055-0, 2018.
- 10) Ramu B, Cogswell RJ, Reding MT, John R, Martin CM: Plasma exchange to remove heparin-induced thrombocytopenia antibodies and the use of heparin during cardiopulmonary bypass in critically ill cardiac patients. *J Heart Lung Transplant* **37**:1038-40. 10.1016/j.healun.2018.04.016, 2018.
- 11) Cho JH, Parilla M, Treml A, Wool GD: Plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal circuits: A challenging case and a survey of the field. *Journal of clinical apheresis* **34**:64-72. 10.1002/jca.21671, 2019.

- 12) Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL: Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *Journal of clinical apheresis* **26**:219-24. 10.1002/jca.20289, 2011.
- 13) Vender JS, Matthew EB, Silverman IM, Konowitz H, Dau PC: Heparin-associated thrombocytopenia: alternative managements. *Anesth Analg* **65**:520-2, 1986.
- 14) Mandernach MW, Nandavaram S, Salame B, Machuca T, Pelaez A: Pre-operative therapeutic plasma Exchange and intravenous immune globulin for the treatment of heparin induced thrombocytopenia in a lung transplant recipient. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* **58**:505-7. 10.1016/j.transci.2019.05.010, 2019.
- 15) Ibrahim IF, Rice L: Intravenous Immunoglobulin for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* **152**:906-7, 2017.

CQ6. ヘパリン以外の抗凝固薬から経口抗凝固薬への切り替え

CQ6-1 ワルファリンか DOAC か？また、開始はいつか？

推奨：

- ・急性期 HIT 患者にワルファリンを投与しないことを推奨する (1C)。
- ・亜急性期 HIT A 以降の患者に DOAC を投与することを推奨する (1C)。

推奨文の具体的な解説：

HIT 患者における、ワルファリンと DOAC の経口投与についての RCT はない。

ワルファリンは血小板数回復前 ($150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満) の投与では血栓形成や壊疽を来すことがあるため推奨されない。血小板数回復前の HIT 患者にワルファリンを投与した報告が 3 件ある。これらの報告では、血小板数の回復前にワルファリンを内服した 21 例の HIT 患者のうち、10 例に血栓症を発症し¹⁾、ワルファリンを投与された DVT のある HIT 患者 66 例のうち、8 例に壊疽を認めている²⁾。また、ワルファリンを投与された HIT 患者のうち、皮膚壊死や下肢壊疽を認めた 6 例の臨床経過について報告されている³⁾。

以上より、急性期 HIT 患者にワルファリンを投与しないことを推奨する (1C)。

血小板数回復後にワルファリンと DOAC を比較した場合、DOAC は血栓形成を抑制し出血のリスクも少なく、ワルファリンに対して非劣性が示される。血小板数回復後の HIT 患者に対して DOAC の投与を行った 11 症例のレビューがあり、血栓事象と大出血の転帰について報告している。この 11 例では血栓症を発症しなかったが、出血に関して 1 例で既存の胃静脈瘤に起因する出血を認めた^{4,5,6)}。HIT を伴わない患者のデータではあるが、VTE 患者における DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) とワルファリンを比較した報告では、DOAC の出血の相対危険度は 0.61 (95%信頼区間 0.45-0.83) であり、ワルファリンより出血の危険性が低く、また、DOAC の新規の血栓形成の相対危険度は 0.90 (95%信頼区間 0.77-1.06) であり、ワルファリンと同等のリスクであることを示している⁷⁾。間接的なエビデンスではあるが、DOAC の投与は、ワルファリンと比べて出血のリスクがより低く、新規の血栓形成のリスクは同等である。また、HIT 患者に対する DOAC の投与では、新たな血栓形成はない。

以上より、亜急性期 HIT A 以降の患者に DOAC を投与することを推奨する (1C)。

HIT 患者において DOAC の種類の差を比較した RCT は存在せず、ほとんどの報告において使用薬はリバーロキサバンとなっている。様々な用量・用法が報告されているが、VTE の治療に準じた投与方法が一般的である。

Practice Point:

- ・DOAC への切り替え方

アルガトロバン投与終了後速やかに DOAC の経口投与を開始する。

血小板数回復後に DOAC へ切り替えることを推奨するが、臨床的に安定していれば血小板の回復を待たずに DOAC に切り替えても良いとする報告も散見される。

投与方法は VTE の治療に準じるが、リバーロキサバンの場合は 15 mg を 1 日 2 回 3 週間投与後に 15 mg を 1 日 1 回投与することを推奨する(海外では、血栓症を伴う急性期 HIT 患者の場合リバーロキサバン 15 mg を 1 日 2 回 3 週間投与後に 20 mg を 1 日 1 回投与、血栓症を伴わない急性期 HIT 患者では血小板数が回復するまで 15 mg を 1 日 2 回投与し、抗凝固薬を継続する場合は 20 mg を 1 日 1 回投与することが推奨されている)。

・ワルファリンへの切り替え方

基礎疾患等で DOAC を投与できない場合は、血小板数が回復したタイミングでワルファリンの投与を開始する。PT-INR が安定するまで、アルガトロバンと併用し、短くても 5 日間以上は併用する。なお、アルガトロバンは PT-INR を延長させるため、アルガトロバンとワルファリンを併用後の PT-INR が 2.5 以上となればアルガトロバンを中止する。4-6 時間ごとに PT-INR を測定し、PT-INR が 2.0 未満となればアルガトロバンを再開する。PT-INR が 2.0 以上となるまで上記を繰り返す。

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* **101**:502-507, 1996.
- 2) Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* **127**:804-812, 1997.
- 3) Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, Murphy S, Baker KR: Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* **164**:66-70, 2004.
- 4) Kunk PR, Brown J, McShane M, Palkimas S, Macik BG: Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombol* **43**:79-85, 2017.
- 5) Warkentin TE, Pai M, Linkins LA: Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* **130**:1104-1113, 2017.
- 6) Tvito A, Bakchoul T, Rowe JM, Greinacher A, Ganzel C: Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol* **90**: 675-678, 2015.
- 7) van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR: Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* **124**:1968-1975, 2014.

CQ6-2 経口抗凝固薬の使用はいつまで継続するのか？

推奨：特定の治療の期間を決めず、臨床経過をみながら 3 か月程度を目安とする (1C)。

推奨文の具体的な解説:

血栓症を伴わない急性期 HIT 患者の場合、血小板数の回復期間に血栓形成のリスクが高いことについては強いエビデンスがある。HIT 患者の血栓発症を追跡したコホート研究では、52%の HIT 患者において、ヘパリン中止後 30 日以内に血栓イベントが発生した。また、ほとんどのイベントは血小板数回復期である最初の 10 日以内に発生していた¹⁾。

治療期間について、異なる治療期間を比較した研究がないため、特定の期間については定めない。経口抗凝固薬の中止は機能的測定法の結果をもとに判断すべきであるが、本邦で機能的測定法を行うことが難しい現状を踏まえると、機能的測定法では 50 日程度で半数が陰性化し、免疫学的測定法でも 85 日程度で半数が陰性化することより²⁾、3 か月程度の治療期間を目安とする。

Practice Point:

経口抗凝固薬の使用は、臨床経過をみながら 3 か月程度を目安とする。ただし、血小板数回復後は血栓症のリスクが低いため、下肢静脈エコー等で血栓症を認めない場合は、3 か月より前に経口抗凝固薬の中止を検討しても良い。

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* **101**:502-507, 1996.
- 2) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **344**:1286-1292, 2001.

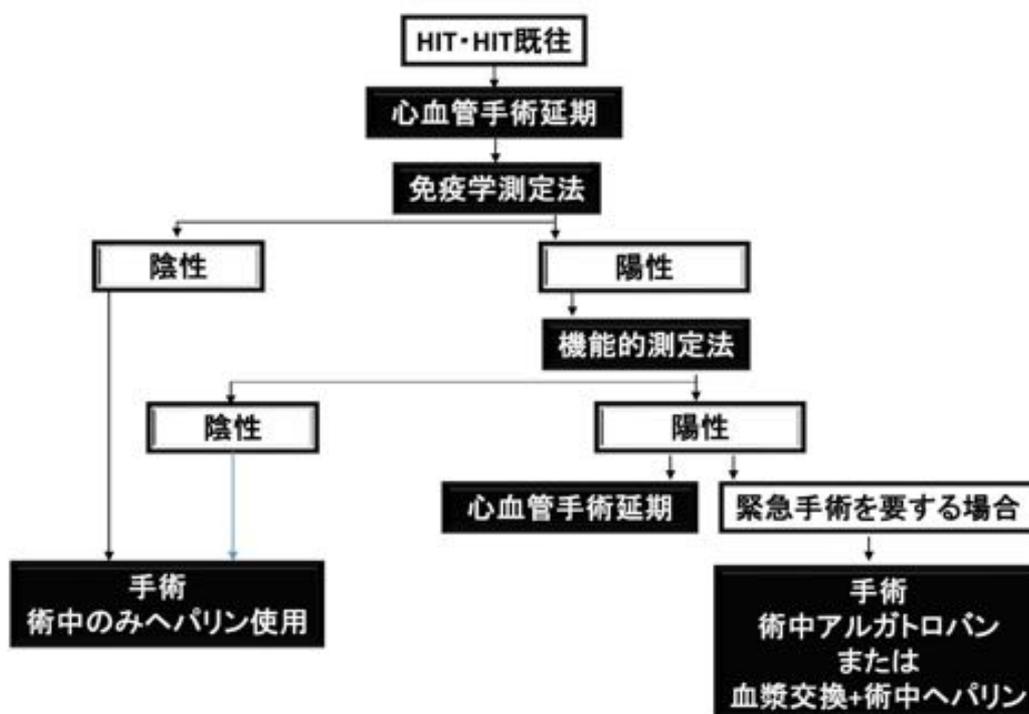
CQ7. 心血管手術・経皮的心血管インターベンション・腎代替療法

CQ7-1 心血管手術における抗凝固薬の選択はどのようにするか？

推奨：

- ・心血管手術における抗凝固薬の選択は、病期に分けて対応することを推奨する（1D）（表2）。
 - ・HIT患者のヘパリンを使用する心血管手術は、亜急性期 HIT B あるいは遠隔期 HIT まで手術を延期することを推奨する（1C）。
 - ・亜急性期 HIT B、遠隔期 HIT の手術では、術中のみヘパリンを使用することを推奨する（1B）。
 - ・手術延期できず急性期 HIT、亜急性期 HIT A に心血管手術を行わざるをえない場合は、
[1] 術前あるいは/かつ術中血漿交換+術中ヘパリン（2C）
[2] 術中アルガトロバン（2D）
のいずれかを考慮することを提案する（図5）。
- [1]に関してはヘパリンの使用は術中に限定し、術前・術後に使用しないことを推奨する（1D）。

図5 心血管手術における抗凝固薬



推奨文の具体的な解説：

ヘパリンは、中和薬が存在し、抗血栓作用が高く、安価で、優れた調節性を有するため人工心肺を用いる心血管手術において最も標準的な抗凝固薬として使用されている。

HIT 抗体存在下でのヘパリン再投与は、血小板減少、血栓塞栓症、皮膚症状や、呼吸困難・頻脈等の全身症状が生じることがあり¹⁾、急速発症型 HIT²⁾のリスクもあり安全ではない。HIT 抗体は、85 日程度で半数は陰性化するので²⁾、HIT 患者における心血管手術は、血小板数が回復し、抗体が陰性になってから行うことが望ましい。

Olinger GN らの報告³⁾をはじめとして、HIT 既往でも抗体陰性後にヘパリンを用いた人工心肺下に安全に手術を行ったという報告は散見される³⁻⁸⁾。抗体陰性後であればヘパリン再投与で HIT が再発しないわけではなく^{4, 8-10)}、ヘパリン再投与時の HIT 再発率は、27 文献 136 例からの観察研究によると 2.1% (95%信頼区間 0.7-6.1%) との報告がある。HIT 再発 3 例中 1 例は HIT 診断後 1 週間以内のヘパリン再投与での再発で、2 例は HIT 診断後 5 年以上経過してからのヘパリン再投与で HIT を再発しており、いずれも HIT 抗体陰性であった¹⁰⁾。

Selleng S らは、免疫学的測定法 (HIT-IgG) が陽性かつ機能的測定法 (HIPA) 陰性の HIT 既往症例に対するヘパリンを用いた体外循環での心移植例において、HIT の再発を認めなかったことを報告している⁶⁾。その後、Warkentin TE らによっても同様の結果が示され⁸⁾、亜急性期 HIT B 以降においては、術中のみのヘパリン使用は可能と考えられる。

現時点では、心血管手術を必要とする HIT 患者を対象とした RCT、メタアナリシス、観察研究 (n > 200) は報告されていないが、小規模な観察研究^{3-6, 8, 9)}から亜急性期 HIT B 以降では、術中のみヘパリン使用を推奨する。

亜急性期 HIT B まで手術延期できない場合は [1] 術前あるいは/かつ術中血漿交換 + 術中ヘパリン¹¹⁻¹⁷⁾、もしくは、[2]ヘパリン以外の抗凝固薬として本邦で使用可能なアルガトロバンの術中¹⁸⁻²⁴⁾使用を提案する。上記の選択に関しては、状況、費用、臨床経験等による各施設の慎重な判断にゆだねる。[1]に関してはヘパリンの使用は術中に限定し、術前・術後に使用しない。

HIT 患者の心血管手術において、選択的抗トロンビン剤である *bivalirudin*²⁵⁻²⁸⁾の使用、Prostacyclin analogue である *iloprost*^{29, 30)}や GP IIb/IIIa 阻害薬である *tirofiban* の併用^{31, 32)}の報告も認めたと、本邦で使用できないため本ガイドラインには採用しなかった。

・アルガトロバン使用方法

アルガトロバンは、我が国では HIT 治療薬として保険承認されている。経皮的冠インターベンション、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止 (血液透析) に対しては保険承認されているが、現時点において人工心肺使用手術の安全性および有効性は確立されていないことに注意が必要である¹⁹⁾。症例報告・小規模な観察研究から、肝機能障害がない場合の HIT 患者の人工心肺下心血管手術におけるアルガトロバン投与例^{18-24, 33)}を、以下に示す。

プライミング量として 0.05 mg/kg^{18, 19)}、初期量として 0.1-0.3 mg/kg^{18-21, 23, 24, 33)}のボース投与後、維持量として 5-65 µg/kg/min^{18-21, 23, 24, 33)}の持続投与を行う。ACT の調節のため、状況に応じた数回の 2.0-3.5 mg^{18, 19, 22-24)} ボース追加投与の報告がある。アルガトロバンを用いた人工心肺下

心血管手術における術中モニターは、ACT を指標とする報告が多い^{19-24, 34}。15-20 分毎の ACT 測定^{18, 21, 34}で厳格なアルガトロバン投与量の管理を行うためには、人工心肺中は、手術室内に 2 台の ACT 測定器を配置する²¹。アルガトロバンは肝代謝であるため、肝機能障害患者では投与量を減じる必要がある³⁶。肝機能障害を伴う HIT 患者に対するアルガトロバンの至適減量についての報告³⁹は認めるが、HIT 患者における人工心肺下の術中アルガトロバン投与法に関しては確立していないため注意を要する。また、ヘパリンコーティングされた機材の使用は回避する。アルガトロバンの問題点としては、調節が困難なことにある^{18-22, 24}。至適 ACT レベルに達するのに時間がかかり、術中 peak ACT が >999 秒に達したとの報告もある^{19, 20, 22}。また、ACT 480 秒以上にも関わらず人工心肺中に血栓形成を認めた報告もある^{20, 21, 24}。合併症なく手術が施行された報告もあるが、アルガトロバン中止後も術後の至適 ACT レベルに戻るのに時間を要し^{18, 19, 21, 24}、あるいは出血^{22, 24}で難渋した報告もある。アルガトロバンでの人工心肺管理について症例報告においてはバイアスもあり、死亡例^{19, 22}の報告より、問題はあつるものの生存、退院した症例が多い。ヘパリンと異なり、アルガトロバンは中和薬が存在しないため、人工心肺中の ACT 値によりアルガトロバンの終了時期もさまざまで²¹、現時点では、HIT におけるアルガトロバンの安全で効果的な投与量、術中の終了時期等の指針を確立できるデータはない。HIT 既往患者におけるアルガトロバンによる人工心肺下心血管手術が安全に施行できるか否かは、施設の状況・経験により、症例ごとの判断を要する。

- ・免疫グロブリン: 詳細は CQ5-3 を参照
- ・血漿交換: 詳細は CQ5-4 を参照

・欧米のガイドラインにおける推奨:

欧米のガイドラインにおいても、HIT 患者の心血管手術は、亜急性期 HIT B まで延期することが推奨されている^{34, 36, 37, 39, 40}。急性期 HIT、亜急性期 HIT A に心血管手術を行わざるをえない場合、ASH ガイドライン³⁹では、*bivalirudin* (代替としてアルガトロバン) の使用、ヘパリンと Prostacyclin analogue (*epoprostenol* or *iloprost*)、*tirofiban* の併用が提案されている。ACCP ガイドライン³⁹、BJH ガイドライン³⁶では、急性期 HIT、亜急性期 HIT A の心血管手術に対し、*bivalirudin* が推奨されている。慢性期 HIT・亜急性期 HIT B に心血管手術を行う場合は、ASH ガイドライン³⁶・ACCP ガイドライン³⁴・BJH ガイドライン³⁶・GIHP のガイドライン³⁷ともに術中のみのヘパリン使用が推奨されている。

Practice Point:

- ・HIT 患者の心血管手術は、亜急性期 HIT B 以降まで手術を延期する。
- ・人工心肺使用手術におけるアルガトロバンの安全性および有効性は確立されていない。
- ・人工心肺中のアルガトロバン投与例

プライミング: 0.05 mg/kg

初期量: 0.1 mg/kg

維持量: 5-15 µg/kg/min

モニタリング: ACT 15 分毎

目標 ACT: >480 sec

追加投与: 2 mg

(※ACT 測定機器は 2 台以上準備)

引用文献:

- 1) Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG: Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* **127**:1857-61, 2005.
- 2) Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **344**:1286-92, 2001.
- 3) Olinger GN, Hussey CV, Olive JA, Malik MI: Cardiopulmonary bypass for patients with previously documented heparin-induced platelet aggregation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **87**:673-7, 1984.
- 4) Cadroy Y, Amiral J, Raynaud H, Brunel P, Mazaleyrat A, Sauer M, Sié P: Evolution of antibodies anti-PF4/heparin in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia reexposed to heparin. *Thromb Haemost* **72**:783-4, 1994.
- 5) Pötzsch B, Klövekorn WP, Madlener K: Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **343**:515, 2000.
- 6) Selleng S, Haneya A, Hirt S, Selleng K, Schmid C, Greinacher A: Management of anticoagulation in patients with subacute heparin-induced thrombocytopenia scheduled for heart transplantation. *Blood* **112**:4024-7, 2008.
- 7) Zucker MJ, Sabnani I, Baran DA, Balasubramanian S, Camacho M: Cardiac transplantation and/or mechanical circulatory support device placement using heparin anti-coagulation in the presence of acute heparin-induced thrombocytopenia. *J Heart Lung Transplant* **29**:53-60, 2010.
- 8) Warkentin TE, Sheppard JA: Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood* **123**:2485-93, 2014.
- 9) Gruel Y, Lang M, Darnige L, Pacouret G, Dreyfus X, Leroy J, Charbonnier B: Fatal effect of re-exposure to heparin after previous heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *Lancet* **336**:1077-8, 1990.

- 10) Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR: Heparin Reexposure in Patients With a History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* **21**:626-31, 2015.
- 11) Vender JS, Matthew EB, Silverman IM, Konowitz H, Dau PC: Heparin-associated thrombocytopenia: alternative managements. *Anesth Analg* **65**:520-2, 1986.
- 12) Thorp D, Canty A, Whiting J, Dart G, Lloyd JV, Duncan E, Gallus A: Plasma exchange and heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Clin Biol Res* **337**:521-2, 1990.
- 13) Kajitani M, Aguinaga M, Johnson CE, Scott MA, Antakli T: Use of plasma exchange and heparin during cardiopulmonary bypass for a patient with heparin induced thrombocytopenia: a case report. *J Card Surg* **16**:313-8, 2001.
- 14) Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G: Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* **110**:30-5, 2010.
- 15) Voeller RK, Melby SJ, Grizzell BE, Moazami N: Novel use of plasmapheresis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia requiring urgent insertion of a left ventricular assist device under cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **140**:e56-8, 2010.
- 16) Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL: Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher* **26**:219-24, 2011.
- 17) Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A: Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood* **125**:195-8, 2015.
- 18) Edwards JT, Hamby JK, Worrall NK: Successful use of Argatroban as a heparin substitute during cardiopulmonary bypass: heparin-induced thrombocytopenia in a high-risk cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg* **75**:1622-4, 2003.
- 19) Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, Nakatani T, Kobayashi J, Tsuji T, Minematsu K, Tomoike H: Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. *Semin Thromb Hemost* **34**:37-47, 2008.
- 20) Follis F, Filippone G, Montalbano G, Floriano M, Lobianco E, D'Ancona G, Follis M: Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **10**:592-596, 2010.
- 21) Agarwal S, Ullom B, Al-Baghdadi Y, Okumura M: Challenges encountered with argatroban anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* **28**:106-10, 2012.
- 22) Tanigawa Y, Yamada T, Matsumoto K, Nakagawachi A, Torikai A, Sakaguchi Y: Non-recovery of ACT in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II during mitral valve replacement using argatroban anticoagulation. *J Anesth* **27**:951-955, 2013.

- 23) Furukawa H, Konishi T, Fukata M, Okada H, Sakagami N, Kurosaki K: Open heart surgery using cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Kyobu Geka* **66**:383-386, 2013.
- 24) Yoshioka Y, Suzuki R, Miyamoto T, Uekihara K, Sakaguchi T, Matsukawa M, Hirayama R, Nakajima M: A surgery Case of Heparin-Induced Thrombocytopenia as a complication of Ventricular Septal perforation after Acute Myocardial Infarction. *Jpn J Cardiovasc Surg* **46**:305-310, 2017.
- 25) Clayton SB, Acsell JR, Crumbley AJ 3rd, Uber WE: Cardiopulmonary bypass with bivalirudin in type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* **78**:2167-2169, 2004.
- 26) Huebler M, Koster A, Buz S, Boettcher W, Hetzer R, Kuppe H, Dyke CM: Cardiopulmonary bypass for complex cardiac surgery using bivalirudin anticoagulation in a patient with heparin antibodies. *J Card Surg* **21**:286-8, 2006.
- 27) Dyke CM, Aldea G, Koster A, Smedira N, Avery E, Aronson S, Spiess BD, Lincoff AM: Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* **84**:836-839, 2007.
- 28) Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, Hetzer R, Avery E, Spiess B, Lincoff AM: Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* **83**:572-577, 2007.
- 29) Kappa JR, Fisher CA, Todd B, Stenach N, Bell P, Campbell F, Ellison N, Addonizio VP: Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* **49**:714-22; discussion 723, 1990.
- 30) Palatianos G, Michalis A, Alivizatos P, Lacoumenda S, Geroulanos S, Karabinis A, Iliopoulou E, Soufla G, Kanthou C, Khoury M, Sfyraakis P, Stavridis G, Astras G, Vassili M, Antzaka C, Marathias K, Kriaras I, Tasouli A, Papadopoulos K, Katafygioti M, Matoula N, Angelidis A, Melissari E: Perioperative use of iloprost in cardiac surgery patients diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia-reactive antibodies or with true HIT (HIT-reactive antibodies plus thrombocytopenia): An 11-year experience. *Am J Hematol* **90**:608-617, 2015.
- 31) Koster A, Meyer O, Fischer T, Kukucka M, Krabatsch T, Bauer M, Kuppe H, Hetzer R. One-year experience with the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban and heparin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Thorac Cardiovasc Surg* **122**:1254-5, 2001.

- 32) Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzlufft F, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass in Patients with Heparin-induced Thrombocytopenia Type II and Renal Impairment Using Heparin and the Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Antagonist Tirofiban. *Anesthesiology* **94**:245-51, 2001.
- 33) Martin ME, Kloecker GH, Laber DA: Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *Eur J Haematol.* 78:161-166, 2007.
- 34) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M: 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* **141**(2 Suppl):e495S-e530S, 2012.
- 35) Adriano Alatri, Anna-Elina Armstrong, Andreas Greinacher, Andreas Koster, Sibylle A Kozek-Langenecker, Marcus D Lancé, Andreas Link, Jørn D Nielsen, Per M Sandset, Alexander J Spanjersberg, Michael Spannagl: Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res* **129**(4):426-33, 2012.
- 36) Watson H, Davidson S, Keeling D: Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* **159**:528-540, 2012.
- 37) Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, Blais N, Le Gal G, Vincentelli A, Lasne D, Lecompte T, Albaladejo P, Godier A; Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP: Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* **39**(2):291-310, 2020.
- 38) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* **2**:3360-3392, 2018.
- 39) Joseph J, Rabbolini D, Enjeti AK, Favaloro E, Kopp MC, McRae S, Pasalic L, Tan CW, Ward CM, Chong BH: Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: a consensus statement from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand HIT Writing Group. *Med J Aust* 210(11):509-516, 2019.

CQ7-2 経皮的心血管インターベンション時の抗凝固薬はどのようにするか？

推奨：経皮的心血管インターベンションを必要とする HIT 患者において、アルガトロバンを用いることを推奨する（1C）。

推奨文の具体的な解説:

PCI 際には血栓性合併症予防のため、通常未分画ヘパリンが併用される。PCI を必要とする HIT 患者において、手技中の抗凝固薬を評価した RCT やメタアナリシス、大規模な観察研究はなく、今回採用した論文は小規模な観察研究のみである。アルガトロバン使用に関するものとしては、対照群のない 2 つの小規模な観察研究がある^{1,2)}。それぞれ HIT 及び HIT 疑いの 91 人、50 人の PCI を必要とする患者にアルガトロバンを投与し、97.8-98.0%で抗凝固は適切に行われ、major bleeding は 1.1-2.0%と低率であったと報告されている^{1,2)}。bivalirudin は日本では承認されていないが、米国では PCI 時の抗凝固薬として承認されており、PCI を必要とする非 HIT 患者を対象とした大規模な RCT 及びメタアナリシスで、未分画ヘパリンと比較して同等の有効性、及び出血リスクは同等もしくは低いと報告されている^{3,4)}。HIT 患者における報告では、PCI を必要とする 52 人に bivalirudin を使用し、手技成功率は 98%、major bleeding は 1.9%であった⁵⁾。米国では PCI 時の bivalirudin が、標準的に使用されていることもあり bivalirudin の推奨度が高いが、日本での承認状況や HIT 患者に対するエビデンスを鑑み、PCI を必要とする HIT 患者において、アルガトロバンの使用を推奨した。

HIT 病期と PCI 時の抗凝固薬についての言及できる報告は極めて少ない。PCI を必要とする患者は、PCI に引き続き CABG などの心血管手術が行われる可能性がある。その際にヘパリン使用を考慮する必要があり、HIT 患者におけるヘパリン再投与期間はできるだけ短い方がよいと考えられる(CQ7-1 参照)。このため、HIT 病期に関わらず、PCI 時の抗凝固薬はアルガトロバンが望ましいと考えられる。

・欧米のガイドラインにおける推奨:

ASH のガイドラインでは、経皮的心血管インターベンションを必要とする急性期 HIT、亜急性期 HIT A の HIT 患者において bivalirudin、またその代替としてアルガトロバンの使用が提案されている。亜急性期 HIT B、遠隔期 HIT の患者においても bivalirudin、その代替としてアルガトロバンやヘパリンの使用が提案されている。

Practice Point:

我が国では海外での承認用量よりも少量で PCI が施行可能であったという報告があり⁶⁾、アルガトロバンの添付文書上は 0.1 mg/kg を 3-5 分かけて静脈内投与し、その後 6 µg/kg/min を目安に静脈内持続投与する(海外用量の 1/3 程度)。肝機能障害や重篤な心不全を合併した患者では、更に少量で十分な抗凝固が得られる可能性がある。

引用文献:

- 1) Lewis BE, Matthai WH Jr, Cohen M, Moses JW, Hursting MJ, Leya F; ARG-216/310/311: Study Investigators. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv* 57:177-84,

2002.

- 2) Matthai WH Jr: Use of argatroban during percutaneous coronary interventions in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* **25**(Suppl 1):57-60, 1999.
- 3) Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hårdhammar P, Sjögren I, Stewart J, Grimfjärd P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikström H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Tödt T, Ioanes D, Råmunddal T, Kellerth T, Zagozdzon L, Götberg M, Andersson J, Angerås O, Östlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Scherstén F, Eriksson P, Koul S, James S.: Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* **377**:1132-1142, 2017
- 4) Lee MS, Liao H, Yang T, Dhoot J, Tobis J, Fonarow G, Mahmud E: Comparison of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing an invasive strategy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **152**:369-374, 2011.
- 5) Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, Shalev Y, Ver Lee P, Traverse JH, Rodriguez AR, Ohman EM, Harrington RA, Califf RM; ATBAT Investigators: The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* **15**:611-616, 2003.
- 6) Suzuki S, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Shimamo C, Koide M, Sakamoto S: Antithrombotic treatment (argatroban vs. heparin) in coronary angioplasty in angina pectoris: effects on inflammatory, hemostatic, and endothelium-derived parameters. *Thromb Res* **98**:269-79, 2000.

CQ7-3. 腎代替療法時の抗凝固薬はどのようにするか？

推奨：

- ・腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする急性期 HIT、亜急性期 HIT A の患者において、アルガトロバンの使用を推奨する（1C）。
- ・腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする亜急性期 HIT B、遠隔期 HIT の患者において、アルガトロバンの代替としてナファモスタットの使用を提案する（2D）。
- ・永続的な腎代替療法で回路内の抗凝固を必要とする HIT 患者において、免疫学的測定法で HIT 抗体陰性が確認されたのち、十分なモニタリング下でヘパリン再投与の検討を提案する（2D）。

推奨文の具体的な解説：

腎代替療法時の回路内の凝固予防目的に広くヘパリン類が投与される。ヘパリン類などの抗凝

固薬を使用せずとも血液(濾過)透析などの腎代替療法は可能であるが、HIT 発症時の凝固能亢進を考慮すると、何らかの抗凝固薬を使用するのが望ましい。腎代替療法における抗凝固薬に関しての報告では、RCT やメタアナリシス、大規模な観察研究はなく、今回採用した論文は、症例報告、症例集積研究、小規模な観察研究のみである。アルガトロバン使用に関するものとしては対照群のない2つの小規模な観察研究がある^{1,2)}。それぞれ主に急性期 HIT 47 人、30 人の腎代替療法を必要とする患者にアルガトロバンを投与したところ、新たな血栓は 4-6%、major bleeding は 0-6%と低率でありアルガトロバン投与は有用であった。本邦からの報告でも 17 人の腎代替療法を必要とする急性期 HIT 患者にアルガトロバンを投与し管理しえた報告があり³⁾、その他多数の症例集積研究が報告されている⁴⁻⁶⁾。ダナパロイドやフォンダパリヌクスについての報告もあるが、少数例での検討に限られる^{7,8)}。アルガトロバンの代謝に腎機能の関与が少ないことや⁹⁾、これまでの報告の蓄積から急性期 HIT 患者において、アルガトロバンの使用を提案した。

急性期以降の腎代替療法を必要とする HIT 患者における抗凝固薬についての報告は極めて少ない^{1,2,8)}。急性期以降も血栓症のリスクは残るものの、アルガトロバンの継続的な使用が出血リスクやコストの増大に影響する可能性がある。日本で汎用されるナファモスタットは急性期 HIT への使用経験が報告されているものの^{3,10)}、急性期 HIT の病勢を抑えうるのかの評価は十分でない。しかしながら非 HIT 患者において、ナファモスタットは抗凝固薬非使用群と比較し出血リスクを増大させず回路内凝固を予防すると報告されており^{11,12)}、出血リスクの高い HIT 患者や急性期以降の HIT 患者における腎代替療法時の抗凝固薬として考慮されてもよい。腎代替療法におけるヘパリン再投与を遠隔期に行ったところ、HIT 再発を認めなかったという報告があるが^{8,13-16)}、成功例のみが報告されやすい **publication bias** の可能性があり慎重な判断が必要である。ヘパリン再投与に成功すれば、ヘパリン以外の抗凝固薬準備の時間や、コストの削減、またアルガトロバンよりも出血リスクが軽減される可能性がある。ヘパリン再投与を試みる際には、免疫学的測定法で HIT 抗体陰性確認後、十分な患者説明と血小板数測定などのモニタリングを併用した上での施行が望ましい。

・欧米のガイドラインにおける推奨:

米国血液学会のガイドラインでは、腎代替療法時の回路内抗凝固を必要とする急性期 HIT 患者において、アルガトロバン、ダナパロイド、*bivalirudin* の使用が提案されている。亜急性期 HIT A、遠隔期 HIT 患者においてはクエン酸での抗凝固療法が提案されている。

Practice Point:

血液(濾過)透析などの腎代替療法時には回路内凝固が HIT 発症を疑う所見になることがあるが、この所見を 4Ts スコアの血栓ととるか(また何点ととるか)については一定の見解がない。ひとたび HIT を臨床的に強く疑えば、ヘパリン類を中止し、全身の過凝固状態抑制のため腎代替療法を行っていない時間帯でもヘパリン以外の抗凝固薬を投与するのが望ましいと考えられる。

引用文献:

- 1) Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT: Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* **39**:1601-1605, 2005.
- 2) Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Bohm M, Rensing H: Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* **37**:105-110, 2009.
- 3) Matsuo T, Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* **14**:459-464, 2008.
- 4) Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, Albert M, Grégoire G. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy* **24**:409-414, 2004.
- 5) Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik L, Trevino S, Murray PT: Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* **39**:231-236, 2005.
- 6) Koster A, Hentschel T, Groman T, Kuppe H, Hetzer R, Harder S, Fischer KG: Argatroban anticoagulation for renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133**:1376-1377, 2007.
- 7) Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, Albert M, Grégoire G: Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy* **24**:409-414, 2004.
- 8) Mahieu E, Claes K, Jacquemin M, Evenepoel P, Op De Beek K, Bogaert AM, Kuypers D, Verhamme P, Meijers B: Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artif Organs* **37**:482-487, 2013.
- 9) Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* **20**:318-329, 2000.
- 10) Matsuo T, Matsuo M, Ouga-Maruyama S: Can nafamostat mesilate be used for temporary management of hemodialysis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT)? *Thromb Haemost* **86**:1115-1116, 2001.
- 11) Choi JY, Kang YJ, Jang HM, Jung HY, Cho JH, Park SH, Kim YL, Kim CD: Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant During Continuous Renal Replacement Therapy in Patients With High Bleeding Risk: A Randomized Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)* **94**:e2392, 2015.
- 12) Lee YK, Lee HW, Choi KH, Kim BS: Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency

- during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study. *PLoS One* **9**:e108737, 2014.
- 13) Matsuo T, Kusano H, Wanaka K, Ishihara M, Oyama A: Heparin-induced thrombocytopenia in a uremic patient requiring hemodialysis: an alternative treatment and reexposure to heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* **13**:182-187, 2007.
 - 14) Matsuo T, Matuo M, Wanaka K, Sakai R. Heparin re-exposure after heparin-induced thrombocytopenia in a chronic hemodialysis patient. *Clin Lab Haematol* **25**: 333-334, 2003.
 - 15) Wanaka K, Matsuo T, Matsuo M, Kaneko C, Miyashita K, Asada R, Matsushima H, Nakajima Y: Re-exposure to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* **8**:616-618, 2010.
 - 16) Hartman V, Malbrain M, Daelemans R, Meersman P, Zachee P: Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin Pract* **104**:c143-148, 2006.