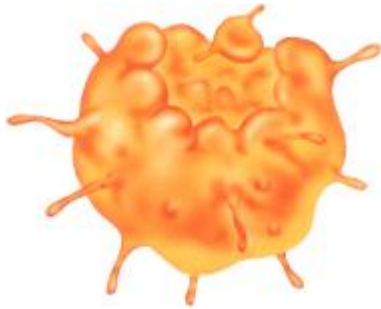


血栓傾向を呈する血液疾患

ヘパリン起因性血小板減少症

抗リン脂質抗体症候群



第12回

血液学を学ぼう！

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

ヘパリン (HEPARIN)

- **抗凝固薬**の一つであり、**血栓塞栓症**や**播種性血管内凝固 (DIC)** の治療、**人工透析**、体外循環での凝固防止などに用いられる。

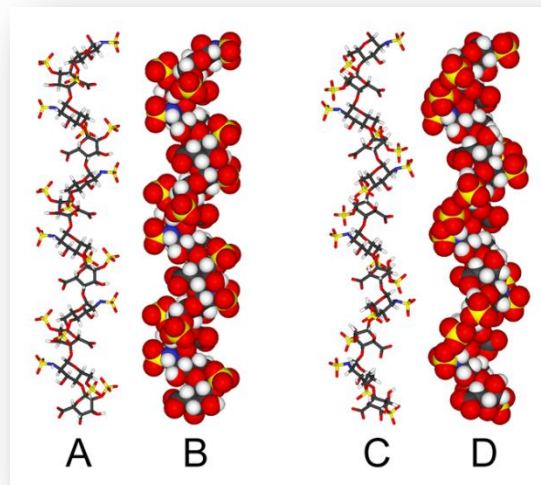
- 肝細胞から発見されたため “heparin” と名付けられた。

(**hepato-** は「肝の」という意味)。

- 生体内において肝臓で生成されるが、小腸、筋肉、肺、脾や肥満細胞など体内で幅広く存在する。

- 化学的にはヘパラン硫酸の一種である。

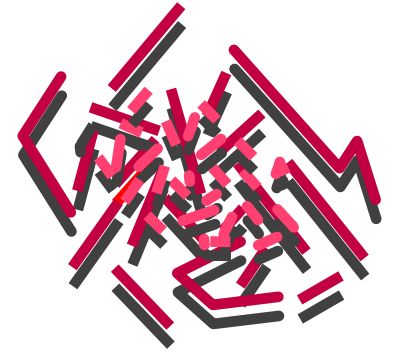
(より修飾の進んだ特殊なヘパラン硫酸がヘパリン)



ヘパリンの分子模型

ヘパリン

MW 3000～10,000



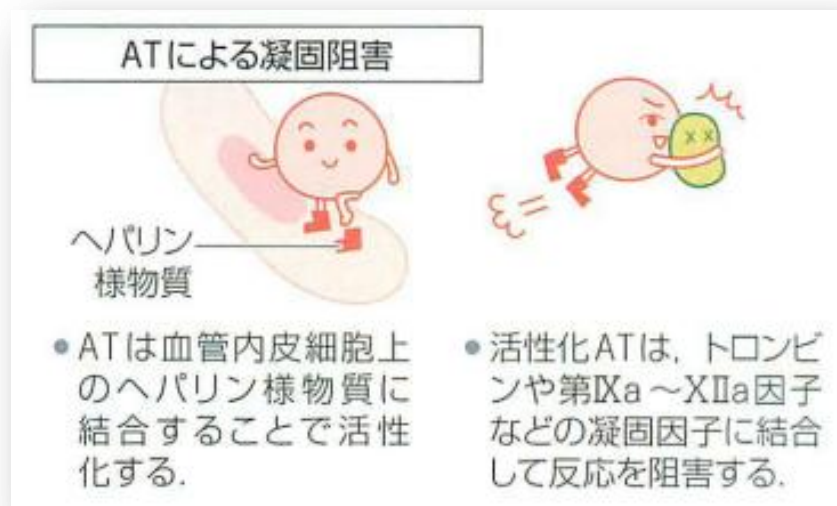
添付文書による効能・効果

- ① 汎発性血管内血液凝固症候群の治療
- ② 血液透析・人工心肺、その他の体外循環装置使用時の血液凝固の防止
- ③ 血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止
- ④ 輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止
- ⑤ 血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、四肢動脈血栓塞栓症、手術中・術後の血栓塞栓症 等）の治療及び予防

ヘパリンの作用

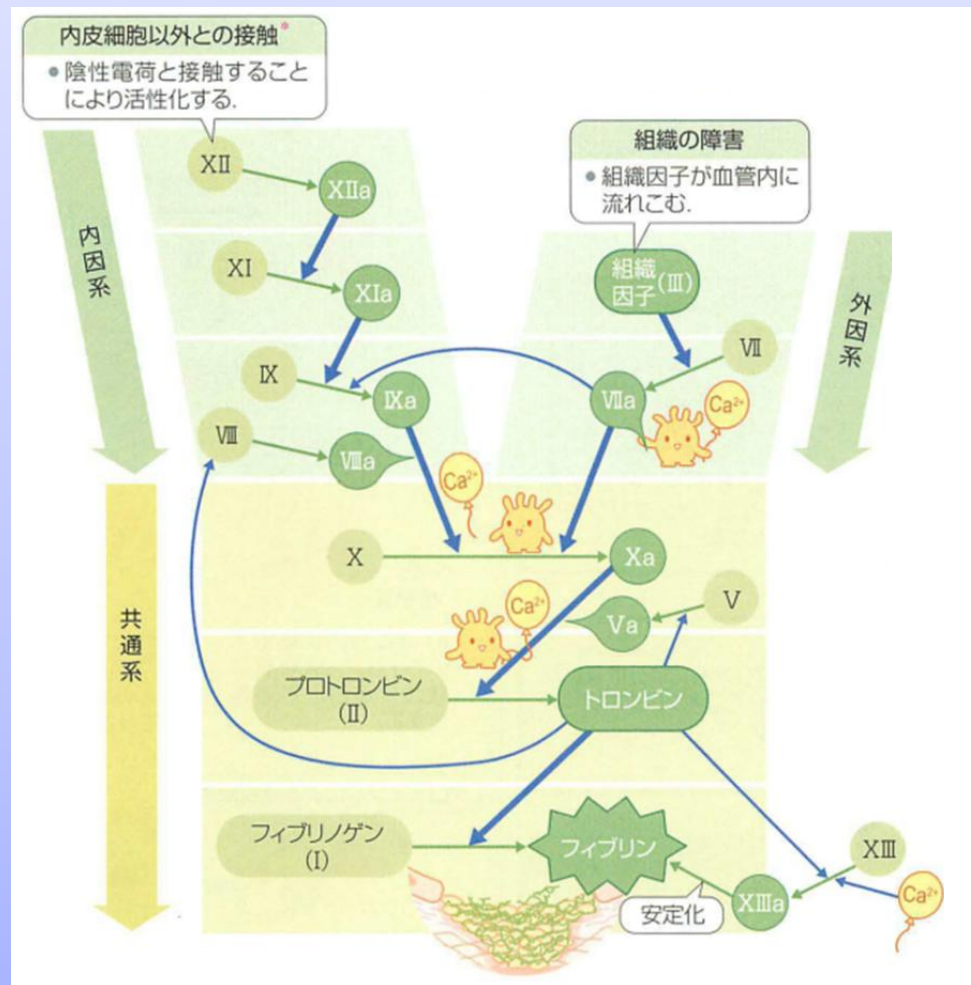
抗凝固活性

ヘパリンはアンチトロンビン（AT）と結合してATを活性化し、ATが**トロンビン**や**第Xa因子**などによる凝固反応を阻害する。



アンチトロンピンは凝固阻害因子

凝固のカスケード

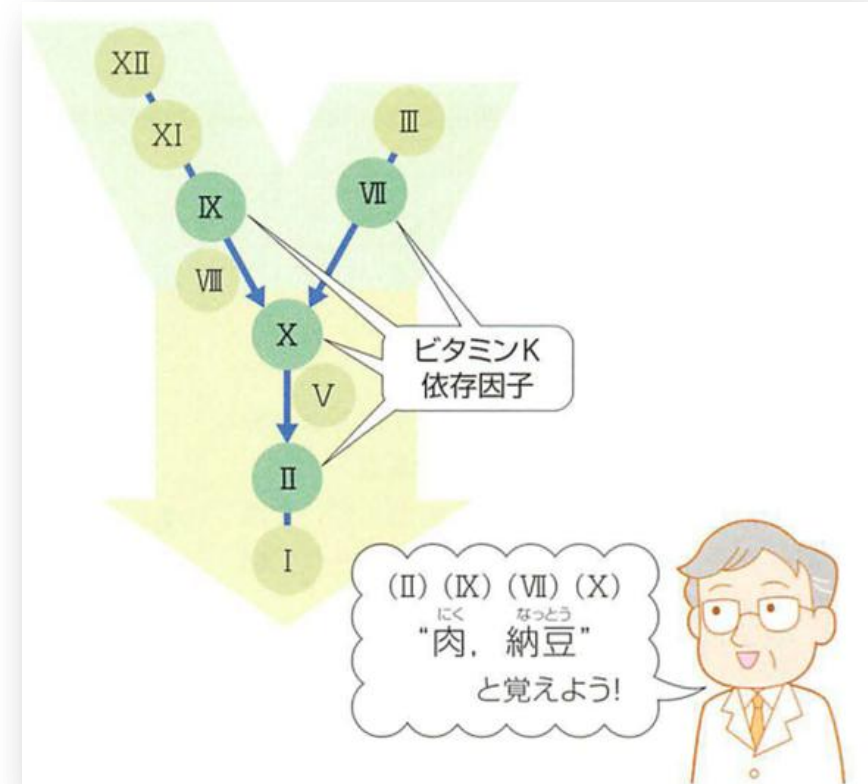


ワルファリン

別のタイプの抗凝固剤

- ◆ 第Ⅲ因子（組織因子）と第Ⅷ因子以外の凝固因子は肝臓で作られる。
- ◆ 肝臓で、第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子を産生するには、**ビタミンK**が必要である。
- ◆ ビタミンKが欠乏するとこれらの因子の産生が欠乏し、凝固時間が延長する。

ビタミンK依存因子

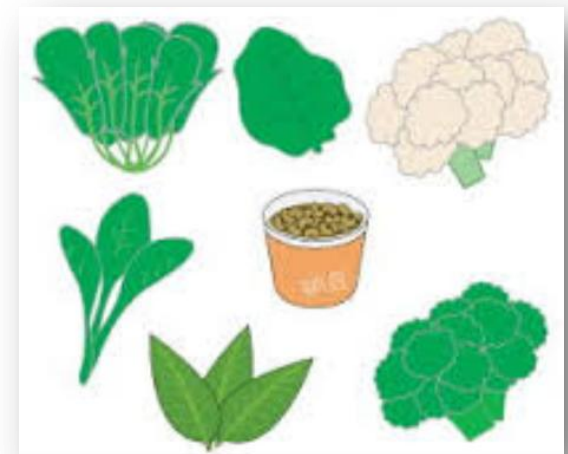


- ◆ **ワルファリン**はビタミンK拮抗薬である。
- ◆ **ワルファリン**を内服すると、これらの凝固因子の産生が低下し、凝固時間が延長する。

ビタミンK

- ビタミンK は、脂溶性ビタミンの一種で、ビタミンK依存性タンパク質の活性化に必須のビタミンである。
- 「K」はドイツ語で凝固を意味する Koagulations に由来する。
- 構造の違いからビタミンK1とビタミンK2が存在する。
- ビタミンK1は、主に植物に含まれ、葉菜類、植物油、豆類、海藻類、魚介類などに含まれる。
- ビタミンK2は、微生物が作り出すビタミンであり、腸内細菌によっても作り出される。また、チーズや納豆などに多く含まれる。

ビタミンKを多く含む食品



ビタミンKの発見者

カール・ピーター・ヘンリク・ダム (1895年-1976年)

デンマークの生化学者で生理学者。

1929年にコペンハーゲン大学準教授に就任した。

渡米して1942年から1945年までロックフェラー医学研究所で研究して、1946年からデンマーク工科大学の生化学科教授を務めた。



1934年にビタミンKを発見し、人体におけるその働きを解明した。

エドワード・アダルバート・ドイジーとともに1943年度のノーベル生理学・医学賞を受賞した。

彼は、ニワトリにコレステロールを全く含まない食事を与える実験を行ってビタミンKの機能を解明した。

ニワトリは数週間経つと出血が制御できなくなった。

ダムは血液を凝固させるのに必要な成分を単離し、凝固ビタミンと呼んだ。

ビタミンK欠乏症

- 新生児やセフェム系抗菌薬投与中、胆道閉塞などではビタミンK欠乏症が起こりやすく、出血傾向をきたすことがある。
- ビタミンK欠乏時には**PIVKA**という凝固因子の前駆物質が蓄積する。

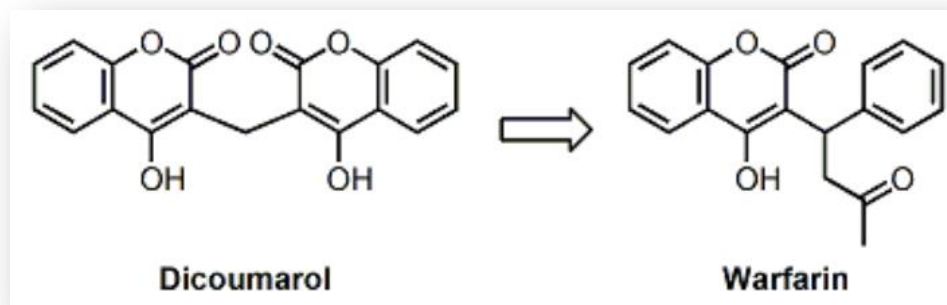
PIVKA : protein induced by vitamine K absence or antagonist

- 特にプロトロンビン（第II因子）前駆体である**PIVKA-II**は肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられる。

- ・ PIVKA-IIは、肝細胞がんでは50%以上の陽性率を示すが、肝硬変での陽性率は10%以下で、肝がんと肝硬変との鑑別にも有用である。
- ・ PIVKA-IIは、もう1つの腫瘍マーカーである**AFP**との関連性がなく、AFPが陰性の肝細胞がんでも陽性を示すので、AFPとPIVKA-IIを組み合わせる検査を行うことにより、肝細胞がんの診断がより正確になる。

ワルファリンの誕生秘話と名前の由来

- 1920年、牛などの家畜が関節や筋肉内に出血を起こして突然死する事件が起こった。調べるとスィートクローバーを食べた牛に起きていることがわかり、この原因不明の病気は**出血性スィートクローバー病**と呼ばれた。
- 1933年、ウィスコンシン大学のリンク博士はこの病気で死んだ牛の血液に興味をもち、5年の歳月をかけて、腐ったスィートクローバーから数mgの**ジクマロール**を単離した。これをウサギに投与すると血液が固まらなくなることを確認し、ついに病気の原因が明らかになった。
- 1948年、リンク博士はジクマロールを基にして、より強力な作用を持つ化合物を創製した。こうして生まれたのが**ワルファリン**。
この新しいクマリン骨格をもつ化合物は、リンク博士が研究を続けた機関である Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) とクマリン (coumarin) の語尾を合わせて Warfarin (ワルファリン) と名づけられた。



抗凝固療法

血栓形成を制御する

薬剤名	ヘパリン	ワルファリン
作用・性質	アンチトロンビンがヘパリンによって活性化され、凝固因子不活性化作用を著しく促進させる	ビタミンK拮抗化作用により、肝でのビタミンK依存性凝固因子(II、VII、IX、X)の合成を阻害する
投与法	静注・皮下注	経口
作用時間	早い	遅い(4~5日)
持続時間	数時間	数日

抗凝固療法

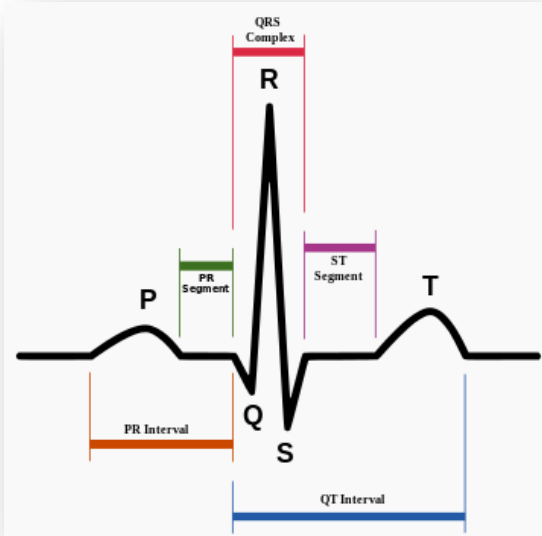
血栓形成を制御する

薬剤名	ヘパリン	ワルファリン
適応	・ 血栓塞栓症 ・ DIC ・ 体外循環装置使用時	・ 血栓塞栓症 ・ 人工弁置換後 ・ 心房細動
副作用	・ 出血傾向 ・ ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)	・ 出血傾向 ・ 嘔吐・下痢 ・ 催奇形性
作用の指標	APTT	PT-INR
その他の特徴	ヘパリン作用を速やかに失速させたい場合は、拮抗薬の硫酸プロタミンを静注する	納豆やクロレハはビタミンKを多く含み、ワルファリンに拮抗するため摂取を控える

心房細動 (atrial fibrillation, af)

心房が細かく動く事。不整脈の一種。

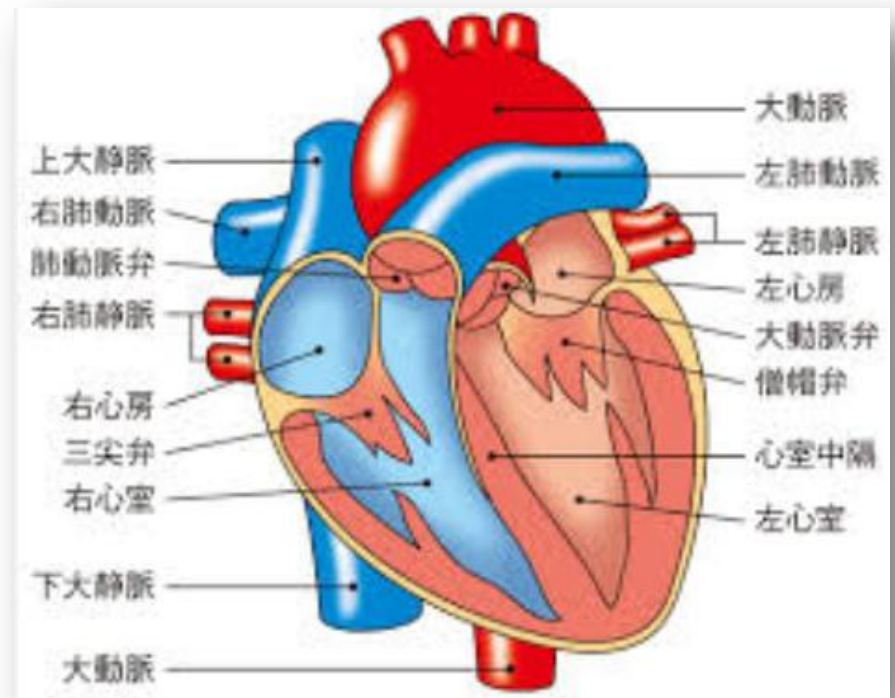
心房細動ではP波が消失する



上がaf、

下が正常

心室から送り出される血液の体積が減って
心臓の効率が低下するだけでなく、心房の
中の血液がよどみ、**血栓ができやすくなる**。
心房細動は、めまいや動悸、疲れやすさだ
けでなく、**脳梗塞（特に脳塞栓症）と心筋
梗塞の原因**となりがちである。



抗凝固療法

血栓形成を制御する

薬剤名	ヘパリン	ワルファリン
適応	・ 血栓塞栓症 ・ DIC ・ 体外循環装置使用時	・ 血栓塞栓症 ・ 人工弁置換後 ・ 心房細動
副作用	・ 出血傾向 ・ ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)	・ 出血傾向 ・ 嘔吐・下痢 ・ 催奇形性
作用の指標	APTT	PT-INR
その他の特徴	ヘパリン作用を速やかに失速させたい場合は、拮抗薬の硫酸プロタミンを静注する	納豆やクロレハはビタミンKを多く含み、ワルファリンに拮抗するため摂取を控える

APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)

APTT

- 血漿にカオリンなどを加え接触相に関わる第XI, XII因子を活性化させる.
- さらに部分トロンボプラスチン(リン脂質)と Ca^{2+} を加えてフィブリン析出までの時間を測定する.

→ 内因系の検査

内因系

基準値
30~40秒

PT (プロトロンビン時間)

PT

- 血漿に組織トロンボプラスチン(組織因子・リン脂質複合体)と Ca^{2+} を加えて、フィブリン析出までの時間を測定する.

→ 外因系の検査

外因系

基準値
10~12秒

抗凝固療法

血栓形成を制御する

薬剤名	ヘパリン	ワルファリン
適応	・ 血栓塞栓症 ・ DIC ・ 体外循環装置使用時	・ 血栓塞栓症 ・ 人工弁置換後 ・ 心房細動
副作用	・ 出血傾向 ・ ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)	・ 出血傾向 ・ 嘔吐・下痢 ・ 催奇形性
作用の指標	APTT	PT-INR
その他の特徴	ヘパリン作用を速やかに失速させたい場合は、拮抗薬の 硫酸プロタミン を静注する	納豆やクロレラ はビタミンKを多く含み、ワルファリンに拮抗するため摂取を控える

2

納豆や青汁、クロレラは食べないでください。

納豆や青汁、クロレラにはこの薬の働きを弱めるビタミンKが多く含まれています。
また、納豆の場合、納豆菌が腸内でビタミンKを生産する可能性があります。このため、ワーファリンが全く効かなくなることがあります。



3

暴飲暴食や かたよった食事は避けてください。

- 緑黄色野菜や海藻類は一時的に**大量摂取**しないでください。
(植物中のビタミンKは葉緑体の中に多く含まれています)



- アルコールは飲み過ぎないようにしてください。



やはり1度に食べ過ぎるのはダメなんだね



ワンポイントアドバイス

- 緑黄色野菜を全く摂らないことは栄養上良くないので、毎日一定量を摂るようにし(たとえばお浸しや、味噌汁に入っているような量)、一時的に過食するようなことは避けてください。



患者用パンフレット
【エーザイ】

HIT とは

Heparin- **I**nduced **T**hrombocytopenia

ヘパリン起因性血小板減少症



ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

HITは、

1) **非免疫機序**で発生するⅠ型と、

2) **ヘパリン依存性の自己抗体**が出現するⅡ型

に分類される。

Ⅰ型

- Ⅰ型は、ヘパリン投与2～3日後に10～30%の血小板減少が起こる。
- **臨床症状や血栓の合併はまったくない。**
- 発生機序は、ヘパリン自体の物理生物的特性による一過性の血小板減少で、ヘパリンを中止することなく、血小板数は自然に回復する。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

II型

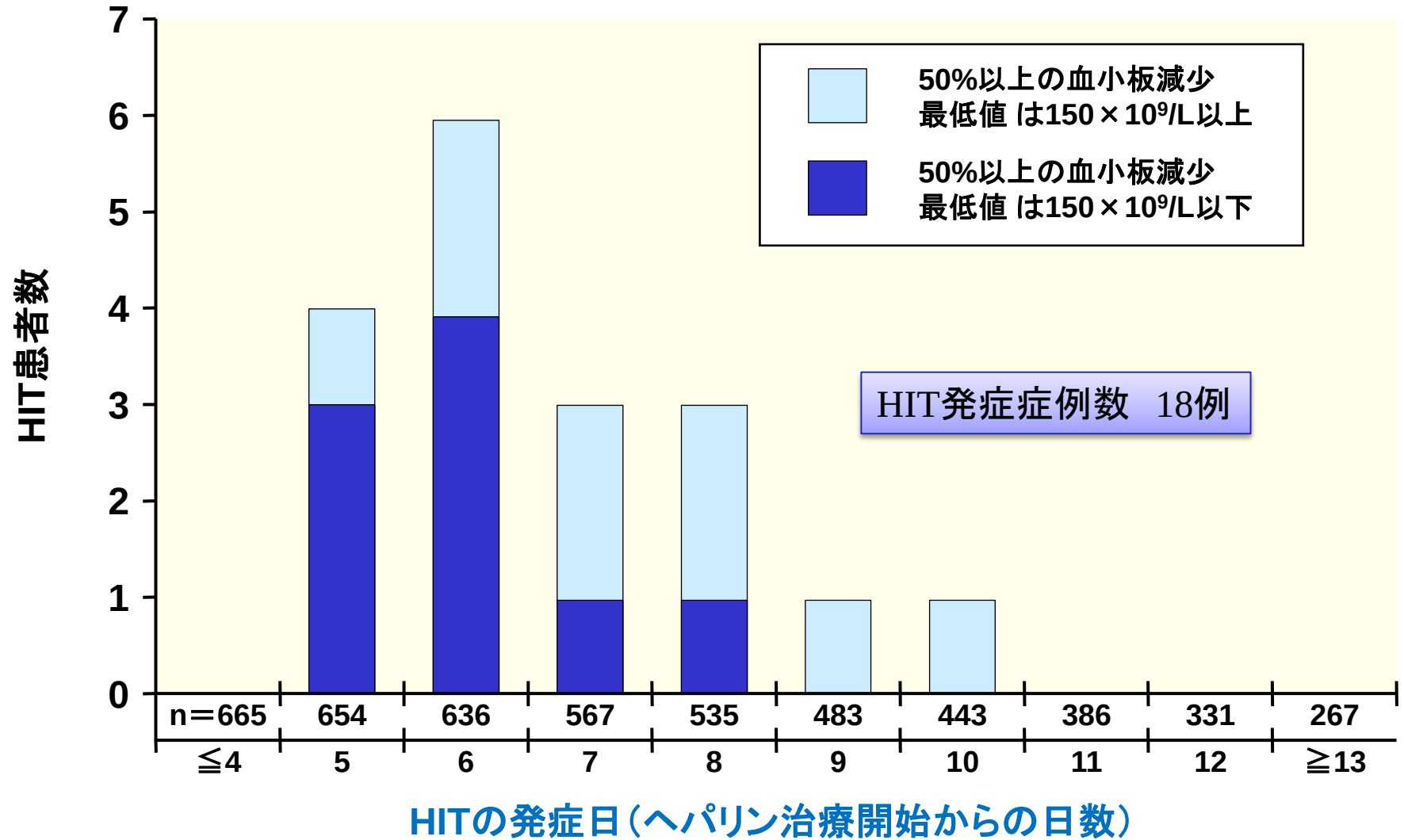
- II型のHITは免疫機序で発症する、
- ヘパリン投与5～14日後(平均10日位)に発症する。
- ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、ついに0.5～5万/ μ Lにまで低下することもある。
- 血小板減少に伴い、出血ではなく**動静脈血栓**が合併する。

こちらが重症

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

	I 型	II 型
発 症	ヘパリン投与2～3日後	ヘパリン投与5～14日後
機 序	非免疫的機序	ヘパリン依存性抗体の出現 (主に抗PF4・ヘパリン複合体抗体)
血小板数	10～20%の減少	15万/ μ l以下の減少、50%の減少
合併症	無	動静脈血栓(心、脳、下肢、肺)
頻 度	約10%	0.5～5%
経 過	ヘパリン継続可、自然に回復	ヘパリンの中止で速やかに回復
治 療	不要	代替薬による抗凝固療法の継続

HIT発症日



HIT II 型の発症機序

cast



ヘパリン



血小板第4因子
(PF4)



抗体



+



ヘパリン

血小板第4因子
(PF4)

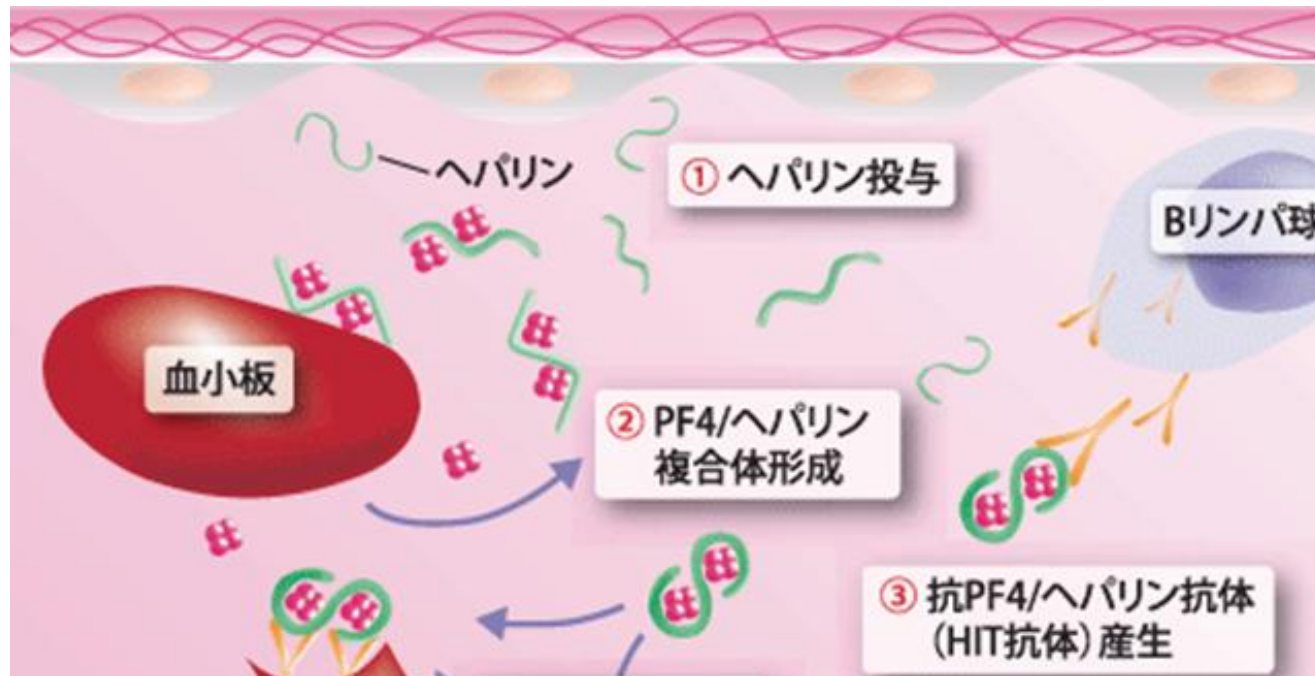
血小板第4因子(PF4)と
ヘパリンの複合体

抗PF4/ヘパリン抗体
(**HIT抗体**)

- 免疫学的機序により発症するHIT II 型では、ヘパリンと血小板第4因子 (PF4) の複合体があり、その複合体に対する抗体 (HIT抗体) が産生される。
- II 型の**約90%**において、HIT抗体が検出されている。

HIT II 型の発症機序

岡本彰祐 監修：目で見るHIT 第二版：
HIT情報センター, 2005より改変



- ヘパリン投与により (①)、
- 活性化された血小板から放出された**血小板第4因子 (PF4)** とヘパリンが複合体を形成する (②)。
- PF4が**構造変化**をおこし、**新たな抗原性**を呈示することで、抗PF4/ヘパリン抗体が産生される (③)。その一部が血小板等への活性化能を持つ (HIT抗体)。

HIT II 型の発症機序

岡本彰祐 監修：目で見るHIT 第二版：
HIT情報センター, 2005より改変

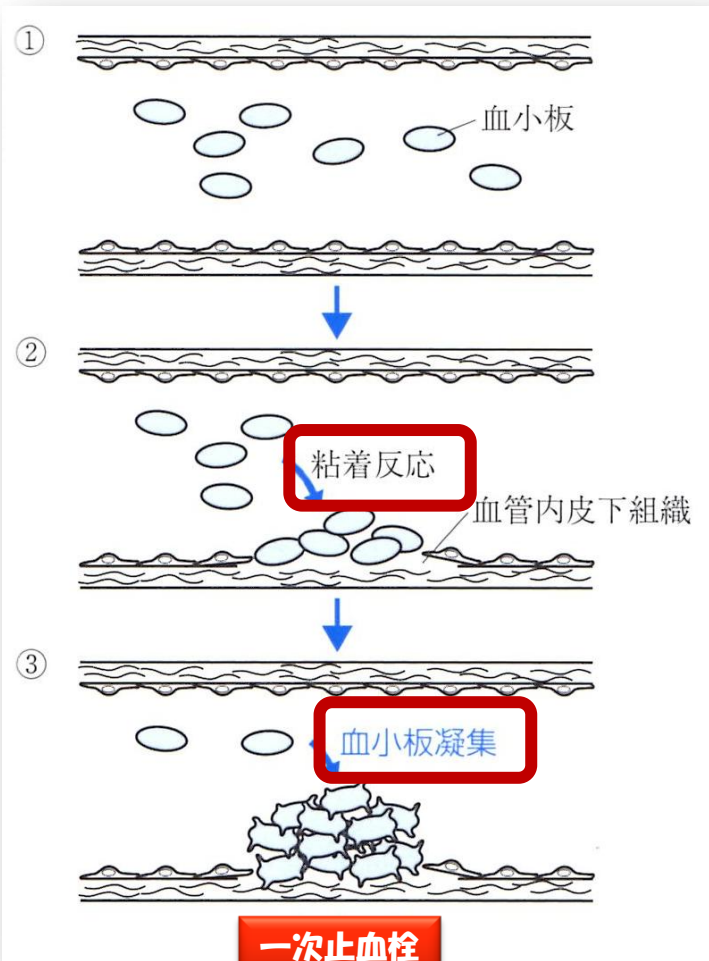


血小板減少
+
動脈と静脈に
血栓形成

- 血小板が活性化され（④）、血液凝固促進活性を持つ**マイクロパーティクル**放出が促され、血中の**トロンビン**の産生が著しく亢進する（⑤）。
- また、HIT抗体は、血管内皮細胞や単球の活性化を促す（⑥）。これらの細胞での**組織因子**の発現が誘導され、トロンビンの過剰産生が生じる（⑤）。



血小板による一次止血栓



②血管が障害されると、
血管内皮下組織のコラーゲンなどの血小板
活性化物質が露出し、**血小板粘着**、
③**凝集**がおき、一次止血栓を形成する。

機 序	
粘 着	フォン ヴィレブラント 因子 (vWF) 血小板は von Willebrand 因子 (vWF) (164 頁) を介して血管壁のコラーゲンと結合する。血小板の膜上糖蛋白である GPIb/IX 複合体が vWF に結合する。
放 出	粘着により活性化した血小板は、ADP や TXA₂ などの顆粒内の物質を細胞外へ放出する。 • ADP はさらに血小板を活性化する。 • TXA₂ は血小板凝集作用と血管収縮作用をもち、止血へと働きかける。
凝 集	血小板の膜上糖蛋白である GPII b/IIIa 複合体がフィブリノゲンと結合し、それを介して血小板同士が互いに凝集し血栓を形成する。これを一次血栓とよぶ。

放 出

- 粘着により活性化した血小板は、血小板の中にある顆粒内の物質を細胞外へ放出する。
- 放出された物質はさらに血小板の活性化などの作用をもつ。

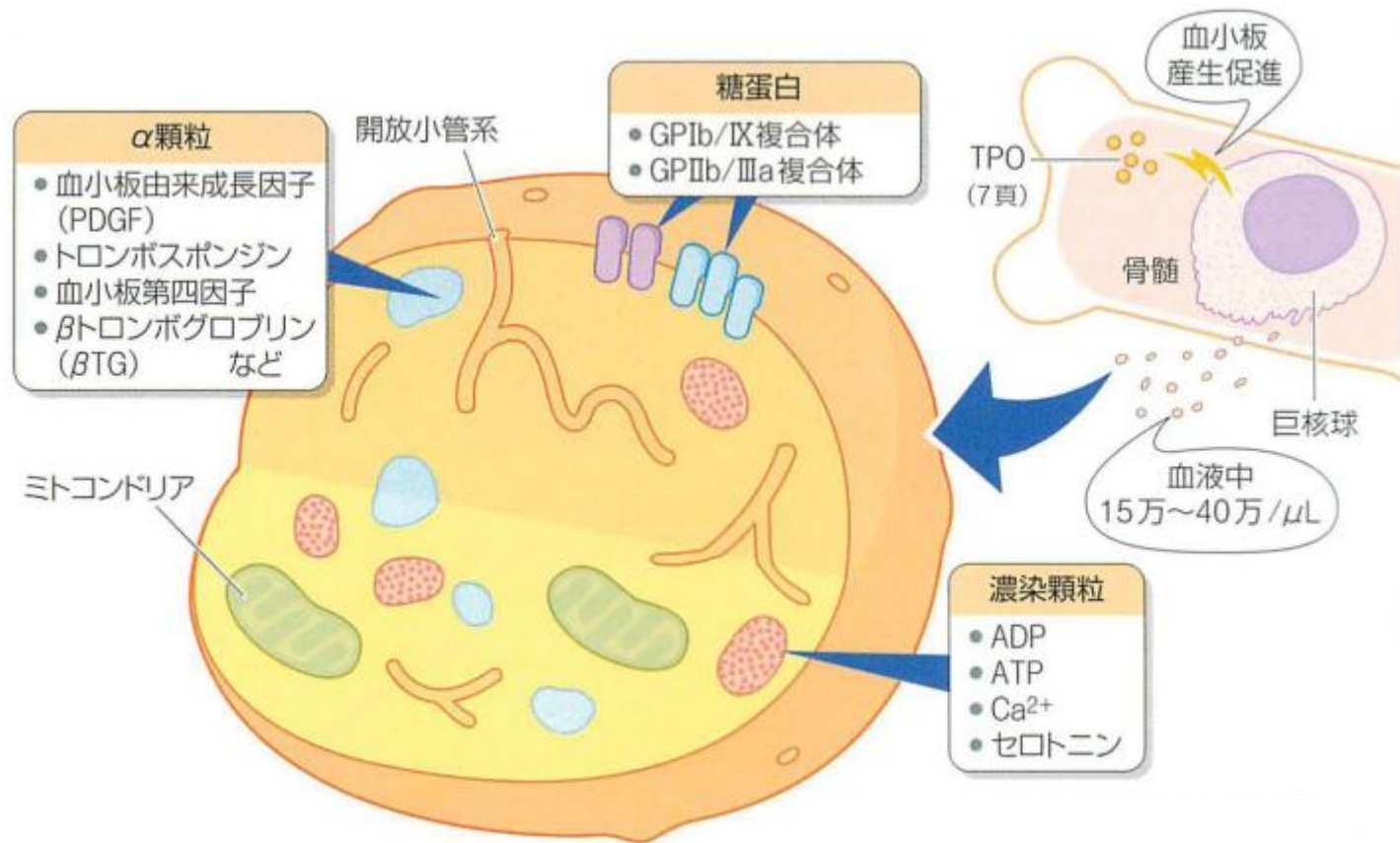
血小板の構造

LEVEL
UP

- ◆ 血小板は核をもたない。
- ◆ α 顆粒と濃染顆粒という血小板特有の細胞内顆粒をもっている。

血小板第四因子

- 活性化血小板により放出される。
- ヘパリン中和作用を有する。





血小板マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle, PDMP)

定義

血小板の活性化に伴って生成される微小な**血小板膜小胞体**であり、
プロコアグulant活性を所有し**血栓形成**において**重要な役割**を果たしている。

➤ 血小板の活性化顆粒内容物の一部が血小板膜にくるまれたままてくる

- マイクロパーティクルは、活性化第V因子を不活化するプロテインCを消費する。
- 複合体[活性化第X因子-カルシウムイオン-第V因子-血小板膜リン脂質]を形成することにより、プロトロンビンからトロンビンが産生される反応を促進させる。
- このように、マイクロパーティクルにより、**血液凝固反応が促進**され、フィブリンをからめた強固な血栓が形成される。

- 陰性電荷と接触することにより活性化する.

- 組織因子が血管内に流れこむ。

組織因子(III)

内因系

外因系

共通系

プロトンピン
(II)

トロンビン

フィブリノゲン
(I)

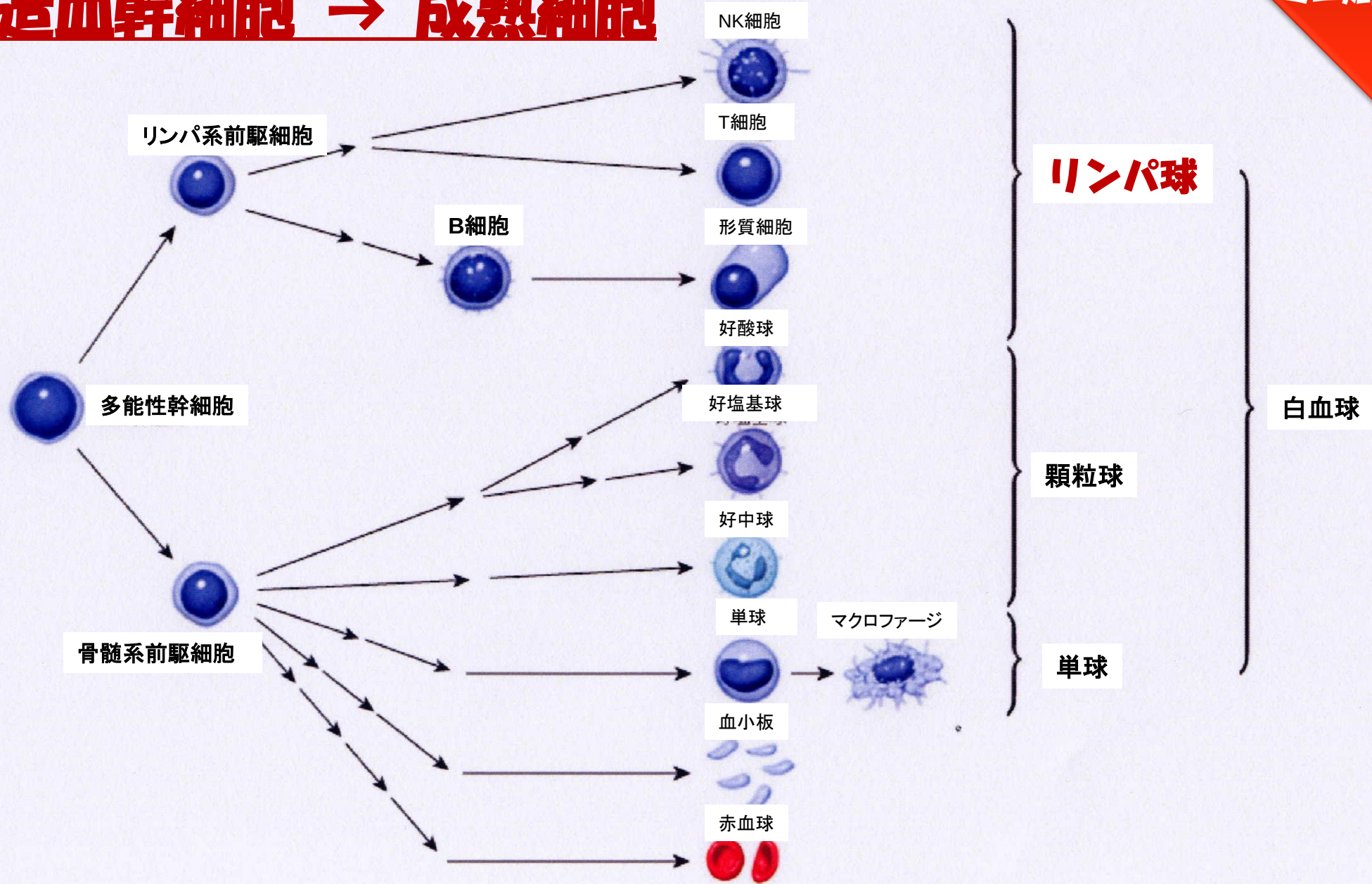
フィブリン

安定化

XIII:

1

造血幹細胞 → 成熟細胞

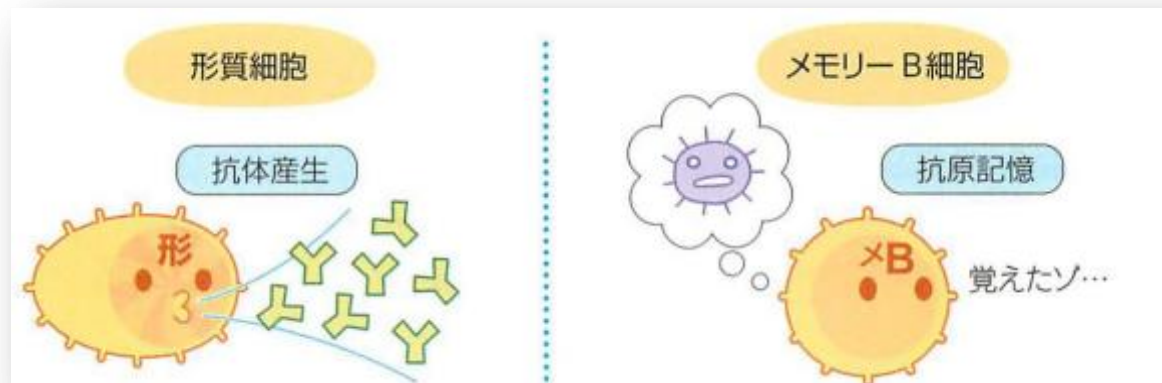


リンパ球の分類

	B細胞	T細胞	NK細胞
光顕での見た目は ほぼ同じである			
機能は異なる	- 抗体産生 - 抗原記憶	- 細胞傷害 - 他のリンパ球やマクロファージの調整	腫瘍、ウイルス感染細胞の排除



B細胞は最終的に形質細胞やメモリーB細胞に分化し、それぞれ特異的な機能をもつ。

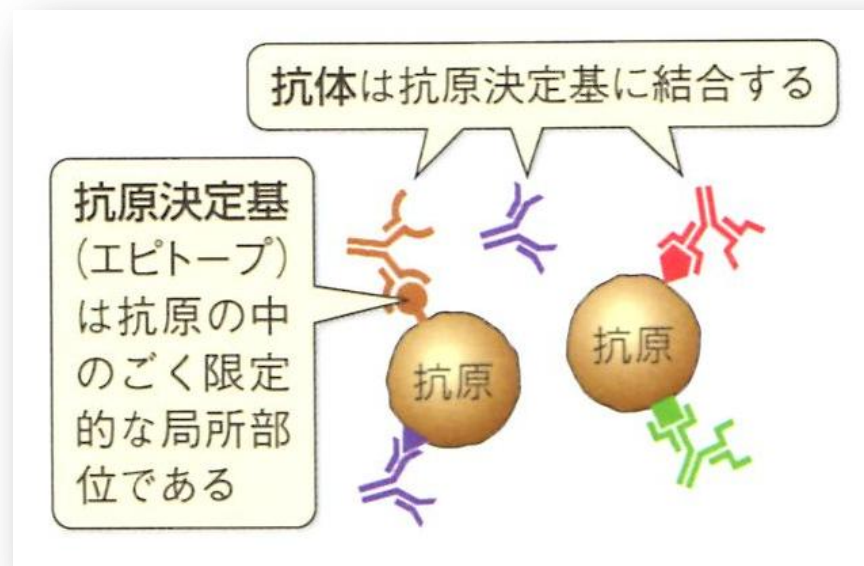


• 抗原に特異的な抗体を産生する

• 抗原を記憶し、次回の抗原侵入に備える
 • 再び同じ抗原にさらされた場合に、よりすばやく抗体産生が行えるようにする

抗体とは

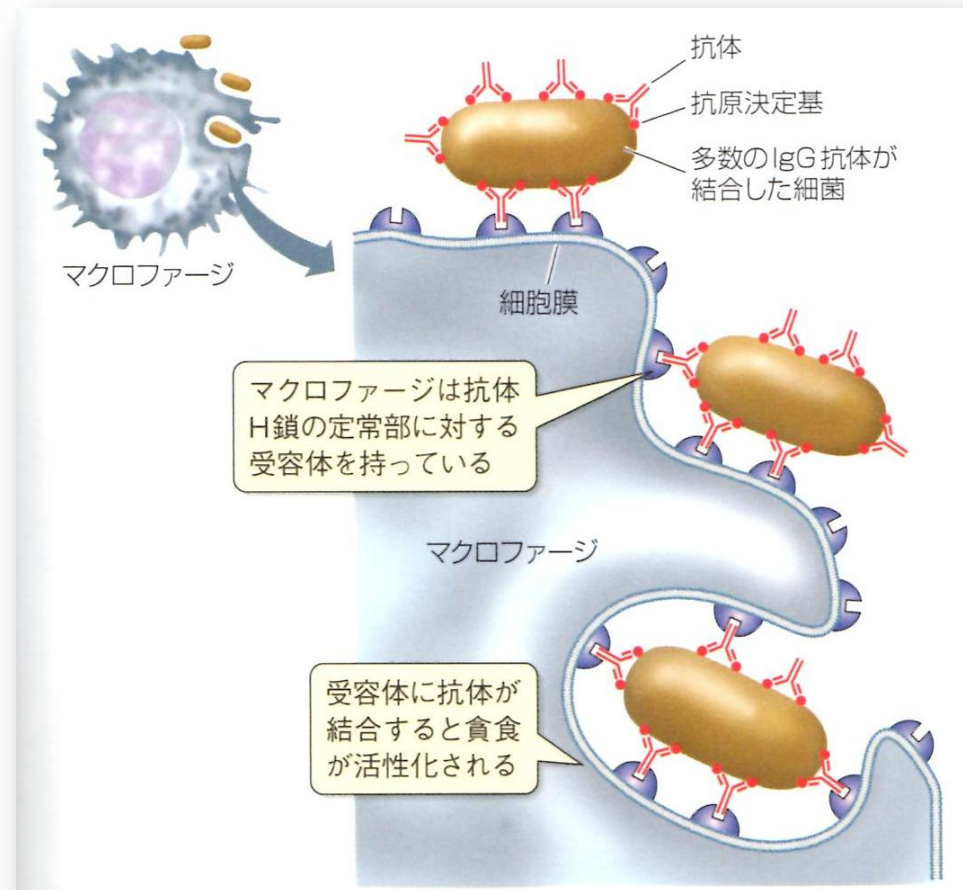
- ◆ 抗体 (antibody) とは、リンパ球のうちB細胞の産生する糖タンパク分子で、特定のタンパク質などの分子 (抗原) を認識して結合する働きをもつ。



- ◆ 一種類のB細胞は一種類の抗体しか作れず、また一種類の抗体は一種類の抗原しか認識できないため、ヒト体内では数百万～数億種類といった単位のB細胞がそれぞれ異なる抗体を作り出し、あらゆる抗原に対処しようとしている。

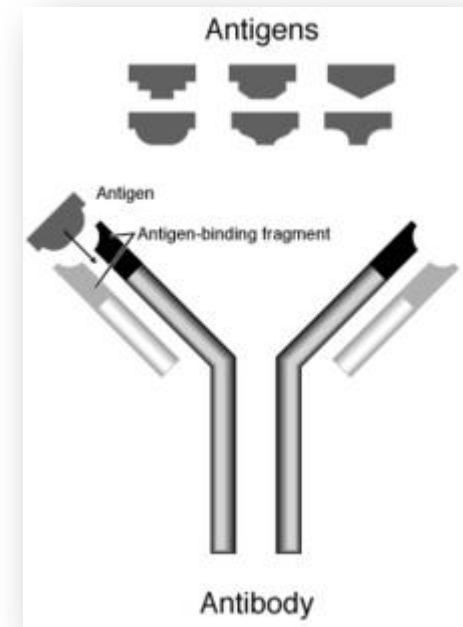
抗体とは

- ◆ 抗体は主に血液中や体液中に存在する。
- ◆ 体内に侵入してきた細菌・ウイルスなどの微生物や、微生物に感染した細胞を抗原として認識して結合する。
- ◆ 抗体が抗原へ結合すると、その抗原と抗体の複合体を白血球やマクロファージといった食細胞が認識・貪食して体内から除去するように働いたり、リンパ球などの免疫細胞が結合して免疫反応を引き起こしたりする。
- ◆ **感染防御機構**において重要な役割を担っている。



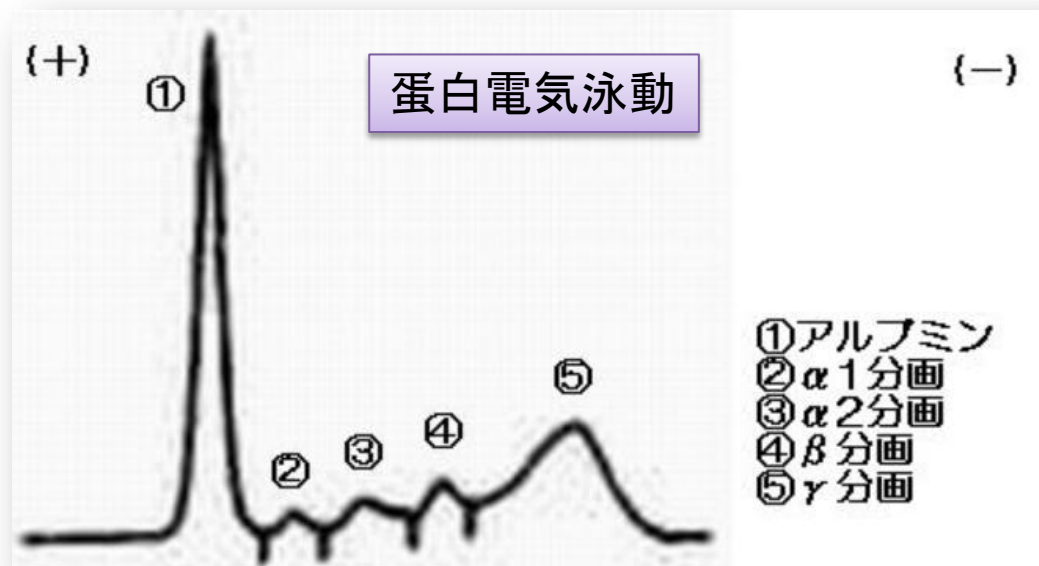
抗体とは

- ◆「抗体」という名は抗原に結合するという機能を重視した名称で、物質としては **免疫グロブリン** (immunoglobulin) と呼ばれる。
- ◆「Ig(アイジー)」と略される。
- ◆すべての抗体は免疫グロブリンであり、血漿中の γ (ガンマ)グロブリンにあたる。

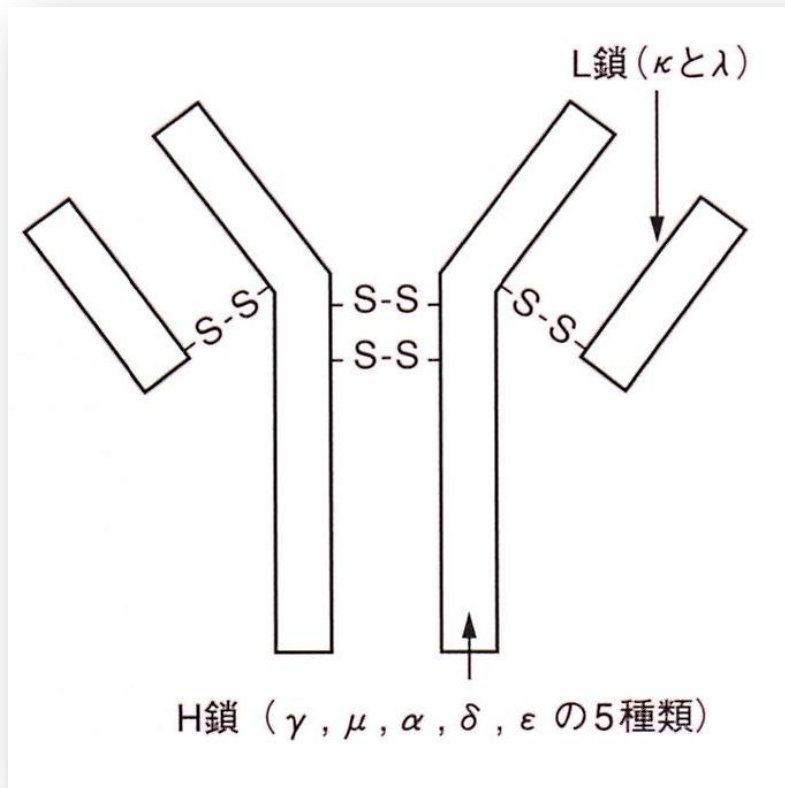


免疫グロブリン(抗体)

- 色の薄い部分が軽鎖、先端の黒い部分が可変部。
- 適合する抗原が可変部に特異的に結合する。



免疫グロブリン



基本構造

2本のH鎖 (heavy chain、重鎖) と
2本のL鎖 (light chain、軽鎖) が
S-S結合でつながっている。

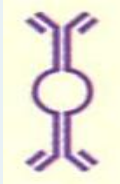
L鎖には、κ (Kappa) と λ (Lamda) の2種類がある。
このL鎖はそれぞれの免疫グロブリンで共通である。

例えばIgGには
IgG-κ と IgG-λ がある。

⇒ 合計10種類ある。

H鎖には、γ、μ、α、δ、ε の5種類があり、
それぞれがIgG, IgM, IgA, IgD, IgEを構成している。

免疫グロブリンの特徴

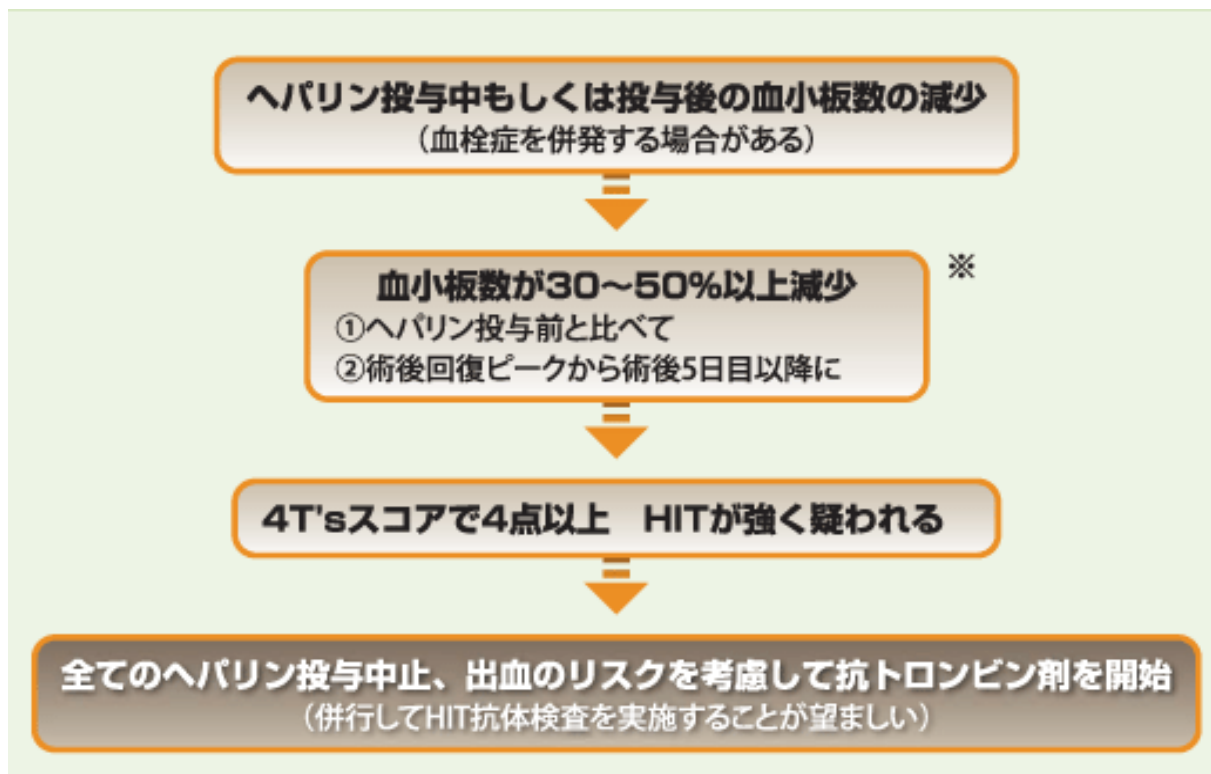
クラス	基本構造		存在部位	機能
IgG	モノマー (単量体)		血漿中に遊離して存在。 血中抗体の80%を占める。	主要な抗体。 胎盤を通過する。
IgA	ダイマー (二量体)		唾液、涙、乳など	粘膜の防御を担う。
IgM	ペンタマー (五量体)		B細胞表面、血漿中	一次免疫応答で最初に分泌される抗体。
IgD	モノマー (単量体)		B細胞表面	B細胞の活性化に重要。
IgE	モノマー (単量体)		消化管や気道の上皮組織や皮膚の形質細胞から分泌される。	炎症反応やアレルギー反応を誘引するヒスタミンの分泌をもたらす。

HITの診断

臨床的診断として、ヘパリン投与中もしくは投与後の血小板数が、**30～50%以上低下し、播種性血管内凝固症候群（DIC）、薬剤、重症感染症など、他に血小板減少を来す原因がないことで診断される。**

HITの診断

- ◆ 血小板数の減少
- ◆ 動静脈血栓症の発症
- ◆ **回路内の凝固・残血（体外循環）**
- ◆ 臨床検査：血小板凝集能、HIT抗体



4T'sスコアリングシステムによるHITの臨床診断

4つのカテゴリーにそれぞれ0、1、2の点数をつけて、その総和で判断（最大8点）

1. 血小板減少症

(Thrombocytopenia)

2. 血小板減少の発症時期：

ヘパリン投与開始日を

0日とする

(Timing of platelet count fall)

3. 血栓症や続発症

(Thrombosis or other sequelae)

4. 他の血小板減少の原因

(Other cause for thrombocytopenia)



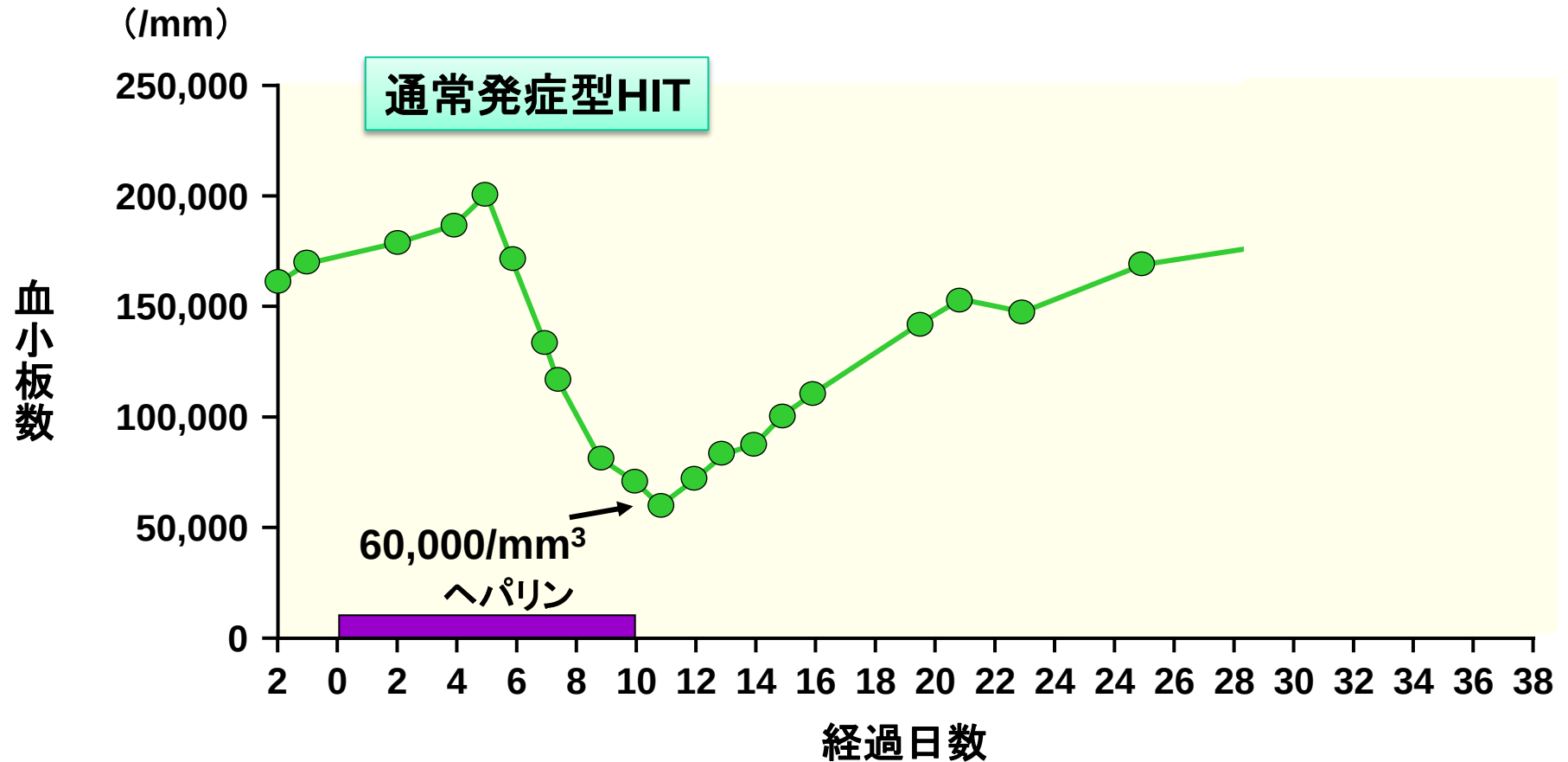
2点	血小板数が50%を超えた低下ならびに血小板最低値が2万/ μ L以上。
1点	血小板数の30～50%減少。もしくは最低値が1万～2万/ μ L未満。
0点	血小板数30%未満の減少。もしくは最低値が1万/ μ L未満。

2点	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日以内の発症。
1点	投与後5～10日の不明確な発症（たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ）。 10日以降の発症。 もしくは過去31日から100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
0点	今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少。

2点	確認された新たな血栓症の発症。ヘパリン投与部位の皮膚の壊死。 ヘパリン大量投与時の急性全身反応。
1点	血栓症の進行や再発。ヘパリン投与部位の皮膚の発赤。 血栓症の疑い（まだ証明されていない）。
0点	なし。

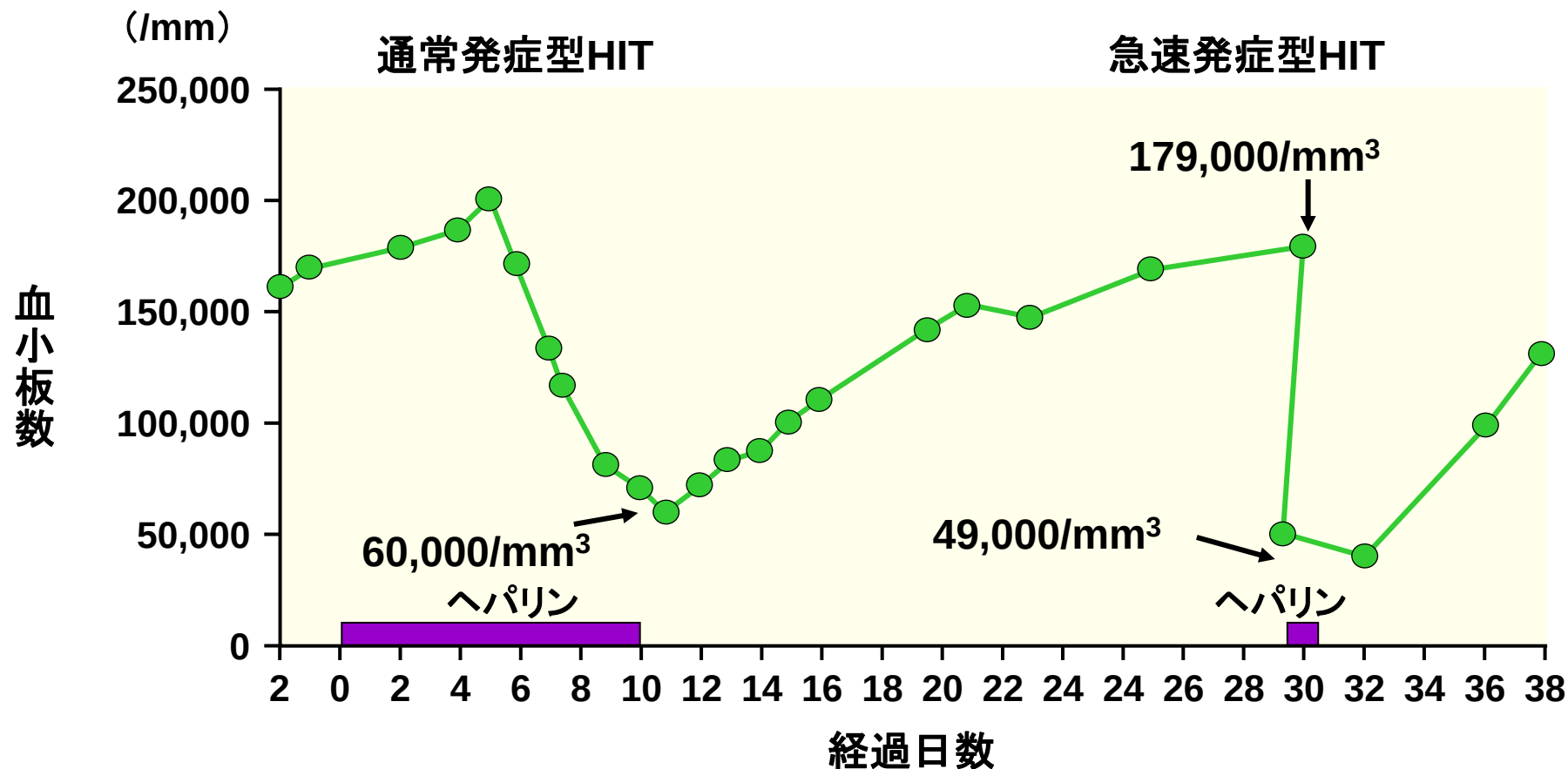
2点	明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。
1点	他に疑わしい血小板減少の原因がある。
0点	他に明確な血小板減少の原因がある。

通常発症型HITにおける血小板減少



患者はヘパリン(1万単位／日、皮下注)を10日間連日投与され、6日目に通常発症型のHITが発症した(HIT抗体陽性)。

急速な血小板減少症を発現した典型例



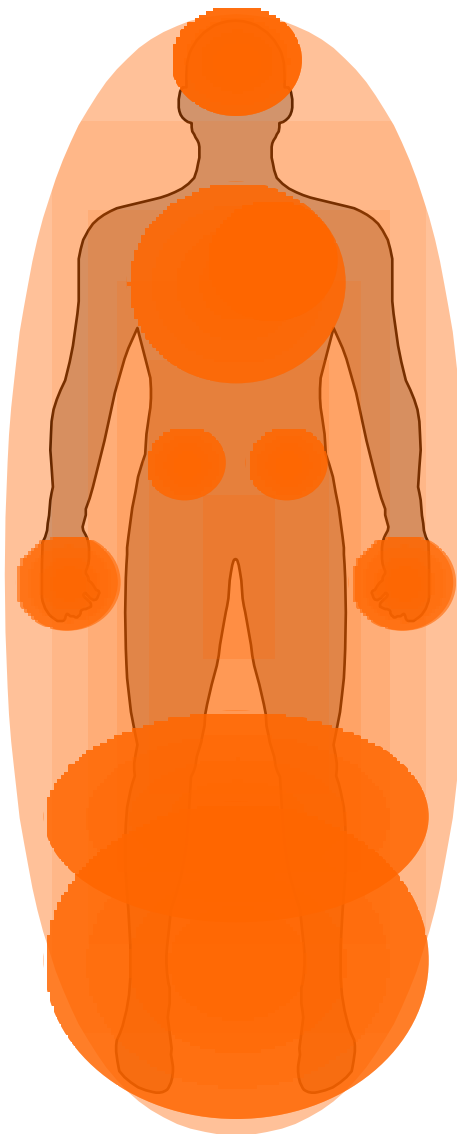
患者は当初ヘパリン(1万単位／日、皮下注)を10日間連日投与され、6日目に通常発症型のHITが発症した(HIT抗体陽性)、ヘパリン投与開始日より30日目に再度ヘパリン(5,000単位ポーラス静注後、持続静注)を投与され、急速発症型HITを発症した

症 状

HITでは血栓をきたす

静 脈

深部静脈血栓症
肺塞栓症
脳静脈洞血栓
心房内血栓
副腎静脈血栓(副腎出血)



動 脈

四肢動脈、血栓塞栓症
脳卒中(脑梗塞)
心筋梗塞
大動脈血栓症
肝、脾、腎動脈閉塞、
腸間膜及び脾動脈梗塞、
脊髓動脈血栓

ヘパリン起因性血小板減少症の臨床的合併症

静脈血栓症

- 深部静脈血栓症 (50%)
- クマリン起因性静脈肢壊疽又は「古典的」な皮膚壊死
- 肺塞栓症 (25%)
- 脳静脈血栓症
- 副腎の出血性梗塞

動脈血栓症

- 下肢動脈血栓症
(肢切断: 20%のリスク)
- 脳血管障害 (一過性全健忘)
- 心筋梗塞 (3~5%)
- 多様な動脈血栓症
(例: 上腕、腸管膜、脊髄動脈)

皮膚病変 (ヘパリン注入部位)

- 皮膚壊死
- 紅斑性のプラーク

ヘパリンの静脈内ボールス投与後の 急性全身性反応

- 非代償性DICに続発性の
低フィブリノゲン血症
死亡: 10~30%のリスク

ヘパリン起因性血小板減少症の治療

- HITはヘパリンの副作用であることを考えれば、治療の原則はヘパリン投与の中止である。
- しかしHIT type Iでは、抗血小板剤を内服しながらヘパリン投与を継続することもある。
- HIT type IIでは**ヘパリン投与の中止が必須**である。更に、動静脈血栓症やDICを合併している症例では、代替の抗凝固剤投与や抗血小板剤投与も必要となる。

HIT抗体	ヘパリン惹起 血小板凝集	判定	処置
陰性	陰性	HIT type II を否定	ヘパリン継続可
陰性	陽性	HIT type II ?	ヘパリン中止、抗凝固剤変更 (抗体の種類が異なるための現象?)
中～弱陽性	陰性	HIT type II	ヘパリン中止、抗凝固剤変更
強陽性	陽性	HIT type II	ヘパリン中止、抗凝固剤変更

HIT II型の治療

- ①ヘパリン投与を中止するとともに、
- ②過剰産生されたトロンビン制御のため抗トロンビン剤（アルガトロバン）を投与することが治療の中心となる。

ヘパリン投与中もしくは投与後の血小板数の減少
(血栓症を併発する場合がある)

血小板数が30～50%以上減少 ※

- ①ヘパリン投与前と比べて
- ②術後回復ピークから術後5日目以降に

4T'sスコアで4点以上 HITが強く疑われる

全てのヘパリン投与中止、出血のリスクを考慮して抗トロンビン剤を開始
(併行してHIT抗体検査を実施することが望ましい)

HITの診断

- ◆ 血小板数の減少
- ◆ 動静脈血栓症の発症
- ◆ 回路内の凝固・残血(体外循環)
- ◆ 臨床検査：血小板凝集能、HIT抗体

HIT発症後にヘパリン中止のみで対応した場合の経過

報告者	デザイン	HIT患者数	概要
Warkentin TE	後向き	62例	HIT診断から30日間の 新規血栓症発症リスクは52.8% であった。 またHIT発症1日後及び2日後の血栓症発症のリスクは、それぞれ10%及び18%であった。
Boon DMS	後向き	2例	3例中2例に新規血栓症が発現した。
Warkentin TE	前向き	9例	股関節手術後14日間（あるいは退院時まで）に665例中9例がHITと診断された。 新規血栓症の発症はHIT患者で 88.9% （8/9例），HIT患者以外で17.8%（117/656例）であった。
Wallis DE	前向き	113例	新規血栓症は113例中43例（ 38% ）に発現し，その43例中12例（27%）が死亡した。
Greinnacher A	後向き	75例	HIT診断から35日間の新規血栓症発現率が 27.2% ，死亡率が17.6%であった。
Lewis BE	後向き	HIT:147例	HIT診断から37日間の新規血栓症発現率は 22.4% ，死亡率は21.8%であった。

抗凝固・血栓溶解療法

- ◆ ヘパリン(未分画, 低分子)開始後, 血小板が減少したらヘパリン起因性血小板減少症/血栓症(HIT)を念頭におき, **アルガトロバン**の使用を考慮する。
- ◆ アルガトロバン は本邦で開発されたアンチトロンビン非依存性の合成抗トロンビン薬である. HIT II型における血栓症発症抑制のために使用できる. そのほか慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍, 体外循環時の凝固防止などの保険適用がある。

アルガトロバン 処方例

- ✓ スロンノン HI注 1回10mgを20mLに希釈し0.7 μ g/kg/分を基準として点滴静注
- ✓ a-PTT, PT-INRを用いて投与量を補正

HIT情報センターによく問い合わせのある質問

可否について	結 果	処 置
ヘパリンの追加投与	HITの症状悪化 (血小板減少と血栓の増悪)	● HITが疑われたらヘパリンは直ちに中止 ● ヘパリンロックも不可
ワーファリン併用	血栓の増悪 (静脈性壊疽→肢切断)	● HITの急性期はワーファリンは禁忌 (プロテインC低下) ● 代替の抗凝固剤 HITの寛解後のワーファリン再開可
低分子ヘパリンに代替	HITの症状悪化 (血小板減少と血栓の増悪)	● 未分画ヘパリンと交差反応が起こる ● 代替の抗凝固剤
血小板輸注	Fuel on the fire (HITは出血でなく血栓)	● ヘパリンの中止、代替の抗凝固剤 ● 血小板輸注は禁忌

Q: **HIT抗体が陰性**のHITというのはあるのか？

血清学的診断のうち、免疫測定法において、抗血小板第4因子(PF4)／ヘパリン抗体が陰性の場合は、HITを95%程度否定できる。

しかし、PF4以外にもHITを発症させうる抗原が存在することから、HITであっても免疫測定法では陰性となる場合がある(機能的測定法では陽性となる)。

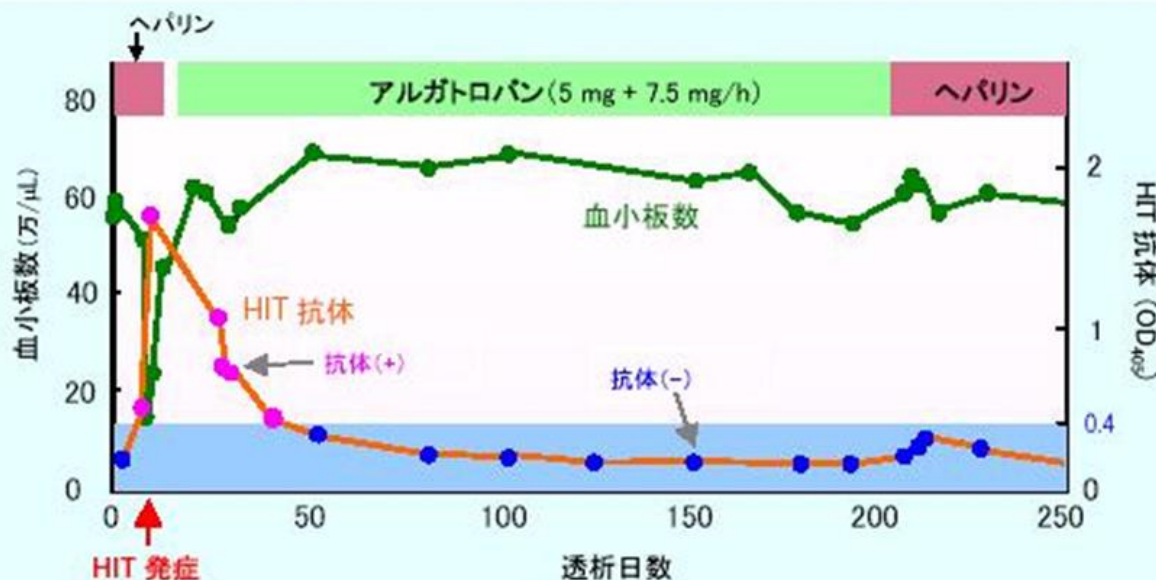
測定法	項目	意義・特徴
免疫測定法	抗血小板第4因子 (PF4) / ヘパリン抗体	感度は高いが、特異度が低い。偽陽性が多い。 酵素結合免疫測定法、ラテックス凝集法など。
機能的測定法	HIT抗体 (ヘパリン依存性に血小板活性化能をもつ抗体)	HIT抗体が血小板を活性化させる能力を有しているかを洗浄血小板を用いて判定する。 (国循で実施可能)

Q: HIT患者の透析時にアルガトロバンを使用しているが、ヘパリンの**再投与**は可能か？

ヘパリンはHITの既往歴のある患者には原則禁忌である。

ただし、HIT抗体の存在はあくまで一過性(ヘパリン投与中止後、数週間から数カ月で陰性化する)であり、HIT既往のある患者にHIT抗体陰性後にヘパリンを再投与しても、必ずしもHITを再発するとは限らない。

HITの発症とHIT抗体消失後のヘパリン透析の再開



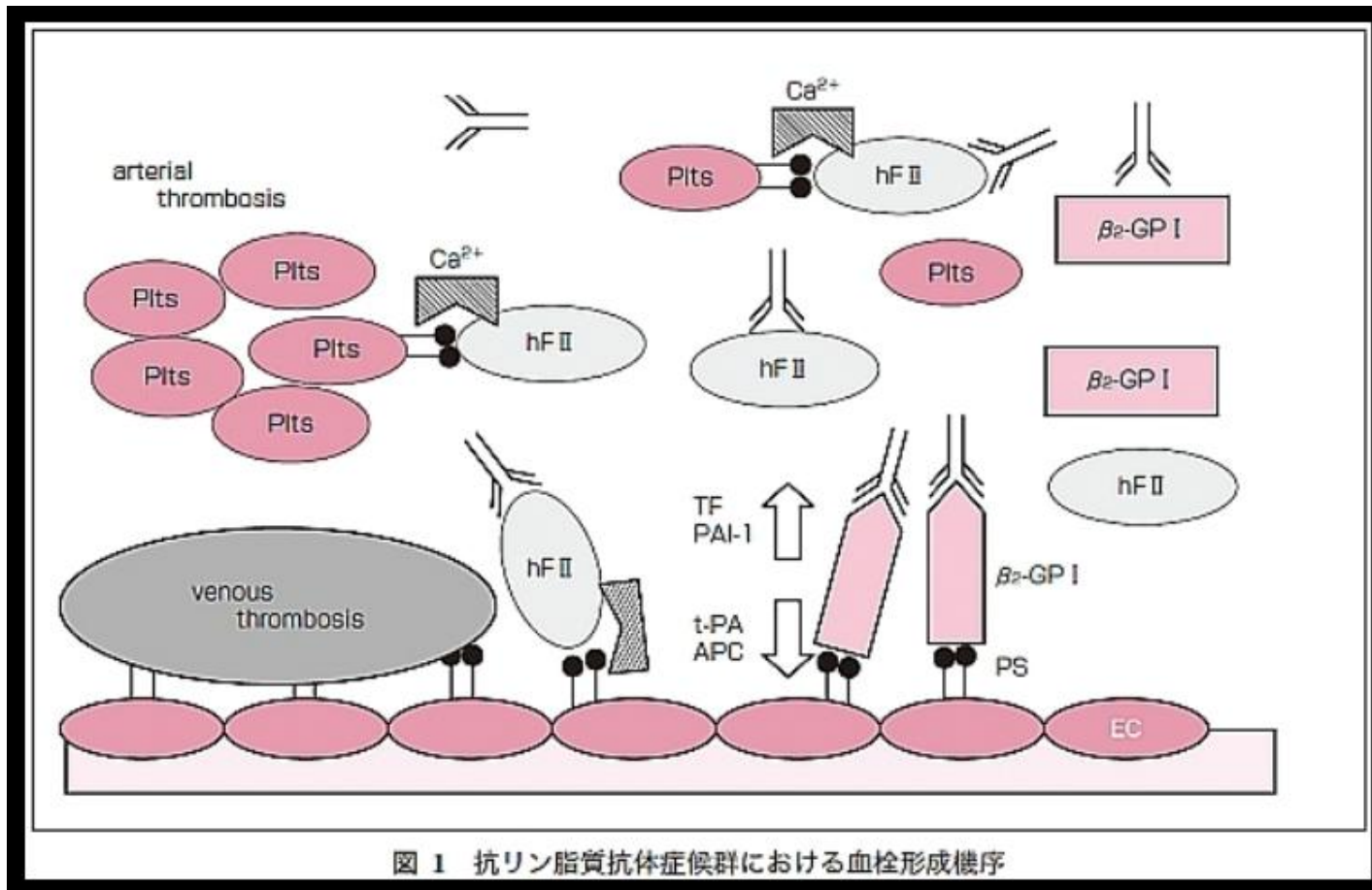
HIT既往のある人にヘパリンを再投与することによる患者予後への影響についてはエビデンスが不足しているため、より慎重な対応が必要である。

まとめ

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

①	ヘパリンを投与して10日位で血小板が減少する
②	ヘパリンを投与する場合（血栓塞栓症やD I Cの治療、人工透析、体外循環での凝固防止など）にはH I Tに注意する。
③	血小板が減少するが、出血ではなく動静脈血栓が合併する。
④	診断にはH I T抗体を参考にする。
⑤	治療の原則はヘパリン投与の中止である。

抗リン脂質抗体症候群 (APS)



抗リン脂質抗体症候群（APS）

病態

- ◆ 血清中に**抗リン脂質抗体**（抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラント）という自己抗体が出現することにより血液凝固が亢進し、反復する**動静脈血栓症**や妊娠合併症（**習慣性流産、子宮内胎児死亡**など）を呈する。
- ◆ 凝固時間は延長するが、凝固は亢進し血栓症がみられる。

高頻度にみられる後天性血栓性素因のひとつ

血栓傾向の機序についてはよくわかっていない

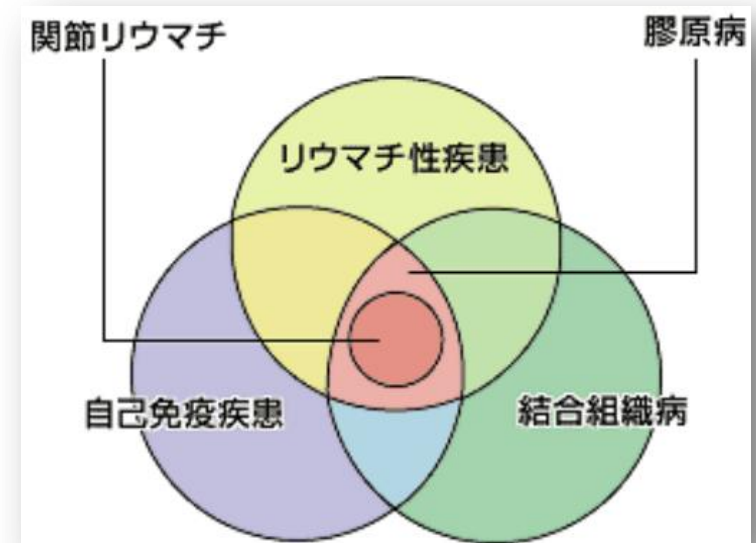
抗リン脂質抗体症候群（APS）

疫学・頻度

	原発性APS (PAPS) 基礎疾患がないもの	二次性APS (SAPS) 基礎疾患があるもの
平均年齢	40.5歳（7～87歳）	41.9歳（11～97歳）
男女比	19：81	10：90
発症比	44.4%	55.6%
基礎疾患		SLE 78% SLEと他の疾患の合併 3% 混合性結合組織病（MCTD） 5% Sjogren症候群 4% 関節リウマチ 1% その他 9%

膠原病とは

- 全身の複数の臓器に炎症が起こり、臓器の機能障害をもたらす一連の疾患群の総称。
- この名称は1942年にクレンペラー (Paul Klemperer、アメリカの病理学者) が提唱した名称である。
- クレンペラーは全身性エリテマトーデス、全身性硬化症の研究から、病態の主座は**結合組織と血管**にあると考え、collagen-vascular disease と命名した。これが**膠原病**と翻訳された。
- 類似の疾患概念に、自己免疫疾患、リウマチ性疾患、結合組織疾患があるが、膠原病はこの3つが重なった位置にあるとされる。

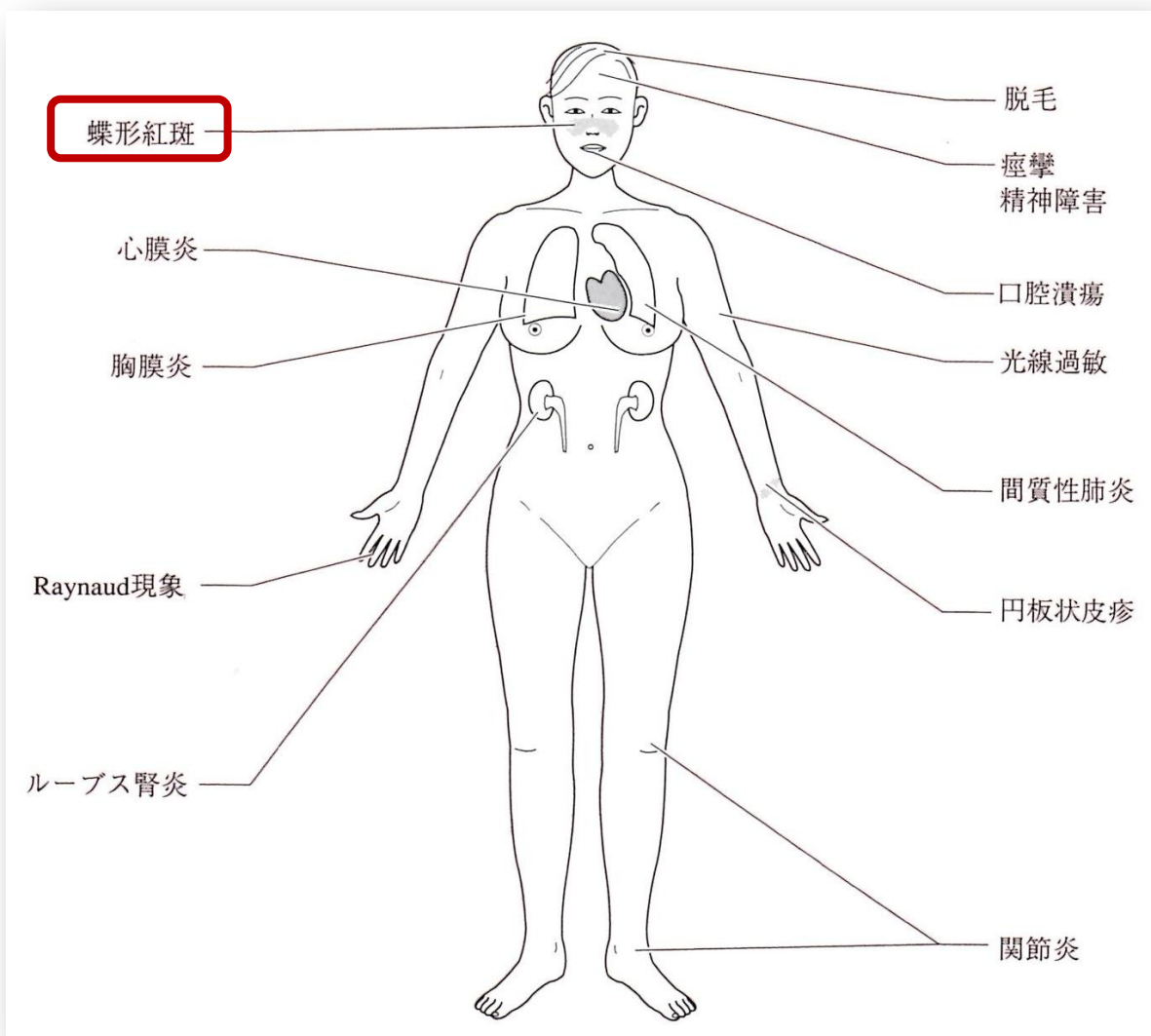


古典的膠原病

	疾患名	略号
1	全身性エリテマトーデス	SLE
2	強皮症	SSc
3	多発性筋炎・皮膚筋炎	DM
4	慢性関節リウマチ	RA
5	リウマチ熱	RF
6	結節性多発性筋炎	PN

全身性エリテマトーデス (SLE)

膠原病



蝶が羽根をひろげて止まっているように見える。

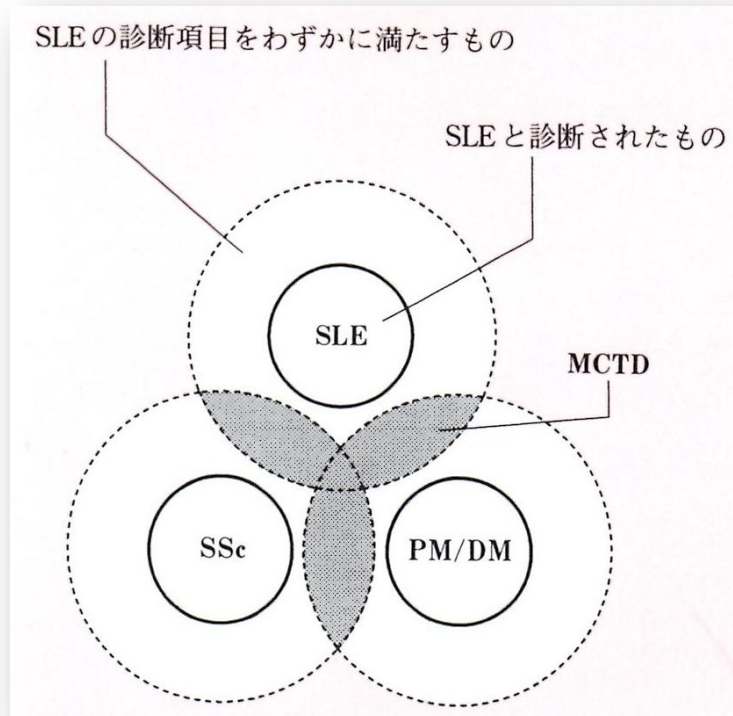
「病態生理できた内科学」から引用

SLE診断基準 (米国リウマチ学会, 1997)

1	頬部紅斑
2	ディスクイド疹
3	光線過敏症
4	口腔内潰瘍
5	非びらん性関節炎
6	漿膜炎 a)胸膜炎、b)心膜炎
7	腎障害 a)0.5g/日以上, もしくは3+以上の持続性蛋白尿あるいは, b)細胞性円柱
8	神経障害 a)痙攣、b)精神障害
9	血液学的異常 a)溶血性貧血、b)白血球減少症 4,000/mm ³ 未満、 c)リンパ球減少症 1,500/mm ³ 未満、d)血小板減少症 10万/mm ³ 未満
10	免疫学的異常 a)抗DNA抗体、b)抗Sm抗体、 c)抗リン脂質抗体陽性: 抗カルジオリピン抗体異常値、ループス抗凝固因子陽性、 血清梅毒反応の生物学的偽陽性 のいずれか
11	抗核抗体

診断： 同時、あるいは経過中のどの時点にでも、
上記11項目中、4項目以上が存在する場合、SLEと診断する

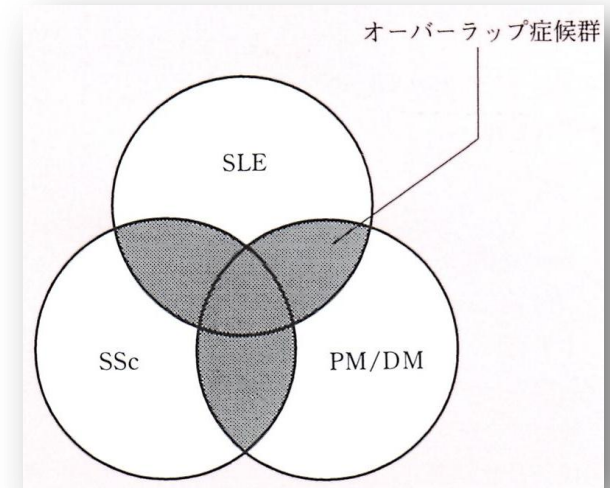
混合性結合組織病 (MCTD)



SLE、SSc、DMの診断基準をわずかに満たすが、それぞれの疾患と確定できない患者で、自己抗体の**抗RNP抗体**が陽性で、**ソーセージ様手指**がみられるのを**混合性結合組織病**という。



全身性エリテマトーデス	SLE
強皮症	SSc
多発性筋炎・皮膚筋炎	DM

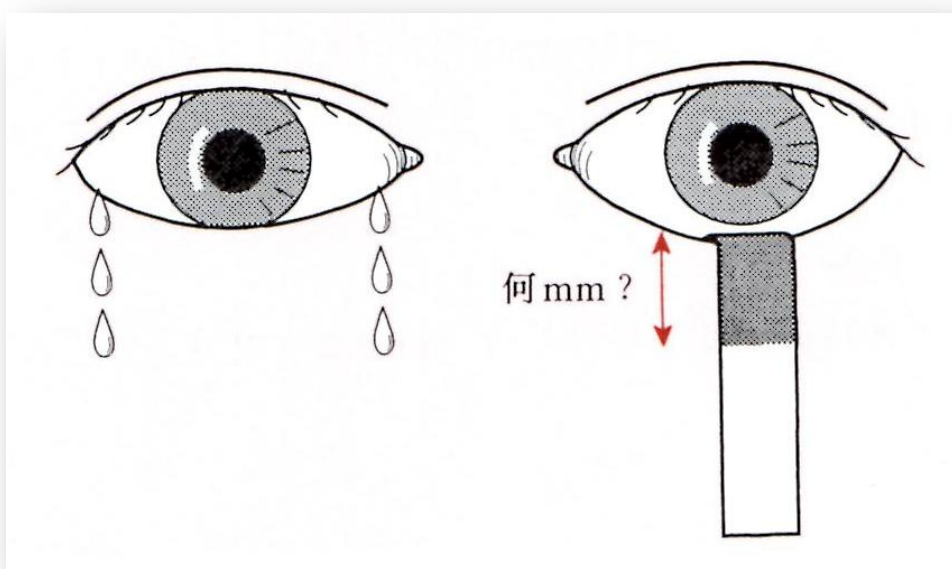


オーバーラップ症候群

例えば、SLEの診断基準を満たし、SScの診断基準も満たしてしまうような場合。単に重複しているだけで臨床的特徴はない。

Sjogren症候群 (シェーグレン)

- 涙腺・唾液腺がおかされ、涙や唾が出なくなる疾患。
- 関節リウマチの25%にシェーグレン症候群を合併する。
- 悪性腫瘍を合併することがあり、特に悪性リンパ腫が多い。



Schirmer (シルマー) 試験

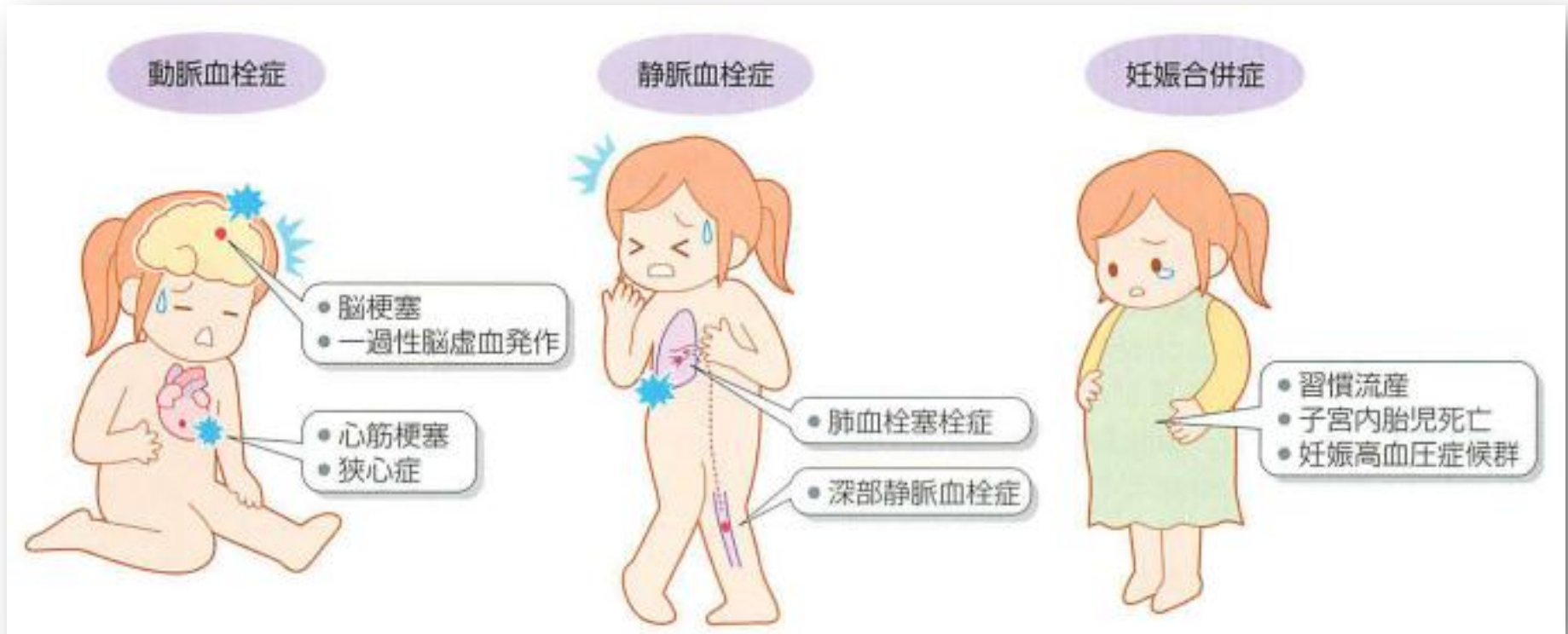
涙の分泌を測定する。

10mm以下はドライアイ。

抗リン脂質抗体症候群（APS）

症 状

若年女性に発症する



年齢に不相応な血栓症を呈する

子宮異常や染色体異常による流産が妊娠前期に多いのに対して、APSにおける流産は**妊娠中期や後期**にも少なくないのが特徴。

抗リン脂質抗体症候群（APS）

APSの分類基準（Miyakisら、2006年）

臨床所見の 1 項目以上が存在し、かつ検査項目のうち 1 項目以上が存在する（12週間以上の間隔をおいて 2 回以上検出される）とき、抗リン脂質抗体症候群とする

臨床所見

1. 血栓症

画像診断や病理検査で確認できる1つ以上の動静脈血栓症（血管炎は除く）

2. 妊娠合併症

a. 妊娠10週以降の胎児奇形のない、1 回以上の子宮内胎児死亡

b. 妊娠高血圧症、子癇もしくは胎児機能不全などによる、1 回以上の妊娠34週未満の早産

c. 妊娠10週未満の3回以上連続する原因不明の習慣性流産

検査所見

1. ループスアンチコアグラント(LA)陽性

2. 抗カルジオリピン抗体（aCL）（IgG型またはIgM型）

： 中等度以上の力価または健常者の99パーセンタイル以上

3. 抗 β 2-glycoprotein I 抗体（抗 β 2-G P I 抗体）（IgG型またはIgM型）

： 健常者の99パーセンタイル以上

抗リン脂質抗体症候群 (APS)

リン脂質とは、

- 右図のような基本構造をもつ化学物質
- リン脂質は細胞膜の主な構成成分
- リン脂質の種類

カルジオリピン

ホスファチジルイノシトール

ホスファチジルコリン

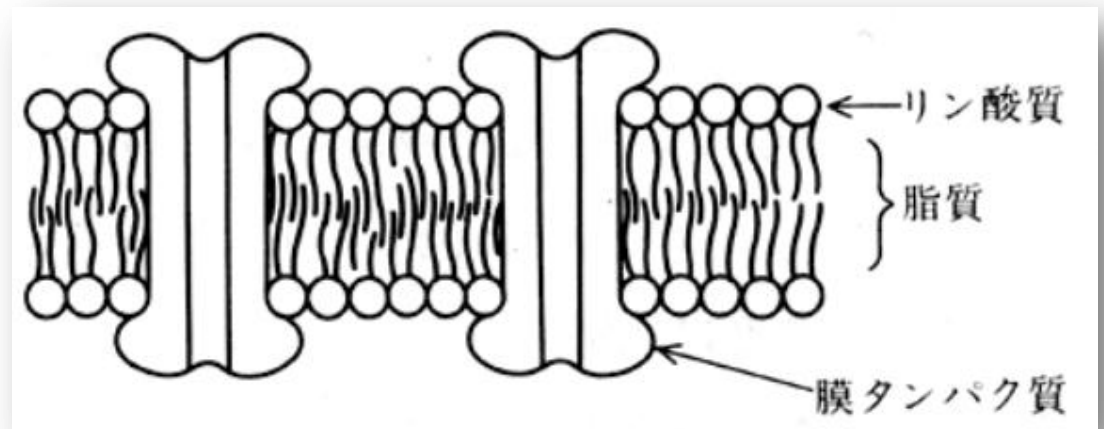
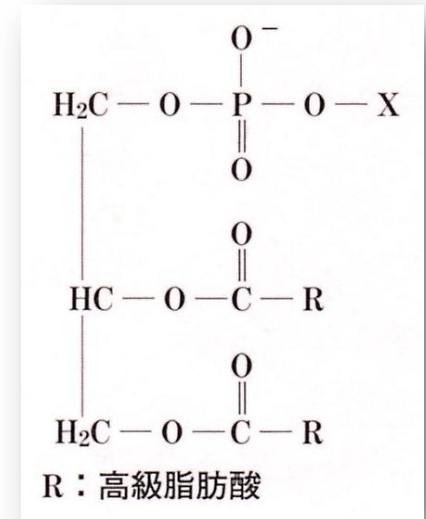
ホスファチジルセリン

スフィンゴシン

セラミド

など

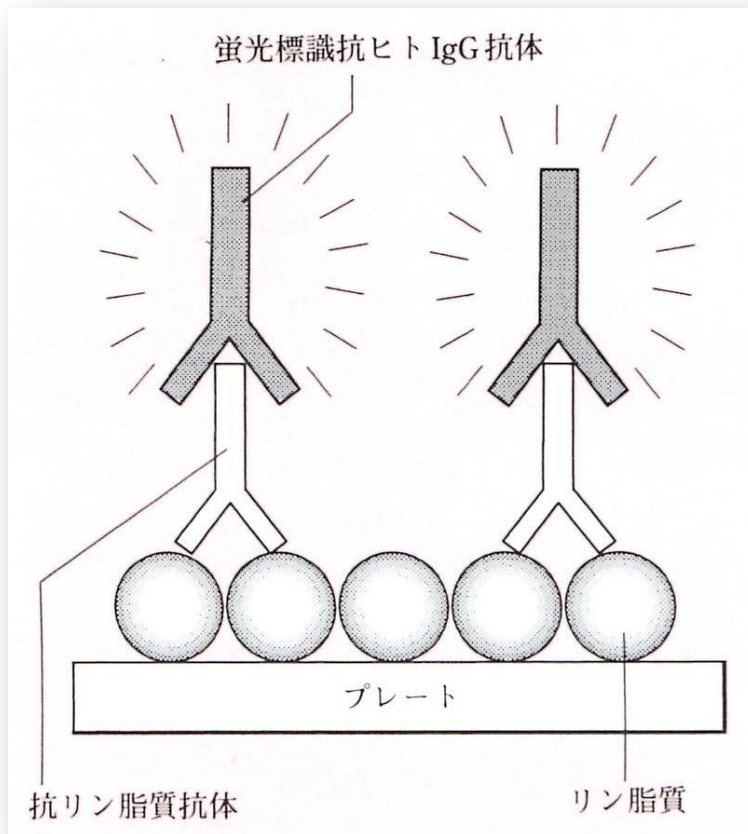
「病態生理でできた内科学」から引用



抗リン脂質抗体症候群（APS）

抗リン脂質抗体

リン脂質に対する抗体



- ① リン脂質が敷いてある測定用プレートに被検血清をかける
- ② もしもリン脂質に対する抗体があれば、プレート上のリン脂質と抗体が結合する
- ③ さらに蛍光色素で標識した抗ヒトIgG抗体を反応させる
- ④ プレート上から蛍光が検出されたら抗リン脂質抗体は陽性と判定する

抗リン脂質抗体症候群 (APS)

抗リン脂質抗体

1. ループスアンチコアグラント (LA)
2. 抗カルジオリピン抗体 (aCL)
3. 抗 β 2-glycoprotein I 抗体 (抗 β 2-GPI 抗体)



抗リン脂質抗体

1. ルーフスアンチコアグラント (LA)

- 個々の凝固因子活性を阻害することなしに、リン脂質依存性の凝固検査を種々の程度に阻害する免疫グロブリン。
- 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者に見出されたことからこの名がついた。
systemic *lupus* erythmatodes



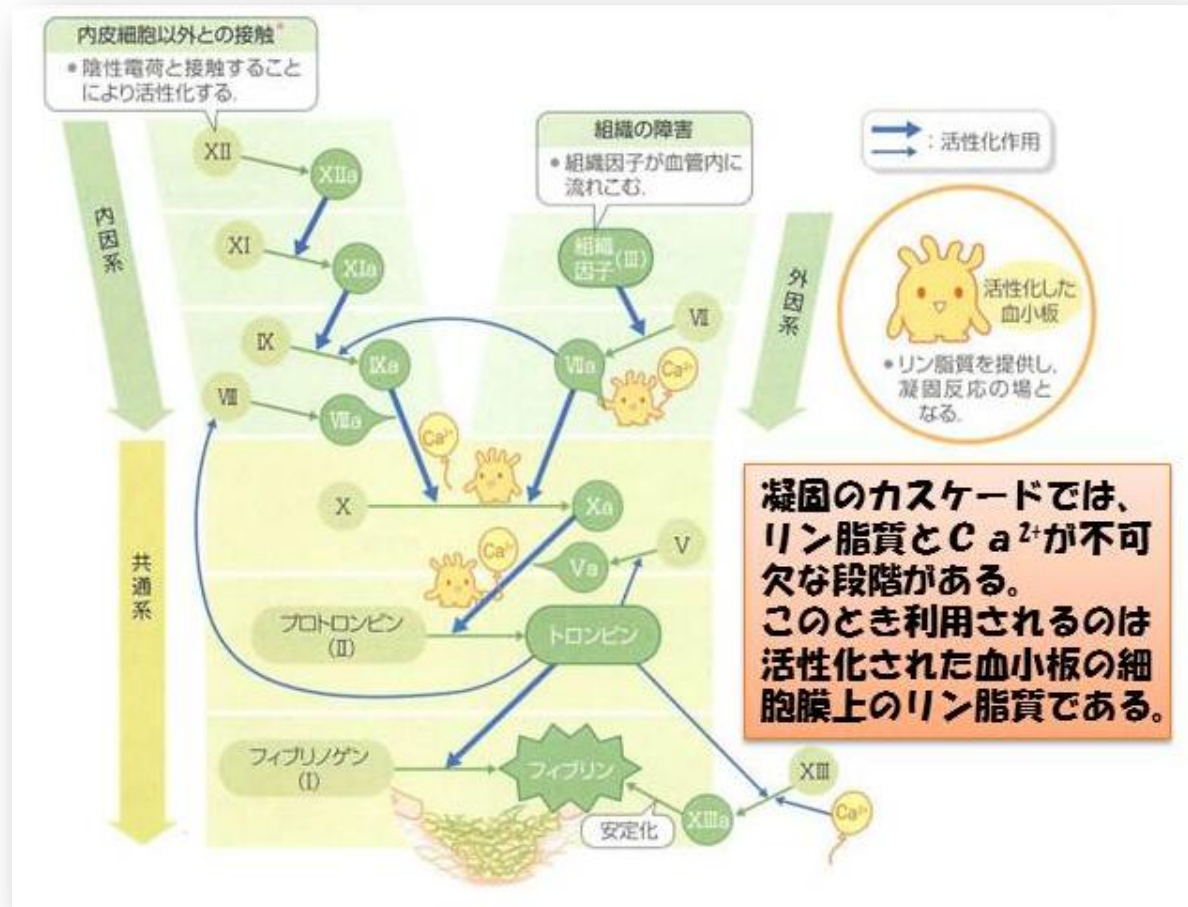
抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体症候群 (APS)

1. ループスアンチコアグラント (LA)

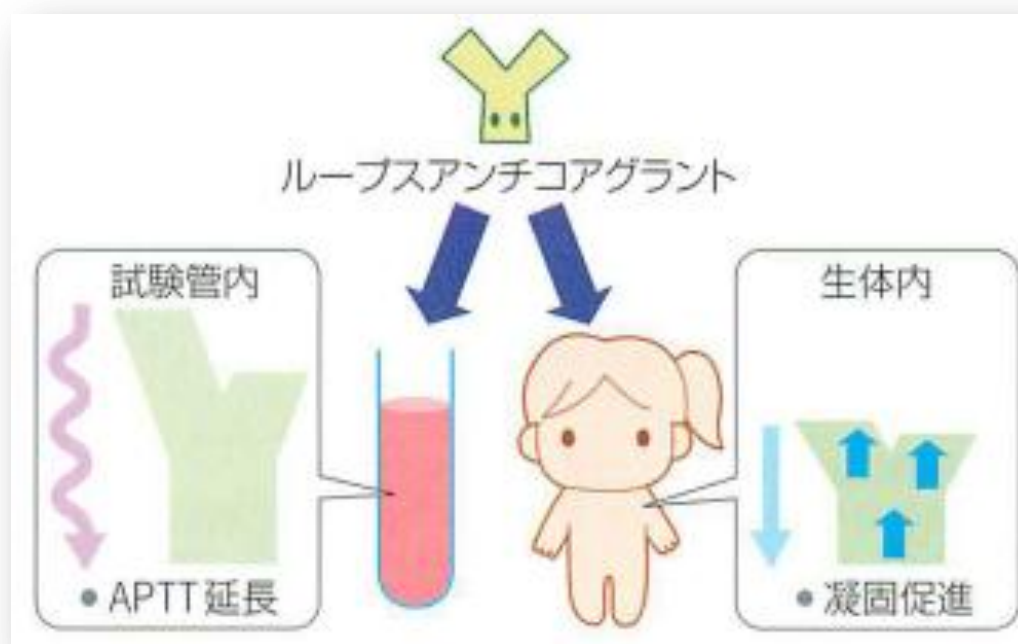
- ループスアンチコアグラントは、プロトロンビナーゼの構成成分であるリン脂質に対する抗体で、プロトロンビンからトロンビンへの転換が阻害される。

- 活性化X因子(Xa)は、V因子およびプロトロンビンと結合し、複合体を形成するが、このためには Ca^{2+} とリン脂質の存在が必要となる。
- ループスアンチコアグラントは、このリン脂質に結合することで、Va/Xa/プロトロンビン複合体の形成を妨げ、その結果、凝固は延長する。



1. ループスアンチコアグラント (LA)

- 凝固検査においては、出血傾向を思わせる **APTTの延長** がみられる。
- しかし、臨床症状としては逆に胎盤循環微小血栓(習慣流産), 脳血栓など **血栓傾向**を示す。



Q

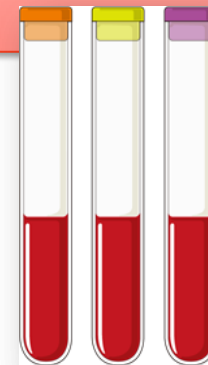


A

凝固検査には APTT と PT があるが、
なぜAPTTのみが延長するのか？

APTT検査においては、少量のリン脂質のみを必要とするため、血中
ループスアンチコアグラントによって凝固延長が検出されやすい。

一方、PTは大量のリン脂質を添加するため、ループスアンチ
コアグラントの影響が現れにくい。



APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)

PT (プロトロンビン時間)

APTT

- 血漿にカオリンなどを加え接触相に関わる第XI, XII因子を活性化させる。
- さらに部分トロンボプラスチン(リン脂質)と Ca^{2+} を加えてフィブリン析出までの時間を測定する。

→ 内因系の検査

内因系

基準値
30~40秒

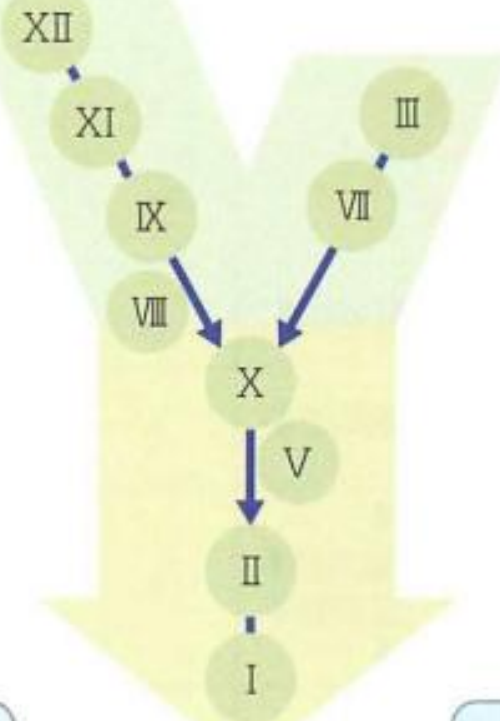
PT

- 血漿に組織トロンボプラスチン(組織因子・リン脂質複合体)と Ca^{2+} を加えて、フィブリン析出までの時間を測定する。

→ 外因系の検査

外因系

基準値
10~12秒



抗リン脂質抗体

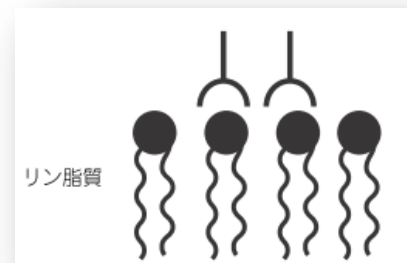
抗リン脂質抗体症候群 (APS)

2. 抗カルジオリピン抗体 (aCL)
3. 抗 $\beta 2$ -glycoprotein I 抗体 (抗 $\beta 2$ -G P I 抗体)

リン脂質そのものを認識する抗リン脂質抗体



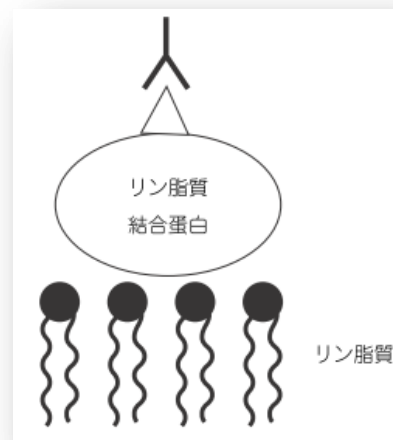
リン脂質の種類
カルジオリピン
ホスファチジルコリン
ホスファチジルセリン など



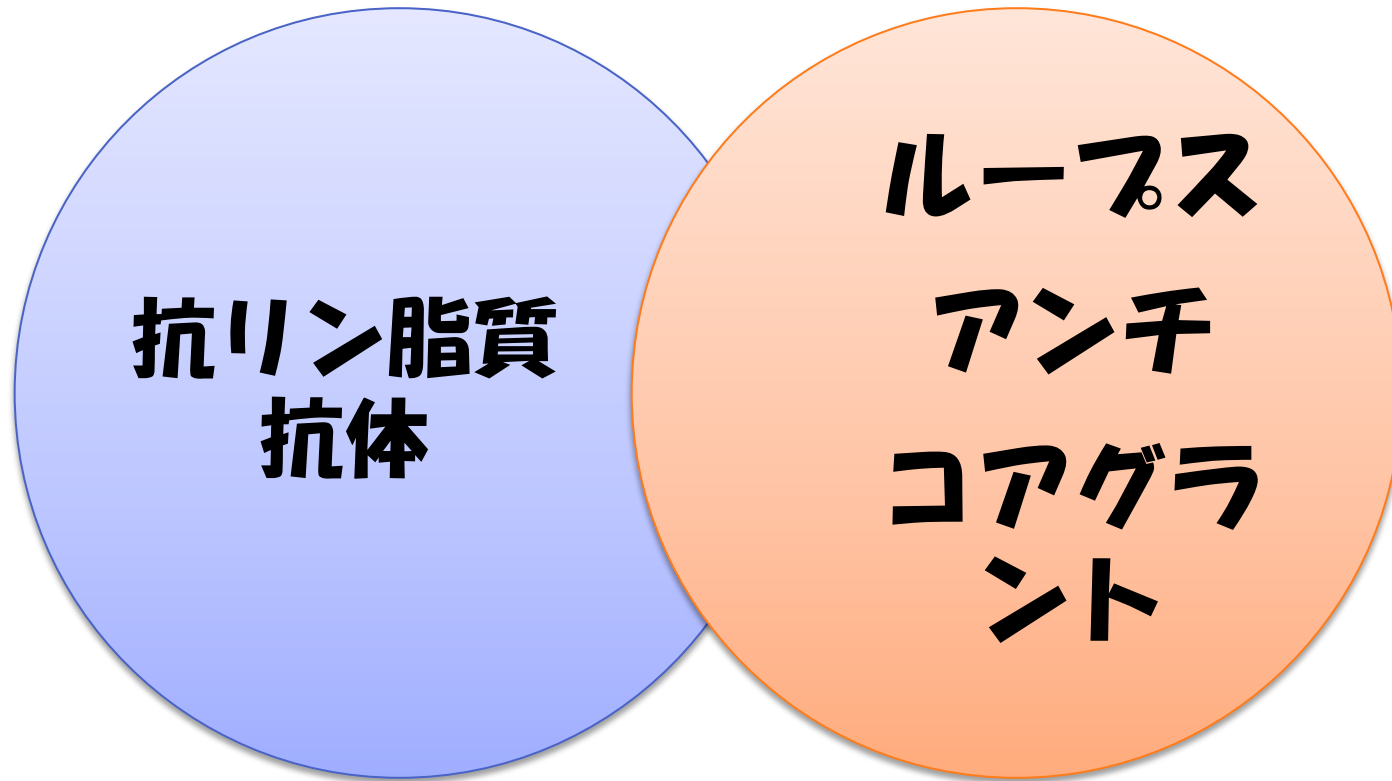
リン脂質結合蛋白を認識する 抗リン脂質抗体



$\beta 2$ -G P I



抗リン脂質抗体



リン脂質に対する抗体

凝固時間を延長させる物質

生物学的偽陽性 (biological false positive : BFP)

梅毒に感染していないのに、検査で陽性になってしまう現象（偽陽性）

2種類の梅毒検査

1) S T S (serologic test for syphilis) ... ガラス板法

カルジオリピンを抗原に用いる検査

2) T P 抗原法 (Treponema pallidum) ... T P H A

トレポネーマそのものを抗原に用いる検査

抗リン脂質抗体が
陽性の場合、
偽陽性になること
がある

S T S	T P 抗原法	判定
+	+	治療を要する梅毒
-	-	梅毒ではない
-	+	梅毒の既往（治療後梅毒）
+	-	B F P（偽陽性）

抗リン脂質抗体症候群（APS）

治 療

①動静脈血栓症に対する治療

- ・ 静脈血栓症では、ワルファリンが有効である
- ・ 動脈血栓症では、**抗凝固薬**であるワルファリンと、**抗血小板薬**であるアスピリンやクロピドグレル（商品名：フラビックス）が併用されることがある。

クロピドグレル硫酸塩

★**フラビックス** Plavix(サノフィ) 錠：25・75mg

【適応】

- [1] 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
- [2] 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患：急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞）・安定狭心症・陳旧性心筋梗塞
- [3] 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

抗血小板療法

血栓形成を制御する

薬剤名	アスピリン	クロピドグレル
作用・性質	 血小板の活性化を抑制する	 血小板の凝集および放出を抑制する
投与方法	経口	経口
作用時間	早い（約1時間）	遅い（約24時間）
持続時間	約1週間（血小板寿命）	約1週間（血小板寿命）

まとめ

抗リン脂質抗体症候群（APS）

①	SLEなどを基礎疾患にもつ
②	20～40歳の女性に多い
③	脳梗塞、深部静脈血栓症などがみられる
④	習慣性流産、子宮内胎児死亡などがみられる
⑤	APTTが延長する
⑥	梅毒血清反応で生物学的偽陽性がみられることがある
⑦	抗リン脂質抗体陽性
⑧	⇒ 抗リン脂質抗体症候群を考える