

## 症例報告

急性冠症候群の治療中にヘパリン起因性血小板減少症によって  
冠動脈内血栓症が生じた1例

多根総合病院 循環器内科

橋村 達郎 塚本 拓也 山崎 玲子 齋田 天  
瓦林 孝彦

## 要 旨

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) はヘパリンの副作用として知られており、動静脈血栓と血小板減少を引き起こし、ときに致命的な経過を辿る。HIT は一般的に HIT 抗体が関与する病態であると考えられているが、本症例では急性冠症候群の治療中に临床上 HIT によるものと考えられる冠動脈内血栓を認めたにも関わらず HIT 抗体は陰性であった。それに対して HIT に準じてアルガトロバンの投与を行うことで致命的な状況を回避することができた。ゆえにヘパリン使用時には常に HIT の可能性を念頭におき、早期診断と適切な治療に努めることが重要であると考えられた。

Key words: HIT; ヘパリン起因性血小板減少症; 冠動脈内血栓

## はじめに

ヘパリンは抗凝固薬であるが、血小板減少を誘発し、ときには致命的となりうる血栓症を合併することがある。これはヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: 以下 HIT) <sup>1, 2)</sup> と呼ばれ、非免疫学的機序で起こる type1 と免疫学的機序で起こる type2 に分類される <sup>3)</sup>。临床上重要となるのは type2 であり、多くは HIT 抗体が関与した病態であるが、本邦においては経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: 以下 PCI) 施行中に临床上 HIT が疑われるにも関わらず、HIT 抗体陰性例の症例報告が散見される。今回われわれは急性冠症候群の PCI 中に HIT 抗体は陰性であったものの、臨床経過から HIT によるものと考えられる冠動脈内血栓症を経験したので報告する。

## 症 例

症例: 81 歳, 男性。  
主訴: 安静時胸痛。

現病歴: 2019 年 2 月 21 日に胸痛精査目的に冠動脈 CT 検査を施行したところ、左回旋枝に高度狭窄を認めた。しかしその後の結果説明の外来は受診されず、3 月 4 日に安静時胸痛が繰り返し出現したため、当院に救急搬送となった。

既往歴: 高血圧症, 脂質異常症, 肺気腫, 気分障害, アルコール性肝障害, 右人工骨頭置換術 (10 年前), 慢性硬膜下血腫 (7 年前), 肺炎 (2 年前 内服加療), 脳梗塞 (3 年前, ヘパリンは使用せず)。

内服歴: アムロジピン 5 mg, カンデサルタン 4 mg, トリアゾラム 0.25 mg, スルピリド 50 mg, ロフラゼブ酸エチル 1 mg。

アレルギー歴: なし。

嗜好歴: 喫煙 20 本/日×63 年, 飲酒 焼酎 3～5 合/日。

生活歴: 独居, ADL 自立。

入院時現症: 体温 35.5°C, 血圧 130/75 mmHg, 脈拍数 74 回/分, SpO<sub>2</sub> 94% (RA), 呼吸回数 16 回/分, 心雑音やラ音は聴取しない, 下腿浮腫なし, 頸静脈怒張なし, 胸痛の訴えはなく冷汗や嘔気等の随伴症状は



認めない。

血液検査：WBC 5,000/ $\mu$ l, RBC 366 万/ $\mu$ l, PLT 31.5 万/ $\mu$ l, AST 57U/l, ALT 63U/l, LDH 257 U/l, LDL-Chol 94 mg/dl, CPK 160 U/l, CK-MB 7 U/l, BUN 7.0 mg/dl, Cre 0.7 mg/dl, CRP 4.17 mg/dl, HbA1c 7.2%, BNP 23.3 pg/ml, TnT 6.0 pg/ml.

胸部レントゲン：心拡大なし，両側肋骨横隔膜角の鈍下なし，右上肺野に透過性低下領域あり。

心電図：正常洞調律，正常軸，有意なST-T変化なし。

心エコー図：心腔サイズ正常範囲内，EF 63%，左室壁運動異常なし，有意な弁膜症を認めない。

冠動脈CT検査：左前下行枝 (left anterior descending artery：以下LAD) 近位部に中等度狭窄あり，左回旋枝 (left circumflex branch：以下LCx) 近位部に高度狭窄あり，右冠動脈には狭窄を認めない。

来院後経過：来院時は胸部症状を認めず，各種検査所見で進行する心筋虚血の変化は見られなかったが，冠血管リスクファクターを有し，外来で施行した冠動

脈CT検査の結果と症状の性状から不安定狭心症と診断した。また採血検査での炎症所見の上昇と胸部レントゲン写真で透過性低下領域を認めていたことから，肺炎を合併していることが示唆された。緊急冠動脈造影検査 (coronary angiography：以下CAG) の方針とし，バイアスピリン 100 mg 2錠，クロピドグレル 75 mg 4錠の内服を行い，右橈骨動脈アプローチでCAGを開始した。シース挿入後に未分画ヘパリン 2000 単位を動脈内に投与し，CAGは問題なく終了した。結果はRCA #1：25%，LAD #6：50%，#7：25%，LCX #11：75%，HL：75%を認め (図1)，LCx #11の病変が責任病変と考え，引き続きPCIの方針とした。

PCI経過：左冠動脈内に6Frガイドラインカテーテルを挿入し，未分画ヘパリン 6000 単位を冠動脈内に投与した。投与後数分経過してから胸部違和感の訴えがあったが，心電図では明らかな変化は見られなかったため経過観察とした。未分画ヘパリン追加投与10分後のactivated coagulation time (以下ACT) は296秒であった。Intravascular ultrasound (以下

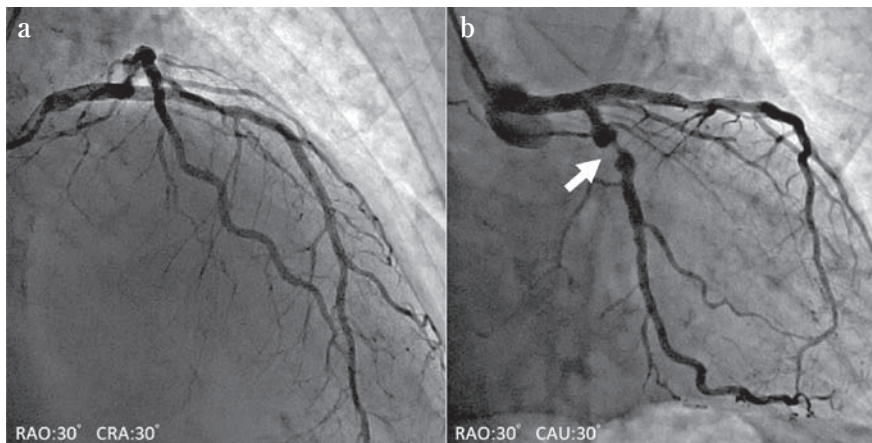


図1 a：左前下行枝の近位部に中等度狭窄を認める。b：左回旋枝近位部に高度狭窄を認める。

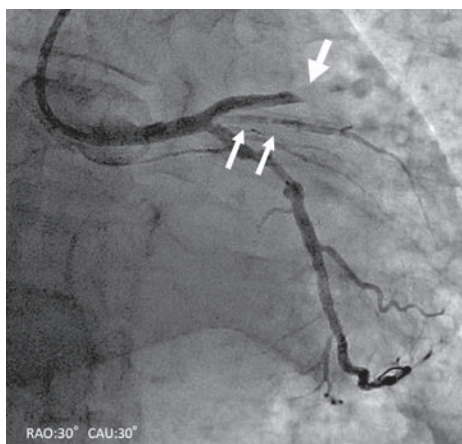


図2 左前下行枝と高位側壁枝に血栓と考えられる透亮像を認める。

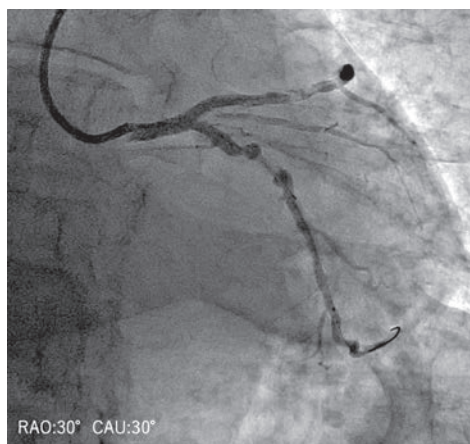


図3 バルーン拡張後も血栓の残存を認める。

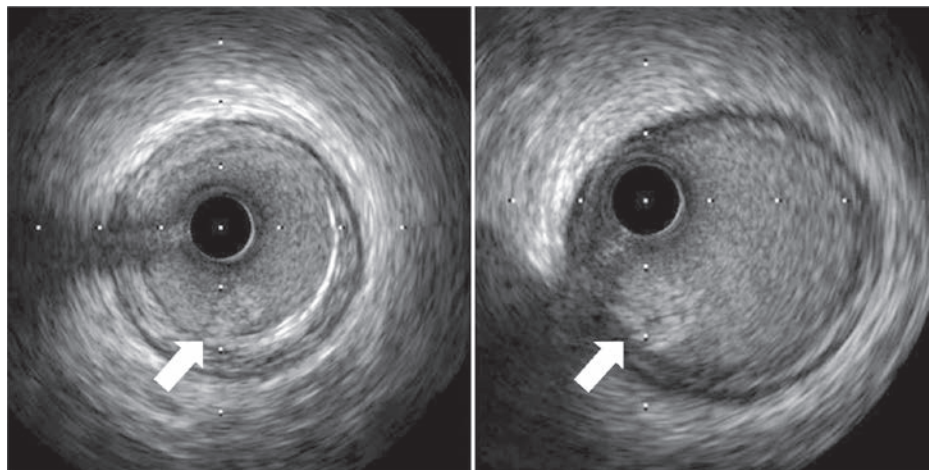


図4 左前下行枝のIVUS所見. 冠動脈内に多量の新鮮血栓を認める.

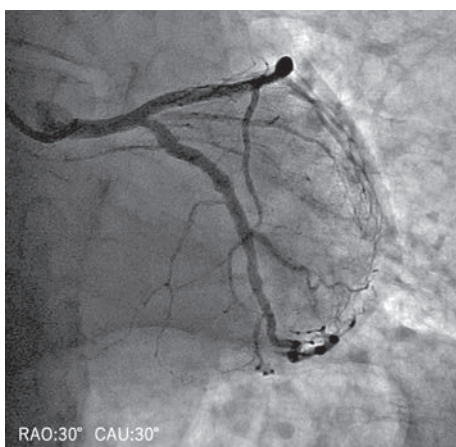


図5 スtent留置後の最終造影.

IVUS)でLCxの病変を確認し、2.0×15mmのセミコンプライアントバルーンで前拡張を行った。拡張後に造影を行ったところ、LADと高位側壁枝に血栓と考えられる透亮像を認めた(図2)。当初はバルーン拡張やガイディングカテーテルのdeep engageによる影響を考え、LADにもガイドワイヤーを通過させて2.0×15mmのセミコンプライアントバルーンで繰り返し拡張を行った。しかしながら血栓の消失には至らず(図3,4)、最終的に造影遅延像を伴い、LCxにも血栓の出現を認めた。その時点でのACTは295秒であった。HITの可能性を考え、アルガトロバン6mgを冠動脈内に投与したところ、血栓は速やかに消退傾向を示した。以後はアルガトロバン0.6μg/kg/分の持続投与を行った上でPCIを続行し、LCx #13の病変に対しては3.0×18mmの薬剤溶出性ステントを留置した。LADに対しては2.5×13mmのカッティングバルーンで追加拡張を行ったが、IVUSでは多量の血栓の残存と造影遅延が見られたため、ステント留置を行う方針として、LAD #6-7に3.0×38mmの薬剤溶出性ステントを留置した。IVUSでは新たな血栓

は確認できず、最終造影でもLADとLCxともに良好な血流を確認しPCIを終了した(図5)。

PCI後経過：術後はアルガトロバンを0.7μg/kg/minで継続投与した。帰室時の血小板数は28.6万/μl(来院時31.5万/μl)と軽度な減少を示したものの、新たな血栓症や出血事象は見られずに経過した。血行動態は終始安定しており、CPK値は術後8時間の330U/lでピークアウトした。以後の血小板数は第2病日の25.0万/μlを最低値に以後は緩やかな上昇傾向を認め、同日にアルガトロバンの投与を終了した。肺炎に関しては自覚症状なく経過し、第1病日から第4病日までSBT/ABPC 3g/12hを継続し、浸潤影の速やかな改善が見られた。その後も経過安定しており、第5病日に軽快退院となった。PCI直後の採血検査ではHIT抗体は陰性であった。

### 考 察

本症例は急性冠症候群に対するPCI中にHIT抗体は陰性であったものの、臨床経過からHITによるものと考えられる冠動脈内血栓症を認めた。ヘパリンは



心臓カテーテル治療以外に心臓外科手術, 透析治療, 急性期血栓塞栓症の治療等, 幅広い領域で使用される薬剤であり, HITについてはすべての医療従事者が認識しておく必要がある。ヘパリンの一般的な副作用として出血があるが, その逆の病態として動静脈血栓と血小板減少を認めることがあり, これをHITと定義されている。HITは血小板第4因子とヘパリンの複合体に対する抗体(HIT抗体)が産生されることにより, 血小板が活性化され, 最終的にトロンビンの過剰産生による血栓形成と凝集反応による血小板減少をきたすことで発症すると考えられている<sup>4-6)</sup>。HITはヘパリン投与患者の約0.9~5%で発症し<sup>7)</sup>, HITの診断にはHIT抗体を検出する血清学的診断と臨床症状や検査所見から推測する臨床学的診断があり, これらを総合して判断する。なお臨床学的診断には4 T'sスコアリングシステムを用いることが有用である<sup>8)</sup>。本症例ではHIT抗体は陰性であり, 4 T'sスコアリングシステムでもHITの診断基準は満たさず, HITの確定診断には至らなかった。しかしながら本邦において, 本症例のように有意な血小板減少を認めず, HIT抗体も陰性にもかかわらず, PCI中にHITと考えられる血栓症を発症する症例<sup>9)</sup>や急性期のHIT抗体陰性例<sup>10)</sup>の報告もある。また血小板第4因子とヘパリンの複合体以外にinterleukin-8やneutrophil-activating-2に対する抗体が同様にヘパリン依存性に血小板活性化を引き起こすことも報告されており<sup>11,12)</sup>, HITを完全に否定することは困難であると考えられる。すなわち臨床的にHITを疑った場合, HITに準じた適切な治療を行うことが重要とされる。なお検索できる限り, PCI中にHITを発症した症例報告では, そのすべてがステント留置部位に関連したHITであったが, 本症例はLCxの病変に対するPCI中に一切の外的侵襲を与えていなかったLADに血栓の出現を認めたことは注目に値する。LADのIVUS所見では明らかなplaque rupture像は見られず, 器質的な影響で血栓形成される可能性は低いと考えられた。LADにステント留置を行うべきかどうかは議論されるところであるが, 中等度の狭窄病変が見られていたことやバルーン拡張後もIVUS上, 血栓の残存を多量に認めていたことからステント留置をする方針とした。なお本症例は肺炎を合併しており, 感染により血小板が活性化されやすい状態であったと考えられ, HITによる血栓形成がさらに促進された可能性もあると考えられた。

## 結 語

本症例は急性冠症候群の治療中にACTが治療域にも関わらず冠動脈内に繰り返す血栓形成を認めた。HITの確定診断には至らなかったが, HITに準じてアルガトロバンの投与を行うことで致命的な状況を回避することができた。HITは治療が遅れると致死的な経過を辿ることがあるため, ヘパリン使用時には常にHITの可能性を念頭におき, 早期診断と適切な治療に努めることが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Babcock RB, Dumper CW, Scharfman WB : Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 295 (5) : 237-241, 1976
- 2) Warkentin TE : Heparin-induced thrombocytopenia : diagnosis and management. *Circulation*, 110 (18) : e454-458, 2004
- 3) Chong BH, Berndt MC : Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut*, 58 (2) : 53-57, 1989
- 4) Newman PM, Chong BH : Heparin-induced thrombocytopenia : new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood*, 96 (1) : 182-187, 2000
- 5) Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, et al : 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
- 6) Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, et al : Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity : an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 84 (11) : 3691-3699, 1994
- 7) Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al : Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 96 (5) : 1703-1708, 2000
- 8) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al : Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*, 4 (4) : 759-765, 2006

- 9) 山本明和, 芦田和博, 岡部俊孝, 他: 経皮的冠動脈形成術中に血栓症を発症しアルガトロバンが有効であった2症例. 日心臓病会誌, 6 (1): 95-99, 2011
- 10) Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, et al: 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 (7): 1373-1379, 2007
- 11) Refaai MA, Laposata M, Van Cott EM: Clinical significance of a borderline titer in a negative ELISA test for heparin-induced thrombocytopenia. Am J Clin Pathol, 119 (1): 61-65, 2003
- 12) Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, et al: Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. Blood, 88 (2): 410-416, 1996

#### Editorial Comment

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、ヘパリン投与開始から5日から14日の間で血小板が減少して発症することが多いとされているが、過去にヘパリンの投与歴がある場合はその限りではなく、投与を開始して5～30分後に症状が生じた症例も報告されている。また、ヘパリンの投与歴は治療用だけでなく、いわゆるヘパリンフラッシュなどのカテーテル内の凝固防止目的の投与も

危険因子であり、主治医や患者が投与歴を把握していない場合も考えられる。HITは疑った時点で速やかに治療を始めなければいけない緊急性の高い疾患であり、この報告は、ヘパリン投与時に生じた血栓症の原因として鑑別に挙げる重要性を示唆している。

脳神経内科  
白石翔一

