

外傷患者におけるヘパリン起因性血小板減少症と発症メカニズム探索のための包括的研究

久志本成樹

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座 救急医学分野

【研究の背景】

外傷患者の急性期死亡原因として、頭部外傷と大量出血、急性期以降における敗血症が挙げられるが、これらに次ぐ原因は肺塞栓症などの血栓性合併症である。この予防と治療の中心となるのがヘパリンである。一方、抗凝固薬であるヘパリンは、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) を誘導し、予後に重大な影響を与える血栓症の原因となる^{1,2)}。

外傷患者では、予防措置を講じなければ 50% 以上に血栓症を合併することが示され³⁾、ヘパリンを中心とした抗凝固薬による早期からの血栓予防が行われている。一方、重症外傷患者では、多くの要因による血小板減少、血栓塞栓症が起り得るため、HIT の診断は容易ではない。これまでの外傷患者に関する HIT 発生率報告は 0.36% ときわめて低率であり⁴⁾、さらに米国 National Trauma Data Bank 2008～2015 年データでは 0.0037% とも報告されている²⁾。これらは大規模データベースに基づく後向き観察研究にとどまり、心臓血管外科手術患者における抗 PF4/ヘパリン抗体陽転化率 50%、HIT 発症 1～3%、整形外科術後患者における抗体陽転化率 約 15%、HIT 発症 5% などの報告データとは著しい乖離がある⁵⁾。

重症外傷患者では組織損傷に伴う DNA や RNA の血中流入により、HIT の原因となる抗体産生や HIT 発症患者が多く存在する可能性がある。さらに、HIT 抗体誘導は、ヘパリンへの暴露のみならず炎症や組織損傷などによって増強するため、重症外傷患者では HIT 抗体産生や HIT 発症患者が多いとされる。ヘパリンへの暴露なしに発生する spontaneous HIT syndrome の合併も考慮すべきである^{6,7)}。このような背景にもかかわらず、これまでに報告された外傷患者での頻度の低さは、HIT に対する適切な認識の不足、診断が容易ではないことを示唆するものである。外傷患者における発生率などの適切な評価は、これまでに世界において行われていない。

血栓症の高リスクである外傷患者に対する抗凝固薬の中心であるヘパリン、これこそが HIT における血栓形成の原因である。そして、外傷患者における HIT の認知が十分ではなく、その発生頻度とともにリスクすら明らかにされていないことは重要な問題である。

【目 的】

①外傷患者における HIT 抗体陽転化と HIT 発症状況および背景因子を明らかにすること、②外傷患者における HIT 発症メカニズムを解明するために外傷重症度およびヘパリンへの暴露状況との関係を明らかにすること、そして、③外傷患者における HIT の診断と治療方法確立のための基礎データの収集を目的とする。

【方 法】

- 研究デザイン: 多施設共同前向き観察研究
- 対象: 48 時間以上の入院加療を要する Injury Severity Score (ISS) ≥ 9 かつ 18 歳以上の外傷患者⁸⁾
- 評価方法:

HIT 抗体陽転化と HIT 発症に関する調査項目

- 1) 患者背景 (年齢、性別、身長、体重、既往症、輸血、外科手術内容)

- 2) 外傷重症度(ISS および生理学的重症度)
- 3) ヘパリン使用歴、使用期間と使用量
- 4) 4T's スコアを用いた臨床的 HIT スコア
- 5) 検査データ:凝固検査(FDP、D-dimer、TAT、可溶性フィブリンなど)、末梢血検査、肝・腎機能
- 6) 抗 PF4/ヘパリン抗体(HIT 抗体):免疫測定法(ELISA)および機能的測定法
- 7) イベント
 - ・血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症)
 - ・死亡および合併症(腎不全、うっ血性心不全、敗血症、心原性ショック、アナフィラキシーなど)

免疫測定法および機能的測定法による特異的 HIT 抗体測定

血清学的診断には抗 PF4/ヘパリン抗体を測定する免疫測定法が広く普及しているが、IgG/IgM/IgA 抗体を含むものであり、高感度であるものの特異度が低い。IgG 抗体の一部のみが血小板活性化能を有する真の HIT 抗体であることから、本研究においては、IgG 抗体のみを評価する ELISA 法を用いた。さらに、血小板を強く活性化させる能力を有することがポイントであることから、これを評価する機能的測定法を用いた^{9,10)}。

- 主要評価項目—受傷後 14 日目の HIT 抗体陽転化率: 洗浄血小板活性化を評価する機能的測定法では、day 0 において陰性であったものが陽転化すること、ELISA による抗体測定では、day 0 において陰性であったものが陽転化すること、あるいは OD 増加 >30% or >0.4 OD 単位と定義した¹¹⁾。

【結 果】

1. 対象患者の背景、外傷重症度と転帰 (Table 1)

184 例を対象とした。解剖学的外傷重症度指標である ISS により 3 群に分け、それぞれの背景とヘパリン曝露、転帰を示す。

抗体陽転化率:

– ELISA 法: 全体としては 49/184, 26.6%であった。9≤ISS≤15 vs. 16≤ISS≤24, 25≤ISS のいずれも p<0.017 であり (Bonferroni 補正、以下同様)、いずれの 2 群間比較でも有意差を認めた。

– 機能的測定法: 全体としては 30/184, 16.3%であった。9≤ISS≤15 vs. 25≤ISS, p<0.017 であり、いずれの 2 群間比較でも有意差を認めた。

Table 1. Demographics and laboratory data of patients.

Patient characteristic	9≤ISS≤15 (n=55)	16≤ISS≤24 (n=62)	25≤ISS (n=67)	P-value
Age (years)	65 (44–78)	58 (42–74)	64 (47–73)	0.55
Gender (% male)	37 (67.3)	43 (69.4)	46 (68.7)	0.98
Type of Trauma				0.68
Blunt	53 (94.6)	61 (96.8)	64 (92.8)	
Penetrating	0	0	1 (1.4)	
other	3 (5.4)	2 (3.2)	4 (5.8)	
Use of Heparin				0.15
None	18 (32.7)	18 (29.0)	11 (16.4)	
Flash	14 (25.5)	21 (33.9)	29 (43.3)	
Treatment (with or without Flash)	23 (41.8)	23 (37.1)	27 (40.3)	
Thromboembolic event	5 (9.1)	5 (8.1)	6 (9.0)	0.98
Death	0	1 (1.6)	3 (4.5)	0.39
Seroconversion				

ELISA	7 (12.7)	20 (32.3)	22 (32.8)	0.02
Washed platelet activation assay	4 (7.3)	10 (16.1)	16 (25.8)	0.046

Numerical data are presented as medians (1st quartile–3rd quartile). Categorical data are presented as number (%). Abbreviations: AIS, Abbreviated Injury Scale

2. ヘパリン曝露と HIT 抗体陽転化

ヘパリン使用状況と抗体陽転化を Table 2 に示す。

– ELISA 法: 3 群間の頻度は同一でなく, no heparin vs. heparin treatment, $p < 0.017$ であり, 2 群間比較でも有意差を認めた。これらは ISS ≥ 16 においてのみ明らかであった。

– 機能的測定法: 3 群間の頻度は同一でなく, no heparin vs. heparin treatment, $p < 0.017$ であり, 2 群間比較でも有意であった。これらは ISS ≥ 16 においてのみ明らかであった。

Table 2. Seroconversion rate depending on heparin administration

	Seroconversion (ELISA)				Seroconversion (washed platelet activation assay)			
	No heparin (N=47)	Heparin flush (N=64)	Heparin treatment (N=73)	<i>p</i> -Value	No heparin (N=47)	Heparin flush (N=64)	Heparin treatment (N=73)	<i>p</i> -Value
ISS ≤ 15	1 (2.1)	1 (1.6)	5 (6.8)	0.344	0	1 (1.6)	3 (4.1)	0.35
16 $\leq$ ISS ≤ 24	1 (2.1)	3 (4.7)	16 (21.9)	<0.001	0	2 (3.1)	8 (11.0)	0.007
ISS ≤ 25	1 (2.1)	8 (12.5)	13 (17.8)	0.09	1 (2.1)	6 (9.4)	9 (12.3)	0.35
total	3 (6.4)	12 (18.8)	34 (46.6)	<0.001	1 (2.1)	9 (14.0)	20 (27.4)	<0.001

3. HIT 抗体陽転化時期と陰転化 (Table 3)

ELISA および機能的測定のいずれも抗体陽転化は中央値 8 日で認められた。ヘパリン使用状況による違いは明らかではない。一方、14 日以内の陽転化患者のうち、ELISA 法 10/35 (28.6%)、機能的測定 14/23 (60.9%)において、30 日以内における再陰転化を認めた。

TABLE 3. Characteristics of seroconversion in patients who developed HIT antibodies

Outcomes	Heparin none	Flash	treatment	<i>p</i> -Value
ELISA				
Duration between trauma and Seroconversion (days)	7 (6.5-8.5)	9 (8.0-9.)	8 (7.0-9.0)	0.44
Disappearance of HIT antibodies on day30	2/3	1/8	7/24	0.19
Washed platelet activation assay				
Duration between trauma and Seroconversion (days)	6	9 (8-9.5)	8 (7-10.5)	0.33
Disappearance of HIT antibodies on day30	1/1	1/5	12/17	0.12

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血栓症とともに HIT のリスクが高いことが予想される外傷患者に対して、適切にデザインした臨床的なアプローチはこれまで行われていない。重症外傷患者における HIT 抗体陽転化率は、ELISA 法により 25%、機能的測定法により 16%を超える

ものであり、高頻度であること明らかにした。さらに、外傷重症度上昇に伴いその頻度が上昇し、ヘパリンへの曝露状況によっても異なること、他の病態より早期に抗体の陰転化が生じることをはじめて示したものである。

外傷患者の隠れた第 3 の死亡原因である血栓症の予防・治療薬剤である“ヘパリン”が、血栓形成の原因となりうること、さらに抗体の消長が他の病態と異なる可能性を示し、重症外傷患者における血小板減少、血栓症、そしてヘパリンの使用に関して、新たな視点からの注意を要するものといえよう。

【参考・引用文献】

1. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; **129**(21): 2864-72.
2. Grigorian A, Schubl S, Barrios C, Jr., et al. Association of Heparin-Induced Thrombocytopenia With Bacterial Infection in Trauma Patients. *JAMA Surg* 2018; **153**(10): 964-5.
3. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; **331**(24): 1601-6.
4. Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a literature review. *Injury* 2012; **43**(5): 548-52.
5. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010; **115**(9): 1797-803.
6. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* 2014; **123**(23): 3651-4.
7. 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* 2015; **26**(6): 602-7.
8. Palmer CS, Gabbe BJ, Cameron PA. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury* 2016; **47**(1): 109-15.
9. Maeda T, Noguchi T, Saito S, et al. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on acute coronary artery thrombosis in patients undergoing PCI. *Thromb Haemost* 2014; **112**(3): 624-6.
10. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, et al. Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. *Thromb Haemost* 2017; **117**(1): 127-38.
11. Warkentin TE, Sheppard JA. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood* 2014; **123**(16): 2485-93.