論文の内容の要旨

論文題目　ヘパリン起因性血小板減少症の最適な診断法の確立

氏名　前田琢磨

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin induced thrombocytopenia; HIT）は、抗凝固薬ヘパリンが免疫学的機序を介して HIT 抗体を誘導し、血小板等の活性化を促し、血栓塞栓症を高率に合併する疾患である。現在汎用されている HIT 抗体測定法である免疫測定法（2012 年 9 月に保険承認）は特異度が低く、過剰診断の原因となる。我々は本邦で初めて HIT 診断における感度・特異度ともに高いとされる改良血小板マイクロパーティクル試験 (Modified platelet microparticle assay; Modified PMA)を確立した。我々は、PMA を用い、本邦で唯一的確な HIT 診断を可能とし、世界的にも貴重な HIT 疑い患者の大規模データベース（全国登録調査：HIT レジストリー）の構築を継続している。本研究では、「高率に血栓塞栓症を発症する HIT 患者群の抽出」をテーマとし、以下のような 2 つのクリニカルクエスチョンに答える研究を計画した。

①我が国における HIT による経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)中の血栓症の臨床的特徴はどのようなものか

②我々の開発した機能的測定法の HIT 診断における有効性、特に HIT の中でも血栓塞栓症を起こしやすい患者の同定は可能か

まず、最初のクリニカルクエスチョンに答える研究として、2008 年 8 月～2012 年 7 月ま

でに HIT 全国登録調査に登録された HIT 疑い患者 300 人のうち、PCI もしくは冠動脈造影を施行し、ヘパリン投与後 24 時間以内に冠動脈血栓を起こした 21 名を抽出した。これらの患者につき、PMA にて HIT を確定診断し、その臨床経過を調査した。解析対象となった PCI もしくは冠動脈造影を施行し、ヘパリン投与後 24 時間以内に冠動脈血栓を起こした 21 名のうち、5 名が PMA 陽性で HIT と診断された。そしてこれら 5 名全員が、過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されていた。従って、PCI や冠動脈造影を行う場合、過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されている場合は、HIT に関連する冠動脈血栓症は重篤な合併症として考慮すべき疾患と考えられた。

次に 2 つ目のクリニカルクエスチョンに答えるため、2008 年 8 月～2014 年 5 月までに HIT 全国登録調査に登録された 401 名を対象とし、血栓塞栓症発症の有無と、HIT 抗体の血小板活性化能を検出できる PMA および一般的に行われている抗血小板第 4 因子/ヘパリン抗体があるかどうかを測定する（血小板活性化能があるかどうかは検出できない）免疫測定法（ELISA）の結果との関連を検討した。107 名(26.7%)が PMA 陽性で 294 名(73.3%)が PMA 陰性であった。PMA における血小板活性化の強さに応じて強陽性群と弱陽性群に分類し、血栓塞栓症の発症割合を比較検討した。結果、強陽性群において血栓塞栓症の発症率が 61.3%と最も高かった。よって、PMA 強陽性の場合には、通常以上の治療介入の必要性が示唆された。次に、臨床的に HIT が疑われた日に血栓塞栓症を発症していなかった 70 症例を対象とし、HIT が疑われた日に抗凝固療法を開始した群 35 名と HIT が疑われた日

は抗凝固療法を行わなかった 35 名について強陽性群および弱陽性群でそれ以降の血栓塞栓症の累積発症率を比較した。結果、HIT が疑われた日に直ちに抗凝固を始めた群では強陽性群と弱陽性群で、それ以降の血栓塞栓症の発症率に差は認められなかった(19.0% vs 7.1%)。一方、HIT が疑われた日に抗凝固療法を行わなかった群において有意に強陽性群において累積血栓症発症率が高かった(61.1% vs 17.6%)。よって、我々が開発した PMA は、治療予後も予測できる可能性が示唆された。本研究は初めて in vitro における HIT 抗体の血小板活性化能の強さが、ヘパリン以外の代替抗凝固薬(アルガトロバン)療法に対する HIT の転帰と有意に相関することを示したものである。従って、PMA は HIT 関連の血栓塞栓症の高リスクとなる患者を同定するのに有効であり、このような患者は HIT が疑われた時点で可及的速やかにヘパリン以外の代替抗凝固薬を開始すれば、血栓塞栓症のリスクを回避できると考えられた。

以上より、PCI や冠動脈造影の際に過去 1 か月以内にヘパリン暴露されている場合は HIT 発症リスクが高いこと、PMA の血小板活性化能の強さが HIT 関連の血栓塞栓症の発症と相関することが示された。よって我々は、PCI や冠動脈造影を行う患者において過去 1 か月以内にヘパリンに暴露されている場合は、事前に ELISA 等で HIT 抗体をスクリーニングすることで、患者の予後改善できる可能性があることや、PMA によりヘパリン起因性血小板減少患者の中でも特に血栓塞栓症を起こしやすい患者を同定し、その情報を現場の医師に提供することで、HIT 患者の予後改善に貢献している。