

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2017～2020
 課題番号：17K09912
 研究課題名(和文) ヘパリン起因性血小板減少症の免疫反応特異性解明とそれに基づく最適診断法の開発

研究課題名(英文) The development of appropriate diagnostic strategy for heparin-induced thrombocytopenia based on its unique immune response

研究代表者
 宮田 茂樹 (Miyata, Shigeki)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員研究員

研究者番号：20239411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)発症が疑われ、全国登録調査に登録された835例を解析した。基礎疾患の違いにより、血小板活性化能を持つ強いHIT抗体の保有率、それに比例した血栓塞栓症合併割合、HITやHIT関連血栓症の発症までの期間が異なることを明らかにした。HIT免疫応答の特異性解明のため、患者重症度とHIT抗体陽転率の関係を検討する外傷患者に対する多施設共同前向き観察研究を実施した。外傷重症度が高いほどHIT抗体陽転率が高いこと、重症例ではヘパリン投与を行わなくともHIT抗体を誘導しうることを明らかにした。本邦の臨床実態に配慮したエビデンスに基づくHIT診断・治療ガイドラインを策定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘパリン起因性血小板減少症は、抗凝固薬であるヘパリン投与が、血小板活性化能を持つ抗体を誘導し、発症患者の約半数に、逆に血栓塞栓症を誘導する重篤な副反応である。希少疾病である本疾患について、全国規模でいくつかの臨床研究を実施することで、その理解困難な免疫応答の特異性を明らかにするとともに、本邦の臨床実態に配慮した、エビデンスに基づくHIT診断治療ガイドライン策定を行った。患者予後改善に資するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using a nationwide heparin-induced thrombocytopenia (HIT) registry, we analyzed data of 835 patients who were clinically suspected of having HIT. The results demonstrate that patients' underlying diseases differentially impact HIT immune responses, especially the development of HIT antibodies with strong platelet-activating properties, and thus influence the timing of HIT onset, the incidence of HIT-associated thromboembolic event, and the timing of its onset. To investigate the uniqueness of HIT immune responses, we conducted a multicenter prospective observational study of trauma patients. As a result, seroconversion rates of HIT antibodies were higher as the severity of trauma increases. Moreover, severely injured patients developed HIT antibodies independent of heparin administration. Considering clinical practices in Japan, we have established the evidence-based guidelines for the appropriate diagnosis and treatment of HIT.

研究分野：血栓止血学、輸血学

キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症 HIT抗体 血栓塞栓症

1. 研究開始当初の背景

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)では、治療法（ヘパリン中止、抗トロンビン薬投与）の存在にも関わらず、未だ発症患者の約 50%に重篤な血栓症を合併することを明らかにした（Thromb Haemost.2017;117:127-）。主因として、我々の報告（Blood.2016;127:1036-）も含め、近年明らかにされた HIT 抗体産生に関する特異的免疫応答が、従来の常識では理解し難いことによる臨床的 HIT 診断の困難さと、血清学的診断法（HIT 抗体検出法）として一般的な免疫測定法の特異度が低いことによる誤診断率の高さが挙げられる。そのため、発症直後の血栓症発症リスクの高い時期に的確な治療が行われず、血栓塞栓症の発症、増悪を招いている（Thromb Haemost.2017;117:127-）。

2. 研究の目的

本研究では、希少疾病である HIT について、全国規模でいくつかの臨床研究を実施することにより、HIT 免疫反応の特異性のさらなる解明と、それに基づく最適診断法を開発することにより患者予後改善を目指す。

3. 研究の方法

(1) HIT 全国登録調査

本邦において HIT 疑い症例の全国登録調査を、国立循環器病研究センターや必要とされる施設での倫理委員会の承認を得て、図 1 のように 2008 年 8 月から 2019 年 2 月まで実施した。国立循環器病研究センターは本邦において、唯一、機能的測定法による HIT 抗体の持つ血小板活性化能の評価ができる代表的 HIT 抗体検査施設としての役割を果たしており、HIT 疑い症例のコンサルテーション依頼に対応するために検体の測定を実施し、主治医の判断に資するよう検体到着後 8 時間から 36 時間以内に測定結果を報告してきた。また、施設や患者からの同意を得た場合には、測定結果返信後、約 1 か月後に症例報告書を送付し、匿名化の上、患者情報収集を行い、解析するとともに、残余検体をさらに有効な HIT 抗体測定方法の開発に使用し、本邦における HIT 疑い患者の予後改善に資する方策の確立に努めた。

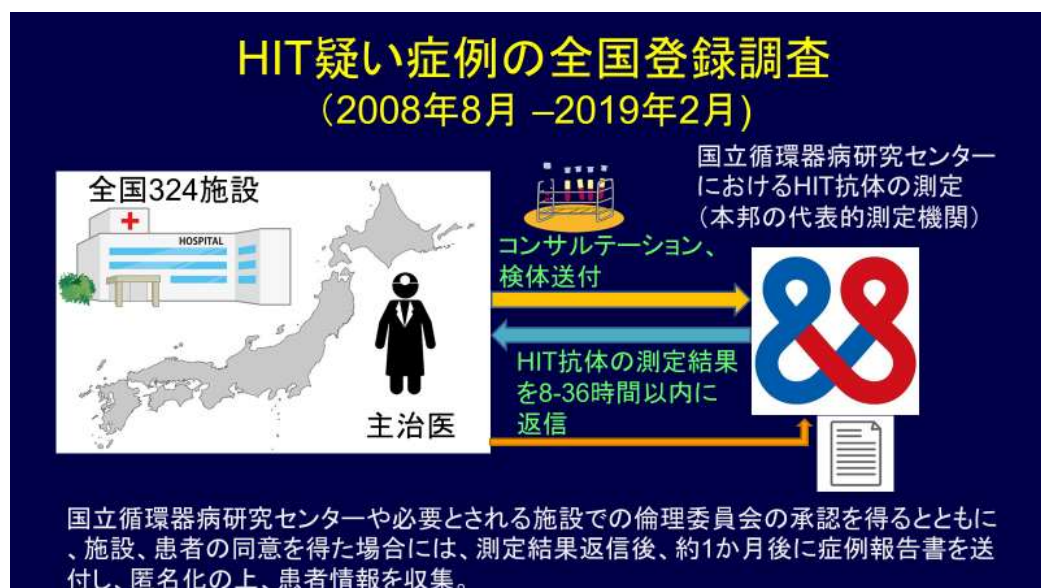


図 1 HIT 全国登録調査の実施方法

(2) 基礎疾患の違いが HIT の病態に与える影響の解析

上述した HIT 疑い症例の全国調査で収集した 835 症例のうち、最終的に HIT と診断された 222 症例の情報を解析した (rapid-onset HIT や、HIT 発症後 2 週間以内に HIT 抗体測定のための検体が得られなかった症例は除外)。これらの症例を、基礎疾患により、外傷患者、心臓血管外科手術患者 (術中にヘパリン投与を受けた患者)、血液透析導入患者 (新規にヘパリンを用いて透析導入した患者)、その他の患者 (主には、血栓塞栓症に対しヘパリン治療を行った患者) に分けて、HIT 免疫応答ならびに発症様式の特異性を検討した。

(3) HIT における免疫応答特異性の明確化

HIT 免疫応答の特異性解明のため、患者重症度と HIT 抗体陽転率の関係を検討する外傷患者に対する多施設共同前向き観察研究を実施した。各参加施設での倫理委員会の承認を得て 2018 年 3 月から 2019 年 2 月までの間で、外傷重症度 (Injury Severity Scores: ISS) が 9 以上の 18 歳以上の患者が、ヘパリン使用の有無に関わらずエントリーされた (すべての患者から同意取得)。患者をその外傷重症度 (Injury Severity Scores: ISS) によって、以下の 3 つの群に分けて解析を行った。軽症外傷患者群 ($9 \leq \text{ISS} \leq 15$)、中等症外傷患者群 ($16 \leq \text{ISS} \leq 24$)、重症外傷患者群 ($25 \leq \text{ISS}$)。HIT 抗体陽転率や陽転までの期間、陽転した患者における受傷後 30 日以内の HIT 抗体消失率などの検討を行った。

(4) 新たな HIT 抗体測定法の開発

(1) に記載した HIT 全国登録調査において、HIT 抗体検査残余検体をさらに有効な HIT 抗体測定方法の開発に使用することに対して同意をいただいた検体を用いて、FcγIIa 固相化ビーズと AlphaLISA 技術を用いて、新たな HIT 抗体測定方法の検討を行った。

(5) 本邦の現状に合ったより最適な HIT 診断指針の確立

日本血栓止血学会において HIT の診断と治療の標準化を目的として、ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン作成委員会を設置し、国内外の文献的考察と専門家の意見を基にした診療ガイドラインを作成することとなり、利益相反 (COI) に配慮しながら、その策定に参画した。

4. 研究成果

(1) HIT 全国登録調査

様々な疾患領域における臨床的 HIT 疑い症例のレジストリーを継続し、全国 324 施設から、835 症例の HIT 疑い患者の登録、ベータベース化を終了した。臨床的 HIT 確からしさのスコア (4Ts スコア) と HIT 抗体の測定結果を組み合わせ、最終的に 222 症例が HIT と診断された。希少疾患である HIT の世界でも有数の大規模データベースとなった。

(2) 基礎疾患の違いが HIT の病態に与える影響の解析

表 1 に示すように、ヘパリン非依存性血小板活性化能を持つ強い HIT 抗体を保持する患者は、血液透析患者 (新規にヘパリンを用いて透析導入した患者) と比較して、外傷患者で有意に多かった。その結果として、外傷患者において HIT 関連血栓塞栓症の発症割合が一番高かった。ELISA 法により測定した anti-PF4/heparin IgG の抗体価は、他の患者群と比較して、血液透析導入患者で低かった。しかしながら、血小板数減少率は、群間で差はなかった。HIT 関連血栓塞栓症の発症時期は、外傷患者では早く、血液透析導入患者では遅れる傾向にあった。興味深いことに、血液透析導入患者で HIT 発症した患者の 18.8% は、HIT の好発時期であるヘパリン投与開始後 5 日から 14 日目を外れて、ヘパリン投与

開始後 14 日目以降に HIT を発症していた。よって、患者基礎疾患を考慮した HIT 診断の重要性が示唆された。

表 1 基礎疾患で分類した HIT 患者における HIT 免疫応答ならびに発症様式の特異性

患者基礎疾患	外傷患者 (主に交通事故、墜落)	心臓血管外科患者 (術中にヘパリン投与を受けた患者)	血液透析を新たに導入した患者 (ヘパリンによる抗凝固により)	その他の患者 (主には、血栓塞栓症に対しヘパリン治療を行った患者)
解析した HIT 患者 (合計: 184)	10	37	32	105
ヘパリン非依存性の強い HIT 抗体を保持した患者の割合	3/10 (30%)	4/37 (10.8%)	1/32 (3.1%)	14/105 (13.3%)
* ELISA 法による anti-PF4/heparin IgG/A/M 抗体価	2.478 (1.301–2.967)	2.282 (1.585–2.804)	2.162 (1.267–2.642)	2.517 (1.806–2.857)
* ELISA 法による anti-PF4/heparin IgG 抗体価	1.949 (1.689–2.084)	1.990 (1.490–2.236)	1.620 (1.123–2.642)	2.062 (1.458–2.291)
*HIT 関連血栓塞栓症発症割合 [動脈性, 静脈性, 両方]	8/10 (80%) [0%, 80%, 20%]	17/37 (45.9%) [41%, 35%, 23%]	12/32 (37.5%) [8%, 83%, 8%]	69/105 (66%) [20%, 62%, 17%]
* ヘパリン投与開始後、HIT 関連血栓塞栓症発症までの日数	9 (7.5–9.75)	10 (7.5–4.75)	15.5 (12.25–18.75)	11 (8–13.5)
*血小板数減少割合 (%)	66.8 (56.0–73.6)	72.4 (59.2–83.3)	76.8 (61.8–83.9)	81.8 (71.8–87.7)
*ヘパリン投与開始後、HIT 発症までの日数 (30%以上血小板が減少した最初の日) [ヘパリン投与開始後 14 日目以降に HIT 発症した患者割合]	9 (7.25–9.75) [0/12 (0%)]	9 (8–10) [3/37 (8.1%)]	11.5 (8.75–14) [6/32 (18.8%)]	9 (7–11) [4/105 (3.8%)]

*: median (1st-3rd quartile)

(3) HIT における免疫応答特異性の明確化

ELISA 法で測定された anti-PF4/heparin IgG 抗体陽転率、洗浄血小板を用いた機能的測定法によって測定された、血小板活性化能を持つ HIT 抗体の陽転率は、外傷重症度で分けた 3 群間で差が認められ、外傷重症度が高い群ほど、抗体陽転率は高かった。ヘパリン投与の有無に関わらず、抗体陽転化までの期間は、外傷受傷後 5 日から 10 日目の間に集中した。抗体陽転化した患者群の中で、外傷受傷後 30 日目に測定できた患者において、ELISA で測定した Anti-PF4/heparin IgG 抗体は 28.6%(10/35)の患者で、洗浄血小板を用いた機能的測定法によって測定された血小板活性化能を持つ HIT 抗体は 60.9%(14/23)の患者で、受傷後 30 日以内に消失していた。

外傷重症度が HIT 抗体の免疫応答に関与すること、重症外傷患者ではヘパリン投与が無くとも HIT 抗体を誘導しうることを明らかにした。よって、外傷患者において、受傷後

5日目から10日目に血小板減少や、奇異な血栓塞栓症を呈した患者では、ヘパリン投与の有無に関わらず、HITを鑑別診断の対象とすべきであると考えられた。

(4) 新たな HIT 抗体測定法の開発

HIT 抗体に感受性の高いドナーから作成した洗浄血小板を用いた機能的測定法 (modified PMA; Thromb Haemost 2017;117:127-)陽性 18 検体、陰性 17 検体(うち 7 検体は免疫学的測定法 (ELISA)陽性、10 検体は ELISA 陰性)の測定を行い、FcγIIa 固相化ビーズを用いることで、洗浄血小板を使用せずに機能的測定法と同程度の感度・特異度で HIT 抗体を検出できる可能性が示された。

(5) 本邦の現状に合ったより最適な HIT 診断指針の確立

HIT の診断と治療に関して重要と考えられる Clinical Questions (CQs) を設定し、それに関連した国内外の文献の systematic review を分担して行い、エビデンス総体として集約した。その結果を受けて、ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン作成委員会によりガイドライン作成作業が行われ、本邦の臨床実態に配慮した、エビデンスに基づいた本邦における HIT 診断・治療ガイドラインを策定した。外部評価を受けた後、公開予定となっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 宮田 茂樹	4. 巻 34
2. 論文標題 外傷領域におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)? - 重度組織損傷や炎症はHIT免疫応答を誘導しうる -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本外傷学会雑誌	6. 最初と最後の頁 137 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11382/jjast.34.5_01	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa Noriko, Fujita Motoo, Kawazoe Yu, Miyata Shigeki, Maeda Takuma, Kushimoto Shigeki	4. 巻 4
2. 論文標題 Extensive burns complicated with heparin-induced thrombocytopenia: A report of two cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Burns Open	6. 最初と最後の頁 37 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.burnso.2019.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Hiroya, Tsuji Akihiro, Asano Ryotaro, Konagai Nao, Ueda Jin, Fukui Shigefumi, Ogo Takeshi, Miyata Shigeki, Yasuda Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Successful multi-step catheter intervention for thrombotic inferior vena cava filter retrieval	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 142 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 新井康之、山中悠平、三好隆史、杉森英里、前田琢磨、宮田茂樹、山下浩平、高折晃史	4. 巻 65
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍患者の術後血栓予防における、ヘパリン起因性血小板減少症の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本輸血細胞治療学会誌	6. 最初と最後の頁 746-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi Shintaroh, Kohno Hiroki, Watanabe Michiko, Iwahana Togo, Maeda Takuma, Miyata Shigeki, Kobayashi Yoshio, Matsumiya Goro	4. 巻 21
2. 論文標題 Left ventricular assist device implantation after plasma exchange for heparin-induced thrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 462 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-018-1055-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Mashio, Kamei Masataka, Bito Seiji, Migita Kiyoshi, Miyata Shigeki, Kumagai Kenji, Abe Isao, Nakagawa Yasuaki, Nakayama Yuichiro, Saito Masanobu, Tanaka Takaaki, Motokawa Satoru	4. 巻 96
2. 論文標題 Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e6748 ~ e6748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/md.00000000000006748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 宮田茂樹	4. 巻 75
2. 論文標題 ヘパリン起因性血小板減少症	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 291-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮田茂樹	4. 巻 3
2. 論文標題 HIT (ヘパリン起因性血小板減少症)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Coagulation & Inflammation	6. 最初と最後の頁 3-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Shigeki Miyata and Koichi Kokame
2. 発表標題 Association of platelet transfusion and its refractoriness with thromboembolic events in patients with heparin-induced thrombocytopenia
3. 学会等名 The 36th International ISBT (International Society of Blood Transfusion) congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeki Miyata and Koichi Kokame
2. 発表標題 Underlying causes greatly influence the development of HIT antibodies and clinical outcomes in patients with heparin-induced thrombocytopenia
3. 学会等名 ISTH 2020: The XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeki Miyata, Takuma Maeda
2. 発表標題 Treatment strategy for patients suspected of having HIT in Japan
3. 学会等名 65th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田茂樹
2. 発表標題 周術期大量出血、止血凝固異常に対する治療: 迅速性を損なわない安全対策の検討
3. 学会等名 第48回日本心臓血管外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Miyata
2. 発表標題 What are appropriate treatments for heparin-induced thrombocytopenia-associated thromboembolism?
3. 学会等名 The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田茂樹、前田琢磨
2. 発表標題 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)患者への 血小板輸血が HIT 関連血栓症発症に与える 影響の検討
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Miyata, Okihiro Sawada, Yasuhiro Nakamura, Kaori Kuramochi
2. 発表標題 Safety and efficacy of argatroban in Japanese patients with heparin-induced thrombocytopenia: a nationwide post-marketing surveillance study
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田琢磨、光黒真菜、岡本 章、宮田茂樹
2. 発表標題 機能的測定法で検出されるHIT抗体の血小板活性化能の強さと抗体陰性化までの期間の関係
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田茂樹、岡本 章、光黒真菜、前田琢磨
2. 発表標題 重症外傷患者でヘパリン起因性血小板減少症を発症した場合,高率に血栓塞栓症を合併する
3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeki Miyata
2. 発表標題 Nationwide Heparin-Induced Thrombocytopenia(HIT) Registry: Towards Appropriate Diagnosis and Treatment of HIT in Japan
3. 学会等名 XXVI Isth Congress and 63rd Annual SSC Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Maeda, H. Okazaki, S. Miyata
2. 発表標題 Time to Disappearance of Platelet-activating Antibodies Depends on the Strength of Their Platelet Activating Properties in Patients with Heparin-induced Thrombocytopenia
3. 学会等名 XXVI Isth Congress and 63rd Annual SSC Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Miyata, T. Maeda, H. Yamamoto, H. Okazaki,
2. 発表標題 Impact of Platelet Transfusion on Thromboembolic Events in Patients with Acute Heparin-induced Thrombocytopenia
3. 学会等名 XXVI Isth Congress and 63rd Annual SSC Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田茂樹
2. 発表標題 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に合併する血栓塞栓症の特徴
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	前田 琢磨 (Maeda Takuma)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長	
	(20713126)	(84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------