

●症 例

人工呼吸管理中にヘパリン起因性血小板減少症を発症した
新型コロナウイルス感染症の1例石黒 卓 高野 賢治 西田 隆
中島 裕美 柴田 駿 高柳 昇

要旨：症例は糖尿病に罹患した67歳男性。新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）に合併した肺炎のため、初発症状から17日目に人工呼吸管理を要した。未分画ヘパリン（heparin）が使用され始めた10日目に血小板減少を認め、ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）抗体が陽性であった。超音波検査で左大腿静脈に血栓を認め、ヘパリンの中止と、エドキサバン（edoxaban）の投与により軽快した。COVID-19の重症例では抗凝固療法が推奨されているが、COVID-19でHITを発症しやすい可能性が指摘されているため、頻回に血小板数を測定するなど注意が必要である。

キーワード：新型コロナウイルス感染症，ヘパリン起因性血小板減少症，抗凝固療法，重症例，
新型コロナウイルス

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Heparin-induced thrombocytopenia (HIT),
Anticoagulant therapy, Severe case,
Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

緒 言

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）では、主として静脈血栓塞栓症を高頻度で血栓症を合併することが報告されている。血栓症はより重症例で認められやすく、血栓症自体も患者の予後を左右する。そこで、海外では入院患者に対して積極的に抗凝固療法を行うことが検討されている¹⁾。最近国内でも中等症以上の症例ではヘパリン（heparin）の投与を考慮することが発表された²⁾。

今回われわれは、人工呼吸管理中にヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）を発症したCOVID-19例を経験した。抗凝固療法を受ける症例が増えるとHITを発症する症例も増える可能性があり、貴重な症例と考えて報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主訴：呼吸困難，発熱，咽頭痛，頭痛。

現病歴：2020年1月下旬に咽頭痛と頭痛を自覚した（第1病日）。第2病日，A病院を受診して新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2：SARS-CoV-2）のPCR検査を受け，陽性であった。第4病日にホテルへ隔離されて経過を観察された。第7病日，室内気での酸素飽和度（パルスオキシメータ）93%，体温39.9℃であり，息切れを自覚したため同日B病院へ入院した。第8病日からデキサメタゾン（dexamethasone）6mg/日を投与され，点滴後にはヘパリンロックが使用された。呼吸状態は進行性に悪化し，第14病日からレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）を開始，第15病日に埼玉県立循環器・呼吸器病センター（当院）へ転院した。

既往歴：痛風，糖尿病（48歳時に診断，食事療法）。

生活歴：喫煙歴40本/日（20～60歳），飲酒歴なし。

職業歴：コンサルタント会社を経営，粉塵曝露歴なし。

家族歴：糖尿病；父・叔母。癌；父（前立腺癌）。

身体所見：体温37.1℃，呼吸回数25回/分，血圧178/94mmHg，脈拍数78回/分，貧血なし，黄疸なし，表在リンパ節腫脹なし。胸部聴診上，心音は純・整であったが，両肺野に軽いfine cracklesを聴取した。腹部に異常なく，四肢に浮腫なし。神経学的に異常はなかった。

入院後の臨床経過：入院時の動脈血液ガス分析（high-

連絡先：石黒 卓

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: ishiguro.takashi@saitama-pho.jp)

(Received 18 Mar 2021/Accepted 31 May 2021)

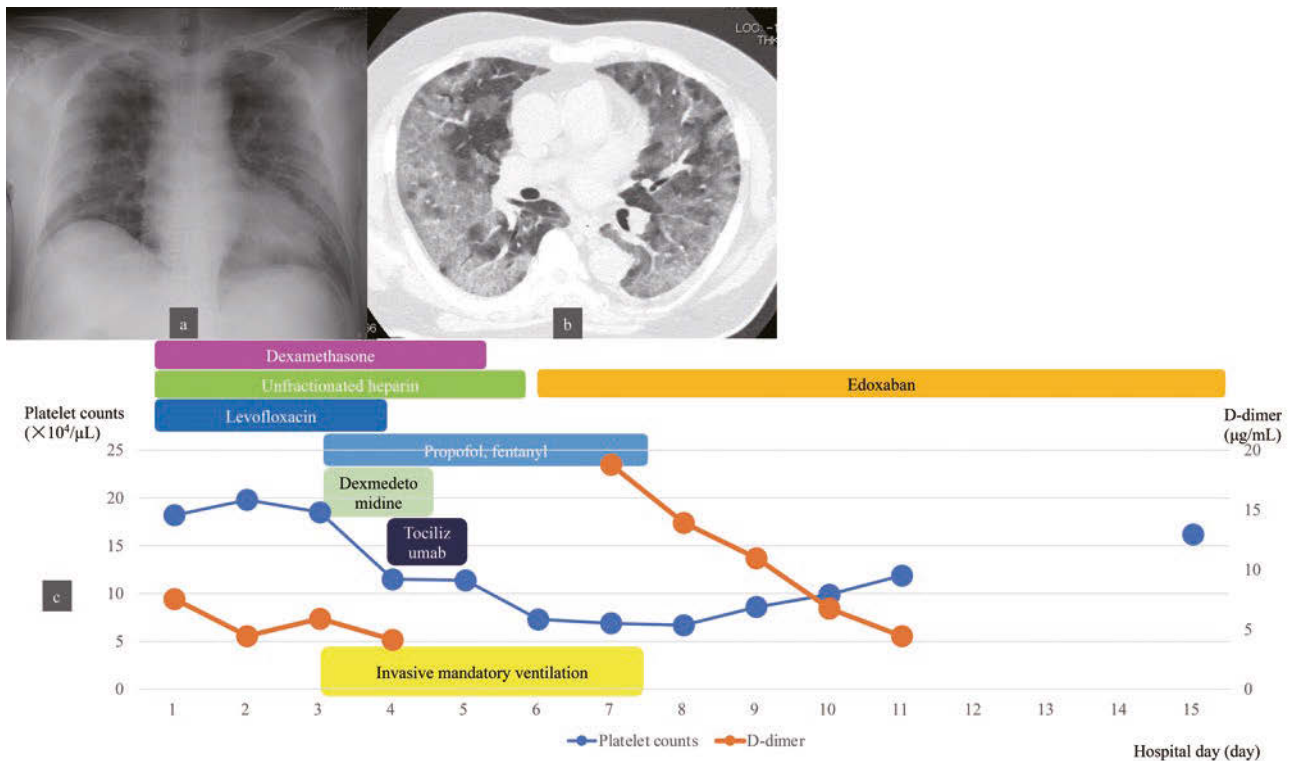


Fig. 1 Imaging findings and clinical course. Chest X-ray (a) and computed tomography (b) showed predominant subpleural ground-glass opacities in bilateral lung fields. Clinical courses during hospitalization are shown (c). The X-axis shows hospital day (HD), and the left and right Y-axes show platelet counts and D-dimer values, respectively. On HD 3, invasive pulmonary ventilation was started. Tocilizumab was administered on HD 4. Unfractionated heparin (UFH) was continuously administered from HD 1. Platelet counts were reduced, and UFH was discontinued on HD 5. Edoxaban was started from HD 6, and platelet counts and D-dimer value gradually improved.

flow nasal cannula, 流量40L/min, FiO_2 0.7) はpH 7.49, PaCO_2 33.6 Torr, PaO_2 81.8 Torr, HCO_3^- 24.9 mmol/L, 乳酸値は2.09 mmol/Lであった。白血球数6,900/ μL (好中球6,400/ μL , リンパ球400/ μL , 単球100/ μL , 好酸球0/ μL), ヘモグロビン14.0 g/dL, 血小板数 $18.2 \times 10^4/\mu\text{L}$, 活性化部分トロンボプラスチン時間30.4秒, プロトロンビン時間13.6秒, フィブリノーゲン482 mg/dL, D-dimerは7.55 $\mu\text{g/mL}$ と高値であった。血清LDH 469 U/L, BUN 15 mg/dL, クレアチニン0.83 mg/dL, CRP 14.5 mg/dL, フェリチン2,252 ng/mL, KL-6 867 U/mLといずれも高値であった。鼻咽頭ぬぐい液を用いたインフルエンザウイルス, *Mycoplasma pneumoniae*の迅速抗原検査やレジオネラと肺炎球菌の尿中抗原検査は陰性であった。

入院後, 超音波検査を行ったが明らかな下肢の深部静脈血栓は指摘できなかった。胸部単純X線写真およびCTでは, 両肺に広範なすりガラス陰影を認めた (Fig. 1a, b)。デキサメタゾン6 mg/日を継続するとともに未分画ヘパリン10,000単位/日を開始したが, 呼吸状態が進行性に悪化したため入院第3病日に侵襲的人工呼吸管理を開始, 入院第4病日にトシリズマブ (tocilizumab) 8 mg/kg

を投与した。また, 入院第4病日 (前医で未分画ヘパリンを使用し始めてから10日目), 血小板数 $11.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ へ減少したためデクスメトミジン (dexmedetomidine)の投与を中止したが, 翌日 (入院第6病日) さらに血小板数が減少した (Fig. 1c)。4 T'sスコア³⁾は5点であり, HITを否定できず, ヘパリンの投与を中止した。入院第6病日, 末梢血に血球貪食像は認めず, 抗 β_2 グリコプロテインI抗体, ループスアンチコアグラントは陰性, プロテインC, プロテインS活性, ADAMTS-13は基準範囲であった。超音波検査を施行したところ入院第3病日から左大腿静脈に留置していた中心静脈カテーテルの周囲に血栓が形成されており, エドキサバン (edoxaban) 60 mg/日を開始した。入院第7病日に提出したHIT抗体は12.8 U/mL (基準値 <1.0 U/mL)と高値であった。その後, 血小板数は入院第8病日で最も少なく ($6.7 \times 10^4/\mu\text{L}$, 4 T'sスコア8点) となり, その後は徐々に増加した。入院第7病日に人工呼吸管理から離脱, 入院第15病日に退院した。退院して1週間後に外来で追跡したが, 血小板数は $17.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ へ回復, D-dimer値は0.98 $\mu\text{g/mL}$ へ低下した。超音波検査では左大腿静脈内の血栓が消失し

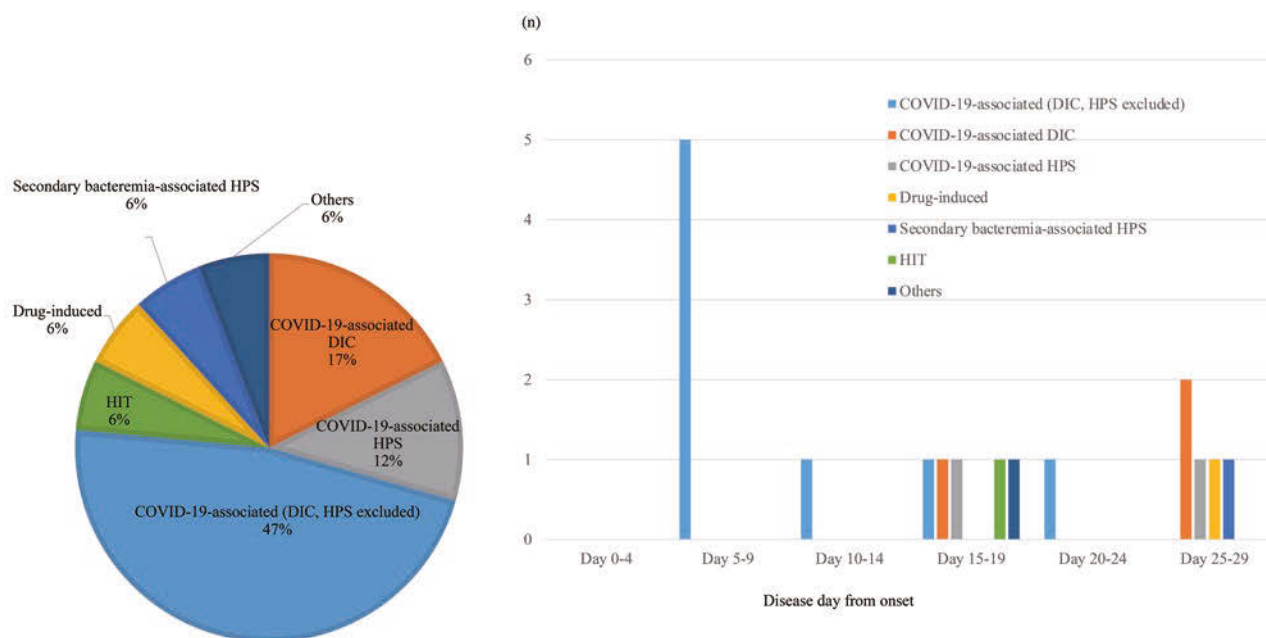


Fig. 2 Distribution of causes of thrombocytopenia in 17 patients with COVID-19 and disease day of thrombocytopenia following the onset of COVID-19. The left graph shows the distribution of causes of thrombocytopenia. The right graph shows the disease day of thrombocytopenia following the onset of COVID-19 on the X-axis and number of patients with each cause of thrombocytopenia on the Y-axis. DIC: disseminated intravascular coagulation, HPS: hemophagocytic syndrome, HIT: heparin-induced thrombocytopenia.

ていた。発症から1ヶ月後に外来で測定したHIT抗体は1.0U/mLであり、エドキサパンを継続している。

考 察

HITは、ヘパリンにより血小板が活性化され、血小板減少とともに血栓塞栓性疾患を併発する病態である。ヘパリンが投与され、活性化した血小板の α 顆粒から放出された血小板第4因子とヘパリンが複合体を形成し、血小板第4因子表面に表出した抗原決定基に対して抗血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)が産生される。これにより、血小板の活性化だけでなく血管内皮細胞や単球も活性化されて凝固カスケードが活性化される。その結果、過剰なトロンビンが形成されて血栓塞栓症を引き起こし、血小板は消費されて減少する。

通常、HITはヘパリン投与後5~10日で発症し、血小板数は $15 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下に減少するかヘパリン投与前の50%以上に減少するが、 $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下になることは稀である。HITでは出血が稀である一方、20~50%の患者に血栓塞栓性疾患を生じる。皮膚壊死、静脈血栓による下肢壊疽、急性アレルギー性反応などを呈し、その死亡率は5~20%にも及ぶ。ICU患者328例における血小板減少の原因を調べた研究によれば、敗血症が48%と最も多く、HITはその1%にすぎなかった⁴⁾。また、HITの発生は患者の病態やヘパリンの使用量、種類によって異なる。

発症頻度が高いのは整形外科、心臓外科などの手術後であり、維持透析や妊婦、小児科疾患では頻度が低い⁵⁾。また、未分画ヘパリンは低分子ヘパリンよりも発症頻度が高い⁵⁾。本例では、前医でヘパリンフラッシュが使用され始めてから10日目(当院へ入院して未分画ヘパリンの持続投与を開始してから4日目)に血小板数が減少した。

COVID-19例に血小板減少を認めたとき、鑑別を要する病態は多岐にわたる。COVID-19自体が血小板減少を伴うことが知られており、COVID-19の症例の1/3は血小板数 $15 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満⁶⁾、重症例では血小板減少の頻度がさらに増える⁷⁾。そのほか、薬剤性、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)、自己免疫性血小板減少症、血栓性血小板減少症や抗リン脂質抗体症候群なども血小板減少の原因になる。当院で診療したCOVID-19の市中肺炎318例のうち、血小板減少($10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満)をきたした17例(5.3%)の成績を示した(Fig. 2)。血小板減少の原因を、①薬剤性(あらたな薬剤を開始した後に減少し、同薬を中止した後に回復した場合)、②COVID-19自体[DICと血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome: HPS)の症例は除く。COVID-19の病勢と一致して減少、回復した場合]、③COVID-19関連DIC(COVID-19の病勢と一致してDICの基準⁸⁾を満たした場合)、④HPS(COVID-19の病勢と一致して2系統以上の血球減少と高フェリチン血症、高LDH血症を認

めた場合⁹⁾、⑤HIT、⑥それ以外と定義すると、発症から14日以内に血小板数が減少した原因はCOVID-19によるものであった。発症から15日以降に血小板数が減少した原因は、本例のHITを含めさまざまであった。DICやHPSを伴うと血小板数は $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満に減少したが、それ以外による血小板減少では本例の $6.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ が最も少なかった。

COVID-19はHITを合併しやすい可能性が指摘されている。海外の報告では、ICUに入室した重症COVID-19 86例のうち8%がHITを発症し¹⁰⁾、過去の成績と比較してCOVID-19例では約10倍HITを発症しやすかったと述べている⁷⁾。その機序は不明であるが、COVID-19に伴う免疫異常や、血小板の活性化により血小板第4因子の放出が増えることが想定されている。COVID-19の重症例に対して抗凝固療法を行う症例が増えれば、HIT発症例も増える可能性がある。なお、当院では318例のCOVID-19のうち74例にヘパリンフラッシュを含む未分画ヘパリンを投与し、本例のみ(1.35%)HITを発症した。

血清学的診断に用いるHIT抗体検査は、免疫学的測定法と機能的測定法に分かれる。HITを診断する標準法(ゴールドスタンダード)は機能的測定法であるセロトニン放出試験であるが、これは技術的に煩雑であり現在国内では調べられない。そこで本例では免疫学的測定法の一つであるラテックス凝集反応でHIT抗体を調べ、陽性であった。本法は迅速性において評価されるが、感度が良い一方で特異度が低いためHITの診断には4 T'sスコア³⁾や他の血小板減少をきたす疾患の除外が必要である¹¹⁾。本例は抗リン脂質抗体が陰性で、末梢血に血球貪食像はなくADAMTS-13活性も保たれていた。4 T'sスコアが8点だったこと、HIT抗体価が高かったことも考慮して、HITと診断した。

HITの治療で重要なのは、HITを疑った時点(4 T'sスコア ≥ 4 点)で、量、投与方法を問わずすべてのヘパリン(ヘパリンロック、ヘパリンコーティングカテーテルを含む)の使用を中止することである。それに加え、抗血栓療法としてアルガトロバン(argatroban)を投与し、安定したらワルファリン(warfarin)へきりかえるのが一般的である。しかしアルガトロバンは持続的な投与が必要であり、ワルファリンへきりかえる際の両者併用時に重篤な出血が起こりうる¹²⁾。さらに、ワルファリン使用開始時にプロテインCが欠乏することによる皮膚壊死、下肢壊疽などの電撃性紫斑も報告されている。一方、今回われわれが選択した直接経口抗凝固薬はHITとの相互作用を持たず、先述したワルファリンの副作用も認めない。HITに対してはフォンダパリヌクス(fondaparinux)、リバーロキサバン(rivaroxaban)¹³⁾、エドキサバン¹⁴⁾の有効例が報告されている。本例ではHITが発生した時点

で患者の呼吸状態が改善傾向にあり、消化管からの薬剤投与が可能と判断したこと、アルガトロバンやワルファリンを投与する際の合併症を避けたいと考えたことから、直接経口抗凝固薬で治療し、良好な経過を得た。

本例ではエドキサバンの投与後に血小板数が基準範囲へ回復した。また、HIT抗体はTリンパ球に依存しないため、急速に低下して平均100日前後で消失するとされる。そのため抗凝固療法の期間は最低2~3ヶ月、血栓症がある場合は3~6ヶ月の継続が推奨されている¹⁵⁾。本例では下肢の深部静脈血栓は消失し、血小板数は回復したが、HIT抗体が陰性化したのを確認するまでエドキサバンを継続する予定である。

結 語

COVID-19の重症例では早期の抗凝固療法が推奨されている。ヘパリンを投与する頻度が増えるとHITの発症も増える可能性があり、慎重に血小板数をモニタリングすることが望ましい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 石黒 卓: 研究費・助成金(埼玉県立循環器・呼吸器病センター, 16ES, 17ES, 18ES, 19ES, 20ES)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) McBane RD II, et al. Anticoagulation in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and rapid guidance from Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2467-86.
- 2) 日本静脈学会, 他. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における静脈血栓塞栓症予防の診療指針. 2021年1月25日版 (Version 1.0). <https://js-phlebology.jp/?p=3481> (accessed on March 2, 2021)
- 3) Lo GK, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-65.
- 4) Vanderschueren S, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 1871-6.
- 5) Brieger DB, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449-59.
- 6) Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- 7) Warkentin TE, et al. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res* 2020; 196: 38-51.

- 8) DIC 診断基準作成委員会. 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017年版. 日血栓止血会誌 2017 ; 28 : 369-91.
- 9) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135-51.
- 10) Daviet F, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. *Circulation* 2020; 142: 1875-7.
- 11) Althaus K, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013; 131: e85-90.
- 12) Bartholomew JR, et al. Transitioning from argatroban to warfarin in heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of outcomes in patients with elevated international normalized ratio (INR). *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 183-8.
- 13) Warkentin TE, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017; 130: 1104-13.
- 14) Kanamoto R, et al. Use of edoxaban for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Case Rep Vasc Med* 2020; 2020: 2367095.
- 15) Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101: 31-7.

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia developing under invasive pulmonary ventilation for COVID-19 pneumonia

Takashi Ishiguro, Kenji Takano, Takashi Nishida, Hiromi Nakajima,
Shun Shibata and Noboru Takayanagi

Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 67-year-old man with diabetes mellitus developed pneumonia with COVID-19 and required invasive pulmonary ventilation from day 17 after onset. Thrombocytopenia was revealed on day 10 after initiation of heparin administration and the heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibody test was positive. Ultrasonography showed left femoral vein thrombosis, and he was diagnosed as having HIT. After heparin was discontinued and edoxaban was started, thrombocytopenia and deep vein thrombosis improved. Anticoagulant therapy is recommended in severe cases of COVID-19. However, because patients with COVID-19 are reported to develop HIT more easily than those with other conditions, the possibility of HIT should be considered and platelet counts monitored in patients with severe COVID-19 who receive heparin therapy and show thrombocytopenia.