

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用にあたって

薬剤による副作用としての血小板減少症機序には、1) 血小板産生を抑制する、2) 主として免疫学的な血小板破壊による、3) 血小板が貪食、或いは全身性に消費される、の3つに大別されるが1)については多くは本来の薬理作用に起因するために本マニュアルから除いた。また2)に関しては一血小板減少症で述べたのでここでは3)について記載する。これら副作用を生じる代表的薬剤としてヘパリンによって引き起こされるヘパリン起因性血小板減少症、塩酸チクロピジンによる血栓性微小血管障害症による血小板減少症について記載する。

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別される。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができる。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけでなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることができる。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであるが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要がある。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤である。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤により一般的に起こる用量依存性の血球減少に関する記載は割愛した。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的である。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されるが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く予測は多くの場合困難である。しかし最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつある。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとした。

HIT はヘパリンによる軽度の血小板凝集作用の結果、血小板減少が引き起こされると考えられている Type I 型と、一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために血小板減少を引き起こす Type II 型に分類される。¹⁾

Type I 型 HIT はヘパリン開始後 1~2 日後に軽度の血小板減少が生じるが、臨床症状や血栓の合併症はなく、自然に血小板数は回復する。

ヘパリンの副作用で重篤な合併症を引き起こすのは Type II 型であるので、本マニュアルでは、Type II 型 HIT について記載する。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状^{1, 2, 3, 4)}

疾患の重篤性から症状が出るよりも速く診断する必要があるので検査が主体となる（血小板減少のみを呈する場合を HIT、これに血栓症を伴う場合を HITT ; heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis として区別する報告もある）。

○ヘパリン使用時には HIT が内科領域の疾患において約 0~3.5%、外科領域において 2.7~5.0%に発症することをあらかじめ念頭におき定期的に血小板数を測定する。

○通常は血小板減少で始まるが、明らかな血小板減少が認められる前に血栓症を発症する症例もある（血栓塞栓症状を示した中の約 33%）。

○血小板減少について

- ・ヘパリン治療前に血小板数を測定しておき、ヘパリン開始後定期的に血小板数を測定する（少なくとも投与開始から 14 日目まであるいはヘパリン治療を中止するまで 2~3 日おきに測定する）。ただし、整形外科的手術後や心血管手術後の血栓予防にヘパリンを用いた場合は HIT の頻度が高いため 1 日おきに測定する。
- ・HIT の多く（約 70%）は、ヘパリン治療開始 5~14 日後に血小板減少症が始まる。

- ・血小板数 <15 万/mm³、或いはヘパリン投与前血小板数から 50%以下に減少
- ・100 日以内にヘパリンが使用されているか否かを聴取する。もし使用されていればヘパリン開始後 24 時間以内に血小板数を再検査する（急速発症例をチェックするため）。

○血栓症について

- ・HIT の約 26~50%に血栓塞栓症を伴うため、血栓塞栓症状が見られる（HITT）。
- ・静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、副腎静脈血栓症、大脳静脈槽血栓症など）の発症が動脈血栓症（動脈硬化症を伴う症例においては四肢動脈血栓症による四肢虚血、心筋梗塞、脳梗塞）より多い。
- ・これら血栓塞栓に由来する臨床症状、例えば突然発症する呼吸不全、意識障害、下肢の腫脹・冷感・疼痛・虚血、胸痛など血栓塞栓部位によって生じる症状に注意する。
- ・ヘパリン皮下注射の場合は注射部位に痛みを伴う硬結性紅斑、斑状の皮膚壊死を起こすことがあるため、注射部位の観察を行う（多くはヘパリン治療開始後 5 日以降に現れる）。
- ・中心静脈カテーテル設置時には当該領域の静脈血栓症の発症に留意する。
- ・腎臓透析中のヘパリン使用例については透析回路の凝血形成の有無をチェックする。

(2) 副作用の好発時期^{1, 2, 3, 4)}

- ・過去 100 日以内にヘパリンを使用している場合、ヘパリン再使用後 24 時間以内に血小板減少、血栓塞栓症状が現れる。
- ・通常の初回治療時には使用開始 5~14 日後に血小板減少、血栓塞栓症状が認められる。

- ・血栓塞栓症状は血小板減少が認められない場合にも 33%の症例で 1～7 日の間に生じた報告がある。(血栓塞栓症状が血小板減少に先行する症例がある。)
- ・血栓症のリスクは血小板減少が回復した後にも数週間(約 1 ヶ月)持続する例がある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・過去 100 日以内にヘパリンが使用された症例
- ・HIT 発症リスクは外科的手術、特に整形外科的手術が最も高く、次いで内科的疾患、妊婦の順となり、女性は男性に比べて高い。
- ・血管障害を起こしている症例(例えば動脈硬化症部位など)、或いは静脈、動脈カテーテルで血管障害を引き起こした症例
- ・腎臓透析症例
- ・妊婦への投与
- ・ヘパリン皮下投与により皮膚障害を起こしたことがある患者(皮下投与例の 10～20%に発症)

(4) 投薬上のリスク因子⁵⁾

- ・発症リスクは低分子ヘパリンよりも未分画ヘパリンの方が 10 倍高い。
- ・未分画ヘパリンでは、ウシ由来の方がブタ由来より発症頻度が高い。
- ・ヘパリン皮下投与時の皮膚の紅斑

(5) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

- ・血栓症による虚血症状に注意する。いずれも症状は急速に現れる。
- ・肺塞栓では呼吸困難、心筋梗塞では胸痛、胸内苦悶感、四肢の血栓症では腫脹、疼痛、循環障害、脳梗塞であれば意識障害、運動・知覚障害、頭痛、嘔気、嘔吐等。
- ・投与 5 日目以降に出現するヘパリン皮下注射部位の痛みを伴う紅斑。

(6) 医療関係者が早期に認識しうる症状

- ・ 疾患の重篤性から症状が出るよりも速く診断する必要があるので血小板数の検査が主体となる。
- ・ 血栓塞栓症状による循環障害の結果生じる臨床症状（血栓の発症部位によって異なる）。
- ・ 皮膚所見。

(7) 早期発見に必要な検査と実施時期

○血小板数の測定：ヘパリン使用前に血小板数を測定し、その後ヘパリン使用開始に伴って以下の経過で血小板数の測定を行い比較する。

- ・ 過去 100 日以内にヘパリン使用の既往がある症例は、ヘパリン治療開始後 24 時間以内に再検査する。
- ・ 初回使用例であれば開始後 14 日或いはヘパリンを中止するまで以下の間隔で血小板数を測定する。

整形外科的手術をはじめ外科的処置を行った症例に対する血栓予防のためのヘパリン使用であれば、隔日に血小板数を測定し使用前の血小板数と比較する。

内科的に使用する場合、また長期の腎臓透析症例であれば 2～3 日の割合で血小板数を測定する。

○血液ガス分析：肺塞栓の場合は血液ガス分析が役立つ。

- ・ ヘパリン投与中は連日行い、中止後は 2～3 日おきに行う。

○その他

- ・ 血栓塞栓症状に応じて造影 CT、エコーなど画像検査を行う。
- ・ 生化学検査、血清検査、血液凝固系検査

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

HIT での血小板減少により（平均 $55,000/\text{mm}^3$ で $10,000/\text{mm}^3$ 以下の症例はまれ）出血症状が前面に出る症例は少ない。したがって血小板減少に伴う自覚症状よりも血栓塞栓による症状が主体である。

血栓塞栓が起こった場合、発生部位によって特徴的な循環障害による虚血症状が出現する。

静脈系血栓塞栓として深部静脈血栓、肺塞栓、四肢静脈系の壊死、副腎出血・壊死、脳静脈血栓、動脈系血栓として四肢動脈、脳血栓、心筋梗塞などによる症状が見られる。

このほか、原因は明らかではないがヘパリン皮下注射例では注射部位の痛み、紅斑、壊死などが認められる。

HIT に関連した抗体陽性時にはヘパリンを一度に大量静注を行うと、急激に（5～30 分後に）発熱、悪寒、呼吸困難、胸痛、悪心、嘔吐、頻脈などの全身症状を示すことがある。

(2) 他覚的症状

血栓塞栓が起きた部位に特異的な症状が認められる。

四肢の静脈血栓症では腫脹、皮膚色が暗色に変化するなど。動脈血栓では皮膚の色調が蒼白或いは時間経過に伴い暗赤色、さらに壊死となる。

ヘパリンを皮下注射している患者では投与部位の紅斑、結節が起こる。

脳血栓、塞栓では意識障害、知覚、運動障害、などの神経障害を示す。

心筋梗塞ではショック症状、不整脈、心不全症状、肺塞栓では呼吸困難など。

(3) 臨床検査値

○血小板数：血小板数の減少（血小板数 <15 万 $/\text{mm}^3$ ないしヘパリン使用前値の 50% 以上減少、或いは減少傾向）

○ヘパリン-PF4（血小板第4因子）複合体に対する抗体陽性（ヘパリン依存性抗体陽性；HIT抗体陽性）^{1,6,7)}

- ・PF4/ヘパリン依存性血清抗体の測定：感度97%、特異性は74~86%で強く陽性に出る症例では血栓塞栓症の発症と相関する。

固相化PF4/ヘパリン酵素抗体法（EIA法）

Particle gel immunoassay

液相PF4/ヘパリン酵素抗体法（EIA法）

- ・血小板活性化抗体の測定（研究室は可能、一般化されていない）。健康人の洗浄血小板にヘパリンと患者血清を加え血小板からの放出物質（例えばセロトニン）を測定したり血小板凝集計で凝集を確認する。感度90%以上、特異性は77~100%と高い。しかし洗浄血小板を作成したり、操作が煩雑である点、さらにドナー血小板によって反応が異なることがあり、研究室レベルでの検査に限定されているのが難点である。

血小板セロトニン放出試験

ヘパリンによる血小板活性化試験

ヘパリン濃度0.1~0.3 IU/mlで患者血清による血小板活性化反応（血小板凝集）が起こり、10~100IUで活性化が抑制される。或いはFcレセプターブロッキングモノクローナル抗体によってもこれらの反応は抑制されることが特徴である。

○その他の一般検査

- ・血栓塞栓の発症部位によって、またその経過によって血清、生化学検査、血液凝固検査異常が出現する（プロテインCやアンチトロンビンⅢの低下、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長、D-dimer上昇など）。

（4）画像検査所見

- ・血栓塞栓を起こした症例においてはCT、MRI、超音波検査はいずれも

有用で予測される血栓塞栓部位でのこれらの画像検査を適宜行う（脳梗塞では CT 上低吸収領域を認める）。特に造影 CT、MRI が有効である。

- ・ 肺塞栓の場合は肺のシンチグラフィーも行われる。

(5) 発生機序^{1,3)}

未分画ヘパリン、低分子ヘパリンいずれにおいても HIT は発症する。

血小板第 4 因子 (PF4) にヘパリンが結合した PF4-ヘパリン複合体に対する抗体 (HIT 抗体) が産生されることが原因であるが、抗体産生機序については明確ではない。

PF4 は 4 量体を形成し、表面に強い陽性荷電を持つために glycosaminoglycan と結合し形態変化を起こし、これが抗原となって HIT 抗体が産生されると考えられている。PF4 の形態変化の程度は glycosaminoglycan の硫酸化の程度と、chain の長さに関係し、これがヘパリンの種類によって HIT 抗体の産生頻度が異なる原因と説明されている。

産生された HIT 抗体は PF4-ヘパリン複合体に結合して免疫複合体を形成し、HIT 抗体の Fc 部分を介して血小板の FcR II A に結合する。HIT 抗体が血小板 FcR II A に結合すると、ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を介してシグナルが血小板に入り血小板が活性化され放出反応、凝集反応、さらにはマイクロパーティクルなどの放出、血小板表面での凝固因子の活性化が起こる。一方血管内皮細胞上に存在するヘパラン硫酸と PF4 の複合体にも HIT 抗体は結合し内皮細胞の活性化を起こし、組織因子を介した血液凝固因子の活性化を生じ凝固能が高まる。

これらの反応により血小板の活性化、血液凝固能の亢進、などによる消費、免疫複合体を結合した血小板の貪食、などによって血小板が減少し、さらに血栓塞栓症が発症すると推測されている。

(6) 医薬品ごとの特徴

未分画ヘパリンは低分子ヘパリンに比し 10 倍 HIT の発症頻度が高い。ウシ由来未分画ヘパリンはブタ由来ヘパリンより HIT 抗体が誘導されやすい。

発症様式、経過に関しては両薬剤に差はない。

HIT 抗体は未分画、低分子ヘパリンいずれにも反応するために HIT に対しては両薬剤とも禁忌である。一方 HIT の治療に用いられるダナパロイドはヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸からなり、In vitro では HIT 抗体と 15%程度交叉反応を示すが、In vivo では交叉反応は稀であり、HIT を悪化させる症例はほとんどないと報告されている。

(7) 発症の頻度^{1,5)}

HIT の本邦での発症率は不明であるが最近学会での報告が散見されるようになってきた。

欧米では整形外科的手術後の血栓予防での発症が最も多く 5%に達する。内科的疾患では 0.8%位との報告がある。HIT のうち血栓塞栓症を伴う HITT は 25~50%で、死亡率は 10~20%と推定されている。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

- ・ 全ての症例でヘパリン製剤が使用されている。
- ・ ヘパリンを過去 100 日以内に使用された事がある。
- ・ ヘパリン使用後 5~14 日の間に血小板減少が出現する。ヘパリン投与前値の 50%以上の減少、或いは 15 万/mm³ 以下となる。
- ・ HIT 抗体が検出される。ELISA 法による HIT 抗体の検出 (特に IgG 抗体の検出)、或いは血小板を活性化する抗体の検査としてヘパリン惹起血小板凝集反応、セロトニン放出試験等。
- ・ 動脈、静脈に限らず血栓塞栓症状が肺、四肢、心、脳等に出現する。
- ・ ヘパリン皮下注射部位の痛み、紅斑、結節。

- ・ヘパリン製剤中止により血小板数が回復する。
- ・他に血小板減少の原因が存在しない。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- ・血小板減少を来す疾患、血栓塞栓症状を発症する疾患との鑑別が必要である。
- ・抗リン脂質抗体症候群、DIC、TTP、先天性プロテイン C/S 欠損症等との鑑別が重要である。
- ・他の疾患と鑑別を速やかに行うためにも、ヘパリン療法前の血小板数の測定が重要である。
- ・HIT 抗体の検出も役立つが、抗体陽性が必ずしも HIT ではないことを念頭に置く。

5. 治療方法

治療管理の目的は血小板活性化とトロンビン産生を抑え、血栓塞栓症のリスクを減少させることである。^{1, 2, 6, 8, 9)}

(1) HIT の急性期に対して

- ①使用しているヘパリン製剤を直ちに中止する。これにはヘパリン塗布カテーテル、ヘパリンロックなども含まれる。
- ②血栓塞栓症状がなくてもヘパリン製剤に換わる抗血栓塞栓療法を開始する。本邦においては、アルガトロバン製剤のうちノバスタンとスロンノンが 2008 年 7 月に本適応を取得し発売されている。

トロンビン抑制剤

- ・アルガトロバン；トロンビンの活性部位に可逆的に結合しトロンビン活性を抑制する合成低分子化合物。持続点滴静注を行い、aPTT で至適投与量をモニターする（基準値の 1.5～3 倍を目安、100 秒を超えないようにコントロールする）。出血が 6～7%に認められる。出血のリスクのある症例では aPTT が基準値の 1.5～

2.0 倍でコントロールする。

- ・ ヒルジンのリコンビナント製剤 Lepirudin が欧米では用いられているが本邦では発売されていない。

抗 FXa 治療薬

- ・ ダナパロイド；ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸からなるヘパリン様製剤。主として活性化 FX を抑制するが、わずかな抗トロンビン作用もある。2,500 単位を bolus iv 投与し、その後 400 単位/h 4 時間、さらに 300 単位/h 4 時間、その後 150~200 単位/h を維持する。ただし、本邦の添付文書では、HIT の既往歴のある症例で、ヘパリン抗体と本剤との間に交差反応のある場合には原則禁忌とされている。

上記治療は血小板数が正常化もしくはそれに近くなるまで行う。

(2) 血小板数が回復した症例

血小板数が回復した症例についてはワルファリン療法に切り替える。

- ①ワルファリン療法に切り替える場合には少なくとも 4、5 日間は上記薬剤と併用する。
- ②ワルファリンは少量から始める。
- ③2 日間連続で INR が 2 以上になればワルファリン単独療法を 4 週間は続ける。この切り替えについてはワルファリン療法による四肢静脈の壊死、皮膚の壊死を防ぐためである。この原因については不明であるがワルファリンが HIT によるトロンビン産生亢進状態を急には抑えられず、また寿命の短い凝固抑制因子であるプロテイン C が抑制されることなどが相まって血栓による皮膚症状が生じると考えられている。いずれにしてもこれら抗血栓塞栓療法時には INR の頻回の測定が必要である。⁹⁾

(3) 血小板減少に対する血小板輸血は禁忌である

本症では重篤な血小板減少例は少なく、出血症状を呈することも稀で、むしろ血小板活性化に基づくトロンビン過剰産生による血栓塞栓形成が病態の中心である。

したがって、血小板輸血が血小板活性化の源を提供することになり血栓塞栓症を起こしやすくする可能性もあるため、出血予防としての血小板輸血は避けるべきである。

6. 典型的症例概要¹⁰⁾

症例：70 歳代 男性

主訴：呼吸困難

既往歴：52 歳 痔核、63 歳 突発性難聴、68 歳 大腸腺腫

現病歴：2000 年 1 月 22 日 就寝中に突然呼吸困難が出現し緊急入院。

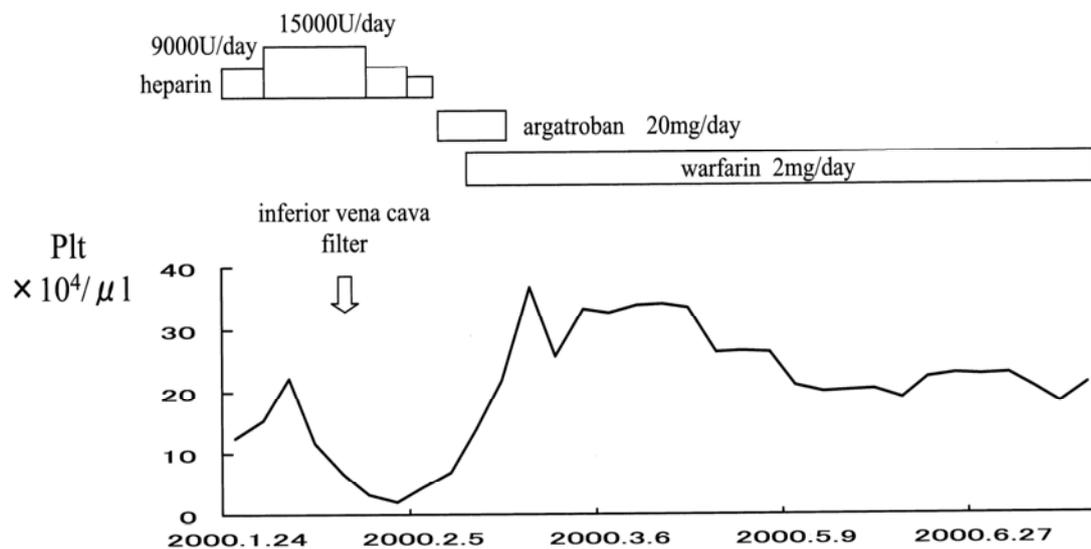
入院時現症：意識清明、血圧 106/56mmHg、脈拍 102/分、不整脈及び心雑音なし。呼吸音正常、腹部所見異常なし。

入院時検査所見：血液ガス分析で代謝性アシドーシスを認める。

肺血流シンチで右上中肺野、左中肺野への集積欠損像を認め肺血栓塞栓症と診断した。肝機能検査では LDH 485IU/l、GOT 60IU/l。ヘパリン投与 3 日目に測定した末梢血血液検査では血小板数 12.6 万/mm³、Hb 11.3g/dl とやや減少していた。

臨床経過：診断後未分画ヘパリンを 15,000 単位/日に増量したところ呼吸困難は消失し、第 7 病日の血小板数は 22.1 万/mm³ と正常化した。しかし再び呼吸困難が出現し、造影 CT にて両肺動脈と左大腿静脈内腔に血栓を認め、第 10 病日には血小板数が減少し、14 病日には 2 万/mm³ と低下したためヘパリン起因性血小板減少症と診断し、ヘパリンを中止しアルガトロバンの投与を開始し、その後 3 日目よりワルファリンの投与を行った。ヘパリン中止後血小板数は速やかに回復した。またヘパリン中止翌日の HIT 抗体は陽性であった。約 6 ヶ月後の CT 検査では両肺動脈、左大腿静脈の血栓は消失していた。

経過表



HITによる足指の壊死とヘパリン皮下注射部位の壊死



HITによる足指の壊死とヘパリン皮下注射部位の壊死^{9,11)}



ヘパリン皮下注射部位の壊死¹¹⁾

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

- ・定期的に下肢静脈の超音波検査を行い、深部静脈血栓の早期発見につとめる。
- ・血栓塞栓症はヘパリン中止後、血小板数が回復した後でも発症する事を念頭に置く。
- ・FcRⅡAの遺伝子多型によりHITを起こしやすい症例を予知する可能性が報告されているが意見の一致は見られていない。すなわちFcRⅡAの131番目のアミノ酸にArgとHisの多型がありHITはHisアレルを有するヒトに多く、ArgホモのヒトにはHIT症例は認められないとの報告がある。¹²⁾

8. 引用文献・参考資料

- 1) Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia
J.Thromb.Haemost. 1 : 1471-1478, 2003
- 2) Arepally G.M., Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia. N.Engl.J.Med. 355 : 809-817, 2006
- 3) Kelton J.G. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia-Biological basis for treatment- Chest 127 : 9s-20s, 2005
- 4) Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : Recognition, Treatment, and Prevention
The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.
Chest 126 : 311s-337s, 2004
- 5) Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin : a prospective cohort study. Blood 106 : 3049-3054, 2005
- 6) Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia Brit.J.Haematol. 133 : 259-269, 2006
- 7) Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia Chest 127 : 35s-45s, 2005
- 8) Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy Chest 127 : 1s-8s, 2005
- 9) Batholomew J.R. Transition to an oral anticoagulant in patients with heparin-Induced thrombocytopenia. Chest 127 : 27s-34s, 2005
- 10) 金子政彦、鹿田久治、河野秀久、村岡正武 ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia ; HIT) の2例の報告と文献的考察 臨床血液 47 : 758-763, 2006
- 11) Warkentin T.E. Heparin-induced skin lesions. Brit.J.Haematol. 92 : 494-497, 1996
- 12) Burgess J.K., Lindeman R., Chesterman C.N., Chong B.H. Single amino acid mutation of Fcγreceptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. Brit. J. Haematol. 91 : 761-766, 1995