

## トピックス

## V. その他

## 3. 溶血性尿毒症症候群，血栓性血小板減少性紫斑病

原田 孝司    阿部 克成    宮崎 正信    河野 茂

## 要 旨

血小板減少症と微小血管性溶血性貧血の特徴を有する血栓性微小血管症には溶血性尿毒症症候群と血栓性血小板減少性紫斑病があり，同じ疾患概念として考えられるようになってきた。臨床的に腎障害と神経症状の有無にて鑑別される。種々の病因が報告されているが，最近，血栓性血小板減少性紫斑病の発症機序に von willebrand factor (VWF) cleaving protease 活性あるいは抗原量の著減とインヒビターの存在が明らかになった。治療には新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法が著効を示す。

〔日内会誌 94：925～929，2005〕

**Key words：**血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群，微小血管性溶血性貧血，VWF cleaving protease，破碎赤血球，血漿交換療法

## 1. 疾患概念

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) と血栓性血小板減少性紫斑病は (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は，最近基本的には血小板減少症と微小血管性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) の特徴を有する同じ疾患概念として考えられるようになってきた。臨床的に典型的なものは，急性の腎障害が優位で神経症状を呈さないのは HUS であり，逆に神経症状が優位で腎障害を示さないのが TTP である。HUS による腎障害は血管内皮細胞障害による急性腎不全を呈する事が多い。小児における HUS は志賀毒

素産生性大腸菌 (E. coli O157:H7) によるものがある。

## 2. 診断基準

本邦においては TTP および HUS の診断基準として厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班によるものがある (表 1)。それによると広義には破碎赤血球を伴う溶血性貧血と消費性の血小板減少を伴い，重症型は動揺性の精神神経症状，腎障害および高熱のうち一つ以上の随伴症状を伴う。補助的診断項目に VWF cleaving protease (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motifs, ADAMTS13) 活性あるいは抗原量の著減<sup>1)</sup> および ADAMTS13 インヒビターが陽性，ヴェロトキシンの証明あるいは O-157 感染の証明，Factor H の遺伝子異常あるいは低下などが認められたら TTP/HUS が強く疑われる。TTP/HUS には先天的のものと後天的のものがあって先天的のものは

はらだ たかし：長崎大学医学部・歯学部附属病院血液浄化療法部

あべ かつしげ，みやざき まさのぶ：同・医学科疾患制御医学

こうの しげる：同・血液浄化療法部，医学科疾患制御医学

**表 1. 血栓症血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome ; HUS) (厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班)**

---

I. 広義の TTP/HUS は以下の 2 項目を伴うものとする.
1) 破碎赤血球を伴う溶血性貧血
2) 消費性の血小板減少
II. 重症型は以下の随伴症状を 1 つ以上伴う.
1) 動揺性の精神神経症状
2) 腎障害
3) 高熱
III. 補助診断項目 以下のものが陽性であれば TTP/HUS が強く疑われる.
1) ADAMTS13 活性あるいは抗原量の著減, ADAMTS13 インヒビター
2) ヴェロトキシンの証明あるいは O-157 感染の診断
3) Factor H の遺伝子異常あるいは低下

---

**表 2. TTP/HUS の原因**

---

特発性
遺伝性
薬剤性
抗癌剤 (マイトマイシン C, プレオマイシン, シスプラチンなど)
免疫抑制剤 (シクロスポリン, タクロリムス)
抗菌薬 (セファロスポリン系, ペニシリン系, リファンピシンなど)
その他 キニン
チクロピジン
経口避妊薬
H2 ブロッカー
高脂血症薬 (シンバスタチン, アトロバスタチン)
ワクチン (インフルエンザ, 風疹)
感染性
E-coli O157:H7
Infuenza
HIV
自己免疫疾患
抗リン脂質抗体症候群
SLE
強度症
血液幹細胞移植
妊娠・産褥
悪性高血圧
悪性腫瘍

---

chromosome 9q34 の ADAMTS13 gene に mutation があり<sup>2)</sup>, inhibitor は存在しない. 後天的なものでは要因不明なことが多いが metalloproteinase に対する自己抗体 (多くは IgG クラス) が存在する. 一方, HUS では ADAMTS13 は正常である.

### 3. 原因疾患

TTP/HUS の原因疾患を表 2 に示す. 特発性および遺伝性のほかに薬剤性, 感染性, 自己免疫疾患, 血液幹細胞移植後, 妊娠・産褥, 悪性高

表 3. TTP/HUS の臨床症状の比較

	TTP (%)	HUS (%)
溶血性貧血	100	100
血小板減少	94	60
精神神経症状	50	15
発熱	50	21
急性腎不全	2	98

(Veyradier. A et al. Blood, 2001 より)

血圧、悪性腫瘍などが報告されている。特に薬剤性ではマイトマイシンC、ブレオマイシンおよびシスプラチンなどの抗癌剤、シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制剤、セファロスポリン系やペニシリン系およびリファンピシンなどの抗菌薬、その他キニン、チクロピジン、経口避妊薬、H<sub>2</sub> ブロッカー、抗高脂血症薬、インフルエンザや風疹などのワクチンなどがある。感染性として細菌性ではE. coli O157:H7 は腸管出血性大腸炎を起こす。ウイルス性としてはHIV、インフルエンザ、ロタウイルスなどがある。自己免疫疾患としては抗リン脂質抗体症候群、SLE、PN、強皮症などでみられる。

#### 4. 臨床症状

TTP/HUSの臨床症状は表3に示すようにmicroangiopathic hemolytic anemiaが必須で末梢血に破碎赤血球がみられ非免疫性溶血性貧血を呈する<sup>3)</sup>。著明な血小板減少もみられ、しばしば紫斑を伴う。精神神経症状は動揺性で多くの例で頭痛、昏迷がみられ、癲癇や昏睡状態を呈することもある。発熱もみられ、悪寒・戦慄を伴い高熱は敗血症との鑑別が必要になる。腎障害は1~2g/日の軽度の蛋白尿がみられる。乏尿~無尿になった場合は透析療法が必要である。表3にTTPとHUSの臨床症状の比較を示す。溶血性貧血は両方とも必発で血小板減少はTTPのほうが強い。TTPは精神神経症状の頻度が高く、発熱はTTPの方に多く見られる。TTPは腎障害は

表 4. TTP/HUS の臨床検査成績

血液検査
溶血性貧血
血小板減少 (特に TTP において)
網状赤血球増多
破碎赤血球
凝固検査
PT, PTT: 正常
フィブリノーゲン: 正常
FDP 増加せず
直接クームス: 陰性
その他の検査
LDH: 著明増加
間接ビリルビン: 増加
血清ハプトグロビン: 著明低下
血清クレアチニン: 上昇 (特に HUS において)

少なく、一方HUSはほとんどが腎障害を伴い急性腎不全を呈するのが特徴である。HUSには小児に多く、下痢を伴うものと下痢を伴わないHUSがある。

#### 5. 臨床検査成績

臨床検査成績の特徴を表4に示した。血液検査では溶血性貧血を呈し、著明な血小板減少が見られ、末梢血には破碎赤血球が目立ち、網状赤血球増多などがみられる。凝固検査ではPT, PTT, フィブリノーゲンは正常で、FDPも増加せず、直接クームスも陰性である。DICとの鑑別診断はDICではフィブリノーゲンの低下、PTおよびaPTTの延長など凝固因子の異常が見られる。赤血球破碎による溶血のためのLDHが高値で血清ハプトグロビンは著明に低下し、間接ビリルビンは増加する。急性腎不全を合併してくると血清クレアチニンが上昇してくる。尿所見は1~2g/日の軽度から中等度の蛋白尿を認めるが、糸球体腎炎や血管炎を合併すると尿沈査に血尿や赤血球円柱を認め、低補体を呈する例がある。これは内皮細胞障害や細菌またはウイルスが補体活性を引き起こしていると考えられている。

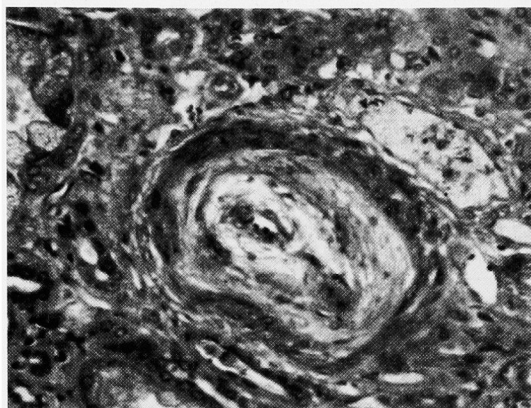


図1. HUS症例における腎生検所見：小葉間動脈の内膜浮腫により著明な内腔狭窄が認められる。(長崎大学大学院医歯薬学総合医学研究科・医学部 病態解析・制御学 田口 尚教授提供)

## 6. 腎障害

腎障害の診断には腎生検が有用であるが、血小板減少が著明な時期には施行困難である。HUSにみられる腎障害の特徴は、急性期には糸球体係蹄内に血栓形成が見られ、内皮細胞腫大、内皮細胞下腔開大、メサングウム融解などがみられる。したがって糸球体係蹄壁の二重化が観察される。慢性期には虚血性糸球体に陥る。間質の血管では血管内皮細胞下腔に血小板やフィブリンや無構造物の析出を生じ、さらに血栓形成により血管内腔は狭小化して腎障害がさらに進展する。図1にHUS症例における小葉間動脈の著明な内膜浮腫による内腔狭窄を示す。蛍光抗体法では糸球体係蹄内とメサングウムにフィブリノゲンの沈着を強く認める。電顕像は血管内皮細胞下腔に血漿成分と思われる物質の沈着が認められる。

## 7. 治療

TTPの診断が得られたら速やかに血漿交換療法を施行する。血漿輸注療法も効果が認められ

ているが、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法の効果の方が明らかである<sup>4)</sup>。血漿交換療法の効果の機序は、低下しているADAMTS13の補充、UL-VWFMの除去と正常サイズのVWFの補充、ADAMTS13インヒビターの除去などである。さらに血管内皮細胞障害や血小板活性化を惹起する高サイトカイン血症の改善も期待できる。腸管出血性大腸菌感染症によるHUSに対する血漿交換療法の意義は明確でなく施行されなくなった。日本においてはベロ毒素産生性大腸菌に対して抗菌薬（フォスフォマイシン）の投与が行われている。

血漿交換療法の実際は新鮮凍結血漿を置換液として用い、1回の置換量として循環血漿量の1ないし1.5倍を施行することが多い。UL-VWFMが含まれる冷却沈殿物を除いた冷却遠沈上清液を置換液に用いることも行われている。血漿交換療法の回数に関しては日本において提唱されている方法は最初の3日間は連日に施行し、さらに9日目までは隔日に施行し、反応を示す例ではその後1週間に3回、次の1週間に2回を施行する。反応が十分でない例では10～16日間に5回追加施行することが推奨されている<sup>5)</sup>。ただし日本における保険適応は一連の治療につき週3回を限度として、3カ月まで算定できることになっている。外国においては、血漿交換療法に反応する場合は血小板が正常になるまで連日施行し、反応が十分でない時はステロイド療法を加えながら一日2回の血漿交換療法を推奨している。図2にTTPに対して血漿交換療法を施行し、改善した症例を提示する（血液内科（原研内科）に入院し、境麻里先生、朝長万左男教授により診断・治療を受け、血液浄化療法部にて血漿交換療法を施行した）。44歳、女性で測定できないような著明な血小板減少症と破碎赤血球を伴うHbが6.6g/dlの著明な溶血性貧血を呈し、ハプトグロビン値は5.2mg/dlと低値で、LDHは1,213mg/dlと高値でクームス反応は陰性であった。奈良県県立医大輸血部に依頼して測定して

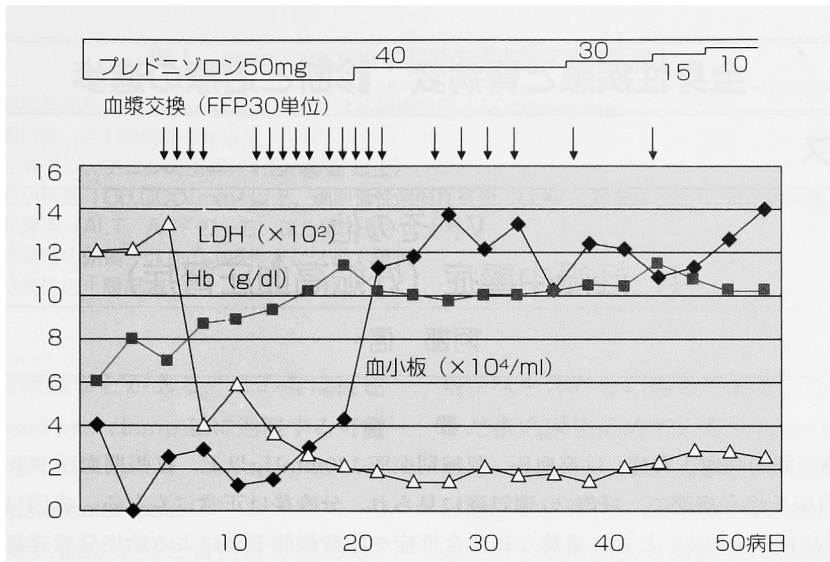


図2. 血栓性血小板減少性紫斑病（44歳，女性）に対するアフェレシス療法

いただいたvWF特異的切断酵素活性(VWF-CP)は3%以下であり，vWF-CP抗体価は2Bethesda単位/ml以上であった（1Bethesdaは正常血漿中VWF-CP活性を50%阻害する抗体価）。ステロイド薬の内服と新鮮凍結血漿30単位の置換による血漿交換療法を連続施行することにより血小板は上昇し，その後血漿交換療法の回数を減少しても血小板の低下を認めず退院された。薬物療法としてのステロイド療法は自己免疫疾患の病態が関与している場合は適用が考えられる。抗血小板薬は出血傾向の助長が無い場合は急性期死亡率低下および再発予防に有用であるとの報告がある。

## 8. 予後

TTPの予後は，血漿交換療法が施行される前は死亡率は90%近くだったが，血漿交換療法を施行することにより著しく予後が改善した。しかしながら頻回の血漿交換療法が必要な例がある。HUSにおいては急性腎不全の合併により透析療法が必要となることがあり，尿毒症に対して透析療法が行われる，腎機能の回復により透析療法から離脱出きることもあるが，腎機能障

害が残ったり持続性高血圧を呈することがある。

## おわりに

TTPとHUSの2つの疾患を微小血管性溶血性貧血の概念でとらえて考える必要がある。病因に関してVWF cleaving protease (ADAMTS13) 活性あるいは抗原量の著減など最近新たに明らかになったことがあり，原因疾患を考慮して治療も行われるようになった。治療が遅れると死に至る重篤な疾患であり，いかに早期に診断して適切な治療を施行するかを求められている。

## 文 献

- 1) Moake JL: Thrombotic microangiopathies. N Eng J Med 347: 589-600, 2002.
- 2) Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Am Soc Nephrol 14: 1072-1081, 2003.
- 3) Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al: Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. Blood 98: 1765-1772, 2001.
- 4) 大瀬貴元，南学正臣：HUS. TTP血漿交換療法，腎疾患治療のエビデンス. 黒川 清監修，吉村吾志夫，南学正臣編. 分光堂，東京，2003. 184-187.
- 5) 伊藤和彦：血液疾患，ブラスマフェレシスマニュアル '93. 日本アフェレシス学会編，中外医学社，東京，1993.