

## 64 血栓性血小板減少性紫斑病

### ○ 概要

#### 1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、1924 年米国の Eli Moschcowitz によって初めて報告された疾患で、歴史的には1) 消耗性血小板減少、2) 微小血管症性溶血性貧血、3) 腎機能障害、4) 発熱、5) 動揺性精神神経障害の古典的5徴候で診断されていた。その後、1) 2) のみの症例でも同様の病態であることが報告されてきたが、より最近では ADAMTS13 活性著減(10%未満)のみが TTP と診断されるようになった。TTP の罹患年齢は新生児から老人まで幅広く、日本国内では 30~50 歳と 60 歳前後に発症ピークが認められる。罹患率は女性にやや多いが、30~50 歳では女性が明らかに多く、高齢になれば男性の比率が高まる。

#### 2. 原因

ADAMTS13 の基質であるフォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor : VWF) は、血管内皮細胞で超高分子量 VWF 多重体 (UL-VWFM) として産生され、内皮細胞内に蓄積される。この後、一部は血管内皮下組織に分泌されマトリックスの構成成分となるが、残りの大部分は、様々な刺激によって内皮細胞から血中に放出される。この時、UL-VWFM はその特異的切断酵素 ADAMTS13 によって切断され小分子化し、止血に適した分子型となる。したがって、ADAMTS13 活性が著減すると UL-VWFM が切断されず、血中に蓄積し、末梢細動脈等で生じる高ずり応力下に過剰な血小板凝集が引き起こされ、血栓を生じる。

#### 3. 症状

先天性 TTP であるアップショー・シュールマン症候群 (Upshaw-Schulman 症候群 : USS) は、生後間もなく新生児重症黄疸で発症する典型的な症例があるが、学童期に繰り返す血小板減少で診断される症例や、成人期以降に習慣性流産などの妊娠時に発症するタイプもある。この発症年齢の差が何故なのかはいまだ不明である。しかし、最近になって小児期に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と誤って診断されている症例で、妊娠を契機に TTP を発症し、USS であると診断された例が多く報告されている。後天性 TTP では、体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血 (手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は 38°C 前後で、ときに 40°C を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸 (皮膚等が黄色くなる。) を伴うこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、まれに腎不全になる場合もある。

#### 4. 治療法

先天性 TTP (USS) : 新鮮凍結血漿 (FFP) を定期的に輸注して ADAMTS13 酵素補充を行い、血小板数を維持する治療が行われる。将来は、現在臨床試験が行なわれている遺伝子組換え蛋白 (rADAMTS13) による酵素補充療法が可能となると思われる。

後天性 TTP : ADAMTS13 インヒビター (自己抗体) によって ADAMTS13 活性が著減しているので、FFP のみの投与では不十分で、治療は血漿交換 (PE) 療法が第一選択となる。この際、ステロイド

又はステロイドパルス療法の併用が一般的である。

TTP の血小板減少に対して、血小板輸血を積極的に行うことは「火に油をそそぐ(fuel on the fire)」に例えられ、基本的には予防的血小板輸血は禁忌となる。また、難治・反復例に対してはビンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用や脾摘なども考慮される。最近では、抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンが PE に治療抵抗性を示し、かつ高力価 ADAMTS13 インヒビターを認める症例に極めて有用との報告が数多くなされている。

## 5. 予後

無治療では2週間以内に約9割が血栓症のため死亡する。血漿交換療法を速やかに開始すれば、約8割は生存可能である。再発・難治例は血漿交換療法が無効なことも多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班による)  
年間約 500 人発症(推計)
2. 発病の機構  
不明(ADAMTS13 活性低下の機序が明らかではない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし。血漿交換療法、副腎皮質ステロイド内服などの対症療法)
4. 長期の療養  
必要(臓器機能障害を伴う。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成した診断基準)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用い、後天性 TTP、先天性 TTP とともに中等症以上を医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授 村田満

## <診断基準>

他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、ADAMTS13 活性を測定し 10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。陰性であれば USS と診断する。

## (補足)

TTP を疑う5徴候を認めるが ADAMTS13 活性が著減していない症例は現在の診断基準では TTP ではないが、直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

## TTP を疑う徴候の目安

### ① 血小板減少

血小板数が 10 万/ $\mu$ L 未満。1～3万/ $\mu$ L の症例が多い。

### ② 微小血管症性溶血性貧血

微小血管症性溶血性貧血は、赤血球の機械的破壊による貧血で、ヘモグロビンが 12g/dL 未満(8～10g/dL の症例が多い)で溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。

溶血所見とは、破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などを伴う。

### ③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから血清クレアチンが上昇する症例もあり。ただし、血液透析を必要とする程度の急性腎不全の場合は溶血性尿毒症症候群(HUS)が疑われる。

### ④ 発熱

37°C以上の微熱から 39°C台の高熱まで認める。

### ⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害などを認める。

## 除外すべき疾患

### ① 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)

TTP 症例では、PT、APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP、D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

### ② 溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)

腸管出血性大腸菌(O157など)感染症による典型 HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。

### ③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癇で、溶血(hemolysis)、肝酵素の上昇(elevated liver-enzymes)、血小板減少(low platelets)を認める多臓器障害である。

診断は、Sibai らの診断基準(Sibai BM, et al. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1000)によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。ADAMTS13 活性が著減していれば TTP と診断する。

#### ④ エヴァンズ(Evans)症候群

Evans 症候群では直接クームス陽性である。ただし、クームス陰性エヴァンズ症候群と診断されることがあるが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

#### 補足

抗 ADAMTS13 インヒビターをベセスダ法で測定し、1単位/mL 以上は明らかな陽性と判断できる。しかし、陰性の判断は必ずしも容易ではなく、USS の診断は両親の ADAMTS13 活性測定などを参考に行うが、確定診断には *ADAMTS13* 遺伝子解析が必要である。

USS 患者の両親は、ヘテロ接合体異常であることから ADAMTS13 活性は 30 から 50%を示す場合が多い。

なお、ADAMTS13 自己抗体は、中和抗体(インヒビター)を測定することが一般的であり、研究室レベルでのみ非中和抗体の検査が可能である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

後天性TTP重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2BU/mL以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血又は血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点~2点

軽症 0点

先天性TTP(USS)重症度分類

中等症以上を対象とする。

1)重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2)中等症

定期的又は不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者

3)軽症

無治療で経過観察が可能な患者

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。