

腎・泌尿器系疾患

非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とし、小児に多く見られる疾患である。HUSの約90%は下痢を伴い、O157等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらないHUSが存在し、それらは血栓性微小血管症(TMA)から病原性大腸菌感染によるHUS、ADAMTS13活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、薬剤・移植・自己免疫疾患などによる2次性TMAを除外したものであり、非典型(atypical)溶血性尿毒症症候群(aHUS)と呼ばれ、多くが遺伝子異常によるものと考えられている。病原性大腸菌によるHUSは比較的予後が良いのに対し、非典型溶血性尿毒症症候群では致死率が約25%と予後が非常に悪い。

2016年2月にaHUSの診療ガイドが公開された(http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/ahus_2016-2.pdf)。

2. 疫学

海外では、非典型溶血性尿毒症症候群は毎年100万人に2人発症、小児では100万人に7人発症と報告がある。近年、本邦においても様々な遺伝子異常による非典型溶血性尿毒症症候群が報告されているが、全国レベルでの発症数、原因遺伝子頻度、予後に関しては不明である。

3. 原因

1998年に補体調節蛋白の遺伝子異常が原因として報告されてから、様々な遺伝子異常が報告されている。2016年現在で先天性の遺伝子異常としてCFH, CD46(MCP), CFI, CFB, C3, トロンボモジュリン、DGKE変異、後天性の例として抗H因子抗体陽性例によるaHUSが報告されている。しかし約4割の患者の原因遺伝子は判明していない。患者血漿を用いた補体調節因子の蛋白質学的解析や、遺伝子解析で確定診断されている。

4. 症状

典型溶血性尿毒症症候群(HUS)と同様に、1. 溶血性貧血(破碎赤血球を伴う貧血でHb 10 g/dL未満)、2. 血小板減少(血小板数15万/ μ L未満)、3. 急性腎障害(血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の1.5倍以上)が3徴である。HUSとは異なり、O157などの志賀毒素産生大腸菌感染は認められない。これ以外に中枢神経症状、心臓障害、呼吸障害、腸炎、高血圧などの多臓器症状を呈する。

5. 合併症

非典型溶血性尿毒症症候群は全体で約半数が末期腎不全に陥り、血液透析、腹膜透析、腎移植が必要となる。1970年代後半から非典型溶血性尿毒症症候群に対して血漿交換や血漿輸注などの血漿療法が導入され、死亡率は50%から25%にまで低下はしたものの、依然として予後不良の疾患である。また長期血漿交換による合併症も多い。

6. 治療法

非典型溶血性尿毒症症候群と診断されれば、血漿交換・血漿輸注療法が行われ、唯一の治療であった。非典型溶血性尿毒症症候群に対して、補体 C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブが 2013 年 9 月に本邦でも保険適応となり、治療効果が期待されている。

7. 研究班

血液凝固異常症等に関する研究班

(研究代表者) 慶應義塾大学 村田満

(分担研究者) 血栓性微小血管症(TMA)グループ[血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)]

松本雅則(奈良医大)、和田英夫(三重大学)、宮川義隆(埼玉医科大学)、小亀浩市(国立循環器病研究センター)、南学正臣(東京大学)、香美祥二(徳島大学)

血液・凝固系疾患

特発性血小板減少性紫斑病

1. 概要

血小板に対する自己抗体により、主として脾臓などの網内系で血小板破壊が亢進し血小板減少をきたす自己免疫性疾患と考えられている。最近、欧米においては、primary immune thrombocytopenia (primary ITP) と呼ばれることが多い。通常、出血による鉄欠性貧血を除き、赤血球、白血球系に異常は認めない。

2. 疫学

約 20,000 名

3. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有することが多い。

4. 症状

臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑)を認める。歯肉出血、鼻出血、性器出血なども起こる。一般的に易出血性が明らかになるのは、血小板数 5 万/ μ 未満である。血小板数が 1 万/ μ 未満に低下すると、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する危険性がある。

5. 合併症

持続的な出血があると貧血を生じる。また、副腎皮質ステロイドの副作用として、高血圧症、糖尿病、肥満、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、易感染性などが挙げられる。

6. 治療法

「成人 ITP の治療参照ガイド 2012 年版」では、血小板数 3 万/ μ 以上で重篤な出血症状がない場合は経過観察としている。ピロリ菌感染を検査し陽性の場合、血小板数 3 万/ μ 以上の場合でも、まず除菌療法を行なう。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。ステロイド抵抗性や不耐容の症例は積極的に脾摘を行う。脾摘無効例や、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時にはガンマグロブリン大量療法や血小板輸血にて対処する。

7. 研究班

血液凝固異常症に関する研究班

(研究代表者) 村田 満

(分担研究者) 富山佳昭

血液・凝固系疾患

血栓性血小板減少性紫斑病

1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)は、1)細血管障害性溶血性貧血、2)破壊性血小板減少、3)血小板血栓による臓器(特に腎臓)障害、4)発熱、5)動揺性精神神経障害、の5徴候を特徴とする予後不良疾患である。これらが全て揃う前に治療を開始することが予後改善につながる事が報告され、1と2が診断に重要な徴候とされている。現在、止血因子 von Willebrand 因子(VWF)の切断酵素である ADAMTS13 の活性が正常値の10%未満に減少する症例を TTP と診断することが国際的に認められている。先天性 TTP(別名 Upshaw-Schulman 症候群)と後天性 TTP があるが、ほとんどの症例は後天性である。

2. 疫学

米国の死亡統計や健康保険のデータから 100 万人あたり年間約 4 人の発症と報告されている。日本人における発症頻度は不明である。欧米人では発症年齢の中央値は 41 歳(9~72 歳)であるが、日本人では 54 歳(8 ヶ月~87 歳)とやや高い。また、女性の比率は欧米人では 70-80%と高いが、日本人では 55%と男性が多い傾向がある。

3. 原因

全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する。ADAMTS13 活性が著減すると、循環血液中の超高分子量 VWF 重合体が蓄積し、血小板の過凝集によって血小板血栓が形成される。先天性 TTP は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性 TTP は ADAMTS13 に対する自己抗体(インヒビター)により、ADAMTS13 活性が著減する。

4. 症状

上記の5徴候が特徴的な症状である。その他に腹痛や胸痛などを認めることがある。

5. 合併症

血小板減少の為に点状出血などの出血症状があるが軽微である。本症の主体をなすものは、血小板の過凝集による血小板血栓であるため、その臓器症状として、脳梗塞、心筋梗塞、腎梗塞(腎不全)、虚血性腸炎などを呈する。

6. 治療法

先天性に対しては、2週間に1回程度で新鮮凍結血漿の輸血(5-10 ml/kg)を行い、ADAMTS13を補充する。一方、後天性 TTP では、ADAMTS13 インヒビターが陽性であるため、血漿交換が第一選択となる。血漿交換には1回あたり体重 1 kg あたり約 50 mL の新鮮凍結血漿を用いる。また、難治性 TTP においては血漿交換後に ADAMTS13 インヒビターが急上昇する事があり、免疫抑制剤の併用が必要とされる。近年、このような症

例に CD20 に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブが著効する事が国内外から報告されている。リツキシマブは、CD20 陽性の B リンパ球を減らし、抗体産生を抑制する。2014 年に TTP に対するリツキシマブの保険適用拡大のため医師主導治験が行われたが、現状では保険適用とはなっていない。

2016 年 4 月に TTP 治療ガイドが公開された(<http://ketsuekigyoko.org/pdf/ttp-guide.pdf>)。

7. 研究班

血液凝固異常症等に関する研究班

(研究代表者) 慶應義塾大学 村田満

(分担研究者) 血栓性微小血管症(TMA)グループ[血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)] 松本雅則(奈良医大)、和田英夫(三重大学)、宮川義隆(埼玉医科大学)、小亀浩市(国立循環器病研究センター)、南学正臣(東京大学)、香美祥二(徳島大学)

血液・凝固系疾患

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)

1. 概要

血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)およびアンチトロンビン(AT)の先天的な欠乏などにより、若年性に重篤な血栓症を発症する疾患群である。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こすが、小児期・思春期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症の若年発症や繰り返す再発の原因となる。

2. 疫学

研究班の全国調査から、本邦での症例数は以下のように推定される。

患者総数は、約 2,000 人

年間発症患者数は、新生児・乳児期発症患者は 100 人未満、成人発症患者は約 500 人

3. 原因

PC、PS および AT の遺伝子変異による血液凝固制御活性低下は、重篤な血栓症を引き起こすと考えられている。いずれも常染色体優性遺伝形式をとる。PC はプロテアーゼ型血液凝固制御因子で PS はその補酵素、AT はセリンプロテアーゼインヒビター型血液凝固制御因子であり、いずれの因子の活性低下によっても血液凝固反応が過度に亢進する。単一因子のヘテロ接合体に比して、ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では血液凝固亢進の程度が増すと考えられているが、症例により症状に差があること、新生児・乳児期と小児期・思春期・成人で何故症状が違うか、成人女性では何故習慣流産をきたすかなど、明らかになっていない点も多い。遺伝性血栓性素因としては、その他に活性化 PC レジスタンスやアンチトロンビンレジスタンスなどがある。

4. 症状

ホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体では、新生児・乳児期より頭蓋内出血・梗塞、脳静脈洞血栓症などの重篤な頭蓋内病変が先行して発症することが多く、さらには電撃性紫斑病や硝子体出血をきたす(ただし、先天性 AT 欠乏症のホモ接合体ないし複合ヘテロ接合体は一般的には胎生致死である)。ヘテロ接合体では、妊娠・出産、女性ホルモン剤服用、長時間不動、手術侵襲、感染、脱水などの誘因を契機に小児期以降から若年成人期にかけて、再発性の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症や肺塞栓症など)を発症する。成人ではまれに脳梗塞などの動脈血栓症を発症したり、成人女性では習慣流産をきたす場合もある。

5. 合併症

新生児・乳児の頭蓋内病変発症例は救命できても重篤な後遺症を残し、血漿製剤の補充療法が長期に必要となる場合がある。小児期～成人発症例においても、肺塞栓の合併症として慢性血栓塞栓性肺高血圧症や頭蓋内病変による中枢神経合併症などを伴うことがある。また、深部静脈血栓症の後遺症として皮膚難治性潰瘍などを伴う慢性静脈不全がある。

6. 治療法

小児期～成人における血栓症急性期には、重症度に応じて抗凝固療法、線溶療法、血栓吸引療法などを行い、慢性期には再発予防として長期に抗凝固薬を内服する。小児期の抗凝固療法の適応と方法は年齢を考慮して慎重に決定する。血栓症の既往のある妊婦は、経口抗凝固薬は催奇形性があるため内服できず、妊娠期間中毎日ヘパリンの自己注射を行う必要がある。また、AT 欠乏症妊婦では AT 製剤を補充する必要がある。新生児・乳児期での発症例では、補充療法として新鮮凍結血漿かつ/または AT 製剤や活性化 PC 製剤が必要となる。

7. 研究班

血液凝固異常症に関する調査研究班