

### (3) 血液・凝固系疾患分野

## 特発性血栓症

#### 1. 概要

静脈血栓塞栓症の発症が先天性もしくは後天性の血栓性素因に起因すると考えられるが、直接的発症原因を特定し得ないものと定義される。動脈硬化性病変などの局所病変に伴う血栓症（脳血栓、冠動脈血栓など）は含めない。先天性血栓性素因に起因する血栓症は、主に深部静脈に発症し、ときに肺塞栓症を併発すること、再発・再燃をくり返しやすきこと、腸間膜静脈や上矢状静脈洞など非典型的な部位での発症を認めること、50歳以下の比較的若年者でも発症すること、あるいは家族内発症を認めることなどの特徴がある。

#### 2. 疫学

約10,000人。

#### 3. 原因

先天性血栓性素因としてはアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、後天性血栓性素因としては抗リン脂質抗体症候群、経口避妊薬服用、女性ホルモン補充療法などが挙げられるが、これらに伴う特発性血栓症での直接的な血栓症発症原因は不明である。血栓症は多因性疾患であるため、たとえ先天性血栓性素因をもっている、血栓症を一生発症しないヒトもいる。最近の研究によれば、日本人の先天性血栓性素因としてプロテインSのK196E変異が高頻度（一般日本人の55人に一人がヘテロ接合体）にみられることが判明している。

#### 4. 症状

深部静脈血栓症に続いて肺血栓塞栓症を併発する静脈血栓塞栓症を起こすことがある。このうち、下肢深部静脈血栓症では下肢の疼痛、熱感、著明なむくみ（浮腫）の出現をみる。肺血栓塞栓症では、胸痛、呼吸困難、ショックを起こし突然死することもある。長距離飛行機旅行時に発症するロングフライト症候群もその一つである。非典型的な部位での発症、例えば腸間膜静脈血栓症では腹痛、上矢状静脈洞血栓症などでは頭痛、吐気などの症状を示すこともある。

#### 5. 合併症

静脈血栓症後症候群として、下肢の浮腫、倦怠感、表在性静脈瘤や皮膚難治性潰瘍などの合併症がある。また、肺血栓塞栓症の合併症として進行性の息切れ症状を呈する慢性血栓塞栓性肺高血圧症がある。さらに、妊娠自体が後天的な血栓性素因の一つでもあるが、合併症として胎盤に血栓が多発することによる胎児不育症や流産を起こすこともある。

#### 6. 治療法

一般的な治療法として、ワルファリン、ヘパリンなどによる抗凝固療法がある。アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症での血栓症発症時には、それぞれアンチトロンビンⅢ濃縮製剤や活性化プロテインC製剤による補充療法が行われることがある。肺血栓塞栓症では、血栓溶解療法、血栓除去術、その予防に下大静脈フィルター留置術が行われることがある。

#### 7. 研究班

血液凝固異常症に関する調査研究班

## 特発性血小板減少性紫斑病

### 1. 概要

末梢血中の血液細胞成分の中で血小板数のみが特異的に減少する結果、主として皮膚、粘膜などに紫斑などの出血傾向を来たす後天性の出血性疾患である。ITP と略される。

### 2. 疫学

約 20,000 名

### 3. 原因

血小板に対する自己抗体（血小板自己抗体）が産生され、それにより血小板が早期に網内系細胞に貪食され血小板減少をきたす自己免疫性血小板減少と考えられている。さらに血小板自己抗体が巨核球にも作用して、血小板産生障害も起こしている。抗体産生機序については不明である。

### 4. 症状

皮下の紫斑、鼻出血、歯肉出血、性器出血が 4 大出血症状である。この他にも口腔粘膜、消化管、尿路出血なども起こりやすい。脳出血などは生命予後に関する重篤な出血症状である。

### 5. 合併症

出血部位によって部位特有の臓器障害が起こる。例えば脳出血による運動障害や、知覚障害である。また持続的な出血があると貧血を生じる。この他、薬物治療が長期間及ぶことが多く、薬剤による副作用としての合併症が起こる。例えば副腎皮質ステロイドによる高血圧症、糖尿病、肥満、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、易感染性などである。

### 6. 治療法

標準的治療はまず副腎皮質ステロイドで、この効果が認められない症例やその副作用のためステロイドが使用できない症例では脾摘が推奨される。ピロリ菌陽性例では積極的な除菌療法が推奨される。これら治療に反応せず血小板数が 3 万/ $\mu\text{L}$  未満である症例や出血症状が認められる症例に対しては、新規薬剤としてトロンボポエチン受容体作動薬（TPO 受容体作動薬）が適応となる。なんらかの理由で脾摘が行えない場合には TPO 受容体作動薬が適応となる。ダナゾール、リツキサン、デキサメサゾン、シクロスポリンなども有用との報告があるが、TPO 受容体作動薬以外の薬剤は ITP に対して保険適用がないのが難点である。

### 7. 研究班

血液凝固異常症に関する調査研究班

# 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、古典的には、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）機能障害、④発熱、⑤動揺性精神神経障害、の5徴候（pentad: Amorosí & Ultmann、1966年）を特徴とする全身性重篤疾患である。近年、本症の多く（70%かそれ以上）はADAMTS13というvon Willebrand因子（VWF）特異的切断酵素の活性欠損による事が明らかになった。

## 2. 疫学

従来、人口100万人当たり4.7人と記載されてきたが、ADAMTS13が発見され、診断の迅速化と正確化が計られたことにより、現在ではこの頻度を遥かに上回ると考えられている。しかし、ADAMTS13発見後の国際的疫学調査の結果等は未だ発表されていない。

## 3. 原因の解明

臨床的には上記5症状を呈するものを云うが、2001年に止血因子VWFの特異的切断酵素であるADAMTS13が発見され、先天性TTPはADAMTS13の遺伝子異常によるもの、また後天性TTPはADAMTS13に対する活性中和IgG自己抗体（インヒビター）及び非中和IgM自己抗体による事が明らかになった。（より最近にはIgA自己抗体の存在も示されている。）この後天性要因は多彩であるが、これら先天性並びに後天性要因にてADAMTS13活性が著減すると、循環血中に超巨大分子量VWF多重体が蓄積し、血小板過凝集が生じ、血小板血栓が形成される。尚、Pentadを示すTTPのうち、約30%はADAMTS13活性が中等度低下を示すが、これは血管内皮障害等があって、ADAMTS13のVWF切断機能が十分に発揮されない場合等が想定されている。

## 4. 主な症状

基本的には、上記のAmorosí & Ultmannの5徴候(Pentad)を特徴とする。但し、症状の程度は様々で、最近では前記症状の①と②があれば、TTPを疑いADAMTS13活性とそのインヒビターを測定する。

## 5. 主な合併症

血小板減少の為に紫斑などの出血症状がある。しかし、本症の主体をなすものは、血小板過凝集による血小板血栓で、その臓器症状として、脳梗塞、心筋梗塞、腎梗塞（腎不全）などを呈する。

## 6. 主な治療法

先天性 TTP に対しては2週間に一度の割合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 の多く (約7割) は ADAMTS13 インヒビター (IgG 型自己抗体) が陽性であるため、血漿交換が第一選択となる。また、難治性 TTP においては血漿交換後、ADAMTS13 インヒビターが急上昇する事があり、この程度が高い (一般には>5 Bethesda U/ml) 場合は免疫抑制剤の併用が必要とされる。近年、かかる症例に CD20 キメラ抗体であるリツキシマブが卓功する事が国内外の多くの医療機関で確認されているが、本邦では未だ保険適応とはなっていない。リツキシマブ使用はBリンパ球でのインヒビター産生を抑制するので、血漿交換療法の回数を劇的に低下しうる。本剤が速やかに TTP の保険適応治療となる事が期待される。

## 7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業-血液凝固異常症に関する調査研究 (研究代表者 村田満 先生)