

急性期の動・静脈血栓症に対しては、線溶療法や heparin 療法など一般の救急処置が行われる。APS に特別な治療法はない。

再発予防が APS の治療でもっとも重要である。動脈血栓で発症した APS 患者は動脈血栓を再発し、静脈血栓で発症すれば再発も静脈血栓が圧倒的に多いが、両者の合併例もみられる。APS の thrombophilia という病態から、抗凝固療法すなわち warfarin 療法が以前から行われていたが、必要な抗凝固療法の強度についてはコンセンサスがない^{3,10)}。一般には静脈血栓症の患者に対しては他の血栓傾向患者と同様に INR 約 2.0 を目標とした warfarin を投与が推奨される。一方、動脈血栓は動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるはずり応力によって血小板が粘着、凝集、活性化するところに発症のきっかけがある。動脈血栓症の患者に対しては、わが国の「脳卒中ガイドライン」に準じて warfarin よりもむしろ抗血小板薬が積極的に使用される。低量 aspirin (81~100 mg/日) は副作用もなく第 1 選択であるが、効果は不十分なので通常強力な血小板凝集抑制剤である ticlopidine (パナルジン[®]) 100~200 mg/日、cilostazol (プレタル[®]) 200 mg/日などが併用される。warfarin は動・静脈両者に血栓がある場合、弁膜症を合併している場合、あるいはトロンビン生成・線溶活性化のマーカー (TAT, PIC, D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1+2 など) の平常時での上昇があれば併用される。

流産の既往のある APS 患者の妊娠については、aspirin を基本的に使用し、血栓症の既往がある場合や aspirin のみでは妊娠に成功しなかった場合は heparin あるいは低分子 heparin (フラグミン[®]) が使用される。warfarin は催奇形性のため使用できない。なおかつ妊娠に成功しない場合はステロイド、ガンマグロブリンなどが試みられることがあるが、特にステロイドを使用すると早産などの合併症が多くなるので注意が必要である。

劇症型抗リン脂質抗体症候群は治療が困難であり、多臓器不全に対して血漿交換療法を含めた集中治療が必要である。

(渥美 達也・小池 隆夫)

文 献

- Atsumi T, Matsuura E, Koike T: Immunology of antiphospholipid antibodies and co-factors. in Lahita RG (ed): "Systemic Lupus Erythematosus (4th ed)", San Diego: Harcourt Brace & Company 2004, p.1081-105
- Hughes GRV: The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol 3: 285-286, 1985
- Khamashta MA, Cuadrado MA, Mujic F et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 332: 993-997, 1995
- Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M et al: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura. A prospective cohort study. Blood 98: 1760-1764, 2001
- Atsumi T, Furukawa S, Koike T: Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. Lupus 14: 499-504, 2005
- Ames PRJ, Tommasino C, Iannaccone L et al: Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. A crucial role for acquired free protein S deficiency. Thromb Haemost 76: 190-194, 1996
- Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T et al: Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. J Exp Med 179: 457-462, 1994
- Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M et al: Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. J Immunol 148: 3885-3891, 1992
- Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML et al: Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. Arthritis Rheum 43: 1982-1993, 2000
- Ieko M, Ichikawa K, Triplett DA et al: Beta 2-glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. Arthritis Rheum 42: 167-174, 1999
- Del Papa N, Sheng YH, Raschi E et al: Human β 2-glycoprotein I binds to endothelial cells through a cluster of Lysine residues that are critical for anionic phospholipid binding and offers epitopes for anti- β 2-glycoprotein I antibodies. J Immunol 160: 5572-5578, 1998
- Del PaPa N, Guidali L, Sala A et al: Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum 40: 551-561, 1997
- Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Lie X et al: Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid patients activate endothelial cells in vivo and in vitro. Circulation 99: 1997-2002, 1999
- Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA et al: The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost 79: 276-281, 1998
- Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS et al: Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A pathogenic role for endothelin-1. Arthritis Rheum 41: 800-807, 1998
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. Arthritis Rheum 42: 1309-1311, 1999
- Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 43: 440-443, 2000
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Eng J Med 349: 1123-1128, 2003

b. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) は、1924 年に Moschcowitz¹⁾ によって最初に報告され、① 血小板減少、② 細血管障害性溶血性貧血 microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)、③ 腎機能障害、④ 発熱、⑤ 動揺性精神神経障害を古典的 5 徴候とする疾患である。一方、① 血小板減少、② MAHA、③ 急性腎不全を Gasser らの 3 徴候とする溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS)²⁾ は TTP とは鑑別がしばしば困難で、実際臨床においては、成人で

精神神経症状を認めれば TTP, 小児で腎機能障害が強ければ HUS と診断されてきた。近年 von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素の活性測定法が確立され^{3,4)}, TTP 症例の多くではこの酵素活性が低下していることが示された。本酵素は別名 ADAMTS (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif) 13 と呼ばれている⁵⁻⁷⁾。

【病型分類】

TTP/HUS は表 VII-B-11 に示すように先天性と後天性に分類される。先天性 TTP/HUS では ADAMTS 13 活性が著減する Upshaw-Schulman 症候群 (USS)^{8,9)} が有名であるが、これ以外にも補体調節因子である factor H や CD 46 (membrane cofactor protein: MCP) の異常などで先天的に TTP/HUS 様症状が起こることが知られている。しかし、現在までのところわが国では、先天性 TTP/HUS の中で病因が明らかなのは USS のみで、補体調節因子の異常に基づくものは同定されておらず、USS 以外は原因不詳のままである。後天性 TTP は基礎疾患が明らかでない特発性と、自己免疫疾患、悪性腫瘍、造血幹細胞移植、妊娠、薬剤、感染症 (特に HIV) などの基礎疾患に基づく二次性に分類される¹⁰⁾。

【病態生理】

先天性 TTP/HUS 症例の約 2/3 は ADAMTS 13 活性の著減を示す USS であるが、後天性 TTP/HUS 症例で同活性の著減例は約 1/3 に留まる (表 VII-B-12)。USS では ADAMTS13 遺伝子異常のため、また後天性では IgG 型の同酵素に対するインヒビター (自己抗体) が出現することによって ADAMTS 13 活性が著減する。かかる ADAMTS 13 活性の著減例での血小板減少症のメカニズムは図 VII-B-2 のように説明されている。すなわち、血管内皮細胞から放出されて間もない VWF は、超高分子量 VWF マルチマー (unusually large VWF-multimers: UL-VWFM) と呼ばれ、通常サイズの VWF より生物学的比活性が高く、高ざり応

表 VII-B-11 TTP/HUS の分類

1. 先天性
1) Upshaw-Schulman 症候群 ……ADAMTS13 活性が著減
2) 原因不詳 (factor H, CD 46 異常など)
2. 後天性
1) 特発性
2) 二次性
① 自己免疫疾患 …… SLE, 強皮症など
② 悪性腫瘍 …… IVL, 胃癌など
③ 造血幹細胞移植 …… 骨髄移植など
④ 妊娠 …… 妊娠中, 分娩後
⑤ 薬剤 …… チクロピジン, ペニシラミンなど
⑥ 感染症 …… HIV などのウイルス感染など

力下で容易に血小板凝集、血栓を引き起こす¹¹⁾。健常人においては、UL-VWFM は ADAMTS 13 の存在によって切断され、循環血液中から速やかに消失する。しかし、TTP 患者においては本酵素の活性が低下しているため UL-VWFM が循環血液中に存在し、高いざり応力が発生する細小血管などで血小板血栓が形成され血管を閉塞する。その結果、消耗性の血小板減少と精神神経障害や腎機能障害などの臓器障害を引き起こす。

【病理所見】

TTP では、全身諸臓器の小動脈、細動脈、毛細血管に多数の血栓を認める。これらの血栓は、抗 VWF 抗体で強く染色されるが、抗 fibrinogen/fibrin 抗体では弱く染色されるのみである¹²⁾。このことより、TTP の血栓が主に血小板からなり、その形成に VWF が強く関与していることが明らかとなった。これらの血栓の形成される臓器として剖検例の検討では、心臓、大脳、腎、副腎、肝、脾などには高頻度に認められるが、肺、消化管、骨髄などには比較的少ないと報告されている¹³⁾。

表 VII-B-12 奈良医大輸血部で集計したわが国 TTP/HUS 患者の ADAMTS 13 とそのインヒビター活性 (文献¹⁰⁾ より一部改変)

	先天性 TTP/HUS (n=33)		後天性 TTP (n=213)							後天性 HUS (n=44)		
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=21)	原因未決定 (n=12)	特発性 (n=108)	自己免疫疾患 (n=43)	悪性腫瘍 (n=21)	造血幹細胞移植 (n=19)	妊娠 (n=9)	薬物 (n=8)	その他 (n=5)	特発性 (n=34)	O 157:H 7 (n=7)	mitomycin (n=3)
ADAMTS13 活性 (%)												
<3	21	0	56	10	1	1	5	8	1	0	0	0
3~25	0	4	50	16	9	8	3	0	3	4	0	1
26~50	0	7	2	8	8	4	1	0	1	18	5	1
>50	0	1	0	9	3	6	0	0	0	12	2	1
インヒビター (Bethesda U/ml)	(n=21)	(n=12)	(n=68*)	(n=27*)	(n=7*)	(n=9*)	(n=6*)	(n=8*)	(n=2*)	(n=34)	(n=7)	(n=3)
<0.5	21	12	14	14	6	8	2	0	0	34	7	3
0.5~2	0	0	33	10	1	1	3	5	2	0	0	0
>2	0	0	21	3	0	0	1	3	0	0	0	0

* 後天性 TTP 患者 213 名中、インヒビター活性の測定が終了しているのは 127 名である。

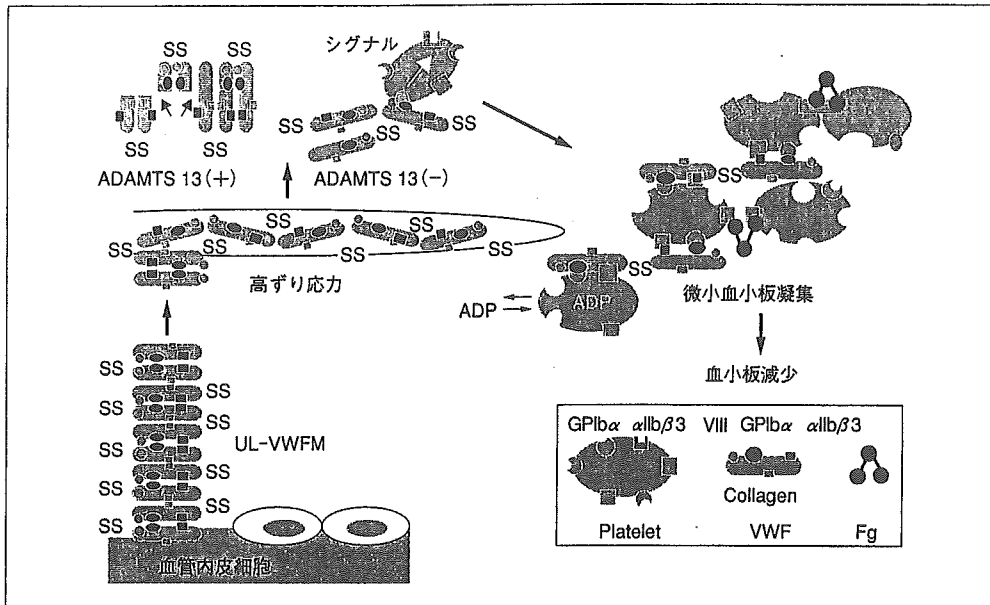


図 VII-B-2 ADAMTS 13 活性欠損下における血小板血栓形成機構
血管内皮細胞で産生され、血中に放出された UL-VWFM は細小動脈などで高い応力で進展構造へと変化する。ADAMTS 13 活性が存在しないと、進展した UL-VWFM は血小板の GPIb レセプターと反応し、細胞内シグナル伝達により GPIIb/IIIa レセプターの活性化を引き起こす。血小板の活性化は同時に血小板の内的 ADP の放出を促しさらなる血小板の活性化を引き起こし、活性化された GPIIb/IIIa レセプターに VWF が結合し、血小板の微小凝集塊をつくる。先天性 TTP では、遺伝的に ADAMTS 13 活性が著減し、後天性 TTP の多くの症例では ADAMTS 13 に対する IgG 型自己抗体(インヒビター)ができるので、同酵素活性が失われる。

1) 先天性 TTP

a) Upshaw-Schulman 症候群(USS)

【歴史的背景】

1953 年、Dacie ら¹⁴⁾ は異型性の先天性溶血性貧血 12 例のレビュー報告を行っているが、その中で生後間もない新生児期から重症黄疸、血小板減少、溶血性貧血、そして破碎赤血球の出現を反復している 6 歳女児についての記載がある。この患児は同医を受診前にすでに別の病院で摘脾を受けていたが臨床症状は改善することなく、7 歳時に腎不全で死亡している。患児の兄弟は 4 名で本人は第 3 子であるが、第 1 子は新生児期重症黄疸があり 2 歳時に出血死、第 2 子も新生児期重症黄疸の後、生後 4 日目に腸出血で死亡、第 4 子と患児の両親にはこれらの症状がなかった。1967 年には Monnens ら¹⁵⁾ によって、Dacie らの報告と近似する幼児が報告されており、この患児は 9 ヶ月で死亡しているが、病理解剖にて孤発性 TTP と診断されている。さらに 1975 年には Wallace ら¹⁶⁾ より 7 人兄弟の中で 4 名が TTP を発症した 1 家族が報告されているが、いずれの同胞も新生児期には異常なく、発症はこれ以後の乳幼児期であったという。

さて、1960 年に Schulman ら¹⁷⁾ は血小板減少と溶血性貧血を繰り返すが凝固検査には異常がみられない 8 歳女児を報告した。この女児は米国に移住したドイツ人で、初発症状は新生児期の手背出血斑であったが、以後血小板減少を反復し特発性血小板減少性紫斑病 idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) の診断を受けたこともあった。両親ならびに母が前夫との間にもうけた長女にはこのような出血症状はまったくみられていない。特記すべきは、この患児はさまざまな先行感染症に引き続いて前記症状が出現、悪化するが、これらの症状は少量の新鮮凍結血漿 fresh frozen plasma (FFP) 輸注にて劇的に改善する点であった。これより、著者らはこの疾患が TTP/HUS という診断はほとんど念頭に浮かばなかった模様で、実際、本疾患は血小板刺激因子 platelet stimu-

lating factor の先天的欠損症であろうと推定した。この報告を受け、MacDonald と Green¹⁸⁾ は 1977 年、彼らが考案した原始的な thrombopoiesis - stimulating factor (TSF または thrombopoietin) アッセイを用い、Schulman らが報告した症例では TSF 活性が低下していることを示した。一方、1978 年には Upshaw¹⁹⁾ が 29 歳の女性患者を報告しているが、この患者は生後 6 ヶ月から 12 歳に至る間、毎年 6~7 回の血小板減少と溶血性貧血を反復し、しばしば FFP の輸注を受け症状が改善しており、この点 Schulman らの症例に酷似していた。しかし、この患者の新生児期出血症状については記載がない。Rennard と Abe²⁰⁾ は、これらの疾患を“Upshaw-Schulman 症候群(USS)”と呼称することを提唱したが、この論文の中で彼らは Upshaw の症例を吟味し、急性期には血漿中の cold insoluble globulin(現在のフィブロンクテン)の値が低下し、寛解期には正常化するとの報告を行った。しかし、その後小泉ら²¹⁾ は USS の自験例ではフィブロンクテン値は病期を問わず正常であることを報告し、さらに Goodnough ら²²⁾ も Schulman らの患者で小泉らの報告が正しいことを検証した。このような経緯から、USS は原因不詳のまま独立疾患として認知されず、多くの医学書にも記載されることなく、かろうじて一部の小児血液専門医だけがその名称を覚えているだけの存在となってしまった。しかしそれ以降、小児期の TTP/HUS 症例の報告が積み重なるにつれ、USS はその臨床症状や病理学的組織所見から、家族性 HUS/TTP²³⁾、先天性 MAHA²⁴⁾、慢性反復性 TTP (chronic relapsing TTP, CR-TTP)²⁵⁾ など、各専門領域の医師にてさまざまな名称が冠されることになった。しかし、これらの報告の中で共通していることは、同一家系内で 2 名以上の兄弟姉妹での患者が認められるが、両親は無症状であることから、遺伝形式は常染色体劣性と考えられた。しかし、患者の両親はほとんどが血族結婚でないことから、その遺伝様式のあり方に疑問が持たれていた。このあたりまでが、USS の病態解明の第一期と

いえる。

第二期は、1982年 Moake ら²⁵⁾によってもたらされた。すなわち、彼らは Schulman の原報告例を含む 4 例の CR-TTP 患者血漿中には病期の寛解初期に UL-VWFM が出現し、急性期にはこれが消失するという重要な発見をしたが、当時はこれと病態との関連がまったく不明であった。三浦ら²⁶⁾は患者に有効な血液製剤として、全血、血漿、クリオ上清および沈澱、そして VIII/VWF 複合体製剤をあげ、逆に無効製剤としてアルブミン、γグロブリン、フィブネクチン、フィブリノーゲン、IX 因子製剤を報告した。また、患者に DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) を投与して間もなく、症状の急性増悪を報告した原ら²⁷⁾の報告も興味深い。この後しばらくして thrombopoietin (TPO) の cDNA クローニングがなされ、鋭敏な TPO 定量法が開発されたが、三浦ら²⁸⁾は、わが国の USS 患者 5 名はいずれもその値が正常範囲にあることを示し、USS の病態はさらに渾沌としたものになった。

第三期は、USS の病態が分子レベルで解明された時期である。この端緒は 1997 年 Furlan ら²⁹⁾によってもたらされた。彼らは CR-TTP の患者 4 例では VWF-CP/ADAMTS 13 活性が著減していることを報告した。しかし、筆者ら⁹⁾は、Furlan らの症例中 2 例は同胞例で先天性と考えられるもの、また残り 2 例は非血縁者で臨床症状からも明らかに後天性と考えられる点に留意し、本邦 USS 3 家系の VWF-CP/ADAMTS 13 活性を測定し、患者はいずれも 3% の検出限界以下に低下していること、また患者の両親は概ね ~50% と部分低下していることを発見し報告した。この頃から同様の症例の報告が相次ぎ、USS の診断名が再評価されるようになった。間もなく、USS は *ADAMTS13* 遺伝子異常に基づく先天性疾患であることが示された^{7,30,31)}。

【疫学】

USS については現在までに 18 家系 22 症例のわが国の例が報告されている^{10,32)}。このうち、7 症例については *ADAMTS13* 遺伝子解析が報告され^{30,31)}、うち 5 例が図 VII-B-3 の A に示すような一方のアレルに 1 つの *ADAMTS13* 遺伝子異常が存在し、他方にはまったく違う遺伝子異常が存在する複合ヘテロ接合体、2 例が B に示すような同じ遺伝子異常を 1 組で持つホモ接合体であった。欧米の報告でも、USS の 70% 以上が複合ヘテロ接合体であることが報告されている^{7,33)}。

【症候】

USS の特徴的な症状として、新生児期に重症黄疸のため交換輸血を受けていることが多い^{9,9)}。その後、TTP 発作の予防のため FFP の定期輸注を受けていることもある。また、小児期にウイルス感染などで発作的に血小板減少を認め、ITP として治療されている症例も存在する。また、成人になるまで特に出血などの症状がないにもかかわらず、妊娠を契機に発症しその後 FFP の定期輸注が必要となる成人発症例が認められる^{10,34)}。

【検査所見】

極型は新生児期の Coombs 試験陰性の重症黄疸で発症する場合が多い。その後、血小板減少や溶血性貧血などの発作を認めるが、寛解時には特徴的な検査所見はない。*ADAMTS 13* 活性は常に著減しており、一般に *ADAMTS 13* に対するインヒビターは

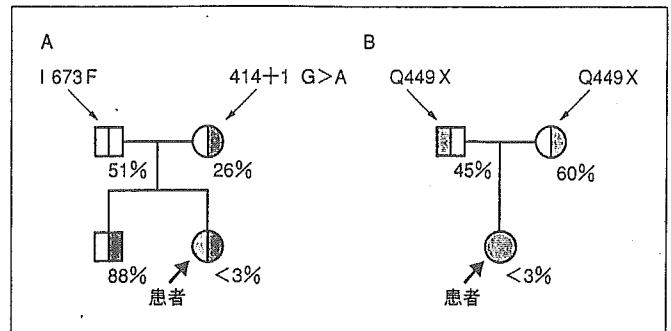


図 VII-B-3 USS の家系図と *ADAMTS13* 遺伝子変異 (文献^{30,31)}より、一部改変)

A の患者は *ADAMTS13* 遺伝子の I 673 F (673 番目のアミノ酸であるイソロイシンがフェニルアラニンに変異) と 414+1 G>A (イントロン 4 の 1 番目塩基であるグアニンがアデニンに変異) の複合ヘテロ接合体。B の患者は Q 449 X (449 番目のアミノ酸であるグルタミン酸が停止コドンに変異) のホモ接合体。右下の % が *ADAMTS13* 活性を表わす。

陰性である。

【診断】

血小板減少、溶血性貧血などの発作がウイルス感染などを契機に繰り返す、また新生児期に重症黄疸の既往が存在すれば USS の可能性が高い。そのような症例は、患者本人で *ADAMTS13* 活性を複数回測定し、常に活性が著減しインヒビターを認めないことを確認する。また、両親の *ADAMTS13* 活性が健常人の約 50% 程度に低下していれば USS とほぼ確定診断できる。最終的には、遺伝子解析にて *ADAMTS13* 遺伝子異常を患者本人で確認することである。

【治療】

USS では、FFP 3~5 mL/kg の投与が 2~3 週に 1 度行われていることが多いが、無治療で、発作時に FFP の投与を行っている症例も存在する。

【予後】

新生児期の重症黄疸を乗り越え、FFP の定期投与を受けようになれば、予後は良好である。しかし、FFP の輸注を長期に受けているため C 型肝炎に罹患している症例が多い。また、徐々に腎機能障害が進行し血液透析を受けている患者も存在する。

b) 病因不詳例

先天性 TTP/HUS の中には、*ADAMTS13* 活性が著減しておらず、factor H や CD 46 などの異常が予想されるが、現時点では病因が明らかでない症例が存在する。患者本人以外の家族に 1 人以上の TTP 様の発作を繰り返す患者が存在することより、遺伝性疾患であることが予想されるが、*ADAMTS13* 活性の著明な低下を認めない。わが国では 6 家系、12 症例の報告があり¹⁰⁾、先天性 TTP の約 1/3 に相当する。

2) 後天性 TTP

【疫学】

従来の欧米での統計では TTP 発症頻度は人口 100 万人あたり 3.7 人³⁵⁾と きわめて低く見積もられているが、これは

ADAMTS 13 活性の測定が行われる以前の数字である。同酵素活性が正確に測定できるようになり、これが著減する定型的 TTP/HUS であっても、症状は極めて多彩であることが示されるようになり、実際の頻度は遙かに高いことが示唆されている。USS の概念が明らかにされてから、TTP/HUS が先天性に起こることが示され、これより発症年齢は新生時期から老人まで認められる。しかし一般には 20~30 歳代に多く、男女比は 2:3 と女性に多い³⁶⁾とされている。一方で、まれではあるが、生後 8 ヶ月で後天性 TTP を発症した症例もあり³⁷⁾、この場合 USS との鑑別が必須である。

【症候】

臨床症状として、冒頭の Moschowitz の 5 徴候が特徴であるが、これらの症状がすべて出現する症例はまれであると考えられるので、特に重要な血小板減少と溶血性貧血が認められれば、TTP を念頭に置いて診断を行うべきである。

1) 血小板減少: 20×10⁹/L 以下の血小板減少を認めることが多く、粘膜下、皮下出血などの出血症状を認めることも多い。

2) MAHA: 中等度から高度の貧血を認めることが多い。軽度の黄疸を伴い、末梢血液中に破碎赤血球を認めることもある。しかし、破碎赤血球は必ずしも認められるわけではない。

3) 腎障害: 尿検査における血尿、蛋白尿のみの軽度の障害から血液生化学での尿素窒素、クレアチニンが上昇し、血液透析が必要となる重症例までさまざまであるが、適切な治療にて慢性腎不全になることは少ないといわれている。

4) 発熱: 37°C 台の微熱から 40°C の高熱までさまざまな程度が存在する。発熱の原因として、溶血物質、組織障害、感染などが考えられている。

5) 動揺性精神神経症状: TTP に特徴的とされる症状であるが、必ずしも認められるわけではない。軽度の頭痛から、せん妄、錯乱などの精神障害、傾眠から昏睡までの意識障害、痙攣や運動失調などの神経障害などをさまざまな程度で認める。これらの症状は、動揺性で不安定であり、治療により回復したときにはほとんどの症状は回復する。

【検査所見】

血小板減少や貧血のほかに、核の左方移動を伴った白血球数の増加や赤血球像で網状赤血球の増加、赤芽球や破碎赤血球を認めることが多い。骨髓像では、赤芽球や巨核球が増加する。LDH の増加、間接ビリルビンの上昇、ハプトグロブリンの著減などの溶血の所見があるが、クームス試験は陰性である。凝固検査では、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲンは正常なことが多いが、FDP は軽度の上昇が認められることが少なくない。ほとんどの症例で PAIgG は高値である。

ADAMTS 13 活性は著減する場合が多いが、基礎疾患によって ADAMTS 13 活性とインヒビターの存在には特徴が認められる(表 VII-B-12)¹⁰⁾。特発性、薬剤性、妊娠に関連した TTP ではほとんど症例で ADAMTS 13 活性が著減し、IgG 型のインヒビター(自己抗体)を認める。造血幹細胞移植³⁸⁾や悪性腫瘍に関連した TTP では、ADAMTS 13 活性は低下しないことが多い。膠原病に

合併した TTP では、上記の両方のタイプが存在する。

【診断】

古典的 5 徴候を参考に、特に血小板減少と溶血性貧血に注目して診断する。ADAMTS 13 活性が著減しており、この酵素に対するインヒビターが存在すれば後天性 TTP と診断できる。しかし、ADAMTS 13 活性が正常もしくは軽度の低下の症例もあるため、臨床症状を参考に下記の疾患と鑑別する。鑑別すべき疾患として、HUS、播種性血管内凝固症候群 disseminated intravascular coagulation(DIC)、Evans 症候群などがある。HUS では ADAMTS 13 活性が正常もしくは軽度の低下にとどまるため、ADAMTS 13 活性が著減している場合には TTP と診断できるが、正常および軽度の低下の場合は、TTP と HUS は鑑別困難で TTP/HUS もしくは血栓性微小血管障害症 thrombotic microangiopathy(TMA)と診断せざるをえない。DIC は、PT、APTT の延長およびフィブリノーゲンの低下、FDP の増加で鑑別する。Evans 症候群は、Coombs テストが陽性であることより鑑別できる。

【治療】

後天性 TTP の初期治療として、早期に FFP 50~80 mL/kg/日の血漿交換を行うことが重要である。血漿交換は 3~5 日間連日で行われ、血小板数や LDH を参考にしながら施行間隔を延長する。多くの症例では血漿交換が 10 回程度までに効果が認められるが、20 回以上必要な場合もあり、保険適用に注意が必要である。血漿交換にステロイド療法が併用されることが多いが、ステロイドパルス療法(保険適用外)もしくは prednisolone 1 mg/kg の投与が行われる。血漿交換から離脱できれば、ステロイド投与とともに aspirin などの抗血小板療法を考慮する。なお、血漿輸注のみで効果が認められる場合があるが、高力価のインヒビターの存在する症例では効果が十分でないため、後天性 TTP の血漿輸注療法は、血漿交換がすぐに施行できないときなどに限定される。

後天性 TTP 患者において血漿交換が有効な理由として、① ADAMTS 13 酵素の血漿中への補充、② ADAMTS 13 インヒビターの血漿中からの除去、③ 正常サイズの VWF の血漿中への補充、④ UL-VWFM の血漿中からの除去、⑤ 血漿中のサイトカインの除去などが想定されている¹⁰⁾。

これらの治療が無効な場合や頻回に再発する症例では、cyclosporin や vincristine などの免疫抑制剤、γグロブリン大量療法、抗血小板剤、脾摘などが有効であったという報告があるが、効果は不確実である。今後、難治性 TTP に対して効果が期待できる薬剤として抗 CD 20 キメラ型モノクローナル抗体(rituximab)があり³⁹⁾、わが国での早期の治験開始が期待される。

【予後】

一般に、TTP は非常に致死率の高い疾患であり、未治療であれば 90% 以上の死亡率であるが、血漿交換の導入により 80% 以上の生存が得られるようになった^{40,41)}。しかし、いったん寛解となっても再発する症例が少なくない。

インヒビターの存在で ADAMTS 13 活性が著減している症例では、血漿交換とステロイド治療に反応し予後が良好であるが、ADAMTS 13 活性が著減していない症例ではこれらの治療にも

かわらず予後が不良であるとの報告がある⁴²⁾。この理由として、インヒビターが存在し、ADAMTS 13 活性が著減している症例では、上記の機序で血漿交換が著効するためと説明可能である。また、ADAMTS 13 活性が低下していない症例でも、上記の⑤の効果期待できるので、まず血漿交換を行うべきとされている⁴³⁾。

おわりに

TTP の病因が明らかになり、この病気が決してまれな疾患ではないことが明らかになった。TTP の治療において血小板輸血は「禁忌」であり、血小板減少時には TTP を常に念頭に置き、安易に血小板製剤を投与することは避けるべきである。

(松本 雅則・藤村 吉博)

文 献

- 1) Moschcowitz E : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. A hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc 24 : 21-24, 1924
- 2) Gasser C et al : Hamolytisch-uramische Syndrome. Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erwordenen hamolytischen Anamien. Schweiz Med Wochenschr 85 : 905-909, 1955
- 3) Furlan M et al : Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood 87 : 4223-4234, 1996
- 4) Tsai H-M : Physiological cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. Blood 87 : 4235-4244, 1996
- 5) Zheng X et al : Structure of von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Biol Chem 276 : 41059-41063, 2001
- 6) Soejima K et al : A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood. Possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease ? J Biochem 130 : 475-480, 2001
- 7) Levy GG et al : Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 413 : 488-494, 2001
- 8) Kinoshita S et al : Upshaw-Schulman syndrome revisited. A concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 74 : 101-108, 2001
- 9) Fujimura Y et al : von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. Int J Hematol 75 : 25-34, 2002
- 10) Matsumoto M et al : The Japanese experience with TTP/HUS. Semin Hematol 41 : 68-74, 2004
- 11) 藤村吉博 : 細血管障害性溶血性貧血一種類・分類一。血液フロンティア 13 : 9-16, 2003
- 12) Asada Y et al : Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. Thromb Res 38 : 469-479, 1985.
- 13) 浅田祐士郎 : TTP/HUS の病理。血液フロンティア 13 : 17-22, 2003.
- 14) Dacie JV et al : Atypical congenital haemolytic anaemia. Q J Med 85 : 79-89, 1953
- 15) Monnens LAH, Retera RJM : Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. J Pediatr 71 : 118-123, 1967
- 16) Wallace DC et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura in four siblings. Am J Med 58, 724-734, 1975
- 17) Schulman I et al : Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production. Chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood 14 : 943, 1960
- 18) MacDonald TP, Green D : Demonstration of thrombopoietin production after plasma infusion in a patient with congenital thrombopoietin deficiency. Thromb Hemost 37 : 577-579, 1977
- 19) Upshaw JD : Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N Engl J Med 298 : 1350, 1978
- 20) Reinnard S, Abe S : Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). N Engl J Med 300 : 368, 1979
- 21) Koizumi S et al : Upshaw-Schulman syndrome and fibronectin (cold-insoluble globulin). N Engl J Med 305 : 1284-1285, 1981
- 22) Goodnough LT et al : Fibronectin levels in congenital thrombocytopenia. Schulman's syndrome. N Engl J Med 306 : 938-939, 1982
- 23) Kaplan B et al : Hemolytic uremic syndrome in families. N Engl J Med 292 : 1090-1093, 1975
- 24) Shinohara T et al : Congenital microangiopathic hemolytic anemia. Report of Japanese girl. Eur J Pediatr 138 : 191-193, 1982
- 25) Moake JL et al : Unusually large plasma factor VIII, von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 307 : 1432-1435, 1982
- 26) Miura M et al : Efficiency of several plasma components in a young boy with chronic thrombocytopenia and hemolytic anemia who responds repeatedly to normal plasma infusion. Am J Hematol 17 : 307-319, 1984
- 27) Hara T et al : Factor VIII concentrate-responsive thrombocytopenia, hemolytic anemia, and nephropathy. Evidence that factor VIII : von Willebrand factor is involved in its pathogenesis. Am J Pediatr Hematol Oncol 8 : 324-328, 1986
- 28) Miura M et al : Thrombopoietin in Upshaw-Schulman syndrome. Blood 89 : 4663-4664, 1997
- 29) Furlan M et al : Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 89 : 3097-3103, 1997
- 30) Kokame K et al : Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 11902-11907, 2002
- 31) Matsumoto M et al : Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. Blood 103 : 1305-1310, 2004
- 32) Sasahara Y et al : Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in patients with Upshaw-Schulman syndrome. Int J Hematol 74 : 109-114, 2001
- 33) Schneppenheim R et al : Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS 13 mutations in childhood TTP. Blood 101 : 1845-1850, 2003
- 34) Furlan M et al : Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. The role of von Willebrand factor-cleaving protease. Best Pract Res Clin Haematology 14 : 437-454, 2001
- 35) Zheng X et al : ADAMTS 13 and TTP. Curr Opin Hematol 9 : 389-394, 2002
- 36) Kwaan HC : Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 24 : 71-81, 1987
- 37) Ashida A et al : A successful treatment of a young infant who

developed high-titer inhibitors against VWF-cleaving protease (ADAMTS 13). An important discrimination from Upshaw-Schulman syndrome. Am J Hematol 71 : 318-322, 2002

- 38) van der Plas RM et al : von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenia purpura. Blood 93 : 3798-3802, 1999
- 39) Tsai HM, Schulman K : Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol 70 : 183-185, 2003
- 40) Rock GA et al : Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 325 : 393-397, 1991
- 41) Bell WR et al : Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 325 : 398-403, 1991
- 42) Mori Y et al : Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. Transfusion 42 : 572-580, 2002
- 43) Vesely SK et al : ADAMTS 13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blood 102 : 60-68, 2003

c. 溶血性尿毒症症候群(HUS)

1) 定義

溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome(HUS)は血小板減少, 溶血性貧血, そして急性腎不全を特徴とする疾患であり, その原因により腸管出血性大腸菌感染に続発するもの, 家族性, 薬剤性, そして臓器移植や放射線照射に関連したものなどに分類されている(表 VII-B-13). 中でも HUS のほぼ 90% は乳幼児や小児に好発する腸管出血性大腸菌(主に *Ecoli* O 157 : H 7) 感染後に発症する HUS であり, その病態の本体は同菌が産生する Shiga-toxin(Stx, または Vero 毒素)による腎臓を標的臓器とした組織障害と血小板血栓形成で, 感染患児の約 10% が HUS に進展する。しかしながら患児の大多数は発症するものの対症療法にて軽快し, 一過性で再発しないため, その予後は概ね良好である。一方, 先天性 HUS として補体調節因子系の異常が指摘されている家族性 HUS では再発を繰り返すため, 最終的には治療にもかかわらず腎不全に陥るために予後不良とされている。HUS と同様の症状をきたす類似疾患として血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) があり, 血小板減少, 細血管障害性溶血性貧血, 動揺性精神神経症状, 腎機能障害, そして発熱の 5 徴候を呈する。両者はその臨床症状と病態の類似性から血栓性微小血管障害 thrombotic microangiopathy (TMA) として共通のカテゴリーに分類され, 長らく TTP/HUS として表記されていたが, 近年, TTP の原因の多くが ADAMTS 13 酵素活性の著明低下もしくは欠如であり, HUS では正常もしくは軽度低下のみであることが示され, 両者は異なる病態であることが示唆された。現在では HUS は ADAMTS 13 酵素活性が正常もしくは軽度低下で, 酵素に対する自己抗体が検出されないこ

表 VII-B-13 原因別による HUS の分類

種類	原因
腸管出血性大腸菌感染	Stx
・家族性	factor H 活性の低下または機能異常 MCP の機能異常
・薬剤性	マイトマイシン, シスプラチン, シクロスポリン, タクロリムス, キニン
臓器移植	同種造血幹細胞移植, 腎移植, 肝移植, 心臓移植, 肺移植
放射線	全身放射線照射

とが重要な診断基準の 1 つとなっている。

2) 歴史的背景

1955 年に Gasser らは溶血性貧血, 血小板減少, 急性腎不全を呈して死亡した小児 5 症例について詳細な解剖学的検討を行い, その結果, 腎皮質壊死, 尿管壊死と腎細動脈障害などの著明な腎障害を確認したことから, このような病態をきたす疾患を溶血性尿毒症症候群(HUS)と命名した¹⁾。しかし, この疾患の原因ならびにその機序は長らく不明であったために, 小児おける急性腎不全をきたす原因不明の難病と考えられていた。1977 年, Konowalchuk らは *Ecoli* O 26 に Vero 細胞に対して細胞毒性を有する毒素が存在することを発見し, この毒素を Vero 毒素と命名した²⁾。1982 年に米国オレゴン州とミシガン州で血便と腹痛を主症状とする食中毒事件が発生し, その原因食品としてハンバーガーが推定され, これらの患者より *Ecoli* O 157 : H 7 が検出された。この食中毒事件の調査結果から, *Ecoli* O 157 : H 7 を腸管出血性大腸菌とし, 同菌による腸管感染症は独立した疾患として出血性大腸炎と命名した。さらに, これらの患者から分離した *Ecoli* O 157 : H 7 が Vero 毒素を産生すること, そしてこの *Ecoli* O 157 : H 7 が産生する Vero 毒素が志賀毒素の抗体で中和されることから, Vero 毒素を Shiga-like toxin(SLT)と呼称することとなった³⁾。しかしその後も長年にわたって Vero 毒素と SLT の 2 つの異なる呼称が用いられ続けられていたため現在では Stx に統一すること⁴⁾となり, 腸管出血性大腸菌についても O 157 : H 7 がその多数を占めるもののそれ以外に O 26, O 111, O 128 等の他の血清型の存在も知られている。HUS と Stx との関係については, 1983 年に Karmali らが小児の HUS が Vero 毒素を産生する腸管出血性大腸菌感染症と密接に関連していることを初めて報告⁵⁾し, Neill らによっても HUS 患者の 58% に腸管出血性大腸菌感染症が認められること⁶⁾が示された。さらに Milfora らは 298 例の HUS 患者について詳細な検討を行い, 273 例(92%)に前駆症状として下痢を認め, そのうち 178 例で便の細菌検査を行ったところ, 58 名(33%)に腸管出血性大腸菌感染が認められたと報告した⁷⁾。これらの結果から HUS は小児の腸管出血性大腸菌感染に続発し, その原因として同菌が産生する毒素である Stx が注目された。Stx は 70 kDa の外毒素であり, Stx 1 と Stx 2 の 2 種類が存在し, 菌株によってそれぞれ片方もしくは両方を産生しており, ヒトの腎臓血管内皮細胞に対する毒性は Stx 2 が Stx 1 より

39. 血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : TTP)

松本雅則, 藤村吉博

Point	
発症率	欧米からの報告では, 100 万人あたり 3.7 人/年間との報告があるが, ADAMTS13 活性が測定可能になり, 実際の頻度は, はるかに高いことが予想されている。
臨床所見 および検査所見	血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害, 発熱, 動揺性精神神経症状の古典的 5 徴候が有名であるが, 血小板減少と溶血性貧血が重要で, この 2 つの徴候を認め, 他に原因となる疾患が見当たらなければ血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を考慮する。その上で, ADAMTS13 活性を測定して, 著減していれば TTP と診断できるが, 著減していない場合でも臨床症状を参考にして診断する。
治療法	後天性 TTP では, 診断後早期に (できれば 24 時間以内に) 血漿交換を行うことが重要である。血漿交換は治療開始時 3 ~ 5 日間連日施行し, その後血小板数などを確認しながら, 施行間隔を延ばしていく。補助療法としてステロイド治療を追加することが多い。新鮮凍結血漿 (FFP) 単独投与は, 先天性 TTP の Upshaw-Schulman 症候群には有効であるが, 後天性 TTP では血漿交換より治療効果が劣ることが報告されている。TTP においては, 血小板輸血は禁忌である。
予後	未治療では 90% 以上の致死率であったが, 血漿交換の導入によって 80% 以上の生存が得られるようになった。しかし, 寛解に至っても, 約 1/3 に再発が認められるという報告もある。

概 説

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は 1924 年に Moschcowitz¹⁾ によって最初に報告され, 血小板減少, 細血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia : MAHA), 腎機能障害, 発熱, 動揺性精神神経障害を古典的 5 徴候とする疾患である。

一方, 血小板減少, MAHA, 急性腎不全を 3 徴候とする溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS)²⁾ は臨床現場においては TTP とは鑑別がしばしば困難で, 従来, 成人で精神神経症状を認めれば TTP, 小児で腎機能障害が強ければ HUS と診断される傾向があった(表 1)。近年, von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素 (別名 ADAMTS13 : a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondine type 1 motifs 13) の活性測定法が確立され^{3, 4)}, TTP 症例の多くではこの酵素活性が低下していることが示された。先天性では本酵素の遺伝子に異常があり, 後天性では IgG 型のインヒビター (自己抗体) の出現によって ADAMTS13 活性が著減する。血管内皮細胞から放出されてまもない VWF は, 超高分子量 VWF マルチマー (unusually large VWF-multimers : UL-VWFM) と呼ばれ, 通常サイズの VWF より比活性が高く, 高い応力下で容易に血小板血栓を引き起

こす⁵⁾。健常人においては, UL-VWFM は ADAMTS 13 の存在によって切断され, 循環血液中からすみやかに消失する。しかし, TTP 患者においては, 本酵素の活性が低下しているため UL-VWFM が循環血液中に存在し, 高い応力の存在する細小血管などで血小板血栓が形成され血管を閉塞する。その結果, 消耗性の血小板減少と精神神経障害や腎機能障害などの臓器障害を引き起こす (図 1)。ADAMTS 13 活性が測定可能となり, TTP の病態が明らかとなってきたが, TTP と HUS を厳密に区別することは現段階においても困難である。現時点の考え方として, ADAMTS13 活性が著減している症例は TTP と診断できるが, 中等度ないし軽度低下例については臨床診断を照合して TTP と HUS の診断をせざるを得ない。

また, 両者を包含する, より広範囲の診断名として, 血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) もしばしば使用される。TTP には表 2 に示すように先天性と後天性が存在する。先天性では ADAMTS13 活性が著減する Upshaw-Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome : USS)^{6, 7)} が有名であるが, これ以外にも補体調節因子である Factor H や CD36 の異常にて TTP 様症状が起こることが報告されており, 先天性 TTP/HUS のすべてが USS 症例ではない。後天性 TTP は, 明らかな基礎疾患がない特発性と基礎疾患の存在する 2 次性に分類される⁸⁾。

表 1 “古典的” TTP と HUS の鑑別

	TTP	HUS
報告者 (年度)	Moschcowitz (1924 年)	Gasser 5 (1955 年)
症状	5 徴候 血小板減少 溶血性貧血 腎機能障害 発熱 動揺性精神神経症状	3 徴候 血小板減少 溶血性貧血 腎不全
その他	成人に多い まれな疾患?	小児に多い E. coli O-157 : H7 感染性腸炎に続発

本稿では、病態と治療法が異なる USS と後天性 TTP を独立して記載する。

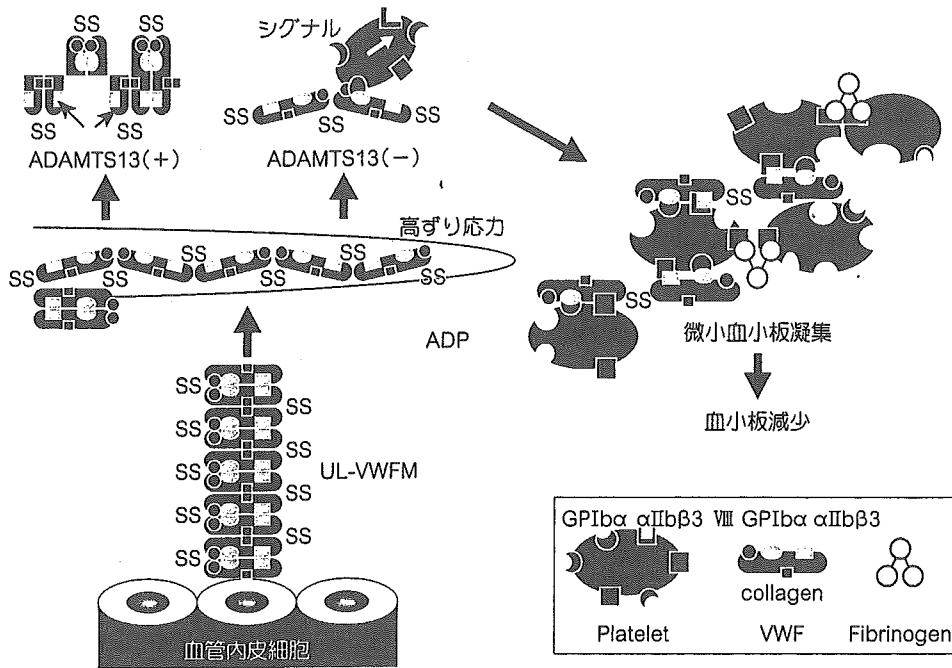


図1 ADAMTS13 活性欠損時における血小板血栓形成構造

血管内皮細胞で産生され、血中に放出された UL-VWFm は、細小動脈などの高いずり応力で進展構造となり、血小板と結合しやすい状態となる。正常人では、ADAMTS13 によって UL-VWFm は切断されるが、ADAMTS13 活性が欠損した状態では、UL-VWFm は血小板と反応し、微小血小板凝集を引き起こす。先天性 TTP では、遺伝的に ADAMTS13 活性が著減し、また後天性 TTP では ADAMTS13 に対する IgG 型自己抗体 (インヒビター) が産生され、同酵素活性が著減する。

表2 TTP の分類

A 先天性
1. Upshaw-Schulman 症候群・・・ADAMTS13 活性が著減
2. 原因不詳 (Factor H, CD46 異常など)
B 後天性
1. 特発性
2. 二次性
a) 膠原病・・・SLE, 強皮症など
b) 妊娠・・・妊娠中, 分娩後
c) 薬剤・・・チクロピジン, ピニシラミンなど
d) 悪性腫瘍・・・intravascular lymphoma, 胃癌など
e) 造血幹細胞移植・・・骨髄移植など
f) 感染症・・・HIV などのウイルス感染など

(1) Upshaw-Schulman 症候群 (先天性 TTP)

I 疾患概念

1960年に米国のSchulmanらは、血小板減少と溶血性貧血を繰り返すが凝固検査では異常を認めない8歳の女兒を報告した⁹⁾。この女兒は、ドイツから米国に移住し、新生児期に手背の出血斑を認めている。その後、血小板減少を繰り返し、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) の診断を受けたこともあった。両親および異父姉には、このような出血症状を認めなかった。特徴的なことは、この患者は種々の先行感染に引き続き出血症状および血小板減少を認めるが、これらの症状は少量の新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 輸注によって劇的に改善することであった。Schulmanらは、この疾患は血小板刺激因子 (platelet-stimulating factor) の欠損であろうと予想しており、TTP/HUS という診断には全く思い至っていない。

1979年にはUpshaw¹⁰⁾が、Schulmanらの症例によく似た症状の29歳の女性例を報告している。この患者は、生後6カ月から12歳の間、毎年6~7回の血小板減少と溶血性貧血の発作を反復し、FFP輸注によって症状が改善していた。しかし、この患者の新生児期の症状については記載がない。同年にRennard & Abe¹¹⁾は、これらの疾患を“Upshaw-Schulman症候群”と呼ぶことを提唱したが、同時にこの疾患の急性期には血漿中のフィブロンectinが低下するという誤った報告がなされた。この誤りは後年訂正されたが、USSは原因不詳の疾患として忘れ去られた存在となってしまった。しかし、それ以降も小児期のTTP/HUS症例が報告され、家族性TTP/HUSや慢性反復性TTP (chronic relapsing TTP: CR-TTP) などの名称で囁ばれていた。これらの報告の中で共通していることは、同一家系内で

2名以上の患者が認められるが、両親は無症状であることから、遺伝形式は常染色体劣性遺伝であることが予想された。しかし、患者の両親はほとんどが血族結婚でないことから、その遺伝形式には疑問が残った。

1982年にMoakeら¹²⁾は、Schulmanらの最初の報告例を含む4例のCR-TTP患者血漿中には、寛解期にUL-VWFMが出現し、急性期には消失するという極めて重要な報告を行った。TTPとVWFを初めて関連付けたが、病態との関連が全く説明できなかった。1997年になりFurlanら¹³⁾は、CR-TTP 4例の患者ではVWF-CP/ADAMTS13活性が著減していることを報告した。しかし、Furlanらの症例は、2例は同胞例で先天性と考えられるが、残り2例は臨床症状から後天性である可能性があった。そこで、著者ら⁹⁾は、本邦USS 3家系のVWF-CP/ADAMTS13活性を測定し、患者はいずれも3%未満に低下していること、患者両親は約50%であることを報告した。その後、同様の報告が相次ぎ、USSの病名が再評価されるようになった。間もなく、USSはADAMTS13遺伝子異常による先天性疾患であることが明らかにされた。

II 疫学

USSは症例報告が散見されるのみで、極めて症例数は少ないと考えられている。本邦におけるUSSの患者数は、2005(平成17)年3月末の我々の集計では、22家系27症例であった(表3)⁹⁾。男女比は11:16で女性が多いが、これは妊娠中に症状が明らかとなり、診断される成人発症型が存在するためと予想される。27例の中には、妊娠時に初めてUSSと診断された姉妹例が3組含まれている。発症時期は、新生児期から成人期まで様々であるが、成人期発症の症例においても詳しく既往歴を調べると、小児期に血小板減少を認める症例が多く、ITPと診断されていることがある。

上記の本邦27症例のうち8症例のADAMTS13遺伝子解析の報告があり^{14~16)}、6例が図2-Aに示すような一方のアレルに1つのADAMTS13遺伝

表 3 過去 7 年間に奈良医大輸血部で集積した本邦 TTP/HUS 患者 564 例 : ADAMTS13 とそのインヒビター活性 (2005 [平成 17] 年 3 月末)

ADAMTS13 活性 (%)	先天性 TTP/HUS (n = 43)		後天性 TTP (n = 454)							後天性 HUS (n = 87)	
	Upshaw-原因不詳 (n = 16)	特発性 (n = 182)	膠原病 (n = 131)	悪性腫瘍 (n = 41)	造血幹細胞移植 (n = 33)	妊娠 (n = 12)	薬物 (n = 14)	その他 (n = 21)	特発性 (n = 62)	Mitomycin (n = 6)	
< 3	0	107	23	4	0	5	13	2	0	0	0
3 ~ < 25	5	69	51	13	16	4	1	10	10	2	2
25 ~ < 50	7	6	31	16	10	2	0	3	30	9	2
≥ 50	4	0	26	8	7	1	0	6	22	8	2
インヒビター (Bethesda U/mL)											
< 0.5	16	20	35	11	8	2	0	2	36	10	4
0.5 ~ < 2	0	80	31	5	2	3	9	5	0	0	0
≥ 2	0	63	6	3	0	2	5	0	0	0	0

* TTP/HUS 患者 564 人中、インヒビター活性の測定が終了しているのは 385 人である。ADAMTS13 活性着減例は全体の約 1/3 : 181/564 (32%)。

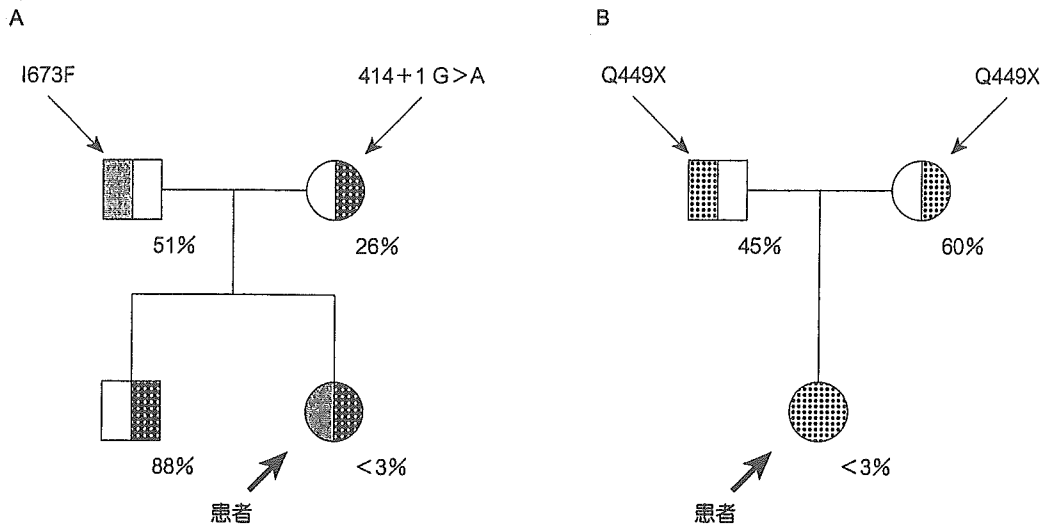


図2 USS患者家系図とADAMTS13遺伝子変異

Aの家族のADAMTS13活性は、父51%、母26%、姉88%、患者<3%である。患者のADAMTS13遺伝子は、I673F（673番目のアミノ酸であるイソロイシンがフェニルアラニンに置換）と、414 + 1 G > A（イントロン4の1番目の塩基であるグアニンがアデニンに置換）の複合ヘテロ接合体変異である。このタイプが、USSの多数例を占める。

Bの家族では、同活性は父45%、母60%、患者<3%である。患者の同遺伝子は、Q449X（449番目のアミノ酸であるグルタミンが停止コドンに置換）のホモ接合体変異である。このタイプは、USSでは少数例である。

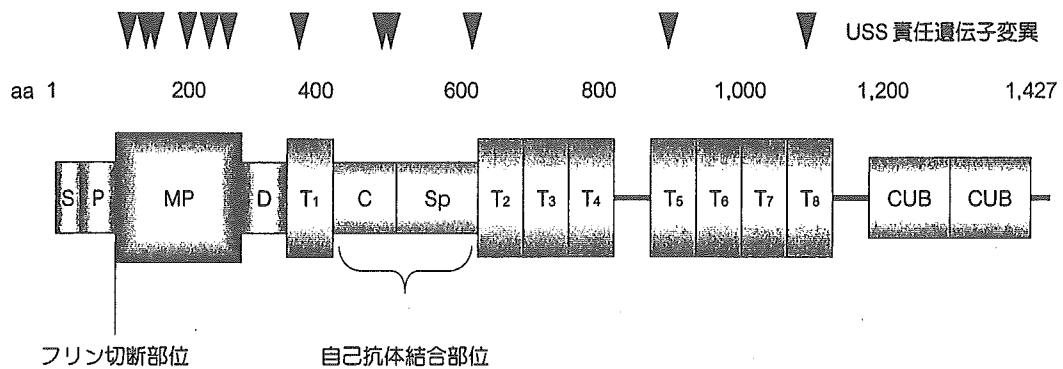


図3 ADAMTS13のドメイン構造

ADAMTS13は、亜鉛型のメタロプロテアーゼで1,427アミノ酸からなり、上記のごとくマルチドメイン構造をとっている。

本邦USS 8例の遺伝子解析によって明らかになった責任遺伝子変異は12個で(▼で示す)、MPに6個、C/Spに3個、Tに3個存在した。後天性TTP患者のインヒビター（自己抗体）の認識部位はC/Sp部分である。

- S：シグナルペプチド，P：プロペプチド，MP：メタロプロテアーゼドメイン，
- D：ディスインテグリン様ドメイン，C：システインリッチドメイン，Sp：スパーサードメイン，
- T：TSP1モチーフ

子異常が存在し、他方には全く違う遺伝子異常が存在する複合ヘテロ接合体、2例が図2-Bに示すような同じ遺伝子異常を一組で持つホモ接合体であった。欧米の報告でも、USSの70%以上が複合ヘテロ接合体であることが報告されている^{17, 18)}。遺伝子解析の結果によってUSS患者の大部分が複合ヘテロ接合体であることが明らかとなり、先に述べたUSS遺伝形式の疑問が解決された。図3に示すように、本邦USS8症例の遺伝子解析により明らかになった責任遺伝子変異は12種類であった。そのうち、6種類が触媒ドメインであるメタロプロテアーゼドメインに、3種類がシステインリッチ/スパーサードメインに、3種類がTsp1モチーフに存在していた。欧米からの報告では、遺伝子異常はCUBドメインを含めてすべてのドメインに広く分布していた。

III 臨床所見

USSの特徴的な症状として、新生児期に重症黄疸のため交換輸血を受けていることが多い^{6, 7)}。その後、ウイルス感染などに伴って発作的に血小板減少を認めるが、ITPとして診断されて治療されている症例もある。本邦の27例中、1歳未満に10例、10歳までに18例が発症しているが、残り9例は20歳以降に発症している。成人発症型の9例中7例は妊娠時に発症しており、妊娠20週以降に発症することが多い。妊娠中に血小板減少を認める場合は、必ず本疾患を鑑別する必要がある。成人発症型の最高齢は51歳で、痔疾の手術後に発症し、その後FFPの定期輸注が必要となっている。

もうひとつ特徴的なことは、TTP発作の予防のためFFPの定期輸注を受けている症例が多いことである。本邦27例中20例でFFPの定期的な輸注がされている。FFPの定期輸注が必要な症例の中には、妊娠時に発症しそれまで必要ではなかったFFPの定期輸注が必要となった症例もあり、必ずしも発症年齢とは関係ない。しかし、新生児に発症する症例は全例FFPの定期輸注が必要であり、重症型と考えられる。

IV 検査所見

新生児期の重症黄疸時は、クームス試験陰性の間接型高ビリルビン血症を認める。また、その後の発作時には、血小板減少や溶血性貧血を認めるが、寛解時には特徴的な検査所見はない。ADAMTS13活性は寛解時であっても常に著減しており、ADAMTS13に対するインヒビターは認めない。

V 診断

血小板減少、溶血性貧血などの発作を、ウイルス感染などを契機に繰り返し、新生児期に重症黄疸の既往が存在すればUSSの可能性が高い。また、妊娠時や手術後など、成人するまではほとんど症状がない症例があり、先天性であるが成人になって発症することもあり、注意が必要である。このような症例では、患者本人でADAMTS13活性を複数回測定し、常に活性が著減し、同酵素に対するインヒビターを認めないことを確認する。また、両親のADAMTS13活性が健常人の約50%程度に低下していればUSSとほぼ診断できる。確定診断は、遺伝子解析にてADAMTS13遺伝子に異常を確認することである。

VI 予後

新生児期の重症黄疸を乗り越え、FFPの定期投与を受けるようになれば、TTP様の症状は消失する場合が多い。しかし、FFPの輸注を長期に受けているためC型肝炎に罹患している症例が多い。また、徐々に腎機能障害が進行し、血液透析を受けている患者も存在する。

VII 治療

USSでは、FFP3~5ml/Kgの投与が2~3週に1度行われていることが多いが、無治療で、発作時にのみFFPの投与を行っている症例も存在する。

(2) 後天性 TTP

I 疾患概念

1924年のMoschowitzの最初の報告例は、高熱と多臓器障害で入院し、1週間の急性経過で死亡した16歳の女性であった。その病理解剖所見で、末梢細小血と毛細血管に広範なヒアリン血栓を認めると報告した。1982年にMoakeら¹²⁾は慢性再発性TTP患者4例の観察により、患者血漿中にはUL-VWFMが検出され、これは寛解期に出現し、急性再発時には消失することを報告した。また、HUSでも急性期には高分子量VWFMが減少し、寛解期には正常化することを報告している。TTP症例では、全身諸臓器の小動脈、細動脈、毛細血管に多数の血栓を認めること、これらの血栓は抗VWF抗体で強く染色されるが、抗fibrinogen/fibrin抗体では弱く染色されるのみであることが明らかにされた¹⁹⁾。このことにより、TTPの血栓が主に血小板からなり、その形成にVWFが強く関与していることが予想された。このように、TTPにおける血小板血栓の形成には、VWFが重要な役割を果たしていることが強く示唆されていたが、適切な説明ができない状態が続いた。これらの血栓の形成される臓器として剖検例の検討では、心臓、大脳、腎、副腎、肝臓、脾臓などには高頻度に認められるが、肺、消化管、骨髄などには比較的少ないと報告されている²⁰⁾。

1996～1998年にかけてスイスのFurlanら^{3, 21)}や米国のTsaiら^{4, 22)}によって、ADAMTS13活性とそのインヒビターの測定方法が確立され、TTPとHUSが鑑別可能と報告された。それによると、後天性TTPはADAMTS13に対するIgG型の自己抗体が産生されることで本酵素活性が著減することが原因であること、また、HUSではADAMTS13活性はほぼ正常であることが報告された。しかし、その後米国やイタリアのグループ^{23, 24)}から、TTPとHUS両疾患ではADAMTS13活性は差が認められないとの報告がなされた。本邦症例における我々の検討でも、後天性TTPでのADAMTS13活性につ

いては必ずしも全例低下しているわけではなく、後述するようにその基礎疾患によって特徴が認められる。また、後天性TTPに認められるインヒビターは、ADAMTS13のシステインリッチ/スパーサードメインに対するものであることが明らかとなった(図3)^{25, 26)}。

II 疫学

発症頻度の詳細は不明であるが、欧米では、人口100万人に対し3.7人の発症という報告がある²⁷⁾。しかし、これはADAMTS13活性測定が行われる前の数字であり、極めて低く見積もられている。同酵素活性が著減する定型的TTPであっても、症状は極めて多彩であることが明らかとなり、実際の頻度ははるかに高いことが示唆されている。発症年齢は、乳児から老人まで認められるが20～30歳代に多く、男女比は2：3で女性に多いとの報告がある²⁸⁾。生後8カ月で後天性TTPを発症した症例もあり²⁹⁾、USSとの鑑別が必要である。

III 分類

基礎疾患が不明な特発性と、基礎疾患に伴って発症する二次性に分類可能である。基礎疾患には、膠原病、悪性腫瘍、造血幹細胞移植、妊娠、薬物、HIVなどの感染症、肝硬変などが存在する⁸⁾。本邦での症例数は表3に示すが、特発性が42%で、二次性では膠原病に合併したものが最も多い。欧米では、TTP症例ではHIV検査を必ず行うべきであると勧告されるほど、HIVに関連した症例が多いが、本邦では今のところ報告はない。

基礎疾患によって分類されるタイプとADAMTS13活性には、それぞれ特徴的な関連が認められる。まず、特発性TTPにおけるADAMTS13活性著減例の割合は33～100%と報告され、評価が定まっていない。しかし、多くの報告では50～80%程度で著減が認められ、半数以上の症例でADAMTS13活性は著減していると考えられている。二次性では、造血幹細胞移植後や悪性疾患に関連したTTPでは

ADAMTS13 活性は著減しない³⁰⁾, 抗血小板剤であるチクロピジンによる TTP では活性は著減する³¹⁾, と考えられている。表3に示すように, 本邦での結果でも, ①特発性では, 107/182例(59%)で ADAMTS13 活性は著減しており, 88%の症例でインヒビターを認める, ②造血幹細胞移植後や悪性腫瘍合併例のほとんどの症例では活性は著減しない, ③薬剤性(チクロピジン13例, パリアグラ® 1例)ではほぼ全例で活性が著減しており, インヒビターを認める, という特徴を認めた。それに対して, HUSと診断された症例では, ADAMTS13 活性が著減している症例は全く認めなかった。

Ⅳ 臨床所見

臨床症状として, 発熱, 血小板減少, 溶血性貧血, 精神神経症状, 腎機能障害の5徴候が特徴であるが, これらの症状がすべて出現するまでには一定の時間が必要と考えられるので, 診断時に5徴候がそろおうのを待つべきではない。5徴候の中で重要な血小板減少と溶血性貧血が認められれば, TTPを考慮すべきである。

①血小板減少: $20 \times 10^9/\mu\text{L}$ 以下の血小板減少を認めることが多く, 粘膜下, 皮下出血などの出血症状を認めることも多い。TTPではHUSより血小板減少が高度である(平均 $18 \times 10^9/\mu\text{L}$ vs $36 \times 10^9/\mu\text{L}$)との報告がある。②MAHA: 中等度から高度の貧血を認めることが多い。軽度の黄疸を伴い, 末梢血液中に破碎赤血球を認めることもある。しかし, 破碎赤血球は必ずしも認められるわけではなく, 特に病初期には認められないことも多い。③腎障害: 尿検査における血尿, 蛋白尿のみの軽度の障害から, 血液生化学での尿素窒素, クレアチニンが上昇し血液透析が必要となる重症例まで様々であるが, 適切な治療にて慢性腎不全になることは少ないと言われている。④発熱: 37°C 台の微熱から 40°C の高熱まで様々な程度が存在する。発熱の原因として, 溶血物質, 組織障害, 感染などが考えられている。⑤動揺性精神神経症状: TTPに特徴的とされる症状であるが, 必ずしも認められる訳ではな

い。軽度の頭痛から, せん妄, 錯乱などの精神障害, 傾眠から昏睡までの意識障害, けいれんや運動失調などの神経障害などを様々な程度で認める。これらの症状は動揺性で不安定であり, 治療により回復したときにはほとんどの症状は回復する。意識レベルの低下は, 生存率において予後不良因子とされている。

V 主要な検査異常

表4にTTPを診断する際に必要と考えられる検査項目を示した。血小板減少や溶血性貧血のほか, 核の左方移動を伴った白血球数の増加を認めることがある。赤血球像では, 網状赤血球の増加, 赤芽球や破碎赤血球を認めることが多い。骨髄では, 赤芽球, 巨核球の増加を認める。LDHの増加, 間接ビリルビンの上昇, ハプトグロブリンの著減などの溶血の所見が認められるが, クームス試験は陰性で

表4 TTP 診断時に確認すべき検査項目

末梢血
白血球数
赤血球数/ヘモグロビン
血小板数
網状赤血球数
赤血球像
止血
プロトロンビン時間 (PT)
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
フィブリノゲン
FDP
生化
直接・間接ビリルビン
GOT
GPT
LDH
BUN/クレアチニン
$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$
検尿
直接・間接クームス試験

ある。凝固検査では、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲンは正常なことが多いが、FDPは軽度の上昇が認められることが少なくない。PAIgGは高値であることが多い。

VI 診断基準

古典的 5 徴候を参考に、特に血小板減少と溶血性貧血に注目して診断する。ADAMTS13 活性が著減しており、この酵素に対するインヒビターが存在すれば、TTP と診断できる。しかし、ADAMTS13 活性が正常もしくは軽度の低下の症例でも、臨床症状を参考に下記の疾患と鑑別する。鑑別すべき疾患として、HUS、DIC、Evans 症候群などがある。HUS では ADAMTS13 活性が正常もしくは軽度の低下にとどまるため、ADAMTS13 活性が低下している場合には、TTP と診断できるが、正常および軽度の低下の場合には、TTP と HUS は鑑別困難で TTP/HUS もしくはこれを含む、より広範囲の TMA と診断せざるを得ない。DIC は、PT、APTT の延長およびフィブリノーゲンの低下、FDP の増加で鑑別できる。Evans 症候群は、クームス試験が陽性であることより鑑別できる。

VII 治療

後天性 TTP における治療の基本は血漿交換であり、早期に施行するべきである^{32, 33)}。24 時間以内に開始しないと治療の失敗につながるとの報告もある³⁴⁾。血漿交換は、FFP 50～80 mL/Kg/日を 3～5 日間連続で行い、血小板数などを参考にしながら、施行間隔を延長する。多くの症例では、血漿交換 10 回程度までに効果が認められるが、20 回以上必要な場合もあり、保険適応が問題となってくる。

補助療法として血漿交換にステロイド療法が併用されることが多い。後天性 TTP 患者において血漿交換が有効な理由として、① ADAMTS13 酵素の血漿中への補充、② ADAMTS13 インヒビターの血漿中からの除去、③ 正常サイズの VWF の血漿中への

補充、④ UL-VWFM の血漿中からの除去、⑤ 血漿中のサイトカインの除去などが、想定されている⁸⁾。また、ADAMTS13 活性が低下していない症例でも、上記の⑤の効果が期待できるので、まず血漿交換を行うべきとされている。なお、FFP 輸注のみで効果が認められる場合もあるが、高力価のインヒビターが存在する場合は無効である可能性が高いため、血漿交換がすぐに施行できない場合などに限定される。

これらの治療が無効な場合や再発例の場合は、シクロスポリンやビンクリスチンなどの免疫抑制剤、γグロブリン大量療法、抗血小板剤、脾摘などが有効であったという報告があるが、効果は不確実である。最近では、抗 CD20 キメラ型モノクローナル(リツキシマブ)の投与が難治性 TTP に有効であるという報告が散見される^{35, 36)}が、本邦ではまだ保険適応になっていない。

TTP の治療上注意すべきこととして血小板輸血は禁忌であり、血小板減少時に安易に血小板を投与することは避けるべきである。

VIII 予後

TTP は非常に致死率の高い疾患であり、未治療であれば 90%以上の死亡率であるが、血漿交換の導入により 80%以上の生存が得られるようになった^{32, 33)}。しかし、一旦寛解となっても再発する症例が少なくない。再発例は、生存例の 37%という報告³⁷⁾もあるが、発症から 1 年以内に再発する例がほとんどである。

治療開始前にインヒビターの存在で ADAMTS13 活性が著減している症例では、これらの治療に反応し予後が良好であるが、ADAMTS13 活性が著減していない症例では、これらの治療にも関わらず予後が不良であるとの報告がある^{38, 39)}。この理由として、インヒビターが存在し、ADAMTS13 活性が著減している症例では、上記の機序で血漿交換が著効するためと説明可能である。

結語

ADAMTS13 解析によって TTP の病態はかなり

明らかになってきた。しかし、ADAMTS13 活性著減例は、TTP/HUS の 1/3 にすぎず、残りの 2/3 は依然として病態は不明である。今後、これらの病態が明らかになることで、系統的な診断および治療法の確立が可能になるとと思われる。

文献

- 1) Moschcowitz E : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc 24 : 21-24, 1924
- 2) Gasser C, et al : Hamolytisch-uramische Syndrome : bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen Anamien. Schweiz Med Wochenschr 85 : 905-909, 1955
- 3) Furlan M, et al : Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood 87 : 4223-4234, 1996
- 4) Tsai H-M : Physiological cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. Blood 87 : 4235-4244, 1996
- 5) 藤村吉博 : 細血管障害性溶血性貧血 - 種類・分類 -. 血液フロンティア 13 : 9-16, 2003
- 6) Kinoshita S, et al : Upshaw-Schulman syndrome revisited : A concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 74 : 101-108, 2001
- 7) Fujimura Y, et al : von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. Int J Hematol 75 : 25-34, 2002
- 8) Matsumoto M, et al : The Japanese experience with TTP/HUS. Semin Hematol 41 : 68-74, 2004
- 9) Upshaw J.D. : Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N Engl J Med 298 : 1350, 1978
- 10) Schulman I, et al : Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production ; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood 14 : 943, 1960
- 11) Rennard S, Abe S : Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome) . N Engl J Med 300 : 368, 1979
- 12) Moake JL, et al : Unusually large plasma factor vWF : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 307 : 1432-1435, 1982
- 13) Furlan M, et al : Deficient activity of von Willebrand factor - cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 89 : 3097-3103, 1997
- 14) Kokame K, et al : Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Proceedings of National Academy Sciences USA 99 : 11902-11907, 2002
- 15) Matsumoto M, et al : Molecular characterization of ADAMTS13 mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. Blood 103 : 1305-1310, 2004
- 16) Uchida T, et al : Identification of novel mutations in ADAMTS13 in an adult patient with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 104 : 2081-2083, 2004
- 17) Levy GG, et al : Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 413 : 488-494, 2001
- 18) Schneppenheim R, et al : Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood TTP. Blood 101 : 1845-1850, 2003
- 19) Asada Y, et al : Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to Factor vWF related antigen. Thromb Res 38 : 469-479, 1985
- 20) 浅田祐士郎 : TTP/HUS の病理. 血液フロンティア 13 : 17-22, 2003
- 21) Furlan M, et al : von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 339 : 1578-1584, 1998
- 22) Tsai H-M, Lian, EC-Y : Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 339 : 1585-1594, 1998
- 23) Vesely SK, et al : ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blood 102 : 60-68, 2003
- 24) Remuzzi G, et al : von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Blood 100 : 778-785, 2002
- 25) Soejima K, et al : ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. Blood 102 : 3232-3237, 2003
- 26) Klaus C, et al : Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 103 : 4514-4519, 2004
- 27) Torok TJ, et al : Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data, 1968-1991. Am J Hematol 50 : 84-90, 1995
- 28) Kwaan HC : Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 24 : 71-81, 1987

- 29) Ashida A, et al : A successful treatment of a young infant who developed high-titer inhibitors against VWF-cleaving protease (ADAMTS13) ; an important discrimination from Upshaw-Schulman syndrome. *Am J Hematol* 71 : 318-322, 2002
- 30) van der Plas RM, et al : von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenia purpura. *Blood* 93 : 3798-3802, 1999
- 31) Bennett CL, et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Ann Intern Med* 128 : 541-544, 1998
- 32) Rock GA, et al : Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325 : 393-397, 1991
- 33) Bell WR, et al : Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325 : 398-403, 1991
- 34) Pereira A, et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome : a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 70 : 319-323, 1995
- 35) Tsai HM, Shulman K : Rituximab induced remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 70 : 183-185, 2003
- 36) Kosugi S, et al : Rituximab provided long-term remission in a case with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 81 : 433-436, 2005
- 37) Rose M, Eldor A : High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 83 : 427-444, 1987
- 38) Mori Y, et al : Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 42 : 572-580, 2002
- 39) Zheng XL, et al : Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 103 : 4043-4049, 2004

von Willebrand病

von Willebrand's disease (VWD)

[1] Type1型の軽度の出血

■DDAVPの静脈投与

①デスモプレシン(1A: 4 μ g, 1mL) 生理食塩水20mLで希釈し, 0.4 μ g/kgを10~20分間でゆっくり静脈注射する。

[2] Type1型の重度の出血, Type2, 3病型

■FVIII/VWF複合体製剤の投与

①コンファクトF [溶解後1mL中のVWF活性(RCof)は40単位] を下記のように病態に応じて投与量と投与期間を決める。

1) 鼻出血		40~80単位/kg, 1~2回/日, 止血まで
2) 抜歯	当日	60~80単位/kg, 2回/日
	その後	40~60単位/kg, 1~2回/日, 7日間創傷治癒まで
3) 血尿・性器出血		60~80単位/kg, 1~2回/日, 止血まで
4) 分娩時	当日	60~80単位/kg, 2回/日
	その後	40~60単位/kg, 1~2回/日, 4~5日間止血まで
5) 手術時	術中から数日	100単位/kg, 2~3回/日
	抜糸まで	60~80単位/kg, 2回/日
	創傷治癒まで	40~60単位/kg, 1~2回/日

7
血液

表1 von Willebrand病の病型

病型	病因	検査所見				
		VIII:C	VWF抗原量	VWF:RCo	HVWFm	RIPA
1	VWFの量的減少	低下	低下	低下	有	低下-正常
2A	VWFの質的異常症	低下-正常	低下-正常	低下	欠如	低下-著減
2B	VWFの質的異常症	低下-正常	低下-正常	低下	欠如	亢進
2M	VWFの質的異常症	低下-正常	低下-正常	低下-正常	有	低下
2N	VWFの質的異常症	低下	低下-正常	低下-正常	有	正常
3	VWFの完全欠損	著減	欠如	欠如	欠如	欠如

VIII:C 第VIII因子活性

VWF:RCo リストセチン活性

HVWFm 高分子VWFマルチマー

RIPA リストセチン惹起血小板凝集