

- T, Uemoto S, Nobori T, Isaji S.: Behavior of ADAMTS13 and Von Willebrand factor levels in patients after living donor liver transplantation. *Thromb Res.* 2013 (in press)
- 32) Miyata T, Hamasaki N, Wada H, Kojima T: Venous thromboembolism and a race-specific genetic variation, protein S K196E, in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(2): 319-320.
- 33) Wada H, Matsumoto T, Hatada T: Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5(6): 643-652.
- 34) Gando S, Wada H, Kim HK, Kurosawa S, Nielsen JD, Thachil J, Toh CH, Scientific and Standardization Committee on DIC of the ISTH: Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/ acute coagulopathy of trauma-shock *J Thromb Haemost* 2012; 10(12): 2593-2595
- 35) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis.: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013 (in press)
- 36) Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, and Bo K. Siesjo: ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. *Neurol Sci* 33, 1107-1115 (2012)
- 37) Yuka Eura, Hiroji Yanamoto, Yuji Arai, Tomohiko Okuda, Toshiyuki Miyata, and Koichi Kokame: Derlin-1 deficiency is embryonic lethal, Derlin-3 deficiency appears normal, and Herp deficiency is intolerant to glucose load and ischemia in mice. *PLoS ONE* 7, e34298 (2012)
- 38) Takashi Sato, Yasuhiro Sako, Misato Sho, Mamiko Momohara, Mary Ann Suico, Tsuyoshi Shuto, Hideki Nishitoh, Tsukasa Okiyonedo, Koichi Kokame, Masayuki Kaneko, Manabu Taura, Masanori Miyata, Keisuke Chosa, Tomoaki Koga, Saori Morino-Koga, Ikuo Wada, and Hirofumi Kai: STT3B-dependent post-translational N-glycosylation as a surveillance system for secretory protein. *Mol Cell* 47, 99-110 (2012)
- 39) Yongchol Shin, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Kenji Soejima, and Toshiyuki Miyata: Binding of von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS13 to Lys-plasmin(ogen). *J Biochem* 152, 251-258 (2012)
- 40) Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, and Mitsuhiko Sugimoto: ADAMTS13 safeguards the myocardium in a mouse model of acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 108, 1236-1238 (2012)

和文

- 1) 藤村吉博. 新版日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム 日本輸血・細胞治療学会 2012
 - 2) 松本雅則, 藤村吉博. 「後天性 TTP に対するリツキシマブ療法」 Annual Review 血液. 中外医学社 2013
 - 3) 石西綾美, 早川正樹, 松本雅則, 八木秀男, 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、日本アフェレシス学会雑誌, 31:7-13, 2012
 - 4) 吉田瑤子, 松本雅則, 早川正樹, 藤村吉博. Atypical HUS、日本アフェレシス学会雑誌, 31 27-32, 2012
 - 5) 小西康司, 岩下裕一, 萱島道德, 米田龍生, 吉田克法, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博. 血液透析患者におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、日本アフェレシス学会雑誌 31 ; 53-57、2012
 - 6) 加藤隆之, 川嶋隆久, 石井昇, 松本雅則, 藤村吉博, 安藤維洋, 吉田剛. 重症感染症における ADAMTS13 活性の低下. 日本救急医学会雑誌 23 ; 285-294、2012
 - 7) 萱島道德, 岩下裕一, 小西康司, 浅井英樹, 西尾健治, 奥地一夫, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対して血漿交換とリツキシマブの併用療法で救命し得た症例. 日本急性血液浄化学会雑誌 3:78-81、2012
 - 8) 宮田敏行, 小亀浩市, 秋山正志, 坂野史明, 中山大輔, 武田壮一: ADAMTS13 研究の最先端. 臨床血液 53, 672-679 (2012)
 - 9) 小亀浩市, 宮田敏行: 小胞体ストレスと循環器疾患. 生体の科学 63, 390-391 (2012)
 - 10) 小亀浩市: 重度高ホモシステイン血症マウスは血栓傾向を示さないというパラドックス. 日本血栓止血学会誌 23, 416 (2012)
 - 11) 宮田敏行, 小亀浩市, 小久保喜弘: 先天性 ADAMTS13 欠損症. 臨床検査, 印刷中
- 学会発表
- 1) 猪狩敦子, 森木隆典, 山口雄亮, 中川央充, 和田英夫, 松本雅則, 藤村吉博, 副島見事, 村田満. ADAMTS13 機能ドメインを特異的に認識する自己抗体の定量測定系に関する検討. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 2) 堀勇二, 早川正樹, 石西綾美, 副島見事, 松本雅則, 藤村吉博. VWF 結合型及び非結合型の血漿 ADAMTS13 の IEF 分離と両者の機能比較. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 3) 石西綾美, 早川正樹, 松本雅則, 藤村吉博. 難治性 TTP の病態解析 血漿交換療法後の ADAMTS13 inhibitor boosting. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 4) 八木秀男, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博. 小児期発症の後天性血栓性血小板減少性紫斑病 17 例の臨床学的検討. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 5) 松本雅則, Bennett Charles, 石西綾美, Qureshi Zenia, 堀勇二, 早川正樹, 吉田瑤子, 八木秀男, 藤村吉博. 均一な集団と考えられる ADAMTS13 活性著減 (<0.5%) 後天性特発性 TTP 150 例の解析. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 6) 吉田瑤子, 藤村吉博, 松本雅則, 早川正樹, 範新萍, 宮田敏行. 本邦における atypical HUS (aHUS) の患者登録と病態解析の状況. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 7) 範新萍, 本田繁則, 宮田敏行, 吉田瑤子, 早川正樹, 松本雅則, 中村文彦, 日和良介, 沢田勇吾, 藤村吉博. Establishment of a Comprehensive Approach to Genetic Analysis in Patients with aHUS. 第34回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 8) Y. Fujimura. Establishing a TTP diagnostic network in Japan -

- Experience at Nara -. International and ANZ Steering Committee for APMAT Research Network. 2012.10.26
- 9) A. Isonishi, M Matsumoto, F Scheifflinger, B Plaimauer, C Bennett, Y Fujimura. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting during plasma exchange therapy often causes an intractable acquired idiopathic TTP The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.8
 - 10) C Bennett, M Matsumoto, P Georgantopoulos, S Jacob, BL Dunn, ZP Qureshi, N Bandarenko, HC Kwaan, J Winters, R Sarode, JE Kiss, C Danielson, T L. Ortel, T Raife, WF Clark, G Rock, XL Zheng, D Raisch, Y Fujimura. Deficient ADAMTS13 Activity in Ticlopidine-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in Populations From Japan in 2012: Validation of Findings Initially Reported in the United States in 1998 and 2000. The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.9.
 - 11) X. Fan, Y Yoshida, T Miyata, S Honda, M Matsumoto, Y Fujimura. Analysis of Genetic and Predisposing Factors in Japanese Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.10
 - 12) 和田英夫：教育講演：播種性血管内凝固 (DIC) の病態と輸血療法、第 60 回日本輸血・細胞治療学会、2012 年 5 月、福島
 - 13) 和田英夫：教育講演：播種性血管内凝固 (DIC) の病態と治療、第 34 回日本血栓止血学会学術集会、2012 年 6 月、東京、
 - 14) 波部幸司、水谷仁、松本剛史、池尻誠、和田英夫、登 勉：DIC およびその関連疾患における ADAMTS13、von Willebrand Facotr (VWF) ならびに VWF propeptide のプロファイル、第 6 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2012 年 1 月、東京
 - 15) 池尻誠、和田英夫、登 勉：血栓症・止血異常症の診断に必要な遺伝子解析と結果の読み方、シンポジウム血液疾患遺伝子解析の読み方のポイント、第 13 回日本検査血液学会学術集会、2012 年 7 月、大阪
 - 16) 和田英夫：整形外科術後の血栓予防療法に対する抗 Xa 活性のモニター、シンポジウム 血栓・塞栓症の予防診断/治療の最前線と臨床検査の役割、日本臨床検査自動化学会第 44 回大会、横浜、2012 年 10 月
 - 17) 和田英夫：旧厚生省基準などスコアリングによる DIC 診断基準のエビデンス、DIC 部会、第 7 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2013 年 1 月東京
 - 18) Wada H: Elevated fibrin related markers in patients with malignant diseases associated with DIC or DVT. 58th SSC meeting, Liverpool, June , 2012
 - 19) Wada H: Chairman's report, 58th SSC meeting, Liverpool, June , 2012
 - 20) Nakamura A, Yamada E, Nakazawa K, Kotera E, Abe K, Matsushima Y, Ueda O, Matsuyama Y, Wada H, Nobori T: MALDI-TOF-MS is a Valuable Tool for Detecting Urinary Tract Pathogens from Urine Samples American Society for Microbiology 112th General Meeting San Francisco, 2012
 - 21) 松本剛史、大石晃嗣、葛西千枝子、丸山美津子、田中由美、西尾緑。森口洋子、和田英夫：大量出血時の低フィブリノゲン血症に対する当院での取り組み、第 60 回日本輸血・細胞治療学会、2012 年 5 月、福島

- 22) 波部幸司, 水谷 仁, 松本剛史, 池尻 誠, 和田英夫, 登 勉: 三重大学における抗リン脂質抗体症候群 (APS) ならびに関連疾患の検討、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年6月、東京
- 23) 松本剛史, 和田英夫, 大石晃嗣, 片山直之: 当院で血友病A とフォンヴィレブランド病の診断や治療に難渋したFVIII 低下症例、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年6月、東京
- 24) 畑田 剛, 和田英夫, 松本剛史, 今井 寛, 登 勉: 三重県下のDIC 症例に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリンの治療成績、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年 6月、東京
- 25) 和田英夫, 畑田 剛, 久志本成樹, 川杉和夫, 岡本好司, 内山俊正, 関義信, 岡村 隆: DIC ではTAT より可溶性フィブリンモノマーの増加が優位である、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年 6月東京
- 26) Koichi Kokame: Gene mutation analysis for Upshaw-Schulman syndrome. The 58th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Liverpool, UK, June 29, 2012.
- 27) Masaaki Doi, Mitsuhiko Sugimoto, Hideto Matsui, Midori Shima, Maiko Takeda, Yoshihiko Saito, Kenji Nishio, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, and Toshiyuki Miyata: Functional analysis of ADAMTD13 in mouse mode l of myocardial infarction. ESC Congress 2012, Munich, Germany, August 25-29, 2012
- 28) 坂野史明, 喜多俊行, 柳本広二, 小亀浩市, 宮田敏行: プロテインS徳島 (K196E) 変異がマウスの肺塞栓症および虚血性脳梗塞に及ぼす影響。第74回日本血液学会学術集会, 京都, 2012年10月20日
- 29) Masaaki Doi, Hideto Matsui, Yukiji Takeda, Yoshihiko Saito, Maiko Takeda, Yasunori Matsunari, Kenji Nishio, Midori Shima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, and Mitsuhiko Sugimoto. Protective Role of ADAMTS13 for Myocardium in Mouse Model of Experimental Myocardial Infarction. 2012 ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, December 8-11, 2012
- 30) Hideto Matsui, Masaaki Doi, Yasunori Matsunari, Maiko Takeda, Kenji Nishio, Midori Shima, Kenji Soejima, Fumiaki Banno, Masashi Akiyama, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, and Mitsuhiko Sugimoto: ADAMTS13 Improving the Cell Engraftment Efficacy in Mouse Model of Bone Marrow Transplantation. 2012 ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, USA, December 8-11, 2012
- 31) 井本(山本)ひとみ, 宮田敏行, 小亀浩市: 脳と心臓に特異的に発現する細胞内タンパク質 NDRG4 は Na⁺/K⁺-ATPase α 3サブユニットに結合する。第85回日本生化学会大会, 福岡, 2012年12月14-16日
- 32) 坂野史明, 喜多俊行, 柳本広二, 小亀浩市, 宮田敏行: 日本人の遺伝的血栓性リスクを有するモデルマウスの作製と解析。第85回日本生化学会大会, 福岡, 2012年12月14-16日
- 33) 小亀浩市: ADAMTS13 の基準値と遺伝子多型。第7回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム, 東京, 2013年1月12日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移

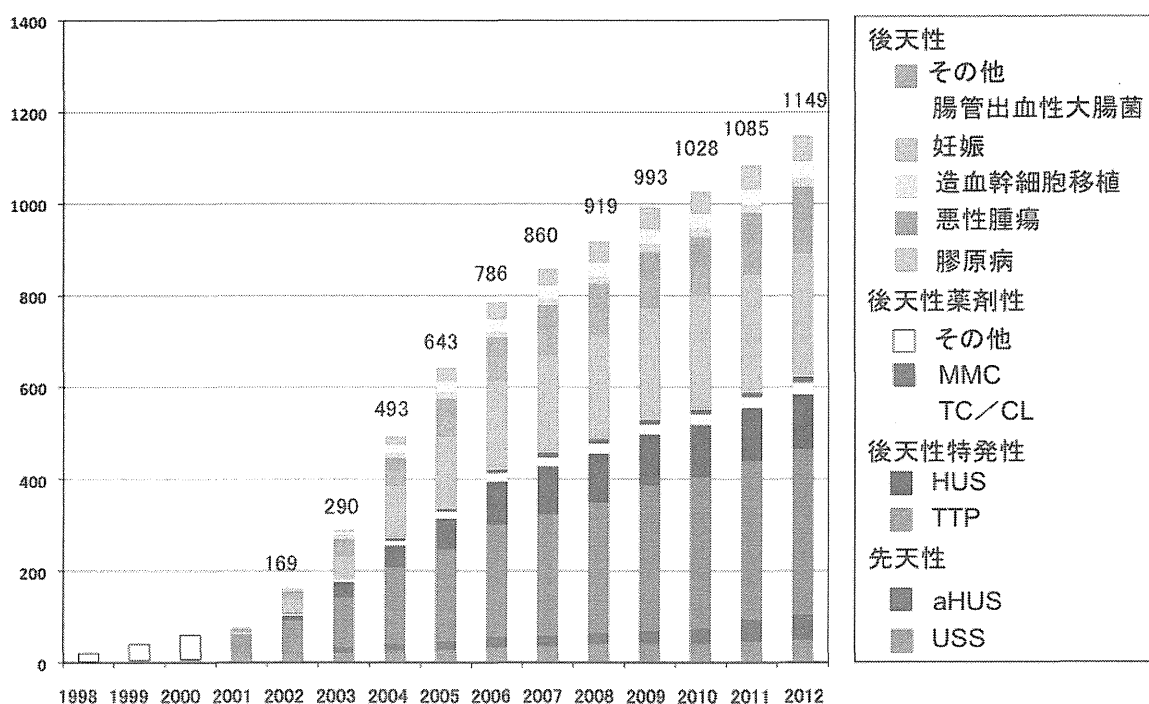


表1 本邦TMA患者1149例のADAMTS13とそのインヒビター活性 (奈良医大輸血部1998. 7-2012. 12)

	先天性TMA (n=104)		後天性TMA (n=1045)											合計	
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=49)	aHUS (n=55)	特発性* (n=480)		薬物** (n=42)			膠原病 (n=263)	悪性腫瘍 (n=73)	造血幹細胞移植 (n=75)	妊娠 (n=19)	Stx-E. coli (n=37)	その他 (n=56)		
			TTP (n=361)	HUS (n=119)	TC/CL (n=27)	MMC (n=12)	その他 (n=3)								
ADAMTS13 活性 (%)															
<3	46	0	269	0	23	0	3	57	8	0	7	0	19	432	
3~<25	2	2	70	22	2	2	0	76	24	23	5	6	17	251	
25~<50	0	14	19	58	1	6	0	79	25	34	4	21	7	268	
≥50	0	39	3	39	1	4	0	51	16	18	3	10	13	197	
インヒビター (Bethesda U/ml)	(n=48)	(n=43)	(n=313)	(n=50)	(n=26)	(n=9)	(n=3)	(n=206)	(n=32)	(n=26)	(n=9)	(n=22)	(n=26)	(n=817)	
<0.5	48	36	34	47	2	8	0	91	17	21	3	0	8	334	
0.5~<2	0	7	140	3	6	1	3	84	10	5	2	3	10	274	
≥2	0	0	139	0	18	0	0	31	5	0	4	19	12	209	

* TTPとHUSの鑑別は臨床データによる。

** TC (チクロピジン)、CL(クロピドグレル)、MMC (マイトマイシンC)、他の薬物: PEG-IFN、バイアグラ

TTP の診断基準の作成

分担研究者 藤村 吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授
研究協力者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 准教授

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断は、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血(MAHA)、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状の古典的5徴候で行われていたが、最近では他に原因の無い血小板減少とMAHAを認めた場合、TTPを疑うことが重要であると考えられている。このような臨床所見の他に、より最近ではADAMTS13活性著減によって、TTPと診断される場合があり、一般の臨床医にとってTTPの診断は複雑で、困難と考えられている。今回、臨床現場で簡便に使用できるTTPの診断基準案とそれに従った診断フローチャートを作成した。この診断基準案は、ADAMTS13活性と臨床所見を組み合わせた独自のものである。TTPに特徴的な古典的5徴候の内容を具体的に示し、鑑別すべき疾患を提示した。この診断基準は、早期にTTPを診断することのみを目的としているが、今後この診断基準を発展させて、TTP治療のガイドラインを作成する予定である。

A. 研究の目的

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、無治療の場合は致死率90%以上の予後不良な疾患であるが、血漿交換が効果的であり、適切に治療することで、致死率が20%程度にまで低下する。TTPの診断は、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血(MAHA)、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。しかし、5徴候がすべて揃わない症例も存在することから、最近では他に原因の無い血小板減少とMAHAを認めた場合、TTPを疑うことが重要であると考えられている。また、von Willebrand 因子(VWF)を切断する酵素ADAMTS13活性が著減することで診断される場合もある。

このようにTTPの診断は、様々な基準があり、経験が少ない医師にとっては診

断が難しいことが予想される。しかし、TTPの治療はできるだけ早期に血漿交換を行うことが予後を改善することから、早期に診断することが必要である。そこで、TTPを早期に診断するための簡便なTTP診断基準案の作成を行った。

B. 研究方法

国際的に広く用いられている診断基準は、「他に原因の無い血小板減少とMAHA」であるが、これではDICなど多くの疾患がTTPと診断されることになる。そのため、5徴候を中心にTTPに特徴的な所見を記載して、それに基づいて診断できるようにした。また、具体的な鑑別診断疾患を示して、鑑別のポイントを記載した。さらに、TTPは臨床所見に基づいて行われるとされているが、病因としてADAMTS13活性

著減が報告されている。日本では同活性の測定法の開発を世界に先駆けて行い、未だ保険適用になっていないが、広く利用できる状況である。このことから、TTPの診断基準にADAMTS13検査を含め、その位置づけを明らかにした。最後に、TTPは急激な経過を取り、早急に診断し治療を行う必要があることから、できるだけコンパクトなTTP診断基準となるように心がけた。

C. 研究成果

現在最も有名な TTP 診断基準は英国の「TTP/TMA の診断と治療ガイドライン(改訂版)」である(Br J Haematol, 2012. 158, 323-335)。それによれば、TTP の診断は、血小板減少と MAHA の診断のみによって疑うということになっている。この基準は、TTP における血漿交換療法の位置づけを確立したカナダの Rock らのグループの診断基準に準じており、その他の海外での臨床研究はこの診断基準を使用している(表 1)。また、ADAMTS13 検査は診断の助けとなり、推移を観察することで追加の治療が必要かどうかの判断材料となっている。5%未満への ADAMTS13 活性低下は、TTP 診断の確認となり、この基準で TTP と HUS の鑑別が 90%の特異度で可能としている。

我々の TTP 診断基準案を添付文書で示す。TTP 確定例は、ADAMTS13 活性が 5%未満に著減した症例と TTP の 5 徴候すべてが揃った症例とした。ADAMTS13 活性著減の定義は、一部議論があり 10%とする意見もあるが、5%で一応のコンセンサスが得られていると思われる。抗 ADAMTS13 活

性中和抗体(インヒビター)の有無によって、後天性と先天性を鑑別している。5 徴候の診断基準では、重要な血小板減少は 1-3 万と HUS に比べて低値であることが多い。また、MAHA の診断は破碎赤血球が有名であるが、クームス陰性を確認することと、ハプトグロビンが最も鋭敏であることを記載した。腎機能障害は、TTP では比較的軽度のもが多く、血液透析を必要とするほどの腎不全は、HUS を疑うべきであるとした。発熱は、微熱程度のものもあり、精神神経症状は様々なものが含まれるため、具体的に示した。

除外すべき疾患として、TTP と鑑別が困難な疾患を記載した。まず、DIC とは凝固検査で鑑別することになるが、鑑別のポイントについて記載した。FDP や D-dimer が上昇していることで DIC と診断されることがあるが、TTP でも軽度の上昇することがあるので、注意が必要である。HUS に関しては、腸管出血性大腸菌に合併したものは鑑別が容易であるが、それ以外の非典型(a) HUS は鑑別困難である。最近、日本小児科学会、日本腎臓学会から aHUS の診断基準が発表され、それに基づいて鑑別する。HELLP 症候群は、妊娠に合併する非常に稀な疾患である。高血圧を合併することから TTP と鑑別できる可能性があるが、正常血圧の HELLP 症候群も存在することも認識する必要がある。Evans 症候群は、血小板減少とクームス陽性溶血性貧血が合併する疾患であるが、クームス陰性の症例も存在するとされている。しかし、クームス陰性 Evans 症候群と診断されている症例の中に、ADAMTS13 活性著減の TTP 症例を発見する

ことがあり、慎重に診断すべき疾患であると考えられる。

最後に補足として、抗 ADAMTS13 活性中和抗体（インヒビター）について記載している。ここではインヒビターのみについて記載した。先天性 TTP (USS) は、通常インヒビター陰性であるが、IgG 型の非中和抗体が検出される場合がある。典型的にはインヒビターを認めないが、USS においてもごくわずかにインヒビターを認める場合があり、この場合の判定は慎重に行う必要がある。また、特発性後天性 TTP では ADAMTS13 インヒビターによる同活性著減症例が多いこと、続発性では一部を除いて活性著減例は少ないことを記載した。

D. 考察

TTP の診断は、症例の経験が多い医師にはそれほど困難ではないが、全く経験のない医師にとっては、鑑別診断として思い浮かばない可能性がある。もし、TTP と適切に診断できず、血小板減少のために血小板輸血を実施した場合、“火に油を注ぐ”結果となり、病態を悪化させる可能性がある。TTP という疾患自体の啓蒙のためにも、TTP の簡便な診断基準が必要である。

TTP の診断において ADAMTS13 検査の位置付けが明確でなく、臨床現場での混乱が認められる。最近、ADAMTS13 が徐々に周知されるようになり、ADAMTS13 活性著減症例は TTP という診断がなされている。この場合の著減の定義が確立されていないが、多くの研究は 5% を採用している。10% という意見もあるが、TTP 診断の

特異度を上げるという意味で、我々は 5% が妥当と考えている。この他の問題点として、ADAMTS13 活性が著減していない症例は TTP ではないと考えている臨床医が多い。実際、ADAMTS13 活性非著減例においても、血漿交換が有効である症例が多く、早期に血漿交換を行う必要がある。そのため、本診断基準では、ADAMTS13 活性著減例を確定例とし、それ以外をいかに診断するかを記載し、フローチャートを作成した（図 1）。ただし、日本国内では ADAMTS13 活性測定は保険適用となっていないことから、早期に保険適用となるように現在努力している。

臨床所見で診断する場合の 5 徴候は、TTP に特徴的なポイントがあり、その特徴を知らないと診断を誤る可能性がある。TTP では血小板数が 3 万/u1 以下の症例がほとんどであることや、TTP では腎機能障害が軽度であり、血清クレアチニンが高度に上昇する場合は HUS を疑うことなどが重要である。

この診断基準では、抗 ADAMTS13 自己抗体についてインヒビターのみを記載した。これは、ADAMTS13 活性が著減する後天性特発性 TTP 186 例の我々の検討で、99% の症例でインヒビターが認められたためである。しかし、インヒビターではなく、ADAMTS13 に結合するのみの抗体においても ADAMTS13 の血液中からの排除を亢進する可能性があり、今後の検討結果によっては非中和抗体についても記載すべきかもしれない。

今回の診断基準では、単純にするため治療に関してはほとんど記載しなかった。今後、この診断基準を発展させて、治療

についてもガイドラインを作成する予定である。

E. 結論

日本国内で使用するため ADAMTS13 検査と臨床症状を組み合わせた独自の TTP 診断基準案を作成した。臨床現場で簡便に使用できるようにコンパクトな基準としたことにより、早期に TTP を診断し、予後が改善されることを期待している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Paradigm shift of childhood TTP with severe ADAMTS13 deficiency. *la Presse Médicale* (review) 2012; 41: e137-155.
- 2) Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, McKoy JM, Barnato SE, Winters JL, Cursio JF, Weiss I, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y, Zheng XL, Chen H, Chen F, Armstrong JM, Raisch DW, Bennett CL. Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel- Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Twenty-Year Review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* (review) 2012; 38: 845-853.
- 3) Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. *Hämostaseologie* (review) (in press) 2013.
- 4) Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Matsuyama T, Kato S, Morioka C, Ishizashi H, Hori Y, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Kurumatani N, Fukui H. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score. *Hepatology Res* 2012; 42: 459-472.
- 5) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, Sadamura S, Isonishi A, Soejima K, Fujimura Y. The homozygous p.C1024R-ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1003-1005
- 6) Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger von Willebrand factor multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnetic episodes. *Eur Respir J* 2012; 40: 657-664.
- 7) Matsumoto M, Bennett CL, Qureshi Z, Isonishi A, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS ONE* 2012; e33029.
- 8) Yamamoto T, Fujimura Y, Emoto Y, Kuriu Y, Iino M, Matoba R. An autopsy case of sudden maternal death from thrombotic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 1447-0756.
- 9) Yamamoto-Suzuki Y, Sakurai Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Hamako J, Kokubo T, Kitagawa H, Kawsar SM, Fujii Y, Ozeki Y, Matsushita F,

- Matsui T. Identification and recombinant analysis of botrocetin-2, a snake venom cofactor for von Willebrand factor-induced platelet agglutination. *Biochemistry USA* 2012;51:5329-5338.
- 10) Morishima T, Nomura A, Saida S, Watanabe K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S. Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity. *Pediatr Int* 2012;54:422-423.
- 11) Igari A, Nakagawa T, Moriki T, Yamaguchi Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Soejima K, Murata M. Identification of epitopes on ADAMTS13 recognized by a panel of monoclonal antibodies with functional or non-functional effects on catalytic activity. *Thromb Res* 2012;130:e79-83.
- 12) Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Sugimoto M, Wada H, Tsubaki K, Fujimura Y. Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high shear-rate flow in the absence of ADAMTS13. *Eur J Pharmacol* 2012;691:151-155.
- 13) Yamashita A, Nishihira K, Matsuura Y, Ito T, Kawahara K, Hatakeyama K, Hashiguchi T, Maruyama I, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kitamura K, Shibata Y, Asada Y. Paucity of CD34-positive cells and increased expression of high-mobility group box 1 in coronary thrombus with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012;224:511-514.
- 14) Tanabe S, Yagi H, Kimura T, Isonishi A, Kato S, Yoshida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Ohtaki S, Takahashi Y, Fujimura Y. Two newborn-onset patients of Upshaw-Schulman syndrome with distinct subsequent clinical courses. *Int J Hematol* 2012 ; 96 : 789-797.
- 15) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsui N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* (Epub ahead of print) 2012.
- 16) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013;54:238-246.
- 17) Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Inter Med* (in press) 2013
- 18) Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern

Network on Adverse Reactions (SONAR).
Br J Haematol (in press) 2013.

- 19) Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant :Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. Transfusion (in press) 2013

和文

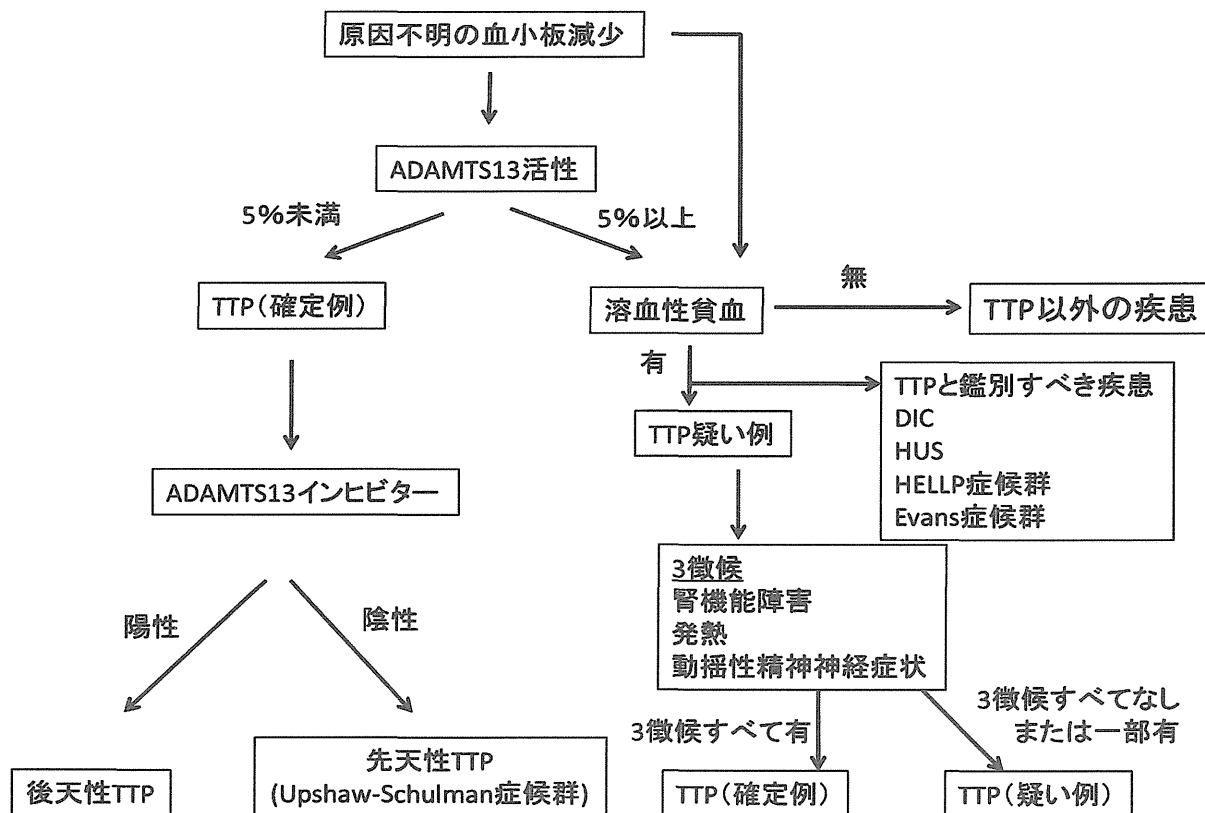
- 1) 藤村吉博. 新版日本輸血・細胞治療学会認定医制度指定カリキュラム 日本輸血・細胞治療学会 2012
 - 2) 松本雅則, 藤村吉博. 「後天性 TTP に対するリツキシマブ療法」 Annual Review 血液. 中外医学社 2013
 - 3) 石西綾美、早川正樹、松本雅則、八木秀男、藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、日本アフエレス学会雑誌、31:7-13, 2012
 - 4) 吉田瑤子、松本雅則、早川正樹、藤村吉博. Atypical HUS、日本アフエレス学会雑誌、31 27-32, 2012
 - 5) 小西康司、岩下裕一、萱島道德、米田龍生、吉田克法、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 血液透析患者におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)、日本アフエレス学会雑誌 31 ; 53-57、2012
 - 6) 加藤隆之、川嶋隆久、石井昇、松本雅則、藤村吉博、安藤維洋、吉田剛. 重症感染症における ADAMTS13 活性の低下. 日本救急医学会雑誌 23 ; 285-294、2012
 - 7) 萱島道德、岩下裕一、小西康司、浅井英樹、西尾健治、奥地一夫、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対して血漿交換とリツキシマブの併用療法で救命し得た症例. 日本急性血液浄化学会雑誌 3:78-81、2012
- #### 2. 学会発表
- 1) 猪狩敦子, 森木隆典, 山口雄亮, 中川央充, 和田英夫, 松本雅則, 藤村吉博, 副島見事, 村田満. ADAMTS13 機能ドメインを特異的に認識する自己抗体の定量測定系に関する検討. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 2) 堀勇二, 早川正樹, 石西綾美, 副島見事, 松本雅則, 藤村吉博. VWF 結合型及び非結合型の血漿 ADAMTS13 の IEF 分離と両者の機能比較. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 3) 石西綾美, 早川正樹, 松本雅則, 藤村吉博. 難治性 TTP の病態解析 血漿交換療法後の ADAMTS13 inhibitor boosting. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 4) 八木秀男, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博. 小児期発症の後天性血栓性血小板減少性紫斑病 17 例の臨床学的検討. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 5) 松本雅則, Bennett Charles, 石西綾美, Qureshi Zenia, 堀勇二, 早川正樹, 吉田瑤子, 八木秀男, 藤村吉博. 均一な集団と考えられる ADAMTS13 活性著減 (<0.5%) 後天性特発性 TTP 150 例の解析. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 6) 吉田瑤子, 藤村吉博, 松本雅則, 早川正樹, 範新萍, 宮田敏行. 本邦における atypical HUS (aHUS) の患者登録と病態解析の状況. 第 34 回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.
 - 7) 範新萍, 本田繁則, 宮田敏行, 吉田瑤子, 早川正樹, 松本雅則, 中村文彦, 日和良介, 沢田勇吾, 藤村吉博. Establishment of a Comprehensive Approach to Genetic Analysis in Patients with aHUS. 第34回日本血栓止血学会学術集会. 2012. 6. 8.

- 8) Y. Fujimura. Establishing a TTP diagnostic network in Japan - Experience at Nara -. International and ANZ Steering Committee for APMAT Research Network. 2012.10.26
- 9) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Fujimaru R, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Genetic analysis of five patients with aHUS. 第74回日本血液学会学術集会. 2013.10.21
- 10) 加藤誠司、藤村吉博. 完全自動化ADAMTS13活性測定法の開発：金コロイド凝集法と汎用全自動分析樹を用いたhigh-throughput測定法. 第74回日本血液学会学術集会. 2013.10.21
- 11) A. Isonishi, M Matsumoto, F Scheifflinger, B Plaimauer, C Bennett, Y Fujimura. Anti-ADAMTS13 inhibitor boosting during plasma exchange therapy often causes an intractable acquired idiopathic TTP The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.8
- 12) C Bennett, M Matsumoto, P Georgantopoulos, SJacob, BL Dunn, ZP Qureshi, N Bandarenko, HC Kwaan, J Winters, R Sarode, JE Kiss, C Danielson, T L. Ortel, T Raife, WF Clark, GRock, XL Zheng, D Raisch, Y Fujimura. Deficient ADAMTS13 Activity in Ticlopidine-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in Populations From Japan in 2012: Validation of Findings Initially Reported in the United States in 1998 and 2000. The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.9.
- 13) X. Fan, Y Yoshida, T Miyata, S Honda, M Matsumoto, Y Fujimura. Analysis of Genetic and Predisposing Factors in Japanese Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. The 54th Annual meeting of American Society of Hematology. 2012.12.10
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 臨床研究におけるTTP/TMA診断基準

	Rock, et al	Zheng, et al	Coppo, et al	Fujimura, et al
	カナダ	米	フランス	日本
診断名	TTP	TTP	TMA	TMA
報告年	1991	2004	2010	2010
血小板減少	10万/ul未満	15万/ul未満 前値より50%減少	15万/ul未満	10万/ul以下
溶血性貧血		12.5 g/dl未満		12.0mg/dl以下
	破碎赤血球	直接クームテスト陰性 破碎赤血球3個以上/1視野	クームテスト陰性 破碎赤血球	クームテスト陰性 ハプトグロビン低下 破碎赤血球2個以上/1視野 LDH上昇
その他	他に原因が無い	他の3徴は問わない		様々な程度の臓器障害(腎臓、神経障害など)
鑑別診断	DIC、癌、子癇		固形癌、造血幹細胞移植、癌治療、HELLP、SSc、SLE、HIV、重症感染症	DIC

図1 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断(案)



血栓性血小板減少性紫斑病の診断ガイドライン（案）

疾患の定義

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)、腎障害、発熱、動揺性精神神経症状の5徴候を特徴とする疾患で、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。5徴候がすべて揃わない症例も存在することから、最近では他に原因のない血小板減少と MAHA の存在で本疾患を疑うことが重要と考えられている。先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群:USS) では、MAHA が明らかではない症例が存在するので血小板減少が最も重要である。より最近では、フォンビルブランド因子切断酵素である ADAMTS13 活性低下で診断される場合もある。

診断基準

他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、TTP の可能性を考え、下記に従い診断する。

確定例:下記の1または2を満たす場合は、TTP と診断する。

1. ADAMTS13 活性が5%未満に著減していること
抗 ADAMTS13 活性中和抗体(インヒビター)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1)
2. ADAMTS13 活性に関わらず、下記の5徴候すべてを認めること(補足2)

疑い例:ADAMTS13 活性に関わらず、5徴候のうち血小板減少と MAHA を認める場合は、下記の除外すべき疾患などを鑑別して他の疾患が否定できれば、TTP 疑い例とする。ただし、TTP 疑い例でも直ちに治療が必要な症例が存在する。

5 徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が10万/u1未満。1-3万/u1の症例が多い。

② 細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia: MAHA)

MAHA 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ニ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℃以上の微熱から 39℃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。

非典型 HUS は “ 非典型 HUS の診断基準 ” を参照のこと (<http://www.jsn.or.jp/guideline/ahus.php>)。

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、Shibai らの診断基準 (Shibai 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。この基準を満たし、かつ、妊娠高血圧症候群を合併している症例は HELLP 症候群と診断し、それ以外を TTP 疑い例とするのが無難であるが、正常血圧でも HELLP 症候群を発症することがあるので注意する。

妊娠高血圧症候群の診断基準：日本妊娠高血圧学会編：妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, メディカルビュー社, 東京, 2009

④ 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 Evans 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

1. 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 30-50% を示す場合が多い。

2. 後天性 TTP には、基礎疾患が存在せず発症する特発性と、薬物投与関連、造血幹細胞や臓器移植関連、膠原病や悪性疾患に伴う症例、妊娠に伴う症例などの続発性が存在する。特発性の約 7 割の症例で ADAMTS13 活性が著減し、続発性では抗血小板薬チクロピジン関連や膠原病の一部を除いて ADAMTS13 活性が著減しないという特徴がある。

三重県で経験した非典型溶血性尿毒症症候群患者の病態

研究分担者 和田英夫 三重大学 医学部臨床検査医学 准教授

研究要旨

近年、ADAMTS13 著明減少による Thrombotic microangiopathy (TMA) 以外に、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) が注目されるようになってきたので、その病態を検討した。

三重大学関連病院において診療を受けた aHUS 症例 9 家系 12 例を対象とした。今回の検討の登録条件は、TMA に伴う血小板減少と溶血性貧血を有する症例で、家族性であるか再発性であり、ADAMTS13 値が 20% 以上で、劇症型でない症例とした。

9 家系、11 例が基準を満たした。このうち、4 家系で同一の遺伝子異常が同定された。aHUS は殆ど幼小児期に発症するが、一部成人で発症する例や、遺伝子異常を有しても発症しない症例が存在した。家族歴のない症例も多く存在した。予後はよく、死亡例は見られなかった。感冒やインフルエンザなどの誘因を有するものがあつた。貧血、血小板減少は必発であるが、精神神経症状を有さない症例も多かった。ADAMTS13 の著減はみられなかった。

A 研究目的

近年、ADAMTS13 に関連する TMA 以外に、aHUS が注目されるようになってきた。aHUS の発症は、補体調節因子である CFH, MCP, CFI, THBD 遺伝子の機能消失型変異、もしくは補体因子である C3 と CFB 遺伝子の機能亢進型変異が原因となる。本邦では、遺伝子解析を含めて aHUS の検討は充分進行していない。

今回は、三重大学で経験した 9 家系の aHUS の病態について検討する。

B. 研究方法

三重大学関連病院において診療を受けた aHUS 症例 9 例である。aHUS の定義は、TMA による血小板減少と溶血性貧血を有する症例で、以下の 3 つの項目を、すべて満たす症例とした。1) 家族性であるか再発性であること、2) ADAMTS13 値が 20% 以上である。3) 劇症型でないこと。

上記の症例について、発症年齢、性、臨床症状、ADAMTS13 値、VWF、VWFpp、血液・生化学検査値を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は三重大学の倫理審査委員会で研究

計画の承認を受けており、研究参加者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

9 家系、11 例が我々の aHUS の基準を満たした (表 1)。1 例は遺伝子異常を有するが、aHUS の症状をこのうち、4 家系で C3 変異が認められた。aHUS の発症時期は 10 歳以下が 7 例、20 歳以上が 4 例であった。発作回数も 1 回のものから、8 回以上のもので存在した。予後は、全例生存であった。aHUS 発症誘因には、感冒やインフルエンザ (ワクチン) などがあつた。

表 1 対象症例

	性	初発年齢	発作回数	予後	遺伝子異常
1)-1	F	6	7	生存	未
1)-2	F	20	?	生存	未
2)	F	5	7	生存	有
3)	M	1	3	生存	有
4)-1	M	1	8	生存	有
4)-2	M		0	生存	有
5)	F	21	4	生存	有
6)-1	M	9	1	生存	未
6)-2	M	38	1	生存	未
7)	M	2	2	生存	未
8)	F	3	8	生存	未
9)	M	24	8	生存	未

aHUS の臨床症状では、貧血、血小板減少、腎障害は必発であり、2 例に透析例がみられたが、精神神経症状を有する症例は少なかった (表 2)。

表 2 臨床症状

	貧血	血小板減少	腎障害	透析	黄疸	精神神経症状
1)-1	有	有	有	無	無	有
1)-2	有	有	有	無	?	無
2)	有	有	有	無	有	無
3)	有	有	有	有	有	無
4)-1	有	有	有	有	無	有
4)-2	無	無	無	無	無	無
5)	有	有	有	無	有	無
6)-1	有	有	有	無	有	無
6)-2	有	有	有	無	有	無
7)	有	有	有	無	無	無
8)	有	有	有	無	有	無
9)	有	有	有	無	無	無

aHUS の検査所見は、発症時血小板は著明に減少し、ヘモグロビンの減少も著明であった (表 3)。クレアチニン値は殆どの症例で高値であり、LDH や T-Bil の増加は軽度から中等度の症例も多かった。全例で ADAMTS13 の著減はみられなかった。また、VWF や VWFpp 値の増加は軽度であった。

表 3 aHUS の検査所見

	PLT ($10^4/\mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	クレアチニン (mg/dl)	LDH (IU/L)	T-Bil (mg/dl)
1)-1	1.9	7.4	1.7	972	1.9
1)-2					
2)	3.5	5.9	4.7	4485	3.5
3)	2.6	5.9	4.7	4465	2.4
4)-1	2.8	6.7	10.6	1280	1.1
4)-2					
5)	3.5	9.8	1.4	928	3.5
6)-1	1.4	6.6	1.8	3160	1.4
6)-2	1.0	7.4	1.9	2850	1.8
7)	2.6	7.2	10.9	696	2.6
8)	2.2	6	0.85	1098	2.2
9)	1.5	7.9	2.1	1780	1.9

D. 考察

aHUS の最初の発症は幼小児期にみられる症例も多いが、成人で発症する例もあり、遺伝子異常を有しても発症しない症例や、再発回数が少ない症例も見られた。9 家系 11 例における少数例での検討であるが、aHUS の遺伝子異常が存在するとしても、その異常による aHUS 発症リスクはそれほど大きくないのかもしれない。また、半数ぐらいの症例に誘因が確認され、遺伝子異常に加えて何らかの因子というように、複数の因子により aHUS が発症することが示唆さ

れた。

また、予後はよく、貧血、血小板減少腎障害は必発であるが、精神神経症状や透析などの重篤な病態になった症例は少なかった。また、透析に移行した 2 症例も、透析から離脱しえている。LDH や T-Bil などの溶血性マーカーの増加も、軽度から中等度であった。以上、aHUS の臨床経過や病態は、比較的穏やかである可能性が示唆された。

E. 結論

三重県の 9 家系、11 例の aHUS 症例を検討した。劇症型、死亡例はなく、治療に難渋する症例は少なかった。今後さらに aHUS 症例を集積し、遺伝子解析などで確定診断を行い、その病態を確認する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shindo A, Ikejiri M, Ii Y, Nakatani K, Wada H, Nobori T, Tomimoto H.: A novel protein S gene mutation combined with protein S Tokushima mutation in a patient with superior sagittal sinus thrombosis. *J Neurol.* 2012; 259(1): 178-179
- 2) Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Matsumoto T, Shimokariya Y, Noma K, Yamada N, Uchida A, Nobori T, Sudo A.: Increased fibrinolysis increases bleeding in orthopedic patients receiving prophylactic fondaparinux. *Int J Hematol.* 2012; 95(2): 160-166
- 3) Ikejiri M, Shindo A, Ii Y, Tomimoto H, Yamada N, Matsumoto T, Abe Y, Nakatani K, Nobori T, Wada H.: Frequent association of thrombophilia in cerebral venous sinus thrombosis. *Int J Hematol.* 2012; 95(3): 257-262
- 4) Tanemura A, Mizuno S, Wada H, Yamada T, Nobori T, Isaji S: Donor Age Affects Liver Regeneration during Early Period in the Graft Liver and Late Period in the Remnant Liver after Living Donor Liver Transplantation, *World Journal of Surgery,* 2012; 36(5): 1102-1111

- 5) Habe K, Wada H, Ito-Habe N, Hatada T, Matsumoto T, Ohishi K, Maruyama K, Imai H, Mizutani H, Nobori T: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF) and VWF Propeptide Profiles in Patients with DIC and Related Diseases. *Thromb Res.* 2012; 129(5): 598-602
- 6) Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H.: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: A prospective multicenter survey. *Thromb Res.* 2012; 130(3): e129-133
- 7) Hosoki K, Nakamura A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tanida H, Tokuda R, Wada H, Nobori T, Suga S, Fujisawa T: Staphylococcus aureus directly activates eosinophils via platelet-activating factor receptor. *J Leukoc Biol.* 2012; 92(2): 333-341
- 8) Hatada T, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Imai H, Kaneko T, Nobori T.: Analysis of the Cutoff Values in Fibrin-Related Markers for the Diagnosis of Overt DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18(5): 495-500.
- 9) Yagi H, Yamaguchi N, Shida Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Sugimoto M, Wada H, Tsubaki K, Fujimura Y. Cilostazol down-regulates the height of mural platelet thrombi formed under a high-shear rate flow in the absence of ADAMTS13 activity. *Eur J Pharmacol.* 2012; 691(1-3): 151-155
- 10) Kushimoto S, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Seki Y, Hatada T, Imai H, Nobori T: Increased Ratio of Soluble Fibrin Formation/ Thrombin Generation in Patients With DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18(6): 627-631
- 11) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y: A novel Wiskott- Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2): 164-168
- 12) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y: Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2013; 54(2): 238-246.
- 13) Habe K, Wada H, Ito-Habe N, Suzuki H, Nobori T, Mizutani H : Two patients with antiphospholipid antibody developed disseminated intravascular coagulation. *Intern Med.* 2013; 52(2): 269-272
- 14) Takahashi N, Wada H, Usui M, Kobayashi T, Habe-Ito N, Matsumoto T, Uemoto S, Nobori T, Isaji S.: Behavior of ADAMTS13 and Von Willebrand factor levels in patients after living donor liver transplantation. *Thromb Res.* 2013 (in press)
- 15) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Nobori T, Mizutani H.: Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 2013 (in press)
- 16) Miyata T, Hamasaki N, Wada H, Kojima T: Venous thromboembolism and a race-specific genetic variation, protein S K196E, in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(2): 319-320.
- 17) Wada H, Matsumoto T, Hatada T: Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5(6): 643-652.
- 18) Gando S, Wada H, Kim HK, Kurosawa S, Nielsen JD, Thachil J, Toh CH, Scientific and Standardization Committee on DIC of the ISTH: Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/ acute coagulopathy of trauma-shock *J Thromb Haemost* 2012; 10(12); 2593-2595
- 19) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis.: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013 (in press)

2. 学会発表

- 1) 和田英夫：教育講演：播種性血管内凝固（DIC）の病態と輸血療法、第60回日本輸血・細胞治療学会、2012年5月、福島
- 2) 和田英夫：教育講演：播種性血管内凝固（DIC）の病態と治療、第34回日本血栓止血学会学術集会、2012年6月、東京、
- 3) 波部幸司、水谷仁、松本剛史、池尻誠、和田英夫、登 勉：DICおよびその関連疾患におけるADAMTS13、von Willebrand Factor（VWF）ならびにVWF propeptideのプロファイル、第6回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2012年1月、東京
- 4) 池尻誠、和田英夫、登 勉：血栓症・止血異常症の診断に必要な遺伝子解析と結果の読み方、シンポジウム血液疾患遺伝子解析の読み方のポイント、第13回日本検査血液学会学術集会、2012年7月、大阪
- 5) 和田英夫：整形外科術後の血栓予防療法に対する抗Xa活性のモニター、シンポジウム血栓・塞栓症の予防診断/治療の最前線と臨床検査の役割、日本臨床検査自動化学会第44回大会、横浜、2012年10月
- 6) 和田英夫：旧厚生省基準などスコアリングによるDIC診断基準のエビデンス、DIC部会、第7回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2013年1月東京
- 7) Wada H: Elevated fibrin related markers in patients with malignant diseases associated with DIC or DVT. 58th SSC meeting, Liverpool, June, 2012
- 8) Wada H: Chairman's report, 58th SSC meeting, Liverpool, June, 2012
- 9) Nakamura A, Yamada E, Nakazawa K, Kotera E, Abe K, Matsushima Y, Ueda O, Matsuyama Y, Wada H, Nobori T: MALDI-TOF-MS is a Valuable Tool for Detecting Urinary Tract Pathogens from Urine Samples American Society for Microbiology 112th General Meeting San Francisco, 2012
- 10) 松本剛史、大石晃嗣、葛西千枝子、丸山美津子、田中由美、西尾緑、森口洋子、和田英夫：大量出血時の低フィブリノゲン血症に対する当院での取り組み、第60回日本輸血・細胞治療学会、2012年5月、福島
- 11) 波部幸司、水谷 仁、松本剛史、池尻 誠、和田英夫、登 勉：三重大学における抗リン脂質抗体症候群（APS）ならびに関連疾患の検討、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年6月、東

京

- 12) 松本剛史、和田英夫、大石晃嗣、片山直之：当院で友友病A とフォンヴィレブランド病の診断や治療に難渋したFVIII 低下症例、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年6月、東京
- 13) 畑田 剛、和田英夫、松本剛史、今井 寛、登勉：三重県下のDIC 症例に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリンの治療成績、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年 6月、東京
- 14) 和田英夫、畑田 剛、久志本成樹、川杉和夫、岡本好司、内山俊正、関 義信、岡村 隆：DICではTAT より可溶性フィブリンモノマーの増加が優位である、第34回日本血栓止血学会学術会議、2012年 6月東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

なし