

しておこるもの（続発性，二次性）とがあります。特に，後者は臨床症状だけでは TTP あるいは HUS とは明確に鑑別出来ない場合が多く，後述の ADAMTS13 活性が比較的簡便に測定できるようになった今日では，研究者によっては TTP-HUS と表現したり，また元来の「病理学的診断名 TMA」を病名としても用いる場合も多くなりました。

2. ADAMTS13

TTP と HUS を鑑別する指標として 1998 年に登場したのが von Willebrand 因子特異的切断酵素で，これは 2001 年に ADAMTS13 に分類されるメタロプロテアーゼである事が同定されました。その結果，「先天性 TTP はこの ADAMTS13 遺伝子異常により，また後天性 TTP は ADAMTS13 に対する IgG 型自己抗体（インヒビター）により，同酵素活性が著減する事が原因であること，一方 HUS では ADAMTS13 活性は略正常である」という成績が示されました。ADAMTS13 活性欠損下では，血管内皮細胞で産生され血中に放出される超巨大分子量 VWF マルチマー（UL-VWFM）が切断されずに，細小血管内など「高ずり応力」が生ずるところで過剰な血小板凝集・血栓が生じ，微小循環が障害されるためと説明できるようになりました。また，ADAMTS13 活性は播種性血管内凝固（DIC）やヘパリン起因性血小板減少症（HIT）では略正常である事から，これらの鑑別診断にも有用である事が示されました。しかし，その後，敗血症に伴う DIC では細菌プロテアーゼないし顆粒球エラスターゼにより ADAMTS13 が破壊され，失活するために UL-VWFM が出現し，一見 TTP と鑑別し難い状態にあるのではないかという興味ある報告がなされています。以上の詳細についてはこれ迄に拙著を含む多くの総説に記述されていますので，そちらを御参照下さい¹⁾。

3. TMA (TTP-HUS) の分類

私共のラボは 1998 年から VWF マルチマー法で ADAMTS13 活性の測定を開始しました。本研究は，初期は厚生省特定疾患：血液系疾患調査研究班-血液凝固異常症分科会（会長：中川雅夫 京府医大教授）から，またそれ以降は厚生労働科学研究費補助金の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（主任研究者：池田康夫 慶応大医学部教授）からの研究補助金によって実施させて頂きました。

その結果，2007 年末迄の間に全国から依頼された検体について ADAMTS13 と同インヒビターの活性測定を行い，それらと臨床検査データとを照合することにより TMA と診断・登録できた症例数は 860 例になりました（表 1）。ここでの TMA 診断基準とは，①細血管障害性溶血性貧血（Hb <12 g/dL, Hp 測定感度以下），②破壊性血小板減少（ $<100 \times 10^6/L$ ），③血栓による臓器（特に腎臓）機能障害，の 3 徴候です。また先天性 TMA の定義は，「幼小児期からの反復性 TTP/HUS 様症状の発現」あるいは「家族性発症」のあるものとししました。このうち，ADAMTS13 活性が著減し，同インヒビター陰性のものは先天性 TTP（Upshaw-Schulman 症候群，USS）と診断されましたが，そうでないものは原因不明のままです。この中には補体調節因子（Factor H, Factor I, CD46）の遺伝子異常によるものが含まれると考えられますが，未解決のままです。しかしながら，これらの TMA 集積数は一施設での登録数として世界に比類なきものです。

4. ADAMTS13 測定

ADAMTS13 の測定マーカーとして「活性」と「抗原」がありますが，TTP の診断に必須なのは「活性」です。また，抗 ADAMTS13 自己抗体は主に IgG 型活性中和抗体（インヒビター）ですが，IgM 型非中和抗体の存在，さらに最近 IgA 型抗体の存在も知られています。

表1 本邦TMA患者860例のADAMTS13とそのインヒビター活性

ADAMTS13 活性(%)	先天性TMA (n=59)				後天性TMA (n=801)										合計
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=35)	原因不詳 (n=24)	特発性* (n=368)		薬物** (n=33)		膠原病 (n=208)	悪性腫瘍 (n=57)	造血幹細胞移植 (n=54)	妊娠 (n=14)	E.coli O157:H7 (n=30)	その他 (n=37)			
			TTP (n=264)	HUS (n=104)	TC/CL (n=21)	MMC (n=10)							他の薬物 (n=2)		
< 3	35	0	178	0	17	0	2	41	4	0	0	6	287		
3~<25	0	4	73	20	2	2	0	64	22	23	4	15	233		
25~<50	0	9	12	45	1	5	0	64	20	16	17	6	198		
≥ 50	0	11	1	39	1	3	0	39	11	15	9	10	142		
インヒビター (Bethesda U/ml)	(n=35)	(n=23)	(n=222)	(n=39)	(n=21)	(n=7)	(n=2)	(n=99)	(n=24)	(n=14)	(n=15)	(n=12)	(n=520)		
< 0.5	35	23	22	39	2	7	0	37	11	10	15	3	206		
0.5~<2	0	0	112	0	8	0	2	43	8	4	0	6	185		
≥ 2	0	0	88	0	11	0	0	19	5	0	0	3	129		

* 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

(奈良医大輸血部 1998.7-2007.12)

ADAMTS13 活性測定法は 1998 年以降、様々なものが考案されましたが、いずれも実施が厄介なものでした。しかし 2004 年に、国立循環器病センター研究所の小亀らは ADAMTS13 で容易に切断される VWF-A2 ドメイン内の 73 ケのアミノ酸配列 (VWF73) を同定しました。これにて ADAMTS13 活性の測定の簡便迅速化が計られました。彼等は FRETS-VWF73 という蛍光測定法を開発し、そのキット化されたものが Technoclone GmbH 社 (ウイーン) などで市販化され世界的規模で使用されています。私共はルーチンラボでの利便性を考え、日本医学臨床検査研究所の日裏らと共同で chromogenic ADAMTS13-act-ELISA を開発しました。このキットは日本では Kainos Lab Inc 社 (東京) <<http://www.kainos.co.jp/topix/ADAMTS13.html>> が、また海外では前記の Technoclone GmbH 社 <<http://www.technoclone.com/products/elisas/adamts-13>> が取り扱っており、次第に世界にも浸透しつつある状況です²⁾。

受託検査については、FRETS-VWF73 法での ADAMTS13 活性測定は非公開ながら、実質的に SRL 社 <<http://www.srl-group.co.jp/>> で行っています。また、chromogenic ADAMTS13-act-ELISA での ADAMTS13 とそのインヒビター活性の測定は三菱化学メデイエンス社 <<http://www.medience.co.jp/>> が受託 (公開) しています。後者での結果は約 3 日で得られるとの事ですが、TTP 患者の確定診断や治療抵抗性が認められた場合、その後の治療方針の変更・選択のためにはできるだけリアルタイムで測定する事が望まれます。これは、TTP や前述の HIT は原則的に「血小板輸血禁忌」と考えられるべき疾患で、それ故、奈良医大病院では共に chromogenic method である「act-ELISA による ADAMTS13 と同インヒビター活性測定」と「ELISA による抗 HIT 抗体の検出」を輸血部での「研究検査」と位置付け、2 年前から無償で実施しており、診療科から絶大なる感謝と信頼を得ております。これらの検査がすみやかに「保険診療」として実施される事を願っています。

5. TTP の診断と治療のアルゴリズム

「仮面 (原因不明) 血小板減少と溶血性貧血」の 2 徴があれば、まず TMA の診断を念頭に置く事が重要です。この時点で ADAMTS13 活性を測定し、著減しておればほぼ「定型的」TTP と診断されます。かかる例では ADAMTS13 インヒビター活性を測定し、陽性 (0.5 Bethesda U/mL 以上) であれば、後天性 TTP を、陰性であれば USS (先天性 TTP) を考えます。ただインヒビター活性が低値の場合 (複数の測定で 0.5~1 BU/mL) で、特に患者が乳幼児の場合には先天性か後天性かを明瞭に鑑別出来ない事があり、この場合は確定診断のために ADAMTS13 遺伝子解析が必須となります。

これに対し、ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下の場合には、殆どインヒビターも陰性で、これらは「非定型」TTP と診断され、実質的に HUS と鑑別不能です。治療の選択は下記に記載しますが、大まかに先天性 TTP (USS) は血漿輸注による酵素補充療法、後天性「定型的」TTP には血漿交換が有用です。そして後天性「非定型的」TTP も血漿交換での治療対象となりますが、効果は「定型的」の方が優れていると考えられます。血漿交換療法の有用性についての EBM は、① ADAMTS13 インヒビターの除去、② ADAMTS13 の補充、③ UL-VWFM の除去、そして④止血に必要な正常サイズ VWF の補充、で説明されますが、⑤炎症性高サイトカイン血症の是正も効能として期待されています³⁾。

【治療】

(1) 血漿交換 (plasma exchange, PE) : 後天性 TTP に対して行います。1 回 40-60 mL/kg (1 日当たり循環血液 [血漿] 量の 1-1.5 容) を輸注します。開始して 3 日間は 1 日当たり循環血液 [血漿] 量の 1.5 容/回で連日行います。殆どの症例でステロイド使用やステロイドパルス療法 (後述) が併用されます。PE の効果は血小板数、神経症状、LDH などの溶血モニターを観察

しながら判断し、反応が悪ければ5日間連日行う事もしばしばです。ただし、PEの保険適応は週3回、1ヶ月に13回、期間は3ヶ月以内ですので注意を要します（保険適応期間と回数については、将来再考が必要）。患者がADAMTS13インヒビター陽性で、同活性が著減している、いわゆる「定型的」TTPであれば、その都度これらモニターを測定することにより、PE回数の見込みが判断でき、PEに対して治療抵抗性である場合には、保険非適応であるがリツキサン使用（後述）に踏み切るか否かの目安も得られます。

(2) 新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma, FFP）輸注：先天性TTP（USS）に対しては、2週間に一度の割で、FFP 5-10 mL/kgを投与し、ADAMTS13補充療法を行います。USS患者はADAMTS13インヒビター陰性で、この場合、投与したFFPによる同酵素活性の生体内半減期は2.5-3.5日との結論が得られています。

一方、後天性「定型的」TTPに対しては1回8-12 mL/kg（循環血漿量の約20%）を連日輸注します。多くはPE実施をすぐに準備できない場合とか、PEからの離脱を目指す場合の補助療法と考えるべきです。

(3) ステロイド療法：「ステロイド禁忌」の基礎疾患を有する患者を除いては、多くの後天性TTPで、ステロイドパルス療法がPEと共に最初から実施されています。その方法は、PE終了直後にソル・メドロール注1,000 mgを生理食塩水100 mlに溶解し、1日1回約1時間かけて点滴静注します。これを3日間連続して行います。4日目からはプレドニン錠（5 mg）を1 mg/kg、分1で投与開始します。その後、臨床症状を見ながら急速に減量します。

(4) 抗血小板薬：PEにて血小板数が回復し始めた場合（英国ガイドラインでは50,000/uL以上）に、アスピリンやペルサンチンなどの抗血小板薬を用います。

[処方例]

- 1) バイアスピリン（100 mg）1錠 分1
（保険適用外）

- 2) ペルサンチン（100mg）3錠 分3
（保険適用外）

(注) チクロピジンなどのチエノピリジン誘導体は血小板表面にあるADP受容体P2Y₁₂に結合し、強力なADP拮抗阻害剤として、「UL-VWFM依存性高ずり応力惹起血小板凝集を効果的に阻害する」ので、優れた抗血小板作用を示すが、稀にTTPを惹起する事が知られているので、この場合には適応外と考えるべきです。

(5) 難治再発性TTPに対する治療：以下のものがあります。

- 1) シクロスポリン経口療法（保険適用外）
[処方例]

ネオラールカプセル 6 mg/kg 分3（保険適用外）

- 2) シクロホスファミド経口療法
[処方例]

エンドキサンP錠（50mg）2錠分2（保険適用外）

- 3) リツキサン注1回375mg/m²、1週1回、点滴静注、4-8回（保険適用外）：現在最も注目されている治療法であるが、非常に高価でもあるため慎重な対応が求められます。本剤は抗CD20キメラ型モノクローナル抗体で、Bリンパ球を特異的に認識し、IgG型抗ADAMTS13自己抗体（インヒビター）の産生を抑制します。それ故、その適応はPEに対して治療抵抗性である事は勿論の事、特にPEによって、むしろ抗ADAMTS13自己抗体力価が上昇する場合等に最も有効と考えられます（保険適用外）。

- 4) 摘脾：再発例では考慮対象となるが、上記のリツキサンが登場してからは実施例は少ない模様です。

文 献

- 1) 藤村吉博. ADAMTS13-TMAの診断と血小板輸血の重要指標. 日本血栓止血学会誌. 17: 144-164, 2006.
- 2) 小亀浩市. ADAMTS13の測定. 日本血栓止血学会誌. 18: 234-240, 2007.
- 3) 松本雅則. 血液疾患—血栓性血小板減少性紫斑病. 今日の治療指針 2008年版（医学書院）pp524-526.