

9. 造血幹細胞移植後 TMA の診断と治療

Diagnosis and management of thrombotic microangiopathy following hematopoietic stem cell transplantation

松本雅則*
Masanori MATSUMOTO*

Key words: thrombotic microangiopathy (TMA), hematopoietic stem cell transplantation

❖ Point ❖

- ①広く用いられている診断基準はないが、溶血を証明することが診断のポイントである.
- ②有効な治療法はなく,予後は非常に悪い.
- ③カルシニューリンインヒビターの減量,変更を考える.
- ④予防・早期診断が重要であるが、FFP の投与が有効である可能性がある.

はじめに

血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy:TMA)は,溶血性貧血,消耗性の血小板減少,微小循環障害による臓器障害を3つの特徴とする病態名で,病理学的には微小血管の血小板血栓を特徴とする.TMAに含まれる疾患として,血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP)と溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)が有名である.TMAには,TTPにもHUSにも分類できない病態があり,その代表が移植後TMAである.一般に移植後TMAといえば,症例数が多いことから造血幹細胞移植後(stem cell transplantation)TMA(SCT-TMA)のみを指すことが多いが,腎臓

移植や肝臓移植などの臓器移植に伴う TMA も存在する。本邦では脳死移植は少数であるが,生体肝移植,生体腎移植が多数行われており,臓器移植後 TMA についても注意が必要である。本稿では SCT-TMA を中心に解説するが,臓器移植後の TMA も同様な部分が多い。

造血幹細胞移植後 TMA の臨床

現在行われている造血幹細胞移植は、造血 幹細胞のソース別に、骨髄移植(bone marrow transplantation:BMT),末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT),臍帯血移植(cord blood stem cell transplantation:CBSCT)に分類することがで きる。また、自分自身の幹細胞を使用する自家

^{*}奈良県立医科大学輸血部〔〒634-8522 奈良県橿原市四条町840〕

Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University [Shijyo-cho 840, Kashihara city, Nara, 634-8522, Japan]

移植と同胞を含む他人の細胞を移植する同種移植という分類もされている。日本造血幹細胞移植学会の調査によると2005年に日本国内で行われた SCT は約3000例であり、そのうち2000例が同種移植である。SCT-TMAは、自家移植、同種移植いずれでも発症するが、同種移植のほうが発症頻度は高いと考えられている。Pettitら¹⁾の報告によれば、発症頻度は移植施設によって大きく異なり、自家では0~27%(平均6.8%)、同種では1.6~76%(平均13.6%)とされている。SCT から TMA 診断までの期間は、3~890日と非常に幅があるが、同種は急性期に、自家は3ヶ月以降の慢性期に発症することが多いとの報告もある。

病 因

特発性 TTP 患者では, ADAMTS13 活性 の著減により、非常に大きな分子量の von Willebrand 因子 (UL-VWFM) が血漿中に増 加することが病因であることが明らかとなっ た. しかし、移植後 TMA では ADAMTS13 活 性は著減せず, 正常もしくは軽度の低下にと どまることが多い. また, 特発性 TTP は血漿 交換が有効であるのに対して、SCT-TMA は血 漿交換の効果は疑問視されている。このよう に、SCT-TMA は特発性 TTP とは全く異なっ た機序で発症することが明らかであり、微小血 管の内皮細胞障害が発症機序として想定されて いる。血管内皮細胞障害は、移植前処置に使用 される大量の抗がん剤や全身放射線照射をはじ め,同種移植後に用いられる免疫抑制剤の副 作用などによって引き起こされると考えられて いる。また、GVHD (移植片対宿主病)による 高サイトカイン血症やサイトガロウイルス感染 が増悪因子であるとの報告もある.

診断基準

SCT-TMA 発症頻度の報告が、非常にばらつ

表1 造血幹細胞移植後 TMA の診断基準

(北米 BMT CTN 毒性評価委員会)

- 1. 破砕赤血球の存在(強拡大1視野2個以上)
- 2. LDH の上昇 (施設基準以上)
- 3. 他に説明不能な腎障害, または神経学的障害の存在
- 4. 直接, 間接 Coombs 陰性

Ho VT, et al. Biol Blood Marrow Transplant 11:571-575, 2005

(ヨーロッパ EBMT, European LeukemiaNet)

以下の5項目をすべて満たすこと.

- 1 末梢血中の破砕赤血球の増加 (4%超)
- 2. 新規発症で、遷延性または進行性の血小板減少症 (5万/山 未満、もしくは発症前の50%以上の低下)
- 3. 急速に出現し、遷延性の LDH 上昇
- 4. ヘモグロビンの低下, もしくは赤血球輸血の増加
- 5. 血清ハプトグロビンの低下

Ruutu T, et al. Haematologica 92: 95-100, 2007

いている原因として,明確な診断基準が存在 しないためと思われる。TMA の3 徴候のうち、 SCT-TMA では、血小板減少は移植早期には全 例に存在するため指標とはならないことが多 い. また, ほとんどの症例で GVHD が同時に 存在するため、臓器障害の評価が困難である. 3 徴候の中で最も診断的価値が高いのが、溶血 性貧血である. 溶血性貧血の診断は, 血算によ る貧血の確認, Coombs テストが陰性以外に, 網状赤血球増加,間接ビリルビン上昇,LDH 上昇, ハプトグロブリン低下, 破砕赤血球の 増加によって行われる. 従来は、TMA 診断に は破砕赤血球の存在が重要視されていたが、病 初期には認めないこともあり、個人的にはハプ トグロビンが有用であると考えている。また、 DIC の否定が重要であるが、DIC で破砕赤血球 が認められ、TMA でも FDP が上昇するなどの 所見が認められるため、総合的な判断が必要で ある.

最近、北米とヨーロッパの2つのグループからそれぞれ独自の診断基準が発表された(表1). どちらの診断基準も、溶血性貧血をいかに特異的に診断するかというポイントをもとに作成されている。北米の診断基準は簡便で理解し易い

が、TMA 以外の疾患も含まれる可能性が高い. ヨーロッパの診断基準は複雑であるが、特異度 が高いと個人的には感じている. いずれにして も、今後これらの診断基準を使って臨床的な検 討が進められ、適切な診断基準が確立されるこ とを期待している.

治 療

SCT-TMA に対する有効な治療法は、確立さ れていない。特発性 TTP に対しては、血漿交 換が有効であり、血漿交換を行わないと90% 以上の致死率であったが、血漿交換の導入に よって80%以上の長期生存が可能となった。 そのため、SCT-TMA に対しても血漿交換が多 くの症例で試みられている。George らの既報 告例を集めた検討2)では、治療法が記載されて いる 334 例中 184 例 (55%) で血漿交換が行わ れていた。そのうち、血漿交換施行例での致死 率が82%に対して、非施行例での致死率50% と特発性 TTP とは全く逆の結果となった。こ れは、重症例において他に治療法がないため血 漿交換が行われた可能性もあり、慎重な評価 が必要であるが、血漿交換が特発性 TTP の場 合とは異なり、 著効しないことは明らかであ る. SCT-TMA と診断してまず行うべきことは、 GVHD 予防に使用しているカルシニューリン インヒビター(シクロスポリン,タクロリムス) の減量,変更,できれば中止を考慮すること である. ただし, 多くの症例で同時に GVHD が存在するので中止は困難であり、他の免疫 抑制剤 (mycophenolate mofetil: MMF や antithymocyte globulin: ATG など)を含めた変更 を考慮する. なお、ステロイドパルス療法は否 定的な報告があるため使用すべきではないとさ れている.

現在までに様々な治療が行われているが、致 死率中央値が75%,死亡例の82%が診断後3ヶ 月以内に死亡するという²⁾ 悲惨な状況から、予 防が重要であると考えられる。我々は、同種 SCT 後患者に新鮮凍結血漿 (FFP) を週2回, 約8ml/kgとやや多めに投与することで, TMA 関連疾患である肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD, 最近では類洞閉塞症: SOSと呼ばれる)を予防できることを明らかにした³。また,少数例での検討段階であるが,この治療法を SCT-TMA 病初期に開始し,良好な結果を得ているので,今後多数例での検討を進める予定である.

最後に

生体肝移植後にTMA様の病態が合併するが、従来は血小板輸血が当然のように行われてきた。しかし、最近の我々の検討では、このような症例でUL-VWFMの増加を認めることから、血小板輸血はむしろ禁忌と考えられ、FFPの投与で軽快することを報告した4. SCT-TMAにおいてもUL-VWFMの増加を認める症例があり、明らかな出血症状も認めない中、効果が明らかでない血小板輸血を漫然と継続することには疑問を感じる。移植後TMAは単一の要因で発症するものではないと思われるが、病態解析を少しずつでも行い、適切な治療法を確立して予後の改善を図りたいと考えている。

文 献

- Pettitt AR & Clark RE: Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 14: 495–504, 1994.
- George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogenic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. Transfusion 44: 294–304, 2004.
- 3) Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y: Prophylactic fresh frozen plasma infusion may prevent the development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. Bone Marrow Transplant 40: 251–259, 2007.
- 4) Ko S, Okano E, Kanehiro H, Matsumoto M, Ishizashi H, Uemura M, Fujimura Y, Tanaka K, Nakajima Y: Plasma ADAMTS13 activity may predict early adverse events in living donor liver transplantation: Observations in three cases. Liver Transplant 12: 859–869, 2006.