

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. 破碎赤血球の存在 (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. 末梢血中の破碎赤血球の増加 (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/uL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、破碎赤血球の増加によって行われる。従来は、TMA診断には破碎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で破碎赤血球が認められ、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 anti-thymocyte 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

- 1) Pettitt AR & Clark RE : Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **14** : 495-504, 1994.
- 2) George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB : Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic 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.