



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

序：TMA の分類と診断

松本雅則*

Preface: Classification and diagnosis of TMA

Masanori MATSUMOTO

要約：血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、溶血性貧血と血小板減少に中枢神経や腎臓などの臓器障害を認める疾患群である。TMA に含まれる疾患で最も症例数が多いのが、志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*: STEC) による溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) である。それ以外で、診断基準が明らかな血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は、ADAMTS13 活性 10% 未満で診断される。この2つの疾患以外は、鑑別が困難な場合が多いが、その中で近年疾患概念が明らかになったのが非典型 (atypical) HUS (aHUS) であり、補体系の異常によって発症する。また、自己免疫疾患、妊娠、造血幹細胞移植後などの明らかな基礎疾患や状態が存在すれば二次性 TMA と診断される。最近、それぞれの疾患に特異的な治療薬が開発されているので、病因による分類が重要な時代となっている。

Key words: TMA, classification, diagnosis

はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、1952年に米国の Symmers¹⁾ によって初めて報告されたと思われる。彼は、その報告の中で米国以外では血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) として知られているものであると記載している。TTP は血小板減少と溶血性貧血に加え、腎機能障害、発熱、精神神経症状の古典的5徴候で診断されていたが、これらの徴候が揃うのはこの病気の終末期であることを彼は危惧している。そのため、前記2徴候で早期に診断するため TMA という症候群を使用したと思われるが、その後 TMA は主として病理学的な診断名として使用されてきた。最新のハリソン内科学には、「TMA は終末小動脈や毛細血管の内皮細胞障害が特徴の病

理的病変である。血小板血栓とヒアリン血栓による完全もしくは部分閉塞が TMA の病理組織学的所見として必須である」と記載されている²⁾。現在でも disseminated intravascular coagulation (DIC) は TMA に含まれるとの間違った記載を散見するが、DIC はフィブリンを中心とした血栓によるものであるので全く違う病因である³⁾。ただし、TMA と DIC を臨床的には鑑別することが困難であることは、しばしば経験する。また、TMA が進展すると DIC になることは予測できるので、TMA と DIC がオーバーラップする症例は存在する⁴⁾。

本稿は、本号の特集「TMA の臨床」の序として、TMA の分類について簡便に記載し、詳細は特集内のそれぞれの論文に譲りたい。

1. TMA の分類

TMA は、細血管障害性溶血性貧血と血小板減少に、血小板血栓による臓器障害の3徴候で知られている。臓器障害は、軽症から重症まで様々な程度のものがあり、障害臓器も中枢神経、腎臓、心臓、腸

*責任者連絡先：

奈良県立医科大学輸血部

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

Tel: 0744-22-3051, Fax: 0744-29-0771

E-mail: mmatsumo@naramed-u.ac.jp

表1 病因による TMA の分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13 欠損 TMA	ADAMTS13 活性著減	ADAMTS13 遺伝子異常	先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)	ADAMTS13 遺伝子異常
		ADAMTS13 に対する自己抗体	後天性 TTP	ADAMTS13 活性著減, ADAMTS13 自己抗体あり
感染症合併 TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌 (STEC) (O157 大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査で STEC 感染を証明
		肺炎球菌 (ニューラミダーゼ分泌)	肺炎球菌 HUS	肺炎球菌感染の証明
補体関連 TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H 因子, I 因子, MCP, C3, B 因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3 低値, C4 正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗 H 因子抗体		抗 H 因子抗体の証明
凝固関連 TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ϵ (DGKE), THBD 遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
二次性 TMA	病因不明	自己免疫疾患	膠原病関連 TMA など	SLE, 強皮症などの膠原病が多い
		造血幹細胞移植	造血幹移植後 TMA	血小板輸血不応, 溶血の存在 (ハプトグロビン低値など)
		臓器移植 (腎臓移植, 肝臓移植など)	臓器移植後 TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在 (ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連 TMA	悪性リンパ腫, 胃がん, 膵がんなどに多い
		妊娠	妊娠関連 TMA, HELLP 症候群	HELLP 症候群は妊娠 30 週以降に発症し, 高血圧を合併することが多い.
その他の TMA	病因不明	その他	TTP 類縁疾患, 他	TTP の古典的 5 徴候の存在, など

TMA : thrombotic microangiopathy, TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS : hemolytic uremic syndrome, SLE : systemic lupus erythematosus, THBD : thrombomodulin, HELLP 症候群 : hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群.

(文献 7 より引用)

管など様々なものが含まれる.

TMA に含まれる代表的な疾患として, TTP と溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) が知られているが, この 2 疾患だけでも臨床的に区分することが困難な症例もあり, あえて区分せず TTP/HUS もしくは TMA と診断することもあった⁵⁾. ただし, 2000 年以降 TTP は ADAMTS13 欠損によるもの, 非典型 (atypical) HUS (aHUS) は補体関連の因子の異常によるものが明らかとなり, その病因によって分類することが推奨されている⁶⁾.

様々な TMA の分類が報告されているが, 厚生労働科研「血液凝固異常症に関する調査研究班」(班長 村田満先生) の TTP グループが TTP 診療ガイド

2017⁷⁾ で報告した分類を表 1 に示す. まず, ADAMTS13 活性が 10% 未満に著減する ADAMTS13 欠損 TMA が TTP であり, 明確な診断基準が存在する. 次に感染症に合併する TMA で有名であるのが, O157 大腸菌などの志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*: STEC) 感染による STEC-HUS である. それ以外にも症例数は少ないが肺炎球菌感染でも TMA を発症し, 肺炎球菌が産生するニューラミダーゼによるものと考えられている. また, 補体関連 TMA が aHUS と考えられているが, diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) や thrombomodulin 遺伝子異常による凝固関連 TMA も aHUS とする意見もある. それ以外にも, SLE などの自己免疫疾患や,

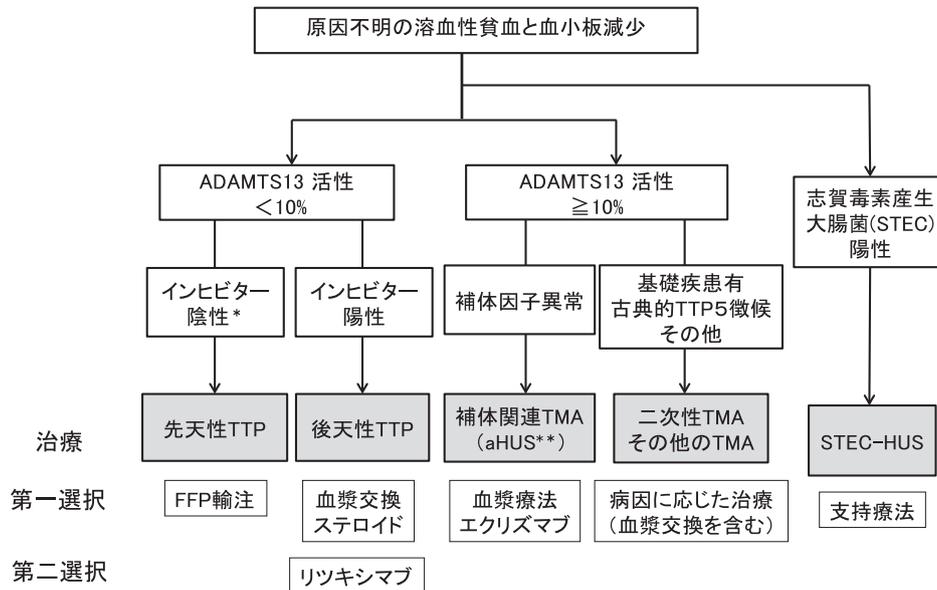


図1 TMAの診断と治療

*インヒビター陰性であっても、ADAMTS13結合抗体陽性の後天性TTPが存在する。 **非典型HUS：保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。

(文献7より引用)

造血幹細胞移植、妊娠などに伴って発症する二次性TMAがあるが、いずれも原因が明らかではなく、病因での分類ができない。なお、古典的5徴候を認め、血漿交換も有効であるが、ADAMTS13活性が著減しておらず、TTPと診断できない症例がある。歴史的にはTTPと考えられるが、現状ではTTPと診断できないことから、この分類ではTTP類縁疾患としている⁷⁾。

2. TMAの鑑別診断

TMAの診断についてTTP診療ガイド2017で示されている過程を概説する(図1)。原因不明の溶血性貧血と血小板減少を認めた場合にTMAを疑い、STECとADAMTS13を検査する。STECが陽性であればSTEC-HUSである。ただし、このアルゴリズムには記載されていないが、TMAの診断の前にDICを否定する必要がある。前述のようにTMAとDICの鑑別は困難な場合があり、ADAMTS13活性測定が2018年年4月から保険適応となったことから、診断に迷う場合はADAMTS13の検査を行うことで、比

較的早期にTTPを診断できるようになった。

ADAMTS13活性が10%未満であればTTPであり、ADAMTS13に対するインヒビターを検査する。この検査も2018年4月から保険適応になっている。インヒビターが陰性であれば先天性TTPが、陽性であれば後天性TTPが疑われる。後天性TTPの定義として「ADAMTS13に対する自己抗体によってADAMTS13活性が著減する」ことであるが、自己抗体にはADAMTS13活性を阻害するもの(インヒビター)と活性を阻害しない結合抗体が存在する。インヒビターの判定の際には、陰性であっても結合抗体の場合があること、低値のインヒビターは偽陽性である可能性があることに注意を要する。

TTPとSTEC-HUSの診断は上記のように比較的簡単であるが、それ以外のTMAの鑑別診断は現状では困難な場合が多い。このような疾患を全てaHUSと診断して大きな混乱となったが、現状ではaHUSは補体関連TMAであることが広く知られるようになった。STEC陰性でADAMTS13活性が10%以上の症例では、表1に記載したような基礎疾患や状態があれば、二次性TMAと診断する。注意すべきは、

腎臓移植後や妊娠関連 TMA に aHUS が含まれることがあるので、慎重に鑑別する必要がある。現状では aHUS に特異的な診断所見は無く、補体 C3, C4, 抗 H 因子抗体, 溶血アッセイなどが診断のために検査されているが、様々な所見によって臨床診断される。最終的に表 1 に記載したような補体因子の遺伝子解析によって、aHUS は確定診断されているが、臨床的に aHUS と診断された症例でも、遺伝子異常を認めない症例も少なからず存在する。

最後に

図 1 には TMA の治療法も記載されているが、以前の TMA 治療法は、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 輸注や FFP を用いた血漿交換などの血漿療法しか選択肢がなかったため、細かな TMA の分類が治療に直結しなかった。最近では、aHUS に対するエクリズマブや、リツキシマブが後天性 TTP に対して適応拡大となるなど、疾患特異的な治療法がすでに使用可能である。さらに先天性 TTP に対する遺伝子組換え ADAMTS13 製剤や後天性 TTP に対するカプラシマブなどの治験が進行中であり、病因による診断が治療に結びつく時代となっている。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし。

文献

- 1) Symmers WS: Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 2: 897–903, 1952.
- 2) Go RS, Leung N: Vascular Injury to the Kidney, in Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds): 20th Edition Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, Mc Graw Hill Education, 2018, 2164–2167.
- 3) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K: Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 38: 469–479, 1985.
- 4) 藤村吉博：TMA-総論. *血栓止血誌* 25: 675–681, 2014.
- 5) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 96: 1223–1229, 2000.
- 6) George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371: 1847–1848, 2014.
- 7) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, 小亀浩市, 宮川義隆, 上田恭典, 日笠聡, 森木隆典, 八木秀男, 宮田敏行, 村田満：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. *臨床血液* 58: 271–281, 2017.