



【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。

妊娠関連 TMA (HELLP 症候群を含む)

池ノ上学*, 田中 守

Pregnancy-associated thrombotic microangiopathy

Satoru IKENOUE, Mamoru TANAKA

要約：血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、微小血管症性溶血性貧血、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器症状を 3 主徴とする病態である。妊娠に関連した TMA としては、ADAMTS13 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、補体制御異常による非典型的溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)、HELLP 症候群を含む二次性 TMA が挙げられる。妊娠関連 TMA では、急性期の適切な診断と治療が予後に直結するため、溶血性貧血に伴い急激な血小板減少や臓器障害を認めた場合、早期から TMA を鑑別に挙げる必要がある。また、HELLP 症候群が疑われた症例においても、非典型的に臓器症状が重症化・遷延した場合には、aHUS や TTP の可能性を考慮することが肝要である。

Key words: TTP, ADAMTS13, aHUS, Eculizumab, HELLP syndrome

1. はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は i) 微小血管症性溶血性貧血 (Hb < 10 g/dL かつ血清 LDH の上昇, 血清ハプトグロビンの著減, 破碎赤血球の存在), ii) 消費性血小板減少 (< 15 万/ μ L), iii) 微小血管内血小板血栓による臓器症状 (神経症状, 腎機能障害, 消化器症状, 心血管症状, 肺症状, 視覚症状) を 3 主徴とする病態である。さらに TMA は滋賀毒素による溶血性尿毒症症候群 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC-HUS), ADAMTS13 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP), 補体制御異常による非典型的溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS), 二次性 TMA に分類される (図 1)。HELLP 症候群は妊娠により引き起こされる二次性 TMA である。本稿では、

妊娠関連 TMA (TTP, aHUS, HELLP 症候群) について述べる。

2. 妊娠関連 TMA

1) TTP

TTP の発症は 100 万人に 3.7 人と稀な疾患である。しかし、妊娠中は 25,000 人に 1 例の頻度とやや頻度が上昇し、患者の 5% 程度は妊娠中に初めて発見される¹⁾。妊娠前に TTP と診断されておらず無治療の場合には、妊娠 20 週以降に流産や胎児死亡となる可能性が高く、母体死亡例の報告もある²⁾。

発熱, 溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害, 動揺性意識障害が TTP の古典的 5 徴である。von Willebrand factor (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 の活性が低下することにより発症し、血液検査所見にて ADAMTS13 活性の低下 (基準: 10% 未満) を認めることで診断される。さらに ADAMTS13 遺伝子異常によって活性が 10% 未満に低下する先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) と、ADAMTS13 に対する自己抗体が作られ ADAMTS13 活性が低下する後天性 TTP に分類される。自己抗体産生の原因と

*責任者連絡先:

慶應義塾大学医学部産婦人科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
Tel: 03-3353-1211
E-mail: sikenoue.a3@keio.jp

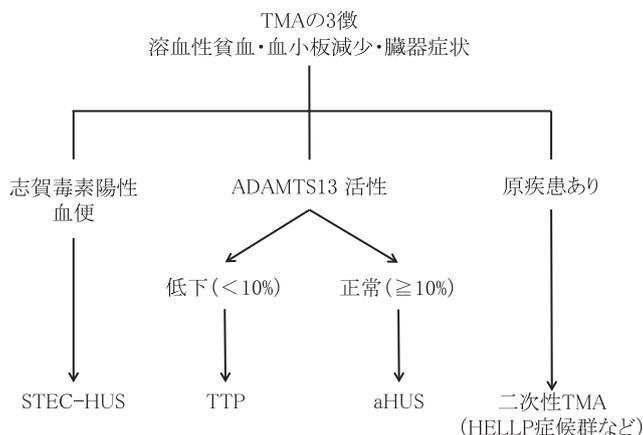


図1 妊娠関連 TMA の鑑別

STEC: Shiga toxin-producing Escherichia coli. 参考文献8より引用改変.

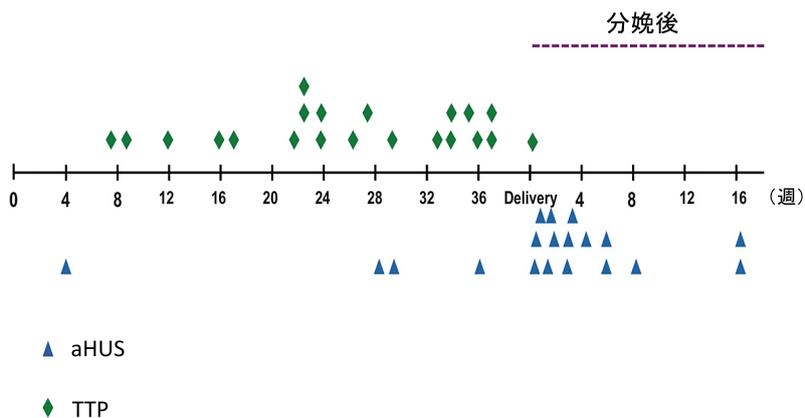


図2 TTP と aHUS の発症時期の比較

参考文献4より引用改変.

して妊娠, 薬物, 悪性腫瘍, 膠原病などが挙げられる。また, 感冒などに伴う血小板減少の既往があるものの, 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) と誤って診断されている例もあり, 注意が必要である。

VWF は血液中に存在する止血因子で, 主として血管内皮細胞から分泌され, 分子量が大きいほど血小板との反応が強く活性が高い。血管内皮細胞から分泌直後は, 超高分子量 VWF 重合体と呼ばれるが, ADAMTS13 によって止血に必要な適度な分子量の VWF に制御されている。ADAMTS13 活性が著減すると超高分子量 VWF 重合体が切断されず, 全身の微小血管に血小板血栓を形成して, TTP を発症す

る³⁾。妊娠中はフィブリノゲンや VWF が増加し, 線容系の活性が低下するため, 非妊時と比較し TTP を発症しやすい状態にあると考えられる。図2に, TTP の発症時期を示した Fakhouri らの報告を示す⁴⁾。TTP は広く妊娠初期から後期に認められるが特に妊娠 20 週以降の発症が多い。

治療としては, 先天性 TTP では新鮮凍結血漿の輸注を行う。妊娠前に先天性 TTP と診断されている症例においては, 計画的に新鮮凍結血漿を予防投与することで安全に分娩することが可能となる。後天性 TTP の治療では血漿交換が必須である。血漿交換の目的は, i) ADAMTS13 の補充, ii) ADAMTS13 に対する自己抗体の除去, iii) 超高分子量 VWF 重合体の

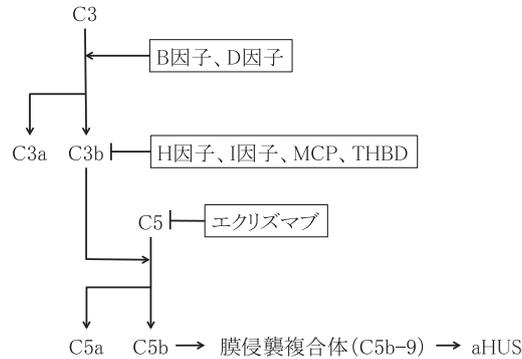


図3 補体第二経路と補体抑制因子

除去, iv) 正常なサイズのVWFの補充である。

妊娠中のTTP症例166例における検討で, 母体死亡率は1980年以前では50%以上もあったが, 1980年~1995年は17%, 1995年以降は10%未満と改善してきている。血漿交換が治療法として導入されたことにより, 死亡率が減少してきていると考えられる⁵⁾。現在, ADAMTS13活性の測定は保険適用となっており, 妊娠中に原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合には, ADAMTS13活性の測定を行い, TTPを鑑別することが重要である。また, ADAMTS13活性の測定は, TTPの診断だけでなく, 血漿交換の治療効果判定にも有用である。

2) aHUS

aHUSは発症すると約半数の患者が腎不全に至る, 予後不良な疾患である⁶⁾。aHUSと他の妊娠関連TMAとの鑑別は, 除外診断によって行われる。つまり, STEC-HUS, TTP, 二次性TMAいずれにも該当しないTMAがaHUSと定義される。aHUSはTTPと異なり診断マーカーが無いため, 診断が困難であるが, 診断・治療が遅れることで腎障害を残す可能性がある。妊娠中・分娩後におけるaHUS発症時期を図2に示す。主に分娩後に発症し, 緊急透析を必要とするような急激な腎機能悪化を伴うのが特徴である。

aHUSは補体関連遺伝子の異常が原因となり, 補体第二経路の異常活性化により発症する。補体の活性化には3つの経路が知られているが, 補体第二経路は常に活性化しており, 活性化を制御する因子が複数知られている(図3)。aHUSの発症には, H因

子 (complement factor H: CFH), I因子 (complement factor I: CFI), CD46 (membrane cofactor protein: MCP), thrombomodulin (THBD)などの抑制因子の機能が喪失する場合と, C3やB因子 (complement factor B: CFB)など活性化因子が機能を獲得する場合がある。さらに, H因子に対する抗体が産生されることでもaHUSを発症する(図3)^{3,7)}。aHUSは既知の原因遺伝子 (CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD, DGKE) 変異や抗H因子抗体を検出することで確定診断される。妊娠に関連したaHUSの原因として主たるものはCFHとCFIであり, それぞれ20%, 15%の症例に認められると報告されている⁶⁾。

本邦におけるaHUSの診断基準(2015年)では, 次の3つの基準が示されている⁸⁾。つまりi) CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD, DGKEの7遺伝子異常例, ii) 抗H因子抗体陽性例, iii) TMAのうち, STEC-HUS, TTP, 二次性TMAが否定的であるが, 上記i), ii)が認められない臨床的aHUS, である。aHUSは補体異常が原因であるものの, それを証明する方法としては遺伝子解析以外に有用な方法がないため, 臨床的には除外診断とならざるを得ない。また, aHUS関連遺伝子や抗H因子抗体を検査したとしても異常が明らかにならないaHUS症例も30~40%存在することにも留意が必要である^{3,7,8)}。

aHUSに対する治療は血漿交換の他, エクリズマブの投与や腎移植が挙げられる。血漿交換では, 異常な補体関連蛋白や抗H因子抗体を除去し, 正常補体関連蛋白を補充することを目的としている。血漿交換は発症後速やかに開始し, 連日施行の上で徐々

表1 HELLP 症候群における Sibai の診断基準 (Tennessee classification system)

溶血 (H)	LDH > 600 IU/L または総ビリルビン > 1.2 g/dL
肝機能障害 (EL)	AST > 70 IU/L もしくは施設基準の2倍をこえる
血小板減少 (LP)	血小板数 < 10 万/mm ³

表2 HELLP 症候群における Martin の診断基準 (Mississippi triple-class HELLP system)

	溶血 (H)	肝機能障害 (EL)	血小板減少 (LP)
Class I	LDH ≥ 600 IU/L	AST or ALT ≥ 70 IU/L	血小板数 ≤ 5 万/mm ³
Class II	LDH ≥ 600 IU/L	AST or ALT ≥ 70 IU/L	血小板数 ≤ 10 万/mm ³
Class III	LDH ≥ 600 IU/L	AST or ALT ≥ 40 IU/L	血小板数 ≤ 15 万/mm ³

に減量していくことが推奨されている⁸⁾。エクリズマブは補体 C5 に結合して C5 から C5a と C5b への分解を抑制し、C5a と膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) の産生を抑制する、ヒト型遺伝子組み換えモノクローナル抗体製剤である (図 3)。aHUS において、血漿交換療法開始後も腎機能障害が遷延する症例に対して投与を行うことで、予後の改善が見込まれる。分娩後に溶血性貧血と血小板減少を伴う急激な腎機能障害を認めた場合、早期から aHUS を鑑別疾患に挙げることが肝要である。

3) 二次性 TMA と HELLP 症候群

二次性 TMA は自己免疫性疾患や悪性腫瘍、感染症 (肺炎球菌, インフルエンザウイルスなど)、薬剤性 (抗血小板薬, 免疫抑制剤) など様々な原疾患に引き続いて発症する TMA である。妊娠に関連する二次性 TMA として、HELLP 症候群が挙げられる。HELLP 症候群は、溶血 (Hemolysis) による末梢血液像の異常やビリルビン・LDH の上昇、肝機能障害による肝逸脱酵素の上昇 (Elevated Liver enzymes) と、血小板の減少 (Low Platelet) を特徴とする症候群でこれらの頭文字から疾患名がつけられている。HELLP 症候群は周産期死亡率が高く、DIC、胎盤早期剥離、肝破裂などにより母体死亡のリスクも高くなる。HELLP 症候群の診断には Sibai らの診断基準 (Tennessee system classification) (表 1) や Martin らの診断基準 (Mississippi classification) (表 2) が用いられる。Martin らは、母体の重篤な合併症 (母体死亡、痙攣、肺水腫、急性腎不全、急性肝不全、肺出血、

DIC、脳卒中など) を、Mississippi classification の class 1 では 44% に、class 2 では 13% に、class 3 では 23% に認めたと報告している⁹⁾。HELLP 症候群は一般的には妊娠の終了により速やかに症状は改善するが、分娩後に重症化、遷延する例もある。

HELLP 症候群と関連の深い疾患に妊娠高血圧症候群がある。HELLP 症候群の約 80% で高血圧を認めるように、妊娠高血圧症候群では HELLP 症候群の発症を念頭に入れた管理が必要となる。血液検査項目としては、TMA を念頭において Hb、血小板数、AST、ALT、LDH、クレアチニン、尿酸値、アンチトロンビン活性値などのフォローアップが必要である。妊娠高血圧症候群は近年、英語名が pregnancy induced hypertension (PIH) から hypertensive disorders of pregnancy (HDP) に変更された。妊娠高血圧症候群は妊娠時に高血圧 (収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg) を認めるものと定義される。分類の詳細については省略するが、i) 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia) : 妊娠 20 週以降分娩後 12 週までに高血圧を発症し、かつタンパク尿を伴うもの、またはタンパク尿を認めなくても、肝機能異常、腎機能異常、神経障害、血液凝固異常を有するもの、ii) 妊娠高血圧 (gestational hypertension) : 妊娠 20 週以降分娩後 12 週までに高血圧を発症し、かつ preeclampsia の定義に当てはまらないもの、iii) 高血圧合併妊娠 (chronic hypertension) : 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在するもの、iv) 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia) : 高血

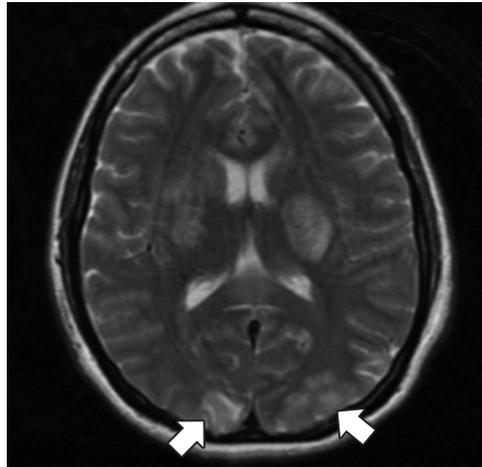


図4 Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の頭部 MRI T2 強調像。両側後頭葉に高信号領域を認める。

表3 妊娠関連 TMA の臨床所見の比較

	TTP	aHUS	HELLP 症候群
好発時期	20 週以降	分娩後	30 週以降
溶血	+++	++~+++	+~+++
破碎赤血球	+++	++~+++	+~++
LDH 上昇	+++	++~+++	++~+++
血小板減少	+++	++~+++	++~+++
腎機能障害	0~++	++~+++	0~++
肝機能異常	0~+	0~+	++~+++
中枢神経障害	++	+/-	+
高血圧	+/-	++	+++
ADAMTS13 活性	低下	正常	正常
治療	血漿交換	血漿交換 エクリズマブ	妊娠の終了 支持療法

圧合併妊娠の妊娠中の増悪，あるいは高血圧合併妊娠に preeclampsia の要素が加わったもの，に分類される。HDP の中でも特に妊娠高血圧腎症や加重型妊娠高血圧腎症は，HELLP 症候群への進展に注意が必要である。

妊娠高血圧症候群の発生頻度は全妊娠の 6~10% とされる。HELLP 症候群のリスク因子である妊娠高血圧腎症では，可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) (図4)，子癇発作，高血圧に伴う脳出血および脳血管攣縮など

により中枢神経障害を生じることがあり，動揺性精神神経障害が特徴的な TTP との鑑別を要する。PRES は頭痛，けいれん，意識障害，視覚異常などの神経症状と，画像上，後頭葉白質を中心とした病変を特徴とする症候群であり，脳実質の浮腫性の変化をきたす可逆性の疾患である。急激な血圧の上昇により脳血流の自動調節能の極限を超えると高環流状態となり血管は拡張し，血液脳関門の破綻をきたし，血漿成分の血管外漏出や小出血による血管性浮腫が起こるとされる。

4) 妊娠関連 TMA の臨床所見の比較

TTP, aHUS, HELLP 症候群の臨床所見の比較を表 3 に示す^{10,11)}。好発時期については, TTP は主に妊娠中の発症が多いが, aHUS の 79% は分娩後に発症する⁴⁾。HELLP 症候群は, 妊娠後期～産褥期の発症が多い。HELLP 症候群では貧血は比較的軽症であり, 輸血が必要となる症例は 30% 程度であるとの報告があるのに対し, aHUS や TTP では輸血を要する頻度が高い^{12,13)}。また, 血小板減少は, TTP に比して aHUS や HELLP 症候群では軽症の傾向がある。TTP では 1~2 万/ μ L 程度の高度の血小板減少を認めるのに対して, HELLP 症候群では入院時に 5 万/ μ L 以下の血小板減少を認めた症例は 15% のみであったとの報告がある¹⁴⁾。臓器障害としては, TTP では動揺性中枢神経障害が, aHUS では血液透析を要する高度の腎機能障害が, HELLP 症候群では肝機能障害が特徴的である。治療としては TTP や aHUS では FFP 輸注や血漿交換を要するのに対して, HELLP 症候群は妊娠の終了に伴い自然軽快することが多い。

3. おわりに

妊娠関連 TMA では, 急性期の適切な診断と治療が予後に直結する。一方で, 日常臨床において HELLP 症候群は比較的経験するものの, TTP や aHUS は頻度が低く, 未だ産科臨床における認知度はあまり高くない。妊娠中や分娩後に, 溶血性貧血に伴い急激な血小板減少や臓器障害を認めた場合, 早期から aHUS や TTP も鑑別に挙げる必要がある。また, HELLP 症候群が疑われた症例においても, 非典型的に臓器症状が重症化・遷延した場合には, 他の TMA の可能性を考慮することが肝要である。

著者全員の利益相反 (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

- Gerth J, Schleussner E, Kentouche K, Busch M, Seifert M, Wolf G: Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* **101**: 248–251, 2009.
- Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Wada H, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: A series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* **144**: 742–754, 2009.
- 松本雅則: 【妊娠高血圧症候群—PIH から HDP へ】 TMA (血栓性微小血管症) と HELLP 症候群. *産科と婦人科* **86**: 231–236, 2019.
- Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V: Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* **21**: 859–867, 2010.
- Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL: Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* **199**: 98–104, 2008.
- Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 1676–1687, 2009.
- 松本雅則: TMA (血栓性微小血管症) と HELLP 症候群. *産科と婦人科* **89**: 231–236, 2019.
- 香美祥二, 岡田浩一, 南学正臣, 要伸也, 丸山彰一, 安田隆, 加藤秀樹, 吉田瑤子, 服部元史, 芦田明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 伊藤秀一, 藤丸季可, 藤村吉博, 宮川義隆, 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会: 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. *日本腎臓学会誌* **58**: 62–75, 2016.
- Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, Sunesara I, Canizaro A, Blake PG, Lamarca B, Owens MY: Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: Importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med* **26**: 1201–1206, 2013.
- Scully M1, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ: British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **158**: 323–335, 2012.
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* **121**: 38–47, 2013.
- Pourrat O, Coudroy R, Pierre F: Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **189**: 68–72, 2015.
- Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **142**: 159–167, 1982.
- Martin JN Jr, Stedman CM: Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* **18**: 181–198, 1991.