

特集 : TTP/HUS/aHUS

# 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy) における血漿交換の意義

Therapeutic strategy and thrombotic microangiopathy

坂井 宣彦\*<sup>1</sup> 和田 隆志\*<sup>2</sup>

Norihiko SAKAI and Takashi WADA

## はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) は、従来、臨床症状により、すなわち Moschcowitz の 5 徴候 (①発熱、②血小板減少、③微小血管性溶血性貧血、④腎機能障害、⑤精神神経症状) により血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) が、Gasser の 3 徴候 (①血小板減少、②微小血管性溶血性貧血、③腎不全) により溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) が診断されてきた。その重要性は今も変わらないが、近年 TMA の病態解明が進歩したことにより、病因別に TMA が分類されるようになってきた。さらに、その病因に基づいた TMA の治療戦略が確立されてきている。本稿では、TMA の治療戦略における血漿交換の意義を中心に概説する。

## TMA の分類

TMA は、血小板減少、微小血管性溶血性貧血および臓器障害を呈する臨床病理学的な症候群であり、病理学的に微小血管内血栓を特徴とする。さらに発熱や神経症状を合併することもあるが、少なくとも血小板減少と破碎赤血球の出現を伴った溶血性貧血の 2 症状があれば TMA を鑑別に入れるべきである<sup>1,2)</sup>。TMA をきたす疾患としては、従来、臨床症状によって、神経症状を主体として成人でみられる TTP、腎不全を主体として小児でみられる HUS とに大別されてきた。しかし近年 TMA の病態解明が進み、a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の活性低下による TTP、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *Escherichia coli* : EHEC) 感染後の志賀毒素による HUS (EHEC-HUS)、および補体制御因子異常などが原因として明らかになってきた非典型 HUS (atypical

表 1 Thrombotic microangiopathy (TMA) の分類

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
・先天性 TTP : ADAMTS13 遺伝子異常 (Upshaw-Schulman 症候群)
・後天性 TTP : ADAMTS13 インヒビター
Hemolytic uremic syndrome (HUS)
・EHEC-HUS : 志賀毒素産生性大腸菌
・非典型 HUS : 補体制御因子異常, コバラミン代謝異常, 肺炎球菌など
EHEC : enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>
ADAMTS13 : a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13
薬剤, 膠原病, 妊娠, 移植, 悪性腫瘍なども TMA の原因となりうる。

(文献 3, 4 を引用, 改変)

\*1 金沢大学附属病院血液浄化療法部

\*2 同 大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学

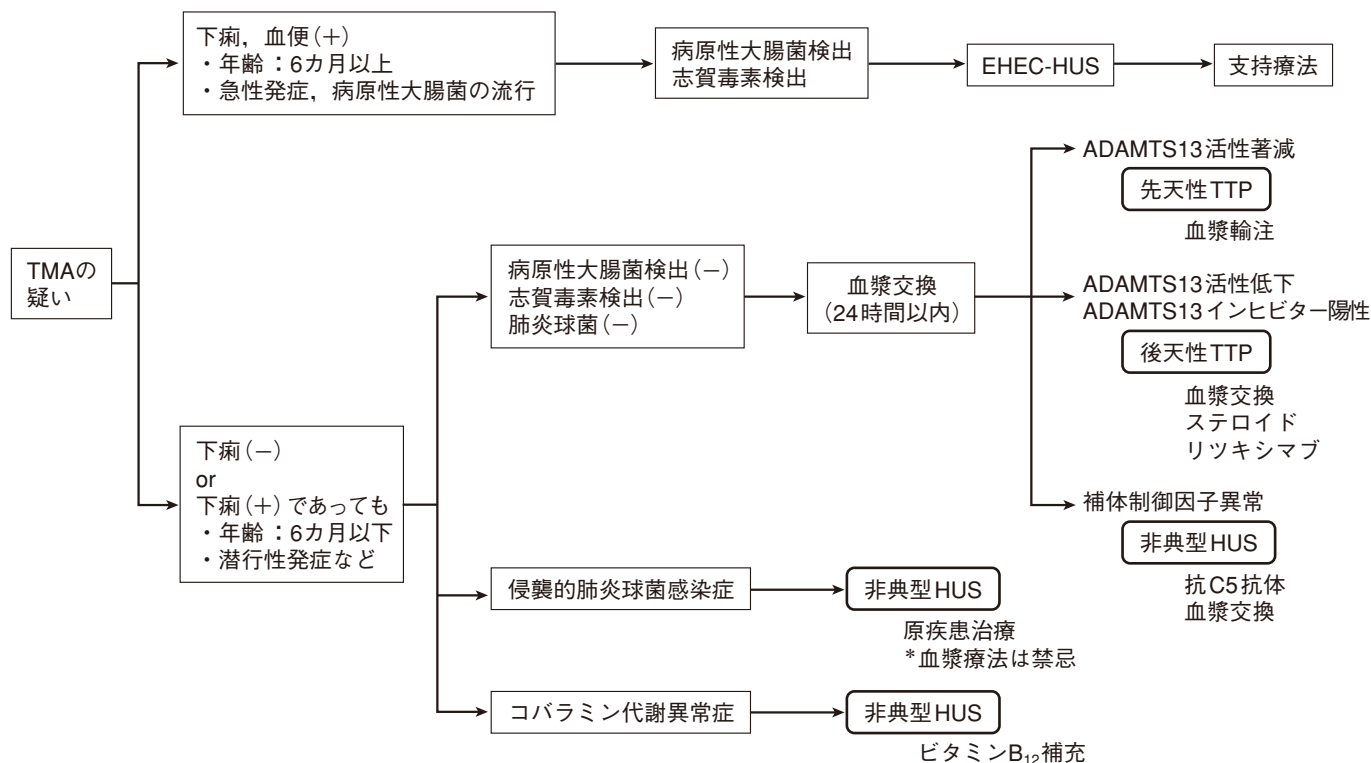


図 Thrombotic microangiopathy (TMA) の診断・治療フローチャート(文献2より引用, 改変)

HUS: aHUS)などに分類されるようになってきた(表1)<sup>3,4)</sup>。

ADAMTS13は、血管内皮細胞由来の unusually large von Willebrand factor multimers(ULVWFM)の分解酵素である。ULVWFMは血小板の活性化や凝集を誘導することで血栓形成を促進する。TTPにおけるADAMTS13活性の低下は、酵素自体の異常あるいは血中のIgGクラスのインヒビターに起因することが報告されている<sup>3,5~8)</sup>。これに基づいて、ADAMTS13の遺伝子異常による先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群)と、インヒビターである抗ADAMTS13抗体による後天性TTPとに分類される(表1)。一方EHEC-HUSは、志賀毒素の結合による直接の血管内皮細胞障害や炎症性サイトカイン産生などを介して急性腎障害発症に関与することが知られているが、基本的にADAMTS13活性は著明な低下を示さないのが特徴である<sup>9)</sup>。さらに近年、溶血性貧血、血小板減少および急性腎障害の3主徴を呈しながら、EHEC-HUSやADAMTS13活性著減を認めないaHUSの原因として、その50%以上が補体制御因子異常であることが明らかになってきている<sup>10,11)</sup>。その他、コバラミン代謝異常や肺炎球菌感染などもaHUSの病因となる<sup>10)</sup>。

## TMA の治療方針

上記のごとく、TMAの原因・病態は多岐にわたるため、治療方針の決定にあたりその正確な診断は重要である。一方で、TMAは無治療ではきわめて予後不良であり、TTPにおいては進行性腎不全、精神神経障害、虚血性心疾患へ進展し、死亡率は約90%と報告されている<sup>12)</sup>。しかも早期死亡率は高く、英国TTPレジストリーからの報告では、死亡例の約半数は受診後24時間以内であるとされている<sup>13)</sup>。そのため早期の適切な対応が不可欠であり、少なくとも血小板減少症と溶血性貧血の2症状があればTMAの可能性を考え、診断を進めると同時にempiricalな治療を開始する必要がある。診断・治療のフローチャートを図に示す<sup>2)</sup>。

### 1. TTP

TTPに対する治療として、2012年に英国よりガイドラインが出されている<sup>14)</sup>。本稿では、TTPを原因別に分けて治療方針を概説する。

#### 1) 先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群)

##### A. 血漿輸注

先天性TTPではADAMTS13が遺伝的に欠損していることから、理論的には血漿由来あるいは遺伝子組み換えADAMTS13製剤が適応と考えられるが、現在臨床応用さ

表 2 Thrombotic microangiopathy (TMA) に対する血漿交換療法

対象疾患：	後天性特発性 TTP*、非典型 HUS(補体制御因子異常**)
開始時期：	上記対象疾患を疑ったら、24 時間以内
血漿分離法：	遠心分離法(膜分離法でもよい)
置換液：	新鮮凍結血漿
抗凝固薬：	メシル酸ナファモスタット
血漿処理量：	1~1.5 循環血漿量(可能なら開始早期は 1.5 循環血漿量)
施行期間：	血小板正常化後 2 日まで施行し、以降 tapering

\*後天性続発性 TTP のなかでも、ADAMTS13 インヒビターを伴うものは適応となる。

\*\*膜結合型因子(membrane cofactor protein など)は適応とならない。

(文献 15 を引用、改変)

れていない。そのため現在は、ADAMTS13 の補充を主たる目的とした新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma : FFP)輸注が基本的治療となっている。ADAMTS13 の半減期は 2~3 日であるが、通常 10~20 日毎の投与で正常血小板数と正常ヘモグロビン濃度を維持可能である(図)。

## 2) 後天性特発性 TTP

### A. 血漿交換とその意義

1991 年、Canadian Apheresis Study Group により施行された、後天性 TTP に対する FFP 輸注と血漿交換の無作為前向き比較検討試験において、血漿交換の優位性が報告された<sup>12)</sup>。以来、FFP を補充液とした血漿交換が後天性 TTP に対する治療の第一選択となっている。血漿交換の効果発現機序としては、①ADAMTS13 インヒビターの除去と ADAMTS13 補充、②血中 ULVWF の除去と正常サイズの VWF 補充、および③炎症性サイトカインの除去、などが考えられている。後天性 TTP への血漿交換療法の導入により、かつて 90% 以上であった死亡率は 10~20% と低下している<sup>12)</sup>。

### B. 血漿交換の実際(表 2)<sup>15)</sup>

血漿分離法：血漿分離法には、欧米で一般的な遠心分離法と本邦において主流である膜分離法がある。遠心分離法は血球に対する圧がかかりにくい方法であるため、溶血や血小板血栓が問題になる TTP の病態に対して望ましいと考えられる。英国のガイドライン<sup>14)</sup>でも遠心法が推奨されているが、膜分離法で施行しても、多くの場合は臨床的に問題ないと思われる。

置換液：ADAMTS13 の補充のために FFP を用いる。ULVWF を多く含む cryoprecipitate を除いた cryosupernatant 製剤が海外において使用されたこともあるが、治療効果に大きな差は認めなかった<sup>16)</sup>。

抗凝固薬：一般的に体外循環時の抗凝固薬として、ヘパ

リン、低分子ヘパリンおよびメシル酸ナファモスタットが使用されている。ただし、TTP においては血小板減少による出血傾向を呈することも多く、またメシル酸ナファモスタットの半減期は約 8 分と短いため、局所での抗凝固作用が期待できる。以上より、血漿交換時の抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを通常使用する。メシル酸ナファモスタットの使用量は、返血側回路の activated clotting time (ACT) が 200 秒前後になるように調節する(0.5 mg/kg/時程度で開始する)<sup>3)</sup>。

バスキュラーアクセス：バスキュラーアクセスにおいては、100 mL/時程度の血流量を確保する必要がある。発達した皮静脈がある際は、そこを脱血用血管として使用する。ただし、安定した血流を確保することが重要であり、そのため中心静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入、留置することが多い。なお、中心静脈穿刺する際には血管損傷を回避するために、穿刺前、あるいは穿刺中も超音波で血管走行を確認することが望ましい。

血漿処理量：最適血漿処理量については、いまだ結論は出ていない。前述の Canadian Apheresis Study Group による検討では、血漿交換開始後 3 日間は 1 回に 1.5 循環血漿量の置換を行い、その後 1.0 循環血漿量置換を継続する方法をとっている<sup>12)</sup>。この結果を基に、英国のガイドラインでは 1.5 循環血漿量置換で開始することを推奨している<sup>14)</sup>。血漿交換を行う目的の一つに、ADAMTS13 インヒビターの除去があるが、ADAMTS13 インヒビターの主たるクラスは IgG であり、血管内に 40~50% 程度のインヒビターが分布していると考えられる<sup>17)</sup>。そのため、本邦においても 1 回に 1~1.5 循環血漿量の置換を行うことが一般的である。

開始時期：前述したように、無治療 TTP の早期死亡率はきわめて高い。そのため、少なくとも後天性特発性と考えられる TTP においては、微小血管性溶血性貧血と進行性血

小板減少、および臓器障害を認めたら原則として血漿交換の適応となり、図、表2に示したように24時間以内に開始する。その後、ADAMTS13活性やADAMTS13インヒビターの結果を踏まえて確定診断し、以降の治療方針を決定する。

施行期間：最適期間についても結論は出ていないが、前述のCanadian Apheresis Study Groupによる検討では、発症初期の9日間で7回施行し、以降5日間/週施行を継続している<sup>12)</sup>。英国のガイドラインにおいても、血小板正常化後少なくとも2日間継続することが推奨されているが、その後のtaperingの方法などには具体的に言及していない。本邦においては健康保険の制約上、血漿交換施行回数は週3回、3カ月間と定められている。高額な治療でもあり、効果、コスト面も含めた最適施行スケジュールの確立が求められる。

合併症：血漿交換の合併症の多くは、置換液として用いる大量のFFP投与に起因する。FFPには抗凝固薬としてクエン酸ナトリウムが含有されており、その大量投与による代謝性アルカローシス、イオン化Ca低下およびNa過剰投与があげられる。なお、腎不全合併例には、血漿交換回路の下流に血液透析回路を直列に接続することで、バイタルサインを十分にモニタリングしながらではあるが、電解質是正や除水を同時に行うことができる。

### C. 血漿交換との併用療法

ステロイド：ADAMTS13インヒビター関連の後天性特発性TTPの治療を考えるうえで、インヒビター産生抑制を目的としたステロイド療法は理論的には理に適っていると考えられる。しかしながら、血漿交換単独療法と比較して、血漿交換とステロイドの併用療法が有効であることを示した無作為前向き比較検討試験はこれまでに存在しない。BalduiniらItalian TTP Study Groupは、後天性特発性TTPに対するメチルプレドニゾロン療法の血漿交換との併用効果を検討し、高用量メチルプレドニゾロン(10 mg/kg/日、3日間)群は標準用量メチルプレドニゾロン(1 mg/kg/日、3日間)に比し、完全寛解に到達しえなかった割合が低いことを明らかにした<sup>18)</sup>。英国のガイドラインにおいても、3日間連続の1 g/日メチルプレドニゾロンパルス療法ないし1 mg/kg/日の経口プレドニゾロン療法を考慮すべきとされているが、本邦においても同様と考える。

リツキシマブ：近年、血漿交換に反応しない難治性後天性TTPに対する抗CD20モノクローナル抗体、リツキシマブ療法の有効性が報告されている。このような難治例の場合、投与された血漿中のADAMTS13がさらにインヒビ

ター産生を刺激して、血漿交換後もインヒビターの抗体価が低下しないことが推測される。リツキシマブはCD20を介してB細胞を特異的に認識し、その活性調節を介して直接抗体産生を抑制することがTTPに対する機序として考えられる。またTTP初発例に関しても、Scullyらは、非ランダム化前向き多施設共同研究で、後天性TTPに対するリツキシマブ投与が必要血漿交換回数の低下、入院期間の短縮および再発率の低下をもたらしたことを報告した<sup>19)</sup>。英国のガイドラインでは、致死率の高い神経・心合併症を有する症例では血漿交換、ステロイドと並んでリツキシマブの投与を考慮すべきであるとされている。本邦では、現在TTPに対するリツキシマブ投与は保険適用外であるが、医師主導治験が進行中であり、その結果が待たれる。

抗血小板薬：血小板凝集対策として抗血小板療法も行われる場合がある。アスピリンやジピリダモールは単独ではTTPに対して無効であり、出血のリスクを増大させることが報告されている<sup>20)</sup>。一方、血漿交換とコルチコステロイドとの併用療法において、抗血小板薬追加投与の効果をみた無作為比較検討試験では、アスピリンやジピリダモール投与は統計学的有意差を認めないものの、TTPにおける早期死亡率を低下させる傾向がある<sup>21)</sup>。また本邦からは、シロスタゾールの有用性も報告されている<sup>22)</sup>。しかしながら、後述するように、チクロピジンは新たなTTPの原因となることも知られており、抗血小板薬投与に際してはその種類や適応を十分考慮する必要がある。

### 3) 後天性続発性TTP

続発性の原因としては、薬剤、膠原病、妊娠、悪性腫瘍や臓器移植が知られている。TTPの原因薬剤としては、抗癌薬(マイトマイシンC)、免疫抑制薬(カルシニューリンインヒビター)、抗血小板薬(チクロピジン、クロピドグレル)などが知られている。多くは、血管内皮細胞障害やサイトカインを介した機序が示唆されているが、チクロピジンやクロピドグレルによるTTPにおいてはADAMTS13インヒビターの関与が報告されており、血漿交換によるインヒビター除去が有効とされている<sup>23)</sup>。膠原病関連TTPでは、特にSLEやRAにおいてADAMTS13インヒビターを伴ったADAMTS13活性低下を認めており、血漿交換の有用性が期待される<sup>24)</sup>。移植関連TTPにおいては、カルシニューリンインヒビターによる直接の血管内皮細胞障害やgraft-versus-host disease(GVHD)など多くの因子が関与することが知られている。一方で、ADAMTS13活性の著減例やADAMTS13インヒビター陽性例はほとんど認められず、血漿交換の効果は期待できない<sup>25)</sup>。

## 2. HUS

HUS に対する治療として、2013 年に本邦より診断治療ガイドラインが出されている<sup>26)</sup>。本稿では、HUS を EHEC-HUS と aHUS に分けて治療方針を概説する。

### 1) EHEC-HUS

現時点では、EHEC-HUS に対する特異的治療は確立されておらず、支持療法による全身管理が主体となる。

#### A. 支持療法

**体液管理:**近年、EHEC-HUS 発症前の EHEC 感染症患者に対して等張性輸液製剤の投与が経過中の乏・無尿を予防することが明らかになってきている。18 歳未満の EHEC-HUS 患者 50 例を対象とした前向きコホート研究において、下痢発症後 4 日以内に輸液療法を施行した群では未施行群に比し、乏・無尿へ進展する割合が低いことが報告された(各々 52%, 84%)<sup>27)</sup>。同研究における多変量解析でも、下痢発症後 4 日以内の輸液量が最も強く影響していた。さらに輸液量と Na 投与量は共変動していたことから、下痢発症後早期の輸液の種類としては、等張性輸液が好ましいと考えられる。一方で、EHEC-HUS 発症後の乏・無尿期の等張性輸液製剤投与は心不全、肺水腫、高血圧をきたす可能性がある。そのため、体重、血圧、呼吸状態などに加えて、心胸郭比や超音波での下大静脈・大動脈直径比、中心静脈圧などを測定し、血管内容量を評価する。これらを総合的に判断して体液管理を行う必要がある。

**輸血:**EHEC-HUS では溶血性貧血と血小板減少を認めるが、原則的には濃厚赤血球輸血のみとする。ただし、急性期には過剰に輸血された赤血球の多くは溶血をきたし、高カリウム血症や胆石、心不全や肺水腫の原因となるため、末梢血ヘモグロビン値を正常化する必要はないとされている。そのため本邦のガイドラインでは、ヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以下の貧血時に濃厚赤血球を投与することが推奨されている。また、目標ヘモグロビン値は 8.0~10.0 g/dL であり、正常化する必要はない。なお、EHEC-HUS 患児 10 例を対象としたランダム化比較試験において、EHEC-HUS 発症早期からのエリスロポエチン投与が、非投与群に比して赤血球輸血を減らしたという報告もあり、今後検討すべきである<sup>28)</sup>。血小板輸血に関しては、血小板凝集や血栓形成を亢進させる可能性があるため、原則として勧められない。

**血圧管理:**EHEC-HUS に高頻度に合併する高血圧は、急性心不全や可逆性後頭葉白質脳症の原因となりうるため、速やかな血圧の適正化が重要である。高血圧の出現機序としては、容量負荷によることが多く、体液管理の項で示し

たように血管内容量の評価が不可欠である。そのうえで、適切な輸液療法と利尿薬、降圧薬の投与を行うことで治療する。利尿薬はフロセミドの静脈内投与を行い、これに反応しない容量負荷による高血圧の場合には後述の透析療法を考慮する。降圧薬の第一選択はニフェジピン、アムロジピンなどのカルシウム拮抗薬であり、経口薬で管理困難例に対してはニカルジピンの持続静注を行う。カルシウム拮抗薬で降圧が不十分な場合には、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を併用することがある。

**透析療法:**透析開始基準として、内科的治療に反応しない乏尿(尿量 0.5 mL/kg/時未満が 12 時間以上持続する状態)、尿毒症症状、高カリウム血症(6.5 mEq/L 以上)や低ナトリウム血症(120 mEq/L 未満)などの電解質異常、代謝性アシドーシス(pH7.20 未満)、溢水、肺水腫、心不全、高血圧、腎機能低下のためにこれ以上安全に水分(輸液、輸血、治療薬)を投与できない場合のいずれかとされている。透析方法は、腹膜透析、間欠的血液透析、持続腎代替療法のなかから選択する。しかし、EHEC-HUS におけるこれら 3 つの方法の効果を比較検討した報告はない。

#### B. 特異的治療

**血漿交換:**血漿交換は志賀毒素、ULVWFM、炎症性サイトカインなどの除去を目的に施行されるが、EHEC-HUS では有効性が確立していない<sup>29)</sup>。そのため本邦のガイドラインにおいても、EHEC-HUS には血漿交換は推奨されていない。また少数例ではあるが、成人 EHEC-HUS による脳症に対する特異的治療としての血漿交換の意義が報告されている<sup>30,31)</sup>。ただし少数例の検討であり、かつ後ろ向き研究であることから、今後、更なる検討が必要である。

**ステロイド:**EHEC-HUS による脳症患者の剖検所見では、血管透過性亢進を示す血管周囲への血漿成分の漏出と脳浮腫が主体であり、炎症性サイトカインの関与が知られている<sup>32,33)</sup>。そのためステロイド療法、特にメチルプレドニゾロンパルス療法は理論的には特異的治療候補としてあげられる。しかしながら、EHEC-HUS 92 例の検討で、メチルプレドニゾロン 5 mg/kg/日の 7 日間投与が痙攣の予防に効果を認めなかったことが報告されている<sup>34)</sup>。一方で 2011 年の富山県における EHEC O111 集団感染では、メチルプレドニゾロンパルス療法が血漿交換などと併せて施行され、多くの脳症患者に有効であったことが知られている。今後も詳細な検討が必要であるが、現在、メチルプレドニゾロンパルス療法はガイドラインにおいて推奨されていない。

表3 補体制御因子異常の発症頻度および予後

補体異常の種類	頻度：欧米(本邦)(%)	血漿交換の短期寛解率(%)	個体死あるいは腎死亡率(%)
CFH	20~30 (10)	60	70~80
CFHR1/3	6 (6)	70~80	30~40
MCP	10~15 (13)	施行しない	<20
CFI	4~10 (0)	30~40	60~70
CFB	1~2 (3.3)	30	70
C3	5~10 (43)	40~50	60
THBD	5 (3.3)	60	60

CF：complement factor, MCP：membrane cofactor protein, THBD：thrombomodulin

(文献 35, 36 より引用, 改変)

## 2) aHUS

aHUSは、その発症に関連する基礎疾患が多様であることが明らかとなってきた<sup>35)</sup>。そのため基礎疾患に特異的な治療が重要であるが、その基盤には、EHEC-HUSと同様に支持療法による全身管理が必須であることはいまでもない。本邦のガイドラインではEHEC-HUSと同じく支持療法を中心とした全身管理の重要性を、ステートメントの最初に記載してあることをここで強調したい<sup>26)</sup>。以下にaHUSの病因分類別に概説する。

### ①補体制御因子異常関連 aHUS

#### A. 補体制御機構

補体活性化機構は免疫機構において重要な役割を担っており、古典的経路(classical pathway：CP)、レクチン経路(lectin pathway：LP)および第二経路(alternative pathway：AP)という3つの経路を介して活性化される。CPは抗原抗体反応により、LPは病原微生物上のマンノースに血中マンノース結合レクチンが反応することで開始される。APは、細菌やウイルス感染あるいは自然加水分解によっても生じるC3の加水分解によって活性化される。C3の加水分解によって生じるC3aとC3bのうち、C3bは細胞膜上に沈着し、complement factor B(CFB)やcomplement factor D(CFD)の作用によってC3転換酵素であるC3bBbとなり、さらにC3bの加水分解を促進する。また、C3bBbにもう1つのC3bが結合したC3bBbC3bはC5転換酵素として働き、C5をC5aとC5bとに加水分解する。この一連の過程で生じたC3aと

C5aはアナフィラトキシンとして炎症を惹起する。C5bはC6~C9と順次反応することで最終的にC5b-9(membrane attack complex：MAC)を形成し、病原体の溶菌や細胞膜融解を引き起こす<sup>11,35)</sup>。この一連のAPのトリガーとなるC3bはきわめて反応性に富むチオエステル結合を有するため、病原体のみならず自己の細胞にも結合しうる。生体にはこのC3bを開裂し不活化することでAPを抑制する機構があり、血漿中や細胞膜上にその抑制因子が存在する。血漿中因子として、complement factor H(CFH)、complement factor I(CFI)、complement factor H-related protein(CFHR)が、細胞膜上因子としてmembrane cofactor protein(MCP)やトロンボモジュリン(THBD)が存在し、C3bの分解不活化を促進することで補体による細胞障害を抑制している<sup>11,35)</sup>。補体制御因子異常関連aHUSではこれら調節因子の遺伝子異常ならびに自己抗体を認めており、補体による自己の血管内皮細胞の障害がHUS発症につながると考えられている。

#### B. 血漿交換とその意義

補体制御因子の補充や是正を目的に、これまで補体制御因子異常関連aHUSに対して血漿交換が施行されてきた。今までに報告された補体制御因子異常症の発症頻度、血漿交換の短期的効果および長期的効果を表3に示すが、異常を有する補体制御因子の種類によって予後はさまざまである<sup>35)</sup>。欧米で頻度の最も高いCFH異常症は血漿療法に対する寛解率(短期効果)は60%、発症5~10年後の長期予後は腎・個体死亡率が70~80%と悪く、血漿療法の限界を示唆するものである。また、本邦において頻度の高いC3異常症も血漿療法の短期効果40~50%であり、長期予後は腎・個体死亡率が60%と報告されている<sup>36)</sup>。なお、膜結合型の補体制御因子であるMCP異常によるaHUSにおいては、血漿治療の有無にかかわらず90%以上が寛解し、血漿治療の有無で差はなかったことが報告されている<sup>37)</sup>。膜結合型のMCP異常に対しては、正常因子の補充や是正を目的とした血漿交換は適応とならないと考えられる。

#### C. 血漿交換の実際(表2)

血漿分離、置換液、抗凝固薬、バスキュラーアクセスは上述のTTPに準じて施行する。血漿交換のメニューとしては、ヨーロッパにおけるaHUSガイドラインにおいて、aHUSの診断後24時間以内に1回1.5循環血漿量置換で開始し、5日間連続で継続後に漸減するとされている<sup>38)</sup>。この経過中に、遺伝子変異や蛋白解析などで確定診断に至った後、抗C5モノクローナル抗体投与など以降の方針を決定することとなる。aHUSに対する抗C5モノクローナル抗体投与については本特集の澤井論文を参照されたい。

## ②その他の病因による aHUS

侵襲的肺炎球菌感染症による aHUS は、EHEC-HUS に比し重篤な症状を呈することが知られている。原因として、肺炎球菌が産生する neuraminidase が赤血球、血小板、腎糸球体内皮細胞表面への Thomsen-Friedenreich 抗原の露出を誘導すること、および血漿中の抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体が抗原と反応し、aHUS に至ることが報告されている<sup>39)</sup>。そのため、血漿交換は抗 Thomsen-Friedenreich IgM 抗体を提供することとなり、病状を悪化させる可能性があるため行わない。コバラミン代謝異常症による aHUS に対しては、ビタミン B<sub>12</sub> 補充療法が確立しており、血漿交換は原則行わない<sup>26)</sup>。

## おわりに

ADAMTS13 や補体制御因子異常と TMA との関連が明らかになり、TMA の診断および治療は格段に進歩した。病態に合わせた血漿交換療法という治療手段も確立してきているが、いまだ難治例が存在するのも事実である。今後は更なる病態の解明に加えて、生物学的製剤を中心とした各種併用療法も含めて、多面的に TMA を治療していくことが重要になると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

- Knobl PN. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options. *Hamostaseologie* 2013 ; 33 : 149-159.
- 佐藤 舞, 伊藤秀一. 血栓性微小血管障害. *小児内科* 2014 ; 46 : 204-208.
- 花房規男, 渡邊恭通, 野入英世. TTP/HUS に対するアフェレーシス. *日本アフェレーシス学会誌* 2011 ; 30 : 135-146.
- 大久保光修, 平橋淳一, 南学正臣. 血栓性微小血管症の腎障害: HUS/TTP. *血栓と循環* 2013 ; 21 : 99-103.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J, Seder RH, Hong SL, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1432-1435.
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammler B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997 ; 89 : 3097-3103.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammler B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1578-1584.

- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1585-1594.
- Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 658-669.
- 香美祥二, 岡田浩一, 要 伸也, 佐藤和一, 南学正臣, 安田 隆, 服部元史, 芦田 明, 幡谷浩史, 日高義彦, 澤井俊宏, 藤丸季可, 藤村吉博, 吉田瑠子. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群の診断基準. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 91-93.
- 芦田 明, 玉井 浩. 非特異的溶血性尿毒症症候群. *小児内科* 2012 ; 44 : 194-197.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 393-397.
- Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, Bevan D, Mackie I, Machin S. Regional UK TTP registry : correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008 ; 142 : 819-826.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012 ; 158 : 323-335.
- 上田恭典. 血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換療法. *日本アフェレーシス学会誌* 2012 ; 31 : 14-19.
- Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bodensteiner D, Silver B, Kramer RE. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher* 2001 ; 16 : 19-22.
- Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 451-461.
- Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a randomized study. *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 591-596.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011 ; 118 : 1746-1753.
- Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin

- and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 27-33.
21. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, Tacconi F, Ascari E. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997 ; 82 : 429-435.
  22. 八木秀男, 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病に対する治療戦略. *医学のあゆみ* 2010 ; 234 : 1185-1189.
  23. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Luu TH, Richey EA, Fisher MJ, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y, Bennett CL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) : review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int (Suppl)* 2009 ; S20-24.
  24. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost* 2009 ; 102 : 371-378.
  25. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan : database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med* 2010 ; 49 : 7-15.
  26. 五十嵐 隆, 齊藤明彦, 伊藤秀一, 幡谷浩史, 水口 雅, 森嶋恒雄, 大西健児, 川村尚久, 北山浩嗣, 芦田 明, 要伸也, 種市尋宙, 佐古まゆみ. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. <http://www.jsn.or.jp/academicinfo/hus2013.php>
  27. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, Peterson JM, Butani L, Jones DP, Havens PL, Patel HP, Wong CS, Andreoli SP, Rothbaum RJ, Beck AM, Tarr PI. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011 ; 165 : 884-889.
  28. Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Drube J, Froede K, Franke D, Ehrich JH, Haubitz M. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood hemolytic uremic syndrome : a randomized prospective pilot trial. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1061-1064.
  29. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbachner M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Munte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Visedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeisig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbachner T. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104 : H4 induced haemolytic uraemic syndrome : case-control study. *BMJ* 2012 ; 345 : e4565.
  30. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157 : H7 outbreak. *Lancet* 1999 ; 354 : 1327-1330.
  31. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark : an observational study. *Lancet* 2011 ; 378 : 1089-1093.
  32. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A. Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012 ; 60 : 694-700.
  33. Shiraiishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008 ; 196 : 147-152.
  34. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P. Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 101-104.
  35. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1676-1687.
  36. 加藤秀樹, 南学正臣. 非典型溶血性尿毒症症候群の治療. *細胞* 2014 ; 46 : 68-71.
  37. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1844-1859.
  38. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 687-696.
  39. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013 ; 25 : 203-208.