

血栓傾向を呈する血液疾患

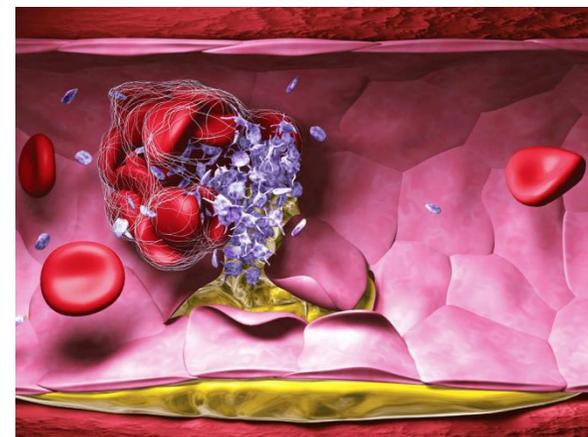
血栓性血小板減少性紫斑病

溶血性尿毒症症候群

第10回

血液学を学ぼう！

2014.2.24

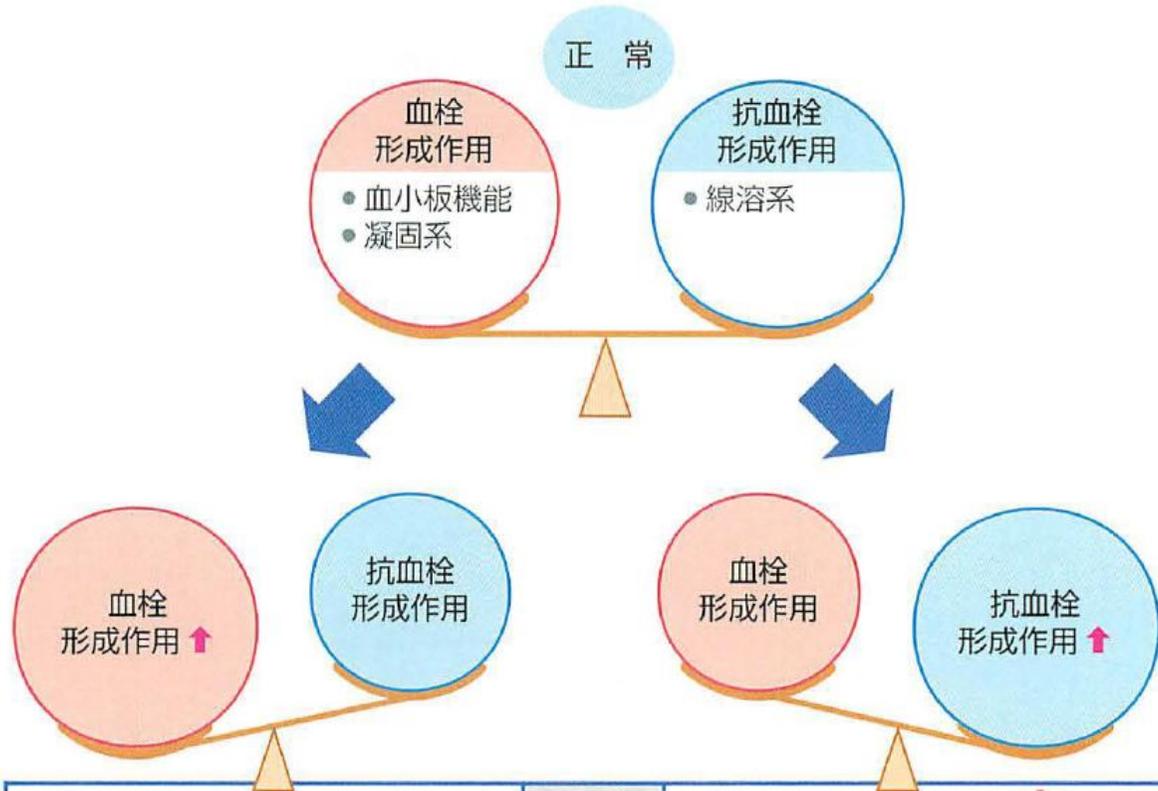


出血・血栓はバランスの結果！

血小板

凝固

線溶

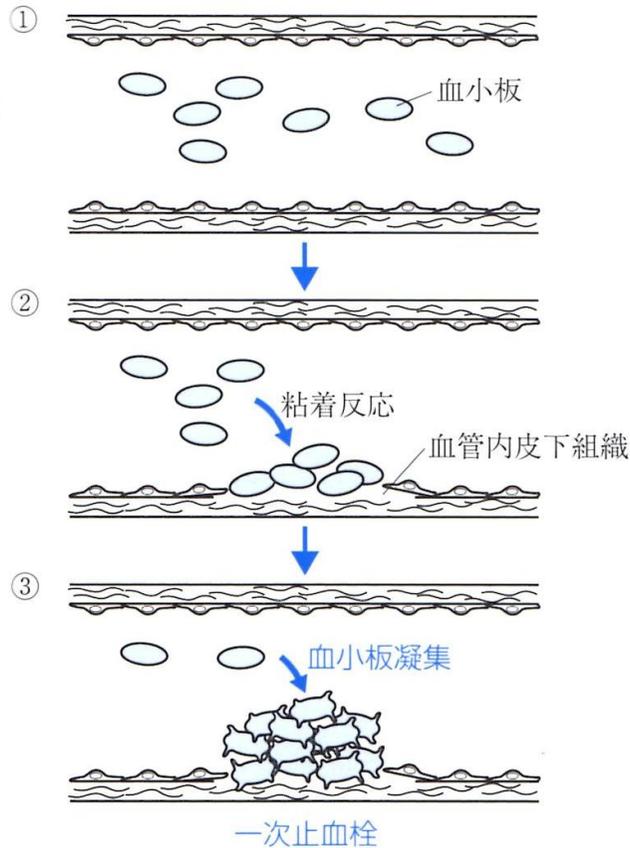


血栓傾向

血栓傾向 	病態	出血傾向 
<ul style="list-style-type: none"> 血小板活性化の亢進  凝固因子活性化の亢進  線溶系の抑制  	原因	<ul style="list-style-type: none"> 血小板数の低下または機能異常  凝固因子の欠乏または機能異常  線溶系の亢進 

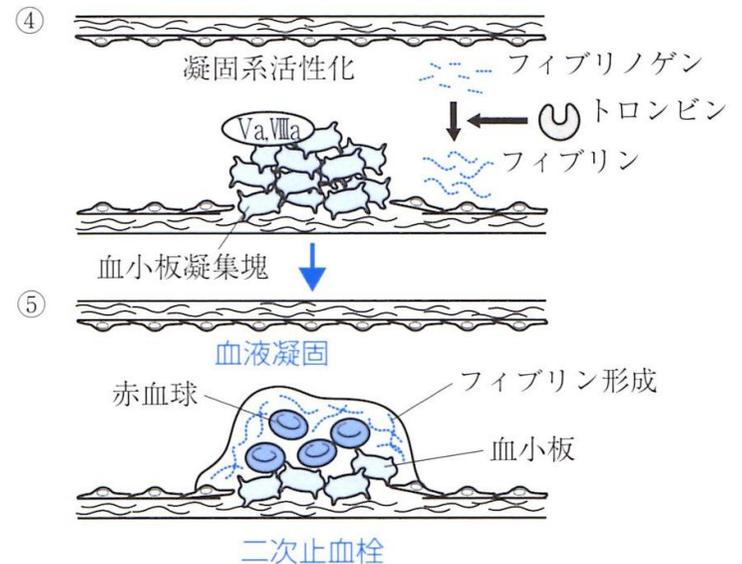
出血傾向

止血の流れ



②血管が障害されると、血管内皮下組織のコラーゲンなどの血小板活性化物質が露出し、血小板粘着、
③凝集がおき、一次止血栓を形成する。

血小板血栓のみでは脆い血栓なので、さらに
④凝固系が活性化され、
⑤フィブリンネットワークが血小板血栓を取り囲み、強固な二次止血栓を形成する。



血管修復後に血栓を溶かす（線溶）

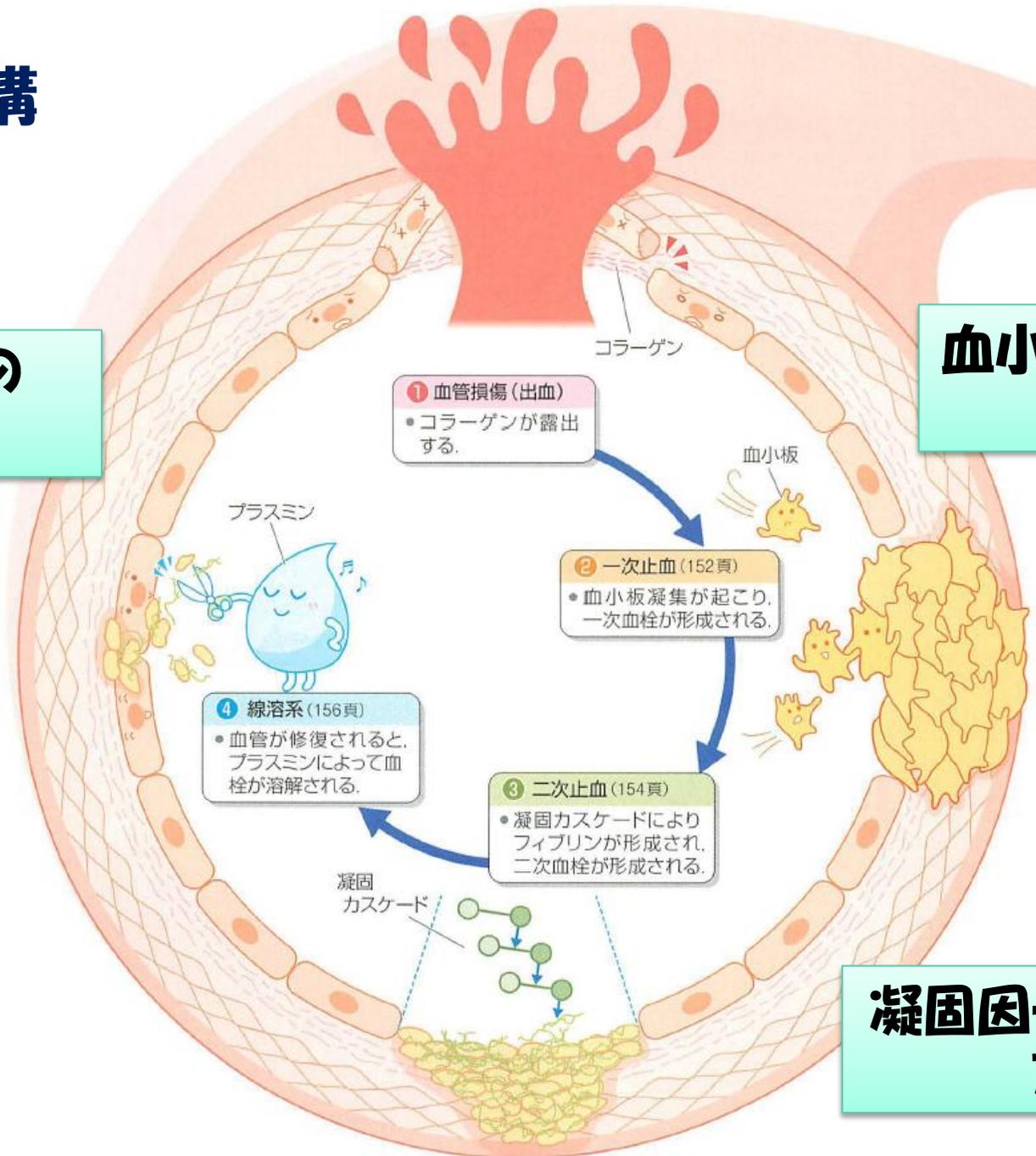
止血機構

血栓傾向

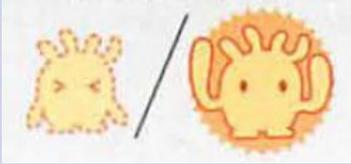
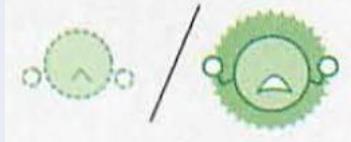
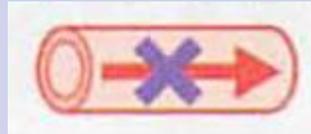
血小板活性化の
亢進

線溶系の
抑制

凝固因子活性化の
亢進



止血機構の異常による疾患

		血栓傾向
血小板の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 本態性血小板血症 (ET)、真性赤血球増加症 (PV)
凝固系の異常		播種性血管内凝固 (DIC) 抗リン脂質抗体症候群 (APS)
線溶系の異常		播種性血管内凝固 (DIC)
血管の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 大動脈炎症候群、閉塞性動脈硬化症 (ASO), 閉塞性血栓血管炎 (TAO), 血管腫
血流の異常		心房細動、エコノミークラス症候群 肺血栓塞栓症、手術後

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTPの5徴候

①細血管障害性溶血性貧血

②破壊性血小板減少症

③腎機能障害

④動揺性精神神経症状

⑤発熱

- この病気は1924年にアメリカのMoschcowitzが初めて報告した。
- 昔は「Moschcowitz病」とよばれていた。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTPの5徴候

①細血管障害性溶血性貧血

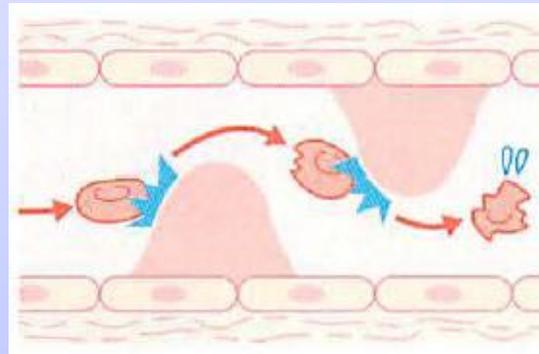
②破壊性血小板減少症

③腎機能障害

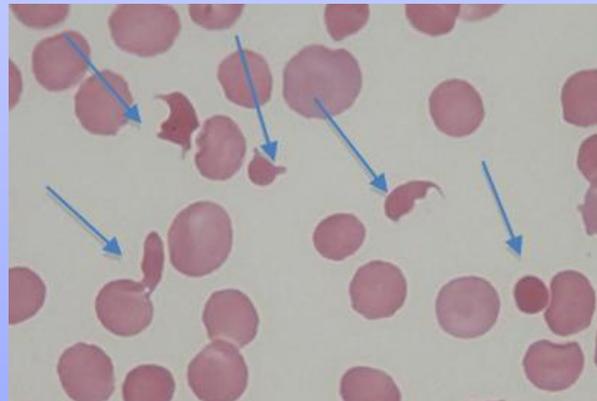
④動揺性精神神経症状

⑤発熱

- 赤血球が**血栓**に衝突し破壊され（血管内溶血）、**微小血管障害性の溶血性貧血**をきたす



- 末梢血では**破碎赤血球**がみられる



溶血性貧血

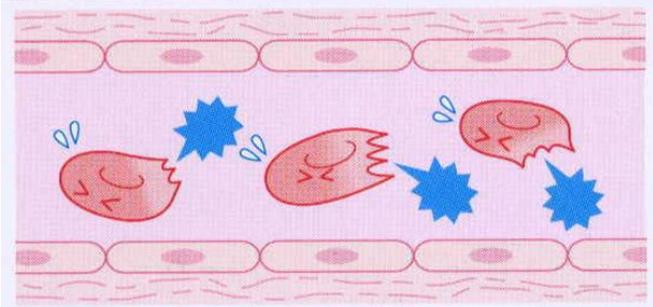
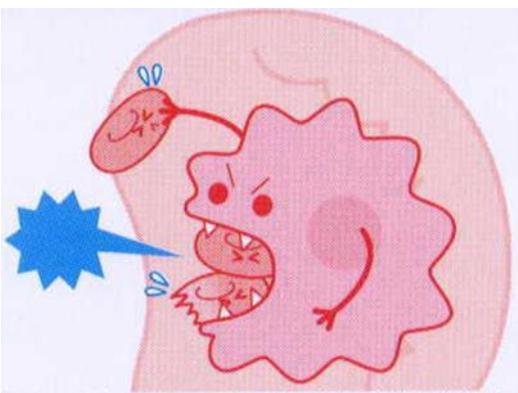
何らかの原因によって赤血球の破壊が亢進し(溶血)、貧血をきたす疾患の総称を溶血貧血という。

分類

	原因	疾患
先天性	赤血球膜異常	遺伝性球状赤血球症
	赤血球酵素異常	G6PD欠損症 PK欠損症
	ヘモグロビン異常	鎌状赤血球症 サラセミア
後天性	抗体によるもの	自己免疫性溶血性貧血 新生児溶血性疾患 不適合輸血 感染症
	幹細胞の突然変異	発作性夜間血色素尿症
	物理的破壊	赤血球破碎症状群
	脾機能亢進	門脈圧亢進症 腫瘍(白血病、悪性リンパ腫)

血管内溶血・血管外溶血

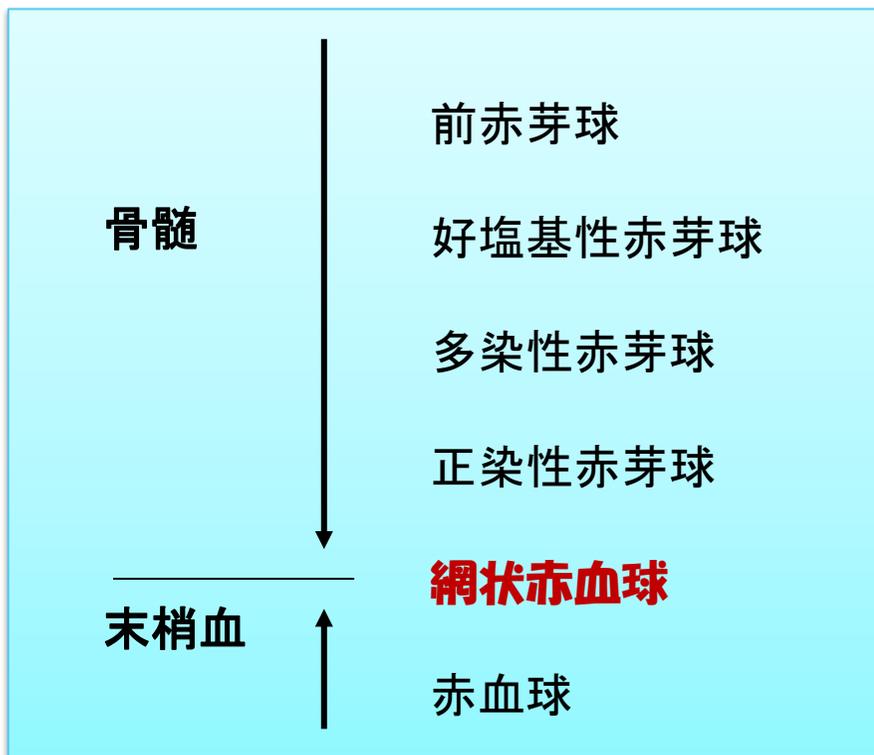
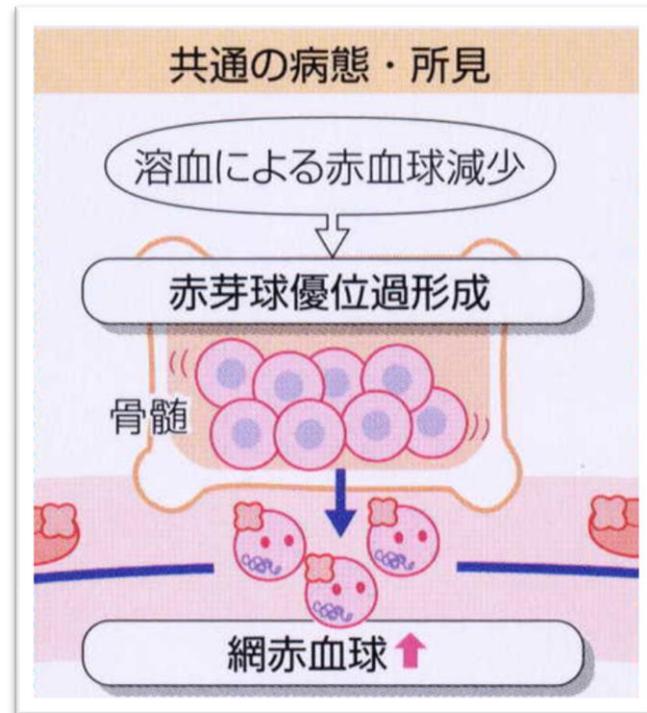
溶血が生じる場所によって血管内溶血と血管外溶血(脾臓)に分類される

	血管内溶血	血管外溶血
定義	<p>血管内で、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される</p> 	<p>脾臓などの網内系(血管外)で、赤血球が生理的寿命を迎える前に破壊される</p> 
代表疾患	<p>発作性夜間血色素尿症 赤血球破碎症候群 ABO型不適合輸血</p>	<p>遺伝性球状赤血球症 自己免疫性溶血性貧血</p>

溶血性貧血

診断

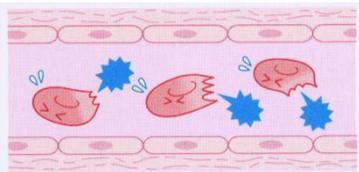
I. 主要所見	(1) 貧血 (2) 網状赤血球増加 (3) 間接ビリルビン増加
II. しばしばみられる所見	(1) 骨髓赤芽球過形成 (2) 血清ハプトグロビン低下 (3) 便中・尿中ウロビリノゲン増加 (4) 脾腫



- ✓ **網状赤血球**は骨髓で作られ、約2日間過ごした後末梢血中に出てくる。
- ✓ 末梢血中では約1日で成熟赤血球になる。
- ✓ 正常なら全赤血球の1~2%ある。
- ✓ が、赤血球の破壊が亢進すると(溶血)、それを補うために増加する。

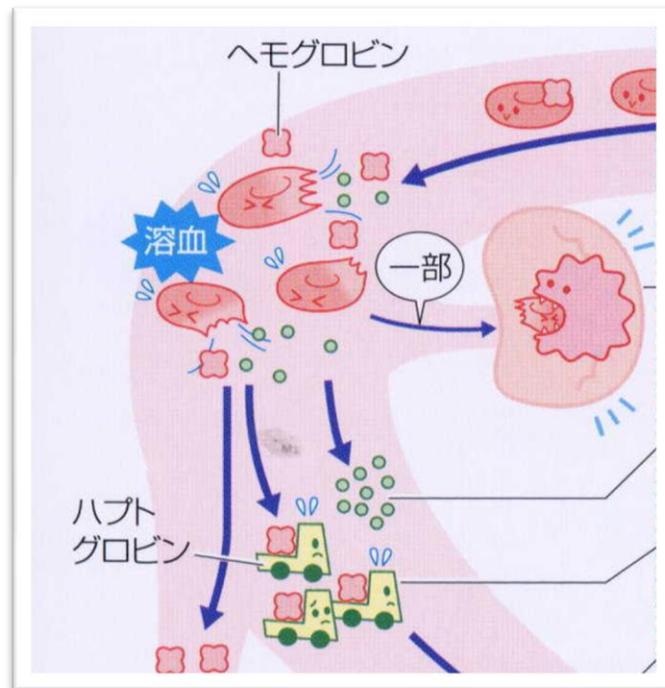
赤血球の寿命は120日

血管内溶血



- (1) 貧血
- (2) 網状赤血球増加
- (3) 間接ビリルビン増加

- (1) 骨髄赤芽球過形成
- (2) **血清ハプトグロビン低下**
- (3) 便中・尿中ウロビリノゲン増加
- (4) 脾腫



- 血管内で赤血球が破壊され、血中に大量に**ヘモグロビン**が放出される。



- ヘモグロビンは**ハプトグロビン**と結合して肝臓へ運ばれる。



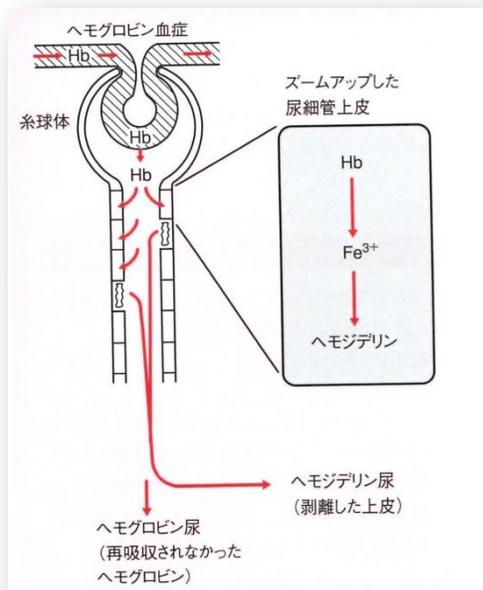
赤血球

- 赤血球が赤いのはヘモグロビンが含まれているから。
- 赤血球の30%がヘモグロビン。
- 残りの70%は水、LDHやAST。

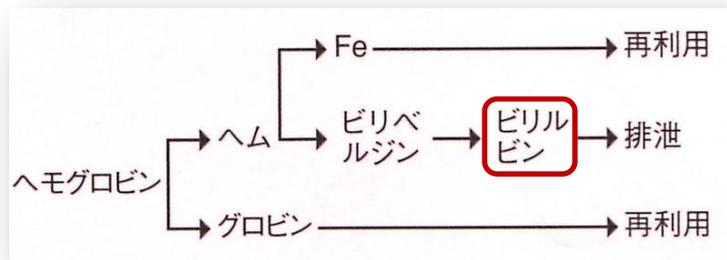
- 血管内に流出したヘモグロビンには**細胞毒性**があるので速やかに処理しなければならない。
- ハプトグロビンは1:1の割合で選択的にヘモグロビンと結合して複合体を形成し、速やかに肝細胞に取り込まれて処理される。
- ハプトグロビンの量は少ないのですぐに枯渇してしまう。

血管内溶血

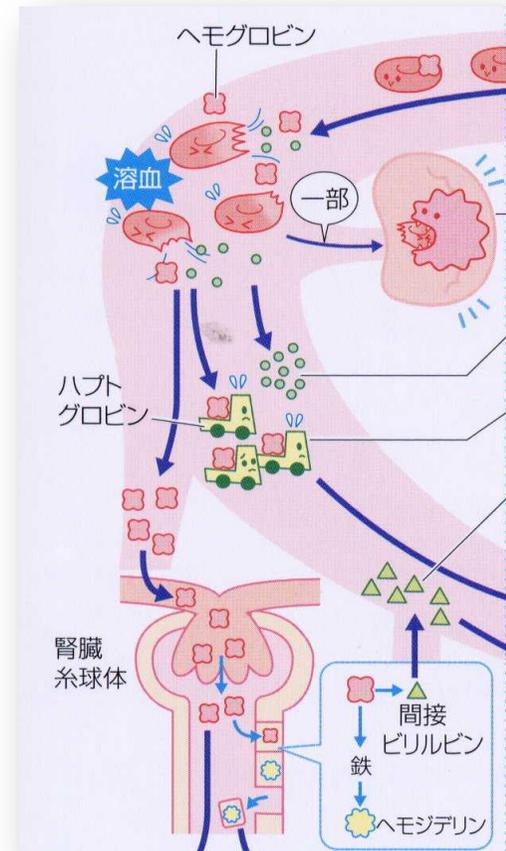
- ハプトグロビンに結合しきれなかったヘモグロビンは遊離ヘモグロビンとして血液中を漂い、腎臓に流れ着く。
- ヘモグロビンは糸球体を通過して尿細管に到達する。



- 尿細管上皮にはヘモグロビンを取り込む能力があり、取り込んだヘモグロビンを処理する。



- ビリルビンはアルブミンに結合して肝臓に運ばれる。
- 血液検査で間接ビリルビンは高値となる。

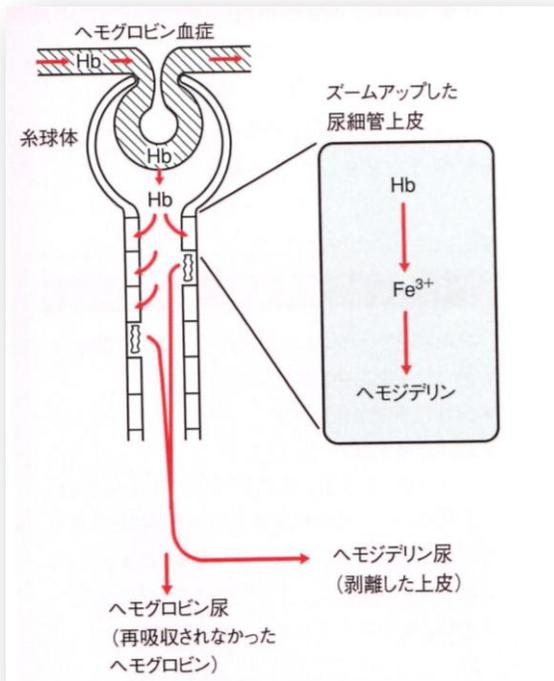


- (1) 貧血
- (2) 網状赤血球増加
- (3) **間接ビリルビン増加**

- (1) 骨髄赤芽球過形成
- (2) 血清ハプトグロビン低下
- (3) 便中・尿中ウロビリノゲン増加
- (4) 脾腫

血管内溶血

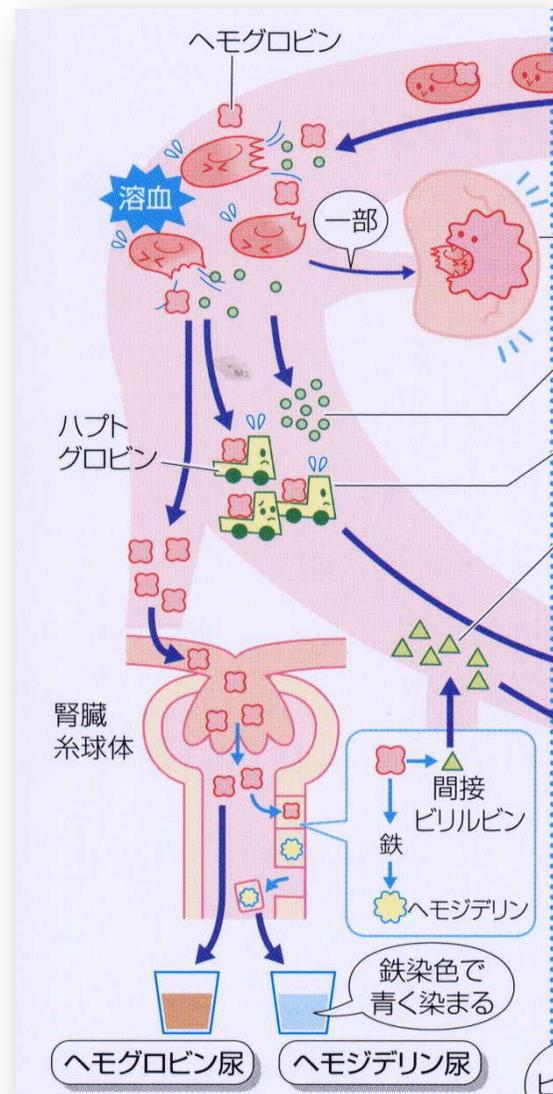
ヘモジデリンとは、
変性した鉄に脂質、蛋白質などが結合したもの



- 尿細管上皮内の鉄はヘモジデリンとなって細胞内にとどまる。
- 上皮細胞が剥離して尿中に排泄されると**ヘモジデリン尿**となる。

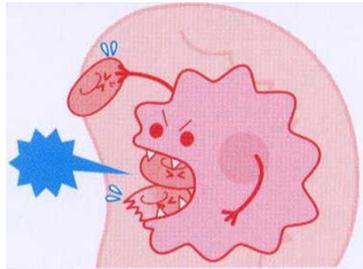
■ 尿細管で再吸収されなかったヘモグロビンはそのまま排泄される(**ヘモグロビン尿**)。

ヘモグロビン尿、
ヘモジデリン尿は
血管内溶血に特有である。

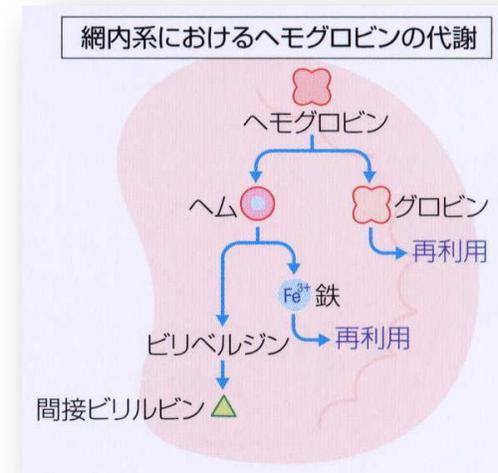
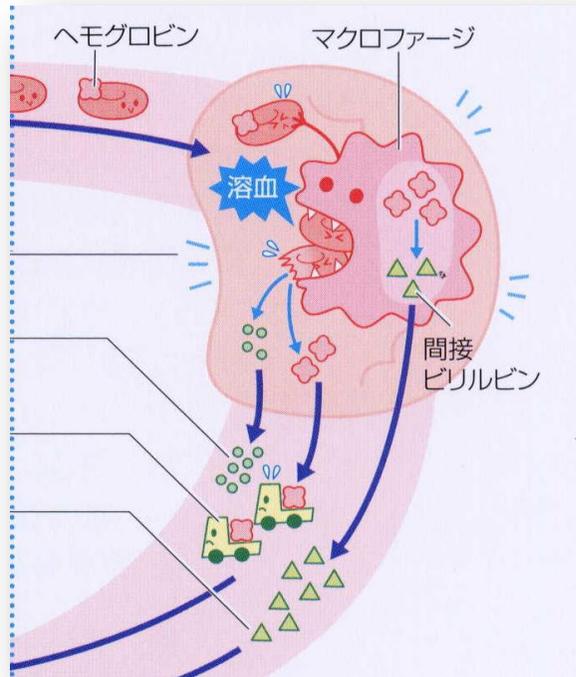


◆ 短時間に多量の溶血が起こると
ヘモグロビンが尿細管上皮細胞を障害し、「**急性尿細管壊死**」を起こす

血管外溶血



- **脾臓**で赤血球が大量に破壊され、ヘモグロビンの代謝産物である間接ビリルビンが増加する。
- 赤血球の脾臓における処理が亢進するため、**脾腫**がみられる。



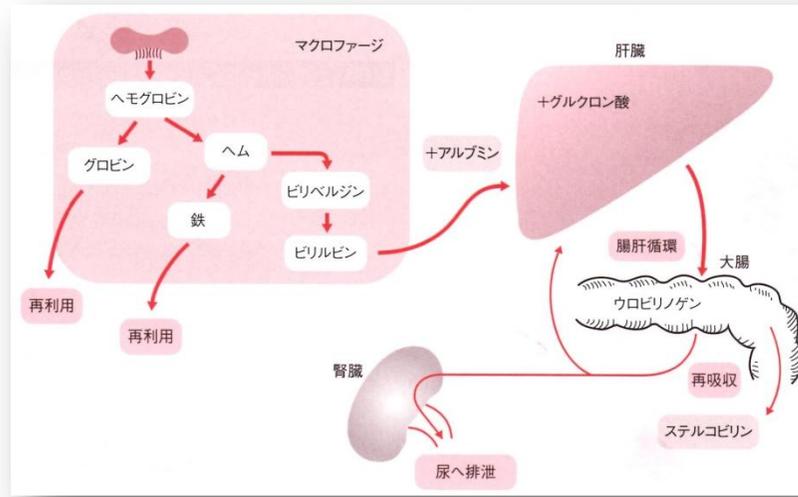
- (1) 貧血
- (2) 網状赤血球増加
- (3) 間接ビリルビン増加

- (1) 骨髄赤芽球過形成
- (2) 血清ハプトグロビン低下
- (3) 便中・尿中ウロビリノゲン増加
- (4) **脾腫**

溶血性貧血

グルクロン酸抱合は最も大きな解毒機構。

脂溶性の高い化合物を水溶性の化合物に代謝し、排出されやすくする。



- ビリルビンは水に不溶性であるが、アルブミンと結合して、血液中を流れることができる。
- アルブミンと結合したビリルビンを**間接ビリルビン**という。
- 水に不溶性のビリルビンは、肝臓において**グルクロン酸抱合**を受けて水溶性の**直接ビリルビン**になり、胆汁成分として十二指腸に排泄される。
- 直接ビリルビンは大腸で腸内細菌による還元を受けて**ウロビリノゲン**になる。⇒ 便中に排泄される
- ウロビリノゲンの一部は、再吸収されて血液中を流れる。
- 少量のウロビリノゲンは尿中に排泄される。



- (1) 貧血
- (2) 網状赤血球増加
- (3) 間接ビリルビン増加

- (1) 骨髄赤芽球過形成
- (2) 血清ハプトグロビン低下
- (3) **便中・尿中ウロビリノゲン増加**
- (4) 脾腫

溶血性貧血

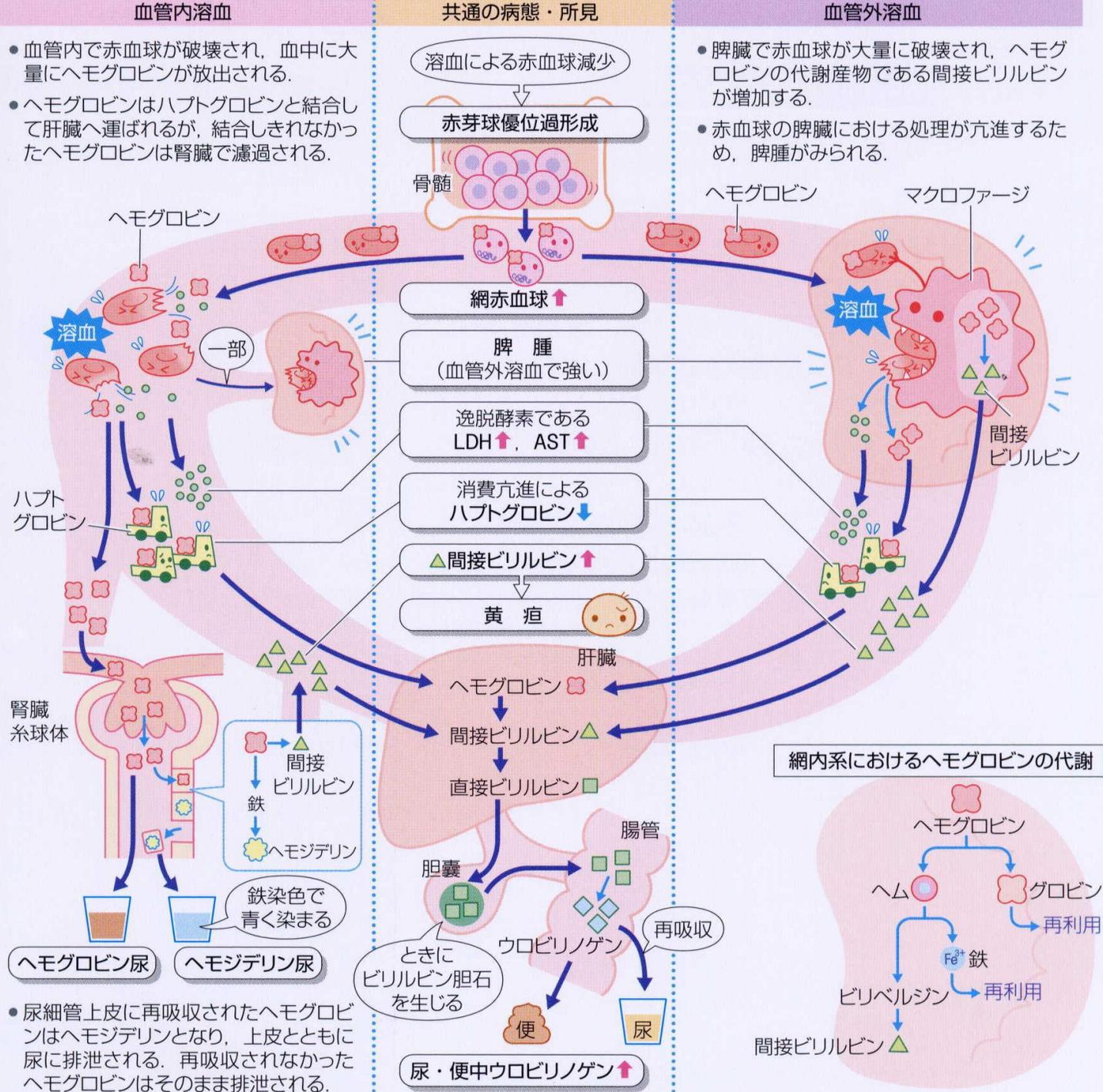
診断

I. 主要所見

- (1) 貧血
- (2) 網状赤血球増加
- (3) 間接ビリルビン増加

II. しばしばみられる所見

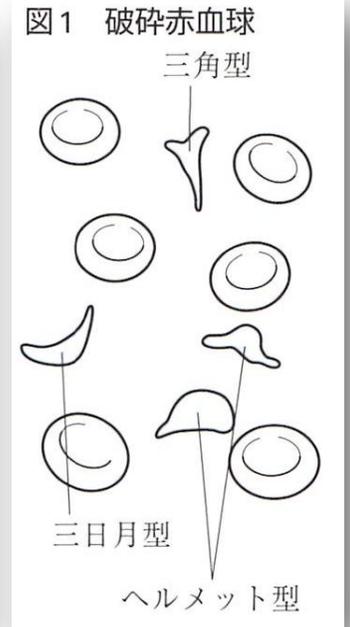
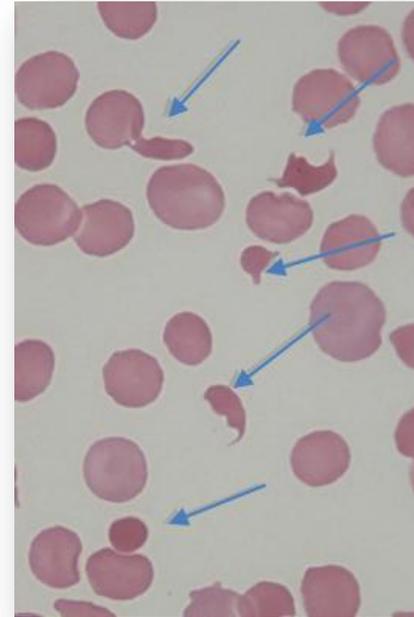
- (1) 骨髄赤芽球過形成
- (2) 血清ハプトグロビン低下
- (3) 便中・尿中ウロビリノゲン増加
- (4) 脾腫



破碎赤血球

- 物理的、機械的な刺激により赤血球が破壊され（破碎赤血球）、血管内溶血をきたす

原因



①心臓・大血管の異常によるもの

心臓弁膜症（狭窄弁）

人工弁

感染性心内膜炎、特発性閉塞性肥大型心筋症、人工血管、大動脈狭窄症、大動脈瘤、動脈・動静脈シャント

②微小血管の異常によるもの

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

溶血性尿毒症症候群（HUS）

播種性血管内凝固（DIC）

悪性高血圧症、血管炎症候群、癌転移

③外力による赤血球の破壊によるもの

行軍ヘモグロビン尿症

（マラソン、長時間歩行、剣道、空手など）

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

TTPの5徴候

① 細血管障害性溶血性貧血

② 破壊性血小板減少症

③ 腎機能障害

④ 動揺性精神神経症状

⑤ 発熱



- 血小板が大量に消費されることにより、鼻出血、紫斑、歯肉出血などの出血傾向がみられる
- 凝固系、線溶系は正常である。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTPの5徴候

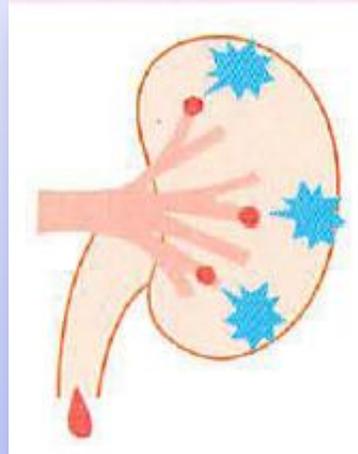
①細血管障害性溶血性貧血

②破壊性血小板減少症

③腎機能障害

④動揺性精神神経症状

⑤発熱



- **血栓**により糸球体が障害され、**血尿や蛋白尿**がみられる
- **腎不全に至る場合もある**

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTPの5徴候

①細血管障害性溶血性貧血

②破壊性血小板減少症

③腎機能障害

④動揺性**精神神経症状**

⑤発熱



- **血栓**による脳血流低下で、頭痛、**せん妄**、意識障害、運動麻痺などの症状がみられる

- **せん妄（譫妄）**は急性の脳機能障害。
- 意識障害に、幻覚、錯覚、不安、精神運動興奮、失見当識などを伴う。
- 高齢者ではしばしばみられ、器質性脳疾患、身体疾患、薬物などが原因となる。
- 発症は急激で日内変動が目立ち、夜間に悪化することが多い（夜間せん妄）。

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

TTPの5徴候

①細血管障害性溶血性貧血

②破壊性血小板減少症

③腎機能障害

④動揺性精神神経症状

⑤発熱



- TTPの発症により体温中枢が刺激されるためと考えられているが、その機序は明らかではない

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

TTPの5徴候

① 細血管障害性溶血性貧血



② 破壊性血小板減少症



③ 腎機能障害

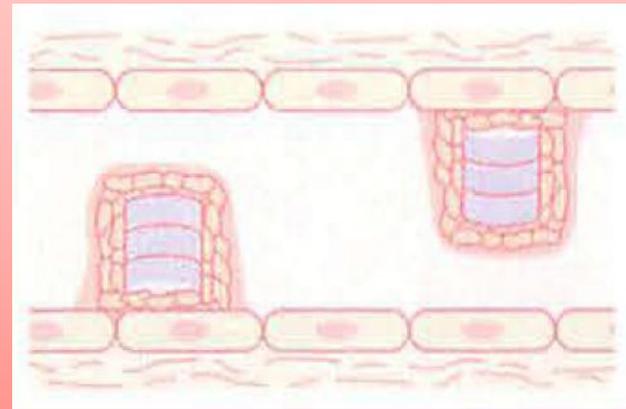


④ 動揺性精神神経症状



⑤ 発熱

血小板血栓の多発



TTPの分類

- ADAMTS13遺伝子異常により同活性が著減して発症する。
- 常染色体劣性遺伝

先天性

1. Upshaw-Schulman症候群
ADAMTS13遺伝子異常

後天性

1. 一次性（特発性：原因不詳）
2. 二次性（続発性）
 - ① 自己免疫疾患（SLEなど）
 - ② 悪性腫瘍
 - ③ 臓器移植
 - ④ **造血幹細胞移植**
 - ⑤ 妊娠
 - ⑥ 薬剤（**チクロピジン**、ペニシラミンなど）
 - ⑦ 感染症（HIV、病原大腸菌など）

これらの疾患が原因となって後天的にADAMTS13に対する抗体（インヒビター）が生じて発症する

チクロピジン
商品名：パナルジン
「抗血小板薬」
血小板の働きをおさえて、血液が固まるのを防ぐ。

遺伝形式

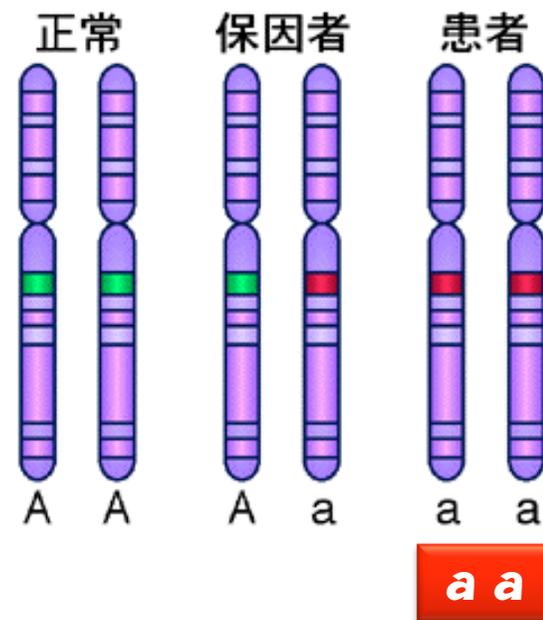
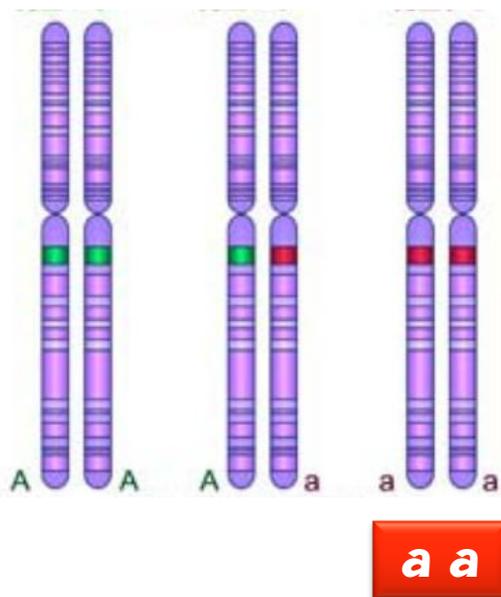
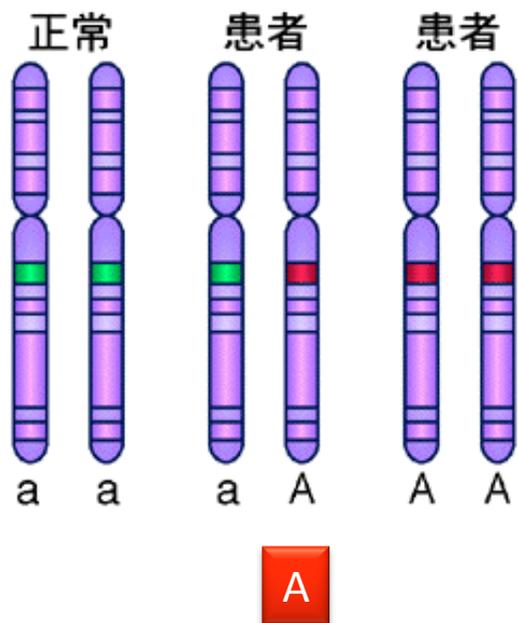
常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝 = 伴性劣性遺伝

正常	保因者 ヘテロ	患者 ホモ
発症 しない	発症 しない	発症 する

男性	XY
女性	XX

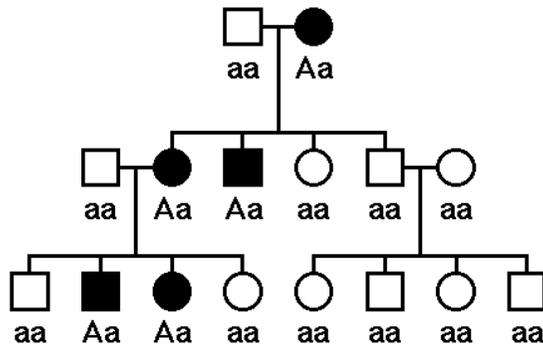


遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



A a でも発症する

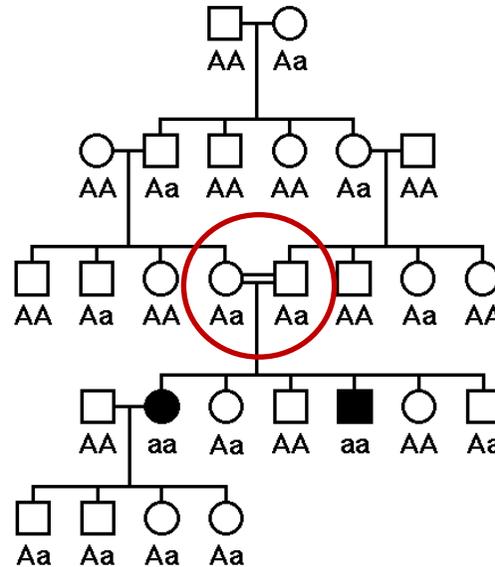
1. 疾病遺伝子 A と正常遺伝子 a との組み合わせ A a でも発症する。
2. 患者は親・子・孫など世代から世代へと連続して存在する。
3. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係) 。
4. 患者と非患者の比は一般的には 1 : 1 である。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



疾病遺伝子 a



aがふたつ揃う
aaのみが発症する

1. 疾病遺伝子 a と疾病遺伝子 a との組み合わせ **aa** が発症する。
2. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係)。
3. 疾病遺伝子 a と正常遺伝子 A との組み合わせ **Aa** は患者ではないが、**保因者** と呼ばれる。
4. 患者は兄弟・姉妹の中で発生することがあり、一般的に親・子孫・血縁者に患者はいない。
5. **患者の親は共に Aa の組み合わせの遺伝子を持つ保因者** である。
6. 両親は血族結婚のことが多い。

(血族結婚は家系図では通常の婚姻の「-」記号ではなく「=」記号で表わす)

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

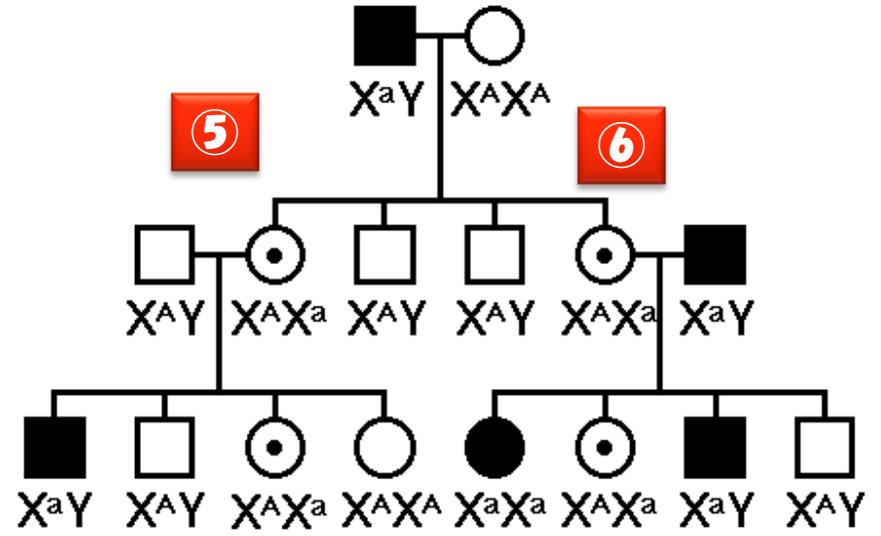
X連鎖性遺伝
= 伴性劣性遺伝

疾病遺伝子は **X染色体上**にある



男性： **X a Y**で発病する

女性： **X a X a**で発病する

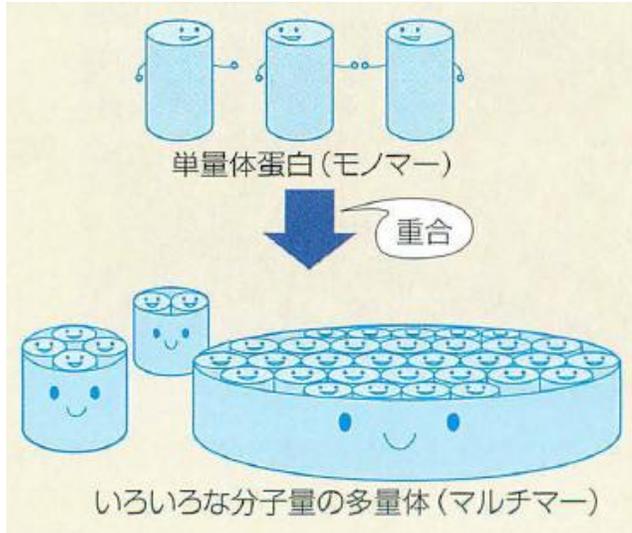


1. 疾病遺伝子は **X染色体上**にある。
2. 疾病遺伝子 X a を1本だけ持つ **男性 X a Y** が発病する。
3. 疾病遺伝子 X a と正常遺伝子 X A との組み合わせを持つ女性 **X A X a** は原則的に無症状であり、**保因者**である。
4. 疾病遺伝子 X a と疾病遺伝子 X a との組み合わせを持つ **女性 X a X a** は発病する。
5. 患者男性 X a Y の **娘** は、全て X A X a の **保因者** となり（患者男性の妻が X A X a の保因者でない限り）、この保因者を通じて **男孫の半分が罹患** する。即ち、**1世代おきに男性が発病** する。
6. 患者男性 X a Y の **息子** は、全て **正常** である（患者男性の妻が X a X A の保因者でない限り）。即ち、**男性から男**

von Willebrand 因子 (vWF) と ADAMTS13

||

vWF 切断酵素



vWFの大きさと血小板機能との関係		
vWFの大きさ	血小板機能	病態
 モノマー	低い	出血傾向
 適度な 大きさの マルチマー	正常	正常
 巨大 マルチマー	高い	血栓傾向

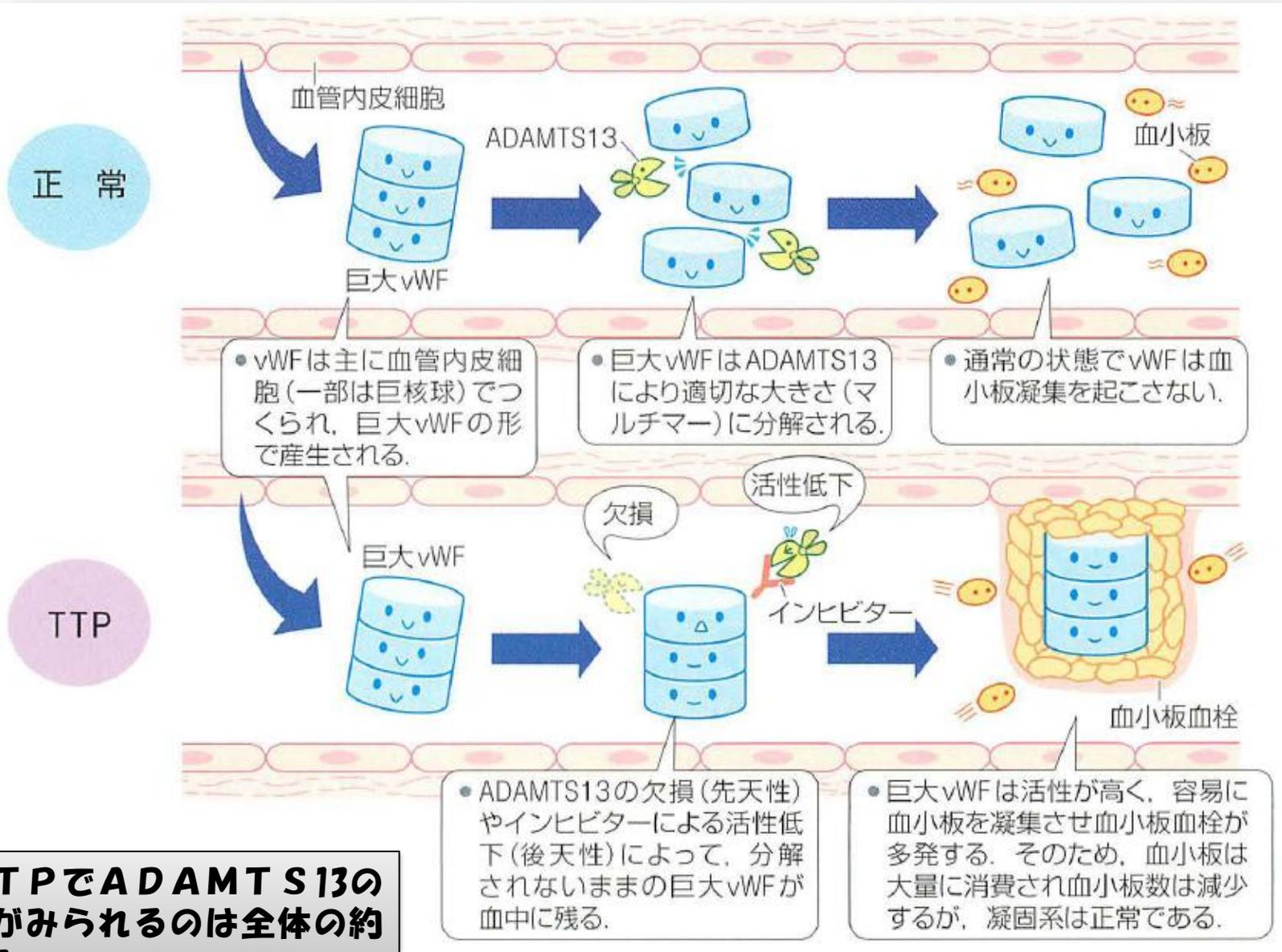
vWFは、

(分子量約25万の単量体：モノマー)

正常では種々の程度に重合した分子量約80万～2000万の多量体（マルチマー）として血漿中や血管内皮組織に存在する

vWFの大きさと血小板機能との間には相関関係があり、vWFが大きくなるほど血小板機能は亢進し、血栓傾向が強くなる

TTPの病態



• vWFは主に血管内皮細胞(一部は巨核球)でつくられ、巨大vWFの形で産生される。

• 巨大vWFはADAMTS13により適切な大きさ(マルチマー)に分解される。

• 通常の状態ではvWFは血小板凝集を起こさない。

• ADAMTS13の欠損(先天性)やインヒビターによる活性低下(後天性)によって、分解されないままの巨大vWFが血中に残る。

• 巨大vWFは活性が高く、容易に血小板を凝集させ血小板血栓が多発する。そのため、血小板は大量に消費され血小板数は減少するが、凝固系は正常である。

但し、TTPでADAMTS13の活性低下がみられるのは全体の約半数である

TTPの治療

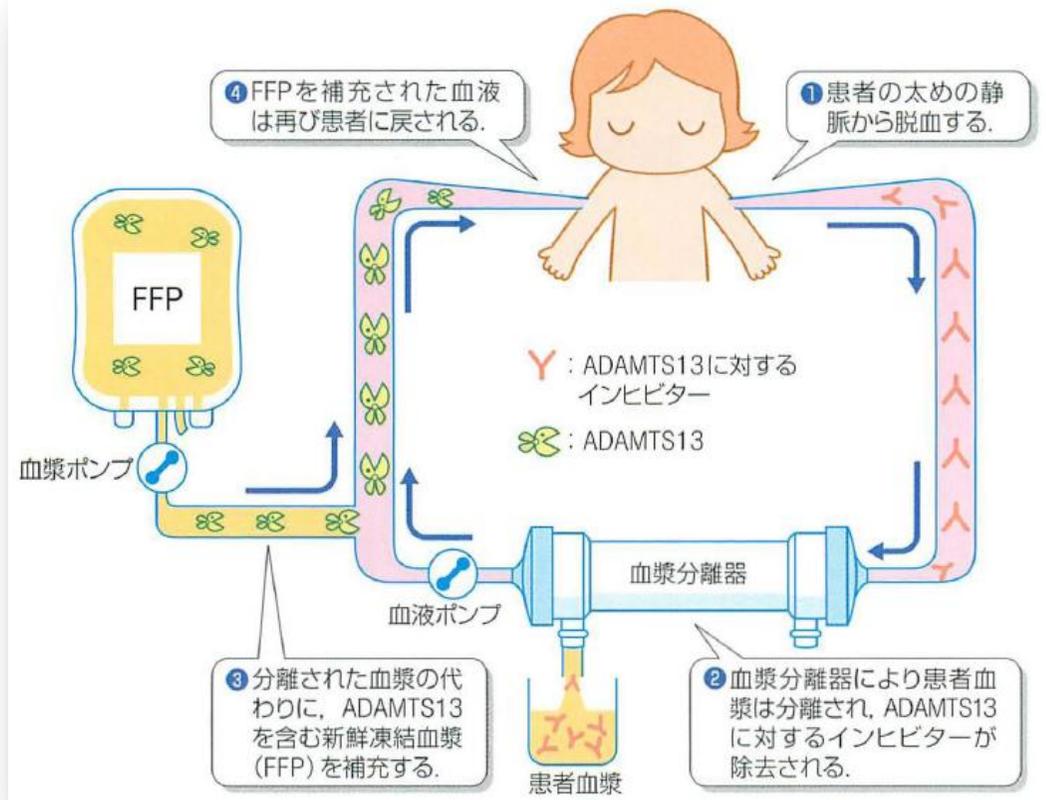
先天性 (Upshaw-Schulman症候群)

- ◆ ADAMTS13が先天的に欠損しているため、それを補う目的で新鮮凍結血漿 (FFP) を投与する

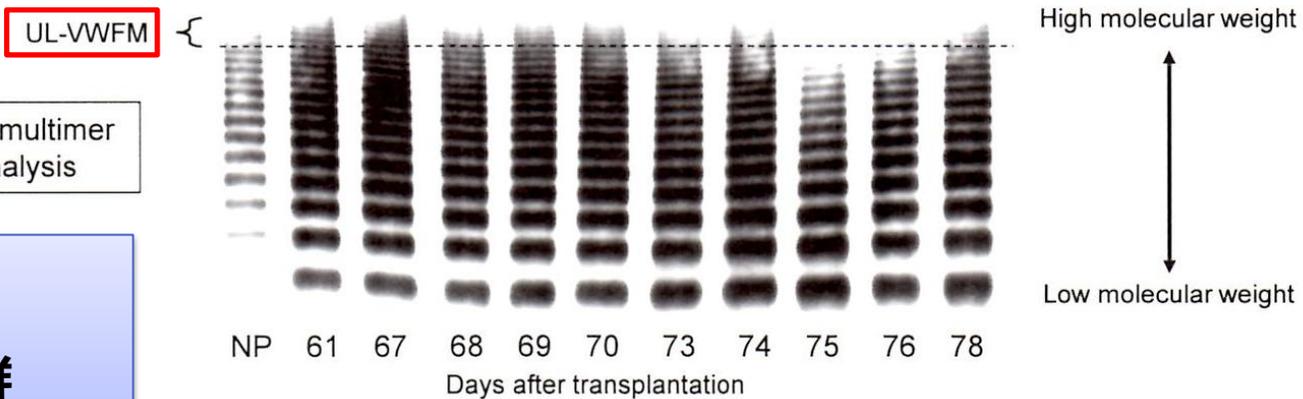
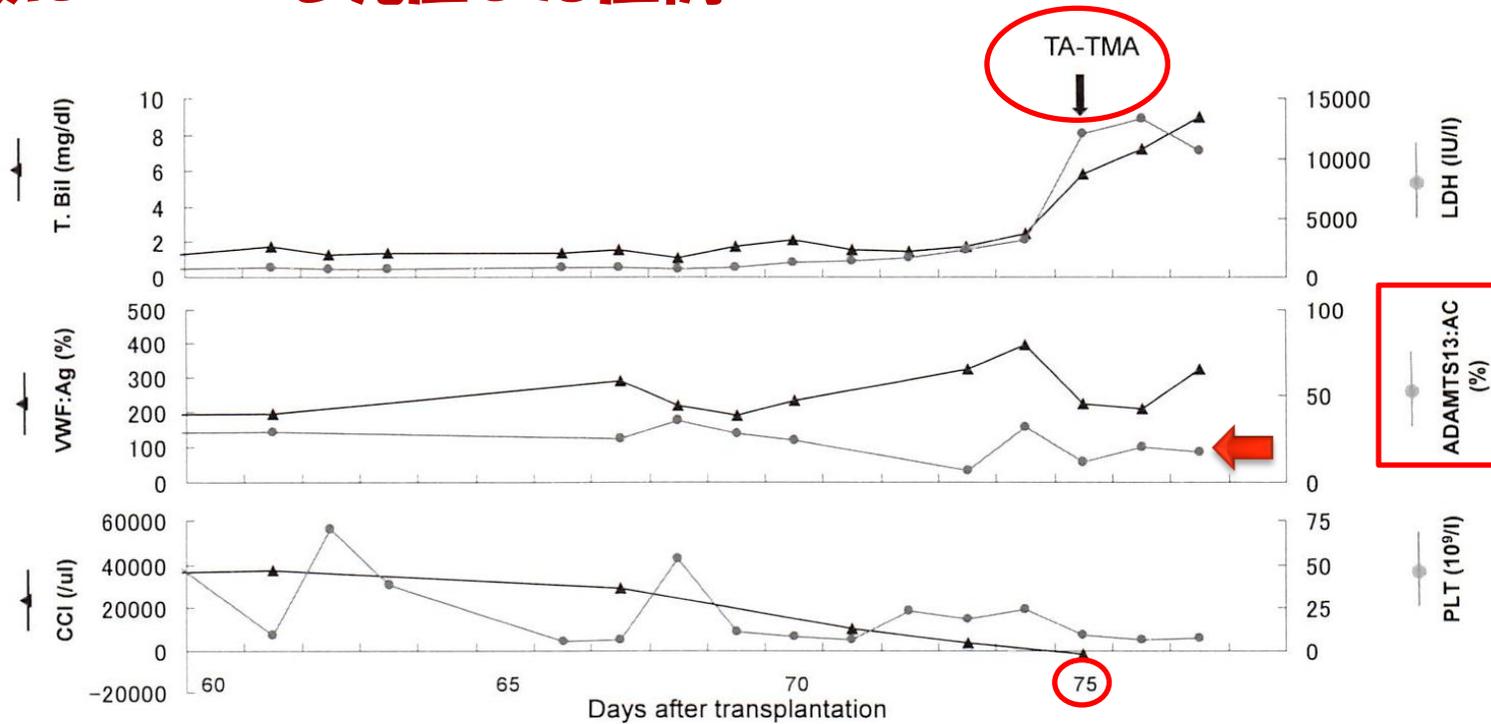
後天性

- ◆ 血中に存在するvWF切断酵素 (ADAMTS13) に対するインヒビターを除去する目的で**血漿交換**を行う
- ◆ 同時にFFPを投与してADAMTS13を補充する

血漿交換療法の導入で、TTPの生存率は10%未満から80%以上へと飛躍的に上昇した



移植後にTMAを発症した症例



25歳、男性

骨髓異形成症候群

同種末梢血幹細胞移植

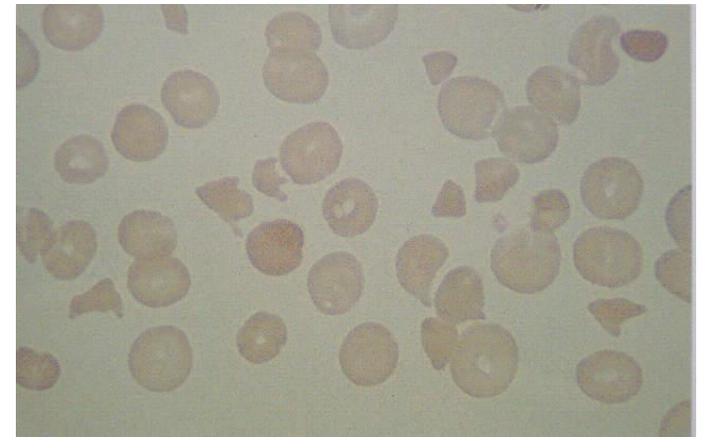
66歳の男性。発熱と意識障害とのため来院し、直ちに入院した。1週間前から37℃台の発熱が続き、昨日から家族との会話に支障をきたすようになった。2か月前に冠動脈狭窄に対して冠動脈ステント留置術を受けた。その後、再狭窄予防のため抗血小板薬の投与を受けていた。呼びかけに応じるが話す内容にまとまりがない。体温 38.2℃。脈拍 112/分、整。血圧 130/86 mmHg。眼瞼結膜は蒼白で眼球結膜に黄染を認める。血液所見：赤血球 270 万、Hb 7.8 g/dl、Ht 25 %、網赤血球 5.6 %、白血球 6,700、血小板3万。末梢血塗抹May-Giemsa染色標本を別に示す。

考えられる検査所見はどれか。

- a. 好中球アルカリホスファターゼ<NAP>スコア低値
- b. 血清尿素窒素高値
- c. 血清CK高値
- d. 直接Coombs試験陽性
- e. 骨髓低形成

TTPの5徴候

- ①細血管障害性溶血性貧血
- ②破壊性血小板減少症
- ③腎機能障害
- ④動揺性精神神経症状
- ⑤発熱



41歳の男性。発熱を主訴に来院した。1か月前に左眼の視力低下を認め、自宅近くの診療所で左内頸動脈閉塞症と診断された。1週間から38℃台の発熱、頭痛および全身の紫斑が出現した。また、このころから一過性せん妄を認めるようになった。意識は清明。身長 168 cm、体重 72 kg。体温 38.6 °C。脈拍 108/分、整。血圧 120/64 mmHg。著明な貧血と四肢を中心にした紫斑を認める。神経学的所見に異常を認めない。血液所見：赤血球 194 万、Hb 5.4 g/dl、Ht 18 %、網赤血球 7.5 %、白血球 9,300 (桿状核好中球 6 %、分葉核好中球 58 %、好酸球 2 %、好塩基球 1 %、単球 11 %、リンパ球 22 %)、破碎赤血球 +、血小板 1.3 万、PT 12.0 秒(基準10~14)、APTT 30.4 秒(基準対照32.2)。血液生化学所見：クレアチニン 1.8 mg/dl、総ビリルビン 2.9 mg/dl、直接ビリルビン 0.7 mg/dl、AST 42 IU/l、ALT 30 IU/l、LD 1,852 IU/l (基準176~353)。頭部単純CTで異常を認めない。

対応として適切なのはどれか。

- a. 経過観察 b. 抗癌化学療法 c. 血漿交換 d. 脾摘 e. 同種末梢血幹細胞移植

つぎは

溶血性尿毒症症候群 (HUS)

TTPの5徴候

① 細血管障害性溶血性貧血

② 破壊性血小板減少症

③ 腎機能障害

④ 動揺性精神神経症状

⑤ 発熱

HUSの3徴候

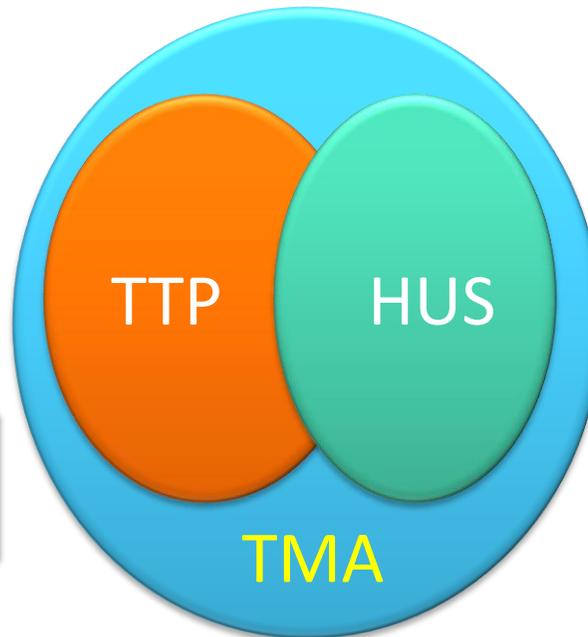
① 細血管障害性溶血性貧血

② 破壊性血小板減少症

③ 腎機能障害 ⇒ 腎不全

④ 動揺性精神神経症状

⑤ 発熱



血栓性微小血管障害症
(TMA)

堺市 病原性大腸菌「0157」による集団食中毒

- 1996年7月、堺市で学校給食を食べた児童7892人を含む計9523人が下痢などの食中毒症状を訴え、うち153人が**溶血性尿毒症症候群**を発症、小学生の女児3人が死亡した。
- 1遺族が起こした損害賠償請求訴訟で大阪地裁堺支部は99年9月、市の責任を認め、約4530万円の支払いを命じたが、原因食材や感染経路は不明のまま。
- 市の補償交渉では今も2遺族を含む17世帯21人が合意に至っていない。

(2006年07月01日 読売新聞)

溶血性尿毒症症候群 (HUS)

HUSの90%以上は、

E. coli 0157 : H7 を主とする腸管出血性大腸菌の感染に合併する。



E. coli 0157 : H7 が産生する

志賀毒素 (Stx : 別名 ベロ毒素) が発症に関与する。

腸管出血性大腸菌 0157 : H7

- 1982年、アメリカのオレゴン州とミシガン州で、血便と腹痛を主訴とする食中毒事件が発生した。



- その原因食品としてハンバーガーが推定され、これらの患者から *E. coli* 0157 : H7 が検出された。
- この事件の調査結果から、*E. coli* 0157 : H7 を腸管出血性大腸菌とし、この菌による腸管感染症は独立した疾患として「出血性大腸炎」と命名された。

腸管出血性大腸菌 0157 : H7

- 患者から分離した *E. coli* 0157 : H7 がベロ毒素を産生すること、そしてこのベロ毒素が志賀毒素の抗体で中和されることから、ベロ毒素をShiga-like toxin (SLT) と呼称することになった。
- その後、長年にわたってベロ毒素とSLTの2つの異なる呼称が用いられたが、現在ではStxに統一されている。



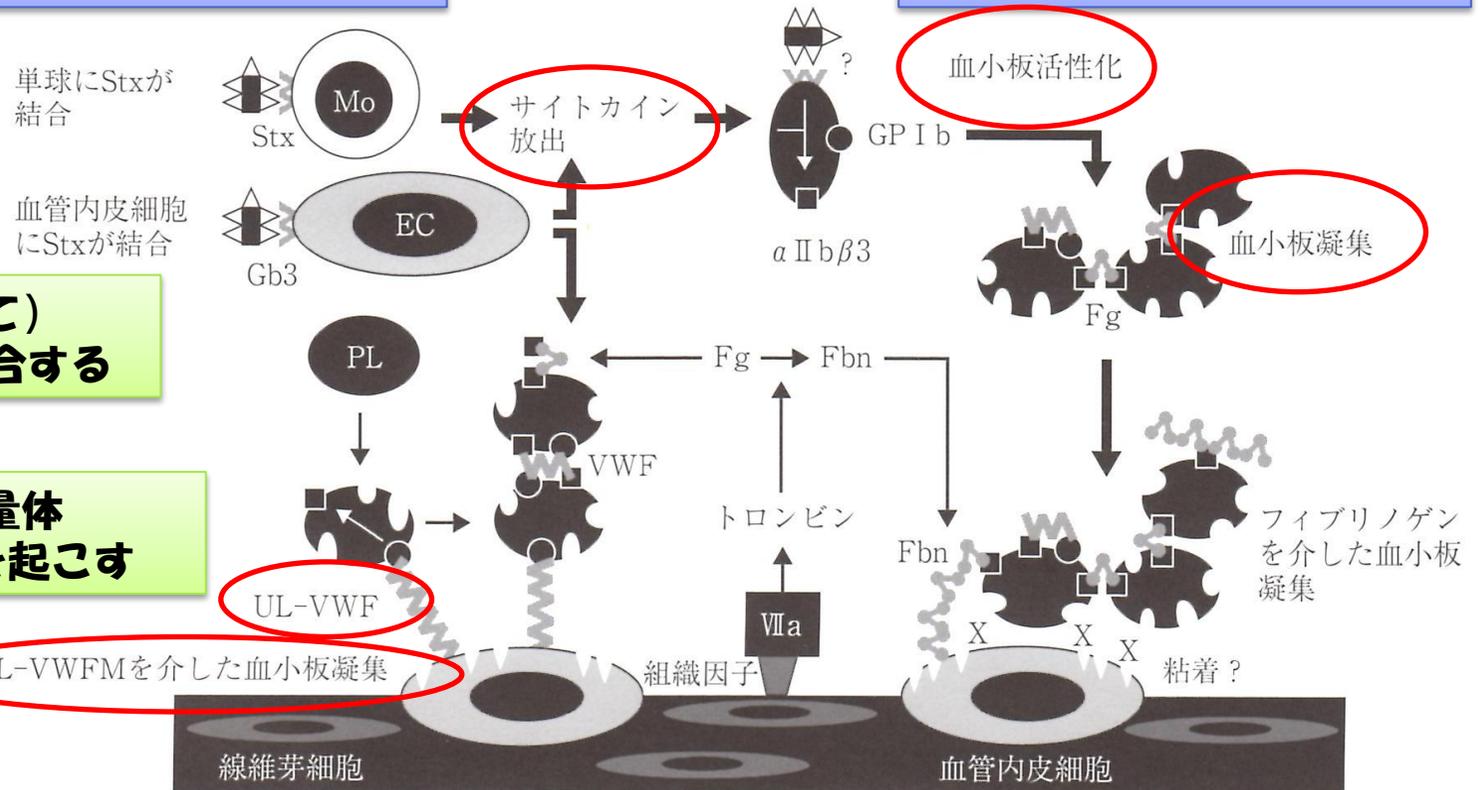
溶血性尿毒症症候群 (HUS)

志賀毒素 (Stx : 別名 ベロ毒素) の生理学的機能

①腸の粘膜下組織や毛細血管を障害して血性下痢を引き起こす

②A : (体内に吸収されて) 単球に結合してサイトカインを放出する

③A : 血小板が活性化され、血小板凝集がおこる



②B : (体内に吸収されて) 血管内皮細胞に結合する

③B : 超高分子量vWF多量体 (UL-VWFM) の放出を起こす

④B : UL-VWFMを介した血小板凝集がおこる

血小板凝集 ⇒ 血小板血栓形成

溶血性尿毒症症候群（HUS）

病状の進行

- 患者のほとんどは乳幼児である。
- 腸管出血性大腸菌（EHEC）に感染後3～5日で水様性の下痢と激しい腹痛、粘血便を呈する（急性胃腸炎）。
- その3～7日後に1～10%の患者が、①溶血性貧血、②血小板減少、③急性腎不全の3徴を呈し、HUSと診断される。
- TTPより腎症状が重篤である。

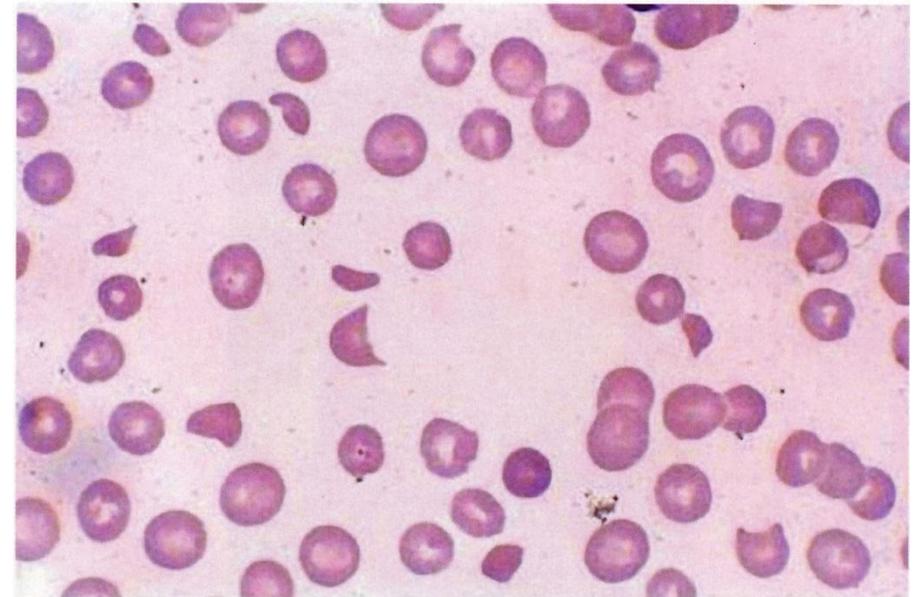


第103回医師国家試験

1歳の女児。発熱と**血便**とを主訴に入院した。2日前から発熱と頻回の下痢とがあり、本日、血便がみられた。顔面は蒼白で、皮膚に軽度の黄疸と点状出血とを認める。眼瞼と四肢とに浮腫を認める。**尿所見：蛋白3+、潜血3+**。血液所見：赤血球 270 万、**Hb 7.0 g/dl**、白血球 12,300、**血小板 2.2 万**。血液生化学所見：尿素窒素 30 mg/dl、**クレアチニン 1.3 mg/dl**、**総ビリルビン 2.5 mg/dl**、AST 40 IU/l、ALT 32 IU/l、**LD 2,860 IU/l** (基準260~530)。末梢血塗抹May-Giemsa染色標本を別に示す。

考えられるのはどれか。

- a 腸重積症
- b 遺伝性球状赤血球症
- c **溶血性尿毒症症候群**
- d Schönlein-Henoch紫斑病
- e 特発性血小板減少性紫斑病<ITP>



溶血性尿毒症症候群 (HUS)

治療

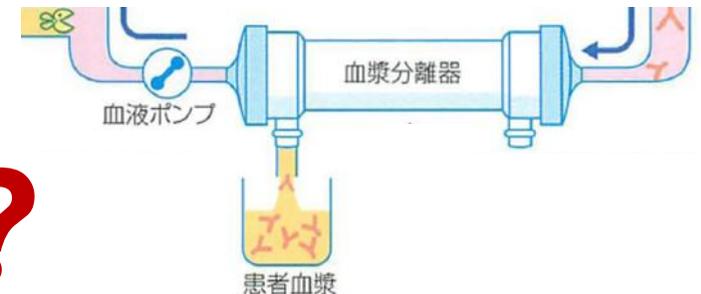
- ◆ *E. coli* 0157:H7 などの出血性大腸炎に対する抗菌薬の投与は感染初期を除いてはかえってStxの放出を助長するためHUS発症の危険性を増大する可能性があり、控えるべきと考えられている。

(意見は分かれている！)



- ◆ 治療は発症後の腎機能保護と合併症対策が基本となる。
- ◆ すなわち、**水分バランスと電解質管理**を行う。
- ◆ 無尿となった場合には血液透析を速やかに導入する。

- ◆ 中等症以上に対する血漿輸注ならびに血漿交換は、TTPの場合とは異なり、有効性について一定の見解が得られていない。



ドイツにおける溶血性尿毒症症候群の大規模かつ現在進行中のアウトブレイクについて

Eurosurveillance 2011年5月26日

- ◆ 2011年の5月上旬より溶血性尿毒症症候群(HUS)や血性下痢症の発生が増加していますが、これはドイツで発生が認められている志賀毒素産生性大腸菌の感染に関連するもので、ほとんどの症例がドイツ北部で発生したものです。
- ◆ 欧州の他国で報告された症例については、いずれもこの領域への渡航者が発症したものです。
- ◆ ハンブルクで行われた症例対照研究の最初の結果は、この病気の発症と生のトマト、キュウリおよびレタスの葉の摂取との関係を示唆するものです。

ある会社のカフェテリアと住宅関連団体に食品を供給するあるケータリング会社が発症に関与している。

アウトブレイクの詳細

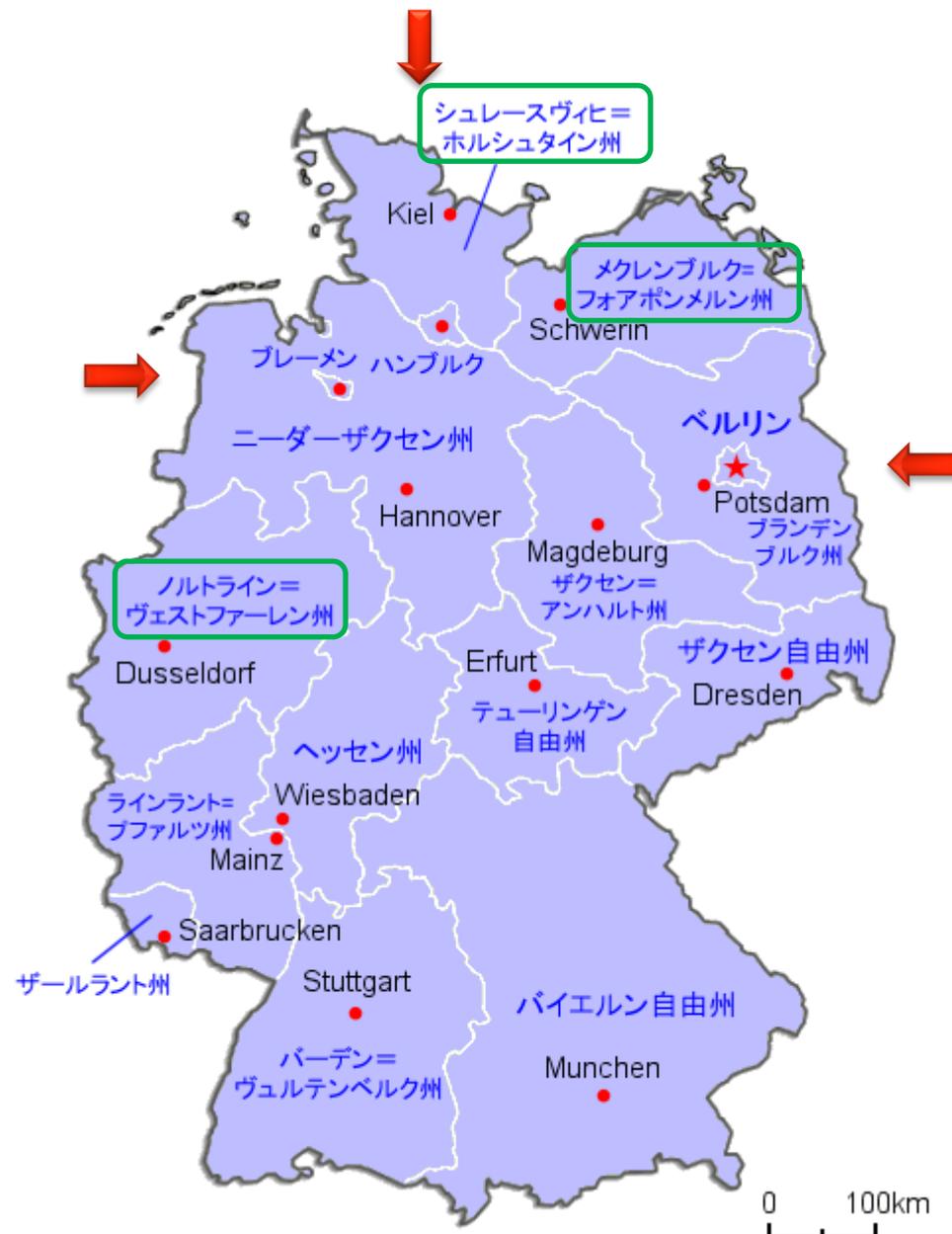
表

2011年5月2日までに下痢を呈したHUSとHUS疑い症例の数、ドイツ(n=214)

州	HUS症例およびHUS疑い症例の数	累積罹患率(人口100,000人あたり)
 Hamburg	59	3.33
 Bremen	11	1.66
 Schleswig-Holstein	21	0.74
 Mecklenburg-Vorpommern	10	0.61
Hesse	31	0.51
Saarland	5	0.49
Lower Saxony	28	0.35
 North Rhine-Westphalia	31	0.17
 Berlin	3	0.09
Baden-Württemberg	8	0.07
Bavaria	5	0.04
Thuringia	1	0.04
Rhineland-Palatinate	1	0.02
Brandenburg	0	0.00
Saxony	0	0.00
Saxony-Anhalt	0	0.00
Total	214	0.26

HUS:溶血性尿毒症症候群

データは、2011年5月26日午前8時までにロベルト・コッホ研究所に連邦各州から連絡があったもの。



ドイツのアウトブレイク

—最終結果—

- ◆ 2011年にドイツを中心に農家から出荷されたスプラウト（新芽野菜）が原因と推測された大規模集団食中毒事例が発生した。
- ◆ 原因菌としてE. Coli O104が同定された。
- ◆ 死亡例54例を含む3816例の患者が報告され、845人（22.1%）がHUSを合併した。

厚生労働省食中毒部会
富山県を中心に北陸地方で発生した
腸管出血性大腸菌集団食中毒事例
途中経過報告(2)

(1)平成23年6月28日

(2)平成24年3月19日

国立感染症研究所

感染症情報センター 岡部信彦・八幡裕一郎

実地疫学専門家養成コース(FETP):柳樂真佐実・三崎貴子

調査途中のため数値は確定値ではない等のため取り扱いには注意

患者数 **181**

重症例 (HUS、急性脳症) **32**

死亡 **5**



A焼肉店店舗所在地



患者発生地



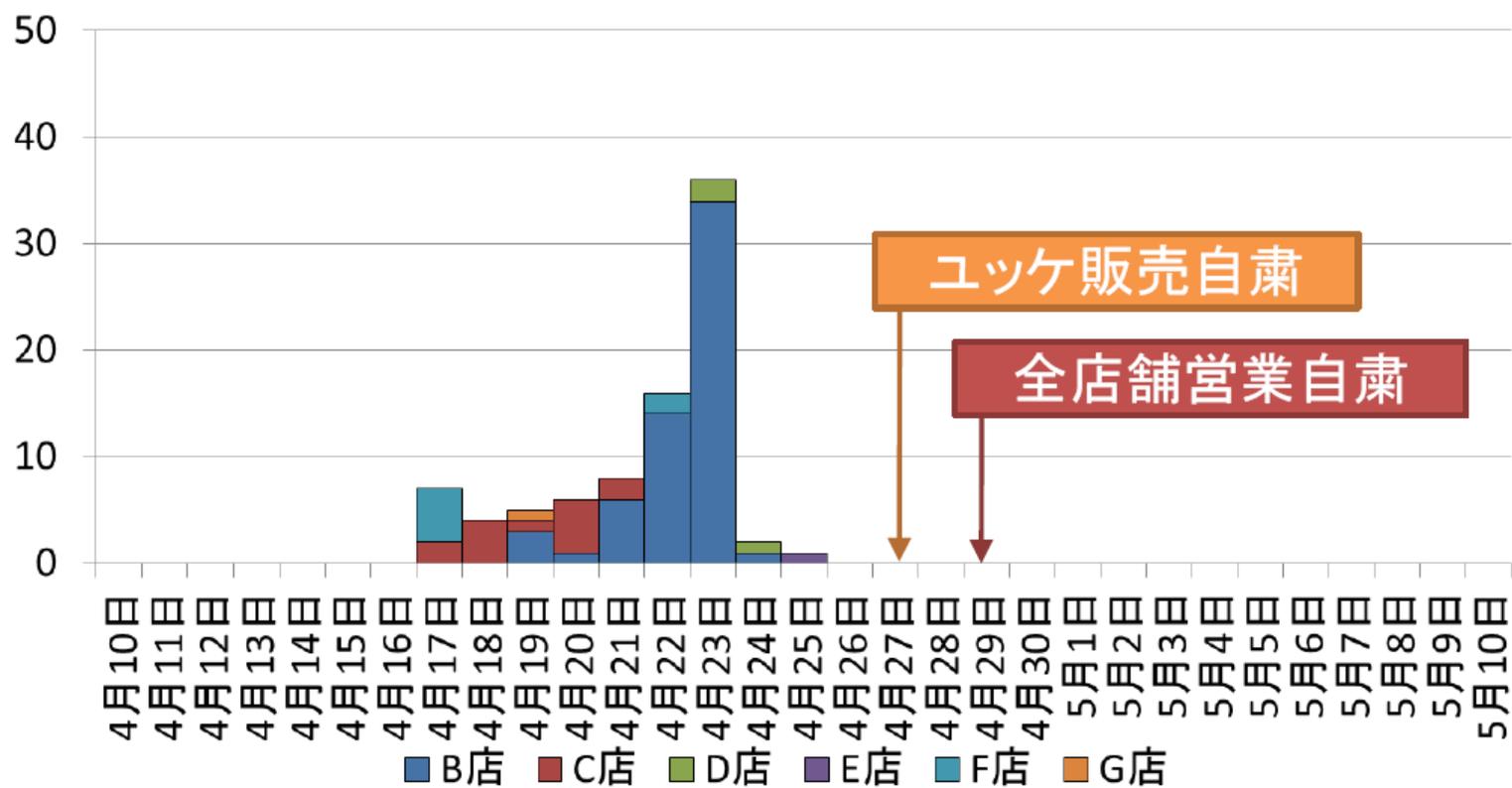
EHEC O111 食材(肉)より分離



患者発生なし

調査途中のため数値は確定値ではない等のため取り扱いには注意

図1. 焼肉チェーンA喫食日 (O111陽性; N=85)



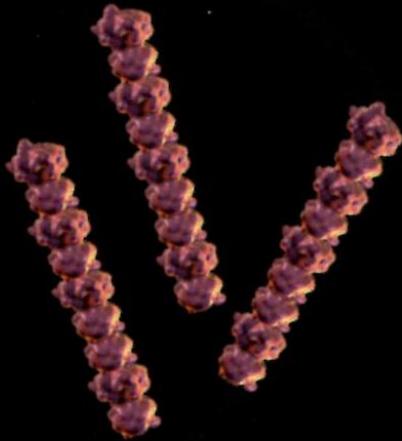
富山県のアウトブレイク

—最終結果—

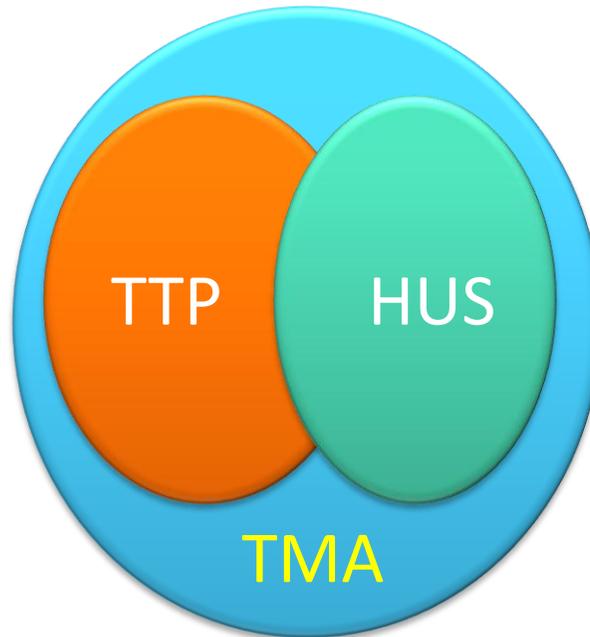
- ◆ 2011年4～5月に富山県を中心とした焼肉チェーン店利用者における食中毒事例が発生した。
- ◆ 原因菌としてE. Coli O111が同定された。
- ◆ 85例の患者が報告され、うち34例（40%）がHUSを発症した。
- ◆ HUS患者のうち21例（62%）が脳症を発症し、うち5例（15%）が死亡した。

血栓性微小血管障害症 (TMA)

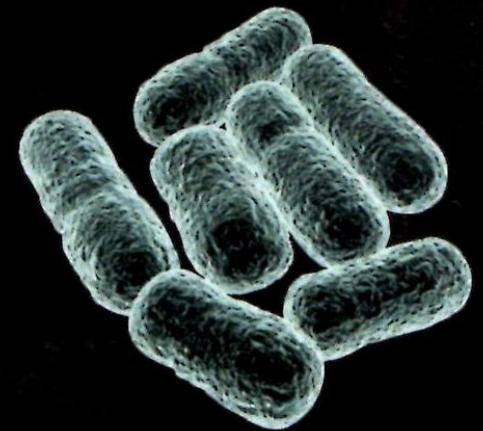
TTP
(血栓性血小板減少性紫斑病)
ADAMTS13 活性の
著減 ($\leq 5\%$)



ADAMTS13 活性が不十分 ($\leq 5\%$) であるために VWF (フォンビルブランド因子) が分解されず、過度の血小板凝集が生じる^{30,32,33}



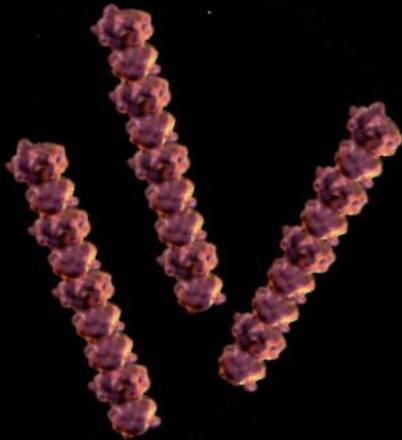
STEC-HUS
(志賀毒素産生大腸菌由来
尿毒症症候群)



ある種のバクテリア、特に大腸菌が産生する毒素が、制御不能な補体の活性化や直接的な細胞の損傷、アポトーシスを起こす^{5,34,35}

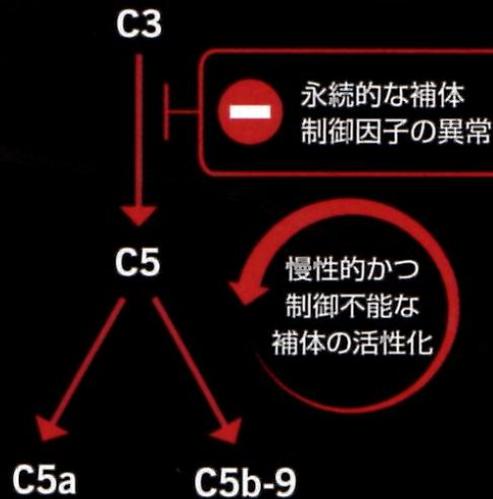
血栓性微小血管障害症 (TMA)

TTP
(血栓性血小板減少性紫斑病)
ADAMTS13 活性の
著減 ($\leq 5\%$)



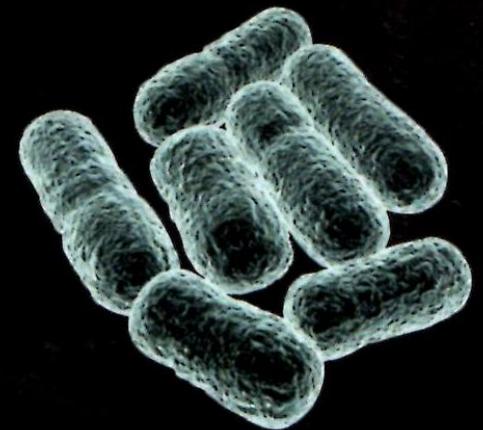
ADAMTS13 活性が不十分 ($\leq 5\%$) であるために VWF (フォンビルブランド因子) が分解されず、過度の血小板凝集が生じる^{30,32,33}

aHUS
(非典型溶血性尿毒症症候群)
遺伝性
補体介在性



遺伝的な補体制御因子の異常により慢性的に補体系が活性化され、その結果、内皮細胞が損傷し血小板凝集が持続的に生じる^{4,5,7,11,18,19}

STEC-HUS
(志賀毒素産生大腸菌由来尿毒症症候群)



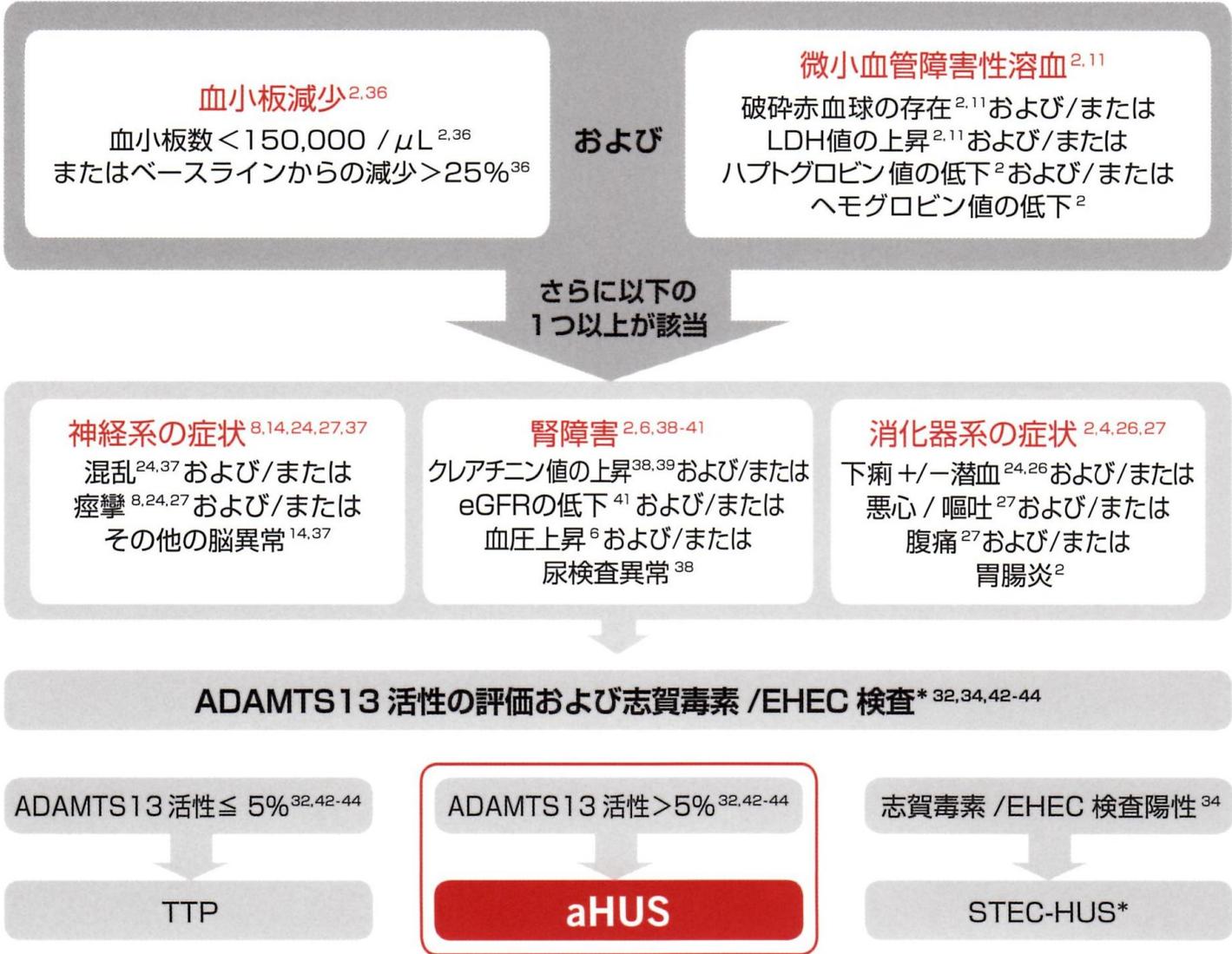
ある種のバクテリア、特に大腸菌が産生する毒素が、制御不能な補体の活性化や直接的な細胞の損傷、アポトーシスを起こす^{5,34,35}

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, **aHUS**)

◆ ADAMTS13活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と、志賀毒素による溶血性尿毒症症候群(HUS)以外の血栓性微小血管障害(TMA)である。

◆ 微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を三主徴とする疾患である。

TMAの鑑別フロー



血小板減少^{2,36}

血小板数 < 150,000 / μL^{2,36}
またはベースラインからの減少 > 25%³⁶

微小血管障害性溶血^{2,11}

破碎赤血球の存在^{2,11} および/または
LDH値の上昇^{2,11} および/または
ハプトグロビン値の低下² および/または
ヘモグロビン値の低下²

および

さらに以下の
1つ以上が該当

神経系の症状^{8,14,24,27,37}

混乱^{24,37} および/または
痙攣^{8,24,27} および/または
その他の脳異常^{14,37}

腎障害^{2,6,38-41}

クレアチニン値の上昇^{38,39} および/または
eGFRの低下⁴¹ および/または
血圧上昇⁶ および/または
尿検査異常³⁸

消化器系の症状^{2,4,26,27}

下痢 +/- 潜血^{24,26} および/または
悪心 / 嘔吐²⁷ および/または
腹痛²⁷ および/または
胃腸炎²

ADAMTS13 活性の評価および志賀毒素 / EHEC 検査*^{32,34,42-44}

ADAMTS13 活性 ≤ 5%^{32,42-44}

TTP

ADAMTS13 活性 > 5%^{32,42-44}

aHUS

志賀毒素 / EHEC 検査陽性³⁴

STEC-HUS*

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) では、 様々な臓器に障害をきたす

腎臓 ^{2-5,8,23}

50%以上の患者さんがESRD(末期腎不全)へと
進行します

中枢神経系 ^{4,8,24}

48%の患者さんが神経系の症状を経験します

心血管系 ^{5,6,8,25}

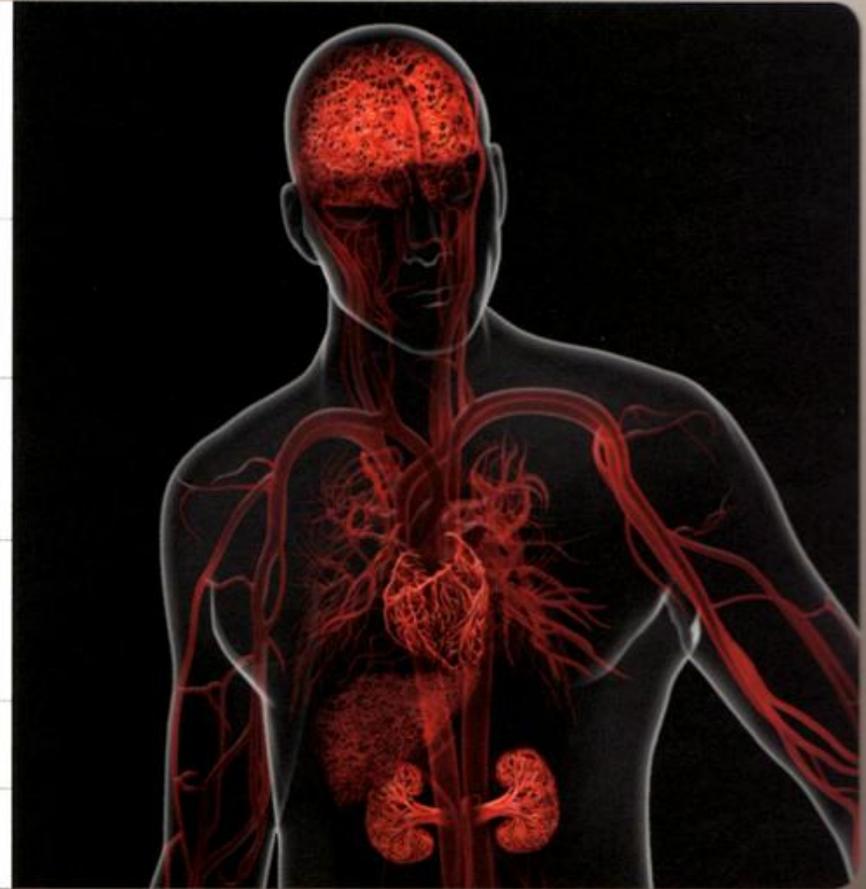
43%の患者さんが心血管系の症状を経験します

消化器系 ^{4,5,24,26,27}

30%の患者さんが下痢を経験します

血液 ^{2,6}

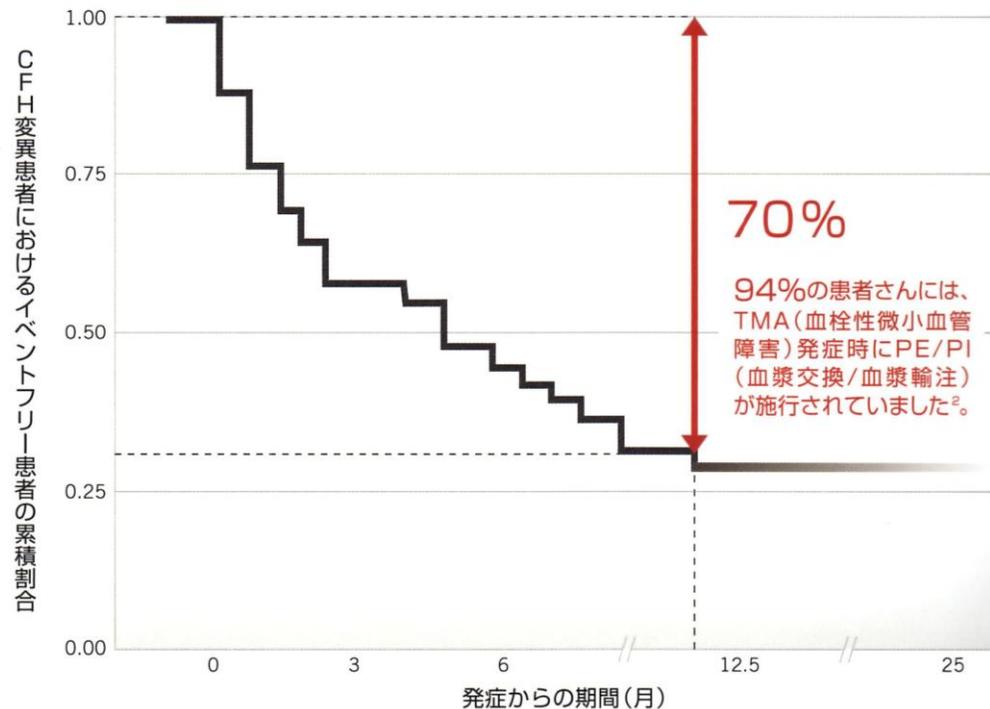
肺 ^{6,22}



非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) では、

- 遺伝子変異による**補体制御因子の異常**が、**慢性的かつ制御不能な補体の活性化**をもたらす
- **補体介在性のTMA**は、**透析または腎移植の施行にかかわらず持続的に発現する**

最も多くみられる遺伝子変異型であるCFH(補体H因子)変異^{2,5}を有する患者さんの70%は、1年以内に死亡、透析施行、または慢性腎不全に至ります²



本グラフはaHUSで最も多くみられる遺伝子変異型であるCFH変異を有する患者を示す

Caprioli et al, 2006. より改変

血液内科領域で「**補体**」が関与する疾患といえば

発作性夜間血色素尿症（PNH）

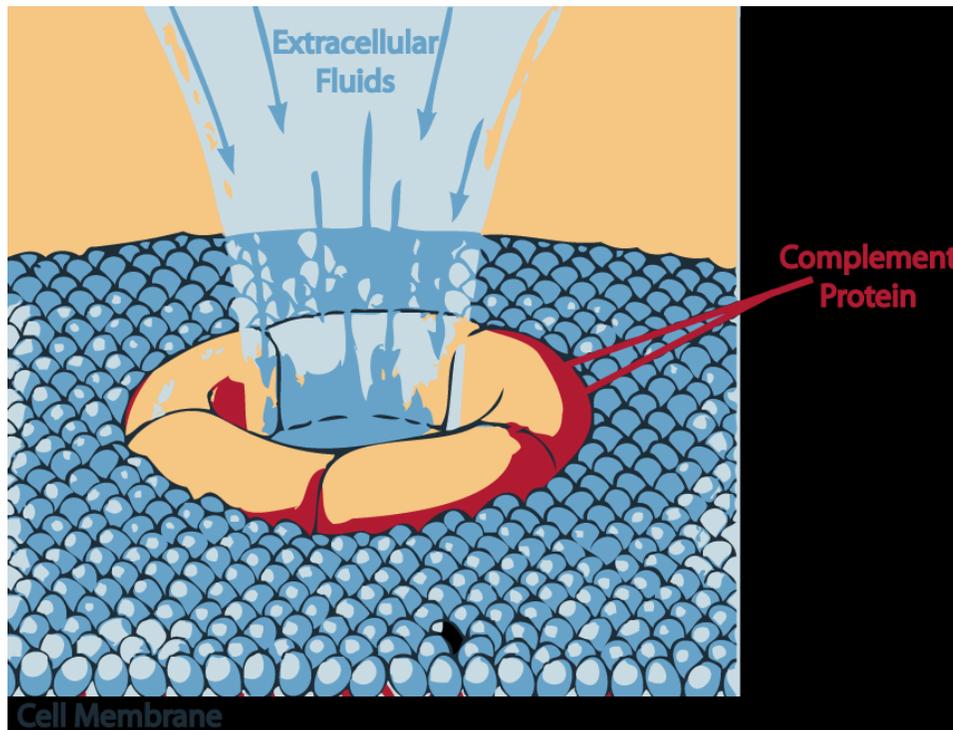
- 後天的に出現した異常造血幹細胞によるクローン性疾患である。
- 異常クローン由来のPNH血球は補体感受性が亢進しており、血管内溶血をおこす。
- 早朝の褐色尿（ヘモグロビン尿）が特徴的である。
- また、造血障害による汎血球減少を呈しやすい。
- まれに血栓症を合併することがある。

PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

補体系とは、

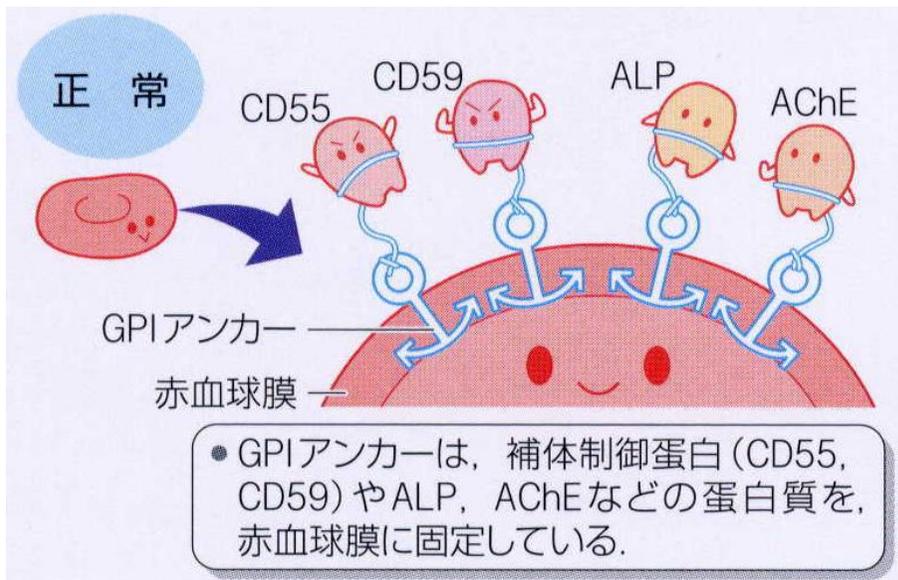
生体が病原体を排除する際、

それを補助する生化学的カスケードである。



補体系が活性化されると膜侵襲複合体によって侵入病原体(細菌)は穴をあけられる。

補体の制御



PNHの病態生理



- PIG-A遺伝子に後天的な異常が生じ、赤血球膜に存在するGPIアンカーが生合成されない疾患である。
- PIG-A遺伝子変異は造血幹細胞レベルで生じるため、GPIアンカー合成障害は白血球や血小板でもおこる。 → 汎血球減少症

発作性夜間血色素尿症 (PNH)

早朝褐色尿

- 睡眠時は低換気で呼吸性アシドーシスとなり補体が活性化されるため、PNHでは**血管内溶血**をきたす。
- 睡眠中に**ヘモグロビン尿**がつくられるため、早朝に褐色尿がみられる。



朝 → 夜



発作性夜間血色素尿症 (PNH)

二面性がある

①慢性溶血性貧血(血管内容血)

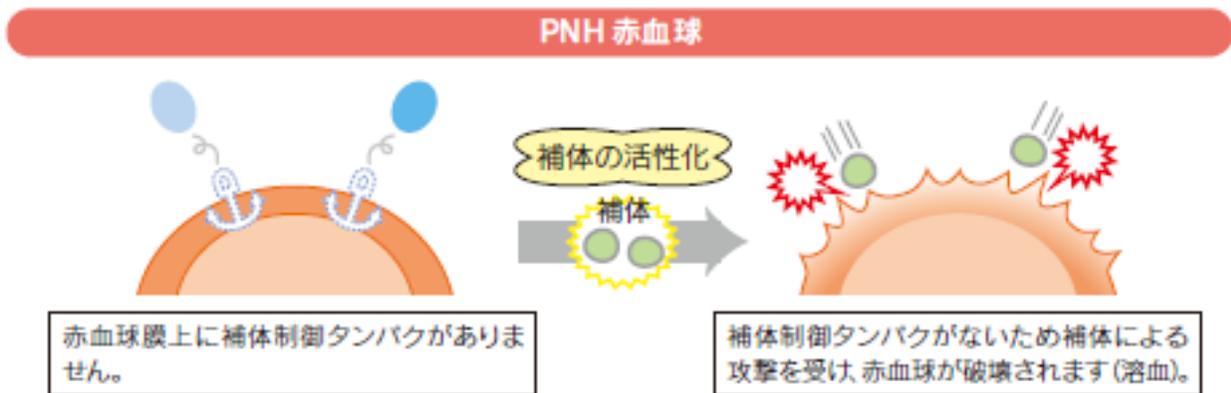
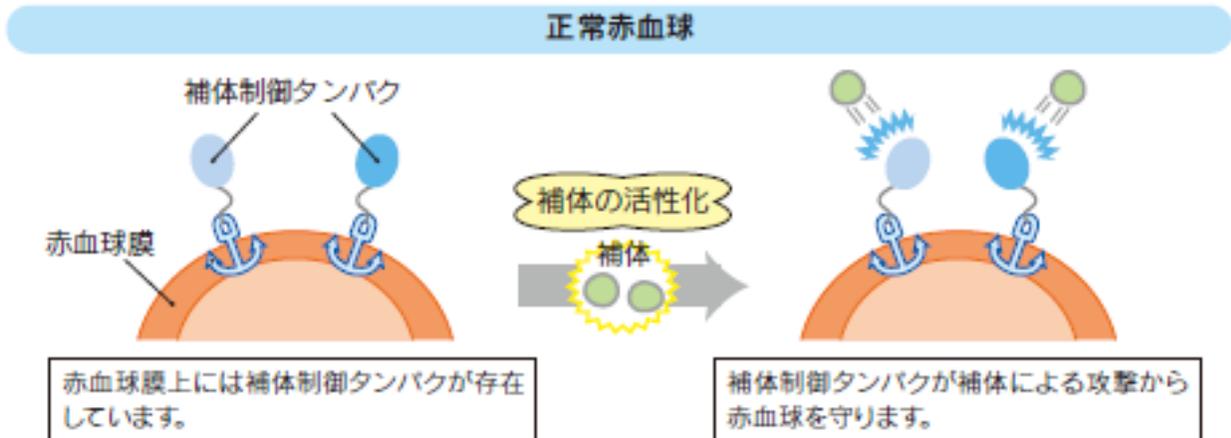
②造血障害(汎血球減少症)

治療

1. 慢性の溶血性貧血に対して、洗淨赤血球輸血(補体を除去)
2. 重篤な溶血発作に対して、**抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 エクリズマブ**
3. 病態が重度で、特に造血障害を伴う場合には、造血幹細胞移植を考慮

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
ソリリス点滴静注 300mg
エクシズマブ(遺伝子組換え)製剤

ソリリスは、補体と呼ばれる免疫システムの一部を阻害することで補体がPNH赤血球を攻撃するのを阻止します。それによりPNH赤血球が壊れるのを防ぎ、血管内の溶血を防ぎます。



補体の活性化

レクチン経路

古典経路

第二経路

常に活性化されている

免疫複合体除去
微生物オプソニン化

C3

aHUSでは遺伝的な
補体制御因子の異常がある

正常な補体機能のために必要な因子

+

増幅

補体活性化の阻害
および制御に関わる因子

-

C5a

- 強力なアフィラトキシン
- 遊走性
- 炎症促進
- 白血球活性化
- 内皮細胞活性化
- 血栓形成促進

アフィラトキシン
炎症
血栓症

C5b-9

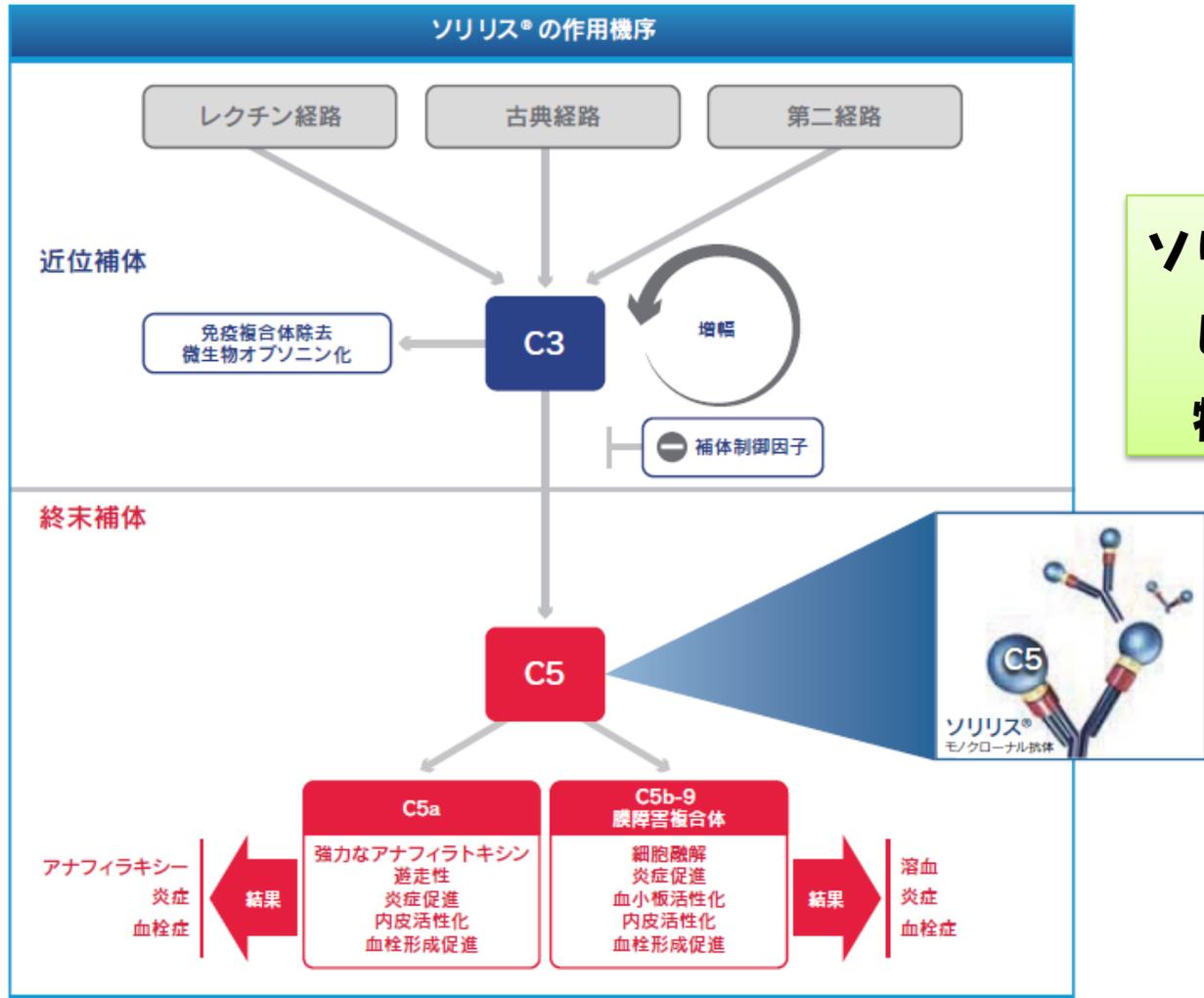
膜侵襲複合体(MAC)

- 細胞融解
- 炎症促進
- 血小板活性化
- 白血球活性化
- 内皮細胞活性化
- 血栓形成促進

細胞破壊
炎症
血栓症



抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
 ソリリス点滴静注 300mg
 エクリズマブ(遺伝子組換え)製剤



ソリリスは、
 ヒト補体蛋白質C5に結合して、
 特異的に阻害する。

発作性夜間血色素尿症 (PNH)

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
ソリス点滴静注 300mg
エクリズマブ(遺伝子組換え)製剤

【効能・効果】 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W	8W	9W
エクリズマブ	600mg	600mg	600mg	600mg	900mg		900mg		900mg	

エクリズマブとして、1回600mgから投与を開始する。

初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注する。

その1週間後(初回投与から4週間後)から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

商品名 ソリス点滴静注300mg
一般名 エクリズマブ(遺伝子組換え)
注射液 薬価 **577.229円**
アレクシオン ファーマ

1週 600mgで 1.154.458円
4週間で 4.617.832円
2か月目以降 900mg×2回/月

3.463.374円 /毎月

aHUS

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
ソリリス点滴静注 300mg
エクリズマブ(遺伝子組換え)製剤

エクリズマブの容量・用法

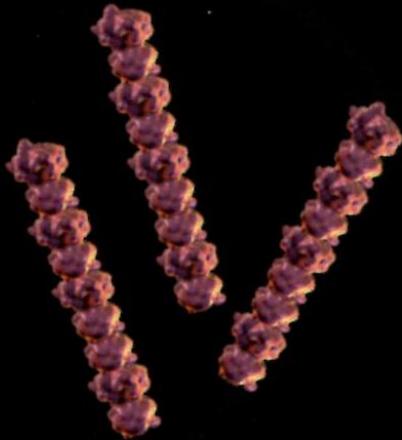
年齢	導入期	維持量
18歳以上	1回900mgを 週1回で 計4回	初回投与4週後から 1回1200mgを 2週に1回

900mgで 1.731.687円

1200mgで 2.308.916円

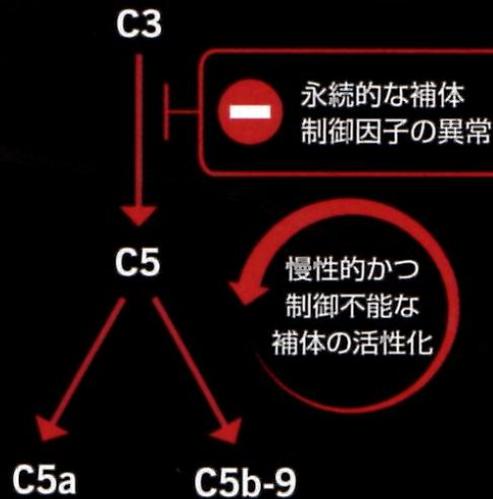
血栓性微小血管障害症 (TMA)

TTP
(血栓性血小板減少性紫斑病)
ADAMTS13 活性の
著減 ($\leq 5\%$)



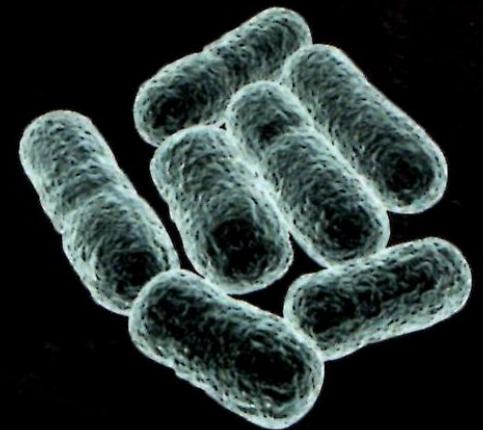
ADAMTS13 活性が不十分 ($\leq 5\%$) であるために VWF (フォンビルブランド因子) が分解されず、過度の血小板凝集が生じる^{30,32,33}

aHUS
(非典型溶血性尿毒症症候群)
遺伝性
補体介在性



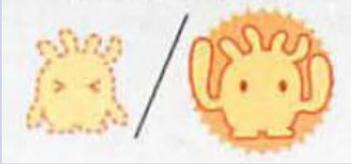
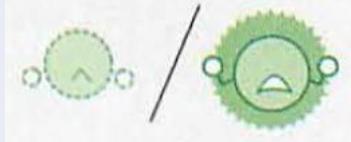
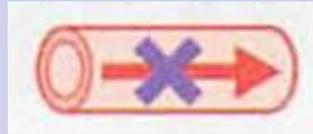
遺伝的な補体制御因子の異常により慢性的に補体系が活性化され、その結果、内皮細胞が損傷し血小板凝集が持続的に生じる^{4,5,7,11,18,19}

STEC-HUS
(志賀毒素産生大腸菌由来
尿毒症症候群)



ある種のバクテリア、特に大腸菌が産生する毒素が、制御不能な補体の活性化や直接的な細胞の損傷、アポトーシスを起こす^{5,34,35}

止血機構の異常による疾患

		血栓傾向
血小板の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 本態性血小板血症 (ET)、真性赤血球増加症 (PV)
凝固系の異常		播種性血管内凝固 (DIC) 抗リン脂質抗体症候群 (APS)
線溶系の異常		播種性血管内凝固 (DIC)
血管の異常		血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 大動脈炎症候群、閉塞性動脈硬化症 (ASO), 閉塞性血栓血管炎 (TAO), 血管腫
血流の異常		心房細動、エコノミークラス症候群 肺血栓塞栓症、手術後