

## 総説

# 血栓性血小板減少性紫斑病および血球貪食症候群に対するアフェリシス療法

安田 光徳<sup>\*1</sup>・山路 健<sup>\*1</sup>・津田 裕士<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 順天堂大学膠原病内科, <sup>\*2</sup> 順天堂東京江東高齢者医療センター

## Therapeutic Apheresis in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) and Hemophagocytic Syndrome (HPS)

Mitsunori Yasuda<sup>\*1</sup>, Ken Yamaji<sup>\*1</sup> and Hiroshi Tsuda<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine,

<sup>\*2</sup> Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

**Summary** The condition of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is formed by aggregation of platelet thrombi in small vessels of the whole body and leads to minute vessel hemolysis anemia (microangiopathic hemolytic anemia; MAHA), which causes organ damage. Recently, the physiological conditions of TTP based on the severe lack of von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease (ADAMTS13) has become clear. Therefore, the utility of apheresis therapy in the treatment of TTP became clear. On the other hand, hemophagocytic syndrome (HPS) is characterized in hemophagocyte with the macrophage in the bone marrow. In the condition of HPS, excessive production of cytokines is a cause. Therefore, the plasma exchange therapy is useful for the removal of the cytokine.

**Key words:** thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemophagocytic syndrome (HPS), apheresis, ADAMTS 13

### 1. はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害, 動揺性精神神経症状および発熱の5徴候を古典的診断基準とする全身疾患である。全身の細小血管に血小板血栓が多数形成され臓器障害を引き起こす細小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia; MAHA) とよばれる病態を示す。

近年, TTPの病態生理が von Willebrand factor (vWF) 切断酵素 (ADAMTS 13) の活性欠如によることが明らかとなってきた<sup>1,2)</sup>。これに伴い, TTPの治療における血漿交換療法の有用性が明確となった。

また, 血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome: HPS) は感染症, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患などを基礎とし, 発熱, 血球減少, 肝機能障害, 高フェリチン血症を認め, 骨髄でのマクロファージによる血球貪食像を特徴とする。HPSの病態は, 何らかの原因により破綻した免疫機能により, サイトカインが

過剰に産生されたことによる。高サイトカイン血症の是正には血漿交換療法などの血液浄化療法が有用であり, HPSの治療に用いられている。

### 2. TTPの病態と診断

#### 2.1 TTPの分類

TTPは先天性と後天性に大別され, 先天性は極めて稀である。先天性としては Upshaw-Schulman 症候群 (ADAMTS 13 活性が著減する) が知られている<sup>3)</sup>。後天性はさらに特発性と二次性とに分けられる。二次性の基礎疾患としては, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 感染症, 妊娠, 薬剤などが挙げられる。TTPではこれらの病態ごとに ADAMTS 13 活性低下や欠損を認める (表1)。

#### 2.2 TTPの病態

主として血管内皮細胞で産生される vWF は, 血小板血栓を形成するのに重要な高分子量の糖蛋白質である。vWF は血液中で多量体として存在し, 血管壁の損傷時には, 損傷部位に結合する。vWF はそこで血小板とも結合し, 血小板凝血塊が形成される。血小板

表1 Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の分類

TTP	
先天性	Upshaw-Schulman 症候群
後天性	特発性 二次性 妊娠 自己免疫疾患 悪性腫瘍 感染症 薬剤 造血幹細胞移植

の凝集活性は vWF 多量体が大きいほど高く、超高分子量の多量体が形成されると容易に血管内に凝血塊が出現しやすくなる。しかし、こうした超高分子量多量体は、通常、血液中に存在する vWF 切断酵素の働きにより切断され、断片化して存在している。近年、vWF 切断酵素が単離され、クローニングにより cDNA 塩基配列が決定され<sup>4)</sup>、一次構造の特徴から、13 番目に同定された ADAMTS ファミリーの一員として ADAMTS 13 と命名された。

この ADAMTS 13 の先天的欠損により、先天性 TTP が発症するとされている。また、後天性 TTP では抗 ADAMTS 13 抗体の出現などにより ADAMTS 13 の活性低下を来たすことにより発症する。

この ADAMTS 13 の欠損、活性低下により超高分子量の多量体が過剰に血中に存在するようになり、血管内に血小板の過剰凝集が起こる。これが全身の細小血管で多数形成され、血小板数は消費性に減少する。また、血栓形成により狭小化した血管内腔を赤血球が通過する際に破碎され、溶血が生ずる。血栓により腎臓の細小血管が閉塞することで腎機能障害が生じ、また、中枢神経系で細小血管が閉塞することで精神神経症状が出現する。血栓の形成による血管の閉塞と、再開通により精神神経症状が動揺性になると言われている (図 1)。

TTP での腎病変については、尿素窒素、クレアチニンの上昇、尿量の低下、浮腫といった急性腎不全を呈し、中程度の蛋白尿を認めることが多い。一方、尿潜血や細胞成分、円柱を認めることは少ない<sup>5)</sup>。

### 2.3 TTP の診断

血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、動揺性精神神経症状および発熱の 5 徴候に加えて破碎赤血球や断片化赤血球を認めれば診断に苦慮することはない。また、ADAMTS 13 の活性低下や抗 ADAMTS 13 抗体

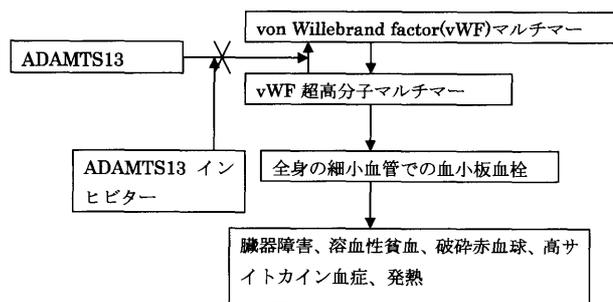


図1 Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の病態

を認めれば、より診断は確実である。しかし、治療の遅れが致命率につながり、現時点において ADAMTS 13 の活性の測定には時間がかかることから、実際には 5 徴の中の数徴を認め (特に微小血管性溶血性貧血、血小板減少)、DIC、全身性の血管炎などの疾患が除外されれば、早期に診断し、治療の開始を考慮すべきである。

### 3. TTP の治療

先天性 TTP においては ADAMTS 13 の補充を目的に新鮮凍結血漿 (Fresh frozen plasma: FFP) の輸注が行われている。

後天性 TTP においては、FFP の輸注や脾摘、副腎皮質ステロイド剤投与などがされてきたが、上記のごとく病態が明らかにされるに従い、TTP の病型に応じた治療法が確立しつつある。後天性 TTP では、血漿交換 (Plasma exchange: PE) が第一選択である。FFP の輸注よりも PE の有効性が認められている<sup>6)</sup>。ADAMTS 13 阻害因子が出現し、ADAMTS 13 活性の低下を認める TTP の症例においては、この ADAMTS 13 阻害因子の除去、ADAMTS 13 の補充、正常サイズの vWF の補充、超高分子量 vWF 多量体の除去、血中サイトカインの除去が図れることから PE の効果が高い。PE は保険適応上、週 3 回、3 カ月までとされているが通常診断がつけば速やかに PE を開始、3~5 日間連続で施行し、その後は溶血、血小板数などのデータをもとに PE の間隔を空けて施行する。

PE 以外の治療法として、脾摘を TTP の寛解期に施行することが有効との報告がある<sup>7)</sup>。PE に抵抗性の TTP に対して、抗血小板療法、副腎皮質ステロイド剤投与や免疫抑制剤投与は有効である。また、抗 CD20 キメラ型モノクローナル抗体である rituximab が難治性再発性の TTP 患者に有効であったとの報告

がある<sup>8)</sup>。

また、腎不全に至った場合には持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) を併用することとなるが、サイトカイン除去の効果の面や、TTP に対して施行された PE に伴う FFP の大量投与による、急激な電解質変動や膠質浸透圧の変動を防ぐ目的からも、腎不全に至っていない症例でも CHDF を併用することで、治療の有効性が高まると渡邊らは述べている。それに加え、PE の施行に関しても 1 回あたり 6~7 時間をかけた緩徐な方式を取る slow PE を行うことで FFP の大量投与の副作用を防ぎ、治療効果を高めるとしている<sup>9)</sup>。

当院では、過去 14 年間で 15 症例の TTP に対して血漿交換療法を施行した。うち 7 例が原疾患として膠原病 (全身性エリテマトーデス 6 例、混合性結合織病 1 例) を有し、3 例はチクロピジン投与、2 例がウイルス感染関連、残り 3 例は特に契機となる感染や薬剤投与がなく、特発性と考えられた。全例に対して 1 回につき FFP 30 単位を置換する PE を施行した。施行回数は 2 回から 37 回 (平均 12.5 回) であり、15 症例中 11 症例 (73.3%) が軽快し 4 例 (26.7%) が死亡した。4 例の死亡症例中 3 例が膠原病に合併した症例で、1 例は特発性と考えられた。死亡例はともに、腎不全を始めとする多臓器不全に至り、感染症、DIC などを併発した。膠原病など自己免疫疾患に関連した TTP は予後不良と言われているが、当院でも膠原病に合併した TTP は 7 例中 3 例 (42.9%) が死亡しており、それ以外の TTP 8 例では死亡は 1 例 (12.5%) であった。

#### 4. HPS の病態と診断

##### 4.1 HPS の分類

HPS は一次性と二次性とに分類される。一次性は稀であるが、家族性 HPS は常染色体劣性遺伝疾患で familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

(FHL) と称される。また、X 連鎖リンパ増殖性疾患 (XLP) などが知られているが、いずれも乳幼児期に発症し予後不良である。二次性の HPS が大部分であり、感染症の関連するもの、悪性腫瘍に関連するもの、自己免疫疾患に関連するもの、薬剤投与に関連するもの、造血幹細胞移植に伴うものに分類される (表 2)。

##### 4.2 HPS の病態

HPS の病態としては、上記のごとく感染や悪性腫瘍、薬物投与などを契機に、T 細胞やマクロファージの異常な活性化が起こり、サイトカインが過剰に産生されたことによる。サイトカインは、Tumor necrotic factor (TNF)- $\alpha$ 、Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)、Interleukin (IL)-1、-6 などの高値を認める。骨髄などでのマクロファージの異常活性化により血球貪食が起こり、貧血、白血球減少、血小板減少などの血球減少を引き起こすと言われている。この血球貪食の機序に関しては近年、Hanayama らによりアポトーシス細胞からのアポトーシスシグナルが貪食に関与するとの報告がされている<sup>10)</sup>。また、この高サイトカイン血症により、フェリチン高値、各種臓器障害、発熱などを呈し、高 LDH 血症、AST 優位の肝機能障害、肝脾腫などを認める (図 2)。

##### 4.3 HPS の診断

小児の診断基準として、① 7 日間以上の発熱、② 血球減少 (Hb < 9.0 g/dl, Plt <  $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Granulo-

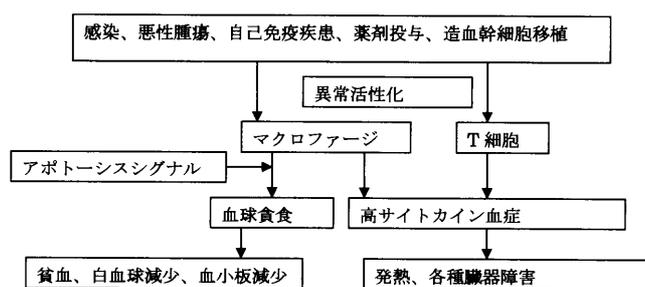


図 2 Hemophagocytic syndrome (HPS) の病態

表 2 Hemophagocytic syndrome (HPS) の分類

HPS	
一次性	家族性 (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: FHL) など
二次性	① 感染症関連 <ul style="list-style-type: none"> <li>i) ウイルス性 (Virus-associate hemophagocytic syndrome: VAHS)</li> <li>ii) 細菌性</li> <li>iii) 真菌性など</li> </ul> ② 悪性腫瘍関連 悪性リンパ腫など ③ 自己免疫疾患関連 全身性エリテマトーデス (SLE) など ④ 薬剤関連 ⑤ 造血幹細胞移植後

cytes < 1,000/ $\mu$ l を 2 系統以上), ③ 高 LDH 血症, ④ 骨髓, 肝, 脾, リンパ節, 脳脊髄液での血球貪食像を認めることとされている<sup>11)</sup>. また, 成人の診断基準として, ① 7 日間以上の発熱, ② 2 系統以上の血球減少, ③ 骨髓などでの血球貪食像を認めることとされている<sup>12)</sup>. 抗生剤に抵抗性の発熱や, 2 系統以上の血球減少 (1 系統の場合もあり) があつた場合に, この病態を疑うことが重要である.

## 5. HPS の治療

一次性の FHL に対しては HLA-94 プロトコールが提唱されているが, 一次性の HPS では全て造血幹細胞輸血の適応である. 高サイトカイン血症に対する一時的な対症療法として PE が施行されることがある.

二次性の HPS に対しては河らが, HPS の 3 段階の重症度に応じた治療法を提唱している<sup>13)</sup>. この中では, Mild type に対しては無治療か, ガンマグロブリン大量療法か副腎皮質ステロイド剤, シクロスポリンなどを単剤あるいは 2 剤併用療法を施行する. Intermediate type では副腎皮質ステロイド剤+シクロスポリン+エトポシドの免疫化学療法を施行する. Severe type では免疫化学療法に加え造血幹細胞移植をすべきである, としている.

軽症の場合や, 治療への反応が良好な場合を除くと, 高サイトカイン血症による臓器障害の防止, 予後改善のためにサイトカイン除去を目的に PE の施行が有効である. 自己免疫疾患関連の場合や, 薬剤関連の HPS の場合においては, 高サイトカイン血症の改善のみならず, 自己抗体の除去, 原因薬剤の除去を図る目的においても, PE が有効である. しかし, 保険適応は現在のところなく, 施行方法や回数などによる有意な有効性の違いを示す報告がない. サイトカイン除去の目的においては, CHDF が有効であり, 特に立石らの PMMA 膜 hemofilter を用いた PMMA-CHDF での報告では, 高いサイトカイン除去が達成され, 有効率も高い<sup>14)</sup>.

当院では過去 14 年間で膠原病に合併した HPS 5 症例に対して, PE を施行した. 5 症例全てが全身性エリテマトーデスの経過中に HPS を発症した. 全例でステロイドパルス療法を施行し, 後療法として体重 1

kg あたり 0.8~1.2 mg/日のプレドニゾロン, およびシクロスポリン投与がなされた. 全例に対して FFP 30 単位を置換する PE を施行し, 施行回数は 2 回から 25 回 (平均 12.0 回) であつた. 全例で軽快を認めている.

## 文 献

- 1) Tsai H-M, Lian EC-Y: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving proteases in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339**: 1585, 1998
- 2) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al: Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **89**: 3097, 1997
- 3) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, et al: von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* **75**: 25, 2002
- 4) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al: Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* **276**: 41059, 2001
- 5) Eknayan G, Riggs SA: Renal involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* **6**: 117, 1986
- 6) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **325**: 393, 1991
- 7) Crowther MA, Heddle N, Hayward CPM, et al: Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **125**: 294, 1996
- 8) Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, et al: Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* **124**: 787, 2004
- 9) 渡邊栄三, 平澤博之, 志賀英敏: 各種疾患に対する血液浄化法の適応, 開始・離脱基準, 選択すべき血液浄化法, TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura). *救急医学* **28**: 1165, 2004
- 10) Hanayama R, Tanaka M, Miwa K, et al: Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature* **417**: 182, 2002
- 11) Henter JL, Elinder G, Ost A: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* **18**: 29, 1991
- 12) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol* **65**: 215, 1997
- 13) 河 敬世, 坂田顕文, 竹下泰史, 井上雅美: 血球貪食症候群の診断と治療. *臨床血液* **46**: 418, 2005
- 14) 立石順久, 平澤博之, 松田兼一, 幸部吉郎: 各種疾患に対する血液浄化法の適応, 開始・離脱基準, 選択すべき血液浄化法, Hemophagocytic syndrome. *救急医学* **28**: 1175, 2004