

TMA/DICを正しく診断するために

監修

松本 雅則 先生 奈良県立医科大学 輸血部 教授

藤谷 茂樹 先生 聖マリアンナ医科大学病院 救命救急センター 教授

丸山 彰一 先生 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科学 教授

TMAとDIC

血栓性微小血管症(TMA)は、全身の微小血管で血小板血栓が形成されることによって、溶血性貧血、血小板減少、臓器障害を呈する疾患群です。臓器障害は軽症から重症まで様々であり、また障害される臓器も中枢神経、腎臓、心臓、腸管など多岐にわたります。

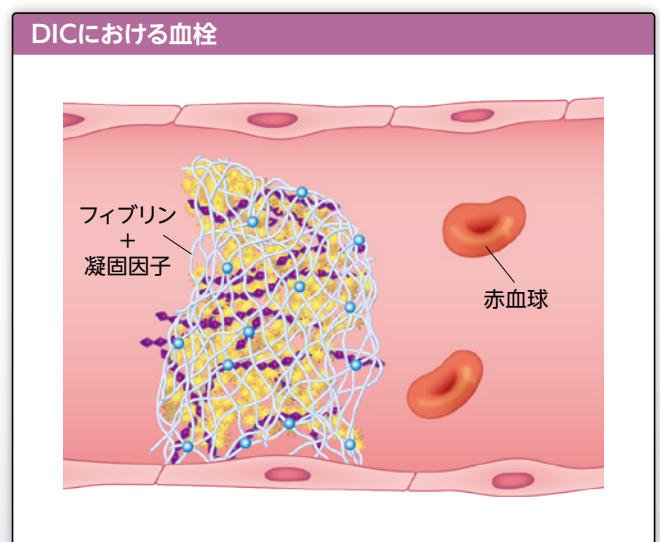
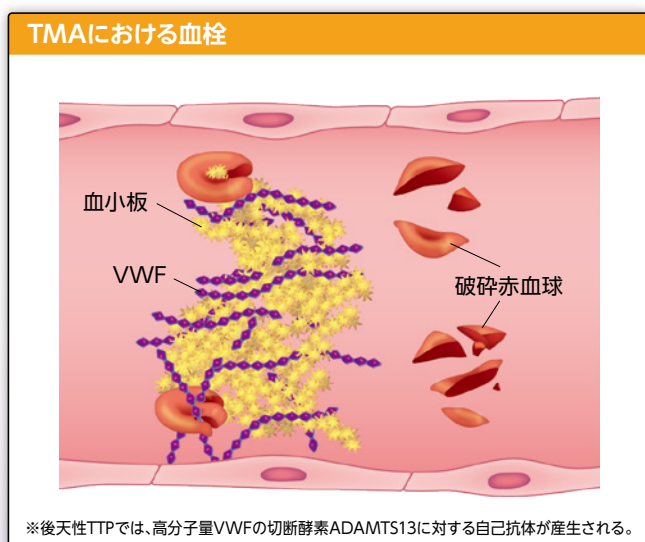
播種性血管内凝固症候群(DIC)は、原因となる基礎疾患によって凝固活性が亢進し、全身の細小血管内でフィブリン血栓が形成されることによって、消耗性血小板減少、血栓性臓器障害、消耗性凝固因子欠乏(出血傾向)をきたす病態です。

TMAとDICは臨床症状がよく似ており、いずれも迅速な治療が必要ですが、治療法は異なるため早期鑑別が重要となります。また、確定診断までは常に他のTMAやDICの可能性も考慮し、治療を進めながら繰り返し判断する姿勢が求められます。ここでは、TMAとDIC、その中でも後天性TTPと敗血症性DICの違いにフォーカスし、比較的まれなTMAや後天性TTPを見逃さないためのポイントを解説していきます。

TMAとDICの血栓の違い

TMAとDICではどちらも微小血栓が生じますが、原則としてTMAでは血小板血栓の形成による血小板減少と赤血球破壊、DICではフィブリン血栓の形成による血小板減少と凝固因子欠乏が起こります。

なお、TMAとDICはどちらも血小板減少を呈しますが、TMAの患者に血小板を補充すると症状が急速に悪化しますので、血小板輸血は禁忌とされています(ただし、活動性出血など血小板輸血による止血が必要とされる場合もあります)。



矢田憲孝, 西尾健治. 血栓止血誌. 2020; 31: 7-16. より作成

DIC: disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固症候群)

TMA: thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)

VWF: von Willebrand factor

TMAの分類

TMAは原因によって右表のように分類されます。臨床的に区別することが困難な場合もありますが、**後天性TTP**はADAMTS13活性著減と抗ADAMTS13抗体（インヒビター）産生によって診断が可能です。

※先天性TTPはADAMTS13活性著減を呈するものの、インヒビターは産生されません。また、出生後すぐに発症する重症型は約半数で、学童期や成人期以降に発症するタイプもあります。

HUS: hemolytic uremic syndrome (溶血性尿毒症症候群)

原因	診断
ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP
ADAMTS13に対する自己抗体産生	後天性TTP
志賀毒素産生大腸菌(STEC)	STEC-HUS
補体因子の異常	非典型型HUS(aHUS)
自己免疫疾患、造血幹細胞移植、臓器移植、悪性腫瘍、妊娠、薬剤	二次性TMA
その他	肺炎球菌HUS、TTP類縁疾患 など

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド 2020. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「血液凝固異常症等に関する研究」班 TTPグループ より作成

線溶反応の程度によるDICの病型分類

DICは、線溶反応の程度により**線溶抑制型**、**線溶均衡型**、**線溶亢進型**に分類されます(これらの病型の**混合型**もあります)。線溶抑制型DICの代表は**敗血症性DIC**です。凝固活性が亢進する一方でPAI-1が著増し、線溶が抑制されるため血栓性(虚血性)臓器症状が出現しやすく、治療開始が遅れた場合は多臓器不全に至ることもあります。そのため、病原体がはっきりしないものの敗血症性DICが疑われる場合は、TMAとの早期鑑別が重要となります。

	線溶抑制型	線溶均衡型	線溶亢進型
凝固活性化(TAT上昇)	高度	高度	高度
線溶活性化(PIC上昇)	軽度	中程度	高度
D-ダイマー	軽度上昇	上昇	上昇
PAI-1	著明に増加	増加	微増
その他	虚血性臓器不全のリスクが高い	出血や臓器障害はまれ(無症状のこともある)	出血がみられるものの臓器障害は生じにくい
主な原因	敗血症	固形癌	急性前骨髄球性白血病、腹部大動脈瘤
凝固/出血傾向			

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, PIC: plasmin- α 2 PI complex, TAT: thrombin antithrombin complex

日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会. 血栓止血誌. 2009; 20: 77-113. より作成

後天性TTPと敗血症性DICの検査所見

	後天性TTP	敗血症性DIC
臨床症状	臓器症状(精神神経症状、腎障害)	臓器症状(腎障害、多臓器不全など)
血小板数	著減	著減(急激な低下)
FDP	正常～軽度上昇	軽度上昇
PT	正常～軽度延長	延長
APTT	正常	正常～延長
アンチトロンビン	正常(肝不全があれば低下)	低下
LDH	増加(主な原因は溶血性貧血)	原因疾患や併存疾患(横紋筋融解など)により上昇
破碎赤血球	あり(特徴的)	時に軽度あり
ハプトグロビン	感度以下(特徴的)	通常正常(肝不全があれば低下)

APTT: activated partial thromboplastin time, FDP: fibrin and fibrinogen degradation products, LDH: lactate dehydrogenase, PT: prothrombin time

矢田憲孝, 西尾健治. 血栓止血誌. 2020; 31: 7-16. より改変

後天性TTPと敗血症性DICの比較研究

後天性TTPとDIC (特に敗血症性DIC) は血小板減少、微小血栓、臓器障害という臨床的特徴が類似しており、ADAMTS13検査の結果が得られる前に鑑別することは困難である。そこで本研究では、凝固系・線溶系のマーカーで鑑別することが可能かどうか、後方視的解析を行った。

患者背景の比較(下表)では、ADAMTS13活性とインヒビター力価において明確な違いが認められた。また、後天性TTP群では溶血性貧血を反映したヘモグロビンの減少、LDHと総ビリルビンの上昇がみられた。なお、血小板数減少は両群とも認められたが、後天性TTP群の方が有意に低いことが明らかとなった。

	後天性TTP群 (n=138)	敗血症性DIC群 (n=46)	P値
年齢[歳]	55.5 (40.25, 69)	70.5 (62.5, 76.8)	<0.001
性別(女性/男性)	85/53	17/29	0.006
ADAMTS13活性[%]	<0.5 (<0.5, <0.5)	33.1 (20.7, 43.8)	<0.001
ADAMTS13インヒビター[BU/ml]	2.8 (1.7, 5.0)	<0.5 (<0.5, <0.5)	<0.001
ヘモグロビン[g/dL]	7.6 (6.3, 9.0)	10.2 (9.2, 12.3)	<0.001
白血球数[×10 ⁹ /μL]	7.2 (5.2, 9.7)	8.5 (5.4, 12.9)	0.08
血小板[×10 ⁹ /L]	9 (7, 14)	44 (16, 58.5)	<0.001
乳酸脱水素酵素(LDH) [IU/L]	1054 (747, 1587)	462 (314, 834)	<0.001
総ビリルビン[mg/dL]	2.9 (2.2, 4.7)	1.5 (0.7, 3.3)	<0.001
血清クレアチニン[mg/dL]	0.84 (0.66, 1.14)	2.01 (1.26, 3.15)	<0.001

中央値 (四分位範囲)

目的：急性期後天性TTP患者の凝固系・線溶系マーカーを解析し、敗血症性DICとの鑑別が可能かどうか検討する。

対象：ADAMTS13活性分析の目的で全国から奈良県立医科大学に寄せられ後天性TTPの診断が確定した患者138例及び敗血症性DIC患者46例

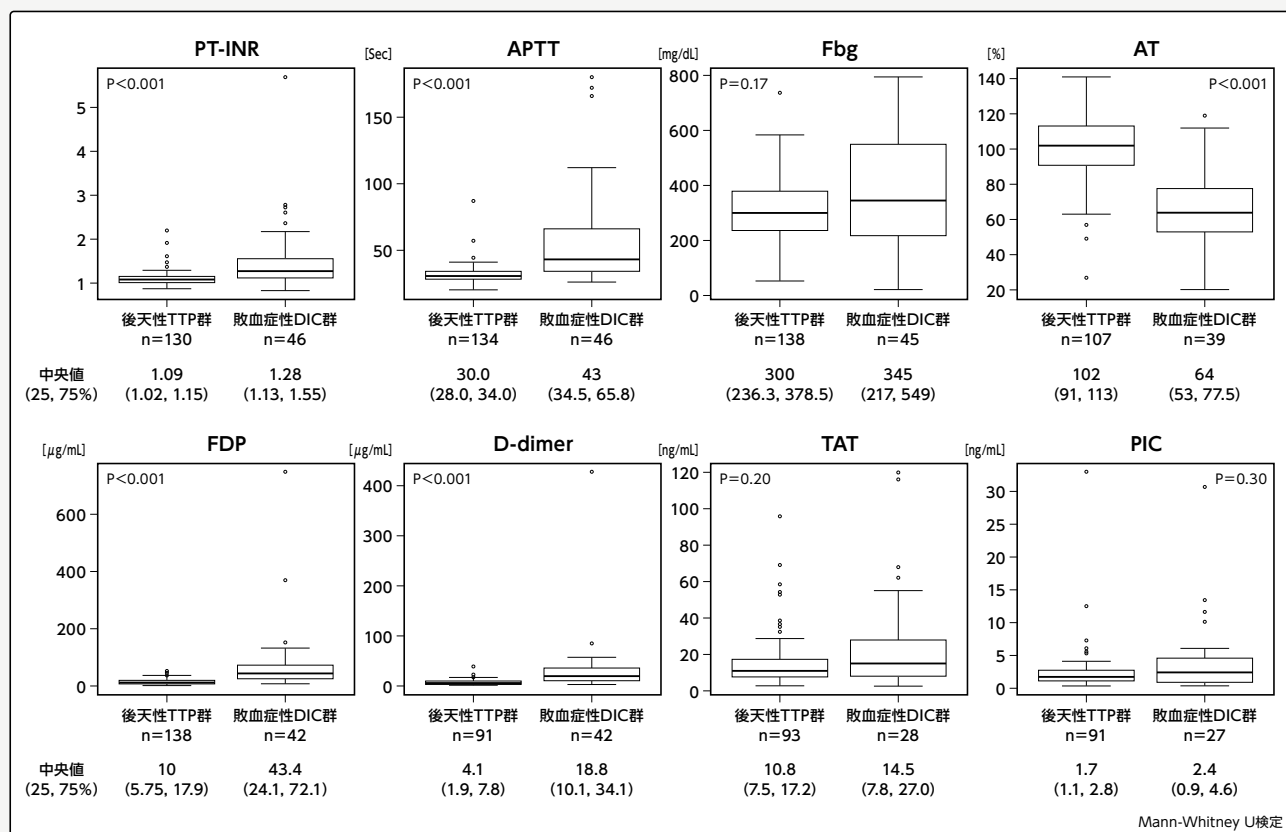
方法：PT-INR、APTT、Fbg、AT、FDP、D-dimerは各施設で、TAT、PICは奈良県立医科大学で測定した。ADAMTS13活性及びADAMTS13インヒビター力価はELISAキットで測定した。コントロールとして20例のボランティアプール血漿及び非働化血漿を用いた。

統計解析：後天性TTP群と敗血症性DIC群の比較はMann-Whitney U検定で実施した。各測定項目の診断能の評価にはROC曲線解析を用いた。

研究の限界：両群の患者数の差が大きかったこと、患者登録時期にバラツキがあったこと、DIC診断に旧厚生省基準と日本救急医学会基準の2つを用いたことが挙げられる。

【結果・結論】

- PT-INR、APTT、FDP、D-dimerは敗血症性DIC群で有意に高く、ATは後天性TTP群で有意に高かった(下図、いずれもP<0.001)。
- AT、FDP、D-dimer、血小板数は、後天性TTPと敗血症性DICの鑑別診断において高い感度・特異度を有することが明らかとなった。
- 後天性TTP群138例中137例が、血小板数<20×10⁹/L、AT>87%、FDP<23μg/mLのうち少なくとも1つを満たした。



APTT, 活性化部分トロンボプラスチン時間; AT, アンチトロンビン; Fbg, フィブリノゲン; FDP, フィブリノゲン分解産物; PIC, アルファ2プラスミンインヒビター-プラスミン複合体; PT-INR, プロトロンビン時間国際標準比; TAT, トロンビン-アンチトロンビン複合体

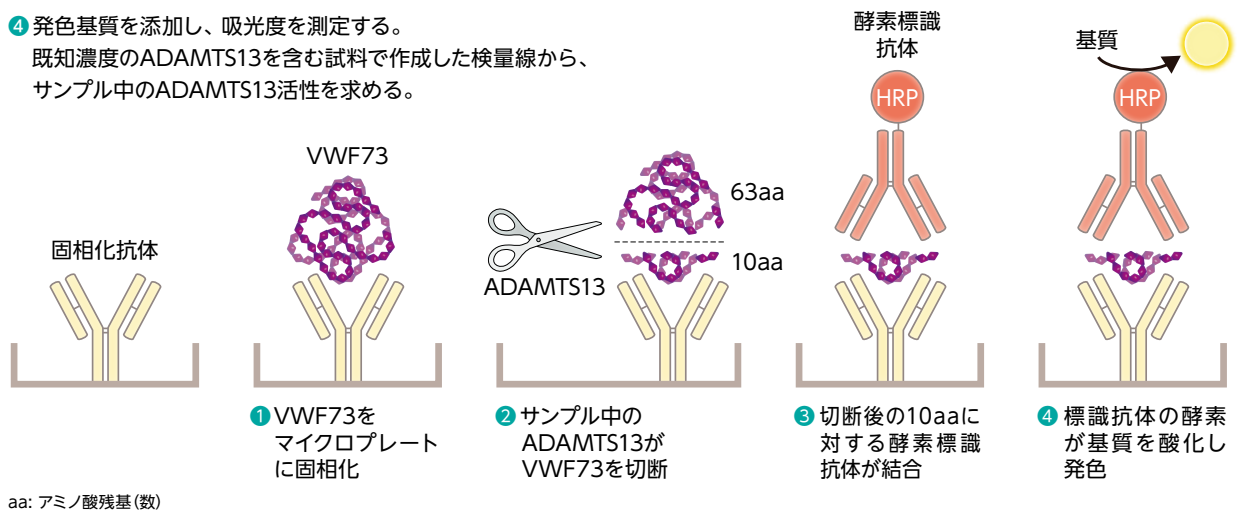
ADAMTS13に関する検査

TTP診断に必要なADAMTS13に関する検査には、「ADAMTS13活性」と「ADAMTS13インヒビター」の2種類があります。いずれも、2018年4月より保険適用となりました。

ADAMTS13活性の測定方法

ADAMTS13活性は、抗原抗体反応を応用したELISA法 (enzyme-linked immunosorbent assay) で測定することができます。

- ① VWFの組み換えタンパクであるVWF73 (73aa) を固相化抗体に結合させる。
- ② サンプル中のADAMTS13がVWF73を切断する。
- ③ 切断されたVWF73にのみ結合する酵素標識抗体を感作させる。
- ④ 発色基質を添加し、吸光度を測定する。
既知濃度のADAMTS13を含む試料で作成した検量線から、サンプル中のADAMTS13活性を求める。

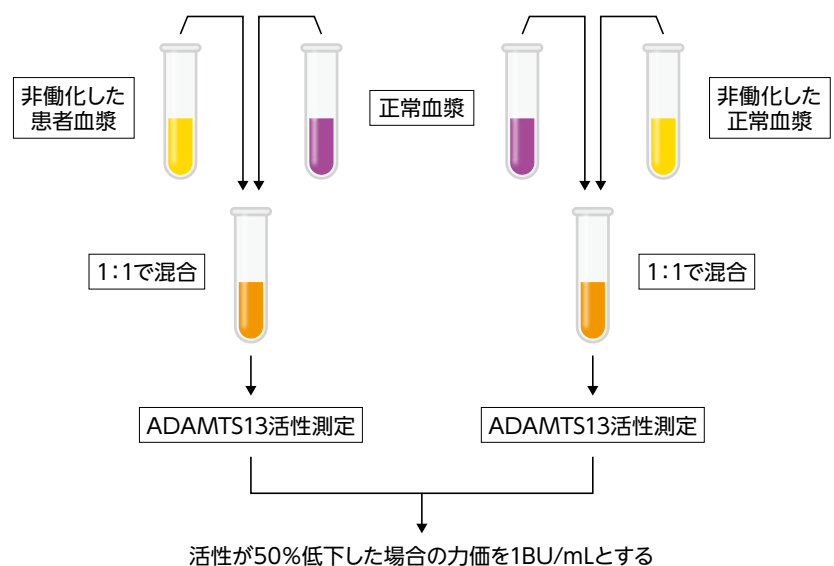


ADAMTS13-act ELISA「カインズ」添付文書 2018年3月改訂 (第3版) より作成

ADAMTS13インヒビター力価の求め方

ADAMTS13インヒビター力価は、第Ⅷ凝固因子のインヒビター測定法であるBethesda法に準じて求めることができます。

- ① 正常血漿と、56℃/1時間の処理で非働化した患者血漿を等量混合する。
- ② 残存するADAMTS13活性を測定する。
- ③ 正常血漿と非働化した正常血漿を等量混合したときの活性と比較して50%低下した場合の力価を1BU/mL (1Bethesda単位) と定義し、インヒビター力価を算出する (0.5BU/mL以上が陽性)。



Montaruli B, et al. Int J Lab Hematol. 2021; 43: 298-304. より改変

後天性TTPの臨床診断のための補助ツール

ADAMTS13活性<10%であればTTPと確定されますが、外注検査の場合、結果が判明するまで数日かかります。一方で、速やかに治療を開始する必要があります。そこで、ADAMTS13検査結果を待つことなく臨床的にADAMTS13活性低下を予測できる指標が開発されました。現在は、フランスの「Frenchスコア」と米国の「PLASMICスコア」が国際的に活用されています。

● Frenchスコア

血小板数<3万/ μ Lかつ血清クレアチニン<2.25mg/dLであれば、TTPである可能性が高くなります。また、STEC-HUSの多くは、急性腎不全合併により血清クレアチニン \geq 2.25mg/dLとなるため、容易に鑑別できます。

● PLASMICスコア

後天性TTPと敗血症性DICの鑑別に役立ちます。Frenchスコアと比較して項目数が多く少し複雑ですが、PLASMICスコアは点数が高いほどADAMTS13活性が低値でTTPの可能性が高まります。

項目	Frenchスコア*	PLASMICスコア
血小板数	<3万/ μ L 【1点】	<3万/ μ L 【1点】
血清クレアチニン	<2.25mg/dL 【1点】	<2mg/dL 【1点】
溶血パラメーター	—	網状赤血球数>2.5%、又はハプトグロビン検出限界以下、又は間接ビリルビン>2mg/dL 【1点】
合併疾患	—	癌がない 【1点】
		臓器移植歴や造血幹細胞移植歴がない 【1点】
MCV	—	<90fL 【1点】
INR	—	<1.5 【1点】



リスク	スコア	TTP予測率	スコア	TTP予測率
低リスク	0点	2%	0~4点	0~4%
中間リスク	1点	70%	5点	5~24%
高リスク	2点	94%	6~7点	62~82%

*TMA (定義に破碎赤血球を伴う溶血を含む) の患者で、関連する癌、移植、DICの既往や臨床的エビデンスがないことを前提としており、これらの項目はスコアに内包される。

Coppo P, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2019; 3: 26-37. より改変

Frenchスコアは、発表された当初は抗核抗体(ANA)が含まれていましたが¹⁾、現在は2項目となっています。

後天性TTPの3.8%がPLASMICスコア4(低リスク)、DICの35.7%がPLASMICスコア5(中間リスク)であったという報告があるため²⁾、注意が必要です。また、Frenchスコア・PLASMICスコアともに60歳以上では感度・特異度が低下するという報告もあります³⁾。

したがって、いずれのスコアも補助ツールとしての使用にとどめ、後天性TTP診断の際は必ずADAMTS13検査で確認するようにしましょう。

1) Coppo P, et al. PLoS One. 2010; 5: e10208.

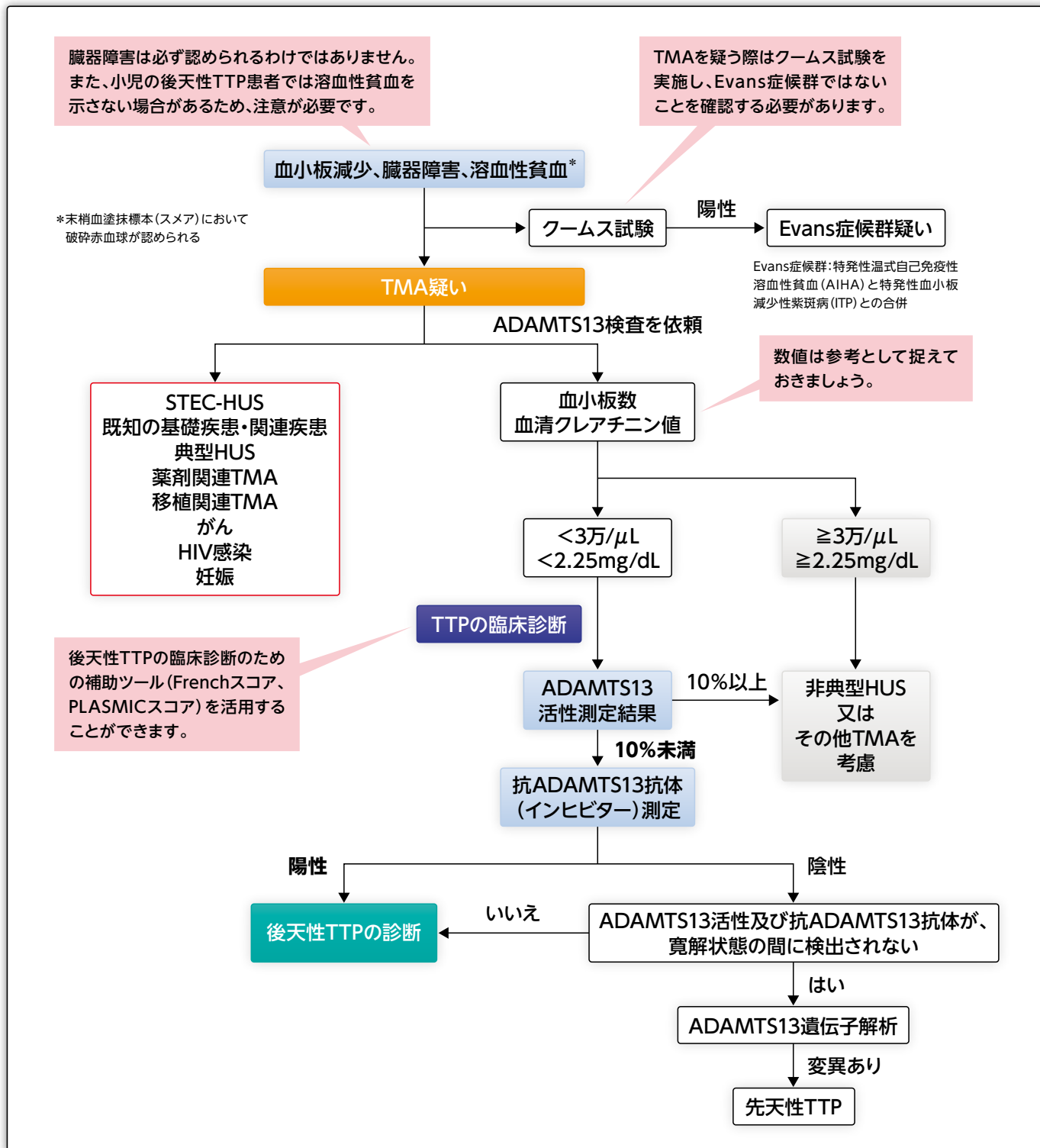
2) Sakai K, et al. J Intensive Care Med. 2021; 36: 436-442.

3) Liu A, et al. Transfusion. 2021; 61: 266-273.

TMA/DICから後天性TTP診断までのフローチャート

TMAとDICは、いずれも早期治療介入が必要とされますが、治療法が異なるため鑑別が重要となります。TMAを疑う第一のポイントは、できるだけ早く溶血性貧血を特定することです。

TTPの診断時には、敗血症性DICとの鑑別が特に問題となります。両者の特徴は類似しているため鑑別は困難ですが、TTP診断の補助ツールとしてFrenchスコアやPLASMICスコアの有用性が示されており、ADAMTS13検査の結果が得られる前のTTPの臨床診断に活用することができます。



Kremer Hovinga JA, et al. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17020. 及び 矢田憲孝, 西尾健治. 血栓止血誌. 2020; 31: 7-16. より改変

カプリビ 注射用10mgの
製品ページはこちら

製造販売: **サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

サノフィ
詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。
e-MR

サノフィe-MR 検索

くすり相談室 0120-109-905
月~金 9:00-17:00

