

## II. 急性腎不全

## 3. 血栓性細小血管障害

富田 公夫 寺田 典生 野々口博史 丸茂 文昭

## 要 旨

血栓性細小血管障害は全身の細小血管に血栓が形成される疾患で貧血、腎機能障害、精神神経症状などの他、種々の臓器障害を生ずる。発症機序としては、エンドトキシン、免疫複合体、薬物などによる血管内皮障害とPAFの出現、PGI<sub>2</sub>の低下、vWF多量体の異常などによる血小板機能亢進が考えられているが詳細は不明である。治療法もいくつかの試みがなされており、血漿交換を中心としたものが基本であるが、さらなる検討が必要であろう。

〔日内会誌 82：1791～1796, 1993〕

**Key words**：溶血性尿毒症症候群（HUS），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP），急性腎不全

## はじめに

全身の細小動脈，毛細血管に主として血小板よりなる血栓が形成され，種々の臓器障害をもたらす疾患群を血栓性細小血管障害（thrombotic microangiopathy）と称する。本症の成因に関してまだ諸説があり統一された見解が得られていない。本症の血管障害は全身臓器に及ぶため多彩な臨床症状を呈する。従来腎障害が主病変の溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome, HUS）と精神神経症状が主症状の血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）とは別の疾患単位として取り上げられていたが，近年この両者は原因，臨床症状，ともにかなりの重複がみられ，両疾患を明確に区別する基準は一般的に言われている程にはないと認識が高まって来ており，一つの疾患単位の表現型の差を現している可能性が示唆されている。

## 1. 病理組織学的特徴

## 1) 光学顕微鏡的所見

脳，心臓，腎臓，膵臓，肝臓，脾臓，副腎などの広範囲にわたり，細動脈，毛細血管に硝子様沈着物のある血栓を認める。血栓の大部分は内皮細胞の増殖に被覆され，内皮下硝子様物質として認められる。血栓内にはフィブリン線維を認める。症例によっては小さな動脈瘤を認めることがある。血栓は内皮下の小さな沈着物を認めるだけのものから血管内腔をほとんど閉塞するものまである。

腎臓における病変では，糸球体の障害が主体で細動脈の病変が軽いもの，細動脈の障害が主体のもの，両者ともに障害されるものがある。糸球体病変は，病気の程度，時期により異なるが，初期には内皮細胞の障害は内皮細胞の浮腫状変化，変性がみられ内腔の狭小化，閉塞などの所見を示す。血管の係蹄壁の肥厚もみられ，基底膜の新生により二重構造を示すことがある。糸球体血管係蹄のフィブリノイド変性を認めることもある。糸球体障害が高度になるとメサンギウム細胞にも変化が及び，メサンギウム基質の浮腫状変化や網状変化が認められてくる。さらにメサンギウム細胞

東京医科歯科大学第二内科：とみた きみお，てらだ よしお，ののぐち ひろし，まるも ふみあき

の融解, 壊死がみられ糸球体糸網の構築が破壊される。反応性の非特異的变化として, 半月体形成, 細胞増殖, 細動脈の狭窄による虚血性変化なども認められる。尿管の変化は主として虚血性の萎縮がみられ, 高度の場合には巣状壊死などがみられる。壊死部には線維化やCa沈着もみられる。

2) 免疫組織学的所見

細動脈壁, 糸球体糸網壁の血栓や, メサンギウム細胞に, フィブリン, 血小板抗原, IgG, IgM, 補体系の沈着が認められており, 血小板因子の他に免疫系の関与が示唆されている。最近の報告では, von Willebrand factor (vWF) を免疫組織学的に染色し, 内皮下硝子様物質および硝子様血栓内にびまん性に染色されるという報告もあり, この因子の関与も強く示唆されている。

3) 電子顕微鏡的所見

内皮細胞により被覆化された血栓部分を見ると脱顆粒した血小板, フィブリン, および均一な無構造の物質がみとめられ, 内皮下には緻細な新生基底膜が認められる。

2. 発症機序

血栓形成の機序についてはまだ定説がないが, 大きく分けて, 何らかの原因により血管内皮細胞が障害されることが原因とする考え方と, 血小板凝集が初期反応とする考え方に分けられる<sup>1)</sup> (図1, 表1)。

1) 血管内皮細胞障害

(1) エンドトキシン

ある種の感染により本症が出現することは以前よりはっきりしており, また細菌が産生するエンドトキシンが細胞内皮細胞障害をひき起こすことも知られている。特に赤痢菌が産生する shiga toxin と大腸菌0157H7が産生する verotoxin は細胞毒性が強い。verotoxin はアフリカミドリザルの腎細胞の Vero 細胞に対し毒性を持つことより命名されたが大きく分けて verotoxin 1 と verotoxin 2 に分けられ変異も含めて全アミノ酸一次構造と遺伝子配列が決定されている。これによると verotoxin 1 は shiga toxin と同一であることがわか

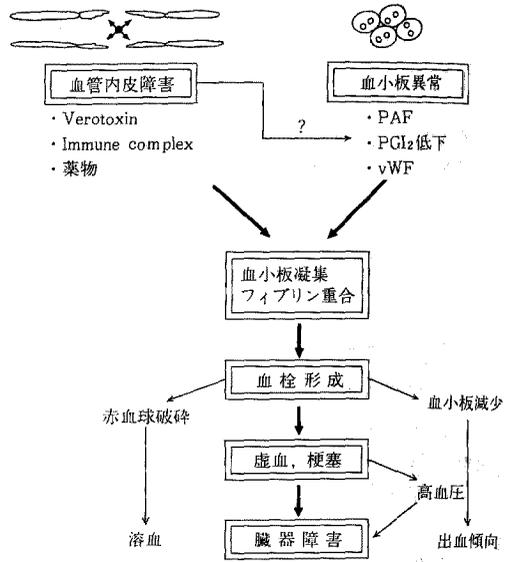


図1. 血栓性細小血管障害の発症機序

表1. 発症機序の分類

I. 血管内皮細胞障害	
1. エンドトキシン	…赤痢菌, 大腸菌など
2. 免疫複合体, PAIgG	…膠原病, 悪性腫瘍
3. 薬物	…抗癌薬
4. その他	…一酸化炭素中毒
II. 血小板機能亢進	
1. 血小板凝集促進因子(PAF)の出現	
2. プロスタサイクリン(PGI <sub>2</sub> )の低下	
3. von Willebrand factor (vWF)の量的質的異常	

る。verotoxinは, 二つのsubunitよりなり, 一つのsubunitは細胞膜上の受容体に結合し, もう一つのsubunitにグリコシダーゼ活性を持つ酵素が存在し, これにより結合した細胞のタンパク合成を阻害し細胞を破壊する。

Verotoxin産生大腸菌に感染すると回腸や結腸においてverotoxinを産生し腸管上皮細胞を破壊し, 出血性大腸炎の症状を呈する。血中に流入したverotoxinは直接血管内皮細胞を障害すると考えられる。verotoxinの受容体はヒトの腎組織に存在するが, 乳幼児の腎臓にはむしろ成人より低濃度であり, 乳幼児に腎障害発現頻度が高いことを考えると受容体数以外の因子を考えておかなけれ

ばならない。

## (2) 免疫複合体, PA IgG

膠原病の罹患中に本疾患が出現することがあり, 自己抗体による免疫複合体や血小板関連IgG (PA IgG) が血管内皮障害, 血管炎をひきおこし本症のtriggerになっていると思われる。病理所見で血管壁にIgG, IgM, 補体(C<sub>3</sub>)が認められていることから, その関与がうかがわれる。また本症の出現時と寛解期と比較するとPA IgGは病態とよく相関していることより, 血小板と血管内皮細胞との間に共通する抗体が存在しているのかもしれない。

悪性腫瘍の経過中に本症を合併することがある。この原因として癌に対する抗体との免疫複合体が形成され血管内皮障害をきたすものと考えられる。

## (3) 薬物

抗癌薬などの化学療法中に本症が出現することがある。発症の機序は明らかではないが薬物による血管内皮障害が誘因になっている可能性が考えられている。

## (4) その他

一酸化炭素中毒により本症が出現した例があり, 一酸化炭素による内皮障害が誘因になったものと考えられる。

## 2) 血小板機能亢進

血小板機能を亢進させることにより血栓を作りやすくする因子として, いくつかのものが挙げられるが, これらの因子の変化が血管内皮細胞障害により生じている可能性も否定はできない。

### (1) 血小板活性化因子 (PAF)

血小板因子 (platelet activating factor, PAF) はcysteine proteaseの一種でcalpainと呼ばれる物質であり, 血小板とvon Willebrand factor多量体との結合を促進させて血小板凝集, 血栓の形成を促進する。この血小板凝集は細胞外Ca<sup>2+</sup>イオンやADP (adenosine diphosphate) の存在を必要とせずに行われる。

### (2) プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>)

PGI<sub>2</sub>には血小板凝集抑制作用があり, PGI<sub>2</sub>が減少すると血小板凝集能が亢進する。PGI<sub>2</sub>は主に内

皮細胞で産生されているので前述の内皮細胞障害によりPGI<sub>2</sub>産生が二次的に低下した現象をみているだけかもしれないが, 内皮細胞からのPGI<sub>2</sub>産生因子が低下しているという報告もある。またPGI<sub>2</sub>の産生は十分であってもPGI<sub>2</sub>の半減期が短くなっているという報告や, PGI<sub>2</sub>を抑制する因子の存在, PGI<sub>2</sub>の安定化因子への結合が障害されているなどの報告がある。

### (3) von Willebrand factor (vWF) 多量体

vWFは230KDのmonomerがS-S結合していくつかの多量体を形成し1000—15000KDぐらいの大きさで存在する。vWF多量体は巨核球や内皮細胞で作られ, 巨核球や血小板の $\alpha$ 顆粒および内皮細胞の中の $\alpha$ 顆粒類似のveible-Palade体に貯蔵されている。血中のvWF多量体の大部分は内皮細胞由来と考えられる。vWFは, はじめの前駆体としてのpro-vWFとして合成され, 後にその一量体が重合して二量体となる。この二量体の形で主に貯蔵されている。分泌にあたりいくつかの過程を経て血中に存在するような多量体になる。多量体になることにより, 血小板への結合部位が増し, その作用がより有効になる。実際に高分子のものはドリストセチンによる血小板凝集が低濃度でみられている。このようにvWF多量体は血小板受容体をたくさん持ち, 血管損傷時に内皮下への血小板を粘着させる役割を持っており血栓形成に高分子の多量体が主役を担っていると考えられる。またvWF多量体は第VIII因子のcarrier proteinであることも知られている。

正常の血漿中にみられる大きさのvWF多量体の他にさらに大きな多量体 (unusually large vWF, UL vWF) も生成されるが, 正常時には血漿中のプロテアーゼにより, 通常に近い大きさにまで分けられていると思われる。

本症においてvWF多量体の血漿中の量が病期とともに変動していることより発症時に消費されていることがうかがわれる。またULvWF多量体が出現していることより, 代謝異常も存在しているものと考えられる。このULvWF多量体の出現と持続は, 内皮細胞からの放出の亢進かULvWF多量体の処理過程の異常であろう。おそらくvWF

多量体の量的な異常だけでなくcalpainや他の因子のようなcofactorが存在してULvWF多量体やvWF多量体の血小板への結合を誘導し血栓形成を促進しているものと考えられる。

vWFの量的、質的異常により血栓、出血症状を多発する疾患にvon Willebrand病(vWD)があるが、後天的von Willebrand病を発症するものとして、自己免疫性疾患、リンパ増殖性疾患、多発性骨髄腫、甲状腺機能低下症、悪性腫瘍、血管性病変、糖尿病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症などがあり、これらの中には血栓性細小血管障害をおこす疾患が多数含まれており、本症との関係に興味を持たれる。

### 3. 臨床的分類

本疾患は血栓の程度とその広がりによりさまざまな型が見られるので臨床的にいくつかに分類すると理解しやすい<sup>2)</sup>(表2)。

#### 1) 小児型

はっきりした感染がわからず下痢を初発症状とする。予後は比較的良好。腎障害は主に糸球体障害型である。

#### 2) 遺伝性、反復型

常染色体劣性遺伝と常染色体優性遺伝の両者がある。常染色体劣性遺伝のものが多い。小児、成人ともに発症し、反復性である。腎障害は細動脈型で高血圧を伴うことが多く予後は悪い。

表2. 血栓性細小血管障害の臨床分類

1. 小児型	小児や小児が主 下痢を初発症状 腎障害は糸球体型で予後は比較的良好
2. 遺伝性、反復型	小児、成人ともにおこりうる 常染色体劣性遺伝および常染色体優性遺伝再発しやすく予後は悪い
3. 感染型	小児、成人ともおこる 赤痢菌、サルモネラ菌、大腸菌によることが多い
4. 全身疾患型	膠原病、悪性高血圧など
5. 妊娠、薬物型	抗癌薬、経口避妊薬など

### 3) 感染型

表3に示すように種々の感染によりおこるが、赤痢菌、サルモネラ菌、大腸菌、連鎖球菌による

表3. 血栓性細小血管障害をおこしうる感染源

1. 細菌	赤痢菌 サルモネラ菌 大腸菌 チフス菌 カンピロバクター菌 偽結核エルジニア菌 肺炎球菌 レジオネラ・ニューモフィラ菌
2. リケッチア	ロッキーマウンテン病
3. ウイルス	HIV コクサッキーB エコーウイルス インフルエンザ EB ヘルペス マイコプラズマ
4. 真菌	アスペルギルス
5. ワクチン後	インフルエンザ ポリオ チフス、パラチフス

表4. 血栓性細小血管障害をおこしうる薬物および毒素

1. 抗癌薬	マイトマイシン シスプラチン プレオマイシン ダウノルビシン シトシンアラビノサイド クロゾトシン ネオカルチノスタチン メチルCCNU
2. その他の薬物	シクロスポリン ペニシリン ペニシラミン 経口避妊薬
3. 毒素	CO <sub>2</sub> ハチ毒 ヒ素 ヨード

ものが多い。いつでもおこりうる。verotoxin産生大腸菌感染症のおよそ5～10%に発症する。

#### 4) 全身疾患型

SLE, Sjögren症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発関節炎, 多発性筋炎などの膠原病, 悪性高血圧, などがあげられる。

#### 5) 妊娠, 薬物性

妊娠および表4に示すような種々の薬物, 毒素によっておこりうる。主に細動脈の病変をきたす。マイトマイシンを使用して腎障害が発現するとおよそ50%に本症が出現する。経口避妊薬を遺伝性素因のある例に投与するとrisk factorになる。

### 4. 臨床症状

臨床症状は障害される臓器の広がりにより多岐にわたるが, ①細小血管障害性溶血性貧血, ②血小板減少, ③腎機能障害, ④精神神経症状, ⑤発熱, などによって特徴づけられる。従来の分類では, 腎障害が主体である場合にHUS, 精神神経症状が主体の場合にTTPと言われているがTTPと診断されたものでも40%～80%に腎障害を伴っており, この頻度からしても両疾患を区別するのは難しい。

発症前に上気道炎症状や腹痛, 嘔吐, 下痢などの消化器症状が出現する。上気道感染症状や尿路感染症などにより発症したものの方が予後が悪いようである。溶血による貧血, 黄疸が出現する。血小板減少のため出血傾向が表われ, 下血なども出現する。腎障害が出現してくると, コーラ色のヘモグロビン尿, 乏尿, 無尿となり浮腫, 高血圧, 心不全, 肺浮腫, アンドーシスなどを呈し急性腎不全状態となる。精神神経症状としては, 局所性の痺れんから全身性の痺れん, 半身麻痺, さらに昏睡になることもある。

### 5. 診断

典型的な症状があれば診断は容易であるがより早い診断が重要である。

#### 1) 末梢血液

正球性正色素性貧血, 網状赤血球増加, などの溶血性貧血像を示す。血液塗抹標本では, 赤血球の破砕像としてのhelmet細胞, burr細胞が認められる。血小板数の減少および血小板寿命の短縮がみられる。

#### 2) 線溶凝固系

本症の類似の疾患に播種性血管内凝固(DIC)があるが, 本症ではそれ程特徴的所見はない。血中フィブリノーゲン, FDP(fibrin/fibrinogen degradation product), 部分トロンボプラスチン時間, プロトロンビン時間も大きな異常値にはならない。凝固亢進, 線溶亢進は生じていると思われるがDICほどの変化はおこっていない。

#### 3) 血液生化学

間接ビリルビン, GOT, LDHなどの高値, ハプトグロブリン低下などの溶血性変化を認める。腎障害を生じているとBUN, Cr, Kなどの上昇を認める。

#### 4) 尿所見

タンパク尿, 血尿が出現し, ネフローゼ症候群を呈することもある。尿の色調はヘモグロビンによるコーラ様を呈す。

#### 5) 腎生検

前述の病理組織学的特徴を参照のこと。

### 6. 治療

近年治療成績は以前に比べて良くなってきている。特に小児においては, 水・電解質バランスの調節, 尿毒症のコントロール, 血漿交換などにより死亡率は4～13%になってきている。これに対し成人ではまだ死亡率50%と高い。

#### 1) 抗血小板療法

血小板血栓が本症の病態であり, 抗血小板薬の投与が試みられている。PAF凝集はアスピリンで抑制されないことより効果は疑問視されていたが54%の有効性を認めている。ジピリダモールは血管内皮細胞からのPGI<sub>2</sub>の放出を促進し血小板内のトロンボキサンの合成を抑制するため使用され有効とする報告がある。アスピリンは300mg/日,

ジピリダモールは5mg/kg/日ほどが使用されている。

## 2) 副腎皮質ステロイド

自己免疫疾患や免疫機序をかいしていると思われる場合には積極的に使用してみる価値はある。単独で使用されることは少なく抗血小板薬や次に述べる血漿交換と併用される。

## 3) 血漿輸注, 血漿交換

不足物質の補充を比較的容易な方法で施行できるということで新鮮凍結血漿の輸注が試みられている。有効率は60%ほどであるが、何回も繰り返さねばならない場合には循環系に負担がかかる。不足物質の補充とともに有害物質を除去するという点で血漿交換は優れている。有効率は80%とされている。200mg/日のプレドニゾンとの併用で

有効率が91%であったとの報告もある<sup>3)</sup>。抗癌薬に起因したものではStaphylococcal protein Aカラムを用いた方法が有効であったとの報告もある。今後、血漿交換療法が重症型の治療の基本になっていくと思われる。

## 文 献

- 1) Eisenstaedt RS, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Colman RW, et al ed, Hemostasis & Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia 1987, p1016.
- 2) Remuzzi G: HUS and TTP. Kidney Int. 32: 292, 1987.
- 3) Bell WR, et al: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura—Hemolytic uremic syndrome. New Engl J Med 325: 398, 1991.