

プリンシプル血液疾患の臨床

よくわかる 血栓・止血異常の診療

総編集●金倉 譲
専門編集●富山佳昭

中山書店

序

〈プリンシプル血液疾患の臨床〉シリーズ（全4巻）の最終巻である本書では、「わかりやすい血栓・止血異常の診療」をテーマとした。

近年において血栓・止血領域の理解は目覚ましい進歩を遂げており、またそれに伴って種々の新規薬剤も登場し、きわめて興味深い診療分野となっている。しかしながら一方では、初期研修医や血液レジデントはもとよりベテラン血液専門医においても、血栓・止血異常症は「専門性が高く、とっつきにくい」「凝固系カスケードが複雑である」などのイメージが強いのも事実である。また、出血性疾患のみならず血栓性疾患もカバーする必要がある、特に血栓性疾患は血液疾患というよりは、心筋梗塞や脳梗塞など他の診療科との横断的要素も強い。実際、血栓・止血異常に関しては他診療科から血液内科に多くのコンサルトが依頼される領域でもあり、血液内科医にとってその基本的な理解と診療は必要不可欠となっている。

血栓・止血領域は、血小板/凝固/線溶が互いにダイナミックに関連している領域であるが、上述のようにその診療となると当惑する場面も多いのが現状である。本書では若手医師のみならず血液専門医も対象に、

- ①血栓・止血異常をよりよく理解できること、
- ②日常診療において有用であること、
- ③具体的な診療過程が目に見えること、

をモチーフとして、第一線で活躍中の先生方にご執筆いただいた。実際、出血性疾患、血栓性疾患、血小板減少を伴う血栓性疾患、など具体的な項目ごとに、疾患単位で図を多く用いたわかりやすい記述がなされている。さらに、この領域を俯瞰できるように基礎的部分は総説にて記述されているので、ぜひ理解を深めていただきたい。

第6章の「血栓・止血の検査値をどう読むか」では、さまざまな臨床例を具体的に記述し、検査値異常から診断に至る過程を体験できるように工夫されている。また、血栓・止血異常に関連した皮膚症状の写真も多く掲載されており、理解を深める一助になると確信している。

最後に本書が、多くの先生方の血栓・止血異常の理解の助けになり、さらに日常診療において多いに役立てば幸いである。

2014年9月

大阪大学医学部附属病院輸血部
富山佳昭

第1章

血栓・止血異常症を理解するために

血栓・止血機構オーバービュー	池田 康夫	2
凝固反応を理解する	宮田 敏行, 田嶋 優子	4
Basic Point APTT と PT		5
Basic Point 内因系凝固惹起物質——ポリリン酸		8
Basic Point 経口抗凝固薬ワルファリンの作用機序		9
Advice from Expert 静脈内腔での血栓（静脈血栓）形成機構 ——動脈血栓症との違い		11
血小板による止血・血栓形成を理解する	尾崎 由基男	14
Basic Point コラーゲン受容体		16
線溶反応とは	松尾 理	23
Basic Point tPA の分泌		27

第2章

出血性疾患

凝固因子の異常

血友病	野上 恵嗣	36
Basic Point 急性出血への対応		41
Topics 新しい治療薬の開発		43
後天性血友病 A	田中 一郎	46
Pitfall 潜在する基礎疾患の検索		49
Pitfall 新生児後天性血友病 A		49
Basic Point 抗第Ⅷ因子自己抗体発生のメカニズム		49
Basic Point 自己抗体の標的エピトープ		49
Advice from Expert インヒビター測定上の注意		51
Pitfall 第Ⅷ因子活性と重症度		51
Advice from Expert ループスアンチコアグラント（LA）の鑑別		51
Advice from Expert バイパス止血製剤の安全性		54

Advice from Expert バイパス止血製剤と抗線溶薬の併用	54
Pitfall 回復期の血栓予防	56
von Willebrand 病	松下 正 57
まれな凝固因子異常症	森下 英理子 67
Basic Point 先天性 FⅨ欠損症は血栓傾向をきたすのか？	76
Advice from Expert 後天性 FⅨ欠乏症（抗 FⅨインヒビター）とは？	78
血小板の異常	
特発性血小板減少性紫斑病（ITP）	富山 佳昭 80
Basic Point PAIgG（platelet-associated IgG；血小板関連 IgG）	85
Advice from Expert エルトロンボパグの TPO 受容体，c-Mpl における作用部位	89
血小板機能異常症	柏木 浩和，富山 佳昭 92
Basic Point GPⅡb-Ⅲa の活性化と構造変化	94
Basic Point GPIb-Ⅸ-V 複合体の構造と機能	98
先天性血小板減少症	國島 伸治 105
Basic Point 血小板サイズの定義と巨大血小板症	106
Basic Point MYH9 異常症の表現型相違	108

第3章

血栓性疾患

静脈血栓塞栓症の診断と予防，治療	横山 健次 114
Basic Point 選択的 Xa 阻害薬	118
Topics レナリドミドと血栓	120
凝固阻止因子欠乏症/異常症	高木 夕希，小嶋 哲人 122
Basic Point AT 抵抗性	125
Basic Point 後天性プロテイン S（PS）欠乏症	129
線溶系異常症	浦野 哲盟 131
Basic Point 偽膜（木質）性結膜炎	132
Advice from Expert 後天性血友病と後天性 FⅨ欠損症	136
本態性血小板血症/多血症	田丸 智巳，西川 政勝 138
Basic Point 日本人 PV および ET 患者に関する疫学調査	140

第4章

血小板減少を伴う血栓性疾患

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	松本 雅則	150
Basic Point ADAMTS ファミリー		151
抗リン脂質抗体症候群	中川 育磨, 奥 健志, 渥美 達也	164
播種性血管内凝固症候群 (DIC)	和田 英夫, 松本 剛史, 山下 芳樹	174
Basic Point ISTH の DIC 診断・治療のガイダンスの推奨度		179
Basic Point 「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパート コンセンサス」の推奨度		180
血液疾患と DIC	朝倉 英策	184
Advice from Expert FDP と D-ダイマー (DD) 同時測定の意味		188
Basic Point アンチトロンビン (AT) 活性		188
Advice from Expert TAT と SF の意義		189
Advice from Expert ナファモスタットメシル酸塩とガベキサートメシル酸塩 の違い		191
ヘパリン起因性血小板減少症	松尾 武文	193
Advice from Expert HIT におけるワルファリン誘発性壊疽		203

第5章

標準治療と新規薬剤

抗血小板薬	大森 司	206
Advice from Expert 観血的処置時における抗血小板薬の取り扱い		214
抗凝固薬	是恒 之宏	216
トロンボモジュリン製剤の使用の位置づけ	池添 隆之	228
Advice from Expert 造血細胞移植後への対応		230
Topics rTM の海外での開発状況		236
血小板輸血の実際	半田 誠	238
Basic Point 血小板予防的投与基準 (トリガー値) — 1 万/ μ L 対 2 万/ μ L ...		242
Basic Point 予防的投与と治療的投与		243
新鮮凍結血漿使用の実際	松本 剛史, 大石 晃嗣, 和田 英夫	248
Basic Point FFP の融解後の使用期限		249
Pitfall 大量出血時の止血のための輸血療法 — 止血重視の輸血法		252

第6章

血栓・止血の検査値をどう読むか

出血性疾患における検査値異常とその意義	天野 景裕	258
血栓性疾患における検査値異常とその意義	家子 正裕	273
Basic Point ループスアンチコアグラントー低プロトロンビン血症症候群 (LAHPS)		275
Basic Point APTT 交差混合試験 (APTT cross mixing test)		275
皮膚症状からみた血栓・止血異常症	門野 岳史, 佐藤 伸一	284
Advice from Expert 血管炎と血栓症の鑑別		289
索引		291

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

血小板の異常

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）

Point

- ▶ 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）では、抗血小板自己抗体による血小板破壊亢進が主体である。同時に、抗体による巨核球の成熟障害などにより血小板産生も抑制されている。
- ▶ 診断は除外診断が主体である。病態に即した検査法として網状血小板比率や血漿トロンボエチン濃度が有用であるが、いまだ保険適用外である。
- ▶ 治療目標は、血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数に維持することである。
- ▶ 治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。*Helicobacter pylori* 感染例の場合は除菌療法を試みる。
- ▶ トロンボエチン受容体作動薬の使用は難治症例に限定すべきである。

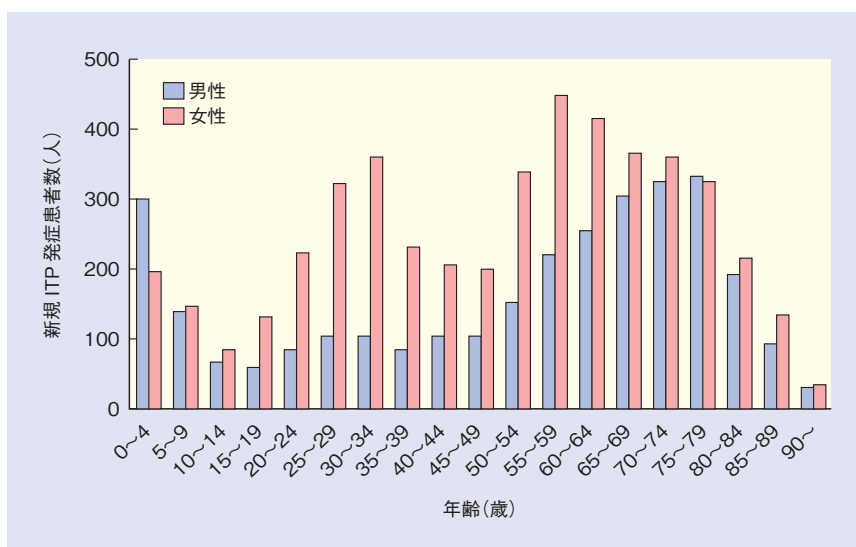
疾患の名称

特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura；ITP）は、抗血小板自己抗体により主として脾臓での血小板破壊が亢進し血小板減少をきたす後天性の自己免疫疾患であり^{1,2)}、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患（特定疾患）に認定されている。autoimmune thrombocytopenic purpura（自己免疫性血小板減少性紫斑病）や、chronic immune thrombocytopenic purpura（慢性免疫性血小板減少性紫斑病）などの用語も用いられているが、2009年に国際作業部会（International Working Group；IWG）が本疾患に対して primary ITP（primary immune thrombocytopenia）との名称を提唱している。全身性エリテマトーデス（SLE）や HIV 感染など基礎疾患に随伴する ITP は、二次性（secondary）ITP として区別する¹⁾。

疫学

患者数

ITP の臨床個人調査票（2004～2007 年）をもとに解析すると、わが国における ITP の有病者数は約 2 万人で、年間発症率は人口 10 万人あたり約 2.16 人と推計される。つまり、年間約 3,000 人が新規に発症・登録されている計算になる。慢性 ITP は、従来 20～40 歳代の若年女性に発症することが多いとされていたが、最近の調査では 20～40 歳代の若年女性の発症ピークに加え、60～



① 新規登録 ITP 症例の年齢分布

血液凝固異常症に関する調査研究班による 2004～2007 年度臨床調査個人票の解析結果の平均を示している。従来の 20～40 歳代の若年女性での発症に加え、60～80 歳代での発症ピークが認められる。10 万人あたり年間 2.16 人が新規に発症している（男性 10 万人あたり 1.72 人、女性 10 万人あたり 2.58 人）。

（Kurata Y, et al. Int J Hematol 2011³⁾ より）

80 歳代でのピークが認められるようになってきている。高齢者の発症には男女比に差はない（①³⁾。急性 ITP は 5 歳以下の発症が圧倒的である。この調査結果から、慢性 ITP の治療を考えるうえで、高齢者が多く存在することを念頭に置くべきであり、骨髓異形成症候群などをきっちりと鑑別する必要がある。

急性型と慢性型

ITP はその発症様式と経過から急性型と慢性型に分類され、6 か月以内に自然寛解する病型は急性型、それ以後も血小板減少が持続する病型は慢性型と分類される（②）。しかしながら、発症時に急性型か慢性型かを区別することはきわめて困難であり、実際には発症後 6 か月経過した時点において、6 か月以内に寛解したものを急性型、そうでないものを慢性型として分類することになる。

小児 ITP の特徴

小児 ITP では急性 ITP が約 75～80 % を占め、ウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。急性 ITP では数週間で血小板が増加することが多いが、6 か月以降でも（多くは 1 年以内）自然軽快する症例も経験されるため、上記の 6 か月という期間は急性と慢性を分ける明確な分岐点というよりは、あくまで便宜上の期間である。

② ITP の分類

	急性 ITP	慢性 ITP
好発年齢	幼児（2～5 歳）	20～40 歳，60～80 歳
性差	男 1：女 1	若年発症例では男 1：女 3 高齢者では性差なし
好発時期	冬～春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確なことが多い	発症時期が不明なことが多い 検診などで見つかることがある
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
出血症状	強い	症状を欠く場合もある
経過	6 か月以内に寛解	慢性に経過し 6 か月以上

病態生理^{1,2)}

抗血小板自己抗体

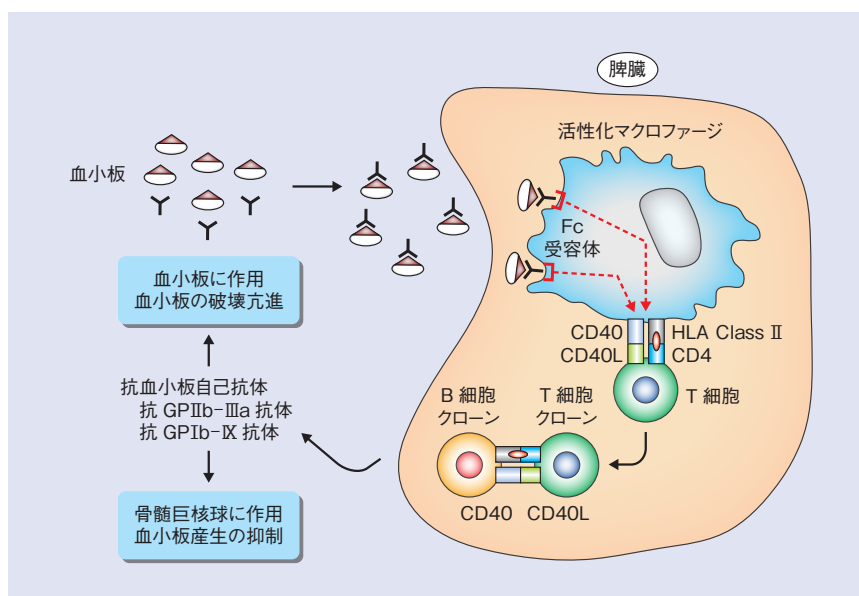
1951 年，Harrington らは彼自身も含め健常者に対し ITP 患者血漿の輸注試験を行い，ITP の原因が血漿中の血小板減少因子（後に抗血小板自己抗体と判明）であることを初めて示した．抗血小板自己抗体の主要な標的抗原に関しては，1982 年の von Leeuwen らの論文に端を発し，現在では血小板膜糖蛋白（GP）IIb-IIIa および GP Ib-IX が ITP の主要な標的抗原であることが明らかにされている．

血小板結合抗体 vs 血清抗体

Harrington らの成績は患者血清（血漿）抗体が重要であることを示唆しているものの，ITP においては血小板自己抗体の大部分がすでに患者血小板に結合しており，血清中には親和性の弱い抗体しか存在していないと考えられる．実際，血清抗体よりも血小板結合抗体のほうが検出率は高く，さらに治療により血小板数が増加すると血小板結合抗体は減少するが，血清中の抗体はほとんど変化しない．これらの成績から，血清抗体よりも血小板結合抗体が密接に ITP の病態と関連しており，血小板破壊に主要な役割を果たしていると考えられる．

血小板減少機序

ITP における血小板減少の主たる病態は，血小板の破壊亢進である．血小板の寿命は健常者において 8～10 日であるが，ITP 患者では血小板寿命は短縮しており，血小板数が減少するに従い血小板寿命は著明に短縮する．慢性 ITP では，血小板は抗血小板自己抗体（主に IgG）により感作されており，自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファー



③ ITP の病態生理

主に脾臓で産生された抗血小板自己抗体（主に IgG）は、血小板膜 GPIIb-IIIa あるいは GPIb-IX に結合し、感作血小板は主として脾臓内でマクロファージ上の Fc 受容体を介して捕捉され、破壊される。血小板を取り込んだマクロファージは、GPIIb-IIIa あるいは GPIb-IX の抗原ペプチドを HLA 抗原上に表出し、HLA Class II-CD4 に加え副刺激経路（ここでは CD40-CD40L を提示）などを介して自己反応性ヘルパー T 細胞を活性化し、さらには B 細胞を活性化し抗体産生を誘導する。一方では、これらの抗体は巨核球の成熟障害などを誘導し、血小板産生を抑制する。
 （富山佳昭. 臨床血液 2011⁴⁾ より）

ジの Fc 受容体を介して捕捉され、破壊され血小板減少をきたす。抗血小板自己抗体の主要な標的抗原が GPIIb-IIIa および GPIb-IX であることはすでに述べたが、これらの標的抗原は抗原提示細胞であるマクロファージによりプロセッシングを受け、その HLA 上に表出され、自己反応性の CD4⁺T 細胞を活性化し、そのヘルパー活性により自己抗体産生 B 細胞を刺激し抗体産生を誘導する。このように ITP では、脾臓が主な血小板破壊部位であるとともに、血小板抗体産生部位でもある。

血小板破壊亢進に加え、ITP においては巨核球の成熟障害や細胞障害を生じており、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髓巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる (③)⁴⁾。

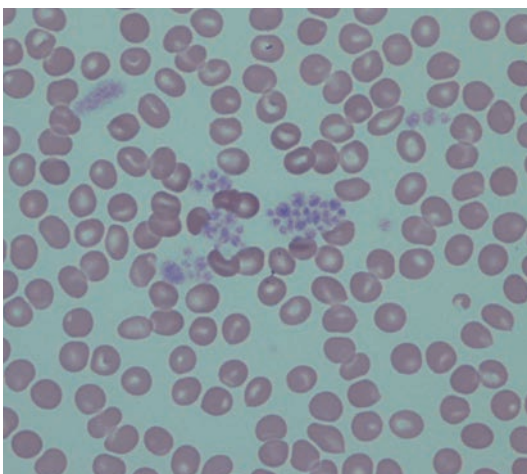
臨床症状

個人差はあるものの、一般的には血小板数が 5 万/ μ L 以上あれば出血傾向は明らかではなく、打撲時に四肢を中心に紫斑が出現する程度である。3 万～5 万/ μ L であれば易出血性を自覚することが多く、3 万/ μ L 未満であれば出血傾向が明らかとなる。症状は皮下出血、歯肉出血、鼻出血、性器出血など皮膚粘膜出血が主症状である。血小板数が 1 万/ μ L 未満となると血尿、消化管出血、吐血、

a

	血小板数
抗凝固薬（－）	22.6 万/ μ L
EDTA-2K	
採血後 1 分	20.4 万/ μ L
15 分	8.5 万/ μ L
30 分	5.2 万/ μ L
1 時間	3.5 万/ μ L
2 時間	3.3 万/ μ L
3 時間	3.2 万/ μ L

b



④ EDTA 依存性偽性血小板減少症

EDTA 採血時、EDTA 依存性の抗体により血小板が採血後時間とともに凝集するため、見かけ上血小板数が低値となる。治療は不要である。

a：自験例における血小板減少の経時的変化。

b：採血 1 時間後の末梢血塗抹標本。

網膜出血を認めることもある。口腔内に高度の粘膜出血を認める場合は、消化管出血や頭蓋内出血をきたす危険があり、早急な対応が必要である。血友病など凝固因子欠損症では関節内出血や筋肉内出血を生じるが、ITP では通常これら深部出血は認めない。

診断¹⁾

ITP の診断は除外診断が主体

ITP の診断に関しては、いまだに他の疾患の除外診断が主体となる。血小板減少の基準は、10 万/ μ L 未満である。出血の持続により貧血を示すことがある。凝固検査は正常である。骨髓検査は必須ではないが、高齢者（60 歳以上）や骨髓異形成症候群などが疑われる場合は、積極的に行うべきである。

また、血小板数が 5 万/ μ L 未満の症例で出血傾向がまったくみられない場合や末梢血の検査コメントに血小板凝集（＋）とある場合は、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）依存性偽性血小板減少症を積極的に疑うべきである（④）。

ITP と同様の免疫学的機序で血小板が減少する病態として、SLE などの膠原病やリンパ系腫瘍、HIV 感染などがあげられるが、これらの疾患に伴う血小板減少は二次性 ITP として分類される。詳しい病歴の聴取や身体所見、検査成績などにより、先天性血小板減少症や薬剤性血小板減少症、さらには血小板産生障害に起因する骨髓異形成症候群や再生不良性貧血などの鑑別を行う。

PAIgG の ITP 診断における臨床的意義

PAIgG（platelet-associated IgG；血小板関連 IgG）は、ITP の補助診断として 2006 年に保険収載された。ITP においてはその 90 % 以上の症例におい

MEMO

EDTA 依存性偽性血小板減少症

末梢血用のスピッツには抗凝固薬 EDTA-2K が含まれているため、EDTA 依存性の抗体により血小板が採血後時間とともに凝集し、自動血球計算器において白血球と認識され、見かけ上血小板数低値となることがある。塗抹標本や抗凝固薬なしの採血直後に測定し、血小板数が正常であることを確認する。治療は不要である。

PAIgG (platelet-associated IgG : 血小板関連 IgG)

Basic Point

1970年代に ITP 患者の血小板において PAIgG が増加していることが多くのグループにより報告され、わが国においても ITP の補助診断として 2006 年に保険収載されるに至った。当初、PAIgG が血小板自己抗体量を反映していると考えられていた。しかしながら、PAIgG は ITP 症例の 90 % 以上に上昇しているものの、再生不良性貧血など他の疾患でも PAIgG が高値になることがあり、その疾患特異度は低く 27 % とも報告されている。そのため、現在では ITP における PAIgG の診断的意義は少ない。その理由は、PAIgG は血小板に結合した IgG を測定しているため、血小板自己抗体のみならず血小板に結合した（あるいは付着した）非特異的な IgG も測定しているためである。

PAIgG に代わり血小板抗体をより特異的に検出する測定系として、ITP の標的抗原 (GPIIb-IIIa や GPIb-IX) をモノクローナル抗体で捕捉し ELISA にて検出する MAIPA (monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen) 法や MACE (modified antigen capture ELISA) 法などが開発されている。これらの感度は 50~60 %、特異度は 80~90 % であるが、いまだ研究室レベルでの検査法である。

て PAIgG が上昇しておりその疾患感度は高いが、PAIgG は血小板に結合した（あるいは付着した）非特異的な IgG も測定するため、ITP のみならず再生不良性貧血などの血小板減少時にも PAIgG が高値になることが多い。そのため、ITP の診断において PAIgG の診断的意義は少ない ([Basic Point](#) 参照)。

ITP の病態に即した新たな診断法 (2014 年現在、保険未収載)

ITP の病態に即した新たな診断法として、以下のような検査が行われている。しかしながら、これらの検査の保険適用はなく、日常臨床での使用には至っていない。

網状血小板比率

網状血小板比率 (%) は、新たに産生された幼若血小板の指標として用いられる。ITP など血小板破壊亢進時では網状血小板比率が増加するが、再生不良性貧血など血小板造血障害においては増加しない。このように、網状血小板比率は血小板減少の病態を解析するうえで有力な検査法と考えられる ([5 a](#))¹⁾。

血漿トロンボエチン (TPO) 濃度

ITP では、血小板造血因子である TPO 値は正常ないしは軽度増加しているのみである。一方、再生不良性貧血など造血障害による血小板減少では血漿 TPO 値は著増する ([5 b](#))¹⁾。ITP においては巨核球の成熟障害や細胞障害が示されているが、巨核数は正常~増加していること、また、ITP 血小板に結合した TPO は早期に血管内からクリアされることなどにより、ITP では血小板減少にもかかわらず TPO 値が正常範囲ないしは軽度増加にとどまると考えられる。

GPIIb-IIIa もしくは GPIb-IX に対する自己抗体検出

GPIIb-IIIa もしくは GPIb-IX に対する自己抗体が検出されれば、その診断