

教育講演 1

血漿中のADAMTS13による血栓症の治療

[教育講演 1]

血漿中の ADAMTS13 による血栓症の治療

藤村吉博

奈良県赤十字血液センター

はじめに

ADAMTS13とは血漿中に存在する止血因子— von Willebrand 因子 (VWF) —を特異的に切断する酵素の略語で、正式名称はa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13という。この酵素活性が欠如すると、血中に分子量が非常に大きい超巨大VWFが蓄積し、血栓傾向を示すようになる。その代表が血液難病の血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) である。近年、ADAMTS13-VWF (酵素—基質) の均衡破綻はTTP以外にもさまざまな出血性そして血栓性素因形成に関与していることが明らかになった。またADAMTS13は肝星細胞から分泌され血漿中に存在することより、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) の持つさまざまな効用に、また新たな付加価値が見いだされるようになった。

VWF

VWFは分子量250kDの単一サブユニットが、head-to-head (頭と頭)、そしてtail-to-tail (尻尾と尻尾) 様式でジスルフィド共有結合した多重体と呼ばれる巨大分子構造を持つユニークな血漿蛋白で、2つの重要な機能を持つ。1つは血液凝固VIII因子と血中で結合してそれを「安定化させる作用」、そしてもう一つは血小板血栓形成時に血小板同士を接着させる「分子糊としての作用」である。即ち、VWF多重体は強い血小板凝集能を持つ。このVWFの約80%は血管内皮細胞で作られ、Weibel-Palade体という細胞内小器官に一旦貯蔵され、その後、多くは同細胞から刺激にて血中に放出される。この刺激として古くからエピネリン、酢酸デスマプレシン (DDAVP)、さまざまな

炎症性サイトカイン (IL-6, IL-8, $\text{TNF}\alpha$ など) が知られてきた。しかし、最近になって、VWFのこの内皮細胞からの放出は、志賀毒素を産生する病原大腸菌 (Shigatoxin-producing *Escherichia coli*, STEC) O157 感染、またアルコール摂取や低酸素状態下でも起こることが明らかにされた。これより、STEC O157 感染に合併する溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS)、肝硬変患者の過度飲酒による脳血栓、そして重篤な睡眠時無呼吸症候群に見られる血栓合併症との関連性において注目されている¹⁾。

ADAMTS13

VWF機能はその多重体のサイズに依存し、低分子多重体が優位で機能が弱い場合には出血傾向となり、逆に高分子多重体が優位となると、血小板凝集能が強すぎて血栓傾向となる。VWF多重体のサイズ調節はADAMTS13によるペプチド切断でなされているので、換言すれば、VWFの持つ出血と血栓という二面性機能 (two-sided coins) を支配しているのはADAMTS13であるといえる。実際、血漿VWFの量的低下あるいは低分子多重体優位 (質的異常) によって出血症状を呈する代表的疾患が von Willebrand 病 (VWD) で、一方、血漿VWFの量的増加あるいは高分子多重体優位 (質的異常) によって血栓症状を呈する代表的疾患が血液難病の一つ、血栓性血小板減少性紫斑 (TTP)、である。ADAMTS13の活性著減は、同遺伝子異常によって先天性TTP (別名Upshaw-Schulman症候群) を生じ、またこの酵素に対する活性中和自己抗体を生じた場合には後天性TTPとなる²⁾。

TTP

TTP 診断の歴史的経緯では、古典的 5 徴候 (細血管性溶血性貧血, 血小板減少, 腎機能障害, 動揺性精神神経症状, 発熱) を有する場合 (ADAMTS13 活性に関係なく) は TTP と診断されてきたが, 現在, 厚労省難治疾患救済対策事業—血液凝固異常症研究班 (村田班) で作成中の診断基準では「ADAMTS13 活性が < 10% と著減するもの (正常人 100%) を TTP と定義」している。この理由は前記 HUS 患者 (とくに後述の非典型 HUS, aHUS) も程度差はあるが, 多くの場合で精神神経症状が見られるため, この症状が TTP と HUS の鑑別診断の決定的指標とはならないことによる。しかし古典的 5 徴候を有するが, ADAMTS13 活性非著減例の患者に対しても時に血漿交換 (plasma exchange, PE) が卓効すること

があるため, 診断名は「TTP 類縁疾患 (原因不詳)」と分類されている。

TTP 診断のアルゴリズム

TTP と HUS は共に細血管性溶血性貧血, 血小板減少, そして臓器 (多くは腎) 機能障害の 3 徴からなる血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) と呼ばれる病理病態を示す。これらの鑑別診断のアルゴリズムを図 1 に示す³⁾。即ち, TMA を疑う徴候があれば, まず ADAMTS13 活性と STEC の検査を行う。これにて ADAMTS13 活性著減が確認できれば TTP, STEC 感染を証明できれば典型 HUS (STEC-HUS) と診断される。これらのいずれでもないものは atypical HUS (aHUS) あるいは基礎疾患に併発した二次性 TMA のどちらかに分類される。

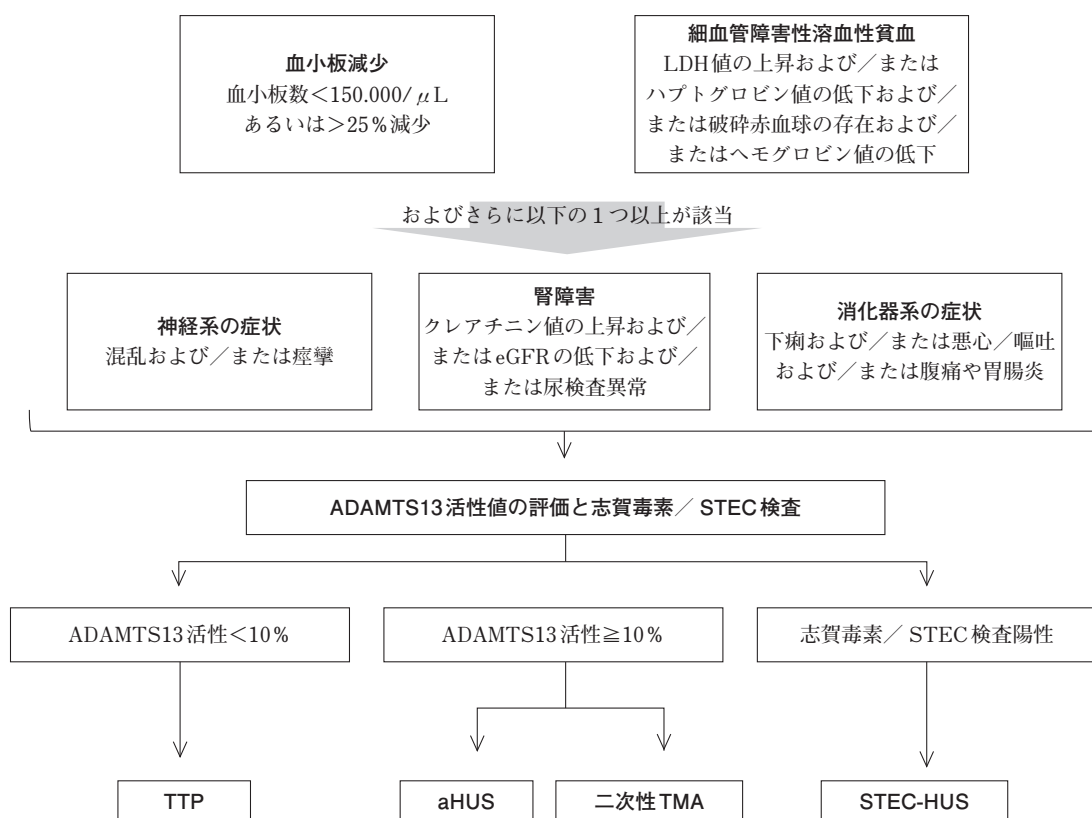


図 1 TMA の鑑別診断アルゴリズム (Campistol 等³⁾)

aHUSの多くは補体や補体調節遺伝子異常によってもたらされ、近年、抗C5キメラ抗体(エクリツマブ)が、aHUSの画期的治療薬として登場したことより、以上の鑑別診断はより迅速に行われる必要が出て来た(詳細は割愛、文献4を参照)。

TTPの治療

先天性TTP(USS)の治療には略2週間ごとにFFP輸注(5~10mL/kg体重)によるADAMTS13補充療法を行う。しかし筆者らの経験では1980年代からFFPの定期輸注を受けているUSS患者にはHCV感染を合併しているものも少なからず確認されている。FFP製剤の安全性向上は血液事業における永遠の課題と考えている。

後天性TTPは原則的にPEで治療する。PEの効用は1) ADAMTS13補充、2) 超巨大VWF多重体の除去、3) ADAMTS13自己抗体除去、4) VWF放出を促す炎症性サイトカイン除去、5) 止血に必要な正常VWFの補充、等で説明される。なお、PE治療に抵抗性の難治性TTPに対しては抗CD20キメラ抗体であるリツキシマブ併用による抗ADAMTS13自己抗体の産生抑制が著効する¹⁾。

PE治療製剤

PE治療の基本製剤はFFPである。FFPに含まれるADAMTS13活性の総量を100%とし、FFPにクリオ沈殿操作を加えると、全体の93%の活性は上清に、そして7%は沈殿に移行する⁵⁾。これは、血漿中のADAMTS13のほとんどが非結合型(または遊離型)であるのに対し、残りは結合型としてVWF(や他の物質?)に結合した状態で存在するためである。一方、VWFに関しては、高分子VWF多重体のほとんどはクリオ沈殿に存在し、クリオ上清には低分子VWF多重体のみが残っている。カナダを含む北米では随分昔からTTPのPE製剤としてクリオ上清を用い、FFPと同等の結果が報告されてきたが、この理由もADAMTS13の発見と血漿中のADAMTS13蛋白の存在様式によってそのエビデンスが示された。

さて、欧州、とくに英国など過去の狂牛病多侵

淫地域では、PEには欧州の製薬会社で作成している界面活性剤(solvent/detergent [S/D])処理血漿が広く用いられていると伝えられている⁶⁾。このS/D処理血漿は昨年初めに米国でも導入許可された。S/D処理血漿中のADAMTS13量はFFPと略同等と報告されている。S/D処理はウイルス莢膜の構成成分である脂質二重膜を破壊するので、昨今問題となっているデング熱やエボラウイルス等の輸血による感染防止が期待できる。ただし、非莢膜性ウイルスであるHAVやパルボB19に対する直接的な不活化効果は期待できない。しかし、両ウイルスはそれぞれの中和抗体で感染性が封じられるため、一定数のドナープール血漿を原材料に用いれば、この中に含まれる中和抗体によってS/D処理血漿で不十分な感染防止対策を補完しうるものと考えられている。S/D処理血漿はこの感染防止効果以外に、アレルギー反応発現がほとんどないと報告されており、本邦でもかかる製剤の開発、導入がTTP治療に携わる臨床医から渴望されている。

TTPに対する血小板輸血の可否

TTP患者の末梢細血管に形成される血栓は1924年の本疾患発見当時、「ヒアリン膜血栓」として報告された⁷⁾。これは今日、「陳旧性の血小板血栓」と理解されている。即ち、TTPではVWFに富む血小板血栓が早期に形成されるが、この時の血小板活性化、凝集によって、血小板内からさまざまなプロテアーゼが放出され、これが作用することによって、一見均一な「ヒアリン膜血栓」を形成されと考えられる。またそれ故に、TTP活動期での血小板輸血は「火に油(fuel on fire)」で禁忌と考えられ、実際これを警鐘する症例報告が1981年にHarknessら⁸⁾により発表された。これを支持する他者の論文も幾つか発表されたが、一方でこれに反対する論文も散見され、「TTP患者への血小板輸血のPros & Cons」についてはこれ迄に連綿として続いて来た。実際、Swisherらが発表した2009年論文⁹⁾では、54例のADAMTS13活性著減TTPについて後方視的解析を行い、血小板輸血群と非輸血群の間で、死亡率などで両群に差がなかったと報告している。

最近、奈良医大輸血部のYoshiiら¹⁰⁾は1998年以降、同施設で行って来たTTPコホートに対して「血小板輸血の結果についての後方視的解析」を行った。これによると、ADAMTS13活性の迅速測定法を導入した2005年の前と後を比較すると、PE前に血小板輸血をしたTTP患者の死亡率が2005年以降大きく改善していた。この解釈としては、2005年前ではADAMTS13活性測定結果が臨床医に伝わるのに4～7日を要し、この間TTP確定診断がないままに不適切な治療が行われ、またPE実施も十分ではない可能性があった。一方、2005年以降はADAMTS13活性の結果が検体到着後1日以内に主治医に届くことより、PE前の血小板輸血が行われていても、その後はTTP確定診断下に積極的PEが実施されたことにより予後が大きく改善したと考えられる。

最後に、今日でも依然としてPE前のTTP患者への不用意な血小板輸血は禁忌と考えられている。この背景にはTTP患者では大出血症状を呈することは極めてまれとされているからである。

しかし活動性出血や観血的外科処置が必要な場合はTTPでも血小板輸血を躊躇すべきではないとされている。即ち、TTP患者への血小板輸血の可否は依然として“between Scylla and Charybdis”¹¹⁾(注)であるが、ADAMTS13活性の迅速測定法の確立はその安全度を高めるのに貢献していると結論できる。

(注) ギリシャ神話：「トロイ戦争で勝利したオデッセウスはイタリアへの帰路シシリー島と本土間にあるメッシナ海峡を船で通過せねばならなかった。しかし、この海峡の岸壁にはスキラという六首を持つ怪物が、また海にはシャリブデイスという大渦巻きがあり、船が岸壁近くを通過すれば6名の船員がスキラに飲み込まれ死亡する危険性があるが、船本体は通過できる。一方で、大渦巻きのシャリブデイスに飲み込まれると、船と船員全てが死亡する」のたとえである。換言すると、「二つの悪い事象の中でよりマシな方を選択する」のたとえである。

参考論文

- 1) 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2012 ; 53 : 185-195.
- 2) 藤村吉博. 出血と血栓の両面貨幣機能を持つVWFの研究歴史. 血液フロンティア 2014 ; 24 : 21-26.
- 3) Campistol JM, Arias M, Ariceta G, *et al.*: An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013; 33: 27-45.
- 4) 藤村吉博 他. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 臨床血液 2014 ; 54 : 351-360.
- 5) Hori Y, *et al.* ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion*. 2013; 53: 3192-3202.
- 6) PubMed Health. Use of solvent/detergent-treated human plasma (Octaplas). Copyright 2011 CADTH < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

PMH0063570/>

- 7) Moschcowitz E: Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. *Proc N Y Patholl Soc* 1924; 24: 21-24.
- 8) Harkness DR, *et al.* Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981; 246: 1931-1933.
- 9) Swisher KK *et al.* clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. 2009; 49: 873-887.
- 10) Yoshii Y, *et al.*, Introduction of a quick assay for ADAMTS13 activity improved a survival of acquired TTP patients who received platelet transfusions. The 56th ASH annual meeting (abstract), 2014.
- 11) Lozano M, *et al.* Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura: between Scylla and Charybdis. *Transfusion* 2005; 45: 1984.