



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

血栓性微小血管症 (TMA) と播種性血管内凝固 (DIC) の早期鑑別診断

矢田憲孝*, 西尾健治

Early differential diagnosis between thrombotic microangiopathy (TMA) and disseminated intravascular coagulation (DIC)

Noritaka YADA, Kenji NISHIO

要約：血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は血小板減少・臓器障害・溶血性貧血を呈する比較的稀な病態であり、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP), 志賀毒素産生大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (Shiga toxin-producing Escherichia coli-hemolytic uremic syndrome: STEC-HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS: aHUS), 二次性 TMA に分類される。類似の症状をきたす病態としては播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の頻度が高く、TMA も DIC も早期治療が予後を左右するため、これらの早期鑑別が問題になることがある。血小板減少・臓器障害・溶血性貧血の診療においては TMA を疑うことが大切であり、そのために最も重要な点は溶血性貧血に気付くことである。溶血性貧血に気付くことが出来れば、ADAMTS13 活性など確定診断に必要な検査を提出し、その結果を得るまでに TMA および DIC の早期鑑別診断を進める。PLASMIC score, 腸炎症状, 原因疾患, 家族歴・既往歴, 溶血所見・凝固異常の程度などを指標に可能性の高い疾患を選び出して早期治療を開始しつつ、確定診断が得られるまでは常に他の TMA や DIC の可能性も念頭に置いて、治療経過の中で繰り返し判断することが重要である。

Key words: TTP, STEC-HUS, aHUS, secondary TMA, ADAMTS13, PLASMIC score

TMA と DIC の鑑別のポイント

- ☑血小板減少・臓器障害・溶血性貧血の診療において大切なのは TMA を疑うことであり、そのために最も重要な点は溶血性貧血に気付くことである。
- ☑TMA も DIC も早期治療が予後を左右するため、早期鑑別して治療を開始しつつ、確定診断までは常に他の TMA や DIC の可能性も並列で考えながら、治療経過の中で繰り返し判断する姿勢が重要である。
- ☑TTP の早期鑑別診断：TTP 診断のゴールドスタンダードは ADAMTS13 活性だが、その結果を得るまでに、特に後天性 TTP と敗血症性 DIC の早期鑑別が

問題となる場合があり、PLASMIC score, 溶血所見の程度 (LDH, Hb), 線溶抑制の程度 (FDP, D-dimer) が早期鑑別に有用である。

☑STEC-HUS の早期鑑別診断：STEC-HUS 診断のゴールドスタンダードは STEC の確認だが、その結果を得るまでに、腸炎症状を伴う DIC や他の TMA との早期鑑別が問題となる場合があり、画像検査 (著明な大腸壁肥厚) が早期鑑別に有用である。

☑二次性 TMA の早期鑑別診断：二次性 TMA をきたす原因を特定して診断するが、原因の種類や併存症によっては DIC や aHUS との鑑別が問題となることがあり、DIC との鑑別では溶血所見・凝固異常の程度を、aHUS との鑑別では治療反応性を指標に早期診断する。

☑aHUS の早期鑑別診断：aHUS の確定診断は遺伝子検査だが、結果を得るのに時間を要するため、補体関連異常の家族歴・既往歴および補体価 (C3 低下)

*責任者連絡先：

奈良県立医科大学総合医療学講座
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
Tel: 0744-29-8905, Fax: 0744-24-5739
E-mail: n-yada@narmed-u.ac.jp

を確認し、治療反応性も含めて他の TMA と DIC を除外し、臨床的 aHUS と早期診断する。DIC との鑑別では、溶血所見・凝固異常の程度を指標にする。

はじめに

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) は、全身の微小血管で血小板血栓が形成された結果、血小板減少、血小板血栓性臓器障害、微小血管障害性溶血性貧血を呈する疾患群である¹⁾。一方、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、敗血症や悪性腫瘍などの原因疾患に伴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を生じ、その結果とし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) をきたす病態である²⁾。TMA は血小板血栓、DIC はフィブリン血栓が本態であるがいずれも血小板減少と臓器障害を呈し、また DIC でも軽度の溶血を伴うことがある。さらに、TMA でも病勢が強ければフィブリン血栓も伴い凝固異常を呈し、DIC でも血小板血栓を伴うため、検査値も類似することがある。

以上のように、TMA と DIC の早期鑑別が臨床上で重要となるため、まず TMA と DIC の病態・治療について触れ、その次に両者の早期鑑別診断について述べる。

1. TMA の病態と治療

各 TMA については別稿に記載があるため、本稿では簡単に触れる。TMA は、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、志賀毒素産生大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-hemolytic uremic syndrome: STEC-HUS)、非典型 HUS (atypical HUS: aHUS)、二次性 TMA に分類される³⁾。

TTP は von Willebrand factor (VWF) の切断酵素である ADAMTS13 の活性が著減して血小板血栓を形成する疾患であり、ADAMTS13 活性が 10% 未満のものが TTP と定義される⁴⁾。TTP 患者の救命には早期治療が重要であり、特に後天性 TTP では早期の血

漿交換、さらに難治例でリツキシマブの投与が必要となるが効果発現までに時間を要する⁵⁾。そのため、ADAMTS13 の結果を待つまでに治療開始が必要となり、早期診断および難治例の早期判別が重要となる。

HUS は血小板減少・急性腎障害・溶血性貧血の臨床症状を呈する疾患であり⁶⁾、多くは STEC の経口摂取で発症する STEC-HUS である⁷⁾。STEC-HUS は志賀毒素 (Shiga toxin: Stx) の蛋白合成阻害⁸⁾により血管内皮障害を生じることで発症し⁹⁾、STEC の証明により確定診断する。STEC-HUS 治療の基本は支持療法 (点滴などの全身管理) だが、脳症合併時には血漿交換を要する例もあり^{10,11)}、確定診断の検査結果を得る前に早期治療を要することがある。

aHUS は、補体関連因子の異常で自己の血管内皮が障害されることで発症する¹²⁾。「aHUS 診療ガイドライン 2015」¹³⁾では、TMA のうち TTP、STEC-HUS、二次性 TMA を除外したものが aHUS と定義された。aHUS は末期腎不全に至る予後不良の疾患であり早期治療が必要だが、確定診断のための遺伝子検査結果を待つことは難しく、他の TMA および DIC を臨床的に除外し治療を開始する。aHUS では血漿交換およびエクリズマブが有効だが¹⁴⁾、二次性 TMA ではエクリズマブは適応とならず¹⁵⁾、DIC も治療法が大きく異なるため、これらとの早期鑑別が特に重要となる。

二次性 TMA は自己免疫疾患、感染症、悪性腫瘍などの原因があって発症する TMA と定義される¹⁶⁾。原因が確定しにくい場合、DIC や aHUS との鑑別が問題になる。二次性 TMA は原因に対する治療が基本であり (膠原病による二次性 TMA に対するステロイド治療など)、重症例で血漿交換が必要となることがある。

2. DIC の病態と治療

DIC 診断のゴールドスタンダードは定まっていないが、旧厚生省 DIC 診断基準 (旧基準)、国際血栓止血学会 DIC 診断基準 (ISTH 基準)、日本救急医学会急性期 DIC 診断基準 (急性期基準)、日本血栓止血学会 DIC 診断基準 (JSTH 基準) などが用いられる^{2,17,18)}。ただ、ISTH 基準は感度に問題があり、旧

基準は敗血症において感度が悪いとされる。急性期基準は敗血症において感度が良いが、特異度が低い（当科でTTPと確定診断した症例において7割近くが初療時に急性期基準を満たしていた）。近年、これらの問題点を踏まえ原因疾患別に診断基準を設定したJSTH基準が作成され、活用されるようになってきている。

DICは線溶反応の程度により、線溶抑制型・線溶均衡型（中間型）・線溶亢進型に分類される¹⁹⁾。線溶亢進型DICでは、凝固活性亢進によりD-dimerやthrombin antithrombin complex (TAT)も高値となるが、それ以上に線溶亢進によるfibrin and fibrinogen degradation products (FDP)やplasmin- α 2 PI complex (PIC)の増加が著しいため²⁰⁾、FDP上昇とD-dimer上昇の程度などを参考に線溶抑制型DICと線溶亢進型DICを鑑別する。線溶亢進型DICを呈する疾患としては、前立腺癌・肺癌などのplasminogen activator (PA)産生腫瘍や、PA以外の線溶物質を伴う急性前骨髄球性白血病などがあり、出血症状は高度であるものの臓器症状は少ない。線溶抑制型DICを呈する代表疾患は敗血症であり、凝固活性が亢進する一方でplasminogen activator inhibitor-I (PAI-I)が著増し、線溶が抑制されることで血栓性（虚血性）臓器症状が出現しやすく、重症例や治療開始が遅れた場合には多臓器不全に至り予後不良となる。そのため、特に感染focusがはっきりしないものの敗血症性DICが疑われる状況でTMAとの早期鑑別が問題となる。

敗血症性DICでは早急な全身管理と感染巣コントロールが必要となり、Surviving Sepsis Campaign Guidelineで推奨される敗血症バンドルに沿った治療が行われる²¹⁾。敗血症バンドルのうち、乳酸値測定、血液培養採取、広域抗菌薬投与、低血圧・高乳酸血症への晶質液投与の項目については3時間以内の達成が目標とされており、達成までの時間と死亡率が相関することが示されている²²⁾。さらに、敗血症性DICでは過剰な炎症・凝固などの生体防御反応を適度に制御することも重要となる。例えば、アンチトロンビン(AT)活性が低下している敗血症性DICは予後不良であり²³⁾、重症例においてAT製剤による生存率の改善が報告されている^{24,25)}。また、抗凝固治療として用いられるリコンビナントトロン

ボモジュリン(rTM)は抗炎症作用やAT温存効果も期待され²⁶⁾、重症例でrTM製剤が併用されることがある²⁷⁾。

実際には、血小板減少と臓器障害をきたす疾患としては敗血症性DICの頻度が高いため、血小板減少と臓器障害を認め敗血症性DICが疑われた場合、まず先述の敗血症性DICに対する治療を行いながら、一方で比較的稀なTMAについても並行して疑っておく必要がある。そして、経過からTMAも疑われる状態であれば、TMAとDICの早期鑑別診断（後述）に沿って繰り返し判断することが重要となる。

3. 血小板減少・臓器障害・溶血性貧血を呈する病態（TMAとDIC）の早期鑑別診断（図1）

血小板減少と臓器障害を呈する病態の中で、TMAは比較的稀であり、DICの頻度が高い。また、TMAとDICはいずれも救命のために早期治療介入が必要だが両者の治療法は異なるため、TMAとDICをいかに早期に鑑別し適切な治療を開始できるかが予後を左右する。つまり、血小板減少・臓器障害・貧血を呈する症例に遭遇した際に、頻度の高いDICのみならず比較的稀なTMAも疑えるかどうか重要となる。そして、TMAを疑うことが出来るか否かで重要となるのが、「溶血性貧血」に気付くことである。溶血性貧血に気付くためには、Hb、LDH、尿潜血、破碎赤血球に普段から注意する必要がある。日々の診療において、Hb低下があっても顕著でなければすぐには貧血の原因が厳密に鑑別されないことがある。LDHは溶血以外の原因で上昇することも多く、LDH上昇が著明でなければ溶血所見として意識されにくい。尿潜血も他の病態でもよく認められるため、溶血所見として捉えられにくい。破碎赤血球は少数であれば検査室で目視されないことも多く、目視を依頼することが必要である。また、ハプトグロビンが溶血性貧血の診断に有用であるが、日常のルーチン検査に含まれることは少なく、すぐに結果が得られないこともあり、むしろ溶血にある程度気付いた状況で測定されることが多い。そのため、まず溶血性貧血を疑えるかどうかはkey pointであり、Hb低下・LDH上昇のバランスなどを日々の診療の中で意識し

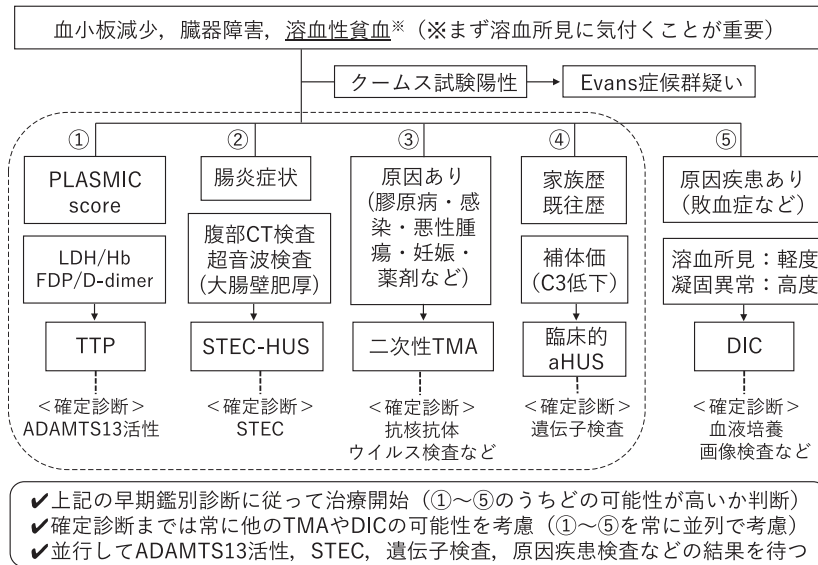


図1 血小板減少・臓器障害・溶血性貧血 (TMA と DIC) の早期鑑別診断

ておくことが重要である。溶血所見に気付くことが出来れば、TMA および DIC の鑑別に進むことが出来る。

血小板減少・臓器障害・溶血性貧血を呈する病態 (TMA と DIC) の早期鑑別診断フローチャートを示す (図1)。まずクームス試験が陰性であれば TMA および DIC の鑑別に進み、各 TMA および DIC の早期鑑別点に沿って早期診断し治療を開始する (図1の①~⑤, 詳細後述)。ただし、これらの鑑別点のみで他の TMA および DIC を完全に除外するのは難しい。そのため、早期鑑別診断で可能性の高い疾患を選び出して治療を開始し、確定診断までは常に他の TMA および DIC の可能性も並列で考慮し、治療反応性も含めて判断しながら、ADAMTS13 活性や確定診断に必要な検査の結果を待つ。

① TTP の PLASMIC score を用いた早期鑑別診断 ～特に後天性 TTP と敗血症性 DIC の早期鑑別～

TTP の早期診断に、最近 PLASMIC score が用いられる。TTP の早期診断で問題となりやすいのが後天性 TTP と敗血症性 DIC (特に感染 focus がはっきりしない case) の鑑別であり、TTP で溶血所見が強く敗血症性 DIC で凝固異常が強い傾向はあるものの、両者の特徴は類似しており鑑別が難しい (表1)²⁸⁾。

そこで、血小板減少をきたす疾患の早期鑑別の必要性を背景に、TTP (ADAMTS13 活性 10% 未満) を予測する PLASMIC score が提唱され²⁹⁾、その有用性が示された³⁰⁾。なお、PLASMIC score の詳細については別稿に記載があるため本稿では割愛する。

TTP の PLASMIC score を用いた早期鑑別診断フローチャートを示す (図2)。PLASMIC score の全7項目のうち6点以上であれば TTP の可能性が高いと判断し、血漿交換を開始しつつ ADAMTS13 活性の結果を待つ。PLASMIC score が5点以下の場合でも TTP の否定はできず³¹⁾、自験例でも PLASMIC score が5点以下で最終診断が TTP の症例があった。一方で、PLASMIC score が5点で最終診断が DIC の症例もあった。そのため、当科では PLASMIC score と併せて、溶血性貧血の程度 (Hb 低下と LDH 上昇のバランス) および凝固線溶異常のパターン (FDP 上昇と D-dimer 上昇のバランス) も指標としている。DIC は TTP (および他の TMA) よりも溶血性貧血が顕著ではないため、Hb 低下の程度に比して LDH 上昇が軽度であり、TTP と比べて LDH/Hb 比が低い傾向を示す。また、敗血症性 DIC は線溶抑制が強いため FDP が著増せず^{19,32)}、TTP と比べて FDP/D-dimer 比が低い傾向がみられる。さらに、敗血症性 DIC では AT 活性が TTP より低値になることが多い。以上か

表1 後天性 TTP と敗血症性 DIC の特徴

	後天性 TTP	敗血症性 DIC (線溶抑制型 DIC)
臨床症状	臓器症状 (精神神経症状, 腎障害)	臓器症状 (特に腎障害)
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～軽度延長
アンチトロンビン	正常 (肝不全があれば低下)	低下
LDH	増加 (特徴的)	原因疾患や併存症 (横紋筋融解など) により上昇することあり
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)

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, DIC: disseminated intravascular coagulation, FDP: fibrin and fibrinogen degradation products, PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time, LDH: lactate dehydrogenase.

(文献 28 より引用；一部改変)

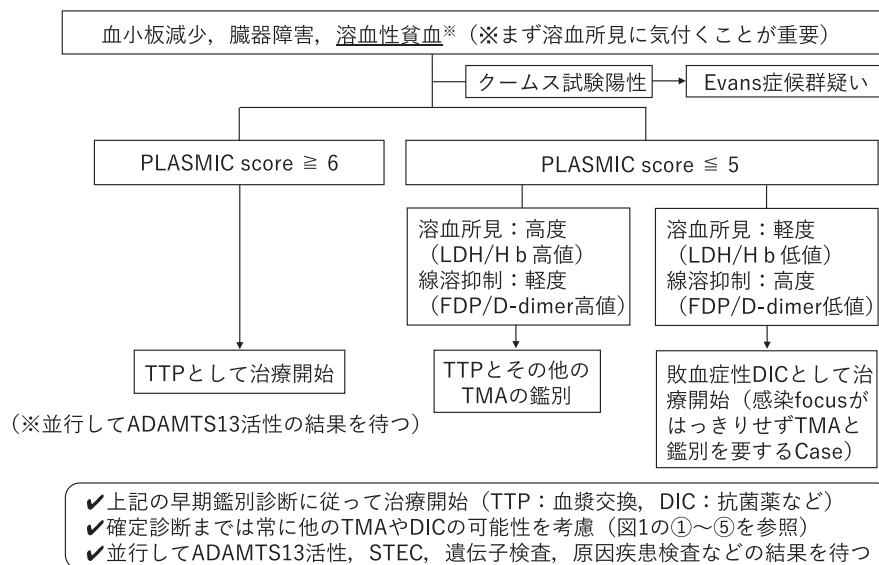


図2 TTPの PLASMIC score を用いた早期鑑別診断 (図1の①の詳細)

ら, PLASMIC score が5点以下の症例では, これらの指標も用いて後天性 TTP と敗血症性 DIC を鑑別し, 早期治療を開始する。

② STEC-HUS の腹部画像検査を用いた早期鑑別診断～腸炎症状を伴う DIC・TMA の早期鑑別～

血小板減少・臓器障害・溶血性貧血に加え, 典型的な臨床症状 (腹痛, 下痢, 血便など) があれば

STEC-HUS を疑うことは比較的容易である. STEC 感染症では著明な大腸壁肥厚が特徴的であり (図3)¹⁰⁾, STEC-HUS の早期診断に画像評価 (腹部 CT, 超音波検査) が有用である³³⁾. また, STEC-HUS では LDH 上昇が早期からみられることも特徴である³⁴⁾.

STEC-HUS と腸炎症状を伴う DIC や他の TMA との鑑別を要する場合があります, 早期鑑別診断の手順を



図3 STEC-HUSにおける大腸壁肥厚（腹部CT検査）
（文献10；自献例から提供）

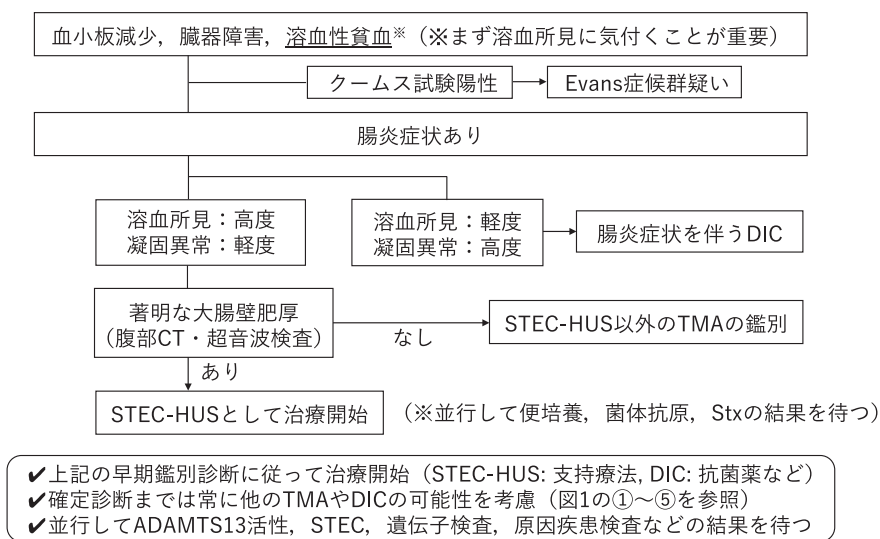


図4 STEC-HUSの腹部画像検査を用いた早期鑑別診断（図1の②の詳細）
～腸炎症状を伴うDIC・TMAの早期鑑別診断～

示す（図4）。溶血所見（LDH，Hb，破碎赤血球数，ハプトグロビンなど）が軽度で凝固異常（PT，FDP，D-dimer，ATなど）が高度であれば，腸炎症状を伴うDICとして治療を開始する。次に，腸炎症状を伴う他のTMAとの鑑別として画像検査（腹部CT検査，超音波検査）を行い，著明な大腸壁肥厚を認めればSTEC-HUSとして治療を開始しつつ，便培養，菌体抗原，Stxなどの結果を待つ。

③二次性TMAの早期鑑別診断

～特に二次性TMAとDICおよびaHUSの早期鑑別～
二次性TMAをきたす明らかな原因を認める場合

には診断は難しくなく，原因となり得るものを知っておくことが重要である（表2）^{13, 35, 36}。ただ，原因がすぐに確定できない場合や併存症がある例で，特にDICおよびaHUSとの鑑別に難渋することがある。例えば，感染が疑われる症例では敗血症性DICとの鑑別が問題となる。また，妊娠を契機にaHUSを発症することもあるので注意を要する。

二次性TMAの早期診断について述べる。PLASMIC scoreや腸炎症状などからTTPおよびSTEC-HUSを鑑別し，原因疾患によって二次性TMAとDICを鑑別する。二次性TMAとDICの原因がすぐに確定し難い場合は，溶血所見・凝固異常の程度

表2 二次性 TMA の原因

自己免疫疾患 (膠原病など)	全身性エリテマトーデス：腎障害例で腎生検が鑑別に有用 強皮症：腎クリーゼ（悪性高血圧）もしくは強皮症による血管内皮障害 多発筋炎／皮膚筋炎，抗リン脂質抗体症候群，血管炎など
感染症	細菌：肺炎球菌（直接クームス試験陽性），百日咳，溶連菌など ウイルス：HIV，インフルエンザ，HCV，CMV，VZV など
悪性腫瘍	消化器系癌，乳癌，前立腺癌，肺癌など（進行固形癌が多い）
移植後	造血幹細胞移植（同種移植が多い，カルシニューリン阻害薬の関与） 臓器移植（腎，肝，心，肺，小腸など）
妊娠	HELLP 症候群，子癇：妊娠契機の TTP および aHUS との鑑別が必要
薬剤	抗悪性腫瘍薬：シスプラチン，チロシンキナーゼ阻害薬，VEGF 阻害薬，ゲムシタビン，マイトマイシン C 抗血小板薬：チクロピジン，クロピドグレル 免疫抑制薬：シクロスポリン，タクロリムス，シロリムス その他：バラシクロビル，キニーネ，経口避妊薬，インターフェロンなど
その他	悪性高血圧，コバラミン代謝異常症，急性膵炎など

HIV: human immunodeficiency virus, HCV: hepatitis C virus, CMV: cytomegalovirus, VZV: varicella zoster virus, HELLP: hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet count syndrome, VEGF: vascular endothelial growth factor.

(文献 13, 35, 36 より引用：一部改変)

を指標に早期診断して治療を開始しつつ，原因検査（抗核抗体，ウイルス抗原・抗体，血液培養，画像検査など）の結果を待つ．aHUS との早期鑑別が困難な例もあり，その際には治療経過も含めて判断する必要がある（後述）．

④aHUS の早期鑑別診断

～特に aHUS と DIC および二次性 TMA の早期鑑別～

aHUS を疑った際には確定診断のために遺伝子検査を行うが，その結果を待って治療開始するのは現実的でなく，臨床的に他の TMA および DIC を除外し，臨床的 aHUS と診断して治療を開始する．aHUS を疑うにあたって，すぐに確認できるものとしては補体関連異常の家族歴・既往歴および補体価（C3 低下）が重要である．しかし，C3 低下例は約半数程度であり，一方で C3 が正常でも aHUS を否定することはできない．また，羊赤血球を用いた溶血試験も有用であるが施行できる施設に限られる³⁷⁾．

臨床的 aHUS の早期診断について述べる．PLASMIC score や腸炎症状などから TTP および STEC-HUS を鑑別し，原因の有無によって二次性

TMA および DIC との鑑別をする．また，DIC との鑑別においては，溶血所見・凝固異常の程度も指標にする．そして，家族歴・既往歴および C3 低下も参考にし，他の TMA および DIC が除外できた時点で臨床的 aHUS として早期治療を開始する．

ただ，補体関連異常の家族歴・既往歴が明らかでない場合には早期治療（エクリズマブ投与）をすぐに開始できる症例もあるが，実際には他の TMA および DIC を完全に除外するのがすぐには困難ことが多い．例えば，発症の初期に溶血所見が乏しく敗血症性 DIC として治療されるも，後に溶血所見が顕在化して aHUS と診断された症例もある³⁸⁾．二次性 TMA と診断された症例において，遺伝子異常が報告された例もある³⁹⁾．また，aHUS を発症する遺伝子異常がすべて解明されているわけではなく，既知の遺伝子異常がみつからなくとも aHUS を否定できない⁴⁰⁾．一方で，補体関連の遺伝子異常を有していても aHUS を発症しないこともある⁴¹⁾．そのため，実際には，DIC や二次性 TMA として治療を開始しつつ，治療反応性や経過も含めての判断を必要とすることが多い．つまり，治療経過が DIC や二次性 TMA に合致

しない場合にこれらを臨床的に除外し、臨床的 aHUS と診断する。

おわりに

TMA 領域は近年大幅に病態の解明が進み、詳細に分類・定義されるようになった。しかし、aHUS や二次性 TMA などは未だ病態が不明な点も多く、また、確定診断に必要な検査について結果を得るのに時間を要するものも多いため、鑑別診断に難渋する例がある。一方で、病態の解明に伴って治療法も進歩し、早期治療介入により予後改善が得られるようになってきている。その分、臨床医にとっては早期診断の力量を問われると感じる。

今回、血小板減少・臓器障害・貧血の診療において、よく遭遇する DIC と比較的稀な TMA の早期鑑別を中心に、一刻も早く診断・治療を行いたいと思う臨床医の視点を含めてまとめた。繰り返しになるが、血小板減少・臓器障害・溶血性貧血をみた際にまず重要な点は、「溶血性貧血」に気付くことである。そのためには、日常診療の中で Hb 低下と LDH 上昇のバランスなどを普段から意識することが重要となる。溶血性貧血に気付くことが出来れば、TMA を鑑別に挙げるのが可能となる。そして、血小板減少・臓器障害・溶血性貧血の早期鑑別の要点を押さえ可能性が高い疾患を選び出し、早期治療を開始しつつ、確定診断が得られるまでは常に他の TMA や DIC の可能性も念頭に置いて、治療経過の中で繰り返し判断していく姿勢が大切である。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 藤村吉博：特集：血栓性微小血管症 (TMA) の最新の知見。TMA-総論。血栓止血誌 **25**: 675-681, 2014.
- Gando S, Levi M, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* **2**: 16037, 2016.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H: International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* **15**: 312-322, 2017.
- 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTP グループ、松本雅則、藤村吉博、和田英夫、小亀浩市、宮川義隆、上田恭典、日笠聡、森木隆典、八木秀男、宮田敏行、村田満：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイドライン 2017。臨血 **58**: 271-281, 2019.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **158**: 323-335, 2012.
- 五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班編：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン。東京、東京医学社、2014.
- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* **60**: 831-846, 2001.
- Mayer CL, Leibowitz CS, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ: Shiga toxins and the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome in humans and animals. *Toxins (Basel)* **4**: 1261-1287, 2012.
- Huang J, Motto DG, Bundle DR, Sadler JE: Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice. *Blood* **116**: 3653-3659, 2010.
- Yada N, Fujioka M, Bennett CL, Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y: STEC: O111-HUS complicated by acute encephalopathy in a young girl was successfully treated with a set of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin under plasma exchange. *Clinical Case Reports* **3**: 208-212, 2015.
- Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M: Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E. coli O111 outbreak in Japan. *Neurology* **82**: 564-572, 2014.
- Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **361**: 1676-1687, 2009.
- 香美祥二、岡田浩一、南学正臣、要伸也、丸山彰一、安田隆、加藤秀樹、吉田瑤子、服部元史、芦田明、幡谷浩史、日高義彦、澤井俊宏、伊藤秀一、藤丸季可、藤村吉博、宮川義隆、非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会、日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本血栓止血学会：非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015。日本腎臓学会誌 **58**: 62-75, 2016.
- Coffell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas SJ: Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* **125**: 3253-3262, 2015.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, Coppo R, Emma F, Johnson S, Karpman D, Landau D, Langman CB, Lapeyraque AL, Licht C, Nester C, Pecoraro C, Riedl M, van de Kar NC, Van de Walle J, Vivarelli M, Frémeaux-Bacchi V; HUS International: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* **31**: 15-39, 2016.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-

- Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants: Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* **91**: 539–551, 2017.
- 17) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group: A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care* **17**: R111, 2013.
 - 18) 朝倉英策, 高橋芳右, 内山俊正, 江口豊, 岡本好司, 川杉和夫, 小林隆夫, 瀧正志, 辻仲利政, 松下正, 松野一彦, 窓岩清治, 矢富裕, 和田英夫; 日本血栓止血学会 DIC 診断基準作成委員会: 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版. *血栓止血誌* **28**: 369–391, 2017.
 - 19) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, 射場敏明, 内場光浩, 内山俊正, 江口豊, 岡本好司, 小倉真治, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池薫, 古賀震, 関義信, 窓岩清治, 真弓俊彦: 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. *血栓止血誌* **20**: 77–113, 2009.
 - 20) Asakura H: Classifying types of disseminated intravascular coagulation: Clinical and animal models. *J Intensive Care* **2**: 20, 2014.
 - 21) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* **43**: 304–377, 2017.
 - 22) Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *NEJM* **376**: 2235–2244, 2017.
 - 23) Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J: Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* **88**: 881–886, 1996.
 - 24) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **4**: 90–97, 2006.
 - 25) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* **34**: 285–292, 2006.
 - 26) Yada N, Nishio K, Seki T, Fukushima H, Urizono Y, Hata M, Okuchi K: Therapeutic effect of recombinant thrombomodulin on the hemostatic and inflammatory response in patients with septic DIC. *JAAM* **22**: 749–757, 2011.
 - 27) Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T: Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care* **23**: 280, 2019.
 - 28) 朝倉英策: 血小板減少を伴う血栓疾患. DIC の診断. *血栓止血誌* **30**: 193–200, 2019.
 - 29) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS: Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: A cohort study. *Lancet Haematol* **4**: e157–e164, 2017.
 - 30) Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA: External validation of the PLASMIC score: A clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* **16**: 164–169, 2018.
 - 31) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M: Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med* (in press).
 - 32) Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, Niwano H, Shibata A: Fibrinolysis and fibrinogenolysis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **63**: 340–344, 1990.
 - 33) Friedland JA, Herman TE, Siegel MJ: Escherichia coli O157: H7-associated hemolytic-uremic syndrome: Value of colonic color Doppler sonography. *Pediatr Radiol* **25**: S65–S67, 1995.
 - 34) 宮川義隆, 松本雅則, 南学正臣編: 血栓性微小血管症 (TMA) 診断・治療実践マニュアル. 医薬ジャーナル社, 2016.
 - 35) Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y: Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost* **102**: 371–378, 2009.
 - 36) Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G, Gil V, Ingelmo M, Font J, Asherson RA: Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and anti-phospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* **63**: 730–736, 2004.
 - 37) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, Shirota-Ikejima H, Uchida Y, Ohyama Y, Kokubo T, Fujimura Y: A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. *PLoS One* **10**: e0124655, 2015.
 - 38) Omura T, Watanabe E, Otsuka Y, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Oda S: Complete remission of thrombotic microangiopathy after treatment with eculizumab in a patient with non-Shiga toxin-associated bacterial enteritis. *Medicine* **95**: 27, 2016.

- 39) Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, Kavanagh D, Noris M, Pickering M, Sanchez-Corral P, Skerka C, Zipfel P, Smith RJ: Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* **67**: 31–42, 2015.
- 40) Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**: 1844–1859, 2010.
- 41) Thai HM: A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* **28**: 187–197, 2014.