

3 血栓性微小血管症(TMA)

判読のポイント

ここを見逃すな！

輸入細動脈など細動脈の血栓・フィブリノイド壊死，小動脈のムコイド内膜肥厚による内腔狭窄があれば血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：TMA）を疑う。糸球体内毛細血管腔内の赤血球充満像（glomerular paralysis），糸球体毛細血管の内皮細胞下腔の開大をみれば，TMA の可能性が高い。

TMA の腎障害は，急性期と慢性期では異なり，慢性期になると糸球体硬化，間質線維化，動脈硬化などの所見が進行し，臨床的には腎機能低下に結びつく。

a. 光顕所見

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

急性期には，間質は浮腫状に拡大し，尿細管間質の開大を認める。尿細管上皮細胞は，平坦化，剥離などの急性尿細管壊死の像を認める（図 1：上段）。乏尿症例では顕著である。重篤例では，広範に皮質壊死を示す。糸球体は，腫大し，Bowman 嚢腔は狭小化している（図 1：上段）。間質血管病変が進行している症例では，糸球体基底膜の蛇行などの虚脱性変化を示す糸球体や，尿細管基底膜の蛇行からなる虚血性変化が目立つ（図 1：下段）。間質血管では，急性期に内膜の浮腫，ムコイド変性により小動脈，細動脈ともに内腔の狭小化をみる。

ii) PAM 染色

尿細管基底膜の蛇行，間質の開大など急性尿細管傷害の像をみる。

iii) Masson-Trichrome 染色

薄青く染まる間質の浮腫状変化を示す。進行例では，濃い青の線維化所見へと置換される。

2) 高倍像での観察

急性期には，糸球体と間質血管病変は，ともに内皮細胞傷害から始まる病変を示す。

フィブリノイド壊死は，フィブリンと同様の染色性を示し，eosin にて好酸性（ピンク），PAS 陽性（赤），Masson-Trichrome 染色では赤色陽性，フィブリン染色でも陽性である。核破砕物や，破碎赤血球もみられる。

i) PAS 染色

a) 糸球体病変

急性期は，内皮細胞の腫大や内皮細胞下腔の開大による糸球体基底膜の二重化が主である（図 2）。浮腫による染色性に乏しいメサンギウム領域の拡大，メサンギウム融解（mesangiolysis）像もみられる。重症になると，拡張した糸球体毛細血管腔に赤血球の充満像（glomerular paralysis）像を認める（図 3）。糸球体毛細血管腔内にフィブリノイド壊死を伴う血栓像も観察される（図 4）。血栓は，溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）でフィブリン主体，血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP）で血小板主体ともいわれるが，組織学的な鑑別は難しい。核破砕物，形の崩れた破碎赤血球を血栓内，内皮細胞下腔，メサンギウム領域に認めることもある。まれに，好中球，リンパ球，単核球浸潤，半月体形成も認める。

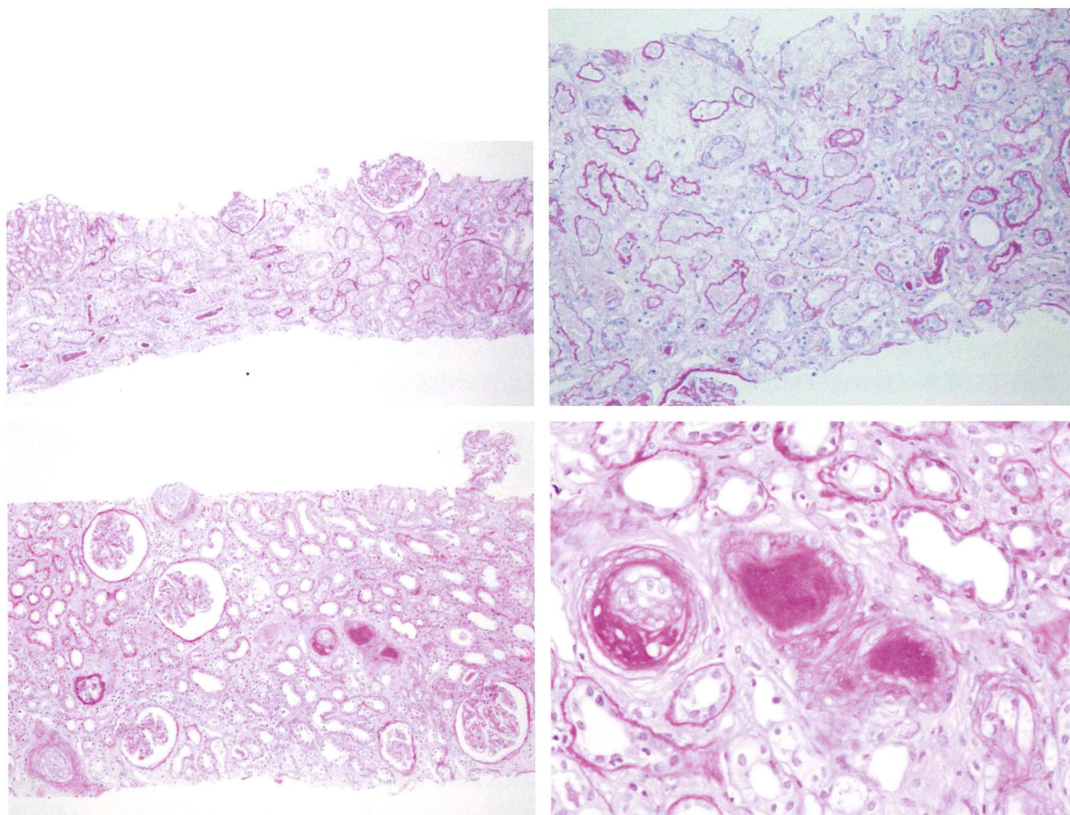


図1 光顕所見解説①

上段左：PAS 染色。腫大した糸球体と、間質浮腫、変性した尿細管をみる。中央部は、萎縮ぎみの尿細管と糸球体をみる（×40）。

上段右：PAS 染色。間質浮腫、内腔に壊死物を伴う変性、壊死した尿細管（右下）をみる（×200）。

下段左：PAS 染色。間質血管病変が主体の TMA。萎縮ぎみの尿細管をみる（×100）。

下段右：PAS 染色。フィブリノイド壊死を伴う細動脈（×400）。

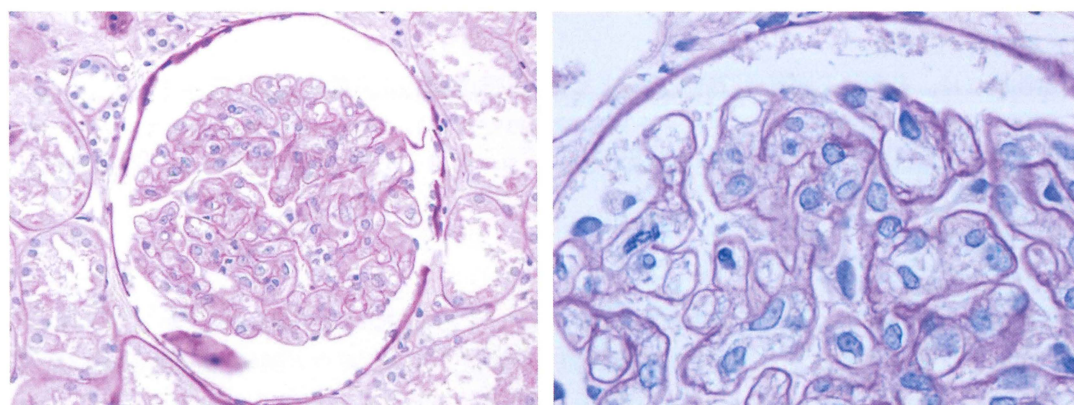


図2 光顕所見解説②

PAS 染色。全節性内皮細胞の腫大や、リンパ球、単球の浸潤をみる（左：×400、右：×1,000）。

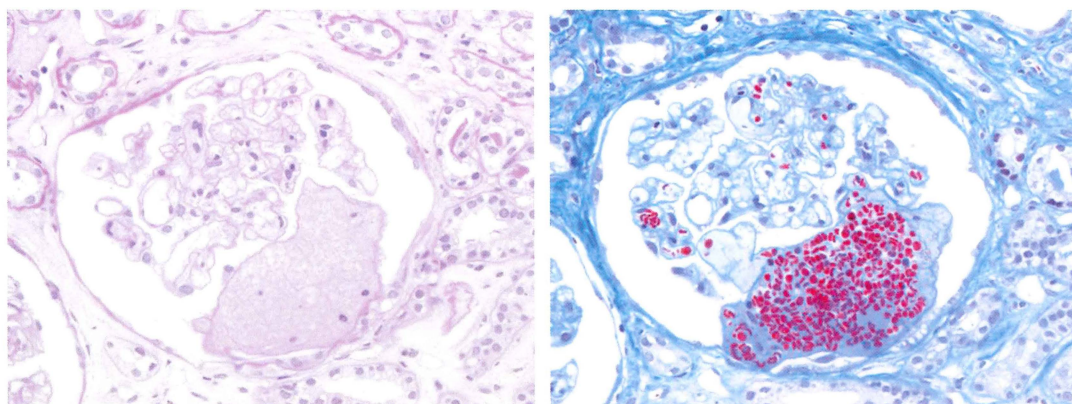


図3 光顕所見解説③

左：PAS 染色 右：Masson-Trichrome 染色。メサンギウム融解とともに、瘤状に拡張した糸球体毛細血管腔内に赤血球の充満像 (glomerular paralysis) をみる (×400)。

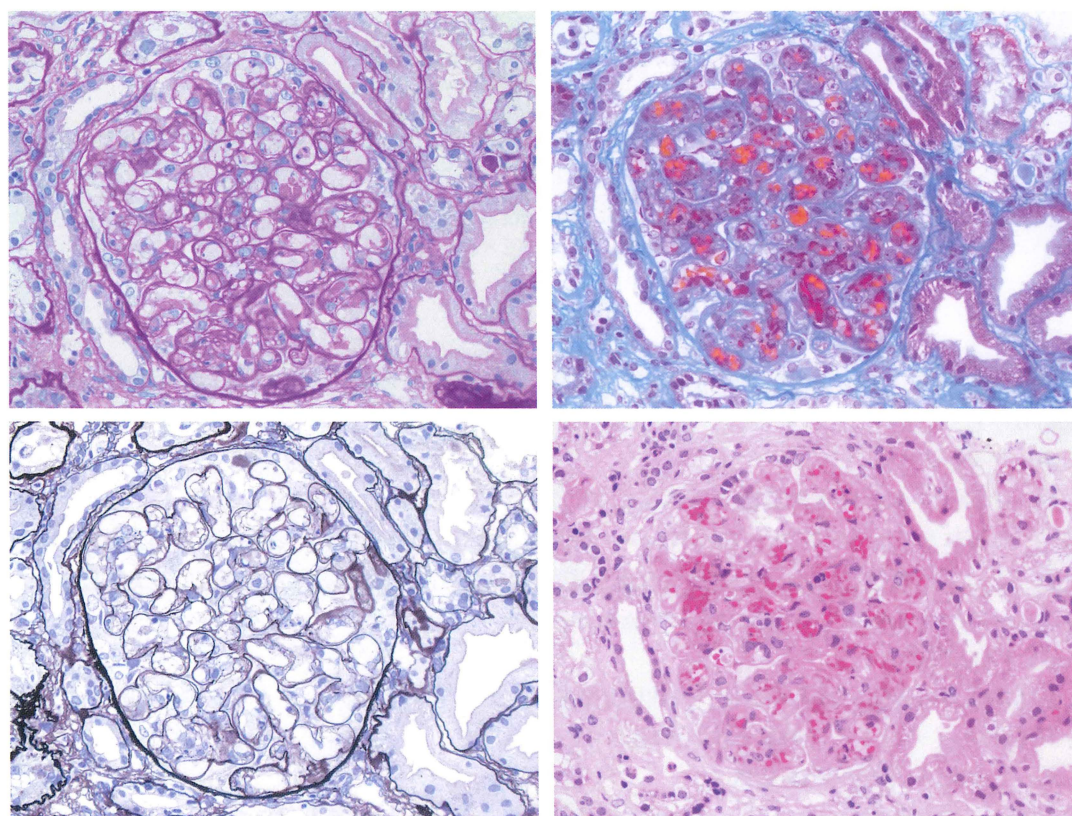


図4 光顕所見解説④

上段左：PAS 染色。糸球体基底膜の二重化 (×400)。
 上段右：Masson-Trichrome 染色。糸球体毛細血管腔内の血栓 (×400)。
 下段左：PAM 染色。糸球体基底膜の二重化 (×400)。
 下段右：HE 染色。糸球体毛細血管腔内の血栓 (×400)。

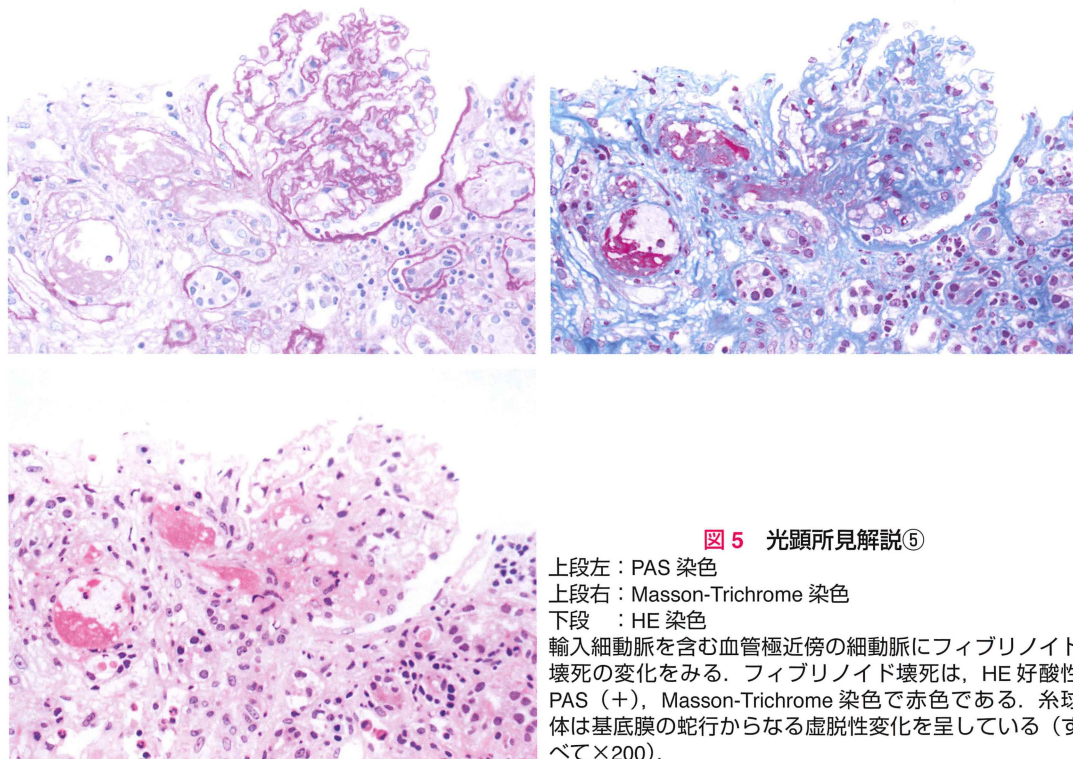


図5 光顕所見解説⑤

上段左：PAS 染色

上段右：Masson-Trichrome 染色

下段：HE 染色

輸入細動脈を含む血管極近傍の細動脈にフィブリノイド壊死の変化をみる。フィブリノイド壊死は、HE 好酸性 PAS (+), Masson-Trichrome 染色で赤色である。糸球体は基底膜の蛇行からなる虚脱性変化を呈している（すべて×200）。

慢性期になると、非可逆性の場合、糸球体基底膜の蛇行や虚脱、あるいは分節性硬化、全節性硬化もみられる。

b) 血管病変

輸入細動脈を含む血管極近傍の細動脈にフィブリノイド壊死などの変化をみる（図5）。核破砕物、形の崩れた破碎赤血球もともにみるが、炎症細胞浸潤は認めない。弓状動脈、小葉間動脈には、浮腫、ムコイド変性による疎な内膜の線維性増生からなる内膜肥厚をみる（図6）。慢性期では、これらの線維性増生による内腔閉塞像が認められる。

ii) PAM 染色

糸球体病変の観察に有用である。糸球体基底膜の二重化が観察される。メサングウム融解像は、PAM 陰性のメサングウム領域の拡大で認識できる。

iii) Masson-Trichrome 染色

糸球体、細動脈でのフィブリノイド壊死の変化を赤色陽性沈着物で認識できる。弓状動脈、小葉間動脈には、浮腫、ムコイド変性による内膜肥厚を薄い青色層で認識できる。この染色では、糸球体病変、血管病変に、形の崩れた破碎赤血球を認識しやすく、血栓周囲や、狭小化した血管内で確認される。

iv) Elastica 染色

小動脈病変のムコイド内膜肥厚では、血管内腔の狭小化を認めるが、elastofibrosis は目立たない。

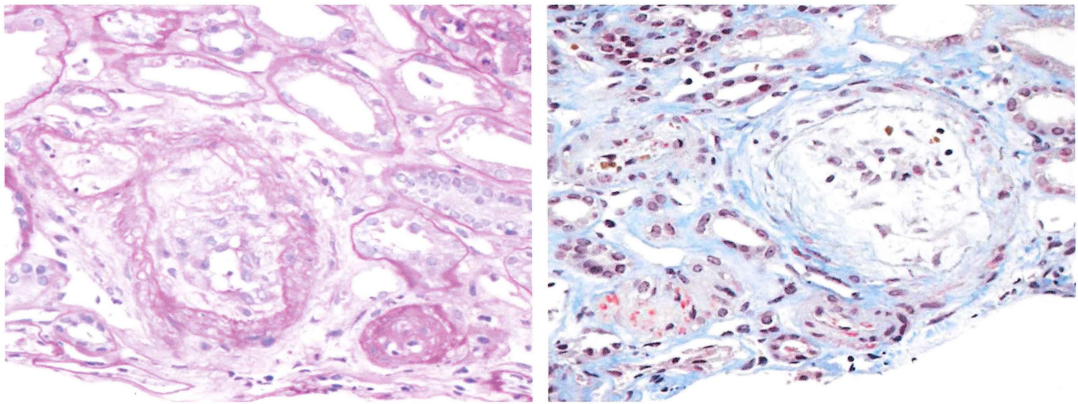


図6 光顕所見解説⑥

左：PAS 染色 右：Masson-Trichrome 染色

小動脈には、浮腫、ムコイド変性による疎な内膜の線維性増生からなる内膜肥厚をみる（左：右下）。細動脈にはフィブリノイド壊死の像をみる。核崩壊像、破碎赤血球もみる（右：下部）（×400）。

v) HE 染色

好酸性（赤色）のフィブリノイド壊死を確認できる。核破碎物や破碎赤血球を認識しやすい。

ピットフォール 慢性血栓性微小血管症の組織像

糸球体では、基底膜は二重化を示し、メサンギウム融解を伴ったメサンギウム拡大を認め、膜性増殖性糸球体腎炎類似の像を呈する。鑑別点は、メサンギウム細胞の増加に乏しい点と蛍光抗体法で有意な陽性所見がないこと、電顕で免疫複合体沈着がないことである。慢性期ではさまざまな程度の分節性、全節性糸球体硬化もみる。尿細管萎縮と間質線維化も伴う。血管病変では、輸入細動脈では再疎通した血栓を認め、糸球体毛細血管のようにみえるため、glomeruloid と呼ばれる。小動脈で内腔の狭小化を示す場合は、内膜線維化が同心円状の層構造を示し onion skin 構造を呈する。弾性線維増生は目立たない。

b. 蛍光抗体法所見

特異所見はない。フィブリン/フィブリノゲンの陽性像が、糸球体や細動脈にみられる。糸球体内皮細胞に沿うか、もしくは血栓様の沈着を示す。免疫グロブリンの陽性所見は、ループス腎炎などの膠原病以外ではまれである。C3, IgM が、糸球体硬化部位に非特異的に染まることもある。

c. 電顕所見 (図7)

基本所見は内皮細胞腫大と内皮細胞下腔の開大である。

内皮細胞は腫大し、fenestra の消失を認める。ただし、固定不十分な組織片では、内皮細胞の腫大が人工的に生じるので、判断には注意が必要である。内皮細胞下腔は、電子密度の低い領域を伴い開大する。赤血球やフィブリンの断片をみることもある。フィブリンは、電子密度の高い針状の構造物として認識できる。メサンギウム領域も電子密度の低い領域を伴い拡張を示す（メサンギウム融解）。血栓には、血小板、フィブリン、赤血球の混在をみる。血管では、平滑筋細胞の変性を示す細動脈を認める。慢性期では、メサンギウム領域や内皮細胞下腔での基質の増生（新生基底膜）、メサンギウム間入も認める。

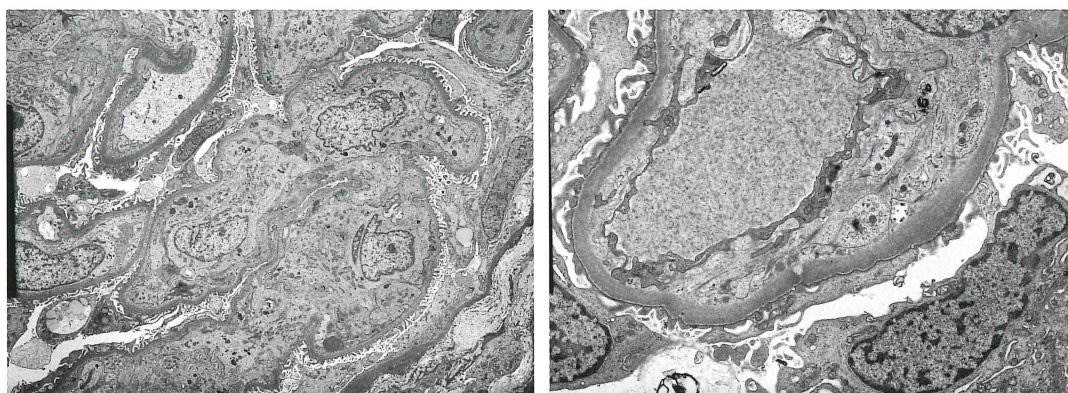


図7 電顕所見解説

左：内皮細胞は腫大し，内腔狭小，fenestraの消失を認める（×2,000）．
 右：内皮細胞下腔は開大し，電子密度の低い領域を伴い開大する（×6,000）．

表1 TMA の分類

1. 病因が明らかなもの

①感染症により誘発されるもの

Shiga toxin および verotoxin (Shiga-like toxin) 産生細菌：腸管出血性大腸菌，*Shigella dysenteriae* type1, *Citrobacter*, 肺炎球菌：肺炎球菌の neuraminidase による T-antigen 曝露

②補体調節系の異常

遺伝的異常：例) factor H 遺伝子異常

後天的異常：例) 抗 factor H 抗体

③ADAMTS13 (von Willebrand protein cleaving enzyme) 欠損

遺伝的異常

後天的欠損：自己免疫，薬剤誘発性（チクロピジンなど）

④コバラミン代謝欠損

⑤キニン誘発性

2. 臨床的関連性があるもの（病因は不明）

①HIV

②悪性腫瘍，化学療法，放射線照射

③カルシニューリン阻害薬，移植

④妊娠，HELLP 症候群，経口避妊薬

⑤SLE および抗リン脂質抗体症候群

⑥transplant glomerulopathy

⑦家族性（1. に含まれないもの）

⑧未分類，その他（VEGF 抗体など）

(Besbas N et al : Kidney Int 70 : 423-431, 2006, 改変)

鑑別のポイント

TMA は，種々の臓器の微小血管に血栓を生じる臨床病理学的な症候群である．TMA の診断基準/分類を記す（表1，2）．TMA の病態を示す代表疾患として，TTP と HUS があるが，臨床的な鑑別は難しい場合が多い．TMA の腎生検所見を基にした原因の判断は，一般的には困難であるが，可能な場合もある（表3）．

表2 TTP/HUS の診断基準

- I. 広義の TTP/HUS は以下の 2 項目を伴うものとする
- ① 破碎赤血球を伴う溶血性貧血有
 - ② 消費性の血小板減少
- II. 重症型は以下の随伴症状を 1 つ以上伴う
- ① 動揺性の精神神経症状
 - ② 腎障害
 - ③ 高熱
- III. 補助診断項目：以下のものが陽性であれば、TTP/HUS が強く疑われる
- ① ADAMTS13 活性あるいは抗原量の著減、ADAMTS13 インヒビター
 - ② ペロトキシン証明あるいは O157 感染の診断
 - ③ factor H の遺伝子異常あるいは低下
- (厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班)

表3 TMA の組織学的鑑別診断

原因	代表例	組織学的特徴
薬剤性	マイトマイシン C, カルシニューリン阻害薬, 抗-VEGF, シスプラチン, 放射線	マイトマイシン C や放射線では, メサングウム融解が目立つ.
妊娠	妊娠高血圧腎症	妊娠高血圧腎症では, 内皮細胞の著明な腫大 (endotheliosis) をみる.
全身性疾患	SLE, 悪性高血圧, 拒絶反応, 抗カルジオリピン抗体	SLE では, 糸球体腎炎の像を伴う. 悪性高血圧では, 動脈硬化病変をみる.

VEGF : vascular endothelial growth factor

表4 TMA の重症度基準 (BMT CTN 毒性評価委員会)

- Grade 1 破碎赤血球がみられるが, その他の臨床所見を認めない
- Grade 2 破碎赤血球がみられ, 血清クレアチニン値が正常上限の 3 倍以内の上昇を伴う
- Grade 3 破碎赤血球がみられ, 血清クレアチニン値が正常上限の 3 倍を超える上昇を伴う
- Grade 4 破碎赤血球がみられ, 透析を要する腎機能障害, または脳症の所見を伴う

注) Grade 1 の例では前記の TMA の診断基準を満たさない. したがって Grade 1 はあくまでも TMA の可能性に留まり, 臨床試験や registry data としては TMA と報告しないこと.

(Ruutu T et al : Haematologica 92 : 95-100, 2007, 改変)

重症度判定

骨髓移植後の TMA の重症度判定を記載する (表4). 腎臓のみの重症度判定はないが, 末梢白血球数の増加が著しい場合には, 腎障害が重篤との報告もある. 血管病変と予後は関係し, 非可逆性で, 高血圧への進展と関係している. 糸球体病変のみの場合は, 細動脈の病変を伴う場合より, 予後良好である.

予後は, 原疾患により異なる. O157 をはじめとする腸管出血性大腸菌 (Shiga toxin-producing *E. coli*: STEC) の TMA では, 急性腎不全となっても, 大半の症例では, 腎機能は正常に回復する. 補体調節蛋白異常症などによる TMA の予後は不良で, 50% 程度が末期腎不全や脳障害を呈し, 25% が急性期に死亡するとされている. ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 欠損による TMA (いわゆる TTP) に関しては, 無治療の場合には 90% 以上が死亡するが, 血漿交換療法で死亡率を減少させることができる.

治療方針の立て方

治療方針は，原疾患によって異なる．代表的なものを記載する．

a. STEC 感染症後の TMA に対する治療

1997（平成 9）年に日本小児腎臓病学会から出されたガイドライン（<http://www.jspn.jp/gaku-jyutsu.html#a1>）をもとに行う（平成 12 年 6 月改訂）．感染症後の TMA は大半が自然治癒すると考えられ，治療法の基本は支持療法である．

b. 補体調節蛋白異常による TMA に対する治療

factor H, factor I, MCP（membrane cofactor protein）などによる場合には，血漿輸注あるいは血漿交換療法が行われることが多い．

c. ADAMTS13 欠損による TMA に対する治療

ADAMTS13 遺伝子変異による場合には，血漿輸注が必要である．自己抗体産生による場合には，FFP を用いた血漿交換療法が有用である．

■文献

- 1) Besbas N et al : A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* **70** : 423-431, 2006
- 2) Ruutu T et al : Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy : results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* **92** : 95-100, 2007