

## 出血傾向

### Bleeding Tendency, Hemorrhagic Diathesis

[要旨] 出血傾向とは、血管、血小板、凝固因子・抗凝固因子、線溶因子・線溶阻止因子などの先天的・後天的に起こる量的質的異常によって引き起こされ、軽症では止血困難を呈する。出血が頭蓋内などの致死的な部位に出現する場合や、出血が止まらず大量出血を起こす出血傾向では致死的となる。臨床医は出血症状が出現してからではなく、出血傾向の出現・増悪を予知して治療を優先しないと、取り返しのつかないこととなる。そのためには、出血斑などの臨床症状や出血傾向の部位・経過から、原因となる病態を推測すると共に、出来るだけ早く出血傾向の鑑別のための臨床検査を効率よく施行することが大切である。血小板・血管系の異常では、表在出血・粘膜出血が特徴的で、凝固・線溶系の異常では、関節・筋肉内などの深部出血が特徴的である。前者は滲み出るような出血で圧迫のみで止血しやすく、後者は外傷直後ではなく、時間が経過してから大量出血を来しやすく、圧迫をはずすと再出血しやすい。出血傾向の原因は多岐に渡り、病態により検査の項目や検査回数などは異なる。

[キーワード] 紫斑，血小板，vWF，凝固検査，FDP

=====

#### 外来で出血傾向・出血性素因を疑うとき

出血傾向または止血困難を主訴に医療機関を受診する時は、症状によって各診療科を受診する。小出血斑は皮疹として皮膚科へ、関節内出血では関節の変形で整形外科へ、鼻出血は耳鼻科へ、月経過多や不正出血は産婦人科へ、下血は消化器科へ、などと、殆どの診療科が出血性疾患に遭遇する。手術後や抜歯後に出血が止まらず、止血困難の精査で初めて出血性疾患の精査を行うこともある。先天性疾患は頻度が低く、近年は小児科で幼少期に診断がつくことが多い。後天性では血小板系の疾患が多いが、頻度は低い疾患でも、日常初期診療において見逃してはならない。出血傾向・止血困難で来院した患者の臨床症状と医療面接で大切なポイントと速やかに施行すべき基本的な検査を図1のフローチャートで示した。

#### A．臨床症状

臨床症状から出血傾向の病態が推測可能なことが多い。(A)表在性の点状出血や紫斑などの小出血斑や粘膜の出血は、血小板や毛細血管の障害を

疑い、(B)関節内や筋肉内への深部出血では凝固障害を疑う。一般に、血小板や血管障害ではじわじわと滲むように出血し、凝固異常では大量に出血する。

#### B．医療面接・身体診察のポイント

出血の部位や臨床症状から病態を推測しながら、病歴・発症年齢・家族歴・薬剤服用歴などを詳細に聴取する。先天性か後天性か、急性か慢性か、軽症か重症かなども念頭におき、医療面接を行う。特徴的な臨床症状も良く知られており、表1に出血症状から病態の推測が可能な代表例を示した。

#### 診断の進め方

#### A．出血性疾患のスクリーニング基本的検査

出血傾向または止血困難を主訴として来院した場合の基本的スクリーニング検査としては、末梢血血球計数検査(CBC)・末梢血塗抹標本・網赤血球と、凝固スクリーニングのAPTT・PT・フィブリノゲンと、線溶系スクリーニングのFDP検査の7項目を施行すべきである。さらに、肝機能・腎機能をスクリーニングするための血液化学

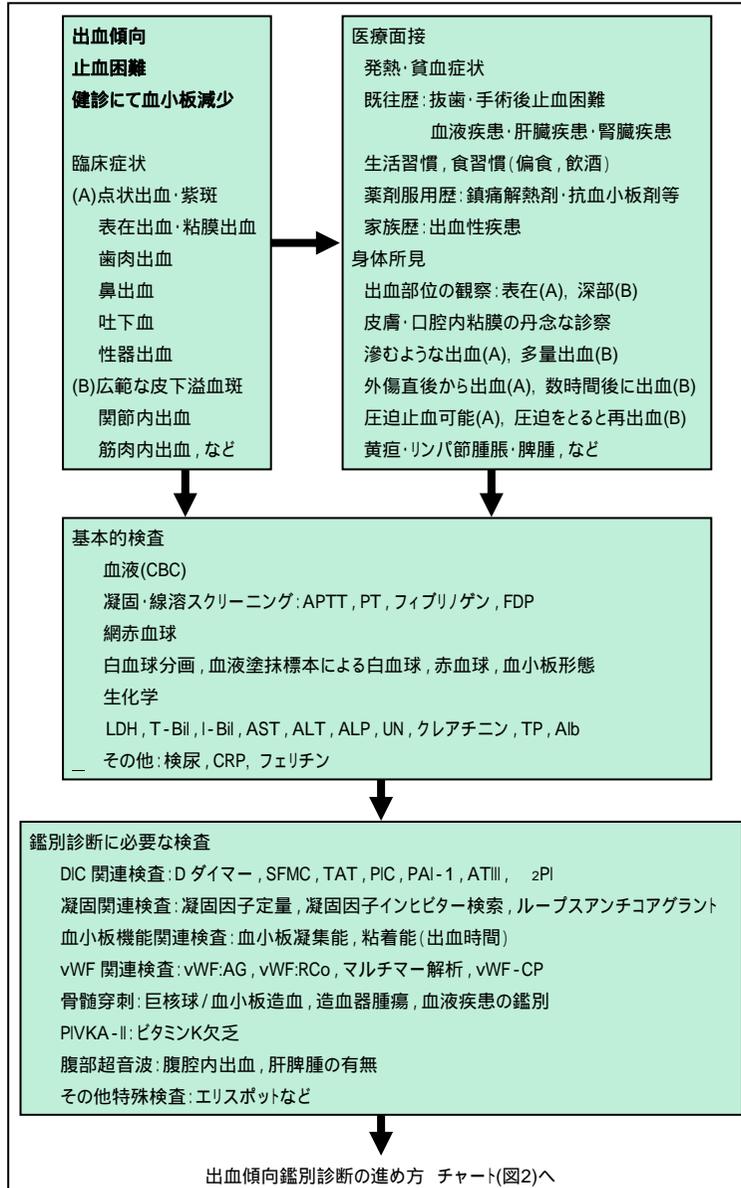


図1 出血傾向が疑われた場合のフローチャート

検査(TP, ALB, T-Bil, I-Bil, UN, クレアチニン, LDH, AST, ALT, ALP, TC, CK, 血糖など)と検尿も必須の検査である。

**B. 確定診断のための第二次凝血学的検査の選び方**

臨床症状や病歴と基本的検査の結果から第二次凝血学的検査を選択する。

1) 播種性血管内凝固症候群(Disseminated intravascular coagulation: DIC)関連検査としては、二次線溶活性の指標にはDダイマー、凝固亢進の指標には、TAT・SFMC、線溶亢進にはPIC、線溶低下にはPAI-1、消費性凝固障害の指標としてはAT III、消費性線溶障害としては $\alpha_2$ PIなどを検査する。その他、フォン・ウイルブランド因子

表1 典型的な出血症状から推測可能な出血性疾患

臨床症状	出血性疾患
1. 粘膜出血・表在出血	血小板減少症・血小板機能異常症, vWD
2. 新生児における頭蓋内出血, 関節内出血・血尿・筋肉内出血・ 脳内出血・後腹膜出血	血友病A・血友病B・FVII/FX/FXIII欠乏症の重症型(凝固因子 < 1%), vWDタイプ, 無フィブリノゲン血症
3. 外傷時の出血, 軽度の出血	血友病A・血友病Bの中等症(凝固因子 1% ~ 5%), FXI欠乏症の 重症型, フィブリノゲン・FII・FV・FVII・FX欠乏症の中等症, FV/FV 複合型欠乏症, $\alpha_2$ PI欠損症
4. 臍帯切除痕からの出血・習慣性流産	FXIII欠乏症・無/低フィブリノゲン血症・異常フィブリノゲン血症
5. 創傷治癒の遅延	FXIII欠乏症
6. 新生児の顔面の紫斑	血小板無力症, 高度の血小板減少症
7. 繰り返す重度の鼻出血・慢性鉄欠乏性 貧血	遺伝性出血性毛細血管拡張症
8. 新生児の全身性紫斑・電撃性紫斑病	プロテインC欠乏症ホモ接合体によるDIC

(von Willebrand factor : vWF), トロンボモジュリン, プロテイン C が血管障害の指標として有用である。

2) 凝固異常関連検査としては, 各凝固因子の活性を定量し, クロスマキシングテストにより凝固因子インヒビター(循環抗凝血素)の検出やループスアンチコアグラント(Lupus anticoagulant : LAC)を検査する。抗リン脂質抗体や抗核抗体・抗DNA抗体などの自己抗体の検索も有用である。

3) 血小板機能関連検査としては, ADP・コラーゲン・エピネフリンなどの凝集惹起物質による血小板凝集能検査と, 粘着能を調べるリストセチン凝集(Ristocetin-induced platelet agglutination : RIPA)を施行する。vWF 関連検査は, 抗原量測定(vWF : AG)と活性測定(vWF : Rco)と, 複合体を形成している凝固第 VIII 因子(FVIII : C)を測定する。詳細な病型を診断するには, 保険収載されていないが, vWF マルチマー解析が必要である。血栓性微小血管症(Thrombotic microangiopathy : TMA)の中の血栓性血小板減少性紫斑病(Thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)の診断には, 保険収載されていないが vWF 切断酵素(cleaving protease : CP)の測定が有用である。

4) 造血器腫瘍や血液疾患では, 骨髄穿刺検査を行い, 病型診断を行う。

5) ビタミン K 欠乏や肝臓疾患では PIVKA-II の

測定が有用である。

第二次凝血学的検査は特殊な検査が多いので, 専門医に相談し, 基本検査の結果から良く考えて鑑別診断・確認診断のために行う。

#### C. 出血傾向の確定診断の進め方(図2)

基本的検査と二次検査を組み合わせた出血傾向の鑑別診断の進め方を図2にまとめた。診断の基本は, 緊急検査で1時間以内に検査報告が得られる, 血小板数・APTT・PT・フィブリノゲン・FDP の5項目から, 図2に示したような病態を推測し, 第二次凝血学的検査を進めていく。

##### 1) 血小板減少

基本的検査では, まず外来診療で頻度の高い血小板減少症の鑑別が大切である。最初に, 抗凝固剤として用いる EDTA による偽性血小板減少ではないことを確認する。健康診断で血小板減少を指摘され精査に来院する出血傾向のない患者は, 本例が ITP であることが多い。白血球減少・貧血などを合併していたら, 骨髄穿刺を施行し, 白血病・悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や血液疾患の鑑別診断をすすめる。FDP 正常で, 骨髄所見にて大きな異常がない場合は, パンチ症候群や肝硬変症やループスエリテマトーデス(SLE)を鑑別する。いずれの異常もはっきりしない場合は, 除外診断で ITP と診断可能で, 薬剤服用歴や先行するウイルス感染の有無を調べ, 急性 ITP を鑑別

表2 主要な出血性疾患

分類	主な病態・機序	主な疾患
血小板の異常		
A. 血小板減少症	1)血小板生成障害 2)血小板破壊亢進	再生不良性貧血・種々の白血病・悪性腫瘍の骨髄転移・放射線/抗腫瘍剤の投与・ビタミンB12/葉酸欠乏症・発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH) 特発性/薬剤性免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)・播種性血管内凝固症候群(DIC)・血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)・Wiscott-Aldrich症候群
B. 血小板機能異常症	3)血小板分布異常 a. 先天性 1)血小板粘着障害 2)血小板一次凝集障害 3)血小板顆粒欠如 4)放出機構異常症 b. 後天性 1)薬剤性 2)随伴性	パンチ症候群・肝硬変症・その他の脾腫を来す疾患 ベルナルスーリエ症候群(BSS) 血小板無力症 Storage pool病(Hemansky-Pudlak症候群) Cyclooxygenase欠損症・Phospholipase A2欠損症 アスピリン・インダシンなどの鎮痛解熱剤 尿毒症・肝硬変・骨髄増殖性疾患
血管・結合織の異常	1)アレルギー性 2)非アレルギー性	Schonlein-Henoch紫斑病 老人性紫斑・Cushing症候群・Ehlers-Danlos症候群・壊血病・異常蛋白血症
血漿蛋白の異常 (凝固線溶因子)	a. 先天性 1)vWFの異常 2)凝固因子の異常 3)線溶阻止因子の異常 b. 後天性 1)ビタミンK欠乏 2)肝疾患 3)抗凝固薬 4)インヒビター 5)消費の亢進	von Willebrand病(vWD) 血友病A・血友病B・その他の凝固因子欠乏症・無/異常フィブリノゲン血症 <sup>2</sup> プラスミンインヒビター( <sup>2</sup> PI)欠損症・プラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI)-1欠損症 新生児メレナ・閉塞性黄疸・吸収不良症候群・抗生剤長期投与 肝硬変・劇症肝炎・急性肝不全・肝移植 ヘパリン・ワーファリン投与 循環抗凝血素・FV インヒビター・その他のインヒビター 播種性血管内凝固症候群(DIC)・アミロイドーシス

する。慢性 ITP では、PAIgG や PBIgG の測定は診断有用性が低く、保険収載していないが「エリスポット検査(抗体産生細胞を解析する方法。血小板膜 GPIIb/IIIa に対する抗体産生細胞を測定するアッセイ系が開発され、ITP の診断に有用である。研究室レベルで保険未収載)」が有用である。

2)出血性疾患では FDP 検査が大切  
血小板減少患者では FDP(または Dダイマー・SFMC)を測定し、DIC や TMA などを鑑別することが大切である。APTT・PT・フィブリノゲンは、DIC の病態によって様々な異常を呈する。

\*保険収載されていない検査

\*\*最初に偽性血小板減少を否定・

FDPが基準範囲であることを確認

\*BSS:ベルナル・スーリエ症候群

\*\*RIPA:リストセチン惹起性血小板凝集



図2 出血傾向の鑑別診断の進め方

### 3) APTT・PT の異常

FDP が正常範囲で血小板数正常・フィブリノゲン正常であれば、先天性か後天性か病歴を確認し、凝固因子 FVII・FV・FX の定量とクロスミキシングテストで凝固因子インヒビターの有無を調べ、さらにビタミン K 欠乏症を鑑別するために PIVKA-II を測定する。抗リン脂質抗体や LAC も検査する。

APTT のみ異常に延長しているときは、先天性か後天性かの病歴聴取の上、内因性凝固因子を定量し、凝固第 VIII 因子(FVIII:C)が低下しているときは、血友病 A か重症型の vWD を鑑別する。凝固第 IX 因子(FIX)が低下しているときは血友病 B である。後天性では、インヒビターの有無を検索する。近年 FVIII に対する後天性のインヒビターの発症が、筋肉内出血など重篤な出血症状を呈し、治療に苦慮することが多いと報告されている。

PT 延長は第 VII 因子の異常以外は APTT の異常も同時に呈することが多い。

### 4) 血小板数正常で出血傾向をみとめる時

血小板機能異常症と vWD を疑い、vWF:AG と vWF:Rco と血小板凝集能検査を行う。実際はアスピリンなどの抗血小板剤投与中や鎮痛解熱剤の服用など薬剤の影響のことも多い。

### 5) 基本検査が正常で出血傾向を呈する場合

CBC・APTT・PT・フィブリノゲン・FDP の基本 5 項目に異常がない場合、FXIII を測定し、低値の場合は、FXIII 欠乏症やアレルギー性血管性紫斑病と診断可能である。

### 入院か外来かの判断

出血傾向で入院を要する場合は、白血病などの造血器腫瘍や骨髄性血液疾患以外では、下記のような病態である。

1. 全身性持続性の点状出血・紫斑：急性 ITP など
2. 筋肉内・関節内出血：血友病，後天性インヒビター(FVIII に対する)
3. 原因不明の下血：ビタミン K 欠乏症
4. 基礎疾患による凝血的異常：DIC

5. 先天性凝固欠乏症や vWD の重症型の診断時：凝固因子が 1% 以下の場合など。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

出血傾向は、肝機能障害や腎機能障害などの原因が判明している病態以外は必ず専門医にコンサルトし、診断や治療に当たることが大切である。

### 経過観察に必要な検査項目や頻度

経過観察の検査項目の種類と頻度は、基礎疾患の重症度や出血傾向の病態の変化により異なる。一般的には基本的検査と第二次凝血的検査の中で必要な項目を選択してフォローアップしていく。濃縮血小板血漿・新鮮凍結血漿・第 VIII 因子製剤などの血液製剤の補充療法を余儀なくされる場合や、血漿交換療法が必要な場合は、治療前後に検査を施行し治療効果を確認する。アクティブな出血が継続している場合は、数時間毎などの頻回な検査が必要である。DIC では、急性型 DIC では毎日、時には数時間毎の検査が必要で、慢性型 DIC では週に 1 回から 2 回で良いこともある。DIC ではさらに凝固優位型や線溶優位型で経過観察の検査項目も若干異なり、基礎疾患によっても異なる。

ITP では血小板数  $2万/\mu l$  以上あれば自発的な出血症状は殆どなく、 $5万/\mu l$  以上あれば日常生活に支障はない。DIC では基礎疾患の寛解とともに DIC も軽快して退院することが多い。TMA は重篤な疾患であるので、寛解後退院させるが、先天性の場合は外来で週 1 回新鮮凍結血漿の補充療法を行う。先天性凝固因子欠乏症の重症型は、教育入院後自宅で補充療法の自己注射を行い、中等症から軽症の場合は、経過観察のみで良い。後天性凝固インヒビターでは、一般的には凝固因子が 5% 以上に軽快してから退院させ、実際には 20% 以上まで回復していることが多い。このように病態や症状が落ち着いて外来で経過観察するときは、概ね月に 1 回の通院で良いことが多い。しかし、抜歯や手術に際してはあらかじめ準備が必要であり、また、疾患により外傷時の出血状態が異なる

ことを患者によく説明し，自己管理の教育を行うことも大切である。

#### 参考文献

- 1) Seligsohn U, Coller BS : Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In Williams Hematology, eds. By Beutler E, et al. 6<sup>th</sup> ed, 2001, p1471 ~ p1477, McGraw-Hill, Inc. New York.
- 2) 桑島 実 : 出血性疾患. DRG/PPS 対応臨床検査のガイドライン 2002, 日本臨床検査医学会日常初期診療における臨床検査の使い方小委員会/平成 13 年度厚生労働省社会保険基礎調査委託費研究「診断群分類を用いた急性期入院医療の検査ガイドライン策定に関する研究」研究班, 編集. p157 ~ p161
- 3) 川合陽子 : 術前検査として必要な凝血学的検査 : 検査の読み方. 臨床麻酔 24(12) : 1897 ~ 1904, 2000
- 4) 川合陽子 : データの読みかたと検査診断の進めかた. 検査と技術 28(7) : 855 ~ 859, 2000