

40. 出血性疾患

桑 島 実

■出血性疾患と出血傾向

出血性疾患に特徴的な症状は出血傾向である。

出血傾向は、血管と血小板、凝固・線溶因子系とそれぞれに対する阻止因子の量的、質的異常により出現する(表1)。いずれも先天性と後天性があるが、先天性は単一の因子、後天性は複数の因子の異常が合併していることが多い。疾患の頻度としては後天性が圧倒的に多いが、血小板減少症、血管性紫斑病(アレルギー性紫斑病)を除けば日常初期診療で出血傾向患者に出会う機会は比較的少ない。

■出血性疾患検査の進め方

出血傾向がある患者を診察したら、まず、病歴、家族歴、薬剤服用の有無、出血の部位と形等の臨床所見

を詳細に解析する。次に血液・造血器疾患としての第一次スクリーニング検査(血液一般検査およびその他の日常検査)、出血傾向の原因を確かめるための第二次スクリーニング検査(止血スクリーニング検査)を実施し、臨床所見とスクリーニング検査の結果を参考に確定診断のための確認検査を適切に選び実施する。

なお、外来診療では血小板減少症が多いので、まず血小板減少の有無を確認する。このとき、抗凝固剤のEDTAなどによる血小板凝集、偽性血小板減少がないか注意する。もし血小板減少がなければ次に第二次スクリーニング検査を実施する。その際、外来診療で遭遇する機会は少ないが、播種性血管内凝固症候群や重症の肝不全では血小板減少と第二次スクリーニング検査の異常が同時にみられることに留意する。

表1 出血傾向をきたす病態と主な疾患

分類	病態	主な疾患
血小板数の減少	骨髄での産生低下 破壊・消費の亢進 脾の通過時間延長	薬剤性、再生不良性貧血、急性白血病 発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血 薬剤性、特発性血小板減少性紫斑病(ITP) 播種性血管内凝固症候群(DIC) 全身性エリテマトーデス(SLE) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 溶血性尿毒症症候群 脾腫をきたす各種疾患
血小板機能異常	先天性 後天性	血小板無力症、ストレージ・プール症候群 放出機構異常症、Bernard-Soulier症候群 薬剤性(出血傾向は希)、肝硬変、腎不全
血管結合組織異常	血管性 結合組織性	血管性紫斑病(アレルギー性紫斑病、 Schönlein-Henoch または Henoch-Schönlein 紫斑病) 単純性紫斑、老人性紫斑
凝固因子の異常	先天性活性低下 後天性活性低下 (消費亢進、産生低下、 阻止物質)	血友病 A、血友病 B、von Willebrand 病 その他の凝固因子欠乏症 DIC 肝硬変、激症肝炎、ビタミン K 欠乏、 薬剤性(抗菌薬、抗凝血薬)
線溶阻止因子の異常	先天性活性低下 (極めてまれ) 後天性活性低下	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター欠損症 α_2 -プラスミンインヒビター欠損症 重症肝障害、急性前骨髄性白血病、前立腺癌、 DIC

■スクリーニング検査

A. 第一次スクリーニング検査

<p>1. 血液一般検査項目</p> <p>①RBC, Hb, Ht</p> <p>②赤血球指数(恒数)(平均赤血球容積: MCV, 平均赤血球ヘモグロビン量: MCH, 平均赤血球ヘモグロビン濃度: MCHC, 赤血球容積分布幅: RDW)</p> <p>③網赤血球数</p> <p>④WBC</p> <p>⑤血小板数, 血小板指数(平均血小板容積: MPV, 血小板容積分布幅: PDW)</p> <p>⑥末梢血液塗抹標本による血球形態観察</p>	<p>*血液・造血器疾患としての出血性疾患を診断するとき, 最初実施する検査項目。出血性疾患に伴う貧血の有無, 種類, 進行程度および, 原因となる血液造血器疾患の有無を推定するために実施する。</p>
<p>2. 血液一般検査以外の日常検査項目</p> <p>a. 尿一般検査</p> <p>①尿定性検査</p> <p>②尿沈渣</p> <p>b. 糞便検査</p> <p>糞便潜血反応</p> <p>c. 血液化学検査</p> <p>血清総蛋白, 蛋白分画, AST, ALT, LD, ALP, γGT, UN, クレアチニン, 尿酸</p>	<p>*小児の血管性紫斑病と溶血性尿毒症症候群, また, 血小板減少症, 血管性紫斑病, 播種性血管内凝固症候群など出血傾向を示す疾患では, 皮下出血や消化管出血と同時あるいはそれ以前に尿所見に異常がみられる。また腎障害でも出血傾向を示すことがある。</p> <p>*血小板減少症など出血傾向があるときは糞便潜血反応がしばしば陽性になる。</p> <p>*後天的または続発性の出血性疾患として頻度が高い肝障害, 腎障害の有無を推定するために検査する。</p>

B. 第二次スクリーニング検査(止血スクリーニング検査)

1) 止血スクリーニング検査項目

出血時間

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

プロトロンビン時間(PT)

フィブリノゲン定量

播種性血管内凝固症候群を疑うとき追加する項目

フィブリン・フィブリノゲン分解産物(FDP)

2) 止血スクリーニング検査の意義とその利用法

a. 出血時間

主に血小板数と機能の低下をみる。血管性紫斑病のときはある程度, 毛細血管の脆弱性を反映する。血小板減少による出血傾向がみられる場合には不要である。

b. APTT, PT, フィブリノゲン

APTTは血液凝固過程のうち, 血管内皮表面以外の成分や異物面との接触により活性化が始まる内因系凝固過程を全体的にみる検査である。血液凝固因子のプレカリクレイン, 高分子キニノゲン, XII, XI, IX, VIII, X, V因子, プロトロンビン(II因子), フィブリノゲン(I因子)の活性およびこれらの因子に対する凝固阻止物質(インヒビター, 循環抗凝血素, ループス・アンチコアグラント, ヘパリンなど)の活性を反映する。

PTは血管損傷に伴い浸出する組織因子(糖蛋白の一

種)により活性化が始まる外因系凝固過程をみる検査で, 血液凝固因子のVII, X, V因子, プロトロンビン, フィブリノゲンの活性およびこれらの因子に対する凝固阻止物質の活性を反映する。被検血漿の凝固時間(正常対照血漿の凝固時間)と, ()内に正常対照血漿の凝固時間を併記し, 被検血漿の凝固時間/正常対照血漿の凝固時間からプロトロンビン比(PR)を求める。基準範囲は0.9~1.1である。

ワルファリンカリウム(ワーファリン®)による抗凝血薬治療及びそのモニタリングの国際的指標としては各施設で異なった種類, 感度の試薬を用いても同じ値で表示できることを目的にinternational normalized ratio(INR)が利用されている。INRは各試薬に表示されている国際感度指数(ISI)とPRから, $INR = PR^{ISI}$ を計算する。

APTT, PTでは血液凝固因子の活性がおよそ50%以下にならないと凝固時間は延長しない。

ループス・アンチコアグラントのような抗リン脂質抗体が存在するときには凝固時間が延長するが, 臨床的には出血傾向よりも血栓傾向を示す。

APTT, PTが延長しているときは, 凝固因子欠乏か凝固阻止物質によるものかを簡便に鑑別するために, 患者血漿と正常血漿を等量混合し, 再度APTT, PTの凝固時間を測定する。凝固因子欠乏のときは凝固時間が正常化し, 凝固阻止物質によるときは延長したままである。

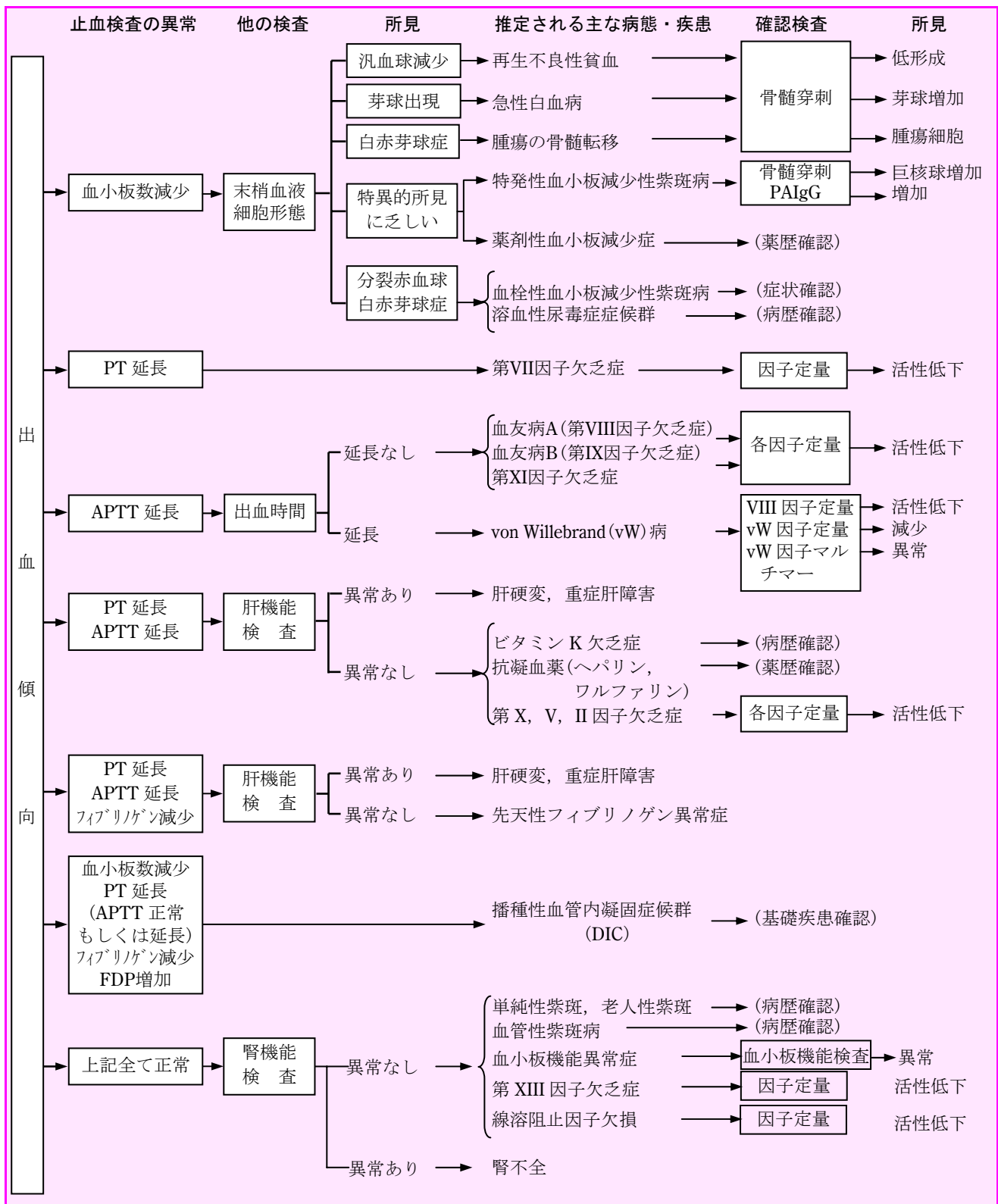


図1 止血血栓スクリーニング検査の異常と主な病態・疾患

(PT: プロトロンビン時間, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間, FDP: フィブリン・フィブリノゲン分解産物, 白赤芽球症: leukoerythroblastosis, 顆粒球系幼若細胞と赤芽球の出現, PAIgG: 血小板表面 IgG)

- 注 1) 血栓性血小板減少性紫斑病では精神神経症状を伴うことが多い。
- 注 2) 溶血性尿毒症症候群では血管内溶血, ヘモグロビン尿, 腎不全を合併する。
- 注 3) 出血傾向なく血栓傾向を示し APTT または PT が延長するものに抗リン脂質抗体症候群がある。自己免疫疾患の項参照。
- 注 4) 第 XII 因子欠乏症は出血傾向なく, むしろ血栓傾向を示す。

注 5) 先天性のプレカリクレイン欠乏症と高分子キニノゲン欠乏症では APTT が著明に延長するが出血症状は乏しい。
 注 6) APTT のみ延長し、先天性凝固因子欠乏症を疑うときは、対象疾患の頻度を考慮し、先ず第 VIII 因子、第 IX 因子の定量を行う。これらの活性低下がなければ、第 XI 因子、次に第 XII 因子、プレカリクレイン、高分子キニノゲンについて調べる。ただし、後 3 者には出血傾向がない。最近の血液凝固異常症全国調査による症例の概数は、血友病 A 3,700、血友病 B 800、von Willebrand 病 700 例であり、その他の異常症はいずれも 50 例以下である。

c. FDP

線溶因子のプラスミンが血管内の血液凝固で生じたフィブリンを分解(二次線溶)してできた物質である。また、プラスミンが直接、フィブリノゲンを分解し FDP が生じることがある。播種性血管内凝固症候群(DIC)も否定できないときスクリーニング検査に加える。

3) 止血血栓検査の解釈

出血傾向を疑う病歴、家族歴、症状、診察所見に、出血時間、APTT、PT、フィブリノゲン、FDP の結果を組み合わせると日常初期診療で出会う出血傾向の原因の多くは推定できる(図 1)。

■確定診断のための検査および退院までに実施する検査

疾患	検査項目
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) およびその他の血小板減少症	骨髓穿刺, 血小板表面 IgG (PAIgG)*
先天性血小板機能異常症	血小板停滞率・粘着能検査, 血小板凝集能検査
播種性血管内凝固症候群 (DIC)	可溶性フィブリンモノマー, FDP, D-ダイマー (Dダイマー), トロンビン・アンチトロンビン・複合体 (TAT), プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体 (PIC)
先天性凝固因子欠乏症	内因系, 外因系各凝固因子活性または因子抗原測定
von Willebrand 病	血小板粘着能, 血小板凝集能, 第 VIII 因子活性 (VIII : C), von Willebrand 因子抗原 (vWF : Ag), von Willebrand 因子リストセチンコファクター (vWF : RCo), von Willebrand 因子マルチマー解析*

* 診療報酬点数未収載

■専門医にコンサルテーションするポイント

出血性疾患を診療する場合には血液学の専門知識が必要であり、とくに以下の所見が見られたときは直ちに専門医に紹介する。

1. 全身性、持続性の点状出血、紫斑、筋肉内出血、関節内出血などの出血傾向。
2. 発熱または貧血、白血球数異常を伴う出血傾向。
3. スクリーニング検査での血小板減少症、APTT、PT の延長、FDP の増加。

4. DIC の検査は病態の変化に応じ、項目、回数を選択する。

参考文献

- 1) 日本臨床病理学会「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会編：日常初期診療における臨床検査の使い方－臓器系統別検査－血液・造血器疾患(案), 日本臨床病理学会, 1992
- 2) 渡辺清明：出血傾向. 実践臨床検査医学(大久保昭行, 他編), 東京：文光堂, 1998. p207～213
- 3) 矢富 裕：血小板系疾患. 最新内科学大系-特別巻 2 内科臨床リファレンスブック 疾患編 I(井村裕夫, 他編), 東京：中山書店, 1998. p320～327
- 4) 福武勝幸：凝固・線溶系疾患. 最新内科学大系-特別巻 2 内科臨床リファレンスブック 疾患編 I(井村裕夫, 他編), 東京：中山書店, 1998. p328～338
- 5) 村田 満：出血傾向. 血液疾患診療マニュアル(池田康夫, 他編). 日本医師会雑誌特別号 124(8): S51～53, 2000
- 6) 瀧 正志, 立浪 忍編：血液凝固異常症全国調査 2000

■出血性疾患経過観察・治療効果判定のための検査

1. 一般に第一次および第二次スクリーニング検査項のうちから必要な項目を選択する。
2. 血液一般検査、止血スクリーニング検査は 1 週間に 1 回程度でよい。
3. 出血時間は血小板機能異常症を除き、初診時または入院時のみでよい。

年度報告書. 2000 年度 血液凝固異常症全国調査事務局, 2000年

(平成 15 年 7 月脱稿)