

出血傾向の成因と診断

齋 藤 英 彦

要旨 鼻出血, 皮膚紫斑, 歯肉出血などの出血症状を訴える患者は日常診療上多い. 出血傾向の有無の診断で注意すること, 出血傾向がある場合には鑑別診断の進め方を止血機序に基づいて解説した.
(キーワード: 出血性素因, 点状出血, 紫斑, 関節出血)

Pathogenesis and Diagnosis of Bleeding Tendency

Hidehiko Saito

(Key Words: bleeding, tendency, petechiae, purpura, hemarthrosis)

はじめに

血液は生命にとり不可欠なものであるため, ヒトのように閉鎖血管系をもつ生物は血液が血管外へ失われるのを防ぐ強力な止血機構をもつ. 止血は侵襲に対する重要な生体防衛反応の一つで, 血管壁と血液成分(血小板, 血液凝固因子, 線溶因子)の複雑な相互作用により血管障害部位に止血栓が形成されることによる. 出血傾向(出血性素因)とは, わずかな外力やとくにはっきりした誘因なしに出血が起こり, またいったん出血すると止血しにくい状態をさす. 出血傾向は成因別に分類すると理解しやすく, 止血機構のどこに障害があるかにより, ①血管壁の異常 ②血小板の異常 ③血液凝固の異常 ④線溶の異常 ⑤複合異常に大別できる(表1). 先天性のものとは後天性のものがあり, 前者はまれであり専門医以外にはみる機会が少ないが, 後者は日常診療上しばしばみられる.

診断の進め方

1) 問 診

患者の性別, 年齢を参考にして, 「どんな出血症状か?」「いつから出血症状が始まったか?」「家族歴はないか?」「薬物の服用歴は?」などを詳しく聞く. 生後まもなくまたは小児の頃から出血症状のある場合や家系内に同様な出血症状をもつ者のある場合には血友病などの

先天性疾患を考える. 既往歴として抜歯, 虫垂炎手術, 外傷時などの止血状態を聞く. 外傷後, 手術後, 出産後などには健常人でも出血が起こるのは当然なので, 患者の話から正常なのか異常なのかわからないこともある. 外傷後出血の場合には痛み止めにNSAIDなどを服用しなかったか聞くことが大切である. しかし小手術や産後に輸血を必要としたという既往歴は出血傾向を示唆する. 出血症状が局所に限定しているかまたは全身性であるかも重要なポイントである. 片側の鼻出血のみの場合には局所の血管脆弱性によるが, 鼻出血とともに皮膚の紫斑や点状出血がみられる場合には出血傾向を疑う. 咯血, 吐血, 下血が出血傾向の最初の症状であることは非常にまれである. 繰り返す流産の場合には抗リン脂質抗体症候群を疑う. 薬物としてはNSAID(非ステロイド性抗炎症薬)やワーファリンなどに注意する. ワーファリン服用患者の約10%に軽度の出血症状をみる. 一般に女性が「あざがでしやすい」「生理が重い」などの出血症状を訴えてきた場合には原因がハッキリしないこともある. 一方, 男性の出血症状には原因のあることが多い.

2) 身体所見

出血症状の種類によりおよその原因を推定できる. 皮膚の点状出血は血小板減少または血管炎によることが多く, 関節出血は血友病に特有な症状である. 他の身体所見としては, 皮膚や粘膜の貧血, 黄疸, リンパ腺腫脹, 腹水, 肝脾腫, 関節の腫脹・変形, 発熱などに注意する.

国立病院機構名古屋医療センター
別刷請求先: 齋藤 英彦 国立病院機構名古屋医療センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1
(平成17年11月18日受付)
(平成18年1月20日受理)

表1 出血傾向を来す疾患

- ① 血管壁の異常：単純性紫斑病，老人性紫斑病，アレルギー性紫斑病，Schönlein-Henoch紫斑病，ステロイド紫斑，Ehlers-Danlos症候群，Cushing症候群など
- ② 血小板の異常
 - I. 減少：特発性血小板減少性紫斑病，薬剤性血小板減少症，急性白血病，再生不良性貧血，SLE，TTPなど
 - II. 機能異常：血小板無力症，Bernard-Soulier症候群，尿毒症，多発性骨髄腫，薬剤性など
- ③ 血液凝固の異常：血友病およびvon Willebrand病，その他の先天性凝固因子欠乏症，抗凝固剤投与，ビタミンK欠乏症など
- ④ 線溶の異常：先天性 α 2-プラスミンインヒビター欠乏症，前立腺手術，ウロキナーゼ投与など
- ⑤ 複合異常：肝疾患，DICなど

3) 検査

出血傾向の確定診断には止血検査を含む臨床検査所見が不可欠である。止血のスクリーニング検査としては、血小板数、出血時間（血小板数が $80,000/\text{mm}^3$ 以下の時は延長しているので行う必要なし）、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、APTT、血清FDPを調べれば止血機構のどこに障害があるのか推定できる。全血凝固時間は感度が低いのでたとえ正常でも出血傾向を否定できない。出血時間は一次止血を調べる唯一の *in vivo* の検査法である。しかし、術前の出血時間と術中または術後の出血量とは無関係であることが、心臓手術や扁桃腺摘出術などで報告されている。つまり外科手術時の出血を予測するには出血時間はあまり役に立たず、注意深く既往歴をとることが重要である。

血管壁の異常

出血傾向の原因として頻度が高い。老人の手背や前腕にできる紫斑（老人性紫斑，図1）は加齢による血管周囲の支持組織の脆弱性が原因である。紫斑は反復出現し、暗紫色が強くなかなか消えない。また同様な機序で女性にみられる単純性紫斑も日常診療上しばしばみられる。女性の四肢に本人の知らないうちに紫斑ができるが、他の出血症状はなく、また全身状態もよいことが特徴である。いずれも治療は不要である。また、副腎皮質ステロイドの長期服用の場合にも血管壁の脆弱化により同様な出血をみる。

Shönlein-Henoch 紫斑病は下肢に両側性にいっせいに点状出血をみるもので、腹痛、蛋白尿などをともなうアレルギー性血管炎である。この場合の点状出血は、触診

すると盛りあがっており、血小板減少の点状出血と異なる。また血小板減少による点状出血はいっせいに出現するのではなくバラバラとでる傾向がある。血管壁の異常の有無を検査するよい方法はなく、上記の疾患を疑った時には血小板数、出血時間、プロトロンビン時間、APTT、血清FDPはすべて正常であることを確認して他の原因による出血傾向を除外して診断する。

血小板の異常

出血傾向の原因となる血小板減少は、骨髄における産生不全、末梢血中での寿命の短縮、あるいは脾臓へのプールの増大により起こる。一般に血小板が5万-6万あれば日常生活ではほとんど出血症状をみることはなく、患者も気づかないことが多い。最近、健康診断の検査項目に血小板数も取り入れられることがあり、たまたま健診で血小板減少が見つかることも多い。2万以下となる



図1 老人性紫斑

と必ず出血する。血小板減少の典型的症状は皮膚の点状出血と紫斑である。身体所見では皮膚のみならず口腔内の出血の有無も見落とさない。

一般病院において血小板数異常の原因疾患は何であろうか？ 国立名古屋病院の検査科で2001年6月に血小板数が基準値（15万-40万/ul）をはずれている患者を連続100例（入院および外来患者）調べると減少症72例、増加症28例で、その原因疾患は次の如くであった。減少症の41.7%は造血器腫瘍または抗がん薬投与後、15.3%は肝疾患、12.5%は再生不良性貧血とITPであった。また、DICと考えられるものが9.7%であった。一方、増加症の主な原因はリュウマチ、感染症、がんおよび急性期の脳血管障害であった。原因疾患の種類と頻度は病院の特性により異なり、当院は血液・造血器の準ナショナルセンターであることを反映している。

白血病、再生不良性貧血、MDS（骨髄異形成症候群）などでは血小板減少による出血はよくみられる。白血球数や赤血球数にも異常があるので診断は容易である。必要な場合には骨髓穿刺により確認する。血小板のみが減少する特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は血小板に対する自己抗体ができる疾患で厚生労働省の難病（特定疾患）に指定されている。女性に多く全国で約2万人の患者がいる。ITPの診断には薬剤性血小板減少症の除外が必要で、なるべくすべての薬剤をいったん中止して経過を観察する。血小板数が数万以上あるITP患者は出血症状もあまりなく偶然に健診で発見されることもある。ITPの治療には、副腎皮質ステロイド、 γ -グロブリン大量、摘脾などが病状の程度、進行状況を勘案して使われる。重要なことは血小板数を正常範囲まであげることは必要でなく、数万に維持できればよい。

今年のノーベル医学賞は胃潰瘍の原因として*H. pylori*菌を発見したオーストラリアの研究者が受賞したが、*H. pylori*菌はITPの成因としても最近注目されている。イタリアと日本からITP患者では感染率が高く除菌によりITPが緩解したという報告がある。しかし、米国、スペインからの報告ではITP患者の感染率は高くないし、除菌により血小板数は増加しないという。結論を出すには無作為比較試験が必要であろう。

最近話題となっているものにヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）がある。薬剤性血小板減少症の一種である。心臓外科、整形外科手術後に1-3%の頻度でみられ、ヘパリン開始後5-19日におこり、血小板減少とともに動脈・静脈血栓がみられる。原因はヘパリンと血小板第4因子との複合体に対して抗体ができ、血小板が活性化されるものと推

定されている。治療はヘパリンの中止である。

まれではあるが興味深い病態として血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）がある。TTPは、血小板減少、溶血性貧血、腎障害、発熱、中枢神経症状を主徴候とし、小児の溶血性尿毒症症候群は近縁の病態である。近年、多くのTTPの原因に von Willebrand 因子切断酵素（ADAMTS13）が関与することが明らかになった。ADAMTS13は von Willebrand 因子（vWF）が血管内皮細胞から分泌される時に vWF を切断する働きをする血中の酵素である。

TTPは、この酵素の先天性欠乏または後天的欠乏（自己抗体による）の結果として、血中に巨大なvWFが出現して血小板凝集が過剰におこり、血小板血栓を形成する。血漿交換や新鮮凍結血漿の輸注が有効な治療法である。

血小板数は正常でもNSAIDなどによる血小板機能障害で出血症状がおこることはよく知られている。とくに老人では腰痛、関節痛などのため鎮痛薬を常用することが多く消化管粘膜への直接障害作用とあいまって消化管出血の原因となりやすい。NSAIDは血友病の関節出血時の鎮痛薬として使うべきではない。出血傾向のある患者にも使用できる鎮痛薬はアセトアミノフェンである。一方、Bernard-Soulier症候群のような先天性血小板機能異常症はきわめてまれである。本症候群では血小板減少がありITPと誤診されて治療を受けていることもあるので注意を要する。

血液凝固の異常

先天性凝固異常症はまれな疾患で、1997年の福武らの全国調査によると4,692名にすぎない。血友病A3,288名、血友病B698名、von Willebrand病（vWD）507名である。欧米では軽症のvWDは一般人口の約1%にあるという報告もあり、実際にはもっと多いと思われる。vWDは典型例では診断は容易であるが、軽症の場合には出血時間も正常のこともあり専門家以外には診断は難しい。

血友病は、伴性劣性遺伝をして女性を伝わり男子にのみ現れるのが特徴であり、生後歩き出すと関節の腫脹（出血）、筋肉内出血を来す。血友病には第VIII因子の欠乏する血友病Aと第IX因子の欠乏する血友病Bとがある。臨床症状は全く同じであるが、治療は異なるので鑑別診断は重要である。出血症状の重症度は血中の第VIIIまたは第IX因子活性に比例し、正常の1%以下は重症である。20%位ある軽症例では、成人になるまで気づかずに外科手術や交通事故の時に初めて止血困難で診断さ

れることもある。vWDは通常は粘膜出血（鼻血、歯肉出血、月経過多など）を呈する。血友病の診療では女性保因者の診断が重要であり、現在はDNA診断が可能である。血友病の治療は出血時に欠乏因子を補充することである。補充療法の副作用としては感染症とインヒビター（自己抗体）の形成である。後者はいったん発生すると補充療法をしても中和されて無効になり止血困難となる。血友病とvWD以外の凝固因子の先天性欠乏症はきわめてまれである。診断はスクリーニング検査でおおよその見当をつけた後に個々の凝固因子活性を測定して決定する。

日常診療上、血液凝固異常として最も多いのはビタミンK欠乏症である。ヒトが必要とするビタミンKの半分は食物（緑葉野菜、納豆など）から、半分は腸内細菌が産生する。ビタミンKは脂溶性ビタミンで、胆汁酸の存在下に小腸から吸収される。ビタミンKはプロトロンビンなどの凝固因子の産生に不可欠であり、欠乏すると肝におけるプロトロンビン、第VII,IX,X因子の合成が阻害されて血中濃度が低下し出血症状（消化管出血、皮膚紫斑、口腔内出血など）を呈する。ビタミンK欠乏症は、①経口摂取不足、②腸管からの吸収不全（閉塞性黄疸、吸収不良症候群など）、③腸内細菌叢の抑制（抗生物質長期投与）、④ワーファリン服用によりおこる。なおビタミンK欠乏症としてユニークな位置を占めるのが新生児出血性疾患である。出生後2-3日頃から吐血・下血、血腫、臍帯出血などがおこる。妊婦にビタミンKを予防投与することにより減少した。検査所見はプロトロンビン時間やトロンボテストの延長とPIVKA II陽性である。治療はビタミンK（ケーワン10-15mg）の経口投与または静注を行う。ワーファリンによる抗凝固療法中にビタミンKの豊富な納豆を食べると抗凝固作用が低下することはよく知られている。

線溶の異常

先天性欠乏症の $\alpha 2$ -プラスミンインヒビター欠乏症やPAI-1欠乏症はきわめてまれである。一方、急性心筋梗塞に対するt-PAによる血栓溶解療法では副作用として出血症状は多い。線溶亢進の指標は血清FDPやDダイマーの上昇である。

複合異常

凝固、血小板、線溶の異常が複数組み合わせおこる出血傾向で、代表的なものは肝疾患の出血症状とDIC（播種性血管内凝固症候群）である。慢性肝炎や肝硬変では軽度から中等度の血小板減少や凝固因子の産生低下

により出血がおきやすい。この場合の検査異常（プロトロンビン時間延長）はビタミンK投与により正常化しない。重篤な消化管出血などのある時には新鮮凍結血漿を投与して内視鏡的に止血をはかる。

DICは白血病、敗血症、重篤な外傷などに合併する病態で多発する微少血栓のために血小板や凝固因子が消費されて出血傾向を呈する。病院の集中治療室でみられる症候群である。DICは全身性炎症反応症候群（SIRS）やmultiple organ failure（MOF）とお互いに重複する概念である。DICの基礎疾患として、内科領域では以前は急性前骨髄性白血病（APL）が有名であったが、ATRAによる分化誘導療法が行われるようになりDICをみることは少ない。

DICの成因はさまざまであり、凝固促進物質の血管内侵入（羊水栓塞症、胎盤剥離、がん、蛇毒などの場合）、血管内皮の傷害（血管炎、敗血症の場合）、エンドトキシンの作用（敗血症の場合）などが推定されている。DICの病態にサイトカイン、なかでもTNFやIL-6などが関与することも知られている。

DICの出血症状は多彩で皮膚・粘膜の出血、消化管出血、血尿、穿刺部位からのoozingなどである。血栓症状は微少血栓のできる臓器によりさまざまであるが、基礎疾患による症状と区別しにくい。診断基準は症状（出血症状と血栓症状）および検査所見（FDP増加、血小板減少、フィブリノゲン減少、プロトロンビン時間延長）を点数化して合計点で決める方法が普及している。診断は進行したものでは容易であるが、初期には難しい。また、血小板数と凝固因子の血中レベルは産生と消費とのバランスにより決まるので、一時点のみの検査結果からは診断を誤る可能性もある。血小板数が正常でも以前に増加していたものが下がって正常になった場合もあるので経過を追って検査が必要である。

DICの治療は基礎疾患のコントロールを第一とする。基礎疾患がよくなればDICも自然に改善する。しかし、重篤な敗血症や進行癌のような基礎疾患はなかなか治療が困難である。この場合にはDICをコントロールするために抗凝固療法や補充療法を行う。最もよく使われるのはヘパリン（10,000単位/日、持続点滴）とプロテアーゼインヒビターである。最近では生理的抗凝固物質である活性化プロテインC（APC）やトロンボモジュリンも治験中である。しかし、抗凝固療法で厳密な無作為比較試験（RCT）が行われた薬物は少なくなく、EBMが確立されているとは言い難い。その理由は基礎疾患が多様なために十分な症例を集めるのが困難なためである。最近、APCが重篤な敗血症の死亡率を下げるのに有効

であることが米国のRCTで証明された。

おわりに

出血傾向の診断には、他の疾患と同様に、注意深い問診と詳しい身体所見の観察が重要である。その上で血小板数、出血時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン、血清FDPを測定すればほとんどの場合には正しい診断にたどりつける。