臨床的にThrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) と診断し，dipyridamole, aspirin, steroid, 血漿交換療法にて寛解に至った1例

菊池寛昭，小林光樹*，二宮本報
鈴木一之，大滝正通，遠藤文朗
鈴木彦之，丹野三男，田熊淑男**

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病（Thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP）は1925年にMoschowitzが初めて記載して以来，400例を越す報告がみられるが，文献的にみると20%以下の症例しか生存していない。またAmorosiらの271例の検討では，213例が90日以内に死亡している。この様に従来は極めて予後不良の疾患であったが，病態生理の解明が進むにつれ，各種の治療法が用いられ，成果を挙げつつある。

今回，我々は典型的な臨床所見により，TTPと診断し，早期に抗血小板剤，ステロイド剤，血漿交換療法を用い寛解に導くことができた症例を経験したので，若干の文献的考察と合わせ報告する。

症例：C.T. 46歳，男。運転手。

主訴：黄疸，ヘモグロビン尿，皮下点状出血。

既往歴：十二指腸潰瘍（1982）。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1984年1月上旬より感冒様症状があり，14日家族から皮膚の黄染を指摘された。19日コーラ色の尿が出現，更に20日には血痰も出現したため当科を受診し，黄疸著明なため，精査加療の目的で23日入院した。

入院時現症：身長151 cm，体重61 kg。血圧124/70 mmHg。結膜は貧血様かつ黄疸様。上肢に軽度の点状皮下出血を認める。発熱なし。傾眠傾向にあり。胸腹部に特に異常所見を認めず。

入院時検査成績（表1）：末梢血では，網状赤血球の増加を伴う中等度の正球性正色素性貧血があり，血小板数は26,000/mm^{3}と著明に低下していた。血液像では赤血球の破砕像が著しかった。第2病日に施行した骨髄穿刺では，細胞数，種類ともに正常で巨核球の増加も認められなかったが，末梢血と同様に変形赤血球がみられた。血液凝固学的検査では，FDPの軽度増加，フィブリノーゲンの軽度低下，低補体血症があったが，PT, APTTは正常範囲であった。ハプトグロビンは低下していたがCoombs試験は直接，間接とも陰性であった。

血液生化学検査では，GOT, LDH, BUN, 血清クレアチニンの増加があり，また間接ビリルビン優位の黄疸が認められた。

尿検査では沈渣で赤血球が軽度にしか認められないのに潜血反応が強陽性であった。

脳波にては，安静時にθ波が，睡眠時にδ波がそれぞれ非対称性に出現し，脳の全般的な機能低下が示唆された。頭部CTでは特に異常所見は認められなかった。

入院後臨床経過（図1）：以上の所見，検査成績を綜合すると，① 血小板減少性紫斑，② 微小血管障害性溶血性貧血，③ 腎機能障害，④ 精神症状の4点に要約され，我々はTTPを最も疑い，骨

仙台市立病院内科
* 現在東北大学医学部第3内科
** 仙台社会保険病院内科

Presented by Medical*Online

表1. 検査成績

WBC：7100(B 3.0, P 48.0, E 2.0, B 1.0, M 14.0, Ly 32.0)
RBC ：294万, Hb 9.1, Ht 26.6%, reticulocytes 6.0%, 破砕像（＋）
Plt ：2.6万
TB 3.85, DB 1.36, GOT 77, GPT 27, Al-P 6.2, LAP 49, γ-GTP 28, Ch-E 5.45,
LDH 5740, ZTT 4.6
TP 6.2, Alb 3.7, BUN 51.3, Cre 3.21, UA 7.8, Na 144, K 4.0, Cl 103
BS 99, $C_3$41, $C_4$7, CH_{50}26.5
urine：Glu 0.08 g/dl, Prot 25 mg/dl, RBC 2～3, WBC 6～10, occult bl（#）
PT 100%, APTT 35.5 sec.
Fbg 195 mg/dl, FDP 20 μg/ml
Coombs direct（−）, indirect（−）

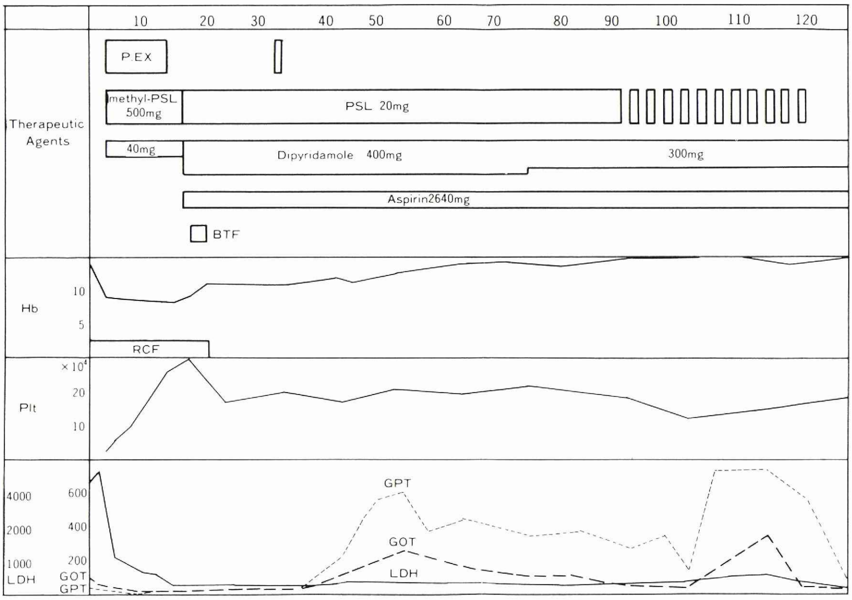

図1

髄穿刺，歯肉生検，腎生検を予定したが，早期治療の必要を考え，入院翌日より右大腿静脈に留置した2本のカテーテルをblood accessとし，血漿交換療法(以下P•EX)を開始した。交換血漿量は1回につき，新鮮凍結血漿30単位とし，まず第2～8病日の間に5回施行した。使用した血漿分離器は，Kuraray Plasmacureで，抗凝固剤には1回につき，FOY 1,600 mgを使用した。同時に，メチルプレドニゾロン500 mg/day，ジピリダモール40 mg/dayの経静脈的投与も開始した。

これらの治療により，血小板数は第4病日には16.9×10^4/mm^{3}と正常範囲内に復し，ビリルビン，GOT，LDHの上昇等の溶血を示唆するデータも第8病日には正常となったが，末梢血の赤血球破砕像は第15病日まで残存した。腎機能も改善し，BUN，血清クレアチニンも第12病日には正常化した。脳波所見も第32病日に再検すると正常範囲となっていた。

以上の様に臨床像の改善がみられたために，第12病日よりプレドニゾロン20 mg/day，ジピリダモール400 mg/day，アスピリン2,640 mg/dayの経口投与に変更した。

Presented by Medical*Online

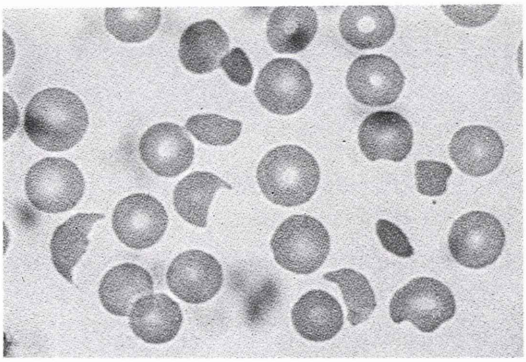

図2

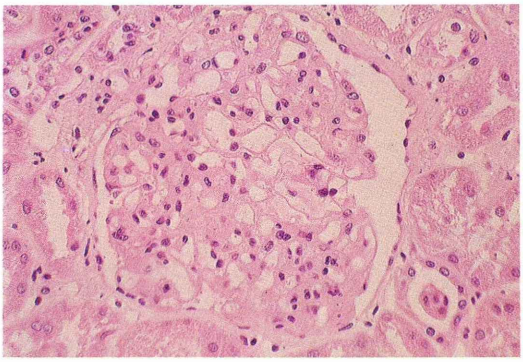

図4

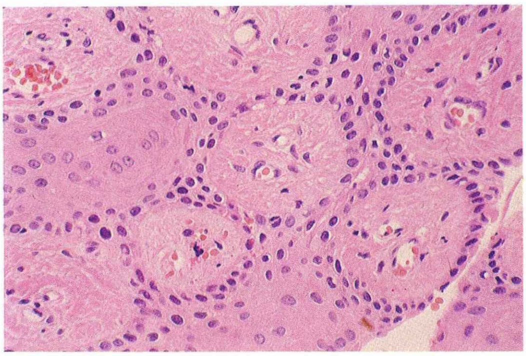

図3

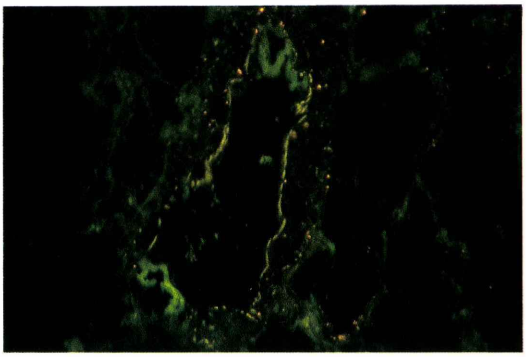

図5

その後は血小板数も安定し，溶血を示唆する所見も得られなかったため，第30病日にP•EXを更に1回行なった後に大腿静脈カテーテルを抜去した。その頃より肝機能の悪化があり，肝庇護剤の投与を行ない，肝機能は変動があったが安定してきた。またジピリダモールの副作用によると思われる頭痛がみられたので，第73病日より300 mg/dayに減量し，プレドニソロンは第90病日より20 mgの隔日投与にし，第118病日より投与中止したが，TTPの再燃はみられず，第130病日をもって退院とし，現在外来通院中である。

末梢血所見（図2）入院時の末梢血塗沫標本を示す。赤血球の変形が著しく，helmet cell, burr cell等の破砕赤血球が多数認められた。

歯肉生検（図3）：入院当日に施行した歯肉生検の組織像であるが，毛細血管のヒアリン血栓等の特徴的な所見は認められなかった。

腎生検（図4）：第23病日に施行した開放的腎生検の組織像（HE染色）である。血管腔内にフィブリンは認められなかったが，静脈周囲に細胞滲潤があり，また細動脈では壁の平滑筋細胞の増加と空胞化があり，一時的な微小血管病変があり，それが治療に向っている像と考えられた。これを蛍光抗体法で観察すると（図5）小葉間動脈にIgMの塊状の沈着があり，また糸球体係蹄内にはフィブリノーゲン，IgG等の沈着を認めた。以上の所見はTTPの腎病変に合致するものと考えられた。

考　　案

TTPは，1925年Moschowitzが初めて記載して以来，1966年AmorosiとUltmanrnにより症例の検討がなされ，238例中189例が3か月以内に死亡し，更に34例が1年以内に死亡するとの報

Presented by Medical*Online

表 2. TTP の臨床像

	症 例 数	%
発熱	237/243	98
貧血	246/256	96
出血傾向	241/251	96
精神神経症状	250/271	92
腎障害	191/217	88
黄疸	113/271	42
全身倦怠感	92/271	34
悪心，嘔吐	69/271	25
腹痛	36/271	13
胸痛	21/271	8
関節痛，筋肉痛	18/271	7

From Amorosi EL. Ultman JE Thrombotic thrombocytopenic purpura Medicine 45：139, 1966

表 3. TTP の検査所見

微小血管障害性貧血（変形赤血球を伴う）
血小板減少
末梢血中の有核赤血球
網状赤血球増加
高ビリルビン血症（間接ビリルビン優位）
白血球増加
ハプトグロビンの低下～消失
クームス試験陰性（直接，間接とも）
凝固検査正常
血尿，蛋白尿
BUN，Pcr の上昇
ヘモジデリン尿（稀）
脳波：汎性の代謝性異常
心電図：伝導系障害，調律異常（稀）

From Crain SM. Choudhury AM Thrombotic thrombocytopenic purpura JAMA 246, 1243 1981

告があり（1 生率 6.3%）[1] 極めて予後不良の疾患として注目されるに至った。

本疾患は，① 発熱，② 血小板減少性紫斑，③ 微小血管障害性溶血性貧血，④ 精神神経症状，⑤ 腎障害を五主徴とする。発症年齢は多岐にわたるが，大多数は 10～40 歳台で，30 歳台にピークを有する。また男女の罹患率は，2:3 と言われ女性に多く発症する。主な臨床症状を頻度順に掲げたのが**表 2**[1] である。また，特徴的な検査所見を**表 3** に示す[2]。

本症例は五主徴のうち，発熱を除いた 4 症候を呈し，検査成績より病初から TTP を疑った。確定診断としては，血管内皮の増殖を伴う硝子血栓を組織学的に確認する必要がある。この TTP に特徴的な血栓は，Umlas によれば，腎，副腎，膵，心，脳に多く認められ，骨髄，肺は比較的少なく，皮膚では殆んど認められなかったと報告している[3]。臨床的には，従来皮膚，筋肉，リンパ節，腎，摘出脾の生検が行なわれているが，出血傾向を有する TTP の患者に対して歯肉生検の有用性が指摘されている[4]。もっとも Goodman らは TTP での歯肉生検での陽性所見率は 39%（7/16）と報告しており[5]，常に有用とは限らない。本症例も入院当日，治療開始に先立ち歯肉生検を施行したが，特徴的な硝子血栓を認めることは出来なかった。また腎生検においても寛解期に入っていたためか血栓形成は証明できなかったが，蛍光抗体法により小葉間動脈への IgM の沈着と，糸球体係蹄内にはフィブリノーゲン，IgG 等の沈着があり，TTP を示唆する所見を呈していた。

TTP の病態生理について，原発性に血管内凝固が生じるのか，基礎に血管壁の障害があり，それに引続いて血栓が生じるのか，議論のあるところだったが，病理学的検索により，血管の内皮下に血栓形成前と考えられる病変があり，細動脈と毛細血管の結合部分で動脈瘤様の拡張が認められる等の事実から，TTP では血管壁の障害が原発性に生じ，それに引続いて血栓形成が生じたと考えられるようになってきた[2]。何故血管壁の障害が生じるのかについては現在も不明であるが，薬剤，妊娠，感染，SLE を始めとする自己免疫疾患に関連して発症することも少なくなく，免疫複合体が血管壁に付着し，血管壁の障害を起こすことも考えられている。本症例では検査所見より自己免疫疾患については否定的であったが，発症前に感冒様症状のため近医で投薬を受けており，これとの関連も考えられたが，直接的な因果関係は証明し得なかった。

TTP の臨床像からは Hemolytic uremic syndrome (HUS)，Disseminated intravascular coagulation (DIC) との鑑別が問題となる。HUS は病理学的同一性から TTP の child variant と

Presented by Medical*Online

も考えられるが，腎機能障害がTTPに比べ重症である。また，DICとの相違についてはTTPにおける血液凝固学的異常は50%（6/12）において全く見出せなかったとする報告もあり[6]，DICで異常値を呈するAPTT，PT，血中フィブリノーゲン値，FDP値等が正常範囲内であることが多い。TTPの患者の組織の線溶活性を組織化学的に調べることが行なわれているが，血栓をおこしている血管で線溶活性が認められなかった。これは，血管壁が原発性に障害を受けることによって生じた血栓は血小板に富み，これがプラスミン，プラスミノーゲンのinhibitorとなり，線溶活性を低下させるためである[7]。このためTTPで血栓が生じた血管が線溶によって再疎通する可能性はDICより少なくなり，血小板の消費は生じるが，血液凝固学的検査所見が正常範囲に入ることが多いのも理解しうる。但し，赤血球の機械的破壊が高度である場合，赤血球内のthromboplastin様物質が遊離し，凝固系が更に賦活される一方で，plasminogen活性因子の放出も伴い，線溶系の亢進がもたらされることがあり，TTPからDICへの移行の可能性も十分考慮すべきである，とされている[9]。本症例では血小板数の減少の程度に比し，フィブリノーゲンの軽度低下，FDPの軽度上昇は認められたが，APTT，PTは正常でDICの診断基準（DIC判定小委員会）は満さず，DICの可能性は否定的であった。

以上に述べた病態生理から，TTPの治療は血管内膜の修復と血小板機能の抑制が重要なポイントとなる。

治療の実際面をみると，まずステロイド剤は他の治療法と組み合わされて殆んどの症例で投与されている。TTPの基礎となる血管病変に免疫学的機序が考えられているためである。

TTPに抗血小板剤を投与するのは，1970年Jobinが，アスピリンにより寛解した症例を報告したことに始まる[10]。アスピリンはcyclo-oxygenaseを阻害することより血小板の凝集を抑制する。従来600-1200 mg/dayの大量投与が行なわれていたが，200 mgを3日に1回投与するだけで強力な血小板凝集促進物質であるトロンボキサンB_2の生成をほぼ完全に抑制したとの報告もあり[11]，副作用としての胃腸障害を考えれば，なるべく投与量を減少させることが検討されるべきであろう。またDipyridamoleはcyclic AMP phosphodiesteraseを阻害し，cyclic AMP濃度を高め血小板の凝集抑制効果を有し，400～600 mg/day連日投与が行なわれ，多くはAspirinとdipyridamoleとの併用が行なわれている。その他の抗血小板剤としては，sulfinpyrazone, dextranの投与が行なわれる。

TTPに対するP•EXについても議論の多いところである。Bukowskiらは，交換輸血によって60%（9/15）に寛解を認め，これは循環血液中の“toxic substance”の除去によるところと考え，P•EXを施行し寛解例を得ている。そしてこの“toxic substance”に可溶性の免疫複合体を推定している[12]。これに対し，Lianらは，TTPの患者の血漿中には非透析性の血小板凝集因子（PAF）が存在することを報告し，また，PAFは，正常人の血漿によって阻害されることを見出し，TTP患者に対し血漿の輸注を行ない寛解例を得ている[13]。

多くの研究者たちは，PAFに対する阻害因子(PAFI)が正常血漿中に存在しており，TTP患者にはPAFIが欠乏するため発症するのではないかと考えている。PAFとPAFIの本態については未だ不明であるが，PAFIはプロスタサイクリン（PGI_2）である可能性も推測されている。

TTPの発生機序が未だ確立されていない現在では，可溶性免疫複合体の除去と，PAFIの補給の両者に対してP•EXが有効と考え，我々は合計6回のP•EXを行ない，他の治療法と合わせ寛解を得た。

結　　語

臨床症状よりTTPと診断し，早期よりP•EX，ステロイド剤，抗血小板剤の投与を行ない寛解に至った一例を報告した。組織学的に確定的な所見は得られなかったが，腎生検において，TTPと合致する変化が認められた。

本稿の要旨は，第113回日本内科学会東北地方会にて発

Presented by Medical*Online

表した。

文　　献

1) Amorosi, E.L. & Ultmann, J.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the litarature. Medicine, **45**, 139, 1966.

2) Crain, S.M. & Choudhury, A.M.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. A reappraisal. JAMA, **246**, 1243, 1981.

3) Umlas, J. & Kaiser, J.: TTP: A disease or a syndrome?. Am. J. Med., **49**, 723, 1970.

4) Goldenfarb, P.B. & Finch, S.C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura; A ten-year survey. JAMA, **226**, 644, 1973.

5) Goodman, A. Ramos, R et al.: Gingival biopsy in thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann. Intern. Med., **89**, 501, 1958.

6) Jaffe, E.A., Nachmann, R.L. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-coagulation parameters in 12 patients. Blood, **42**, 499, 1973.

7) Kwaan, H.C.: The pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Sem. Thromb. Hemostas., **5**, 184, 1979.

8) 堀野　豊他：血管内溶血一各種疾患に合併した血管内溶血の診断と治療について一．内科，**44**, 119, 1979.

9) 千場　純，松永敬一郎他：臨床的にTTPと診断し，Dipyridamobe, Urokinase および Aspirin によって救命しえた一例．臨床血液，**23**, 671, 1982.

10) Jobin, F. & Delage, J.M.: Aspirin and predonisone in microangiopathic henolytic anemia. Lancet, **2**, 208, 1970.

11) Patrono, C. Peskar, B.A. et al.: Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B_2 production in healthy subjects. Thrombo. Res., **17**, 317, 1980.

12) Bukowski, R.M., King, J.W. et al.: Plasmaphoresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, **50**, 413, 1977.

13) Lian, E.C.Y., Harkness, D.R. et al.: Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with TTP and its inhibition by normal plasma. Blood, **53**, 333, 1979.

（昭和59年10月31日　受理）

Presented by Medical*Online