

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 剖検例

加藤光保, 佐藤真一, 和田昌子
 遠藤文朗*, 大滝正通*, 宮沢正顕**
 沢井高志**, 京極方久**

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は, 1925年 Moschcowitz¹⁾により“An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries”として報告された症候群で, 臨床的には, 溶血性貧血, 血小板減少症, 神経症状の三主徴あるいは, 更に発熱, 腎障害を加えた五主徴を特徴とする。thrombotic thrombocytopenic purpura という疾患名は 1947年に, Singer が初めて使用²⁾しており病理学的所見については, Gore による詳細な報告³⁾がある。

今回我々は, 病理学的に典型的な TTP の所見を呈した一例を経験し, 特にその血栓の性状についての検討を行い, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) のフィブリン血栓, 急性心筋梗塞例の冠動脈の混合血栓との比較も試みたので報告する。

症 例

患者: 63 歳 女性 主婦

主訴: 出血傾向, 神経症状 (意識障害, 失禁)

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 52 歳 クモ膜下出血 (動脈瘤クリッピング手術), 以来降圧剤服用, 子宮筋腫手術

現病歴: 昭和 60 年 7 月頃より痩せはじめた。12 月頃より“思うように体がうごかない”と訴えるようになり, 訳の解らないことも言うようになった。12 月末より失禁するようになり, 翌 61 年 1 月

から寝たきりとなる。1 月 8 日頃, 頸部から前胸部にかけて点状出血が出現し, 意識レベルも低下した。その後出血傾向は更に増悪し, 歯肉出血, 下血も出現したため, 1 月 20 日, 当院内科へ紹介となる。

入院時現症: 傾眠傾向, 全身に点状出血, 肛門周囲に新鮮血付着, 口腔内に凝血塊多量, 結膜; 貧血, 軟口蓋にびらん, 皮膚黄色調, 心窩下部に圧痛, 項部硬直 (軽度) あり。

入院時検査成績: 検査成績を表 1 に示す。○印は異常値を示したものである。まず血液検査では, 正球性正色素性貧血があり, 赤血球破碎像 (図 1) や LDH の上昇 (アインザイムでは LDH₂ の上昇) から溶血性貧血, 特に末梢血管障害性の貧血が考えられた。また, 血小板減少が高度であるが, 凝固系は PT, APTT とともに正常域内, fibrinogen, AT-III も正常, 線溶系では, FDP やや高値, α₂PI, plasminogen が正常下限からやや低値で, 線溶系がやや亢進していることを示している。厚生省の DIC プロトコールスコア 5~6 点で, DIC の疑いが強いと判断された。

入院後経過: 入院後の経過を表 2, 3 に示す。入院時検査データから, 原因不明の DIC と診断され, FOY, heparin で DIC を治療しつつ原疾患の検索を行うこととした。しかし内視鏡, CT, ガリウムシンチ, 骨髄生検, 胆道造影などの諸検査によっても DIC の原疾患と考えられるものは認められなかった。

出血傾向は, 一時改善し, 2 月 10 日頃には全身状態もよくなってきたが, 貧血は更に進行し, 血小板数も増加はみられなかった。2 月 20 日から尿混濁, 右側腹部痛出現し, 検査の結果腎盂炎と診断された。25 日から両鼠径部リンパ節の腫脹があ

仙台市立病院病理科

* 同 内科

** 東北大学医学部第一病理

表 1. 入院時検査所見

	検査値	正常値
○胸部Xp CTR	59%	45~50%
CRP	(1+)	(-)
HBs Ag	(-)	(-)

尿検査

糖質	0.01 g/dl	0~0.14
○蛋白質	34 mg/dl	0~15
○赤血球	>30/1 視野	1~2以下/10 視野
○白血球	6~10/1 視野	1~2以下/1 視野
円柱	(-)	(-)

血液検査

○赤血球数	332×10 ⁴ /mm ³	380~500×10 ⁴
○Hb	10.8 g/dl	12.0~16.0
○Ht	31.3 %	35.0~45.0
MCV	94 μ ³	79~99
MCH	32.5 μg	26.3~33.6
MCHC	34.5 %	31.1~36.2
○赤血球破碎像	(+)	(-)
白血球数	4,400/mm ³	4,000~9,000
好中球桿状核	2 %	0~10
○好中球分葉核	78 %	40~60
好酸球	1 %	0~10
好塩基球	0 %	0~3
単球	5 %	3~12
○リンパ球	14 %	25~45
○血小板数	2.9×10 ⁴ /mm ³	15~40×10 ⁴

凝固・線溶検査

PT	78 %	>70
APTT	38.2 秒	25~45
フィブリノーゲン	285 mg/dl	180~400
○FDP	20 μg/ml	<5
ATⅢ (血漿)	80.7 %	>70
α ₂ PI	78.8 %	>70
プラスミノーゲン	69.4 %	>70

血清(漿)生化学検査

○総ビリルビン	3.58 mg/dl	0.2~1.2
GOT	40 IU	8~35
GPT	16 IU	4~30
Al-ph	4.7 KAU	2.8~11.0
LAP	52 IU	38~80
γ-GTP	15 mu/ml	3~60
Ch-E	5.53 IU	4.3~9.6
○LDH	1,858 IU	140~400
○ZTT	15.1 KU	0.8~12.0
総蛋白	7.3 g/dl	6.4~8.4
アルブミン	3.8 g/dl(57.1%)	4.0~5.3 (62~71)
α ₁ -G	0.23 g/dl(3.1%)	0.2~0.3 (2.8~4.1)
α ₂ -G	0.68 g/dl(9.3%)	0.4~0.7 (5.7~9.9)
β-G	0.64 g/dl(8.7%)	0.4~0.8 (6.1~10.7)
γ-G	1.59 g/dl(21.8%)	0.7~1.5 (9.0~18.3)
A/G比	1.09	1.2~2.6
○尿素窒素	35.4 mg/dl	8~20
クレアチニン	1.00 mg/dl	0.80~1.40
尿酸	4.6 mg/dl	2.5~7.0
Ca	9.7 mg/dl	7.4~10.6
P	3.6 mg/dl	2.0~5.0
Na	136 mEq/l	136~148
K	3.2 mEq/l	3.3~4.8
Cl	100 mEq/l	96~108
総コレステロール	186 mg/dl	120~230
中性脂肪	100 mg/dl	40~130
リン脂質	175 mg/dl	150~250
β-リポ蛋白	560 mg/dl	250~600

腫瘍マーカー

CA19-9	<6 u/ml	~37
CEA	1.3 ng/ml	~5.0
α-フエトプロティン	6 ng/ml	~20

り、出血症状再燃、28日にリンパ節の生検を行った。3月1日から意識レベル更に低下し2日未明永眠す。

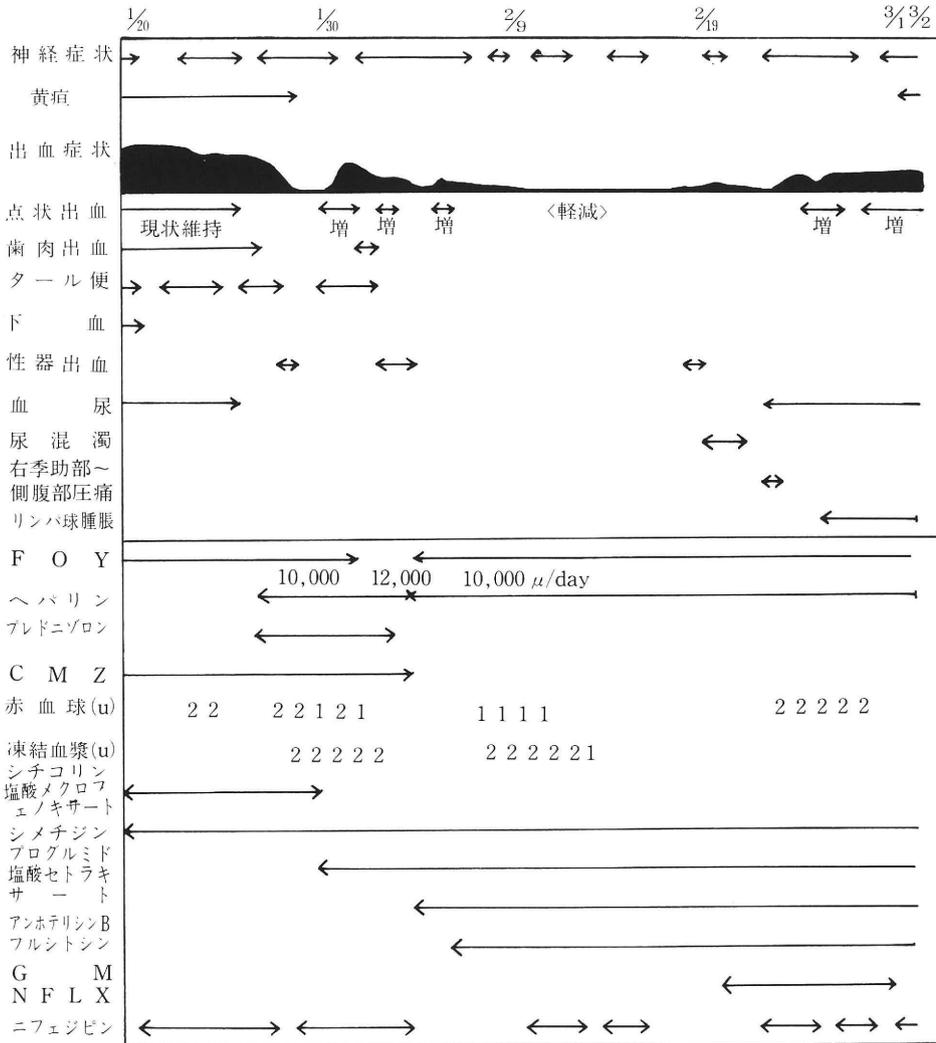
本症例は、原因不明のDICとして、原疾患の検索を目的に病理解剖が行われた。尚、死後に結果

のでたリンパ節生検では、小血管内に多数の血栓形成が認められていた。

剖検所見

肉眼的に全身の諸臓器(心, 脳, 肺, 腎, 肝, 膵)に点状出血が多発し、さらに心, 脳には多発性の

表 2. 入院後経過



小便塞巢が認められた。

心には左心室の求心性肥大（壁厚：24 mm）がみられ重量は 470 g と増加していた。

全身のリンパ節、とくに傍大動脈、左右鼠径部、縦隔内、肺門部のリンパ節が最大、母指頭大まで腫大していた。リンパ節に融合はなく、断面は白色均一で、癌の転移や肉芽腫を思わせる所見はなかった。

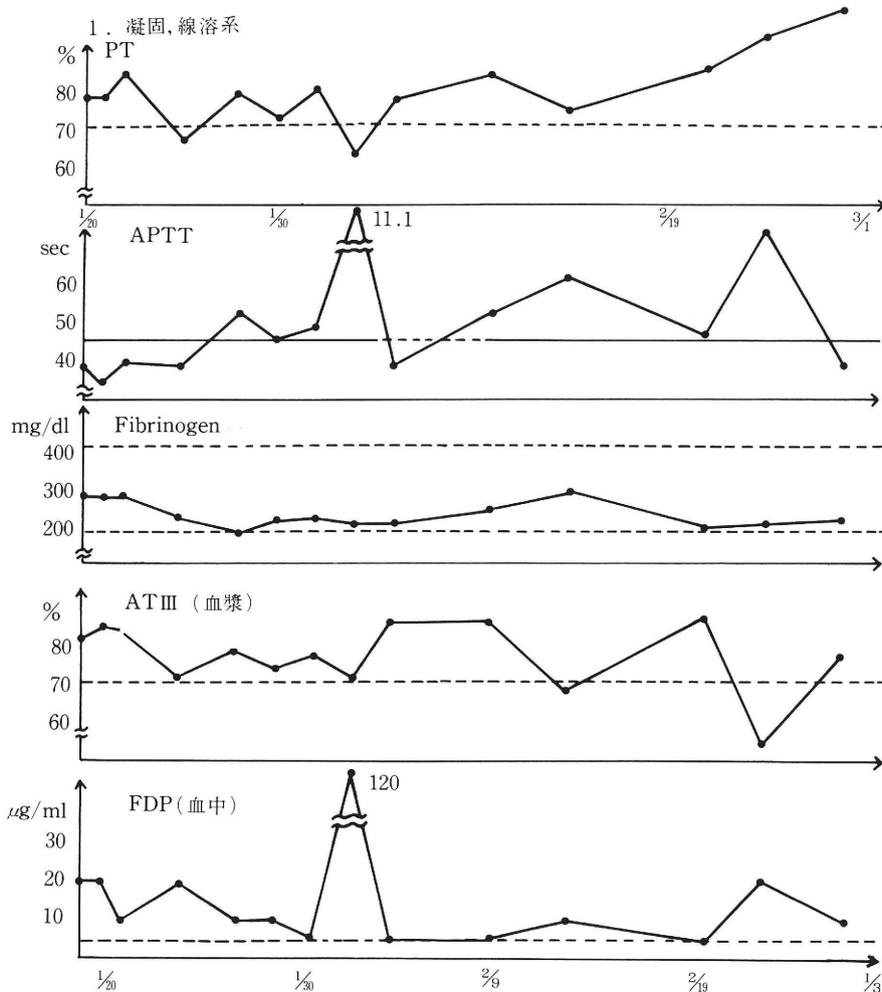
そのほか、脳動脈のクリッピング手術、子宮筋腫の術後状態であり、右に軽い腎盂腎炎、出血性

膀胱炎、中等度の動脈硬化に加えて末期循環不全の所見が認められた。

組織学的には、心、脳、腎、肝、肺、リンパ節、脾、副腎、骨髄など組織学的検索を行ったほとんど全ての臓器に後述するような血栓の形成がみられた。特に心（図 2）、脳では血栓の分布と一致するように梗塞巣や出血巣が認められた。

血栓は全身諸臓器の小動脈に分布し、HE 染色では好酸性に染まる無構造ないし細顆粒状の物質からなり、血管内皮細胞による被覆あるいは内皮

表 3. 入院後検査所見



細胞の血栓内侵入を伴っている。各種染色法で染色態度をみるとElastica-Masson染色(EM染色), Azan-Mallory染色(AM染色)でポンソーフクシン, アズカルミンに染まらず, PTAH染色で陰性, Fraser-Lendrumのフィブリン染色で陰性(図3a)であり, これは血栓内に重合したstabilized fibrinが存在しないことを示している。一方, 血小板の膜表面糖蛋白に対する抗体である, 抗GPIIb, 抗GPII b-III a complex抗体では血栓全体が陽性に染まり本症例の血栓が血小板からなることを示す(図4)。また抗 von Willebrand Factor antigen抗体(抗vWFag抗体)でも血栓全体が陽

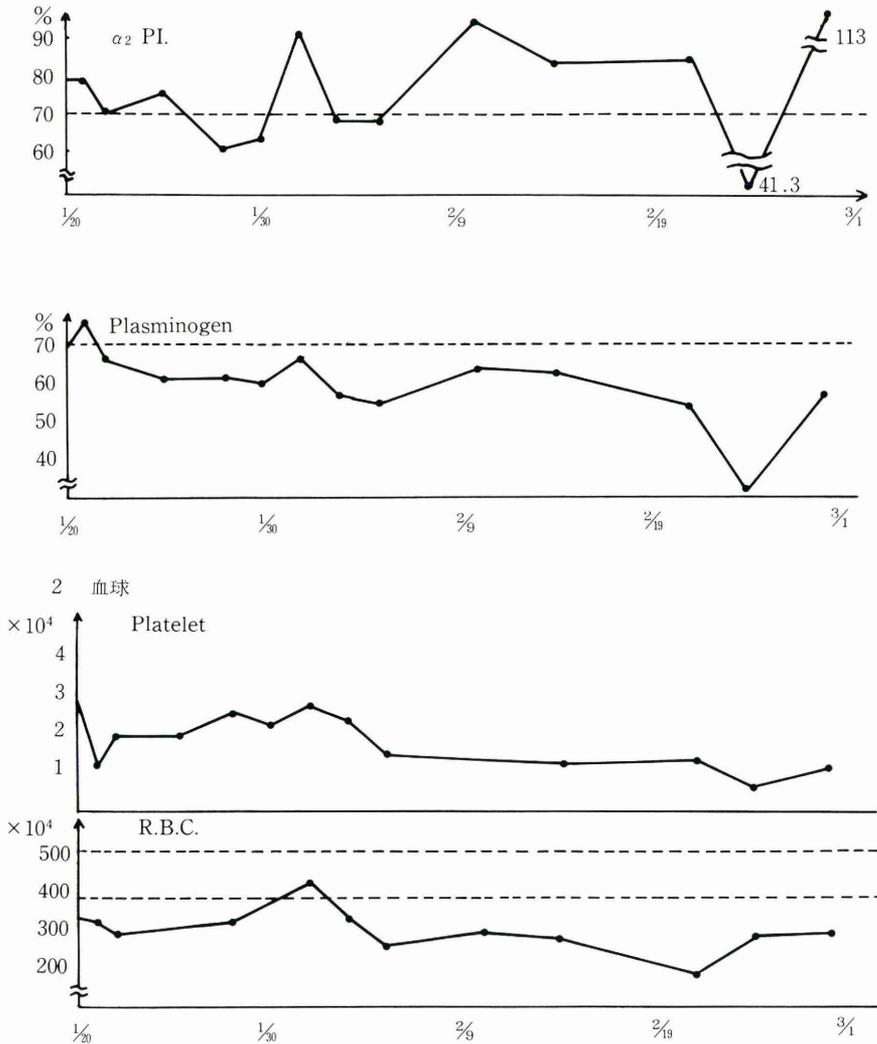
性に染まったが(図3b), 抗GP78抗体は反応しなかった。

血栓は血管壁に付着して存在し, 血管壁自体のヒアリン変性も認められた。

そのほか, 骨髓巨核球の過形成, 膜性増殖性の糸球体病変, 右側腎盂腎炎がみられた。

以上の所見より本例は, 病理学的に血栓の分布だけでなく, その性質の面から典型的なTTPと診断された。

表 3. (つづき)



考 察

1) TTPの臨床診断とくにDICとの鑑別について

本症例は病理組織学的にTTPと診断された。TTPは血小板血栓の形成を主な病態とする疾患であるが、純粋な血小板血栓の形成過程において、凝固系は動かず、従って、血小板減少が高度になるのに、fibrinogenやPT, APTT, ATIIIなどの凝固線溶系の検査の異常は軽度であることが予想される。またTTPの血栓は血管壁に付着してお

り、内皮細胞に覆われて器質化されてゆくのに対し、DICのfibrin血栓は、形成されては溶かされ、溶かされては形成されることを繰り返す。このことから、TTPの血栓のturn overがDICに比し長いことが考えられ、検査データでも、DICが日単位、時には時間単位で急激に変動するのに対し、TTPは変動が緩徐であることが示唆される。実際、以上の2点は、原疾患の有無に加えて、TTPとDICの鑑別のポイントとして報告されている。このような観点から本例を見直してみると①血小板は高度減少、②PTは正常、③FDPは軽

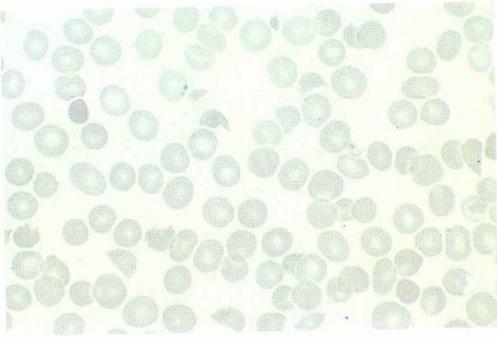


图 1

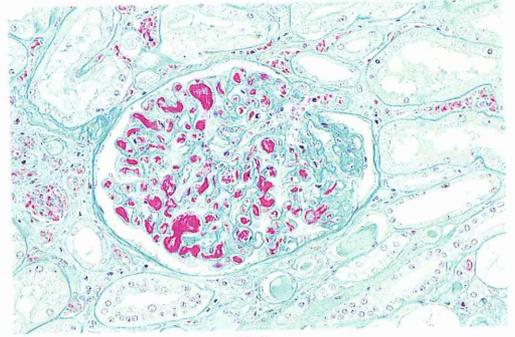


图 3c

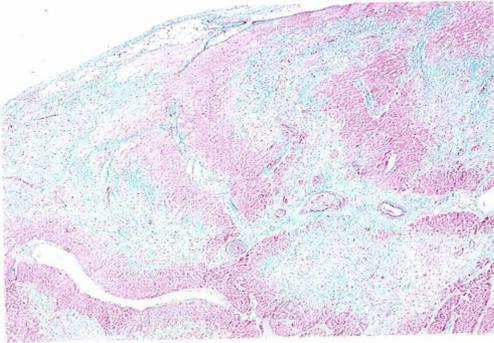


图 2

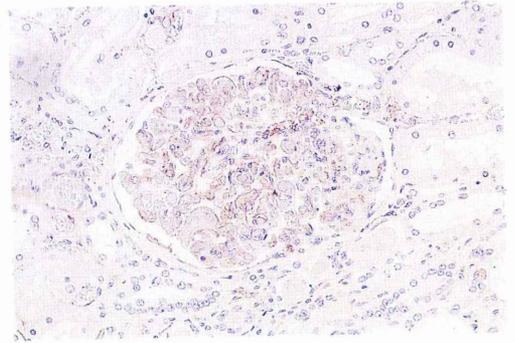


图 3b

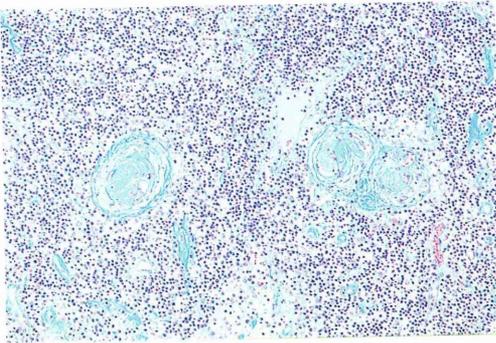


图 3a

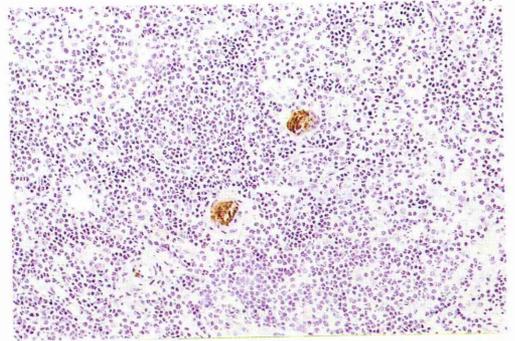


图 4

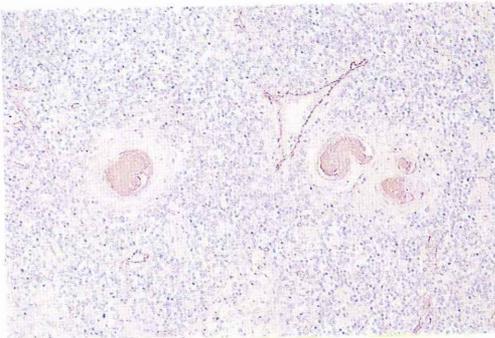


图 3b

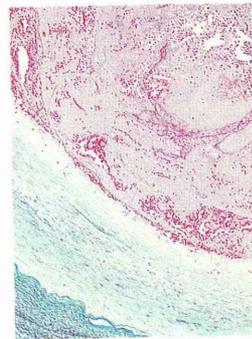


图 5a



图 5b

表 4. 本例 (TTP) と DIC, 混合血栓の比較

	本 例 (TTP)	DIC	混 合 血 栓
分 布	全身の小動脈	毛細管～小静脈	中～大血管
内 部 構 造	顆粒状・無構造	紐状 無構造	顆粒状と線維状の部分が混在, 赤血球も混じる。
内皮細胞の反応	有	無	有
E M 染色	緑～灰色	赤	赤色と灰色が混在
A M 染色	紫～灰色	赤	赤色と灰色が混在
PTAH染色	赤かっ色	黒紫色	黒紫色と赤かっ色が混在
Fraser-Lendrum の fibrin 染色	緑	赤紫色	赤紫色と緑色が混在
免 疫 組 織 化 学			
抗血小板	+	-	N. D.
抗 vWF	+	-	線維状の部分 (+) 顆粒状の部分 (-)
抗フィブリノーゲン	+	+	+

度上昇, ④ fibrinogen は正常であり, ⑤ 以上の検査データの変動は少ない, ことなどが観察される。種々の検査で原疾患が見つからないことと検査データの特徴から TTP を疑うことが出来れば, 本例は TTP の 5 主徴のうち, 血小板減少, 末梢血管傷害性溶血性貧血, 神経症状, 腎障害の 4 主徴を伴っており, さらに TTP の疑いが濃厚になる。確定診断のためには, 皮膚や骨格筋の生検が有力とされている。本例でもリンパ節の生検が行われているが, TTP でリンパ節が侵されるものは最も末期であるとされ, 本例ではリンパ節腫脹に気づかれてから 5 日後に患者は死亡している。

TTP は非常に稀な疾患であるが, 1 度経験が有り, 疑うことが出来れば, 生前診断, さらに救命も充分可能であると考ええる。

2) 血栓の性状について

本症例の血栓の性状について, DIC のフィブリン血栓, 急性心筋梗塞の原因となった冠動脈の混合血栓と比較検討を行った。結果のまとめを表 4 に示す。

本例 (TTP) では症例提示のところでも述べたように, 血栓は小動脈に多く, 壁に付着して存在し内部は無構造ないし細顆粒状で, EM 染色ではライトグリーンないし, ややオレンジが混じった灰色に見え, AM 染色でも灰色ないし紫色になる。PTAH 染色, Fraser-Lendrum のフィブリン染色に陰性で抗血小板抗体, 抗 vWFag 抗体が反応する (図 3a,b, 図 4)。

一方, DIC では, 血栓は毛細管から細静脈に多く, 内皮細胞の反応は伴わない。血栓は繊維状の

- 図 1. 末梢血塗抹標本: ギムザ染色×462 赤血球破砕像が認められる。
- 図 2. 心: EM 染色×15, 融合性の梗塞巣が認められ梗塞部に一致して血栓形成がみられる。
- 図 3. a,b TTP (リンパ節)×74, c,d DIC (腎)×74: a,c Fraser-Lendrum のフィブリン染色, b,d vWFag (酵素抗体間接法), TTP の血栓は無構造ないし細顆粒状で血管壁に付着して存在し内皮細胞の反応を伴う。Fraser-Lendrum のフィブリン染色 (a) で陰性である。また抗 vWFag 抗体では, 血栓全体が内皮細胞と同程度に強く染まる (b)。一方, DIC では紐状の内部構造を有し内皮細胞の反応はみられない。Fraser-Lendrum のフィブリン染色で鮮やかな赤紫色に染まる (c)。血栓内に vWFag は証明されない (d)。
- 図 4. リンパ節: 抗 GP IIb-III a complex (酵素抗体間接法)×122, TTP の血栓は血小板膜表面の抗原に対する抗体で陽性に染まる。
- 図 5. 冠動脈血栓: a. EM 染色, b. vWFag×37, 混合血栓で vWFag は, フィブリンと一致した分布を示し血小板の凝集からなると考えられる顆粒状の部分は染まらない。

内部構造を有し、EM 染色でフクシン、AM 染色でアゾカルミンによって濃赤色に染まる。また PTAH 染色で黒紫色、Fraser-Lendrum のフィブリン染色で鮮やかな赤紫色に染まる。抗血小板抗体や、血小板の粘着、凝集に関連する vWFag に対する抗体では染まらない (図 3c,d)。

DIC は血中を流れるフィブリン血栓、一方 TTP は小動脈の壁に付着して形成される血小板血栓であるとされるが以上の所見はこの両血栓の違いをよく示している。

確かに例外はあり、例えば本例でも腎をみると血栓は輸入動脈から、糸球体の血管極付近に存在し分布は DIC と異なるものの、その血栓は Stabilized fibrin を多数含むような染色態度を示し、腎以外でも混合血栓をみることがある。また、DIC のなかにも血小板との混合血栓が比較的目標つ症例もある。

3) vWF について

vWF はコラーゲンやフィブリン等のマイクロフィブリルと血小板の GPI b の間の結合に関与する分子とされているにもかかわらず、本例では、血小板凝集によって形成されていると考えられる血栓全体が陽性であった (図 3b)。vWF は主に内皮細胞で合成され血液中を流れているが単に巻き込まれただけと考えると、DIC のフィブリン血栓が全く陰性であること (図 3d) を説明できない。また、vWF は骨髄において巨核球でも合成され、血小板の顆粒中にも存在するといわれているので、血小板自体が抗 vWFag 抗体で染まる可能性があるわけだが、通常血小板は抗 vWFag 抗体で染まらないと言われており、我々の方法で心筋梗塞の原因となった冠動脈の混合血栓を染めてみても、vWF はフィブリンの存在部位と一致した分布を示し即ちフィブリンと血小板の間の結合に関与しているものが検出されていると考えられるが、血小板同志の凝集からなると考えられる顆粒状の部分は染まらないか、あるいは染まっても反応は内皮細胞に比して非常に弱い (図 5a, b)。TTP の血栓が抗 vWFag 抗体で染まることは本例のみならず、Asada らの 5 例⁴⁾ の報告もあり、現在 vWF あるいはその co-factor の異常が TTP の原因とし

て注目されている^{5,6)} ことを考えると、あるいは TTP の本質的な異常を捉えているのかも知れない。

血管内皮細胞の傷害と傷害部への血小板の粘着という現象は正常人でも常に起こっていると考えられる。TTP はこれが単に粘着に留まらず、2 次凝集まで進んでしまう疾患であると考えすることは出来ないだろうか。とくにそれが vWF や抗血小板抗体など血小板凝集を引き起こすが放出現象を起こす作用の弱い物質による血小板凝集能の亢進に基づくものであれば、血小板は凝集するが、混合血栓の形成までは進みにくい病態、すなわち TTP の病態を旨く説明できるように思われる。

ま と め

典型的な TTP の一例を経験し、その血栓の性状について検討した。TTP の血栓が血小板血栓であることを確認し DIC のフィブリン血栓、冠動脈の混合血栓との組織病理学的異同について述べた。また TTP の血栓に抗 vWFag 抗体が反応することを示し本疾患の pathogenesis を考える上で重要な所見であるということにも言及した。

本症例は当院第 27 回 CPC で討議した。

文 献

- 1) Moschcowitz, E.: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease. Arch Int Med, **36**, 89-93, 1925.
- 2) Singer, K., Bornstein, F.P. and Wile, S.A.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thrombosis. Blood, **2**, 542-554, 1947.
- 3) Gore, I.: Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis. A morphologic study of its histogenesis. Am. J Pathol, **26**, 155-175, 1950.
- 4) Asada, Y., et al.: Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. Thromb Res, **38**, 469-479, 1985.
- 5) Byrnes, J.J. & Moake, J.L.: Thrombotic

thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome : Evolving concepts of pathogenesis and therapy. Clinics Hematol, **15**, 413-442, 1986.

- 6) Moake, J.L. : von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, **67**, 1523-1524, 1986.

(昭和63年1月4日 受理)