

多発脳梗塞および広範な微小心筋梗塞を呈した 重症血栓性血小板減少性紫斑病の1例

阿部 恭子, 中山 謙二, 渋谷 里絵*
 長沼 廣*, 秋保 直樹

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; TTP) とは血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害, 発熱, 動揺性精神神経症状の5徴を呈する症候群である。TTPと溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome; HUS) との鑑別は困難なことが多く, 近年では血栓性微小血管障害症 (Thrombotic microangiopathy: TMA) という病態名でまとめることが多い。TMAとは病理学的に細血管内血小板血栓像を特徴とし, 細血管障害性溶血性貧血・破壊性血小板減少を呈する病態名である。細血管障害の原因の1つとして, 血漿 ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 活性の著減があげられる。今回, ADAMTS13 活性低下とインヒビター陽性を認めた重症 TTP 症例を経験したため報告する。

症 例

症例: 40歳代, 男性
主訴: 全身倦怠感, 発熱
既往歴: 高血圧 (ニフェジピン (アダラート L) 内服中), H18 右膝半月板切除術
生活歴: タバコ 20本/日×28年間, ビール 500ml/日 休日は朝から飲酒
現病歴: 入院10日程前より全身倦怠感を自覚していた。入院4日前に38°C台の発熱, 悪寒出現, 左耳下腺の腫脹があり近医受診, CDTR-PI(メイ

アクト) を処方される。以前から知っている道路がわからなくなることがあった。入院前日に開業医を受診。貧血, 血小板低下, 肝機能障害, アミラーゼ上昇あり。翌日, 当院へ紹介となる。

入院時現症: 身長 160.5 cm, 体重 60 kg, 体温 38.8°C, 血圧 113/73 mmHg, SpO2 98%, 呼吸数 22回/分, 脈拍 110/分, JCS I-1, GCS E4V5M6 結膜黄疸 (+), 貧血 (+), 瞳孔左右差なし, 眼振なし, 舌乾燥, 両側耳下腺腫脹あり, 圧痛なし, 胸部ラ音なし, 心収縮期雑音聴取, 腹部圧痛なし, 腸雑音減弱, 下肢に点状の紫斑あり。

入院時検査所見: 血液 (表1): WBC 4,500/ μ l, RBC 193万/ μ l, Hb 6.6 g/dl, Hct 19.1%, MCV 99.2%, 網状赤血球 7.8%, Plt 1.2万/ μ l, AST 599

表1. 臨床検査成績

血算:	WBC 4,500/ μ l (Meta 1.0%, Band 5.0%, Seg 59.0%, Eosino 2.0%, Baso 0%, Mono 8.0%, Lympho 25%)
	RBC 193万/ μ l, Hb 6.6 g/dl, Hct 19.1%, reticulo 7.8%, Plt 1.2万/ μ l
凝固:	PT-INR 1.10, APTT 41.7秒, Fbg 624 mg/dl, FDP 26.4 μ g/ml
生化:	AST 599 IU/l, ALT 188 IU/l, LDH 3,183 IU/l, T-Bil 3.9 mg/dl, D-Bil 1.8 mg/dl, BUN 36 mg/dl, Crea 1.7 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 8.2 mg/dl, AMY 169, CRP 11.3 mg/dl, HP 10以下
免疫・補体:	C3 103.6 mg/dl, C4 21.2 mg/dl, CH50 58.1 U/ml, RF <5 IU/ml
尿:	Pro (3+), Uro (+/-), Bil (1+), OB (3+), PH 6.0, SG 1.025
	WBC 1~4/HPF, RBC 10~19/HPF, 顆粒円柱 50以上

仙台市立病院内科

*同 病理診断科

表2. 各種抗体検査成績

ムンプス IgG(+), ムンプス IgM(-)
ACE 10.2
抗核抗体 40 倍(抗核膜抗体) 抗 ds-DNA 抗体 10 以下
抗 RNP 抗体(-), 抗 Sm 抗体(-), 抗 SS-A 抗体(-)
抗カルジオリピン・ β 2GPI 抗体(-)
PR-3ANCA 10 以下
MPO-ANCA 10 以下
抗平滑筋抗体(-), 抗ミトコンドリア抗体(-)

IU/l, ALT 188 IU/l, LDH 3,183 IU/l, T-Bil 3.9 mg/dl, D-Bil 1.8 mg/dl, BUN 36 mg/dl, Crea 1.7 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 8.2 mg/dl, HP 10 以下直接 Coombs 陰性.

尿定性: Pro(3+), Uro(+/-), Bil(1+), OB(3+), PH 6.0, SG 1.025

尿沈査: WBC 1-4/HPF, RBC 10-19/HPF, 顆粒円柱 50 以上

胸部レントゲン: CTR 57% 右肺野に軽度浸潤影あり

頸~骨盤単純 CT: 少量の両側胸水, 心嚢液貯留あり, 腹水あり, 肝外側区不明, 右葉の変形あり, 脾腫なし

入院中経過: 図1に示すように第1病日 TTP の診断にて入院後, 直ちに右大腿静脈にカテーテルを留置し, 新鮮凍結血漿 (FFP) 44 単位にて血

漿交換施行. その後濃厚血小板 (PC) 10 単位を輸注した. 感染症が原因である可能性も考慮して MINO (ミノマイシン) 開始した.

第2病日 Plt 3.5 万/ μ l, Hb 5.2 g/dl, LDH 1,157 IU/l とある程度の効果がみられた. 第2回血漿交換施行. 血漿交換中に突然悪感あり, 体温 38°C 台へ上昇, 頻呼吸, SPO2 低下, 心拍数低下, アレルギー反応と考へて血漿交換を中止, ヒドロコルチゾン (サクシゾン) 静注にて症状改善する. また, 入院時に見られた耳下腺腫脹に関して耳鼻科医に紹介したが, 耳下腺腫脹はすでに消退し, 耳下腺圧迫するもステノン管からの膿汁流出は認められなかった. 夕方から意識レベルの低下あり. 頭部 CT にて右前頭葉, 左後頭葉に低吸収域がみられた. MRI にても多発脳梗塞がみられた (図2).

第3病日 Plt 2.0 万/ μ l, Hb 5.0 g/dl, LDH 602 IU/l と改善なし. 第3回血漿交換施行.

第4病日 Plt 1.8 万/ μ l, Hb 4.8 g/dl, LDH 592 IU/l と改善なし. Cheyne-Stokes 呼吸が出現し, 意識レベルは JCS3 桁に悪化した. 入院時血漿にて ADAMTS13 活性 0.5% 以下, ADAMTS13 インヒビター陽性と判明し, FFP 8 単位点滴静注し, ステロイドパルス開始 (mPSL 1,000 mg/日 \times 3 日間).

第5病日 Plt 0.6 万のため第4回目の血漿交換後に PC 10 単位を輸注した. 2 日目のステロイドパルスも施行. 頻呼吸となり, さらにけいれん

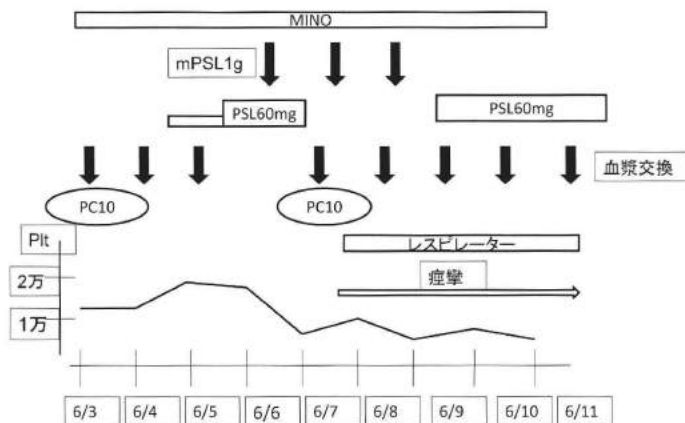


図1. 入院中経過

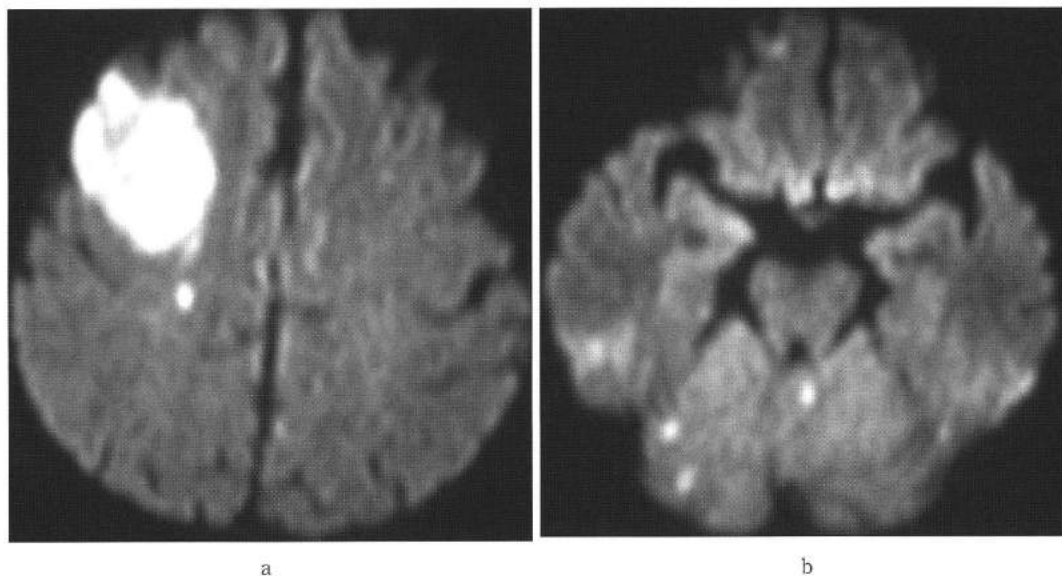


図2-a, b. MRI画像(第2病日): 拡散強調画像で左後頭葉, 右前頭葉に著名な高信号域あり. 両側小脳半球と前頭, 頭頂葉に点状・小斑状の高信号が散在.

も出現し酸素化も悪化したため, レスピレーター管理とした.

第6病日 Plt 1.2万/ μ l, Hb 4.4 g/dl, LDH 757 IU/l, 第5回血漿交換施行. また3日目のステロイドパルス施行.

第7病日 Plt 0.4万/ μ l, Hb 5.3 g/dl, LDH 1,322 IU/lと血小板低下, 第6回血漿交換施行. ステロイドパルスは一旦終了し, PSL 60 mgへ漸減した.

第8病日 Plt 0.7万/ μ l, Hb 5.1 g/dl, LDH 1,646 IU/l, 第7回血漿交換施行. 顔面から始まる痙攣が頻回となる. 血漿交換中に血圧低下し, 心電図にて一過性に右脚ブロック, ST上昇がみられた. 血小板血栓による一過性の右冠動脈閉塞と考えられた. その後も何度か血圧低下がみられるも, 補液とカテコラミンにて対処した.

第9病日 痙攣重積状態となる. 第8回血漿交換中に血圧低下し, 永眠され, 遺族の承諾を得て病理解剖が施行された.

剖検所見: 剖検肉眼所見: 剖検は死後14時間後に行われた. 全身に点状出血が散在しており, 出血傾向が示唆された. 脳(1,470 g)は左後頭葉が

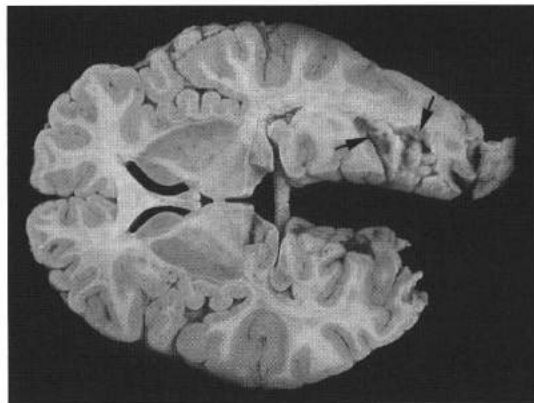


図3. 大脳肉眼像; 右後頭葉に出血と軟化巣を認める(↑)

出血し脆くなっており(図3), 左海馬周辺や右前頭葉にも比較的広範な軟化巣を認めた. 心(450 g)は肥大し, 冠動脈は3枝共に硬化を示し, 肉眼的には剖面が霜降り状で, 明らかな瘢痕巣は見られなかった(図4). 腎(左210 g, 右170 g)の表面は平滑, 色調は全体的に貧血調であった. 両側ともに貯留嚢胞が多数認められた. 肺(左620 g, 右470 g)は高度のうっ血・水腫を呈していた. 漿液

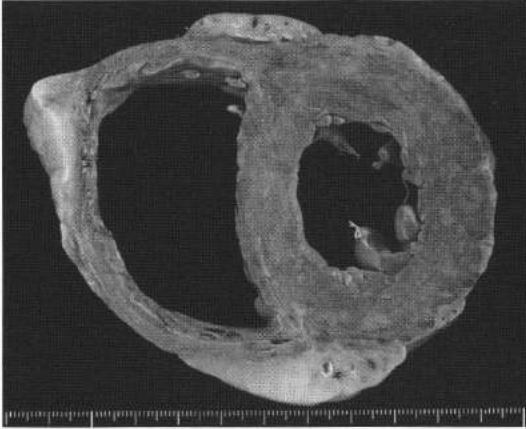


図4. 心臓肉眼像；心筋は霜降り状の断面を示すが，明らかな線維化巣は認めない。



図5. 大脳梗塞巣（HE染色，弱拡大）

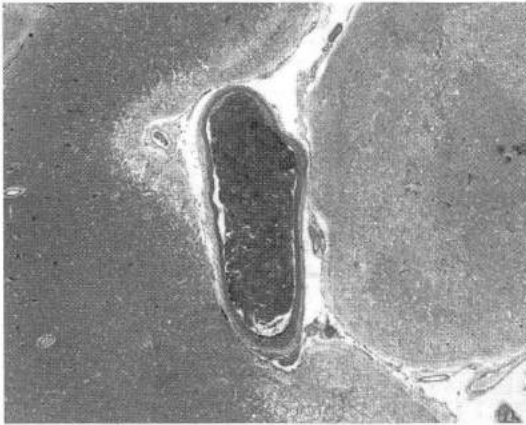


図6. 左後大脳動脈末梢の血小板血栓像（HE染色，中拡大）

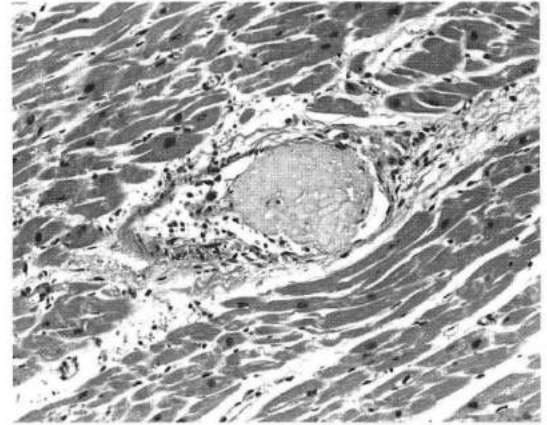


図7. 左心室心筋内の細動脈血小板血栓像（HE染色，強拡大）

性の胸水が左 30 ml，右 150 ml 貯留していた。肝 (1,110 g) では黄疸とうっ血が認められ，左葉は低形成の状態であった。脾 (140 g) 腫大を認めた。

剖検組織学的所見：脳軟化部は壊死を主体とする比較的新しい梗塞巣であった。陳旧性の微小梗塞巣も大脳全体にわたって散見され (図5)，特に左右の基底核付近では皮質，髓質の空胞化を呈する陳旧性梗塞が目立った。さらに，小脳，中脳，橋，延髄にも多発性の梗塞巣を認めた。左後頭部の後大脳動脈分枝 (図6)，皮質内の微小血管・細動脈，下垂体周囲の細動脈に血小板血栓が多数見られた。

冠動脈は3枝共に内膜の線維性肥厚を示し，心

筋内の $\phi 50 \mu\text{m}$ 前後の毛細管内に血小板血栓を多数認め (図7)，限局性の心筋小壊死巣を多数散見した。腎臓では糸球体の硬化は軽度であったが，細動脈内血栓，糸球体係蹄内血栓を見た (図8)。肺は浮腫が目立ち，肺静脈末梢では内膜の線維性肥厚が目立った。一部に血管内血栓像を確認した。肝臓では軽度の脂肪変性を見たが，中心静脈域の傍細胞性線維化は見られず，アルコール性肝炎とは言えず，グリソン鞘でも炎症性細胞浸潤はほとんど見なかった。グリソン鞘内の肝動脈内に血栓形成が見られ (図9)，中心静脈域では肝細胞の壊死，脱落，出血を示していた。脾臓においては鬱血，構造破壊が見られ，莢動脈の血栓が多数認められた。し

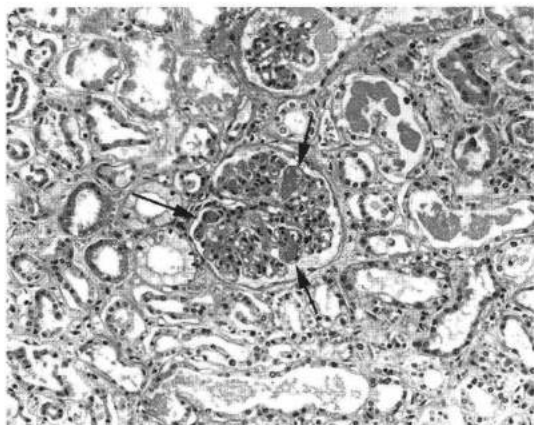


図8. 腎糸球体係蹄内血小板血栓像(↑)(HE染色, 強拡大)

かし、他臓器の血栓とはやや異なり、血小板血栓とは言えなかった。

甲状腺は腺腫様甲状腺腫の像を示し、間質内の細動脈に血栓を見た。副腎は軽度髄質の過形成が見られ、副腎静脈内血栓、副腎周囲細動脈内血栓を認めた。消化管では粘膜下組織を中心に細動脈内血栓を多数観察した。骨髄は赤色髄で、骨粗鬆症や変形は認められなかったが、やや過形成性で、3系統の細胞は揃っており、M/E比はほぼ正常で、巨核球も1-2個/HPFであった。骨髄内微小血管内血栓も認めた。

全臓器において明らかな血管炎の像は確認されず、他の膠原病を示唆するような所見も見られなかった。臨床的には多々問題があるが、TTPの原因は特定できなかった。

その他、前庭部後壁に径1.5 cm大の粘膜下腫瘍が認められ、胃粘膜下異所性腭組織であった。大動脈および冠動脈に軽度の粥状硬化症があったが、脳底動脈には粥状硬化症は明らかでなく、動脈瘤や出血は認められなかった。左右の耳下腺では高度の脂肪変性および脂肪置換があり、炎症細胞浸潤はごく軽度であったが、毛細血管に血栓形成を多数認めた。炎症や腫瘍はなく、耳下腺腫脹の原因は不明で、局所的な循環不全による浮腫が最も考えられた。

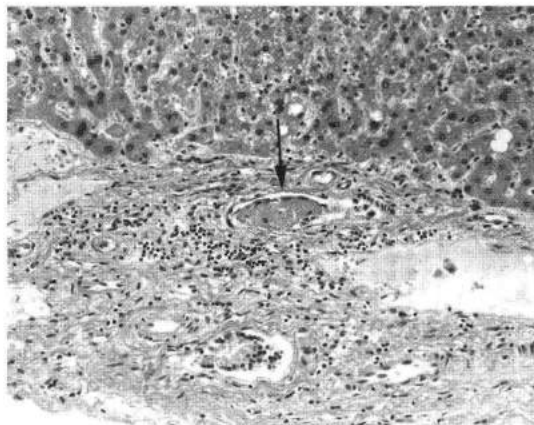


図9. 肝グリソン鞘内の肝動脈内血小板血栓像(↑)(HE染色, 強拡大)

考 察

本症例では、細血管性溶血性貧血(ハプトグロビン低値、破碎赤血球、網状赤血球の上昇、LDHの上昇、直接Cooms陰性)、血小板減少がみられ、TMAであると判断した。さらにTMAの原因として、ADAMTS13インヒビターが陽性、他の膠原病・血管炎が否定的なことより、特発性TTPであると診断した。

ADAMTS13とは血漿 von Willebrand factor (vWf)の特異的切断酵素のことである。血漿vWfは血管内皮から産生される。産生直後のvWfは超巨大分子構造をしており、高い生物活性があり、微小血管で生じる高ずり応力によって過剰な血小板凝集を起こし血栓をつくる。この巨大なvWfを切断するのがADAMTS13であり、この活性が落ちるとTMAを引き起こす^{2,3)}。

TMAの起こる病因として①自己免疫疾患による血管炎、②病原性大腸菌が産出するペロトキシンによる血管内皮障害(HUS型)、③抗がん剤などの薬剤、④放射線照射など、⑤血漿ADAMTS13活性著減(TTP型)、があげられる。①~④は直接血管を障害することによりTMAを起こし、ADAMTS13活性の低下は原則としてみられない³⁾。

本症例ではADAMTS13の活性は0.5%以下

に著減しており、自己抗体が産生されたためにその活性低下が起きたと考える。ADAMTS13 インヒビター産生の原因として、特発性、薬物（特にチクロピジン）、妊娠、HIV 感染、悪性腫瘍、膠原病などがあると言われている。本症例では CT、病理解剖でも悪性所見は見られず、膠原病を積極的に疑う所見、明らかな血管炎もなく原因は判明しなかった。初発症状として耳下腺腫脹があったが、ムンプス IgG (+)、IgM (-) と既感染様であり、剖検では脂肪置換の像を呈していたが、慢性耳下腺炎や特異的炎症像は見られなかった。

TTP は全身の細動脈に血小板血栓を形成し微小梗塞を起こすことで多彩な症状を呈する。血小板血栓は脆弱なため再開通しやすく、中枢神経症状に関しても動揺性に症状を呈することが多い。本症例では広範囲にわたる脳梗塞をきたしており、TTP の脳梗塞としては非典型的かつ重症であると思われた。また本症例では、心電図上での変化は一過性であったが、剖検で心臓にも微小血栓が多発し、更に微小心筋壊死を起こしていた。TTP での心筋壊死合併例は 18% 程度と報告されており、まれではないと言える⁵⁾。本症例では、この多発した微小心筋壊死が重度の肺うっ血の一因として考えられた。剖検所見ではその他多臓器に多発微小血栓がみられたが、肝・腎機能異常障害、中枢神経症状、心肺症状の他には明らかな臨床症状は呈さなかった。また、消化管出血も見られなかった。その理由としては、上記臓器以外でも血栓症は広範囲であったが、微小で、かつ広範な壊死巣形成には至らなかったためと推察された。

後天性 TTP の確立した治療としては、血漿交換がある⁴⁾。血漿交換が治療法として確立されてからは、致死率は 94.5% から 13% と著明に改善したとするスタディがある⁸⁾。また、免疫学的機序が関連する例ではステロイドも有効であるといわれている⁹⁾。血小板低下に対する単独での血小板輸注は原則的には禁忌であり、血小板の補充が必要な場合は血漿交換を行った後に輸注する。血漿交換とステロイド投与が無効であった TTP 症例に対する確立した治療はないが、難治・再発例に

ビンクリスチン、シクロスポリン、シクロホスファミド、リツキシマブ、ガンマグロブリンの投与にて改善したという報告もなされている^{1,7,10)}。血漿交換の保険適応は 3 回/週となっているが、本症例のような重症 TTP では連日の血漿交換が必要と考えられ、またリツキシマブ投与等も検討すべきであったと思われた。

ま と め

血漿交換にても血小板は上昇せず、ADAMTS13 インヒビター陽性のためにステロイドパルスも行ったが改善傾向は全く見られず、不可逆的な脳梗塞、全身の血栓症をきたして死亡した重症 TTP 症例を報告した。

文 献

- 1) Axel Rufer: Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenia purpura. SWISS MED WKLY 137: 518-524, 2007
- 2) 植村正人: THROMBOSIS and Circulation 13, 2005
- 3) 藤村吉博: TTP の診断と治療. 血栓止血誌 19: 353-362, 2008
- 4) J. Evan Sadler: Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. BLOOD 112: 11-18, 2008
- 5) Daniel Patschan: Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies-clinical characteristics, risk factors and outcome. Nephrol Dial Transplant 21: 1549-1554, 2006
- 6) Han-Mou Tsai: Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney International 75 (Suppl 112): S11-S14, 2009
- 7) Stephen R. Foley: Canadian phase II study evaluating the efficacy of rituximab in the management of patients with relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney International 75 (Suppl 112): S55-S58, 2009
- 8) Von Baeyer H: Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical

- trials and open studies. *Ther Apher* **6**: 320-328, 2002
- 9) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Blood* **96**: 1223, 2000
- 10) Wong P: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin [letter]. *N Engl J Med* **314**: 385, 1986