

脳梗塞後チクロピジン内服中に発症した 血栓性血小板減少性紫斑病の1例

宮田 正 弘, 秋 保 直 樹, 山 陰 敬
 星 川 佐依子, 山 本 匡, 高 橋 正 樹
 遠 藤 文 朗, 杉 山 正 春, 国 分 勝
 遠 藤 一 靖, 小 川 達 次*

はじめに

以前よりチクロピジン（商品名パナルジン）と血栓性血小板減少性紫斑病（以下 TTP）との関連が指摘されてきたが¹⁾、今回チクロピジン内服中に TTP を発症し、血漿交換等にて救命し得た一例を経験したので報告する。

症 例

患者：66 歳 男性

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 10 年 11 月 26 日橋梗塞を発症し、当院で急性期加療後 12 月 3 日よりチクロピジン 200 mg、ペントキシフィリン 200 mg を内服開始した。その後、左不全麻痺のリハビリテーション目的に近医へ転院となった。以降順調に回復していたが、12 月 31 日より全身倦怠感、意識障害、発熱、出血傾向が出現し、更に著明な貧血、血小板減少、腎障害も認められた。濃厚赤血球 8 単位、濃厚血小板 20 単位を 2 回輸血し、メシル酸ガベキサートの投与も行なわれたが、効果なく、TTP が疑われ当院へ搬送となった。

入院時現症：血圧は 150/100 mmHg、脈拍は 84/分の整、体温は 36.4℃ で、意識レベルは Japan coma scale で 2、やや不穏状態であった。対光反射は正常で、結膜には著明な貧血および黄疸を認

めた。身体所見では、胸部に貧血によると思われる収縮期心雑音が聴取された。腹部は平坦軟で圧痛も認められなかった。全身に多数の出血斑があり、特に四肢に著明だった。左上下肢の腱反射の亢進が認められた。

入院時検査成績（表 1, 2）：血小板数 (Plt) 3,000 と著明な低下、および赤血球数 257 万、ヘモグロビン (Hb) 8.4、さらに破碎赤血球を伴った貧血が認められた。凝固系ではプロトロンビン時間 (PT) は 88% と正常であったが、Fibrin degradation product (FDP) は著明に上昇していた。また LDH、間接ビリルビンの高値、Haptoglobin の低値を認めることより、溶血性の貧血が考えられた。また抗核抗体や Coombs test は陰性で自己免疫性の溶血性貧血は否定された。軽度の尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr) の上昇を認め、CRP 高値、血小板結合 IgG (PAIgG) 高値も認められた。尿検査では、潜血反応 3+、沈渣では赤血球が多数認められた。

末梢血塗末標本（図 1）：多数の破碎赤血球が認められた。

骨髓生検標本（図 2）：悪性所見はなく、巨核球系の各段階の過形成を認め、M.E. 比は 0.81 と赤芽球系の過形成も認められた。

CT（頭部）：左基底核・放線冠にラクナ梗塞、右側脳室の前角周囲に慢性虚血性変化のみ。（胸部）：両側胸水あり。（腹部～骨盤）：明らかな異常所見なし。

入院後経過（図 3, 4）：著明な血小板低下、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、腎障害、意識障害、発

仙台市立病院内科

* 同 神経科

表 1. 入院時検査成績

WBC	6,000/ μ l	GOT	58 IU/l
RBC	257 万/ μ l	GPT	30 IU/l
Hb	8.4 g/dl	ALP	166 IU/l
Ht	23.6%	LDH	3,824 IU/l
Plt	3,000/ μ l	ChE	249 IU/l
網状赤血球	8.6%	γ -GTP	72 IU/l
破碎赤血球	15%	T-Bil	4.6 mg/dl
		D-Bil	1.4 mg/dl
PT	88.0%	NH ₃	53 μ g/dl
APTT	47.6秒	CK	132 IU/l
Fib	489 mg/dl	CK-MB	11 IU/l
ATIII	120%		
B・FDP	50.8 μ g/ml	Haptoglobin	<10 mg/dl
Coombs (direct) 陰性		C3c	117.0 mg/dl
(indirect) 陰性		C4	28.6 mg/dl
		CH50	42.7 U/ml
		抗核抗体	<20倍

表 2. 入院時検査成績

TP	6.3 g/dl	FT ₃	1.91 pg/ml
Alb	3.7 g/dl	FT ₄	0.83 ng/dl
BUN	34 mg/dl	h-TSH	2.11 μ IU/ml
Cr	1.6 mg/dl	CRP	3.13 mg/dl
UA	3.7 mg/dl	PAIgG	369.3
Na	138 mg/dl		ng/10 ⁷ cells
K	4.1 mEq/l	抗 DNA 抗体	<2.0 IU/ml
Cl	98 mEq/l	IgG	1,250 mg/dl
Ca	8.5 mg/dl	IgM	137 mg/dl
IP	4.3 mg/dl	IgA	170 mg/dl
T-choI	220 mg/dl		
TG	146 mg/dl	尿糖	(-)
PL	219 mg/dl	尿糖白	29 mg/dl
BS	219 mg/dl	尿潜血	(3+)
Fe	131 μ g/dl	尿沈渣 RBC	>100/HPF
TIBC	272 μ g/dl		WBC 1~4/HPF
UIBC	141 μ g/dl	硝子円柱	1~9/全視野

熱を認めたため TTP と診断した。入院当日より新鮮凍結血漿 40 単位を用いた血漿交換を週 3 回のペースで開始した。Plt の極端な減少に対して、1 月 4 日に濃厚血小板 10 単位、5 日に 15 単位を輸血した。これらにより Plt は数日で 10 万近くまで増加した。LDH および FDP は血漿交換により急激に低下し、その後は意識状態とともに、血漿交

換を行えば改善するものの、行わなければ悪化するという一進一退を繰り返し徐々に改善していった。Hb も当初順調に改善傾向を示したが、1 月 11 日頃一過性に急激に低下した。原因としては同日の血漿交換の際に、血漿分離器内で赤血球が凝集したことが関与していると思われる(図 5)。BUN、Cr は多少の変動は認めたものの、次第に改善して

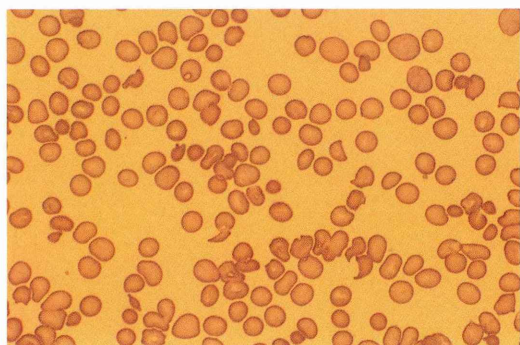


図 1. 末梢血塗抹標本
多数の破碎赤血球が認められた。

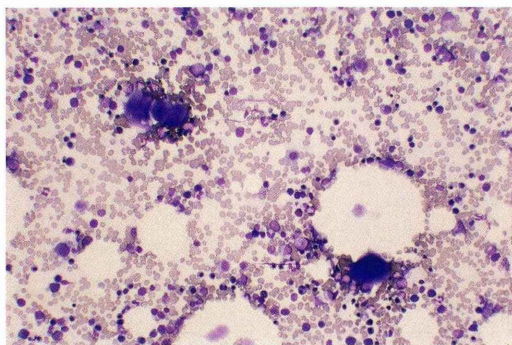


図 2. 骨髄生検標本
悪性所見はなく、巨核球系の各段階の過形成を認め、M.E. 比は 0.81 と赤芽球系の過形成も認められた。

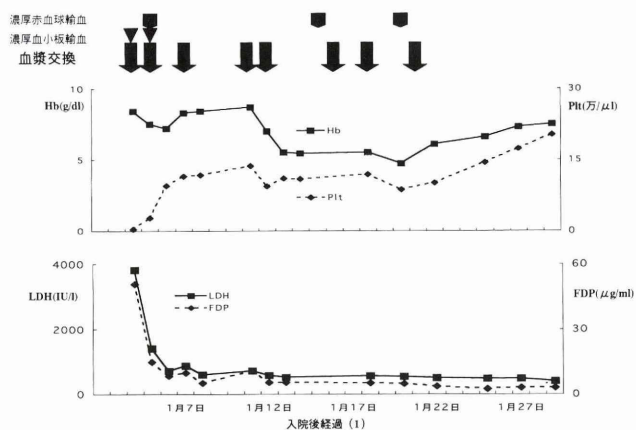


図 3. 入院後経過 (1)
血小板数は血漿交換により徐々に改善していった。LDH 及び FDP は最初の数回の血漿交換により速やかに低下した。

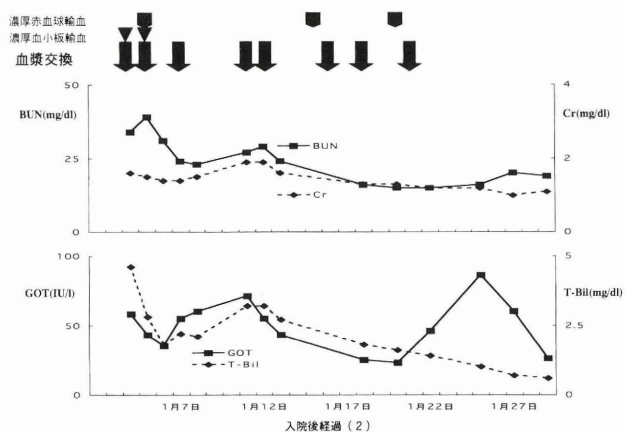


図 4. 入院後経過 (2)
BUN, Cr は緩やかに改善していった。T-Bil も一過性の上昇は認められたが改善していった。

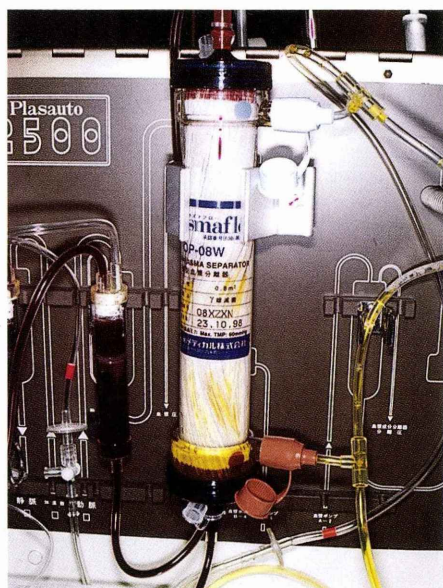


図5. 血漿交換中の血漿分離器（中央）
分離器内で赤血球の凝集と思われる現象が認められた。
（下部のファイバーがまだら状に見える）

いった。ビリルビンは最初の3回の血漿交換により急激に低下し、その後一時的に増加したものの徐々に低下した。血漿交換は約3週間の期間に計8回施行したが、その後は再発などは認めず2月1日リハビリテーションの再開のため転院となった。

考 察

TTPは溶血性貧血、血小板減少、腎障害、精神神経障害、発熱を5徴とし、原因として妊娠、感染症、薬剤（サルファ剤、クロルプロマジン、抗癌剤、経口避妊薬など）、自己免疫疾患、遺伝等が考えられている予後不良な疾患である。最近TTPとチクロピジンの関係が報告されているが、1998年の報告²⁾では、冠血管ステント留置後のチクロピジン内服患者では約1,600人に1人が発症したとされ、また1999年には同様の調査で約4,800人に1人と報告³⁾がある。発症までの内服期間は内服後より2週間以下が21%、2から4週間が74%、8週間以下が5%と2から4週間に圧倒的に多いとされている。この症例でもチクロピ

ジン内服約4週後にTTPが発症しており、ほかの原因も考え難くその関係が強く示唆された。

チクロピジンでTTPが発症する原因は、TTP自体の原因が不明であり難しいところである。TTPの原因としては大別して、血管壁の異常と血液の異常が考えられている。このうちチクロピジンは血液の異常に関与しているとされ、チクロピジン内服により血液を凝固させるvon Willebrand因子の高分子大型重合体を代謝する酵素に対する自己抗体が産生されるとも考えられている。血漿交換によりこの抗体を取り除くことが、TTPの治療につながり、また発症まで3～4週間かかる理由と考えられる。

TTPの予後は血漿交換導入以前では80%以上が死亡したと言われているが、導入後はかなり改善しているものと考えられる。特にチクロピジンが関与していると考えられた症例で、前述した報告では計19名の報告があったが血漿交換を施行された13人はすべて生存し、死亡した4人はいずれも血漿交換を施行されていなかった。

他の原因のTTPとの直接の比較ではないがチクロピジンによるTTPの予後は比較的良好と考えられる。理由としてチクロピジンを中止することにより誘因を除去できること、またチクロピジンとTTPとの関係はかなり知られるようになり早期にTTPの診断に至り、血漿交換による治療が受けられることがあげられる。

平成11年6月にチクロピジンとTTPとの関連について緊急安全性情報が提示され、無顆粒球症や重篤な肝障害と同様にTTPがチクロピジンの重大な副作用として添付文書に記載されることとなった。それによると初期症状として倦怠感、出血傾向、食欲不振、意識障害が多く見られ、初期症状の出現時期は全例（19例）2ヶ月以内に出現し特に22日から35日に74%（14例）出現している。また血漿交換等の処置の重要性も示唆されている。

なお1月11日頃より血漿交換中に血漿分離器内での赤血球の凝集と考えられる反応が認められた。寒冷凝集反応やマイコプラズマ抗体は陰性であり、原因を特定することはできなかった。文献

的にも検索した範囲では同様の報告は認められなかったが、興味を引く現象だったので言及しておく。

結 語

脳梗塞後チクロピジン内服開始約4週間後にTTPを発症した症例を経験した。一般的にTTPの予後は良好とは言えないが、他の報告とも考え合わせると、チクロピジン内服と関係があると考えられるTTPには血漿交換がより有効であると考えられた。

文 献

- 1) Bennett CL et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* **128**: 541-544, 1998
- 2) Charles LB et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine. *Lancet* **352**: 1036-1037, 1998
- 3) Steinhubl-SR et al: Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* **281**: 806-810, 1999