

健和会病院 内科 神経内科* 泌尿器科**

牧内雅信、石川まり子、熊谷悦子、牛山雅夫*、熊崎匠**

【はじめに】

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は血小板減少、溶血性貧血、精神神経症状、腎機能障害、発熱を5徴候とする疾患であり、発症の誘因として感染症、悪性腫瘍、造血幹細胞移植、膠原病、妊娠・分娩、チクロピジンや抗腫瘍薬などの薬剤などが報告されている。近年、TTPの病態は von Willebrand 因子特異的切断酵素(vWF-CP)活性の低下および血管内皮細胞障害による全身の末梢細動脈における血小板血栓形成であることが明らかとなり、vWF-CP 活性低下の原因として遺伝子異常や抗 vWF-CP 抗体(インヒビター)の存在が指摘されている。著者らはTTPの2症例を経験しvWF-CP 活性を経時的に測定し得たので、若干の考察を加えて報告する。

【症例1】

症例:40歳、女性
 主訴:全身倦怠感、心窩部痛
 既往歴:特記事項なし
 家族歴:特記事項なし
 現病歴:2003年1月21日より発熱あり、1月24日

近医受診。迅速検査にてインフルエンザA型と診断され、オセルタミビルを数日間内服し解熱した。2月初旬より全身倦怠感、心窩部痛があり2月12日当院受診。胃・十二指腸潰瘍を疑われ2月17日上部消化管内視鏡検査を施行したところ胃粘膜下に多発出血点を認めた。同日入院となった。

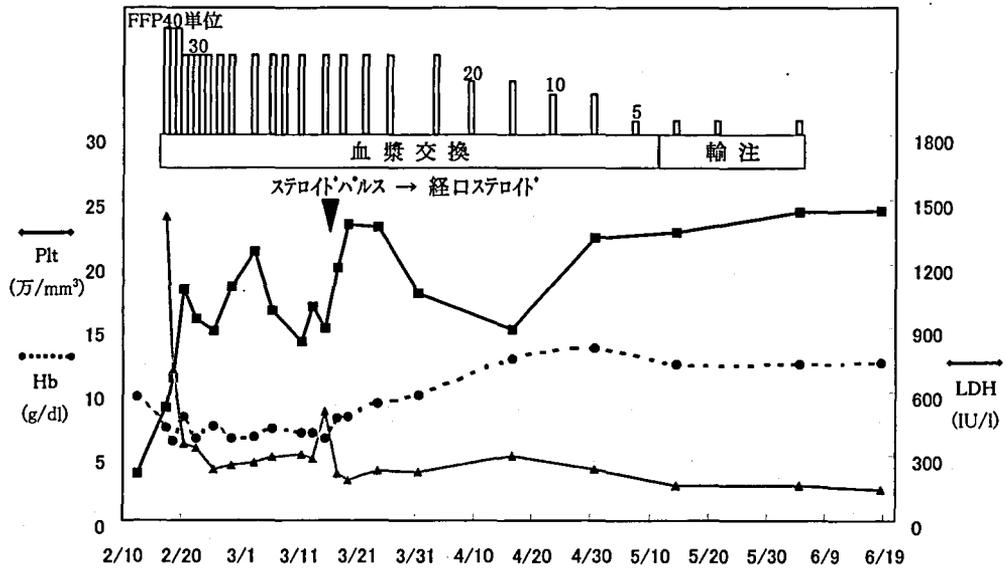
身体所見:身長 160cm。体重 45kg。血圧 200/85 mmHg。脈拍 118/分。体温 37.2℃。意識は傾眠だが指示には従う。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸あり。胸部は両側下肺野に湿性ラ音、3LSB に Levine III/VI 収縮期雑音あり。腹部は平坦で心窩部に圧痛あり、肝脾触知せず。四肢浮腫なし。体表リンパ節触知せず。全身に紫斑なし。傾眠以外に神経学的異常なし。

検査所見(表1):2月12日に受診した際の検査で Hb 9.7 g/dl、Plt 3.7 万 /mm³であり、この時すでに貧血と血小板減少が認められていた。入院時検査では破砕赤血球を伴うRBC 234 万 /mm³、Hb 7.2 g/dl、Ht 20.8 %の正球形正色素性貧血を認め、血小板数は8.8 万 /mm³と減少していた。間接型優位の血中ビリルビン上昇を認め、LDH は1424 IU/lと高値であつ

(表1) 症例1の検査所見

血液検査		生化学検査		糖代謝	
WBC	9980 /mm ³	TP	6.2 g/dl	血糖	138 mg/dl
RBC	234 万 /mm ³	T-Bil	2.2 mg/dl	免疫学的検査	
Hb	7.2 g/dl	D-Bil	0.6 mg/dl	抗核抗体	<20 倍
Ht	20.8 %	AST	71 IU/l	PA-IgG	感度以下
Plt	8.8 万 /mm ³	ALT	48 IU/l	微生物学的検査	
Ret	73 ‰	ALP	214 IU/l	インフルエンザ' A(H3N2)抗体	160 倍
破砕赤血球	(2+)	LDH	1424 IU/l	尿検査	
直接・間接クームテスト (-)		BUN	78.1 mg/dl	蛋白	(3+)
PT	11.6 秒	Cr	4.12 mg/dl	糖	(-)
APTT	23.5 秒	Na	131 mEq/l	潜血	(3+)
Fibrinogen	288 mg/dl	K	3.6 mEq/l		
		Cl	91 mEq/l		
		CRP	1.3 mg/dl		

牧内 雅信 健和会病院 内科
 〒395-8522 飯田市鼎中平 1936 0265-23-3116



(図1) 症例1の臨床経過

た。BUN 78.1 mg/dl、Cr 4.12 mg/dl の腎機能障害を認めた。インフルエンザ A(H3N2)抗体価は 160 倍と上昇していた。尿検査では尿蛋白(3+)、尿潜血(3+)を認めた。

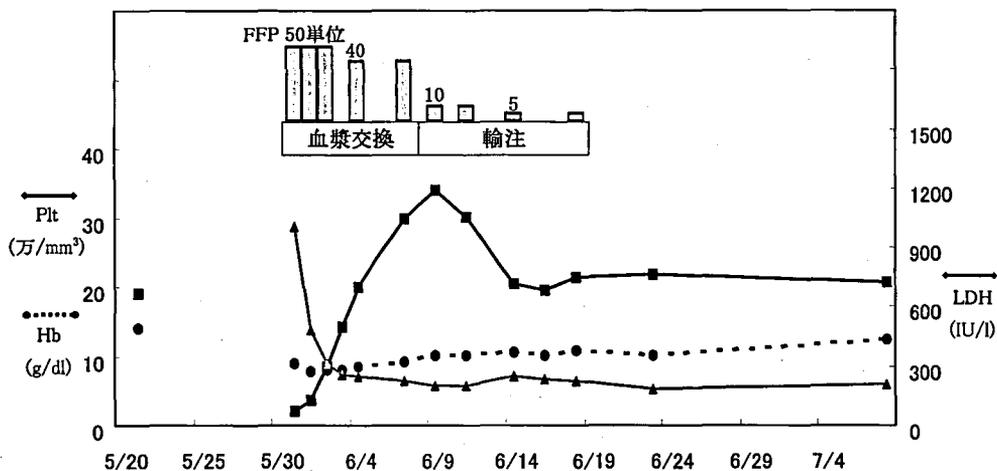
入院経過(図1):血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、精神神経症状、腎機能障害、発熱を認めTTPと診断した。直ちに血漿交換(FFP:新鮮凍結血漿40単位)を3日連続で施行。1回の血漿交換にて意識は清明となり、3回の血漿交換にてPlt 18.1万/mm³、LDH 359 IU/lまで改善した。以後はFFP30単位にて間隔をあけて血漿交換を行い経過良好であつ

たが、第27病日に発熱、不穏が出現、LDH 508 IU/lと上昇した。病勢の再燃と判断しステロイドパルス(メチルプレドニゾン1000mgを3日間)を施行。直後より血小板増加とLDH低下が得られ、以後は経口ステロイドにて病状は安定した。血漿交換はFFPを減量、間隔を延ばしながら行い輸注を経て6月4日で終了とした。

血漿交換開始前に測定したvWF-CP活性は54%、血漿交換治療中の第10病日では37%と一旦低下したが、発症6ヶ月後寛解期では78%まで回復した。

(表2) 症例2の検査所見

血液検査		生化学検査		糖代謝	
WBC	8310/mm ³	TP	7.9 g/dl	血糖	179 mg/dl
RBC	293万/mm ³	T-Bil	3.2 mg/dl	HbA1c	6.4%
Hb	9.0 g/dl	D-Bil	1.0 mg/dl	免疫学的検査	
Ht	26.4%	AST	27 IU/l	抗核抗体	<20倍
Plt	2.0万/mm ³	ALT	17 IU/l	尿検査	
Ret	53%	ALP	358 IU/l	蛋白	(+)
破碎赤血球	(+)	LDH	1002 IU/l	糖	(-)
直接・間接クームステスト	(-)	BUN	14.6 mg/dl	潜血	(2+)
PT	13.6 秒	Cr	0.66 mg/dl		
APTT	28.5 秒	Na	142 mEq/l		
Fibrinogen	303 mg/dl	K	3.1 mEq/l		
FDP	≥40 μg/ml	Cl	105 mEq/l		
Dダイマー	2.28 μg/ml	CRP	1.3 mg/dl		



(図2) 症例2の臨床経過

[症例 2]

症例:68歳、女性

主訴:失見当識、錯乱

既往歴:35歳より気管支喘息、64歳より糖尿病

家族歴:特記事項なし

現病歴:2004年4月25日右下肢血栓性静脈炎にて当院入院し4月26日よりチクロピジン200mg/日の投与が開始された。退院後の5月21日の血液・生化学検査では異常を認めなかった。5月31日午後、気分不良に引き続いて急速に失見当識、錯乱状態となり受診、入院となった。

身体所見:身長159cm、体重76kg、血圧160/98mmHg、脈拍86/分、体温37.4℃。意識は昏迷、簡単な指示にも従えない。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸あり。胸部では心音、呼吸音に異常なし。腹部は平坦、軟、肝脾触知せず。四肢浮腫なし。体表リンパ節触知せず。四肢、前胸部に1-2cm大の紫斑あり。昏迷以外に神経学的異常なし。

検査所見(表2):破碎赤血球を伴うRBC293万/mm³、Hb9.0g/dl、Ht26.4%の正球性正色素性貧血を認め血小板数は2.0万/mm³と減少していた。FDP≥40μg/mlと上昇、PT13.6秒と軽度延長していたが、著明な血小板減少を説明できるものではなかった。T-Bilが3.2mg/dl、LDHが1002IU/lと高値であった。BUNやCrの上昇は認めなかったが、尿検査にて尿蛋白(+)、潜血(2+)であり腎障害が示唆された。

入院経過(図2):TTP5徴候を認めTTPと診断した。直ちに血漿交換(FFP50単位)を3日連続で施行。1回の血漿交換にて意識状態は傾眠まで改善、3回の血漿交換にてPlt14.2万/mm³、LDH254IU/lまで改善し、意識は清明となった。以後は間隔をあけて

FFP40単位にて血漿交換を2回施行し、その後は病勢は安定していたためFFP輸注に切り替えて第18病日で終了とした。

血漿交換開始前に測定したvWF-CP活性は3%未満と著明に低下していたが、血漿交換にて第3病日には49%まで回復した。また抗vWF-CP抗体価は0.8Bethesda単位/mlと陽性であった(Bethesda単位は正常血漿中のvWF-CP活性を50%阻害する抗体価)。

[考察]

1997年にFurlanら¹⁾によって慢性再発性TTP患者においてvWF-CP活性が著減している事が報告され、1998年にはTsaiら²⁾によってTTP患者におけるvWF-CP活性を阻害するIgG型インヒビターの存在が報告された。これらの結果からTTPに関する新しい知見が次々と報告され、TTPの病態は現在のところvWF-CP活性の低下および血管内皮細胞障害による全身の末梢細動脈における血小板血栓形成であると考えられている。vWF-CP活性が著減しインヒビター陽性であれば定型的TTPとされ、発症原因が特定されない特発性や薬剤性、妊娠・分娩後のTTPが多い。一方、vWF-CP活性が正常~中等度低下を示しインヒビター陰性であれば非定型的TTPとされ、悪性腫瘍や造血幹細胞移植後のTTPが多い事が分かっている。非定型的TTPの発症様式として血管内皮細胞障害によるvWF-CPの利用障害などが推測されている^{3,4)}。

著者らが経験した2症例のvWF-CP活性や臨床経過を比較し考察を加えた(表3)。

症例1ではvWF-CP活性は治療前で54%と有意

(表3) 2症例の比較

	症例1		症例2	
vWF-CP 活性	治療前	54%	治療前	3%未満
	第10病日	37%	第3病日	49%
	発症6ヵ月後	78%		
抗vWF-CP抗体	(未検索)		陽性	
発症原因	インフルエンザ感染症		チクロピジン	
治療	血漿交換が有効 再燃にはステロイドが有効		血漿交換が著効	

な低下を示さなかったが、治療中に37%と軽度低下を示し、寛解期では78%まで回復していた。本症例ではインヒビターの存在は検索されていないが、非定型的TTPと考えられ、初期治療として血漿交換が有効であり、経過中の再燃にはステロイド治療が有効であった。また発症誘因としてインフルエンザ感染症が考えられた。このような非定型的TTPでは血漿交換に抵抗性を示す例も散見され、副腎ステロイド、免疫抑制剤の併用が有効との報告が出されているが、十分なエビデンスはない。今後、非定型的TTPの病態、治療についてさらなる研究が望まれる。

症例2は治療前のvWF-CP活性は著減かつインヒビター陽性の定型的TTPである。治療には血漿交換が著効した。八木ら⁴⁾の報告によると薬剤性TTP8例の全てにおいてvWF-CP活性3%未満、インヒビター陽性である。本例も同様の結果であり、チクロピジンによるTTPと診断される。

TTPは急速な転機をとることが多く、迅速な診断と血漿交換をはじめとする早期の治療が必要な疾患である。このとき、TTPの病態をとらえた診断、治療法選択および治療効果判定を行う上で、vWF-CP活性とインヒビターの測定は非常に有効な指標となると考えられる。今後、これらの測定が早期に広く臨床応用されることが望まれる。

謝辞:今回vWF-CP活性と抗vWF-CP抗体価を測定していただいた奈良県立医科大学輸血部の松本雅則先生に深謝いたします。

文献

- 1) Furlan M, etc: Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 89: 3097-3103, 1997
- 2) Tsai HM, etc: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339: 1585-1594, 1998
- 3) 松本雅則、他: vWF-cleaving protease/ADAMTS-13. *臨床血液* 44: 159-167, 2003
- 4) 八木秀男、他: TTP/HUSのADAMTS-13インヒビター. *臨床検査* 48: 289-295, 2004