

血漿交換が奏功した血栓性微小血管障害症の1例

尾道市立市民病院
¹中央検査室、²内科竹井 絵梨¹, 奥原 慶彦¹, 広実 早苗¹, 巻幡 信広¹,
森田 美智子¹, 森 三郎¹, 開原 正展²

要 旨 症例は30歳代, 男性. 発熱と紫斑が出現し近医受診. 血小板減少と肝機能障害を認めたため当院内科紹介となった. 初診時血液検査は血小板数 $15 \times 10^3/\mu\text{L}$ と高度減少, 溶血性貧血と腎障害も認めたため血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy, 以下, TMA)と診断され入院となった. ステロイド投与を行ったが破碎赤血球の出現と血小板減少, 貧血が進行したため血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, 以下, TTP) が疑われ血漿交換を3回施行した. その後, 血小板数は $330 \times 10^3/\mu\text{L}$ に回復し病態も改善したため退院となった. 当初TTPを疑われていたがTTPの診断基準であるa disintegrin-like-and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13 (以下, ADAMTS13) 活性は25%と著減しておらず, TTPの徴候である動揺精神神経障害も認めず基礎疾患も認められなかった. 以上より病因不明のTMAが考えられた. 今回TTPの診断基準を満たさなかったが, 早期に血漿交換を施行したことで病態の改善に繋がったと思われた.

Key words : TTP, ADAMTS13, TMA

はじめに

TMAとは細血管障害性溶血性貧血, 消費性血小板減少, 細血管内血小板血栓を3主徴とする症候群であり, 代表疾患としてTTPと溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome, 以下, HUS) がある¹⁾. その他にも補体系の障害に伴う非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS, 以下, aHUS), 自己免疫性疾患や悪性腫瘍, 感染症, 薬剤, 造血幹細胞移植などに伴って発症する2次性TMAがある. これらは, 類似した臨床像を呈するため初療時に臨床所見のみでの鑑別は困難であり²⁾, 治療経過中に臨床症状及び検査所見により診断されることも多い. 無治療であればTTPは予後不良の疾患であるが, 適切に診断し早期に血漿交換を行うことで改善すると

の報告がある³⁾. 今回TTPを疑う症例に対して有効治療である血漿交換を行い治療は奏効したが, TTP診断基準とされるADAMTS13値及び臨床徴候より基準を満たさず, 病因不明のTMAが最も考えられた症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 30歳代, 男性
主訴: 発熱, 紫斑
既往歴: 特記事項なし
現病歴: 3日前から37度台の発熱を認め近医を受診し, 血小板減少と肝機能障害を認めたため当院内科紹介となった.

A case of thrombotic microangiopathy in which plasmapheresis was successful

¹Department of Clinical Laboratory, Onomichi Municipal Hospital

²Department of Internal Medicine, Onomichi Municipal Hospital

Eri TAKEI¹, Yoshihiko OKUHARA¹, Sanae HIROZANE¹,

Nobuhiro MAKIHATA¹, Michiko MORITA¹, Saburo MORI¹, Masanobu KAIHARA¹

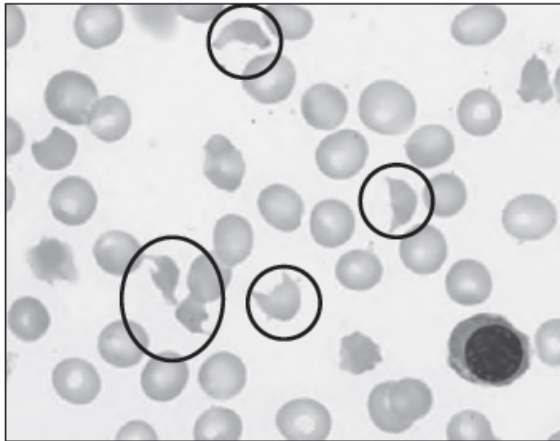


図1. 骨髓像Wright-giemsa染色 (×1,000)
破砕赤血球を認める (黒丸)

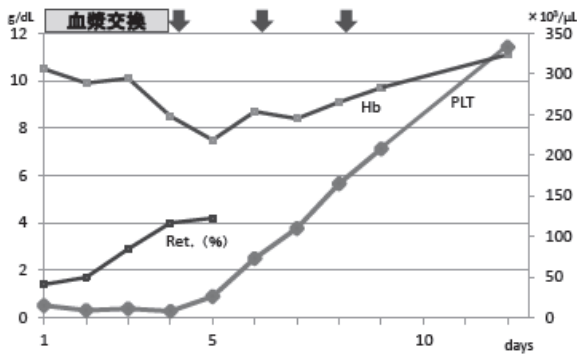


図2. 入院後経過

考 察

TMAは全身の微小血管に形成される血小板血栓によって血小板減少と細血管傷害性溶血性貧血を認め、腎障害や神経障害などの臓器障害を呈する疾患群である。TMAの代表疾患としてTTPとHUSがある^{4) 5)} (表2)。

表2. TMAの分類の概念

TMA			
STEC-HUS	TTP	aHUS (補体関連)	二次性TMA (その他のTMA)
			代謝関連 薬剤 感染 妊娠 疾患 移植

STEC: Shiga toxin-producing E.coli
非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)診療ガイド2015 改定

TTPは血小板減少、溶血性貧血、精神神経障害、腎機能障害、発熱の5徴が特徴的である。発熱以外の4徴は微小血管内に血栓が形成されることが原因で起こる。5徴全ての出現時には病期が進行しているため、最近では原因不明の血小板減少と溶血性貧血がある場合はTTPを疑うことが重要とされている⁴⁾。TTPの発症率は100万人あたり約4人と報告されており非常に稀な疾患である⁶⁾。比較的若年の患者に急性に発症する疾患で、無治療の場合は90%以上の症例が死亡する極めて予後不良の疾患である⁷⁾。現在では第一選択の治療法として血漿交換が導入され、生存率は10%未満から80%以上へと飛躍的に上昇したと報告されている⁴⁾。TTPにはADAMTS13遺伝子異常による先天性と、ADAMTS13に対する自己抗体(インヒビター)が原因で活性低下がおこる後天性がある⁸⁾。ADAMTS13とはvon Willebrand factor(以下、VWF)切断酵素であり、ADAMTS13活性が10%未満に著減し、ADAMTS13インヒビター陽性であれば後天性TTPと診断でき⁸⁾、陰性であれば先天性TTPを疑う⁴⁾。先天性TTPの確定診断には、ADAMTS13遺伝子解析が必要となる²⁾。ADAMTS13活性は保険適応外の検査であったが、2018年4月より保険適応となっている。

またHUSは血小板減少、溶血性貧血、急性腎不全の三徴を呈する疾患である⁴⁾。腸管出血性大腸菌が産生するvero毒素(志賀毒素)により発症するShiga toxin producing E.coli(以下、STEC)-HUSと補体制御因子の機能異常によるaHUSがある。STEC-HUSは小児のなかでも特に乳幼児に発症することが多く、治療は支持療法が中心であり再発はまれで予後は良好である⁹⁾。一方aHUSは、補体活性化制御不能にて急性腎不全に陥り易い特徴を持つ。血漿輸注や血漿交換により約70%が血液学的寛解に至るが、長期的にはTMAの再発、透析治療が必要な腎不全に進行し死亡率が高い。確定診断には既知の原因遺伝子検査や抗H因子抗体の有無の解析が必要

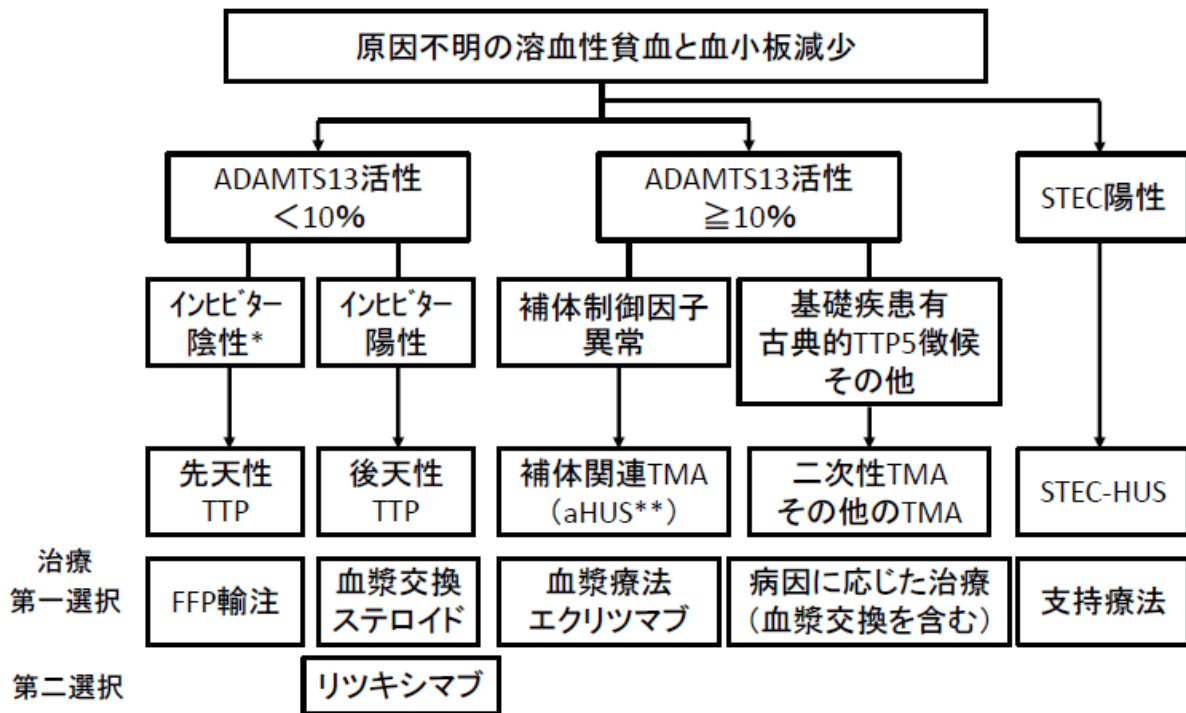
となる⁵⁾。

本症例は当初TTPを疑ったが、ADAMTS13活性は25%と著減していないため否定された。また腹痛や下痢、血便を認めていないため腸管出血性大腸菌によるHUSや基礎疾患や薬剤服用がないため二次性TMAも否定的と考えられた。aHUSの可能性は残るが確定検査まで至っていない(表3)。本症例は第2病日～第9病日まで破碎赤血球を認めたが、3回の血漿交換施行後は認められず血漿交換が有用であったと思われた。血小板減少と原因不明の溶血性貧血、さらに破碎赤血球出現より病因不明のTMAであったと考えられた(表4)。

第2病日より末梢血液標本に認めた破碎赤血球は循環血液中で機械的機序により破碎された赤血球断

片である。この破碎赤血球はTMAに特徴的な赤血球形態異常であり、TTP、HUS、DIC、移植後TMAなどの重篤な病態において出現することが多く迅速な診断が必要である。この破碎赤血球は血液塗抹標本にて発見されるので標本鏡検に際しては、臨床検査技師の知識と経験に左右され、臨床検査技師の力量が問われるところとなる。確実かつ迅速に診断できるためには、疑い症例も漏れなく拾いあげて至急に医師に報告し、次の検査につなげることが大切と考える。遭遇する頻度の低い破碎赤血球であるが、研修会等での自己研鑽や学会等での症例報告に注目し破碎赤血球を含めた血液塗抹標本観察のよりレベルアップに努める必要がある。

表3. TMAの診断と治療



*インヒター陰性であっても、ADAMTS13結合抗体陽性の後天性TTPが存在する。

**非典型HUS: 保険病名や慣用語としてしばしば使用される。

表4. 病因による血栓性微小血管症 (TMA) の分類

病因	原因	臨床診断
ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常 ADAMTS13に対する自己抗体	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群) 後天性TTP
感染に伴うHUS	志賀毒素産生大腸菌 (STEC) (O157大腸菌など) 肺炎球菌 (ニューラミダーゼ分泌)	STEC-HUS 肺炎球菌-HUS
補体系の障害	遺伝的な補体制御因子異常 抗Factor H 抗体などの後天的な障害	Atypical HUS
凝固系の異常	Diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) 異常 Plasminogen異常	Atypical HUS?
病因不明	膠原病 (SLE、強皮症など) 造血幹細胞移植 悪性腫瘍 妊娠 薬剤 (マイトマイシンなど) その他	膠原病関連TMA 移植後TMA 悪性腫瘍合併TMA 妊娠関連TMA 薬剤性TMA TTP類縁疾患など

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS: hemolytic uremic syndrome, SLE: systemic lupus erythematosus

日本造血細胞移植学会雑誌 第5巻 第3号、2016

結 語

血漿交換が奏効したTMA症例を経験したので報告した。初療時にTMAの原因疾患を確定することは難しいが、TTPを疑った場合は早期の血漿交換が必要である。臨床症状および検査データより病態を的確に判断し加療することが重要である。

本論文の要旨は、第20回日本検査血液学会学術集会 (2019年7月 奈良) において発表した。

文 献

- 1) 八木秀男, 他: TMA: 最新の病態. 腎と透析. Vol 74 No. 6: 1050-1054, 2013.
- 2) 松本雅則: 血栓性微小血管症 (TMA) 診断におけるADAMTS13検査の重要性. モダンメディア. 62巻7号 [臨床検査アップデート]: 235-240, 2016.
- 3) 板橋美津世, 新田孝作: ADAMTS13関連TTPと治療戦略. 腎と透析. Vol 74 No. 6: 1073-1076, 2013.
- 4) 岡庭豊: 病気が見えるvol. 5 血液 第2版. メディックメディア, 東京, 227-231, 2017.
- 5) 香美祥二, 他: 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド2015. 日本腎臓学会誌. 58 (2): 62-75, 2016.
- 6) 松本雅則: 抗ADAMTS13自己抗体と血栓性血小板減少性紫斑病. 日本臨床免疫学会会誌. Vol 36 No. 2: 95-103, 2013.
- 7) Scully M, et al: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br. J. Haematol. 158: 323-335, 2012.
- 8) 松本雅則, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病

(TTP) 診療ガイド2017. 臨床血液. 58 :
271-281, 2017.

- 9) 濱崎祐子, 本田雅敬: 溶血性尿毒症症候群
(HUS) 治療に関する留意点. 小児感染免疫.
Vol. 19 No. 1 : 65-69, 2007.