症 例

血漿交換により救命し得た血栓性血小板減少性

紫斑病 (TTP) の 1 症例

—本邦報告例の臨床病理学的検討—

小林 裕 小野寺秀記 赤荻 照章
迫 雅美 林 英夫 藤田 洋一

京都第二赤十字病院内科

(昭和60年 3 月25日受付)

CASE REPORT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP) WHICH RESPONDED QUITE WELL TO PLASMA EXCHANGE

—Clinicopathological Studies on TTP Cases which Appeared In the Japanese Literatures—

Yutaka Kobayashi, Hideki Onodera, Teruaki Akaogi, Masami Sako,
Hideo Hayashi and Yoichi Fujita

Department of Internal Medicine, The Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto Japan

An interesting case of TTP, which responded dramatically well to plasma exchange (P.E.), is presented in detail. Besides, case reports that have appeared in the Japanese literatures in the last decade is summarized and reviewed in terms both of clinical features and of treatment, with emphasis on P.E. as a pertinent therapeutic procedure of the disease.

A 46-year-old man with macrohematuria and purpuric skin lesions at his shoulders with a week duration was admitted to the hospital on December 22, 1983, in suspicion of thrombocytopenia and hemolytic anemia presumed to be induced by some medicine prescribed for cold-like symptoms. By the hospital day 3, his consciousness became confused, then the clinical diagnosis of TTP was made. On the hospital day 7, he fell into unconsciousness despite combined use of corticosteroids and antiplatelet agents. Then he was started on P.E. And, on the hospital day 31, when the 13th procedure of P.E. was finished, his consciousness got clear and hematological findings improved. About 60 days after the current admission, almost all indices of hematological examination were within normal limit.

In Japan, sixty-three cases of TTP including this case have been reported during the last 10 years. On grounds of clinicopathological studies on these sixty-three cases of TTP in Japan, the following results were obtained: 1) The age of patients with TTP ranged from 8 to 63, with mean value of 33.1. 2) Ratio of male to female was 20 to 43. 3) Major symptoms which patients had consisted of purpuric skin lesions, hematuria, hemolytic anemia, psychiatric symptoms, febrile episodes, and renal dysfunction. 4) Twenty-five out of sixty-three patients (39.7%) died within a year after the onset of the disease, while thirty-eight (60.3%) survived: Eight among those sixty-three cases received P.E. Complete remission were attained in four out of those eight cases that were given P.E., while two out of those eight cases reached to partial remission. The rest two gained no beneficial effects.

Meanwhile, neither corticosteroid, antiplatelet agents nor any combination of these measures could exert any definite beneficial effects. Taken altogether, there have been few case reports of TTP in Japanese literatures so far and a large majority of those cases reported could not survive despite any combined usage of corticosteroid, antiplatelet agents or anticoagulants, whereas, P.E. turned out to be of significant value by comparison with any other regimens of treatment ever used.

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (以下 TTP) は1925年 Moschowitz¹⁾ によりはじめて記載され、血小板減少、細血管性溶血性貧血 microangiopathic hemolytic anemia (以下 MHA)、神経症状、発熱、腎障害を五徴とする比較的稀な疾患である。本邦では1949年猪瀬²⁾ がはじめて報告して以来100例近い報告がある。治療に関し確立されたものはなく、1970年代より抗血小板剤が使用されはじめ、それ以前の糖質コルチステロイド剤 (以下 CS)、摘脾などに比し寛解率が上昇したが、それでも50~60%であり、予後不良と考えられた。最近血漿交換 plasma exchange (以下 P.E.) が注目を浴び本疾患の治療に期待をあつめている。今回我々は P.E. により救命し得た TTP の1例を経験したので、過去10年間の本邦報告例の若干の文献の考察を加え報告する。

症例：46歳、男性、調理師

主訴：血尿、紫斑。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和58年12月8日発熱し、感冒様症状で近医受診。投薬にて一旦軽快するも、この頃より血尿に気づく。1週後再度発熱し両肩から上腕の紫斑に気づき再度近医受診、血小板数50,000/mm³を指摘され当科照会入院となる。

現症：意識清明、体温37.2℃、皮膚及び可視粘膜貧血様。四肢及び体幹に紫斑を認む。肝脾腫は認めず。神経学的異常所見なし。

入院時検査 (表1, 2)：尿潜血 (++)、Hb 8.3g/dl、WBC 11,100/mm³、血小板数10,000/mm³、ハプトグロビン10mg/dl 以下、LDH 2,360U、T.Bil. 2.0mg/dl。末梢血塗末標本にて赤血球の破壊 (破碎赤血球)、大小不同を認める (図1)。骨髓穿刺では巨核球増加と赤芽球増加を認めた。凝固系はFDP のみ40μg/ml と異常値を示したが、他の検査では特に異常を認めず、翌日再検ではFDP も正常値を示した。

入院後経過 (図2)：薬剤により惹起された急性血小板減少と溶血性貧血の合併と考え、大量 intact immunoglobulin、prednisolone 60mg/日の経口投与を開始するも、血液学的に悪化し骨髓での赤芽球は著増した。入院3日目、動揺する見当識障害、嘔吐の出現、BUN、血清クレアチニンの軽度上昇を認め、この時点で TTP と診断した。脳波では θ 波の他、時々burst を認めた。Methylprednisolone のパルス療法、dipyridamole (以下 DPM) (120mg/日点滴静注)、dextran-sulfate (2,400mg/日点滴静注)、FUT-175 (40mg×2/日点滴静注) を加薬するも改善がみられず、入院7日目に突然昏睡となり除皮質硬直を示した。同日より1回30単位の新鮮凍結血漿 fresh frozen

表1 入院時検査

Peripheral blood		Bone marrow blood		血液凝固系	
RBC	250×10 ⁴ /mm ³	NCC	23.8×10 ⁴ /mm ³	出血時間	15分以上
Hb	8.3 g/dl	Promyelo.	0.4 %	凝固時間	9分
Ht	25.3 %	Myelo.	6.8 %	毛細管低抗	陰圧法 (-)
Reti.	84 %	Meta.	8.0 %	PT	12.6 秒
PLT	10,000/mm ³	St.	18.4 %		94 %
WBC	11,100/mm ³	Seg.	8.0 %	トロンボテスト	100 %
Myelo.	1 %	Eo.	0.8 %	Ca 再加時間	180 秒
Meta.	1 %	Mo.	0.4 %	APTT	48.0 秒
St.	12 %	Lym.	7.6 %	プロトロンビン消費時間	46.8 秒
Seg.	64 %	Plas.	0.4 %	フィブリノーゲン	390 mg/dl
Eo.	1 %	Ery. blast		FDP	40 μg/ml
Lym.	13 %	B.	7.6 %	AT III	30 mg/dl
Aty.	2 %	P.	40.4 %		
Mo.	6 %	O.	0		
		M : E	1 : 1.13		

表2 入院時検査

尿	タンパク (±)	BUN	19.5 mg/dl
	糖 (—)	Crea.	1.3 mg/dl
	潜血 (++)	UA	6.0 mg/dl
	ウロビリ 正	Na	143 mEq/l
	ビリルビン (—)	K	3.8 mEq/l
		Cl	103 mEq/l
沈渣	RBC 40—50/1視野	Ca	3.9 mEq/l
	WBC 20—30/1視野		
	epithel. 4—5/1視野	Fe	273 μg/dl
	硝子円柱 1/1視野	UIBC	29 μg/dl
	顆粒円柱 1—2/1視野	フェリチン	157.8 ng/ml
T.P.	6.3 g/dl	VB ₁₂	280 pg/ml
Alb.	60.5 %	葉酸	2.7 ng/ml
α ₁ -gl.	6.6 %	血清ヘモグロビン	0.2 mg/dl
α ₂ -gl.	6.6 %	ハプトグロビン	10 mg/dl 以下
β-gl.	16.8 %	IgG	940 mg/dl
γ-gl.	9.5 %	IgA	112 mg/dl
T.Bil.	2.0 mg/dl	IgM	65 mg/dl
D.Bil.	0.6 mg/dl	IgE	148 U/ml
GOT	33 U	C ₃	96 mg/dl
GPT	15 U	C ₄	44 mg/dl
LDH	2360 U	ANF	20 倍
LAP	120 GRU	CH ₅₀	42.1 CH ₅₀ U/ml
Al-p	4.6 KA	IC	1.5 μg/ml 以下
γ-GTP	24 mU	DNA テスト	320倍
Ch.E.	0.64 ΔpH	サイロイドテスト	(—)
ZTT	13.2 KU	マイクログロームテスト	(—)
LDHアイソ 1	22.9 %	抗血小板抗体	(—)
2	38.8 %	抗ENA 抗体	(—)
3	18.1 %	STS	(—)
4	9.2 %	HBsAg	(—)
5	11.0 %	HBsAb	(+)
FBS	116 mg/dl	ESR	37 mm/hr
T.chol.	255 mg/dl	CRP	2+
T.G.	164 mg/dl	RA	(—)
CPK	63 IU/30℃	ASO	60 Tu
アミラーゼ	94 U	クームステスト	(—)

図1 赤血球の大小不同，破壊像を認める。

plasma (以下 FFP) を使用し、P.E.を開始した。また呼吸状態も悪化したため気管切開を施行した。翌日第2回目 P.E.施行後より昏睡から脱したが、血小板数は10,000/mm³前後、Hb 5.0g/dl 前後を持続し改善がみられないため、ほぼ連日にわたり P.E.を施行した。意識は徐々に改善し、入院21日目、P.E.第10回目施行後より意識は清明となり、脳波も正常となり、血液学的にも一過性の血小板数の上昇を認めるようになった。入院31日目、P.E.第13回目施行後より血小板数も順調に改善し、入院60日目頃には血液学的に異常を認めていない。入院50日目頃より肝機能障害、全身に中毒疹を認めたが徐々に改善し、DPM (400mg/日)、ticlopidine hydrochloride (以下 TP)(300mg/日)を維持療法とし、入院119日目に退院となった。以後、外来にて経過観察中であるが、再発はみられず順調である。

なお自験例で経過中、患者 platelet poor plasma (以下 PPP) と健常人 platelet rich plasma (以下 PRP) にて血小板凝集能を観察してみた(表3)。部分寛解状態であった昭和59年1月13日には、患者 PPP と健常人 PRP では、コントロールの健常人 PPP と他健常人 PRP に比し、最大凝集率は ADP 凝集では49.3/39.8, 37.8/22.8, ボスミン凝集では63.8/25.9, 48.7/21.0とともに亢進しており、患者血漿中に platelet aggregating factor (以下 PAF)³⁾⁴⁾様物質の存在が想定された。一方完全寛解状態の2月16日にはコントロールに比し、ボスミン凝集では50.0/26.7, 54.4/31.1となお差を認めるが、ADP 凝集では20.3/24.2, 25.6/25.8と差を認めなかった。なお PRP は血小板数20~30×10⁴/mm³に調整したが、1月16日の患者 PRP は、血小板数著減のため充分な血小板数が得られていない。またコラーゲン凝集能では、いずれの時期でもコントロールと差を認めなかった。

本邦報告例の検討

過去10年間の本邦報告例^{5)~61)}について検討した。

対象, 方法: 昭和49年から58年までの報告例(抄録を含む)に自験例を加えた63例につき、性別、年齢、初発症状、主訴、経過中出现した臨床症候、

図2 経過図

血小板数, Hb 量, 治療法と有効率, 生存期間を検討した。

結果：

(i) 性別, 年齢 (図3)

男性20例, 女性43例, 8歳から63歳まで各年齢層にみられ, 平均33.1歳, 30歳台にピークをもつ。

(ii) 初発症状 (表4), 主訴 (表5), 臨床症候 (表6)

初発症状としては紫斑44.6%, 発熱26.8%, 頭痛18.2%の順でみられ, 主訴では神経学的異常が83.6%と圧倒的に多かった。経過中出现した臨床症候では貧血, 血小板減少は100%にみられ, 腎障

表3 患者 PPP と健常人 PRP の最大凝集率

1月13日					2月16日			
	PPP PRP	患 者	健常人 A	健常人 B	PPP PRP	患 者	健常人 A	健常人 C
	患 者	6.5	3.2	9.5	患 者	27.0	8.8	9.2
ADP $2\times 10^{-6}M$	健常人 A	49.3	30.9	39.8	健常人 A	20.3	23.0	24.2
	健常人 B	37.8	22.8	34.0	健常人 C	25.6	25.8	31.1
ボスミン $2\times 10^{-6}M$	患 者	7.9	7.1	5.0	患 者	55.4	43.1	41.5
	健常人 A	63.9	25.9	25.9	健常人 A	50.0	23.0	26.7
	健常人 B	48.7	21.0	23.4	健常人 C	54.4	31.1	29.7

PPP : platelet poor plasma
PRP : platelet rich plasma

1月13日(部分寛解期)の患者 PPP と健常人 PRP による最大凝集率は ADP, ボスミンともコントロールに比し亢進。
2月16日(完全寛解期)では ADP による凝集は差を認めない。
なお PRP は血小板数 $20\sim 30\times 10^4/mm^3$ に調整したが、1月13日の患者 PRP は、血小板数著減のため充分な血小板数が得られていない。

図3 性別、年齢

表4 初発症状 (56例)

	例 数	出 現 率 (%)
紫 斑	25	44.6
発 熱	15	26.8
頭 痛	10	18.2
意 識 障 害	4	7.1
貧 血	4	7.1
黄 疸	3	5.4
嘔 気	2	3.6
脱 力	1	1.8

表5 主訴(56例)

	例 数	出 現 率 (%)
神経学的異常	46	82.1
紫 斑	31	55.4
発 熱	9	16.1
貧 血	8	14.3

表6 臨床症候

	全症例数	例 数	出 現 率 (%)
貧 血	57	57	100
血小板減少	63	63	100
神経学的異常	57	54	94.7
黄 疸	56	50	89.3
発 熱	52	46	88.5
腎 障 害	48	30	62.5

害は62.5%であった。
(iii) 血小板数, Hb 量 (図4, 5)
血小板減少は $30,000/mm^3$ 未満が半数以上, Hb 量は $8g/dl$ 未満が $2/3$ 以上であった。
(iv) 治療法と有効率 (表7)
CSを使用したものが82.5%, 抗血小板剤を使

図4 血小板数

図5 Hb量

用したものが52.4%と主流を占めている。P.E.は8例に施行され6例が有効となっている。摘脾は3例中2例が寛解維持療法として、1例はP.E.など他療法無効例に施行されている。全体での有効率は60.3%であった。

(v) 生存期間 (図6)

寛解に至らなかった約40%の多くは4週以内に不幸の転帰をとっている。

(vi) P.E.症例の検討 (表8)

P.E.施行の本邦報告例⁽³²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾に自験例を加えた8例についてみると、1回交換量

表7 治療方法と有効率

	例数	有効	有効率(%)
糖質コルチコステロイド	11	7	63.6
糖質コルチコステロイド+その他	41	26	63.4
抗血小板剤	2	2	100
抗血小板剤+その他	31	24	77.4
抗凝固剤	2	1	50.0
抗凝固剤+その他	22	11	50.0
血漿交換+その他	8	6	75.0
摘脾+その他	3	3	100
記載なし	7	1	14.3
計	63	38	60.3

1,100~3,000ml, 平均約2,000ml, 回数は2~23回, 平均10回, 連日又は隔日にて施行されており, P.E.開始は発症より7~25日後, 平均18.4日後であった。P.E.施行時の神経症状は昏睡から傾眠, 単麻痺など軽重, 種類はさまざまであった。血小板数は8,000~33,000/mm³, 平均16,000/mm³であった。効果は完全寛解, 即ち神経症状と血液学的所見とともに改善を認めたもの4例(50%), 無効2例(内1例はhomolytic uremic syndrome<以下HUS>という方が妥当と思われ, 神経症状は頭痛のみ, 腎不全にて死亡している), 残り2例は神経症状は改善をみたものの血液学的改善は一過性(部分寛解)であった。

総括と考案

一疾患概念としてのTTP提唱の歴史は, むしろ比較的旧聞に属するものではあるが, HUSやMHAなど症候論の上での類縁性が認められる疾患概念との関わりを考えると, TTPはトピック

図6 生存曲線

表 8 P.P. 施行本邦報告例

報告年	年齢	性	PLT, /mm ³	前 治 療	P. P. 施行時の 神経症状	発症より P. P. 施行 までの 日	P. P. 1回 交 換 量 ml	P. P. 施行 回 数	P. P. 施行 間 隔	併 用 薬 剤	神経症状 改善まで の 期 間	効 果	後 治 療
末 永 ³²⁾	15	♀	10,000	PSL 60mg HDC 1g	傾眠, 不穏 四肢麻痺 一過性<失語	22	1,100	4	隔日	PSL HDC	3 日 (2 回)	CR	摘 脾
福 田 ⁴³⁾	59	♀	9,600	CS He	昏 迷	20	2,000	12	2-3/ 1クール ×4クール	CS He	3 回	PR	DPM PGE ₁ Uro FFP
相 沢 ⁴⁹⁾	38	♀	14,000	PSL 60mg He 10,000U	易興奮性	25	1,150	2	4 日	PSL	6 日 (2 回)	CR	摘 脾
永 田 ⁵²⁾	42	♂	8,000	PSL He AS DPM Uro	失見当識 幻覚 単麻痺	13	1,600 ~2,800	13	?	PSL He AS DPM Uro	—	N	摘 脾
山 田 ⁵⁰⁾	18	♂	11,000	DPM 300mg PSL 100mg AS 1.0g He 10,000U	左半身麻痺 意識障害 一過性構音障害	7	2,000	23	3-4/週	PSL DPM AS He	?	CR	PSL
牧 野 ⁶⁰⁾	26	♀	33,000	PSL 60mg FOY AS He	昏 睡	20	3,000	4	4/5日	M. PSL 1g×3日	3日(呼名 反応(+)) 7日(清明) (4 回)	PR	DPM AS PSL
阿 部 ⁶¹⁾	47	♂	32,000	PSL 40~60mg He	頭 痛	20	?	9	?	PSL He	—	N	
小 林 (自験例)	46	♂	10,000	intact immunoglobulin 20g×5日 M. PSL 1.5g×4日 MDS 2,400mg, DPM 120mg FUT-175 40mg×2	昏 睡	20	2,400	13	連 日 →2-3/週	DPM 400mg MDS 300mg TP 300mg FUT-175 40mg×2	2日(呼名 反応(+)) (2 回) 14日(清明) (10回)	CR	DPM 400mg TP 300mg

AS : aspirin
 CS : 糖質コルチコステロイド剤
 DPM : dipyridamole
 FFP : fresh frozen plasma
 FOY : gabexate mesilate

HDC : hydrocortisone
 He : heparin
 MDS : dextran-sulfate
 M. PSL : methyl-prednisolone
 PGE₁ : prostaglandin E₁

PSL : prednisolone
 TP : ticlopidine hydrochloride
 Uro : urokinase

CR : 完全寛解
 PR : 部分寛解
 N : 無 効

として比較的新しい歴史を有する様に見える。

最近 P.E.による寛解例の増加で、その作用機序と病因の考察に興味をもたれているが、比較的稀にしか経験されない事に加えて、しばしば急性に経過し短期に死の転帰をとる為もあって、臨床病像や臨床病型の把握は勿論のことながら、その病因論、発症のメカニズム、更には治療法などを含めて、TTP とその類縁疾患の概念把握、更に基礎研究はそのほんの端緒を迎えたに過ぎないと言っても必ずしも過言ではない。

以下に自験例と文献例の検討をもとに、TTP の臨床像、病因論、治療法、特に P.E.を中心に論ずる。

(1) 臨床病像または臨床病型について

男女比 1 : 2.6 で女性に多く 30 歳台にピークをもつが各年齢層にみられている。小児にみられる場合は特に HUS との異同が問題になるが本質的には同一疾患による表現型の違いと考えられている。小児と成人の個体の反応性の違いがその病変の主座を腎とするか、脳とするかを決定しているとの考え方もある¹⁸⁾⁶²⁾。

臨床症状では今までの報告に比し、腎障害がやや低率であったが、これは血尿のみの症例は血小板減少による症状として腎障害に含めなかったためと考えられ、その他は大略同様であった。主症状の神経症状は頭痛、見当識障害から片麻痺、構語障害、昏睡、精神障害などあらゆる症状が出現するが⁶³⁾、他の中中枢神経疾患との鑑別は困難ではない。血小板減少は著明なものが多いが、脳出血等致命的出血に至る症例⁶⁸⁾は稀である。一般に経過は急峻であり、多くは 4 週以内に不幸の転帰をとるが、治療により部分寛解状態となり、その後再発する症例や、SLE、強直性脊椎炎での合併例の報告にみる如く、MHA、血小板減少などを断続的に繰り返す“慢性型”ともいえるタイプの報告例¹²⁾³¹⁾⁴⁴⁾もみられた。

(2) 病因論について

病因は未だ不明であるが、SLE との合併⁶⁾¹²⁾¹⁷⁾²³⁾²⁴⁾²⁶⁾³¹⁾⁴⁰⁾⁵⁷⁾⁶³⁾がみられることや、circulating immune complex (以下 CIC) の存在する例³⁰⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾、IgM を血管壁に証明した例⁵⁶⁾⁶¹⁾⁶⁶⁾な

ど免疫学的な機序も考えられている。本症例でも皮膚の生検を施行したが、施行時期が寛解期にはいつからのこともあり、IgM 等の沈着はみられなかった。その他ウイルス、細菌感染、薬剤、妊娠等により惹起されたと考えられる症例もあり²⁹⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾、TTP は一疾患というより、症候群と捉える方が妥当と考えられている⁶⁹⁾。自験例では感冒様症状にひきつづき発症しており、ウイルス、薬剤等の関与が考えられた。

(3) 治療法について

(i) 治療法概観

治療に関しては当初 CS、摘脾が中心であった⁷⁰⁾が、1970 年代より抗血小板剤の応用が加わり^{71)~73)}、寛解率はやや上昇したが、未だ尚、60% 前後に留まり、効果も一定せず、故にこれら手法の任意の組合せによる併用療法が施行されていた。一方 P.E.は 1980 年代になり Bukowski ら⁷⁴⁾、Myers ら⁷⁵⁾の報告にみる如く 82%、81.5% の症例に有効であったとされ、欧米ではほぼ確立された治療法といえる。置換液は FFP で、アルブミン等他の置換液は無効であり、多くは 1 回 2~3 l を使用、1 回目施行直後より劇的に神経症状の改善をみることが多いとされている。施行回数は Bukowski らによると平均 5 回とされ、6 週までに改善するとされているが、例外的に改善まで 104 週を要した例や、全量 1,400 単位を要した例⁷⁴⁾などもある。本邦報告例では平均回数 10 回と多く、1~3 回 P.E.施行後に神経症状消失又は改善傾向がみられている。神経症状の完全消失までには P.E.施行平均 4.2 回、6.6 日を要している。血液学的改善はそれより遅れ、再度悪化するもの、即ち一過性の改善しか得られぬ事もある。自験例も第 10 回目 P.E.施行後意識清明であったが、血液学的改善は一過性であり、13 回目 P.E.施行後初めて持続的改善に到達した。各症例毎に神経症状だけでなく血小板数、LDH 等の指標も含めた改善まで施行し続けるべきである。尚、血小板減少時の血小板輸注は Harkness ら⁷⁶⁾は禁忌としているが、自験例では再々ならず血小板数 10,000/mm³以下での P.E.施行を迫られ、やむなく血小板輸注後 P.E.を施行した。

P.E.の合併症、副作用に関しては、低血圧、うっ血性心不全、クエン酸中毒など種々あげられている⁷⁾。疾病の重症度、患者の精神的肉体的条件により、リスクは変化するが、体外循環を行なう以上、慎重な適応決定と注意深い実施が必要である。本症での施行中あるいはその直後の重篤な合併症の報告はみあたらないが、劇症肝炎など、もともとリスクの非常に悪い患者に施行する場合は死亡例の報告もあり、本症に対しP.E.施行の際にも十分な注意が必要である。本症では置換液にFFPを使用するため、アナフィラキシー様反応、血清病様反応、更にadult T-cell leukemia virusを含む各種ウイルスの移入など大量輸血副反応と同様の問題が指摘されている。自験例もおそらくFFPによると思われる肝障害を来したが幸い軽度で大過なく経過した。P.E.に随伴し得る上述のようなリスクと他方効用を併せ考慮した場合、P.E.をTTPに対する第一選択とするには尚実積に乏しいが、抗血小板剤、CS等の応用が無効と判断された場合、速やかにP.E.を実施しても必ずしも不穏当とは言い得ない。或いはむしろこの時点で積極的に考慮すべきであろう。

尚、寛解後の維持療法にはCSや抗血小板剤が多く使われており、自験例もDPM、TPにて維持療法とした。Myersら⁷⁵⁾は前述した部分寛解の症例はもちろん、完全寛解状態でもsubclinicalにTTPの病態が存続すると考えて、6カ月～1年は少なくとも維持療法を続けるべきとしている。

(ii) P.E.の効果発現機序について

この時点に関しては、有害物質の“除去”と他方欠如物質の“補給”の両面が想定され、病因追求とも関連して興味あるところである。有害物質としてはPAF³⁾⁴⁾の存在がいわれ、また前述したようにCICの存在もいくつかの例³⁰⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾で証明されている。後者としては血管壁からのプロスタサイクリン様物質の放出の欠如⁷⁶⁾、PAF inhibitorの欠如³⁾がいわれ、事実血漿輸注のみで軽快した症例³⁾⁴⁸⁾⁷⁹⁾も報告されている。さらにFFP以外の置換液が無効であることを考えれば、有害物質の除去のみではP.E.の作用機序は説明し難く、欠如物質の補給が大きな意義を有すると考えられる。

自験例でも循環血流中にPAF様物質の存在が想定されることは既に述べた。また最近 von Willebrand 因子の large multimers が TTP の発症、再発に関与するとの報告⁴⁾⁸⁰⁾もみられ、ここでは一次的に血管内皮細胞の障害が想定されている。

しかしながら、これら因子はTTPのほとんど大部分を占める“急性型”症例では、循環血流中にもっぱら一過性に出現すると考えられる。すなわち、“急性期”をP.E.で対処し、寛解に到達すれば、血流中にはもはや上述のような因子は証明されないとされ、ゆえにこれらの病的過程をもたらした本来の病因はこの間に自然に“霧散”すると考えられる。

他方、少数例ではあるが、P.E.にても寛解に到達し得ない症例が知られ、これらに対しては摘脾⁵²⁾、intact immunoglobulin 大量療法が有効であったとの報告も見られる。

総じて、P.E.が他の薬物や手法に優る有用性は、ほとんど疑いもないが、本邦では尚症例が少なく実積に乏しいと言えよう。上述の様にP.E.に反応せず、摘脾その他に反応する少数例の存在など、TTPに対する治療法とその選択枝の若干の多様性は、TTPが均質な一疾患群というよりも、先に触れた如く、不均質な疾患群より成るやや粗な概念にとどまる以上、むしろ当然の帰結と言えよう。

結 語

P.E.により救命の効果を、その後完全寛解を維持しているTTPの1例を報告し、次いで本邦報告TTP例の臨床病理学的検討をあわせ行ない、TTPの疾患概念並びに治療法を考察し、特にP.E.の有用性を強調した。

本論文の要旨の一部は、第18回国際輸血学会—ミュンヘン、1984年一、第26回日本臨床血液学会—名古屋、1984年一で報告した。

文 献

- 1) Moschowitz, E.: An acute febrile pleichromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries: An undescribed case. Arch. Inter. Med., 36: 89—93, 1925.
- 2) 猪瀬 正: 脳症状を呈した紫斑病の1特異例。脳と神経, 2: 120—124, 1949.
- 3) Lian, E.C.-Y., et al.: Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients

- with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma. *Blood*, 53: 333—338, 1979.
- 4) Kelton, J.G., et al.: Detection of a platelet-agglutinating factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. Inter. Med.*, 101: 589—593, 1984.
 - 5) 古池保雄, 他: Aspirin および Dipyridamole により寛解した血栓性血小板減少性紫斑病 (T.T.P.) の一治験例. *名医学*, 97: 36—43, 1974.
 - 6) 石丸博明, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病と小入症を伴った SLE の一症例. *内科宝函*, 22: 25—34, 1974.
 - 7) 石津久左衛門, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日内会誌*, 64: 719—720, 1975.
 - 8) 高原 耕, 他: Thrombotic thrombocytopenic purpura の 1 剖検例. *日内会誌*, 64: 289—290, 1975.
 - 9) 野田一雄, 他: 脳橋その他脳内各部に小軟化巣を認めた thrombotic thrombocytopenic purpura の 1 剖検例. *日内会誌*, 64: 183, 1975.
 - 10) 梅田文夫, 他: Thrombotic thrombocytopenic purpura の 1 例. *九州血液研究同好会誌*, 24: 69, 1976.
 - 11) 山本修一, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の一部検例. *新潟医学会雑誌*, 90: 605, 1976.
 - 12) 藤森一平, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を初発症状とした SLE の一例. 厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス・シェグレン病調査研究班, 昭和50年度研究業績, 165—168, 1976.
 - 13) 近藤 武, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の一部検例. *診療と新薬*, 18: 311—316, 1977.
 - 14) 上田峻弘, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 剖検例. *臨床血液*, 18: 73—80, 1977.
 - 15) 樋口晶文, 他: Dipyridamole, Aspirin で寛解をきたした血栓性血小板減少性紫斑病の 1 治験例. *診断と治療*, 65: 1947—1954, 1977.
 - 16) 貞元春美, 他: 急性肝炎を併発して治癒した血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床と研究*, 54: 516—520, 1977.
 - 17) 吉田治義, 他: Thrombotic Thrombocytopenic purpura (TTP) と SLE の合併した 1 剖検例. *日血会誌*, 40: 371—372, 1977.
 - 18) 青才文江, 他: 小児における Hemolytic uremic syndrome と thrombotic thrombocytopenic purpura の検討. *小児科臨床*, 31: 227—235, 1978.
 - 19) 長坂一三, 他: 抗核抗体の出現を認め, プレドニゾロン, アスピリン併用療法にて寛解を得た TTP と思われる 1 例. *日内会誌*, 67: 1238, 1978.
 - 20) 中沢深雪, 他: 多彩な精神神経症状を呈した thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の 1 剖検例. *日内会誌*, 67: 110, 1978.
 - 21) 森岡正信, 他: 血小板機能抑制剤にて寛解した血栓性血小板減少性紫斑病の 2 例. *臨床血液*, 19: 704, 1978.
 - 22) 瀬谷 司, 他: アスピリン, ジピリダモールが著効を奏した TTP の一症例. *臨床と研究*, 56: 920—924, 1979.
 - 23) 須田啓一, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病様症状を伴った全身性エリテマトーデスの 1 例. *内科*, 44: 500—504, 1979.
 - 24) 大内栄悦, 他: Systemic lupus erythematosus (SLE) に thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) を合併したと考えられる 2 症例. *臨床血液*, 20: 918—927, 1979.
 - 25) 小西慎吾, 他: プレドニン, azathiopurine により長期寛解が得られた. 血栓性血小板減少性紫斑病と思われる 1 例. *日内会誌*, 68: 807, 1979.
 - 26) 降旗謙一, 他: 歯肉生検で血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) が診断されたステロイド, アスピリン, ダイピリダモールが奏効した SLE の 1 例. *日内会誌*, 68: 1373—1374, 1979.
 - 27) 島田秀夫, 他: 中枢神経症状を伴わず, 骨髓生検組織像から診断しえた TTP の 1 症例. *臨床血液*, 20(補冊 I): 272, 1979.
 - 28) 田中 広, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 3 症例. *臨床血液*, 20(補冊 I): 272, 1979.
 - 29) 中山 仁, 他: 女性ホルモン剤過剰投与によると考えられる TTP 様血液異常の 1 症例. *臨床血液*, 20: 1000—1001, 1979.
 - 30) 深沢啓治, 他: Circulating immune complex (CIC) が高値を示し, 抗血小板療法が奏効した thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の 1 小児例. *臨床血液*, 21: 1566—1574, 1980.
 - 31) 多田豊曠, 他: 抗血小板抗体陽性で SLE に合併した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の一部検例. *臨床血液*, 21: 1773—1780, 1980.
 - 32) 末永諭介, 他: 血漿交換が著効を示した血栓性血小板減少性紫斑病. *Immunohaematology*, 2: 367—372, 1980.
 - 33) 石毛憲治, 他: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の 2 症例. *日内会誌*, 69: 406, 1980.
 - 34) 小沢英輔, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日内会誌*, 69: 406, 1980.
 - 35) 小林研介, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の 1 症例. *日内会誌*, 69: 406—407, 1980.
 - 36) 樋口英嗣, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日内会誌*, 69: 1030, 1980.
 - 37) 伊藤孝一郎, 他: 急性脳炎様の臨床経過をとり, 第 9 病日に死亡した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 剖検例. *九州神経精神医学*, 27: 55—59, 1981.
 - 38) Hirose, Y., et al.: Intimal thickening of renal arterioles in a case of thrombotic throm-

- bocytopenic purpura: Clinical course and autopsy findings. *Acta Haematol. Jpn.*, 44: 173—182, 1981.
- 39) 小金丸茂喜, 他: ステロイドホルモンと抗血小板剤により寛解に導入できた血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: TTP) の1症例. 広島医学, 34: 166—173, 1981.
- 40) 九島巳樹, 他: Systemic lupus erythematosus (SLE) に thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) を合併した1症例. 昭和医学会雑誌, 41: 213—217, 1981.
- 41) 永田頌史, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の一寛解例—ワーファリンと抗血小板剤使用について. 臨床血液, 22: 678—684, 1981.
- 42) 中村克己, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 臨床血液, 22(補冊): 241, 1981.
- 43) 福田喜裕, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 臨床血液, 22(補冊): 241, 1981.
- 44) 嵐 方之, 他: 強直性脊椎炎に合併した慢性 TTP の一部検例. 臨床血液, 第23回総会抄録集, 421, 1981.
- 45) 石田陽治, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の一部検例. 臨床血液, 第23回総会抄録集, 423, 1981.
- 46) 日野理彦, 他: 輸血と副腎皮質ステロイド大量投与により寛解を得た血栓性血小板減少性紫斑病の2症例. 臨床血液, 第23回総会抄録集, 423, 1981.
- 47) 千場 純, 他: 臨床的に Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) と診断し, Dipyridamole, Urokinase および, Aspirin によって救命しえた一例. 臨床血液, 23: 671—677, 1982.
- 48) 徳山研一, 他: 血漿輸注に反応した thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の1小児例. 日本小児科学会雑誌, 86: 1085—1091, 1982.
- 49) 相沢 信, 他: 血漿交換療法が著効した血栓性血小板減少性紫斑病の2症例. 臨床血液, 23: 1618—1623, 1982.
- 50) 池田 洋, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の1剖検例. 愛知医大医学会雑誌, 10: 321—328, 1982.
- 51) 坂巻 寿, 他: 臨床症状が軽微で抗血小板療法が著効を示した TTP の1例. 臨床血液, 23: 1154, 1982.
- 52) 永田紘一郎, 他: 摘脾が効を奏した興味ある TTP の一症例. 臨床血液, 第24回総会抄録集, 351, 1982.
- 53) 小林紀子, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病の一部検例. 最新医学, 38: 760—766, 1983.
- 54) 津本清次, 他: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) の1例. 現代医療, 15: 871—876, 1983.
- 55) 山口悦郎, 他: 副腎皮質ホルモン, ヘパリン, 抗血小板剤が奏効した血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 診断と治療, 71: 1107—1110, 1983.
- 56) 嵐 方之, 他: 小血管に IgM の沈着が認められた血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 臨床血液, 24: 868—873, 1983.
- 57) 富山順治, 他: SLE に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を伴った一部検例. 臨床血液, 24: 51, 1983.
- 58) 山田 隆, 他: 最近経験した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の2症例. 臨床血液, 24: 703, 1983.
- 59) 坂谷則彦, 他: 抗血小板剤および副腎皮質ステロイドにて寛解しその後1年間寛解を維持している TTP の一例. 臨床血液, 第25回総会抄録集, 360, 1983.
- 60) 牧野正彦, 他: 血漿交換により, 神経症状が著明に改善した, 血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 臨床血液, 第25回総会抄録集, 360, 1983.
- 61) 阿部 敬, 他: 腎, 脾の細動脈壁に IgM および fibrinogen 沈着が認められた血栓性血小板減少性紫斑病の1剖検例. 臨床血液, 第25回総会抄録集, 361, 1983.
- 62) 山田兼雄: Thrombotic Thrombopenic purpura (TTP) と Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) —その異同について. 日本臨床, 33: 3402—3410, 1975.
- 63) Amorosi, E.L. & Ultmann, J.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*, 45: 139—159, 1966.
- 64) Bukowski, R.M., et al.: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 50: 413—417, 1977.
- 65) 深沢啓治, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病. *Immunohaematology*, 2: 311—317, 1980.
- 66) Mant, M.J., et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case with possible immune etiology. *Blood*, 40: 416—421, 1972.
- 67) May, H.V., et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126: 452—458, 1976.
- 68) Ridolfi, R.L., et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine*, 60: 413, 1981.
- 69) Umlas, J., et al.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura (TTP). A disease or a syndrome? *Amer. J. Med.*, 49: 723—728, 1981.
- 70) Goldenfarb, P.B., et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: A ten-year survey. *JAMA*, 226: 644—647, 1973.
- 71) Jacob, A., et al.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with antiplatelet drugs. *Blood*, 42: 27—32, 1973.
- 72) Eckel, R.H., et al.: Platelet-inhibiting drugs in thrombotic thrombocytopenic purpura.

- Arch. Intern. Med., 137 : 735—737, 1977.
- 73) Cuttner, J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura : A ten-year experience. *Blood*, 56 : 302—306, 1980.
- 74) Bukowski, R.M., et al.: Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura : An overview, *Sem, Hemostasis*, 7 : 1—8, 1981.
- 75) Myers, T.J., et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura : Combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents. *Ann. Intern. Med.*, 92 : 149—155, 1980.
- 76) Harkness, D.R., et al.: Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA*, 246 : 1931—1933, 1981.
- 77) 湯浅晋治 : プラズマフェレーシスに伴う合併症, 副作用とその頻度. *日本臨床*, 42 : 1920—1929, 1983.
- 78) Machin, S.J., et al.: A plasma factor inhibiting prostacycline-like activity in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat.*, 67 : 8—12, 1982.
- 79) Byrnes, J.J., et al.: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N. Engl. J. Med.*, 297 : 1386—1389, 1977.
- 80) Moake, J.L., et al.: Unusually large plasma factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, 307 : 1432—1435, 1982.
-