症例報告

血漿交換療法 (PE) を行い出産に成功した 血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例

滝下 佳寛 高橋 弘子* 樋口 和彦* 浜田 信一*
高野 尚之
徳島県立中央病院内科 同産婦人科*

key words : thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, pregnancy

〈要旨〉

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 特に妊娠に伴った TTP の予後は非常に悪いことが知られている。しかし近年、血液浄化法なかでも plasma exchange (PE) により TTP の予後は著しく改善されている。しかし、まだ TTP 患者での出産成功例はごくわずかである。今回、我々は PE を行うことにより無事出産し得た 1 例を経験したので報告した。

症例は 31 歳、1986 年、25 歳の時初回妊娠 22 週で胎児死亡を機に TTP を発症。人工流産、PE および摘脾にて軽快していた。その後しばしば血小板減少をきたすことがあったが新鮮凍結血漿 (FFP) の輸注で改善し、さらにその後は血小板数は安定し、しばらく来院していなかった。1991 年、30 歳、来院時に妊娠 6 週で本人の強い希望もあり妊娠を継続。1992 年、妊娠 35 週で血小板減少をきたし緊急入院となる。入院時、血小板数 3.2 万、Hb 10.4 g/dl、LDH 2,330 IU/l、FFP および新鮮血輸血にも拘わらず血小板数の増加がなく、Hb 8.6 g/dl と貧血も増強のため、血小板輸血とともに PE を施行した後、帝王切開を行った。PE は FFP 40 単位 (約 3,200 ml) を用い、抗凝固剤にメシル酸ナファモスタットを使用、血液透析も併用、さらに翌日および翌々日と合計 3 回行った。その結果、血小板数は速やかに増加し、また新生児も健康で、母子ともに順調に経過している。

今回の症例の経験からも PE を用いることにより、TTP 患者においても無事出産し得ることが示された。

Successful delivery in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura after plasma exchange

Yoshihiro Takishita, Hiroko Takahashi*, Kazuhiko Higuchi*, Shinichi Hamada*, Hisayuki Kohno

Department of Internal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology*, Tokushima Prefectural Central Hospital

It is known that survival in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), especially TTP associated with pregnancy, is low. Recently, plasma exchange has markedly improved this prognosis. There have, however, been few reports of patients with TTP who delivered an infant. In this paper, we report a patient with TTP who was treated with plasma exchange followed by successful delivery of an infant.

The patient, a 31-year-old house wife, had an attack of TTP in 1986, when she was 25 years old and her first embryo died at 22 weeks. Her illness was improved by artificial abortion, plasma exchange and splenectomy. Subsequently, she was often noted to have thrombocytopenia, necessitating transfusion of fresh frozen plasma (FFP). She became pregnant again in 1992, when she was 30 years old. She visited our hospital, when her embryo was at 6 weeks. She then entered our hospital because of thrombocytopenia, in 1992, when her embryo was at 35 weeks. Platelets were $3.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 10.4 g/dl, LDH 2,330 IU/l. Thrombocytopenia was not improved by transfusion of FFP or fresh blood. As anemia also progressed, platelet transfusion and plasma exchange were performed, and her infant was subsequently delivered by cesarean section. Forty units of FFP (3,200 ml) and an

anticoagulant, nafamostat mesilate, were used in plasma exchange along with hemodialysis. Plasma exchange was performed for 3 days. As a result, thrombocytopenia improved. The patient and her infant are presently in good health.

緒言

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の予後は不良なことが多く、特に妊娠に合併した TTP の予後は著しく悪いことが知られている。しかし近年、プラスマフェレーシス (PP), なかでも plasma exchange (PE), あるいは新鮮凍結血漿 (FFP) の輸注により TTP の予後は著しく改善している¹⁻³⁾。ただし、これらの治療法にても母児ともに無事出産したとの報告はまだわずかである^{4,5)}。

今回、我々は PE を施行し出産に成功した 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

症例

患者：31 歳，

主訴：足背部浮腫および手のしびれ感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：叔母に悪性貧血。

現病歴：1986 年，25 歳の時，初回妊娠 22 週で胎児死亡を機に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を発症，人工流産の後，PE，および摘脾により軽快した。このことはすでに報告している⁶⁾。

その後，しばしば血小板数が数万に減少するも新鮮凍結血漿 2 単位程度で改善，また自然に改善することもあった。発症の 1 年 3 か月後からは血小板数は正常化していた。また，GOT および GPT の上昇もみられ，血清学的には非 A 非 B であったが，ほぼ 3 年目からは正常化していた。

1991 年 11 月，30 歳，来院時に妊娠 6 週と判明，本人の強い希望もあり妊娠を継続。1992 年 5 月，31 歳，妊娠 35 週で足背部の浮腫および手のしびれ感を訴え救急外来を受診。尿蛋白 (2+)，潜血 (2+)，末梢血 WBC 12,200，Hb 10.4 g/dl，Plt 3.2×10^4 ，LDH 2,330 IU/l 等より TTP の再燃と診断，緊急入院となった。

入院後経過：入院時，意識清明，体温 36.8°C，血圧 112/90 mmHg，足背部に浮腫を認める。入院当日 FFP 2 単位，さらに翌日 FFP 2 単位と新鮮血 2 単位輸血するも血小板数は増加せず，Hb 8.6 g/dl と貧血はさらに増強。そこで，3 日目より PE を開始した。PE 開始までに行った検査結果を表に示す。

PE は膜分離法で FFP 40 単位，約 3,200 ml を置換液とし，血液透析を併用，抗凝固剤にはメシル酸ナファモスタットを用いた。

初回 PE の後，帝王切開にて体重 2,432 g，Apgar score

表 Laboratory data before plasma exchange

Urinalysis	IgG	840 mg/dl
Prot. (2+)	IgA	182 mg/dl
Sugar (-)	IgM	184 mg/dl
Occult blood (2+)	C3	70 mg/dl
Peripheral blood	C4	17 mg/dl
WBC 19,300	CH50	33.0 U/ml
RBC 285×10^4	CIC (Clq)	1.5 μ g/ml
Hb 8.6 g/dl	HBsAg	(-)
Plt 3.8×10^4	HBsAb	(-)
fragmented RBC (2+)	HCVAb (PHA)	(+)
Blood chemistry	ANA	(-)
TP 5.4 g/dl	PA IgG	38.7
T-Bil 1.2 g/dl		ng/10 ⁷ cells
GOT 23 IU/l	Coagulation study	
GPT 13 IU/l	Bleed. time	9'00"
LDH 1,611 IU/l	Coagul. time	8'30"
BUN 16.6 mg/dl	PT	143%
Cr 0.7 mg/dl	APTT	29'00"
Serological exam.	FDP	18.8 μ g/dl
CRP (-)	Fg	364 mg/dl

9 点の女児を出産した。なお，入院 3 日目には合計で濃厚血小板血漿 10 単位，FFP 3 単位および濃厚赤血球 3 単位を輸血，4 日目にも FFP 2 単位追加した。PE は 3 日間連続で行い，血小板数は一時 92.9 万まで増加し，その後 30 万程度で安定した (図)。出産より 1 年 3 か月後の現在，患者の血小板数は 25~32 万程度で安定している。なお，GPT は一時 88 IU/ml まで上昇，現在は正常化している。インターフェロン療法を検討中である。児の成長は順調で血小板数も正常である。

考察

TTP の発症機序に関しては未だ不明な点も多いが，最近では prostacyclin (PGI₂)，platelet aggregating factor 等とともに，特に large von Willebrand factor multimer の関与が注目されている⁷⁾。TTP の治療では，近年，Bukowski ら⁸⁾による PP なかでも PE が有効との報告以来，PE あるいは新鮮血漿輸注が治療の中心となりつつある。はじめ，Bukowski らは何らかの有害物質の除去によると考えていたようであるが，最近では，PE による何らかの血漿成分の補充が有効であろうとされている⁹⁾。

Lichtin ら¹⁾によれば TTP 患者で強力に PE を行うこ

図 Clinical course

とにより、死亡率が41%から17%に減少している。また、カナダでの randomized trial²⁾、およびフランスでの controlled study³⁾ においては PE のほうが血漿輸注よりさらに優れていることが証明されている。

妊娠は TTP 発症の大きな誘因であるとともに、妊娠に伴う TTP の予後は極めて悪いことが知られている。しかし、近年の血漿輸注あるいは PE によりその予後がめざましく改善している。

Caggiano ら⁴⁾ の 1950~1982 年での集計では 56 例、うち妊娠中の発症 49 例、産後または流産後 7 例で、母子ともに生存し得たのは 6 例にすぎない。さらに、Weiner ら⁵⁾ による 1966~1985 年の集計では、分娩前に発症した 40 例のうち母子ともに生存したのは 25% (10/40) である。ただし、分娩後の発症も含めた 45 例を血漿療法 (simple perfusion, PE, PP) の有無で比較すると、血漿療法を行わなかった場合の母親の死亡率は 68% (19/28) であるが、血漿療法を行った場合の死亡率は 0% (0/17) となっている。

本邦においても小山ら¹⁰⁾が血漿輸注と PE を行い出産に成功した 1 例を報告している。その後、さらに彼らは血漿中の高分子分画の輸注が TTP を伴った妊娠で血小板減少の防止に有用であった 1 例を報告している¹¹⁾。

なお、TTP の母親から生まれる新生児に TTP がみられたとの報告はなく、母体の血漿中に何らかの原因があったとしても胎盤を通過しないと考えられている⁵⁾。

今回の症例においても、初回妊娠時の発症では二重濾過血漿交換療法は無効であり、PE および摘脾により寛解が得られ、その後の血小板減少時には FFP の輸注が有効であった。2 回目の妊娠時の TTP 発症には FFP の輸注では効果なく PE が有効であった。このことは PE の有用性を裏付けるものであり、また TTP 患者におい

ても PE を用いることにより無事出産し得ることが示された。

本論文の要旨は第 38 回日本透析療法学会総会 (1993 年、幕張) において発表した。

文献

- 1) Lichtin AE, Schreiber AD, Hurwitz S, Willoughby TL, Silberstein LE : Efficacy of intensive plasma-pheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med 147 : 2122-2126, 1987
- 2) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, Adams G, Benny B, Card R, Clark WF, Ford P, Gordon P, Katz M, Klassen J, and the Canadian apheresis study group : Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 325 : 393-397, 1991
- 3) Henon P : Thrombotic thrombocytopenic purpura : clinical results of a french controlled trial. Transfus Sci 13 : 63-72, 1992
- 4) Caggiano V, Fernand LP, Schneider JM, Haes-siein HC, Watson-Williams FJ : Thrombotic thrombocytopenic purpura : report of fourteen cases-occurrence during pregnancy and response to plasma exchange. J Clin Apheresis 1 : 71-85, 1983
- 5) Weiner CP : Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. Semin Hematol 24 : 119-129, 1987

- 6) 松浦章人, 滝下佳寛, 橋本吉弘, 香川和夫, 手束卯一郎：二重濾過血漿交換療法 (DFPP) が無効で血漿交換療法 (PE) と摘脾が奏効した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 内科 62 : 975-978, 1988
- 7) 帯刀 亘, 日本 TTP 研究班 : von Willebrand 因子構造. 日本臨牀 51 : 146-150, 1993
- 8) Bukowski RM, King JW, Hewlet JS : Plasma-pheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 50 : 413-417, 1977
- 9) Ruggerenti P, Galbusera M, Cornejo RP, Bellavita P, Remuzzi G : Thrombotic thrombocytopenic purpura : Evidence that infusion rather than removal of plasma induces remission of the disease. Am J Kidney Dis 21 : 314-318, 1993
- 10) 小山哲司, 樋口光宏, 中島督夫, 垣下榮三, 永井清保, 池田義和, 平 省三, 磯島晋三 : 妊娠に合併した血栓性血小板減少性紫斑病 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) の 1 症例. 臨床血液 26 : 549-554, 1985
- 11) Koyama T, Suehiro A, Kakishita E, Taira S, Isojima S, Norioka M, Ito K : Efficacy of the high molecular weight fraction of plasma for the maintenance of pregnancy associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 35 : 179-183, 1990