症例報告

血漿交換後の再燃に血漿輸注が有効であった 全身性エリテマトーデス (SLE) に合併した 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例

大島 直紀 村上 円人* 江口 豊寿 林 晃一**
猿田 享男**

清水市立病院内科 日野市立総合病院内科* 慶應義塾大学病院内科**

key words : 血栓性血小板減少性紫斑病, 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体, 血漿輸注, 血漿交換

〈要旨〉

34 歳女性, 21 歳で全身性エリテマトーデス (SLE) を発症し, 胸膜炎, ループス腎炎を発症するが, prednisolone 療法や免疫抑制剤で軽快していた。1995 年 5 月頃から四肢に紫斑が出現し, 血小板減少 ($5,000/\mu l$), 貧血 (ヘモグロビン 7.6 g/dl), LDH 高値 ($1,035 \text{ IU/l}$) を指摘され入院。入院後, 脳梗塞を発症し, 末梢血塗抹標本で微小血管障害性溶血性貧血を認め, 血小板減少と併せて血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と診断した。また, 抗カルジオリピン抗体は陽性であったが, 抗リン脂質抗体症候群の既往はなかった。3 回の血漿交換により, 血液像は一時的に改善したが, 血漿交換中止後 5 日目には血小板は再び減少。血漿輸注を 400 ml から開始したところ, 血小板は増加。血液像を見ながら 20 日間で血漿輸注を漸減中止した。中止後血小板数は減少せず, 退院後 4 か月を経過したが TTP の再燃を認めていない。抗カルジオリピン抗体は TTP 寛解後も陽性であり TTP への関与は不明であった。本例は, 血漿交換の再燃に血漿輸注を行い寛解に導入できた TTP の 1 例であり, 血漿交換が有効であれば, 再燃時には血漿輸注のみで寛解導入しうる可能性を示唆した。

Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with antiphospholipid antibodies by plasma infusion in a patient with systemic lupus erythematosus

Naoki Ohshima, Marohito Murakami*, Toyohisa Eguchi, Koichi Hayashi**, Takao Saruta**

Department of Internal Medicine, Simizu Municipal Hospital; Department of Internal Medicine, Hino Municipal Hospital*; Department of Internal Medicine, Keio University**

A 34-year-old woman was admitted to our hospital because of worsening petechial bleeding affecting all extremities. The patient had been well until 14 years earlier, when she developed systemic lupus erythematosus. She continuously used oral prednisolone, which had been decreased to 7.5 mg 10 days prior to the present admission. On laboratory examination, hematological and blood-chemistry studies showed thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and elevations of LDH and GOT. An anticardiolipin antibody test was positive without a past history of antiphospholipid antibodies syndrome. On the 5th hospital day, a visual field deficit appeared and magnetic resonance imaging of the brain revealed cerebral infarction of the left posterior lobe. These findings indicated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Plasma exchange was performed 3 times, resulting in an increase in platelets and a decrease in LDH. However, thrombocytopenia recurred 5 days

after ceasing plasma exchange. Fresh plasma was administered intravenously, resulting in remission of TTP after 20 days of treatment. She remains well, as of 4 months after discharge. The involvement of antiphospholipid antibodies was unclear, since this test remained positive after recovery from TTP. However, it is rare for plasma infusion to be as effective in the treatment of TTP as was observed in this case.

緒言

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、発熱、血小板減少、微小血管障害性溶血性貧血、腎障害および神経症状を特徴とした症候群である。TTP は、全身性エリテマトーデス (SLE) にしばしば合併するが、他にも抗リン脂質抗体症候群 (APS)、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチなど種々の疾患に合併しうる¹⁾。一方、SLE には高頻度に APS を合併することが最近注目されている²⁾。SLE に合併する APS と TTP は、その病態の共通性が示唆されているが、詳細は不明である。今回我々は、抗リン脂質抗体陽性の TTP で、血漿交換後に行った血漿輸注が極めて有効であった SLE の 1 例を経験した。TTP における抗リン脂質抗体と、血漿輸注の有効性について若干の考察を加え報告する。

症例

患者：34 歳、女性。

主訴：四肢の紫斑。

現病歴：1978 年 6 月 SLE と診断され、他院で治療を受けていた。1982 年 12 月当院皮膚科受診。1988 年 8 月 prednisolone (PSL) (プレドニン®) を 12 錠 (60 mg/日) より開始された。1991 年 4 月 PSL を 10 mg/日に減量したところ、ネフローゼ症候群を発症、methylprednisolone (ソルメドロール®) パルス療法を 4 回施行され軽快退院、退院時 PSL を 17.5 mg/日とした。1993 年 7 月、PSL 10 mg/日に漸減中に胸膜炎を発症し入院。入院中ネフローゼ症候群が増悪したため methylprednisolone パルス療法を 3 回施行したが、無効であったため、cyclophosphamide (エンドキサン®) のパルス療法を開始した。以後、軽快したため PSL を 25 mg/日として退院した。1994 年 6 月に cyclophosphamide パルス療法の 6 回目終了し、ネフローゼ症候群は寛解、PSL を 10 mg/日で経過観察とした。1995 年 5 月 PSL を 7.5 mg/

表 1 Hematological data on admission

(末梢血)		(骨髓像)	
赤血球	274 万/ μ l	NCC	20 万/mm ³
血色素	7.6 g/dl	MgK	72/mm ³
白血球	6,400/ μ l	Blast.	0.4%
好中球	75%	Promyelo.	5.2%
リンパ球	20%	Myelo.	6.2%
血小板	0.5 万/ μ l	St.	2.4%
網赤血球	57%	Seg.	7.6%
破碎赤血球	(+)	Lymph.	2.0%
(凝固)		Mono.	0.6%
PT	13.1 sec	Eosino.	1.0%
	70.9%	Erythrobl.	70.4%
APTT	24.8 sec	M/E	0.38%
TT	110%		
FIB	182 μ g/ml		
FDP	(-)		
Dダイマー	(-)		
ATIII	75%		
TAT	7.5 ng/ml		

日に減量したところ、5 月 10 日頃より四肢に紫斑が出現。同月 17 日の末梢血検査で血小板減少 (5,000/ μ l)、貧血 (Hb 7.6 g/dl)、LDH 高値 (1,035 IU/l) を認め入院となった。

入院時現症：口腔内点状出血斑数個、両膝付近に鶏卵大紫斑、上下腿に出血斑散在を認めた。肝脾腫は認めなかった。

検査所見：末梢血で赤血球 274 万/ μ l、ヘモグロビン 7.6 g/dl と貧血があり血小板は 0.5 万/ μ l、また末梢血塗抹標本上、破碎赤血球を認めた。凝固系には特に異常を認めず DIC (disseminated intravascular coagulation) を示唆する所見はなかった (表 1)。

生化学検査 (表 2) では LDH 1,035 IU/l と増加、間接型優位のビリルビン値の増加、ハプトグロビンの著明な低下を認めた。Coombs 試験は直接、間接ともに陰性であった。C3、C4 は低値で抗核抗体は陽性、抗 ss-DNA 抗体は陽性、抗 ds-DNA 抗体は陰性であった。また、IgG 抗カルジオリピン抗体は陽性であったが抗カルジオリピン

表 2 Laboratory findings on admission

(生化学)		(免疫学的検査)
TP	6.8 g/dl	抗核抗体 160 倍 (homo)
Alb	3.5 g/dl	抗 ss-DNA 抗体 16 U/ml
TB	2.2 mg/dl	抗 ds-DNA 抗体 陰性
DB	1.0 mg/dl	抗血小板抗体 陰性
GOT	28 IU/l	IgG 抗 CL 抗体
GPT	15 IU/l	2.3 U/ml (1.0>)
LDH	1,035 IU/l	抗 CL・ β_2 GPI 抗体 陰性
ALP	127 IU/l	TPHA 陰性
BUN	24 mg/dl	Coombs 試験 直接 陰性
Cr	0.7 mg/dl	間接 陰性
UA	7.3 mg/dl	
Hp	<10 mg/dl	
CRP	<0.3 mg/dl	
IgG	1,855 mg/dl	
IgA	234 mg/dl	
IgM	158 mg/dl	
C3	44 mg/dl	
C4	13 mg/dl

図 1 The magnetic resonance imaging of the brain showing cerebral infarction of the left posterior lobe (arrow).

β_2 -グリコプロテイン I 複合体抗体 (抗 CL・ β_2 GPI 抗体) は陰性であった。

入院後経過：第 5 病日、右眼、耳側上方 1/4 の視野欠損を認めたため、頭部 MRI を施行したところ左側後頭葉に脳梗塞を認めた (図 1)。以上より、微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少と併せて、TTP と診断した。

PSL 減量中に本例が発症したこと、脳梗塞急性期に抗凝固剤を用いると出血性梗塞の危険性があること、脳梗塞に SLE の血管炎が関与している可能性もあることから、最初に methylprednisolone パルス療法 (1 日 1,000 mg, 3 日間) を第 9 病日より開始した。しかし、臨床症状や検査所見の改善が認められなかったため、nafamostat mesilate (フサン®) を用い 1 回 3,200 ml の血漿交換を第 14 病日より 3 回施行した。その後、血漿交換中止後 2 日目に血小板は 13 万/ μ l に増加、LDH は 446 IU/l に減少した。しかし、血漿交換中止後 5 日目に再び減少し、紫斑も出現し TTP は再燃した。血漿交換は連日継続することは困難なため、第 24 病日から血漿輸注を開始した。輸注開始 4 日後頃より血液所見は改善したが、血漿交換の効果が一時的であったため血漿輸注は中止せず、血液像をみながら漸減した。第 24 病日より、

新鮮凍結血漿 400 ml を 6 日間、240 ml を 6 日間、160 ml を 5 日間、80 ml を 3 日間使用とした。第 43 病日で輸注を中止したが、その後も血小板は増加し続け、中止後 24 日目には 20 万/ μ l まで増加した。以後、血小板数は低下することなく 7 月 21 日、血小板数 16 万/ μ l で退院、外来で経過観察とした。その後 4 か月経過した 11 月下旬の時点においても 24 万/ μ l と減少を認めていない。

考察

TTP は 1925 年 Moschcowitz¹⁾ により初めて記載された症候群であり不均質な疾患である。1960 年代までは死亡率 90% であったが、最近の血液浄化法の進歩に伴い、血漿交換の有効性が示され、その死亡率はおよそ 20% に減少した³⁾。その後血漿輸注の有効性も報告され^{4,5)}、現在は特発性 TTP に対しては、まず血漿交換または血漿輸注と抗血小板薬の併用療法を行い、血漿輸注不応例は血漿交換に移行する例が多い^{4,6,7)}。血漿交換不応例の治療法は確立されておらず、副腎皮質ホルモン、ビンクリスチン、プロスタサイクリンなどの投与、脾摘が試みられており有効例も少数報告されている⁷⁻⁹⁾。本例のような二次性 TTP に対しては、同時に原病の治療を行うことが重要である⁷⁾。

表 3 Characteristics of patients with TTP associated with antiphospholipid antibodies.

症例	抗 CL 抗体	抗 CL・ β_2 GPI 抗体	治療	結果	報告者
34 歳 女性 (SLE)	+	—	PI	完全寛解	本 例
19 歳 女性 (SLE)	+	?	cyclo-phosphamide + PE	完全寛解	Hess DC ら ¹⁵⁾
32 歳 女性 (SLE)	+	?	cyclo-phosphamide + PE	完全寛解	Hess DC ら ¹⁵⁾
47 歳 女性 (SLE)	+	?	steroid pulse	完全寛解	Itoh Y ら ¹⁶⁾
31 歳 女性	+	?	steroid pulse + PI	死 亡	Itoh Y ら ¹⁶⁾
27 歳 女性	?	+	steroid pulse + PI	著効はなし 1 か月かけ 徐々に改善	海辺ら ⁹⁾

PI: Plasma infusion PE: Plasma exchange

The Canadian Apheresis Study Group⁴⁾ は血漿輸注で治療開始した TTP 51 例中で 20 例が単独療法を行い、31 例が無効なため血漿交換に移行し、それぞれの生存率は 50% と 71% であった。それに比して血漿交換単独では 78% の生存率であり、血漿交換が輸注より優れていると結論した。本例では、TTP の再燃に対して血漿交換は有効と思われたが、医療社会的問題、出血傾向のある患者に抗凝固剤を使用することの危険性、体外循環である血漿交換が循環動態に与える影響等を考慮して血漿輸注を選択した。本例は血漿交換後に血漿輸注を行い寛解導入に成功した稀な 1 例であり、血漿交換が有効であれば、再燃時には血漿輸注のみで寛解導入しうる可能性を示唆し、医療社会面からも今後検討が必要な治療法と思われた。

TTP の血小板凝集の機序に関しては、1) 血小板凝集因子 (PAF), von Willebrand factor multimer (vWF) 等といった血漿中の TTP を発症しうる物質が過剰に存在する場合¹⁰⁾と 2) 血小板凝集抑制物質または血管内皮細胞保護物質が欠乏する場合^{11,12)}とに大別されて考えられている⁹⁾。後者では血管内皮細胞由来のプロスタサイクリンの産生障害を示唆する報告¹²⁾が多い。

本例は、SLE 発症時より抗リン脂質抗体が陽性であったが、今回の入院前に血小板減少、流産、

図 2 Clinical course of the patient with TTP

動静脈血栓症、中枢神経症状などの抗リン脂質抗体症候群を示唆する既往はなかった。また、本例では、cofactor 依存性抗カルジオリピン抗体である抗 CL・ β_2 GPI 抗体は陰性であった。

1990 年、第 4 回国際抗リン脂質抗体シンポジウムにおいて抗 CL・ β_2 GPI 抗体の存在が示唆され、従来用いられてきた「抗カルジオリピン抗体」の大部分は、カルジオリピンと、血清中の血液凝固の制御に関与する β_2 GPI の複合体に反応する抗体 (抗 CL・ β_2 GPI 抗体) であることが示された¹³⁾。抗リン脂質抗体は SLE に高頻度に認められ、凝

固，線溶の場合である血小板膜，血管内皮などと反応し，プロスタサイクリンの産生阻害，プラスミノーゲンアクチベーターの遊離抑制，プロテインCの活性抑制等をきたすことが知られ，APS にTTP が合併した症例も報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾ (表3)。本例はSLE の14年の経過中にPSLの減量時に，胸膜炎，腎炎，TTP をきたした症例であり，TTP の発症においても自己免疫的な機序で血小板膜，血管内皮の異常をきたしたことが推測された。しかし，本例の抗カルジオリピン抗体はTTP 軽快後も陽性であり，TTP における関与は不明であった。過去の報告においても抗カルジオリピン抗体と抗CL・ β_2 GPI 抗体の両者を測定した報告が少なく(表3)，どのような種類の抗リン脂質抗体がTTP とかわるかは明らかにされていない。近年 β_2 GPI 以外の cofactor の存在も提唱されており^{17,18)} 今後の研究が待たれる。

TTP の本質は，全身組織の細動脈と毛細血管に形成される多発性の血小板血栓症である。本例の抗リン脂質抗体以外のTTP の成因として，SLE による血管障害によるプロスタサイクリン産生障害¹²⁾，または血液に由来する病因すなわち，血小板凝集因子の産生¹⁰⁾やその阻止因子の欠損¹¹⁾が推測された。血漿輸注が著効したことは，血小板凝集阻止因子の欠損の関与を示唆した。本例では，6-keto-prostaglandin F1 α の測定を行っておらず，証明できなかったが，初期に行ったmethylprednisolone のパルス療法がSLE の血管炎を消退させ病態の改善に間接的に寄与していた可能性も否定できない。

治療法に関しては，表3の報告において血漿交換の有用性は確認されているが，血漿輸注による改善例の報告はない。海辺ら⁹⁾の1例は，腹腔内大量出血時に行った血漿輸注であり，血漿交換と実際は同じである。血漿輸注はTTP においては，補助的な治療法とされているが，本例のごとく有効例が存在する。SLE や抗リン脂質抗体陽性のTTP で血漿交換が有効ではあるが，その効果が一時的で再燃する場合は，血漿輸注療法は効果的である可能性があり，今後症例を重ね検討したい。

TTP にはさまざまな病態が存在し，治療法の

選択は各々の症例によって，検討する必要がある。血漿交換はTTP に対して，最も有効な治療法であるが，治療後の再燃が問題である。The Canadian Apheresis Study Group は平均5.3日後に一部が再燃し，その後平均15.4回の血漿交換を行い寛解し得たとしている⁴⁾。本例は，血漿交換が有効であれば，再燃時には血漿輸注のみで寛解導入しうる可能性を示唆し，血漿交換を繰り返す場合のさまざまな制約を考慮する場合，血漿交換の反応例に血漿輸注を行う方法は，今後検討が必要な治療法と思われた。

また，近年の分子生物学的手法により，抗リン脂質抗体とTTP のかわりも今後明らかにされて行くと思われる。血漿交換はTTP に有効であるが，さまざまな制約があり，病態に応じた治療法の確立が待たれる。

結語

1. 抗リン脂質抗体陽性のSLE に合併したTTP の1例を経験した。

2. 抗カルジオリピン抗体陽性であったが，抗CL・ β_2 GPI 抗体は陰性であり，本例のTTP の病態における意義は不明であった。

3. 血漿交換後，再燃したTTP は血漿輸注のみで軽快した。

4. 血漿輸注により補われた何らかの血液中の欠損因子が本例のTTP の発症に関与している可能性が示唆された。

文献

- 1) Moschcowitz E: An acute febrile pleo-chronic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: An undescribed disease. Arch Intern Med 36: 89-93, 1925
- 2) 鐺木淳一，本間光夫，船津雄三：特集 全身性エリテマトーデス：診断と治療の進歩—抗リン脂質抗体症候群。日本内科学会雑誌79: 64, 1990
- 3) Lichten AE, Schreiber AD, Hurwitz S, Willoughby TL, Silberstein LE: Efficacy of intensive plasmapheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med

- 147 : 2122-2126, 1987
- 4) Tock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, 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
- 5) Shepard KV, Bukowski RM : The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol* 24 : 178-193, 1987
- 6) 伊藤和彦 : TTP の最近の進歩—序論—. *日本臨牀* 51 : 114-116, 1993
- 7) 金子織善, 目良純一郎, 藤巻道孝, 浜田奈津子, 霜村昌彦, 鈴木康之, 織田邦義, 松井克之, 街稔, 中村一路, 長瀬光昌 : 血漿交換により寛解を得た血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例—血漿交換と血漿輸注の比較. *透析会誌* 28 : 1481-1486, 1995
- 8) 柴田 昭, 布施一郎, 服部 晃, 高橋芳右, 長山礼三, 花野政晴, 滝沢慎一郎, 竹重富雄 : 血栓性血小板減少性紫斑病の全国統計—中間報告—. *血液凝固異常調査研究班昭和 59 年度研究報告書* : 23-34, 1984
- 9) 海辺剛志, 縄田泰史, 森 典子, 金井英夫, 高林克日己, 岩本逸夫, 吉田 尚, 富岡玖夫 : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) を呈した原発性抗リン脂質抗体症候群. *リウマチ* 34 : 981-987, 1994
- 10) Burns ER, Zucker-Franklin D : Pathologic effects of plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura on platelets and cultured vascular endothelial cells. *Blood* 60 : 1030-1037, 1982
- 11) Lian ECY, Harkness DR, Byrnes JJ, Wallatch H, Nunez R : 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
- 12) Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D : Hemolytic uremic syndrome : deficiency of plasma factors regulating prostacyclin activity? *Lancet* 2 : 871-872, 1978
- 13) 小池隆夫 : 抗リン脂質抗体症候群, 概念と β_2 グリコプロテイン I. *診断と治療* 12 : 2649-2652, 1991
- 14) Buschocowitz RM : Thrombotic thrombocytopenic purpura : A review. *Prog Hemost Thromb* 6 : 287-337, 1982
- 15) Hess DC, Seth K, Awad E : Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies : Effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 19 : 1474-1478, 1992
- 16) Itoh Y, Sekine H, Hosono O, Takeuchi T, Koide J, Takano M, Abe T : Thrombotic thrombocytopenic purpura in two patients with systemic lupus erythematosus : Clinical significance of antiplatelet antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 57 : 125-136, 1991
- 17) 牧野恒久, 小池伸晃 : 抗リン脂質抗体と流産. *臨床婦人科産科* 47 : 47-48, 1993
- 18) 牧野恒久, 小池伸晃 : 抗リン脂質抗体症候群. *臨床婦人科産科* 48 : 848-849, 1994