緊急帝王切開術後に血栓性血小板減少性紫斑病を発症し、血漿交換が有効であった一例

三田 範勝[†] 松山 裕子 鈴木 敏之 大川 牧生
植野 正之 長谷川義治 河村 文夫 齋藤 繁

済生会宇都宮病院麻酔科 (〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町911-1)

[†] 著者連絡先: 群馬大学大学院医学研究科・医学部麻酔神経科学 (〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22)

Key words: ①thrombotic thrombocytopenic purpura, ②cesarean section, ③plasma exchange

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は、血小板減少、溶血性貧血、精神神経症状、腎障害、発熱を古典的五徴とする疾患であり、特発性が多いが、妊娠を契機に発症するという報告もある。今回、常位胎盤早期剥離で緊急帝王切開術後にTTPを発症し、早期に血漿交換を施行したため、軽快した症例を経験したので報告する。

症 例

患者は35歳女性。妊娠、出産歴なく、既往歴、家族歴に特記事項なし。妊娠20週頃より双胎に伴う子宮内発育遅延を指摘されていた。妊娠32週1日に妊娠高血圧症候群、双胎に対する管理目的で入院した。妊娠33週2日に、常位胎盤早期剥離、胎児仮死の診断で、全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。手術中全身状態に異常はなく、手術時間55分、出血量2,700 ml (羊水を含む)、尿量100 ml、輸液量1,100 mlで終了した。手術回復室ではやや傾眠傾向であったが、呼吸・循環状態は安定していたため、病棟帰室とした。病棟帰室後の末梢血一般検査では、Hb 8.3 g・dl⁻¹, platelet (Plt) 5 × 10⁴・μl⁻¹, blood urea nitrogen (BUN) 26.1 mg・dl⁻¹, creatinine (Cr) 1.8 mg・dl⁻¹, potassium (K⁺) 4.8 mEq・l⁻¹, AST 36 IU・l⁻¹, ALT 10 IU・l⁻¹, LDH 1,091 IU・l⁻¹と貧血、血小板減少、腎機能障害とLDHの上昇を認め、動脈血液ガス分析 (O₂ 3 l・min⁻¹ フェイスマスク) の結果は、pH 7.348, PaCO₂ 31.2 mmHg, PaO₂ 211.9 mmHg, HCO₃⁻ 16.8 mmol・l⁻¹, BE - 8.1 mmol・l⁻¹と代謝性アシドーシスを認めた。この時点で常位胎盤早期剥離の発症に伴うdisseminated intravascular coagulation (DIC) と考えてantithrombin III (AT III) 製剤1,500単位、貧血に対し濃厚赤血球4単位を投与し、メシ

ル酸ガベキサート2,000 mg・day⁻¹の持続投与を開始した。治療開始6時間後の検査所見で、Hb 10.5 g・dl⁻¹, Plt 4.4 × 10⁴・μl⁻¹, BUN 29.8 mg・dl⁻¹, Cr 2.2 mg・dl⁻¹, K⁺ 6.9 mEq・l⁻¹, AST 69 IU・l⁻¹, ALT 35 IU・l⁻¹, LDH 1,331 IU・l⁻¹と血小板減少、腎機能障害、LDH上昇の進行と高カリウム血症が見られた。さらにその頃から、暴言を吐く、自分がどこにいるかわからない、などの見当識障害を認めるようになった。この時点でTTPを疑い、血液内科にコンサルトをした。その結果、末梢血中に破碎赤血球は認められないが、溶血によるLDH上昇を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害、精神症状があり、前駆する腸炎症状がないことから、TTPと診断した。そのため一般病棟での治療は困難と判断し、術後第1病日にICUに入室した。

ICU入室後の動脈血液ガス分析 (O₂ 3 l・min⁻¹ フェイスマスク) では、pH 7.34, PaCO₂ 31.3 mmHg, PaO₂ 123.7 mmHg, HCO₃⁻ 16.6 mmol・l⁻¹, BE - 8.2 mmol・l⁻¹, K⁺ 7.5 mEq・l⁻¹と代謝性アシドーシスと高カリウム血症を認めた。炭酸水素ナトリウム、グルコン酸カルシウムを投与し、グルコース-インスリン療法を行うと共に新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) 10単位を投与したが、Hb 7.5 g・dl⁻¹, Plt 3.3 × 10⁴・μl⁻¹, BUN 35.2 mg・dl⁻¹, Cr 2.3 mg・dl⁻¹, K⁺ 7.3 mEq・l⁻¹, AST 68 IU・l⁻¹, ALT 39 IU・l⁻¹, LDH 1,340 IU・l⁻¹と改善が見られなかった。その後すぐにFFP 40単位を使用した血漿交換を開始した。血小板数とLDHの推移をFig. 1に示す。1回目の血漿交換後の検査データでは、Hb 4.9 g・dl⁻¹, Plt 4.2 × 10⁴・μl⁻¹, BUN 36.2 mg・dl⁻¹, Cr 2.2 mg・dl⁻¹, K⁺ 4.8 mEq・l⁻¹, AST 57 IU・l⁻¹, ALT 42 IU・l⁻¹, LDH 582 IU・l⁻¹と血小板減少、腎機能障害、LDH上昇および高カリウム血症の進行は止まった。3回目の血漿交換後には、Hb 5.7 g・dl⁻¹, Plt 9.5 × 10⁴・μl⁻¹, BUN 10.9 mg・

A case of thrombotic thrombocytopenic purpura after an emergency cesarean section successfully treated by plasma exchange

Norikatsu Mita, Yuko Matsuyama, Toshiyuki Suzuki, Makio Okawa, Masayuki Ueno, Yoshiharu Hasegawa, Fumio Kawamura, Shigeru Saito

Department of Anesthesia, Saiseikai Utsunomiya Hospital (911-1 Takebayashi-machi, Utsunomiya, Tochigi 321-0974, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2009;16:79~80.

Fig. 1 The figure shows the changes of platelet counts ($\times 10^4 \cdot \mu l^{-1}$), LDH levels ($IU \cdot l^{-1}$) and events during treatment
Plts, platelet counts.

$d l^{-1}$, Cr $1.1 \text{ mg} \cdot d l^{-1}$, K^+ $3.5 \text{ mEq} \cdot l^{-1}$, AST $50 \text{ IU} \cdot l^{-1}$, ALT $32 \text{ IU} \cdot l^{-1}$, LDH $446 \text{ IU} \cdot l^{-1}$ と血小板数, 腎機能は改善し, 精神症状も見られなくなったため, 血漿交換は3回で終了した。その後の経過は良好で, 術後第8病日にICUを退室し, 第14病日に合併症なく退院した。

考 察

後天性TTPは, 特発性と, 自己免疫性疾患, 薬剤, 妊娠, 悪性腫瘍, 造血幹細胞移植などに基づく二次性に分類され, 周産期における発症は25,000人に1人の割合で, その73%は分娩前後または産褥期に発症するという報告がある¹⁾。後天性TTPは, von Willebrand因子(vWF)特異的切断酵素であるa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13)が自己抗体産生により失活し, 血管内皮細胞から放出された超巨大分子vWFマルチマー(unusually large vWF multimer, UL-vWFM)が切断されずに血中を循環し, 微小血管内の高ずり応力の下で血小板凝集を惹起することで発症することがわかっている^{2),3)}。妊娠期にはフィブリノゲン, 第Ⅷ因子, vWFの増加などの凝固機能亢進, 線溶系活性低下, 血管内皮細胞膜のトロンプモジュリンの減少, ADAMTS13活性の低下等が起こることから, 妊娠自体がTTP発症のリスクとなると共に, そこに何らかの自己免疫学的要因が関与してTTP発症に至ることが示唆されている⁴⁾。後天性TTPの治療にはIgG型ADAMTS13インヒビターの除去, UL-vWFMの除去, ADAMTS13の補充, 生理的止血に必要な正常サイズのvWFの補充が必要と考えられるが³⁾, FFP投与のみではインヒビター, UL-vWFMの除去がなされないため不十分であり, 治療の第一選択は血漿交換となる。血漿交換によりTTPの生存率は10%から75~92%に改善した³⁾。また, 血漿交換は大量のFFPを使うことから, コスト, 感染症の問題などがあるが, 二重濾過血漿交換療法(double filtration plasmapheresis)にFFP投与を組み合わせることでFFPの使用量を軽減できたとする報告もある⁵⁾。

周産期に溶血性貧血, 血小板減少を呈する疾患にはhemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)症候群, TTP, hemolytic uremic syndrome (HUS)があり⁶⁾, 血管内皮障害による臓器傷害, 溶血性貧

血, 血小板減少をきたす病態として血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy, TMA)という疾患概念で考えられている。従来, 臨床的に肝障害主体のものはHELLP症候群, 神経障害ならばTTP, 腎障害ならばHUS, と振り分けられてきた。本症例ではTTPの古典的五徴のうち, 血小板減少, 溶血性貧血, 腎機能障害の三つが揃っていたが, 妊娠中にそれらの所見がなく, かつ常位胎盤早期剥離後というDICを起こしやすい状態であったため, そちらに気をとられてしまったことでTTPと診断するのに時間を要した。児娩出前の妊娠高血圧症候群は軽度(高血圧と軽度蛋白尿のみ)で, 痙攣や精神症状はなく, また術前後においてAST, ALTの上昇は見られず, 腸炎症状もなかったことから子癇前症, 子癇, HELLP症候群, HUSではなくTTPと判断した。しかし, これらは臨床症状自体がオーバーラップする部分も多いため, 実際にはこれらの鑑別は児娩出後の臨床経過でのみ可能であるともいわれている^{4),7)}。当院にはADAMTS13活性測定キットがなく, 臨床症状からTTPと診断し, 血漿交換導入を決定する従来の診断の流れをとった。TTPではADAMTS13活性測定が診断の一助になるが²⁾, 妊娠時には生理的にADAMTS13活性が低下している⁴⁾ことや, HELLP症候群でADAMTS13活性の低下を認めた報告もある⁸⁾ため, 周産期のTTPに関してはADAMTS13活性だけではなく, 臨床症状から診断し, 血漿交換による治療を開始することが現時点では妥当と思われる。

結 論

周産期に血小板減少をきたす疾患としてTTPがあることを念頭に置いて, 複数の臨床症状, 検査結果から早期に診断し, 血漿交換を開始することが必要である。

本論文の主旨は, 第34回日本集中治療医学会学術集会(2007年, 神戸)にて発表した。

文 献

- 1) Danishe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;91:662-8.
- 2) 藤村吉博. 血栓性微小血管障害. *臨床血液*. 2006;47:734-47.
- 3) 長谷川みどり, 杉山 敏. 特集 血液浄化療法のすべて TTP/HUS(成人例). 腎と透析. 2005;58:753-9.
- 4) George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2003;10:339-44.
- 5) Bruni R, Giannini G, Lercari G, et al. Cascade filtration for TTP: an effective alternative to plasma exchange with cryodepleted plasma. *Transfus Sci.* 1999;21:193-9.
- 6) 和地祐一, 佐原雅代, 松本浩範, 他. 妊娠30週帝王切開後血小板減少, 成人呼吸窮迫症候群, 急性腎不全に陥った症例. *日産婦東京会誌*. 2002;51:219-23.
- 7) Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:817-20.
- 8) Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, et al. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica.* 2003;88:1029-34.

受付日2007年8月7日
採択日2008年4月24日