膠原病と考えられる2症例の腎生検像に見出された TTP様病変の意義 (とくに剖検例との比較)

東京大学医学部中尾内科

柴田 整一 長沢 俊彦 訖摩 武英 成清 卓二
宮川 侑三 板倉 弘重 高木 昭夫 中尾 喜久

THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN THE BIOPSIED KIDNEY SPECIMEN OF 2 CASES OF COLLAGEN DISEASE

Seiichi SHIBATA, Toshihiko NAGASAWA, Takehide TAKUMA
Takuji NARUSE, Yuzo MIYAKAWA, Hiroshige ITAKURA
Akio TAKAGI and Kiku NAKAO

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Tokyo

概要 周知の如く血栓性栓球減少性紫斑病(TTP)では一般に三大又は四大臨床主徴の見出されることが診断の根拠とされている。しかし実はTTPの確定診断には特異な血管病変を病理組織学的に証明することが必要である。すなわち現在の段階では、TTPはなお臨床概念というよりはむしろ病理概念であるといえよう。従つてTTPの診断は既存の三大主徴などにとらわれずに、特異な血管病変という面から再検討すべきときに来ているように思われる。われわれは本報ではまず典型的な本症剖検6例の臨床と病理所見とを詳しく対比検討した上で、膠原病と考えられる2症例の腎生検において見出された特異な血管病変(TTPの定義に一致する病変)の診断的意義につき述べた。

血栓性栓球減少性紫斑病(以下TTPと略す)

は、1925年Moshcowitz¹⁾が第1例を記載し、ついで1936年Baehr, Klemperer²⁾らが4例の臨床と病理を分析して独立疾患として提唱した。さらに1947年Singer³⁾がそれ迄の報告例を臨床家の立場からまとめ、栓球による血栓形成およびその結果としての栓球減少性紫斑病と云う考え方からthrombotic thrombocytopenic purpuraと命名し、それが現在迄そのまゝ広く一般に用いられているわけである。しかるに近年後述する様に特異な血管病変が本態であると云う立場から、thrombotic microangiopathyの病名も提唱されている⁴⁾。

典型例の臨床と病理

さて本症は臨床的には、一般に溶血性貧血、栓球減少性紫斑病および特異な精神々経症状が三大主徴とされており、さらにこれに発熱を加えて四大徴候とする者もある。病理組織学的な基本変化は、今迄一般に信じられてきた如き栓球による血栓形成“ではなく”，一見血栓を思わせる特徴ある血管変化が全身諸臓器小動脈に多発することであることが次第に明らかになって来た。

われわれはかつて6例のTTP典型例を臨床および病理的に詳しく検索する機会をえた⁵⁾。それによれば血栓様変化は、脳、心、腎、骨髓、脾および副腎皮質等に多発し、血管を多く含む臓器で

昭和40年3月15日 第165回関東地方会推薦

表1. TTP 血管病変の好発部位

写真2. 一層の内皮細胞に覆われたhyaline様物質が血管腔内に生長して一見血栓を思わせる。なお周囲には僅かな間隙が残されている(肝)。
PAS染色

表2. TTP 剖検例の臨床所見

	全経過	主要症状	Hb(%) Rind	網赤球 %	白血球 /mm ³	血小板 /mm ³	腎臓
13才男	6月	貧血, 黄疸, 肝腫, 下血	66/260	15%	5100	4×10 ³	++
25才女	1.5年	頻脈, 発熱, 出血傾向, 痙攣, 幻覚	52/226	48%	3900	2×10 ³	+
23才女	6日	発熱, 吐血, 出血傾向, 失語症, 昏睡	25/128	24%	5800	2.5×10 ³	±
43才女	1ヵ月	呃気, 嘔吐, 黄疸, 出血傾向, 昏睡	50/250	10%	4200	2.5×10 ³	++
47才女	1ヵ月	頻脈, 発熱, 出血傾向, 意識障害, 痙攣	38/225	—	7850	6×10 ³	+
64才女	3ヵ月	心悸亢進, 交互片麻痺, 強迫症, 失語症, 昏睡	83/326	18%	4350	5×10 ³	±

写真3. 右下方よりの細い血管が画面中央で急に太くなって動脈瘤を形成し, 中に血栓様物質が充満している(下垂体後葉)。H-E染色

写真1. 血管壁内に生じたhyaline様物質が一層の内皮細胞をおし上げて血管腔内に膨隆している像(心)。
PAS染色

写真4. 血栓様変化は, 時間が経過すると内皮細胞の増殖により内容が置換される。左方の血管および右下方の血管においてその傾向が著明である(心)。
PAS染色

写真5. 左の血管においてpre-thrombotic lesionがみられる。殆ど全周の壁内にhyaline様物質が沈着している。右の血管は写真2にみられる如き像を横断してきている(脾)。
PAS染色

写真7. Vas afferensを中心にみられるTTP病変(腎)。
PAS染色

写真6. 各段階のTTP血管変化が多発している。像を示す(心)。
PAS染色

写真8. 骨髄の小血管にみられるTTP病変。
PAS染色

も肺、肝には少なく、脳下垂体では前葉には全くなく、逆に後葉には多い点が注目された(表1)。このような知見は今迄の諸報告例の成績ともよく一致する。表2はこれら6例の臨床像を一括して示したものであるが、三大主徴のすべてを備えた例は甚だ少ない様である。

さて本病の血管病変を詳しく病理学的に検索してみると、先ず血管壁内にhyaline様物質が沈着(流血中の血液成分と考えられている)し、それが一層の内皮をおし上げて血管腔内に強く膨隆しているのがみられる(但し炎症所見を欠く)。その際に血管腔の完全閉塞のない事が特徴である(写真1, 2)。従つて本症では ischemic infarct を起こ

すことは大変まれである。病変が高度の場合には壁の断裂がおこり血管はその部で急に太くなつて動脈瘤(写真3)を形成する(好発部位は細小動脈-毛細管接合部である⁶⁾)。以上が本症に特徴とされている変化である。なお、初め無形硝子様物質より成つていた血栓様変化はある期間を経るとその周囲に内皮細胞が反応性に増殖し、次第に無形硝子様物質を吞食置換してゆく像が加わってくる(写真4)。またかかる血栓様変化のない血管の壁にもすでに硝子様物質の沈着をみる場合があり、この様な変化は上述の血栓様変化の前段階の所見と考えられ、pre-thrombotic lesionと呼ばれている(写真5)。そして以上述べた如きpre-thrombotic lesionから内皮細胞の置換増殖像までの各段階の

写真9. 症例1 (腎生検) 典型的なTTP様血管変化を示している。 H-E染色

写真12. 症例2 (腎生検) PAS染色

写真10. 症例1 (腎生検) Van-Gieson染色

写真13. 症例2 (腎生検) 血管壁内にhyaline様物質が沈着しpre-thrombotic lesionを示している。 PAS染色

写真11. 症例2 (腎生検) PAS染色

写真14. 症例2 (腎生検) 斜に切られた血管の壁にpre-thrombotic lesionがみられる。 PAS染色

血管変化が混在多発していることが本症の特徴である (写真6, 7, 8)。

診 断

本症の診断は剖検して血管病変を確認する迄は困難とされていたが、近年骨髓、リンパ節、皮膚

等の生検で特異な血管病変を証明することにより生前診断も可能となつて来た⁷⁾。先に示した如く、われわれの検索でも腎は本病変の好発部位であり、蛋白尿もほとんど必発の症状である。従つ

て腎生検による本症の診断も当然可能であろうと考えられる。

さてわれわれは現在専門外来で加療中の患者で膠原病を考えさせる臨床像を呈するが、しかし既存の膠原病のうちの何れかに確診することの大変難しい2症例(両例とも蛋白尿陽性および腎機能の低下を認める)において腎生検を施行したところ、両例とも上述の如きTTPに特異とされている典型的なthrombotic microangiopathyに一致する血管変化を見出した(写真9~12)。そして第2例ではさらにpre-thrombotic lesionの像も見出された(写真13, 14)。

つぎにこれら2症例の臨床、検査所見を略記する。

症例I: 21才、女。

既往歴: 中耳炎, Raynaud様症状, 関節炎。

主訴: 1. 体動時動悸, 呼吸困難。2. 発熱。

現病歴: 昭和32年8月40℃の高熱が持続し抗生薬、輸血などの加療を受け20日後平熱に戻った。昭和33年8月体動時動悸, 呼吸困難および鼻出血の傾向を主訴として第1回入院。中等度貧血, 脾腫あり, Rumpel-Leede(卅), 栓球数14~16万, Coombs' test(+), 赤血球抵抗や、減弱し, 高 γ -globulin血症(48%)あり, 尿蛋白陽性, steroid療法により出血傾向は軽快して退院した。

昭和37年12月弛張熱, 咽頭痛, 口内炎, 顔面浮腫出現し, 精査の為第2回に再入院した。なお, 体重は4ヵ月間に12kg減少した。

入院時現症: 体格中等, 栄養不良, 意識清明, 躁状態, 睡眠不良, 脈拍84整, 緊張良, 呼吸19整。左顎下, 両鎖骨部に小指頭大リンパ節数個腫脹。血圧102/62, W反応(-), ツ反応(+), 赤沈1時間値138mm。眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄疸なし。口部, 舌炎(+), 咽頭に点状出血あり, 頸部正常。胸部, 心濁音界正常, 雑音なし。腹部では肝を $\frac{1}{2}$ 横指触知する, 神経系正常。

検査所見では表3の如く正色素性貧血, 網状球の増加, 毛細管抵抗減弱, CRP, γ -globulinの増加, 蛋白尿および腎機能の低下が認められた。

表3. 検査成績(症例1)

- 血液 Hb 61% (Sahli), R.B.C. 274×10^4 C.I. 1.1, 網状球14%, 赤血球抵抗正常。W.B.C. 6200 核の左方移動あり, 出血時間5分, 凝固時間正常, Rumpel-Leede(+), Prothrombin 時値正常。骨髓穿刺, 細胞数 20×10^4 , 反応性骨髓。
- 尿 黄色, alkali性, S.G. 1005, 蛋白(卅) Esb. 1.2%, Urobilinogen(+), 沈渣正常。
- 尿 潜血(+), 虫卵(-)。
- 血液生化学 T.P. 8.4 g/dl, A/G 0.94, Urea N 10mg/dl, cholestrol 330mg/dl。血清電解質, 肝機能正常。血清蛋白電気泳動alb. 39.6, α -gl. 11.2, β 15.2, γ 34.0%。
- 血清学的検査 CRP 4(+), Coombs' test(-), リウマチ反応(-), L.E. 反応(-)。
- 腎機能 濃縮力1022, P S P 15分15%, 2時間55%, G.F.R. 38.7, R.P.F. 268, R.B.F. 362 cc/min, F.F. 0.14。
- 心電図, 脳波, 内分泌機能正常。

表4

入院後の経過: 弛張熱が持続し抗生薬は無効であつたがsteroidの投与で初めて下熱した(表4)。また入院中に一過性の低張多尿を示した時期があり, これは本症が前述の如く好んで下垂体後葉を侵す事実との関連において注目される。精神的には躁状態から次いで鬱状態へと移行している。

この例の腎血管病変は既述の如くTTPのそれ

と全く一致するものであるが、臨床的には過去に溶血傾向、紫斑病があつたにせよ、現在の時点では T T P のいわゆる四大主徴のうち、精神症状と発熱をみるのみである。

症例Ⅱ： 47才，男。

既往歴： 肺結核，虫垂炎。

主訴： 労作時動悸，蛋白尿。

現病歴： 昭和26年5月感冒後蛋白尿出現し，慢性腎炎といわれた。昭和36年1月 Chloroquine 製薬物の使用で蛋白尿は一時消失した。昭和36年8月夜間心悸亢進，頻脈発作が起こる様になった。心電図所見は正常で，赤沈1時間値50，軽度貧血を指摘された。昭和37年尿蛋白再び陽性となり頻脈，心悸亢進の発作が頻発し，CRP (+)，白血球増多など伴ない当科に入院した。

表5. 検査成績 (症例2)

- 血液 Hb 11.8 g/dl, R.B.C. 431×10^4 , C.I. 0.85. 網状球11%, 赤血球抵抗正常, W.B.C. 12300, 核の左方移動あり. 栓球 20×10^4 , 血清鉄36 γ /dl. U.I.B.C. 400 γ /dl
出血時間 3'30'', 全血凝固時間37'30'', Rumpel-Leede (-), Prothrombin時値正常. 骨髓穿刺 細胞数 5.5×10^4 , 形質細胞, 好酸球増加.
- 尿 黄色, 清, 酸性, S.G. 1020.
蛋白 (+), Esb. 0.75%, Urobilinogen (+).
沈渣 R.B.C. 1~2 /S.F. B.C.W. 2~3 /S.F.
硝子円柱 (+)
- 尿 潜血 Benz. (+), Guaj (-).
- 血液生化学
T.P. 9.1 g/dl, A/G 0.7, Urea N 21mg/dl.
cholesterol 280mg/dl
血清電解質, 肝機能, 正常.
血清蛋白電気泳動 Al. 44.2, α -Glob. 15.0,
 β 16.8, γ 24.0%
- 血清学的検査
CRP 4 (+), リウマチ反応 (-),
Cryofibrinogen (+)
- 腎機能
濃縮試験1021, P S P 15分20%, 2時間60%
G.F.R. 52.7, R.P.F. 397, R.B.F. 710cc/min.
F.F. 0.14
- 脳波 17~25 c/sの速波.
- 内分泌機能, 正常.

表 6

入院時現症： 体格中等，意識清明，睡眠良。脈拍臥位で86，整，立位では100に増加。リンパ節腫脹なし。血圧135/90，ワ反応(-)，ツ反応(+)，赤沈1時間値72。胸腹部正常。神経系異常なし。

検査成績では表5に示す如く軽度の貧血，白血球増加および核の左方移動，尿蛋白陽性，CRP， γ -globulinの増加が認められた。脳波にも常に異常(全誘導に17~25c/sの速波)が認められた。なお，負荷心電図では運動直後にⅡ，Ⅲ，aVFでST junctionの低下が認められた(表6)。

以上の如く第2例も，腎血管病変はT T Pに特徴的な変化を示しているが，臨床像はT T Pの特徴のすべてを備えているものではない。しかるに本例で示された脳波異常，心および腎の症状は，T T Pにおいて脳，心，腎がいずれも病変の好発部位であることからみて，腎にみられたと同様の特徴ある血管変化が他の諸臓器でも起こっている可能性を示唆している。

なお本例は当科入院前は多くの診療機関で心臓神経症として加療されていた。

考 案

T T Pはかなり特徴ある多彩な症状を呈する疾患として注目されて来たが，いかなる場合にもその確定診断には特異な血管病変を病理組織学的に証明することを必要とする。その意味からいえばT T Pは一見 clinical entity の如くであるが実は pathologic entity としてとり扱われて来た訳である。その故に本症を壁内性の thrombotic microangiopathy と提唱することは今迄も数多くなされて来たし，この病名の方が疾患の本態をより正確に

表わしているといえよう。TTPは今まで漠然と考えられたような血液の疾患、神経の疾患あるいは心、腎の疾患といった臓器単位の疾患ではなくて、広く全身に分布する血管の疾患だからである。

ところでこのような特徴ある血管変化が、全身諸臓器を必ずしも一様に侵すものではないこと（この点は結節性動脈周囲炎においても同様である）はわれわれの検索しえた剖検例においてもしばしば観察されたことであり、血管病変の分布如何や完成度如何により一例一例が異なつた臨床症状を呈することはむしろ本症の特徴ですらある。

従つてこの種の疾患を、それが臨床的にいくつかの症状を満足した時にのみ診断しようとする従来の行き方（三大主徴ないし四大主徴）には当然無理のあることは明白であろう。

ここでTTPの非典型例を知ることは本症のこのような実態を理解する上にはなほだ有意義であると考えられる。例えば、下血のみを主徴として発症し、それがために短時日で死亡し剖検により腸の広範な点状出血およびthrombotic lesionが見出された例⁹⁾、またITPの診断の下に脾摘を行ない、その後にTTPの主徴があらわれ摘出脾の再精査により血管病変を発見し、はじめてTTPと確診しえた例などが報告されている。また脾が侵されやすい関係から10%位は上腹部痛を伴ない（脾は脂肪壊死に陥る⁹⁾）、急性腹症として外科医の手に委ねられる事もあり、また精神症状の為に精神科医を訪れる患者もある。

本症はこのように内科領域以外の問題として発症することがかなりあるので注意を要する。

さらにまた、先に述べた如く病理組織学的にみて、本症の血管病変の好発部位としては骨髓、脳その他、心、腎、脾、副腎皮質、脳下垂体後葉など

が挙げられる。従つて、これらの病変に基く諸症状は本症診断に際して当然考慮されねばならない訳である。

結 論

TTPは現在の段階ではなお臨床概念というよりはむしろ病理概念である。

従つてTTPの診断は、既存の臨床像（三大または四大主徴）にとらわれずに、特異な血管病変という面から再検討すべき時に来ているように思われる。

われわれの経験した2症例は少なくとも現在の時点では確かに既存のTTPの臨床概念を完全に満足させるものではない。しかし両例とも腎生検でTTPに特有な血管病変を示し、またTTPにおける病変の好発部位を考慮すればよく理解できる諸症状を呈している。

今後このような症例の積み重ねが数多くなされるならば当然TTPの既存の臨床像（診断基準）は大きく考え直されるようになる可能性があり、早期診断、早期治療の確立が期待されることになる。

文 献

- 1) Moschcowitz, E.: Arch. intern. Med., 36 : 89, 1952. —2) Baehr, G., Klemperer, P. and Schiffrin, A.: Tr. A. Am. Physicians, 58 : 620, 1936. —3) Singer, K., Bornstein, F. and Wile, S.A.: Blood, 2 : 542, 1947. —4) Symmers, W. St. C. and Barrowcliff, D.F.: J. Path. & Bact., 63 : 552, 1951. —5) 柴田整一：日内会誌, 50 : 700, 1961. —6) Orbison, J.L.: Am. J. Path., 28 : 129, 1952. —7) Ruffold, E.H., Pease, G.L. and Cooper, T.: Arch. intern. Med., 110 : 78, 1962. —8) Finestone, A.J. and Lawrence, J.W.: Arch. intern. Med., 107 : 750, 1961. —9) Harrison, H. N.: Arch. intern. Med., 102 : 124, 1958.