

47歳の対麻痺性の男性が救急部（ED）に仙骨褥瘡潰瘍の重度の痛みで紹介された。以前に彼は別の病院の救急にかかった時に言われたことに反し服薬していなかったが、最近入院している間には服薬していた。彼は朝コカインを吸い、水様の下痢が3日間続いた。トリアージ時体温36.8度、脈拍146、血圧155/84であった。また仙骨部の潰瘍は悪臭を放つステージ4のものが複数あり、慢性的に尿カテを留置していた。ラボデータではWBC22000(好中球17300)、Hb8.5、Plt317000、Cr4.2、lactate1.5であった。

患者の頻脈や白血球増加は敗血症を示唆している。潜在的な感染としては仙骨部の潰瘍からの軟部組織感染、もしくは骨髓炎、クロストリジウム・ディフィシル、尿路感染が考えられる。彼の脊髄損傷による内臓感覚の障害は、腸間膜虚血や中毒性巨大結腸症のような腹腔内で起きているものへの反応を鈍らせるかもしれない。他病院からの記録はWBC、Hb、Crの変化の鋭敏性を評価するために見直されるべきである。貧血はおそらく骨髓炎などの慢性炎症、腎不全、溶血、もしくは後腹膜や腸管に問題のある潜在的な失血によるものなどだろう。腎障害はおそらく敗血症により起きた尿細管壊死、もしくは神経因性膀胱関連の閉塞性尿路疾患によるものだろう。

バンコマイシンやゾシンの静注はおそらく敗血症を引き起こした。彼の前回入院時の記録を請求し、似たような症状を呈した際にバンコマイシンとゾシンの単回投与を受けたという直近の救急記録を手に入れた。バンコマイシンの経口投与とメトロニダゾールの静注はCディフィシル毒素試験が陽性になってから始められた。彼は問題なさそうに見え正常血圧を保っていたが、脈拍約130の同性頻脈を呈していた。そして入院16時間後にはPEAとなった。

彼のPEAや心血管虚脱の潜在的な原因は、薬物使用（コカイン）、アルコール離脱、感染、循環血流量減少、心筋虚血、もしくは心不全である。深刻な出血、高カリウム血症、急性腎障害によるアシドーシス、そして敗血症は同様に心停止の原因となった。彼の対麻痺や入院が、肺塞栓や長期低酸素症からPEAを起こしうるような静脈血栓塞栓症のリスクを上げた。

心肺蘇生開始して6分後には自然循環に戻った。FiO₂:100%でマスク換気が行われていた間の動脈血ガスはpH7.00、PaCO₂:44mmHg、PaO₂:209mmHgであった。生化学はNa148、K5.5、Cl111、重炭酸11、BUN78、Cr4.1、グルコース256、Ca8.4、Mg1.7、P5.9であった。静脈血ではLactateは11を超えており、WBC28000、Ht4.4、Plt196000だった。Hbは干渉物質により測定不能であった。ECGでは幅広くST低下のある洞性頻脈が認められた。胸部Xpでは気管内チューブが確認され、縦隔のシルエットは正常、右肺底部の無気肺が認められた。

彼の深在性の貧血はおそらくPEAや深刻な乳酸アシドーシスの原因だっただろう。大量の溶血は、ヘマトクリットの急激な低下を説明する出血の明らかな証拠とはならなかった。溶血は赤血球の内因性もしくは外因性の障害に起因しうる。内因性溶血は通常先天性であり、赤血球内の膜、ヘモグロビン、代謝酵素を含んでいる。外因性溶血は赤血球が外的要因（抗体、感染、機械的分断）で障害される過程を経て発症する。急速な血小板減少は、血小板が赤血球と共に消費されるDIC、TTPなどの微小血管症性溶血状態で見られる。敗血症はDICをより起こりやすくする。自己免疫性溶血性貧血

（AIHA）は時折免疫性血小板減少が伴い、AIHAは特発性であるか、もしくは感染、SLEのような自己免疫性疾患、リンパ増殖性疾患、βラクタム系抗生物質などの薬剤に反応し産生される抗体により発症する。抗リン脂質抗体症候群は血小板減少、溶血、腎障害をもたらしうる。彼の仙骨部潰瘍の死んだ組織があることで患者は、重い溶血を引き起こすような酵素を出しうるクロストリジウム・パーフリゲンスに感染しやすくなるだろう。自動ヘモグロビン測定は分光光度法によって行われるので、高濃

度の難溶性自己抗体は試料の濁り度合いを上昇させ、測定を妨げうる。そしてこれは干渉物質の報告につながる可能性があった。

胸部から骨盤腔までのCTでは内出血は明らかにならなかった。蘇生時のラボデータではLDHが2411、ハプトグロビン25、網状赤血球2.6%だった。T-Bilは2.4、D-Bil0.9であった。PT時間は24.3秒、INRは2.3、APTTが47.3秒だった。採血により黄疸性の血漿が得られた。末梢血のスメアでは、重度の貧血、赤血球凝集、小型球状赤血球、好中球による血球貪食が見られた。

ハプトグロビンの低値、LDHの上昇、高ビリルビン血症により溶血であるとわかった。より活発な網状赤血球増加症は重度な貧血に際して起こりうるが、同時にその患者は栄養欠乏のような低増殖性状態に苦しむこととなるだろう。おそらく血球減少の速さが、数日遅れうる骨髓応答の速さを上回ったのだろう。重症患者のINR/PTとAPTTの上昇の最も一般的な原因はDICである。今回末梢血のスメアでは破碎赤血球は認められなかったが、DIC症例の50%までは認められないことがある。TTPは溶血性貧血、腎障害、血小板減少と関連しているが、一般的には凝固異常の原因とはならない。

赤血球凝集と血球貪食の合併は赤血球が細胞間を架橋する自己抗体に覆われており、好中球の貪食のターゲットとされていることを示唆している。これは細網内皮系における赤血球のマクロファージの貪食作用を特徴とする稀な免疫活性症候群である血球貪食症候群とは異なるものである。血液スメアではAIHAや遺伝性球状赤血球症で見られるような小型球状赤血球が認められた。

検尿では強拡大で1視野11-20個の赤血球と大型ヘモグロビンを認めた。血清クレアチンホスホキナーゼは35だった。赤血球4単位と新鮮凍結血漿1単位が輸血された。クレアチニンの上昇と尿量減少のため、連続的静脈静脈血液濾過(CVVH)が導入された。

急性尿細管壊死は敗血症、DICによる虚血障害、心停止での血圧低下、ヘム色素の毒性から生じうる。尿沈渣では例えばAIHAに関連した潜在的な自己免疫プロセスにより生じる糸球体腎炎を示唆する異形赤血球、赤血球円柱が評価されるべきである。血尿の度合とは不均衡な尿中ヘモグロビンは、血管内溶血があるとわかるヘモグロビン尿症を示唆する。循環中の赤血球を機械的に剪断、補体の活性化、感染、膜の酵素もしくは酸化による破壊等により直接的に溶解させることで血管内溶血を引き起こす。主なものとして、DICやTTPのような微小血管障害、クロストリジウムによる敗血症、AIHAなどが考えられる。

AIHAは温式と冷式に大きく分類される。温式AIHAは体温で強く結合するIgGにより引き起こされる。温式AIHAは補体を活性化しないため、患者は典型的には慢性で軽度から中等度の血管外溶血を示す。急性で劇症で血管内溶血が見られるものは典型的ではない。

冷式AIHAはより低い温度で結合する自己抗体が特徴であり、寒冷凝集素症と稀だが発作性寒冷ヘモグロビン尿症の2形態をきたす。寒冷凝集素は、マイコプラズマや単核症の感染、薬剤、悪性血液疾患に反応して産生されるIgMが最も多い。IgM抗体は血液が体のより温度の低い部分を循環する際に凝集させようと赤血球に結合し、赤血球の表面にC3を含む補体を固定する。これにより、補体の活性化、膜作用複合体の形成、及び結合し活性化された補体が多数存在する場合の血管内溶血が生じる。急性の感染は赤血球表面上に結合しうる補体を増加させる。若干異なるメカニズムで、発作性寒冷ヘモグロビン尿症は赤血球表面にくっついていてる補体の直接IgG活性を介し血管内溶血をひき起こす。溶血エピソードの間、直接クームスは抗C3抗体を用いたものでは陽性、IgGでは陰性であった。血管内溶血

という臨床的エビデンス、及び自己免疫との因果関係を疑ったところから、この時点の診断は冷式 AIHA となった。

凝固障害及び寒冷凝集素症の疑いがあるため、神経保護のための低体温療法は延期された。バンコマイシン、ゾシン、メトロニダゾールは続けられた。直接 IgG と直接クームスは 3+ と強陽性だったが、直接 C3 は 1+ と弱陽性であった。血清遊離ヘモグロビンは 136.7 から 223.8 に上昇した。深刻な代謝性アシドーシスは CVVH により補正された。

直接クームスでは赤血球に付着した補体や IgG を検出した。この患者は IgG と C3 はどちらも陽性だったが、特に IgG で強くでた。そしてそれは活性化補体に対する患者の IgG の異常な作用を示唆していた。その患者は温式と冷式どちらにも反応する抗体を持っており、そういった温冷混ざった混合 AIHA は珍しい。

AIHA に合併する感染症としては、マイコプラズマ肺炎を示唆する咳や発熱はなく、感染性単核球症を示唆する咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹、脾腫、非定型リンパ球増加症もない。彼は AIHA にも関連する HIV の検査を受けるべきである。また彼の白血球増加は根底に血液悪性腫瘍の疑いを考えるが、末梢血スメアでは芽球、形成異常白血球、リンパ球増加はなかった。SLE は AIHA、血小板減少、腎不全と関連する可能性はあるが、主な臨床症状である発疹、関節痛、発熱はない。

薬物誘発免疫性溶血性貧血(DIHA)はこの症例で見られたように AIHA の臨床的及び血清学的所見が起こりうる。DIHA は溶血が薬物の中断によりおさまるならば、混合 AIHA と区別することができる。彼の悪化は、入院時の薬物投与と密接に関連している。セファロスポリンおよびピペラシリンのような β ラクタムは、DIHA の最も一般的な原因であり、タゾバクタムなどの β ラクタマーゼもまた関連している。他の原因を除くと、ピペラシリンによる DIHA が彼の重篤な血管内溶血の原因である可能性が高い。

他 2 つの病院からの医療記録は最初のものからおおよそ 36 時間後に届いた。3 週間前に敗血症のためにゾシンを受けたのち Hb6 と低下のため赤血球輸血が必要な状態だった。彼は温式 AIHA と思われていたためステロイドで治療され、ヘモグロビン尿症に起因する腎障害のために透析された。ICU で 1 週間入院したのち、自主退院した。そして 2 週間後、彼は他の救急にかかり、その後すぐに私たちの病院に紹介がきた。

薬物依存性抗体の抗体スクリーニングにより、抗ピペラシリン抗体が明らかになった。抗タゾバクタム抗体は検査されなかった。ゾシンは中止され、血中のピペラシリンを減らすために血漿交換が開始された。患者のヘモグロビンは後に赤血球輸血なしでも 7 以上を保てるようになった。

彼の腎機能は回復し、褥瘡潰瘍やクロストリジウム・ディフィシル感染に対する抗生剤治療は完了した。だが心停止の間に深刻な虚血性脳障害を負い、神経学的機能は回復しなかった。彼の家族の望みに従い、人工呼吸器依存であるため長期間、急性期病院へ転院となった。

解説

この症例はピペラシリンに続発する劇症血管内溶血の衝撃的な呈示をしている。DIHA の発症率は 100 万人に 1 人であると推定されている。歴史的に見ると、メチルドパや高用量ピペラシリンはそのような症例の大部分に責任があった。だが近年ではピペラシリンも含む複合ペニシリンや第 2, 3 世代セファロスポリンとの関与も示唆されている。くすぶっていたり、それほど重症でない症例が認識されな

かったり、または他の原因によるものだったりするため、DIIHA の症例はしばしば診断不十分または誤診される。

免疫グロブリンもしくは補体の赤血球への結合を示唆する直接クームス陽性という所見は、DIIHA を見つけることにおいて最も信頼できる検査所見である。しかし直接クームス陽性という結果であっても抗原の根本はわからず、免疫性溶血の原因を薬剤よりも自己免疫に誤って帰着されるだろう。今回の場合では、問題の薬剤の反復や継続投与は溶血の悪化、永続化につながるだろう。薬物特異的抗体検査は診断の確認に役に立つが、複雑で特殊な検査であるためかなり時間がかかる。

重度の溶血は出血のない場合、急激かつ劇的にヘモグロビンレベルの低下が起こりうるということも考慮しておかなければならない。DIIHA は急速に進行することもあるので、疑いのある原因薬剤の中止が最も重要な診断と治療手段となる。通常問題の薬剤が中止されると溶血も止まる。この時間経過は薬物クリアランスに依存する。薬剤が腎排泄で、特に腎障害も付随している場合は、血液透析や血漿交換が必要とされる。ステロイドが開始される時点では通常問題の薬剤は中止されているため、DIIHA においてステロイド使用を支持するエビデンスは限られている。

この患者の直接クームスでは、免疫複合体様の反応により引き起こされる DIIH と一致する IgG 及び補体活性化の両方を認めた。この過程では、薬剤と赤血球膜糖タンパクとの混合エピトープに結合する抗体が必要となる。問題の薬物は医療記録を見直し、抗生物質の投与と溶血の間に明確な関連性が認められて初めて中止された。

2009 年の経済および臨床健康に関する健康情報技術法では、電子健康記録 (EHR) インセンティブプログラム (意味のある使用基準) を作成した。2012 年までに病院の 6% が、医療システムに EHR 相互運用性を含んだ第 2 基準を満たしていた。この患者の先行した溶血は、外部病院からファックスで送信された記録には記載されていたが、EHR の相互運用性はなく、治療に当たっている臨床医はこの情報にタイムリーにアクセスできなかった。代わりに署名入りの書式、電話、ファックス、大量の紙媒体を含む外部記録を入手する一般的な手続きは、通常どおり進んでいった。健康記録ヘリアルタイムにアクセスできていたら、他の抗生物質の処方を選択するよう指示していたかもしれない。そういったコミュニケーションが上手くいかなかったことが、致命的な薬物反応と今回の患者の結果をもたらした。

KEY TEACHING POINT

1. 急性の溶血や直接クームス陽性の患者では DIIHA を考慮する。
2. ピペラシリンとタゾバクタムは重度な補体介在の免疫性溶血性貧血を起こしうる。
3. 薬剤誘発性抗体は直接抗グロブリン試験によって検出されるが、ちゃんとした薬剤歴が診断の鍵となる。
4. 薬剤誘発性溶血性貧血の管理としては、原因薬物の即時中止、支持療法、ステロイド、血漿交換、原因薬物除去が早急にできる血液透析がある。
5. EHR の相互運用性は異なる病院間で重要な医療情報へのタイムリーなアクセスを可能にし、医療情報の交換を迅速にし、伝達の遅れにより生じる有害事象を減少させるだろう。