

疲労、発疹、貧血、および血小板減少症を呈した 30 歳男性 2017/12/12

30 歳男性が夏に倦怠感・皮疹・貧血・発熱・血小板減少を主訴に来院した。

*Dr. Amy E. Yuan* : 患者は入院 3 年前に自動車事故に巻き込まれ、その際に胸や臍に大きな血腫を形成し、他院に搬送された。頭部、頸椎、腹部、および骨盤の造影 CT を行い、前腹壁、左腹部の皮下組織および左後腹膜の脂肪組織の濃度上昇を認め、これは軟部組織の挫傷や出血を示唆するものであった。血液検査所見を table1 に示す。患者は退院し、2 日後に肉眼的血尿を示し別の病院を受診し血液検査を行った。所見を table1 に示す。彼は血小板減少症および血尿の評価のためにこの病院に転院となった。

*Dr. Amirkasra Mojtahed*: 単純・造影の腹部から骨盤 CT にて腎または尿管結石、腎臓内の結節影、尿管と膀胱内に造影欠陥を示さなかった。前腹壁、左腹部および左後腹膜の損傷は 3 日前のものとは比べて変化は認めなかった。

*Dr. Yuan*: 血尿は無治療で消失した。末梢血塗抹染色にて、破碎赤血球を伴った赤血球の大小不同と多染性を認め、血小板数および正常白血球数は減少していた。ギムザ染色にて細胞内小器官の染色は認めなかった。Ehrlichia chaffeensis、Anaplasma phagocytophilum および Borrelia burgdorferi に対する IgG および IgM 抗体の検査は陰性であった。血小板減少および貧血は軟部組織の巨大血腫と血尿によるものとされ、患者は退院となった。退院 1 週間後のフォローアップでは、血小板数は 242,000 立方ミリメートル（正常範囲、150,000～400,000）であった。退院 1 ヶ月後のヘマトクリット値は 44%（正常範囲、41～53）であった。

患者は、今回この病院への入院 2 週間前に、疲労、全身衰弱、および労作時の呼吸困難が出現するまでは、自覚症状はなかった。そして入院までの 2 週間の間に 1 分以上持続する動悸、胸部圧迫、および発汗といった症状が出現し患者はパニック発作を引き起こした。入院 5 日前までに発熱と盗汗が出現し最も高い体温は 38.3 度であった。入院 3 日前に、患者は右膝の後部に紅斑を認め、両腕にはあざが出現した。1 日前に、立っている時に、脱力および視野狭窄を自覚し、蹲ったが意識消失はなかった。その後倦怠感が持続し患者は別の病院の救急部を受診した。その際の血液データを Table 1 に示す。血液塗抹標本のギムザ染色では細胞内小器官は示されなかった。B.burgdorferi に対する抗体のスクリーニング試験は陽性であった。ドキシサイクリン、クリンダマイシンおよびキニーネを投与し、この病院の救急部に搬送された。

患者は軽度の頭痛を訴えたが、これはイブプロフェンの投与後にて軽減された。頸部痛や光過敏症はなかった。アルコール依存症、消化性潰瘍、バレット食道、不安障害などの病歴を有していた。3 年前の事故による外傷以外に、挫傷や出血の病歴はなかった。最近の内服薬

にはジアゼパムとシタロプラムが含まれていた。患者はたまにアルコールを摂取していたが、ここ2週間は飲酒していなかった。喫煙、違法薬物の使用などはしてなかった。彼はニューイングランドのある島に住んでいて、レストランの料理人として働いていた。彼は月に数回体にダニがついているのを見つけ、この入院の2週間前に体についているダニを取り除いた。彼の母親は糖尿病であり、父親は高血圧であった。血液悪性腫瘍の家族歴はなかった。

体温 36.6 度、血圧 112/57 mm Hg、心拍数 88bpm、呼吸数 18/min、SpO<sub>2</sub>99% (room air)。心音は I 音、II 音ともに異常はなく肺音は清であった。腹部は平坦で圧痛はなく、肝脾は触知せず、腸蠕動音は正常であった。下腿浮腫は認めなかった。右膝窩に直径 6 cm の紅斑を認めた。(Figure 2 A) 同様の直径 5 cm の病変が左膝窩付近に存在した。結節性紅斑を左腹部に認めた。末梢血塗抹標本では高倍率視野当たり 1 つ未満の破碎赤血球を認めた。網状赤血球の増加、球状赤血球、好塩基性斑点、赤血球内の封入体は認めなかった。

血小板数は減少しており、サイズは増大しており正常な顆粒を有していた。白血球の形態は正常で、正常な顆粒パターンを有していた。血液塗抹標本のギムザ染色は、細胞内小器官は染色されなかった。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) p24 抗原および HIV1 型および 2 型抗体の検査は陰性であった。尿検査では、グルコース、ケトン、ビリルビン、ウロビリノまたは亜硝酸塩は陰性で 2+ の潜血と 2+ の蛋白が示された。比重および pH は正常であり、尿沈渣では高倍率視野あたり 20~50 個の赤血球 (正常範囲: 0~2) が明らかになった。他の採血結果を Table 1 に示す。濃厚赤血球 2 単位を輸血した。ヘマトクリット値は入院時の 17.6% から 22.5% (正常範囲、41~53) に増加し、患者は病院に入院した。アジスロマイシンおよびアトバクオンの投与を開始し、ドキシサイクリン投与は継続した。

入院第 3 病日に、急に発症した運動性失語を認めた。pronator drift test は右上肢で陽性であり、複雑な指示には対応できなかった。他の神経学的検査は正常であった。血液検査の結果を Table 1 に示す。

*Dr. Mojtabed:* 頭頸部 CT は正常であった。出血、急性期梗塞、他の頭蓋内病変は認めなかった。

*Dr. Yuan:* 診断を行い、治療方針を決定していった。

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*Dr. Gurpreet Dhaliwal:* この患者は 3 年間健康状態で過ごした後に、貧血、腎機能低下、重度の血小板減少を認めた。その後に、重度の貧血、一過性の脳虚血発作や脳卒中に矛盾しない急性の神経学的異常を認め、これは最初のエピソードと区別される。

この症例の診断を行う上で重要な点は、3年間無症状で経過していること、第1のエピソードの間に最小限の症状で経過する可能性があり、より重症化して再発する疾患を考慮することである。

### First Episode

自動車事故の2日後、重度の血小板減少、中等度の貧血、および血尿を認めた。血小板減少は、血小板生産の減少または消費亢進によって生じる。生産の減少は、正常な白血球数、網状赤血球増加、およびその後の急速な血小板数回復によって否定的である。血小板消費亢進については抗血小板抗体の産生を誘発する薬剤の使用、感染、自己免疫症候群は認めなかった。破碎赤血球を認めていたため、血小板が微小血管系内で消費された可能性がある。しかし、正常な凝固系と正常なフィブリノーゲンの値は、血管内凝固を反映していない。血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）のような他の細小血管病態は、治療介入なしに自己制限されることはめったにない。

血尿は、外傷性出血の遅延（例えば、シートベルトによって引き起こされた膀胱の挫傷）や様々な糸球体または腎実質障害をきたす疾患において生じる可能性がある。間接ビリルビン高値、乳酸脱水素酵素上昇、および網状赤血球上昇は溶血を示唆している。しかし、腹壁血腫の再吸収によって、同様の所見が得られるため自己限定的な貧血を説明することできる。重度の血小板減少が出現しすぐに軽快したことはこの症例の一番の疑問点である。

### Second Episode

現在の入院1週間前に、患者は発熱、発汗および屈曲部に大きな紅斑が出現していた。これらの所見は、ダニ刺咬に典型的であり、好発地域に住んでいる患者においては、*B. burgdorferi* 感染（ライム病）と診断するのに十分である。しかし、ライム病によって重度の貧血および血小板減少を引き起こすことはなく、この患者の所見とは一致しない。

網状赤血球症および巨大血小板は、骨髄で造血が行われていることを示し、血液検査の結果は溶血を指す。溶血の原因として遺伝性のものには、酵素病（例えば、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損）、膜障害（例えば、遺伝性球状赤血球症）、およびヘモグロビン症（例えば、鎌状赤血球症またはサラセミア）が含まれる。遺伝性の溶血性貧血は血小板減少を引き起こさず、多くの場合は末梢血塗抹検査の検査で特徴的な所見を示すがこの患者には認められなかった。後天性の溶血の場合はしばしば血小板減少も生じる。後天性溶血の最も一般的な原因である感染、自己免疫、微小血管障害は、この患者の根底にある病態を特定するためのヒントになる。

### Infection

いくつかの感染症が赤血球を直接傷つけたり、内部へ侵入を引き起こす。世界的に有名なものはマラリアであるが、今回の地域において考慮すべきなのはバベシア症です。 *Babesia microti* は溶血性貧血を引き起こし、血小板減少症を引き起こすことのある赤血球寄生虫である。ニューイングランドで一般的であり、*Ixodes scapularis* ダニによって *B. burgdorferi* と同様に媒介される。末梢血塗抹検査では、疾患経過の早期に欠損する可能性があるが、赤血球内のリング状形態は明らかでなかった。患者は、肥満、免疫不全、最近の輸血などのバベシア症の危険因子を有していなかった。しかし、これらはいくまで危険因子であり、前提条件ではない。また臓器傷害のパターンは、バベシア症に典型的なものではない。神経障害、特に局所的な巣症状はバベシア症ではまれであり、重症でないバベシア症では腎障害はまれである。バベシア症は、正常免疫宿主において再発することはまれである。この患者の病気の急性期にバベシア症の経験的治療を開始することは合理的であるが、バベシア症は現在の症状や3年前の自己限定的な経過を説明し得ない。

#### **Autoimmunity**

エバンス症候群は、自己免疫性の溶血性貧血および血小板減少症を特徴とするが、この患者に見られる臓器障害は生じない。腎障害と神経学的異常を説明するためには、全身性エリテマトーデスに関連する脳炎や腎炎および抗リン脂質症候群による血栓症などの自己免疫状態を合併している必要がある。直接抗グロブリン試験および抗核抗体および抗リン脂質抗体測定は実施されなかった。 Evans 症候群の半分の症例にしか存在しない球状赤血球は、今回の症例では存在しなかった。自己免疫疾患は再発を起こす可能性があるが、3年間で2回、抗血小板抗体、抗赤血球抗体、抗リン脂質抗体が同時に出現する可能性は極めてまれである。

#### **Microangiopathy**

細小血管炎性溶血性貧血は、溶血を起こしている患者に破碎赤血球が見られる場合に考慮する必要がある。重症の高血圧、播種性血管内凝固、敗血症、および癌は、細小血管炎性溶血性貧血および血小板減少を引き起こし得るが、今回はこれらの所見はなかった。

血栓性微小血管症は、微小血管病性溶血性貧血、血小板減少症、および臓器傷害を共通の臨床病理学的特徴とする遺伝性および後天性症候群である。溶血性尿毒症症候群は、大腸菌の志賀毒素分泌株や場合によっては、赤痢菌が内皮障害を誘発し、大腸炎およびその後の急性腎障害を引き起こす。これらの特徴はこの患者には存在しなかった。この場合、2つの他の血栓性微小血管症に注意する必要がある。

#### **Quinine-Induced Thrombotic Microangiopathy**

キニーネは薬物依存性の抗体媒介性血栓性微小血管症を引き起こす。キニーネ摂取と関連

した不整脈、血小板減少症および血栓性細小血管症の発生により、FDA は、脚の痙攣を治療するための未公認薬剤の使用を禁止した。しかし、キニーネはインターネット上で容易に入手可能であり、カクテルジンとトニックの成分でもあり、重症のバベシア症治療のためにも処方されている。この患者の過度な飲酒歴を考えると、3年前の自己限定な経過が、ジンとトニックの消費によるキニーネ曝露から生じた可能性があると考えた。そのような感作後、患者が他院でキニーネの静注を行われたことによって強力な免疫反応を起こしたのかもしれない。しかし、キニーネ誘発性の血栓性細小血管症は、重度の腎障害を伴い急激に発症するため、この患者の場合緩徐な発症形式であり、軽度上昇したクレアチニンは1日後に正常化した。さらに患者は血球減少症を発症した後にキニーネの静脈内投与を受けている。

### 血栓性血小板減少性紫斑病

フォンビルブラント因子（VWF）は、血小板接着および凝集を促進する中心的役割を果たす血中タンパク質である。ADAMTS13 という酵素は、血管内皮に分泌された大きな VWF 多量体をより短い鎖に構成的に切断する。TTP において、自己抗体は ADAMTS13 を不活性化するので VWF 多量体は大きく、豊富に残る。この多量体は血小板に結合し、微小血管系内に凝集体を形成することで血栓形成を誘導する。微小血栓は、組織虚血、消費による血小板低下および微小血管性溶血性貧血を引き起こす。脳の障害は一般的であり、脳卒中、けいれん、意識障害、および頭痛につながる。腎障害は比較的少なく、他の血栓性微小血管炎性腎障害とは対照的に、通常は控えめである。発熱を発症することはあるが、通常は先行感染によるものと考えられる。

2 回目のエピソードでは、この患者には、微小血管性溶血性貧血、血小板減少症、神経障害、腎障害、発熱などの TTP の古典的な特徴があった。しかし、これらの 5 つの特徴は比較的珍しく、適切な血漿交換によって軽減する臓器障害を表している。TTP は稀な疾患であり、初期症状はしばしば胃腸炎、インフルエンザ、髄膜炎などのよくある症状と似るため、診断が困難です。

本症例の TTP の診断を難しくした要素として、通常は見られる破碎赤血球があまり見られなかったことが挙げられる。破碎赤血球は血栓性微小血管障害の重要な特徴であるが、永続的に存在しない場合もある。しかし、この患者は時に破碎赤血球を有し、文脈を汲んだ解釈が必要である。血球減少のない場合は、1 つの破碎赤血球の存在は、おそらく、無視できるアーチファクトまたは異常である可能性が高い。しかし、状況によっては 1 つの破碎赤血球は単なる 1 つの破碎赤血球以上の意味を持つ。

貧血と血小板減少症の初期エピソードからは、未治療で 90%の致死率に関連する疾患であると判断するのは難しい。しかし、自然治癒する TTP 症例（例えば、ハチ刺された後に発生した症例など）も報告されている。Upshaw-Schulman 症候群は、ADAMTS13 の mutation によって引き起こされるまれな遺伝性 TTP であり、遺伝素因と環境因子との相互作用から生じる TTP 表現型のスペクトルを表している。ADAMTS13 に関連する TTP を有するほとんどの mutation は新生児期に生じるが、幼児期に孤立性血小板減少症の発症が見られたり、成人期に妊娠または感染の状況で初発したりする例もある。他の自己免疫疾患と同様に、ストレスに晒されたときに突発し、ストレスが軽減すると病状も軽快するのは当然である。

### 診断とマネジメント

この患者は ADAMTS13 欠損症（遺伝性 TTP）または抗 ADAMTS13 抗体（後天的 TTP）により脆弱な状態となっており、ストレスにより血栓性微小血管カスケードを引き起こす可能性がある。自動車事故後、患者は微小血管血栓症の発症の閾値を越えたが、外傷の炎症

が解消されるとすぐに回復した。3年後、B.ブルグドルフェリ感染に伴う持続性炎症により、腎臓および中枢神経障害を伴う完全な血栓性微小血管障害が引き起こされた。破碎赤血球を見つけるため末梢血塗抹検査を再検するだろう。結果にかかわらず、血漿交換を開始するのに十分な根拠がある。ADAMTS13 活性のレベルが低いことが判明した場合、TTP の確定診断となるが、抗 ADAMTS13 抗体、ADAMTS13 欠損、またはその両方か、病因を判定するためにさらなる検査が必要である。

この患者を評価したときの印象は末梢血塗抹検査での破碎赤血球が少なかったことで、最初は貧血および血小板減少症を引き起こすダニ媒介疾患などが疑われた。最初は衰弱およびめまいは抗生物質と補液によって改善された。しかし、神経障害が発症したときは、血液塗抹標本再検され、破碎赤血球が 2~3/HPF に増えていることが明らかにされた。微小血管性溶血性貧血を示すこの所見により、TTP が確定診断となった。

PLASMIC スコアは、血小板減少症や微小血管性溶血性貧血を呈している患者に対して用い、診断に足る血液検査結果が得られる前に治療決定を導くために使用できる臨床予測ツールである。このスコアは、病歴と臨床検査結果の 7 徴に基づいている。PLASMIC スコアが低い (0-4) 患者は、TTP に一致する ADAMTS13 活性レベルを有する可能性は低い。この患者は、7 項目中 6 項目該当したため、ADAMTS13 活性が 10%未満である可能性が高く、TTP を示唆する所見である。

#### 臨床診断

血栓性血小板減少性紫斑病。

#### 病態の考察

TTP の診断のために 3 つの検査が一般的に行われている：ADAMTS13 活性、ADAMTS13 阻害、および抗 ADAMTS13 抗体である。

ADAMTS13 活性が 10%未満に低下していることは、TTP の診断を強く示唆する。血漿交換前に得られた最初の血漿で、5%未満の ADAMTS13 活性が明らかになった。

ADAMTS13 阻害および抗 ADAMTS13 抗体検査は、遺伝性か後天的か区別するために実施される。阻害検査は、患者の血漿が正常血漿と混合し、ADAMTS13 活性を阻害する程度を測定する検査である。抗体検査は、ADAMTS13 タンパクに対する IgG 抗体を検出する ELISA 検査である。本症例でのこれらの結果は一致しなかった：阻害検査は陰性であったが、抗体は陽性であった (56;正常レベル、 $\leq 18$ )。2 つのシナリオにより、2 つの検査の矛盾した結果を説明することができる。1 つめは、ADAMTS13 のクリアランスを増加させるが、阻害活性を有さない抗体に起因する TTP に罹患した可能性がある。2 つめは、遺伝性 TTP を有し、検出された抗体は非病原性という可能性である。

2 つの検査の一貫性のない結果に対処するために、ADAMTS13 遺伝子座の遺伝子配列決定

を行った。常染色体劣性遺伝性 TTP を示す所見である 2 つのヘテロ接合性 variants (c.98delT [エクソン 1]および c.3178C→T [エクソン 24]) が存在した。これらの結果をまとめると、遺伝性および後天性 TTP が合併した可能性が高い。すなわち元々低かった ADAMTS13 活性が、急性感染を契機に自己抗体の発生によってさらに抑制され、症状が顕在化したのである。

#### マネジメント

Mack 博士：TTP の診断が疑われたため、血漿交換が緊急に開始されました。血漿交換は、後天性 TTP の初期管理に対する標準治療である。無作為割り付け比較臨床試験において、血漿交換は、血小板回復率および全生存率において、血漿輸血（交換なし）よりも優れていた。血漿交換は、臓器不全の解消および血小板数の安定が得られるまで毎日継続された。グルココルチコイドによる併用療法も開始した。後天性 TTP 患者は、抗 ADAMTS13 抗体の産生を減少させるために免疫抑制用量のグルココルチコイドを投与されるが、グルココルチコイドを投与された患者と服用していない患者のアウトカムを比較するための前向き研究は、我々の知るところでは行われていない。

本症例では血漿交換による最初の治療後、神経障害は顕著な改善を示した。頭痛は 2 回目の治療後に消失し、3 回目の治療後に血小板数が正常化した。6 日後、血漿交換を中止し、グルココルチコイド療法は急速にテーパリングされた。ADAMTS13 活性レベルは 62% であった。

血漿交換を中止してから約 14 日後、血小板数は  $120,000/\text{mm}^3$  に減少し、ADAMTS13 活性レベルは再び 5% 未満に低下した。患者からは阻害抗体は検出されず、遺伝子検査の結果は遺伝的 ADAMTS13 欠損を示唆したので、血漿輸液が投与された。患者は 3 日間血漿輸血を受けたが、血小板数は増加しなかったため、付随する阻害抗体の存在を示唆した。単回の血漿交換を行い、血小板数を  $200,000/\text{mm}^3$  に増加させた。

Annemarie E. Fogerty 博士：本症例では早期再発を認めたため、抗 ADAMTS13 抗体による強力で持続的な阻害が示唆された。したがって、リツキシマブ療法を 4 週間毎週投与された。後天性 TTP 患者のリツキシマブ（初期発症時と再発時の両方）および標準療法（血漿交換およびグルココルチコイド）比較試験は施行されている。TTP はまれな疾患で晩期再発の可能性があるため、患者の登録が困難であるため、無作為化試験のデータは限られている。したがって、TTP を有する患者におけるリツキシマブ療法の開始時期は確立されていない。データによるとリツキシマブは安全に寛解までの時間を短縮し、再発率を低下させるが、これらの利点は治療の初年度に限られているようである。本症例では、患者は有害事象なくリツキシマブを受けた。彼は血小板数と LDH が直ちに正常化し、1 年以上寛解が持続した。リツキシマブで寛解が達成されない場合、ボルテゾミブおよび他の免疫抑制剤が使用されている。私たちの知る限りでは、そのような免疫抑制剤の有効性を比較する大きなケースシ



リーズ研究は存在しない。

抗 ADAMTS13 抗体（後天性 TTP）の免疫抑制剤による完全な臨床的寛解（血小板数、ヘマトクリット、および LDH の正常化）を達成したにもかかわらず、この症例では、寛解 2 年後も ADAMTS13 活性の検出不可能なレベルが持続している。遺伝子検査の結果、遺伝性 TTP（Upshaw-Schulman 症候群）の同時診断が下され、特に生理的ストレスまたは内皮傷害が生じたときの臨床的 TTP の再発をしやすくなった。遺伝性 TTP は、ADAMTS13 の定期的な補充輸液で管理されるが、特定のスケジュールや目標の活性レベルは文献では確立されていない。この患者は、新鮮凍結血漿を 8～10 週毎に注入しており（交換なし）、採血フォローを密に行われているが、それ以降の臨床的再発はなかった。

#### 最終診断

遺伝性、後天性 TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）の合併