

Case 40-2017 :A 32 year old woman with headache, abdominal pain, anemia, and Thrombocytopenia

Presentatation of case

Dr. Emer McGrath (Neurology) : 32歳の女性が重度の頭痛と末梢視力の喪失により秋にこの病院に入院した。

患者は、メトトレキサートで妊娠を選択的に中止しており、この病院に入院する4週間前まで、通常健康状態にあった。子宮内装置があったにもかかわらず妊娠が起こり、その装置は中絶後、数日後に取り除かれた。経口避妊が開始された。

その3週間後、この病院に入院する1週間前に、左上腹部の痛み、膣出血および頭痛が発症した。患者は別の病院に入院した。ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの血中濃度は、1リットル当たり24IU(正常範囲、6IU/リットル)であった。彼女は妊娠していた3週間前には、1リットルあたり21,000IUのレベルだった。腎機能検査の結果、プロトロンビン時間、国際標準化比、および部分トロンボプラスチン時間の結果と同様に、電解質、グルコース、アミラーゼ、リパーゼ、総タンパク質およびアルブミンの血中レベルは正常であった。バベシア症および直接抗グロブリン検査の末梢血塗抹検査は陰性であった。他の実験室試験結果を表1に示す。画像検査を行なった。

R. Gilberto Gonzalez 博士 : 静脈造影剤の投与後に行われた腹部および骨盤のCTでは、脾腫(脾臓の長さ、頭蓋骨の寸法で15.6cm;正常範囲、 ≤ 12 cm)ならびに急性脾静脈血栓症にみられる脾臓静脈の中心充実影の欠陥が挙げられる。静脈内造影剤の投与後に行われた胸部CTは、肺容積が少なく、散乱すりガラス状影があり、肺塞栓症の徴候はないことが明らかになった。

McGrath 博士 : 経口避妊は中止された。病院入院後3日目には、患者の腹痛症状減退したため、彼女は帰宅した。

その4日後、重度の前頭頭痛および左視野における視力喪失が生じた。プライマリケア医によって診察された。検査では、彼女の左視野において、上下の周辺視の減少がみられ、頭部MRIが予定されていたが、頭痛の重症度が高まり、他の病院で精査されることとなった。さらなるイメージング検査が行われた。

ゴンザレス博士 : 頭頸部CT(図2)では上右側頭頂部から右後頭葉にかけてと右側脳梁膨大部にかけての低密度で脳溝消失(最近の出血を示唆する)と小さく、限局性の高密度な領域[出血性変化を示唆]とが認められた。局所閉塞性血栓は同定されなかったが、右後脳静脈の遠位枝は見えなかった。患者はこの病院の救急部に移された。

McGrath 博士 : 救急部の診察では、頭痛、左視野の視野変化、光恐怖症、音恐怖症、外眼筋運動の疼痛を認めた。彼女は脊椎椎間板ヘルニアに関連した慢性的な背部痛の病歴を有していたが、この椎間板ヘルニアは入院4年前に脊髄融合手術を受けていた。入院前の3年間に、彼女は未知の皮膚疾患のメトトレキサート治療と関連していると考えられていた自己制限性(免疫性??)血小板減少の2つのエピソードがあった。彼女には出血や凝固障害

の病歴はなく、自然流産もなかった。彼女は、嘔吐および偶発的な有痛性嘔吐のエピソードに関連した鈍い上腹部の痛みを 2 年程抱えていた。痛みはオメプラゾールで部分的に改善した。

患者の投薬には、ジクロフェナク、バクロフェン、徐放性モルヒネ硫酸、ヒドロコドン・アセトアミノフェン、およびオメプラゾールが含まれていた。彼女は過去に長期間経口避妊薬を服用していました。彼女はニューイングランド沿岸に住み、コミュニケーションに関わる仕事をしていました。彼女はたまにアルコールを飲み、1 週間に 1 箱以下のタバコを吸った。彼女は過去数ヶ月間に喫煙していなかった。彼女は不法薬物、市販薬、または薬草を使用していませんでした。出血または凝固障害、自然流産、または血液癌の家族歴はなかった。

理学的所見として、体温は 38.3°C、血圧は 126/72 mmHg、パルスは 54 分/分、呼吸速度は毎分 20 回、酸素飽和度(RA)は 96%であった。彼女は頭痛のために軽度のストレスを感じてはいたが、見当識を保っていた。頸部、心臓、肺、腹部、皮膚、および口腔粘膜の所見は正常であった。左同名性半盲が存在した。第 1 脳神経の機能は試験されなかったが、他の脳神経機能は正常であった。触覚、筋力、感覚、腕および脚の深部腱反射は正常であった。指・鼻指試験は、異常を示さなかった。末梢血塗抹検査では、高倍率視野、tear-drop および pencil-cells、またいくつかの大型の血小板と正常に出現する白血球あたり 0~2 個に分裂組織が見られた。尿検体は、ディップスティックで 1+ケトン、2+血液、1+タンパク質、1+ウロビリノーゲン、比重 1.040 (正常範囲、1.001~1.035)、および pH5 (正常範囲、5~9) を示した。沈降物の顕微鏡検査では、高倍率視野 (正常範囲、0~2) あたり赤色細胞および 3~5 個の白血球は認められなかった。他の検査室検査結果を表 1 に示す。患者はこの病院の集中治療室に入院し、追加の画像検査を行なった。

ゴンザレス博士：CT の血管造影と静脈造影で見られた梗塞と出血性変化を頭部の MRI で確認した (図 2)。皮質静脈は病変上には見えず、これは皮質・静脈血栓症または実質性病変による二次性圧迫のいずれかを示唆した。2 回目の入院時における大脳動脈造影 (図 2) では、右前頭皮質静脈および頭頂皮質静脈を伴う複数の脳静脈血栓症を示し、主要な硬膜洞の関与はなかった。

McGrath 博士：診断・治療方針の決定が行われた。

Differential Diagnosis

Dr. David B. Sykes：この 32 歳の健常女性では、妊娠中絶後 3 週間で腹痛、膣出血、頭痛が発症し、脾静脈血栓症と脳静脈血栓症と診断された。検査では、血小板減少症および溶血性貧血が明らかになった。こうした所見から緊急の診断・治療を必要とするものとしてあがるのが、播種性の血管内凝固および細小血管溶血性貧血である。

播種性血管内凝固

播種性血管内凝固は、診断ではなく、敗血症または進行癌などの根底にある状態から生じるコントロール不能なプロセスである。異常な検査値を有する患者における播種性血管内凝固の可能性を評価するためのスコアリングシステムが確立されている¹。この患者では、プロトロンビン時間がわずかに延長され、フィブリノーゲンレベルは正常であり、血小板減少は軽度であった。このパターンは、d-ダイマーレベルが著明に増大したにもかかわらず、播種性血管内凝固症候群を否定するもので、d-ダイマーレベルは上昇しているが、既知の血栓症によって説明することができ、おそらく d-ダイマーなどのフィブリン分解産物が血流に放出されるフィブリン溶解の正常なプロセスを反映する。この患者では播種性の血管内凝固がおきているとは考えにくい。

微小血管病性溶血性貧血

赤血球の機械的損傷によって特徴づけられる疾患である微小血管性溶血性貧血は、血栓性血小板減少性紫斑病および溶血性尿毒症症候群で起こることがある。悪性高血圧、子癇、血管炎、および弁膜症でも微小血管炎性溶血性貧血が起こる可能性があるが、これらの診断はこの患者にはあてはまらないようだ。細小血管炎性溶血性貧血が考慮される場合、末梢血塗抹検査は、分裂細胞の存在を除外するために重要である。典型的には、高倍率視野あたり 1% を超える分裂細胞の存在は、細小血管形成を疑うものである。この患者は高倍率視野あたり 1~2 個の分裂細胞を有しており（1 視野あたり > 200 赤血球）、微小血管炎性溶血性貧血の可能もあるが、典型的な状態とはいえない²。

既往歴(History)

血液検査と末梢血塗抹検査の結果によれば、即時に生命を脅かす播種性の血管内凝固および微小血管炎性溶血性貧血のプロセスではなさそうであり、既往歴の特徴に焦点を当てることとする（図 3）。患者には臨床的に重要な貧血の病歴はなく、酵素欠損、膜欠損、またはヘモグロビン症などの遺伝性赤血球障害を有する可能性は低い。

患者は 2 年間の腹痛の既往歴があり、急性ポルフィリン症が懸念される。画像所見からは、腹痛は脾臓・静脈血栓症によるものと思われる。患者はまた、脳静脈血栓症を有していた。彼女は異常な場所で複数の血栓を有しており、血栓症はポルフィリン症患者の共通の所見ではないので、これはこの場合には起こりそうな診断ではない。

この患者の所見の 1 つの特徴は、彼女の病気のタイミングと妊娠の選択的終了と経口避妊の開始との関係である。妊娠の高エストロゲン状態とエストロゲン含有避妊薬は、ともにタバコ使用と同様に血栓を形成するものである（彼女は最近タバコを喫煙していなかったと伝えられているが）。だが、こうした事実の数々は血栓の発生を説明するのに役立つかもしれないが、貧血などのこの症例の他の特徴を説明していない。

検査結果

検査室検査結果をより詳細に評価することで、最も可能性の高い診断を決定するのに役立つ。貧血、乳酸脱水素酵素レベルの上昇、および検出不能なハプトグロビンレベルなどの所見は、溶血プロセスを示唆している。しかし、末梢血塗抹標本の検査では、自己免疫性溶血性貧血または冷式凝集素症に見られる赤血球凝集において見られるスフェロサイトは示されなかった。さらに、Coombs 試験（直接抗グロブリン検査）は陰性であり、これは温式・冷式自己免疫性溶血性貧血のような一般的な過程とは相反する。

貧血および血小板減少が認められ、平均赤血球量は根底にあるマクロサイトーシスを示唆した。網状赤血球数は、貧血の程度と比べて不均衡に低く、赤血球の過少生産を示す所見であった。網状赤血球の平均サイズはわずかに $111\mu\text{m}$ であり、約 4% の網状赤血球の存在は平均赤血球体積を 100fl よりも高いレベルに増加させることは期待できないため、網状赤血球の存在によってマクロ細胞増殖は説明されにくい（この患者に見られた）。³ 患者の根底に鉄欠乏があるとすれば、赤血球分布幅がより大きくなることが予想され、球状赤血球症の原因となる自己免疫性溶血性貧血では、平均赤血球ヘモグロビン濃度が上昇すると予想される。

尿検査では、2+血液を示すディップスティック分析と、赤血球を示さなかった顕微鏡分析との間に相違があった。溶血の疑いのある状況では、こうした所見の組み合わせは、血尿のないヘモグロビン尿症と最も一致する。このパターンは、遊離ヘモグロビンが（赤血球が細網内皮系の貪食単球によって除去される血管外溶血とは対照的に）血漿中に放出される血管内溶血を示唆する。まとめると、ヘモグロビン尿症、マクロサイクロサイトーシス、血小板減少症、および異常な血栓症の事象は、発作性夜間血色素尿症（PNH）を疑わせるものである。

発作性夜間ヘモグロビン尿症

この患者の症状のいくつかの側面は、PNH の診断と一致しています。PNH の女性患者の約 3 分の 1 が妊娠時に診断を受ける。エストロゲンレベルの上昇はおそらく血栓リスクの上昇に寄与する。症状の名前にもかかわらず、罹患した患者の大多数は夜間のヘモグロビン尿症が報告されていない⁴。PNH では、血管内溶血が起こり、遊離ヘモグロビンが血漿中に放出される。遊離ヘモグロビンの放出は、平滑筋ジストニアを誘発し、一時的な腹痛（この患者で報告された）を引き起こす可能性がある酸化窒素の除去につながると考えられている。異常な血栓症および骨髄機能不全（マクロサイトーシスおよび血小板減少症）は両方とも PNH の顕著な特徴であるが、これらのプロセスの背後にあるメカニズムはほとんど理解されていない。今回の症例の所見に基づいて、最も可能性の高い診断は PNH であると思われる。この診断を確認するために、赤血球および白血球に対するグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカータンパク質、例えば CD55 および CD59 の発現の変化を調べるためのフローサイトメトリー用の血液検体を得た。

Dr. Meridale Baggett (医学) : この患者を評価したときのあなたの印象は何でしたか？

Aneesh B. Singhal 博士 : 神経学チームは当初、局所神経学的障害として新たに出現した頭痛症状に懸念を持っていました。彼女の所見のいくつかの特徴は、頭痛の副次的原因を示唆した。腹部の痛み、脾臓静脈血栓症、異常な血液検査室検査結果、および同名性半盲が含まれ、右の側頭後脳病変の存在が示された。動脈瘤のクモ膜下出血および下垂体卒中は、通常、突発発症する重度の雷鳴頭痛と関連するので、この限りではなく、発熱と項部硬直がないことで感染性の原因とはならない可能性があります。突発的な新たな焦点欠損の発症および脳卒中のいくつかの危険因子（すなわち、喫煙歴、最近の妊娠、および経口避妊薬の使用）の存在を考慮すると、我々の主要な診断は、血栓・静脈性脳梗塞だった。1週間にわたる頭痛の悪化、最近の妊娠および経口避妊の開始、および上昇した d-ダイマーレベルは、静脈性脳梗塞を最も可能性のある神経学的診断とした。

Dr. Baggett : コリング博士、血液学チームの見解はどうでしたか？

Dr. Meghan E. Colling (医学) : この患者では、臍出血の合併症、メトトレキセートへの暴露、経口避妊薬の服用による妊娠中絶は、貧血、血小板減少症、および血栓症を説明することができますが、溶血を説明することができない。我々は、随伴血栓症および溶血を引き起こすプロセスにフォーカスをあてた。末梢血スメア、安定した血小板数、およびマクロトロンビン（マイクロトロンビンではない）の存在に対する分裂細胞の不足は、血栓性血小板減少性紫斑病を否定する。d-ダイマーレベルは上昇したが、フィブリノーゲンレベルは正常であり、プロトロンビン時間はわずかに延長しただけであり、したがって播種性血管内凝固は鑑別診断では低かった。最近の妊娠の状況では、HELLP 症候群（溶血、肝酵素レベルの上昇、血小板数の上昇を特徴とする）はデータ上十分な根拠を伴わない。メトトレキセート暴露およびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損は溶血を引き起こす可能性があるが、いずれの状態も血栓症を説明するものではない。私たちは、腹痛の既往歴を考慮して、クームズ試験陰性の溶血および血栓症の最も可能性の高い原因として PNH を支持した。

Clinnical Diagnosis

発作性夜間ヘモグロビン尿症に関連した脳静脈血栓症

Dr.David b.Sykes's Diagnosis

発作性夜間ヘモグロビン尿症。

Pathological Discussion

Andrea P. Moy 博士 : PNH は、ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A (PIG-A) をコードする遺伝子において獲得された突然変異によって引き起こされる、生命を脅かすクローン性の造血幹細胞障害である。この突然変異は、造血細胞の表面上の GPI アンカータンパク質の発現を減少または阻害する 5。細胞表面マーカー CD55 および CD59 は、最も広

く発現された GPI アンカー型タンパク質であり、補体制御において機能する。 GPI アンカー型タンパク質 CD24 および CD14 は、通常、好中球および単球上でそれぞれ発現される。末梢血フローサイトメトリーは、GPI アンカータンパク質の発現低下を検出するための感度が高く特異的な方法であり、PNH クローンの測定が可能です。4,6 特定の GPI アンカータンパク質（例えば、CD59、CD24、および CD14）およびフルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）染色が典型的に分析に使用される。

末梢血フローサイトメトリーは、GPI アンカータンパク質の発現低下を検出するための感度が高く特異的な方法であり、PNH クローンの測定が可能です。4,6 特定の GPI アンカータンパク質（例えば、CD59、CD24、および CD14）およびフルオレセイン標識プロアエロリジン（FLAER）染色が典型的に分析に使用される。

この場合、フローサイトメトリーにより、GPI アンカータンパク質の異常な喪失および異常な FLAER 染色が明らかになった（図 4）。グリコホリン A+赤血球の約 1%が表面 CD59 の部分欠損を示し、グリコフォリン A+赤血球の約 5%が CD59 の完全欠損を示した。さらに、CD15+好中球の約 57%が CD24 発現の喪失と FLAER 非染色を示し、CD64+単球の約 60%が CD14 発現の喪失と FLAER 非染色を認めた。全体として、これらの所見から PNH の診断となった。

Discussion of Management

Dr. Rachel P. Rosovsky : この患者は、骨髄機能不全の他の原因がない場合、溶血、血栓症、および PNH の証拠を有していた。こうした特徴は従来の PNH のものと一貫している。こうした症状はまれであり、異常な臨床的特徴と関連しているため、PNH の診断はしばしば遅れることがある（この場合に見られるように）。PNH が最初に認識されて以来、その病態生理学の理解が深まり、根底にある異常を標的とする生物学的治療法の開発が増えているため、その治療法はさらに進歩している。

血栓性事象は PNH 患者の 40%まで発生し、この状態に関連した主要な死因である 8,9。この患者は、未分画ヘパリンで治療を開始され、退院前にワルファリンに移行した。葉酸、鉄補給、およびメドロキシプロゲステロンによる治療も開始された。

患者は、血栓症、痛み、および重度の疲労を含む、PNH の治療のためのいくつかの適応症を有していた。古典的な PNH の治療のための 2つの選択肢は、エクリズマブおよび同種骨髄移植である。エクリズマブは、C5 の変換および膜攻撃複合体（C5-9）の形成をブロックし、補体介在性血管内容血から PNH 関連赤血球を保護するヒト化モノクローナル抗体である。エクリズマブは比較的安全であり、溶血、疲労、輸血の必要性を軽減し、PNH 患者の生活の質の改善を認めている。10-14。エクリズマブによる治療は血栓のリスクを低下させるだけでなく、生存率を向上させる。、14-16 エクリズマブが入手可能になる前は、PNH 患者の中央生存期間はわずか 10 年であった 9。最近の後ろ向き研究では、エシリズマブ治療を受けた PNH 患者の 6 年間の全生存率は 92%であった。コホート研究では 68%の割合

であった。

この患者では、エクリズマブは標準的な成人用量で開始された。患者は、最初の 4 週間は毎週溶血の徴候についてモニターされ、その後毎月モニターされていた。彼女はどんな画期的な溶血もなかったが、これが起こると、エクリズマブの投与間隔を短くするか、用量を増やす必要がある。

いくつかの副作用がエクリズマブに関連しており、この患者には頭痛、鼻咽頭炎、吐き気、背痛、めまい、疲労など多くのものがある。彼女の症状の大部分は、治療の第 26 週まで消散していたが、これは以前の報告と一致している。彼女は数ヶ月間エクリズマブを受けたが、軽度の貧血のままであった。追加の検査により、陽性クームズ検査が明らかになった。エシリズマブを受けている患者では、血管外溶血のみが発生し、臨床的に明らかになることは珍しいことではない。なぜなら、この治療は血管内溶血のみを防ぐからである。

骨髄移植は PNH の唯一の治癒的治療法であるが、臨床的に重要な罹患率および死亡率に関連している。エクリズマブが導入されて以来、骨髄移植は、重篤な再生不良性貧血または骨髄異形成症候群を有する PNH 患者、またはエクリズマブに反応しなかった患者、またはエクリズマブに対する応答がない患者にのみ導入されている。

PNH の診断を受けて数ヶ月後、彼女は持続的な血小板減少症および貧血を有していた。彼女は、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群（PNH 患者の貧血の可能性のある 2 つの可能性のある原因）を評価するために骨髄生検を受けた。

Dr.Moy：検査では、骨髄生検標本は患者の年齢のとしては正常な状態であった。骨髄異形成症候群または骨髄増殖性新生物の形態学的または遺伝的証拠がないことの証拠となった。

Dr.Rosovsky：現在、診断を受けてから 1 年経っており、うまくいっている。

Dr.Baggett：今日、私たちの経験を私たちと分かち合うために、ここに患者さんを迎えることができ、幸いである。

Patient：医師が新たに診断をするとき、特に複雑な場合は、患者に説明を繰り返し、患者が情報を処理し、何度も理解し直す時間を与えることが大変役に立つ。患者が診断の意味とその影響、診断としての言語を理解することができる。医師がそれらの診断を取り戻す時間を取ることが役に立ちます。患者に質問させてください。医師が患者に与えた、質問したり、説明してもらった時間そのものがそれだけ大きな違いになる。「私はよく分からない」または「それを調べなければならぬ」という時たまする返答でさえ、患者にとっては説明できないほどの安心を得るものです。難しくても珍しい診断に伴う複雑さを和らげるのに役立ちます。時間がたつにつれ、より新しい研究がなされれば、より多くの質問と答えがあるでしょう。あなたが患者のためにそこにいるのなら、患者にどれだけの違いをもたらすのです。

Final Diagnosis

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.