

Coombs 試験陽性にて診断に苦慮した血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の1例

浦濱善倫* 坂洋祐 八尾村多佳朗 成瀬友彦
渡邊有三 湯澤由紀夫** 松尾清一

A case of thrombotic thrombocytopenic purpura with a positive Coombs' test

Yoshimichi URAHAMA, Yosuke SAKA, Takaaki YAOMURA, Tomohiko NARUSE,
Yuzo WATANABE, Yukio YUZAWA, and Seiichi MATSUO

*Department of Nephrology, Kasugai Municipal Hospital, **Division of Clinical Immunology,
Department of Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

We report a case of thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) with a positive Coombs' test.

A 59-year-old female was admitted to our hospital in February, 1997 with symptoms of heart failure. Ultrasound cardiography showed moderate pericardiac effusion and she was diagnosed as having pericarditis. After admission she had anorexia and her urine volume was reduced. Laboratory tests showed anemia and thrombocytopenia. Her Coombs' test result was positive. Her renal function gradually worsened and her conscious level was reduced. We diagnosed her as TTP and judged that she needed hemodialysis. We performed plasma exchange and started steroid therapy. The renal biopsy was compatible with TTP. After treatment, her level of consciousness improved, but her renal function did not improve. On the 51st hospital day she fell into acute respiratory distress syndrome(ARDS) and entered ICU. We considered ARDS caused by infection and continued treatment, but she died of shock and lactate acidosis. Activity of von Willebrand factor-cleaving protease in our case was 15 % before the first PE, and 25 % just before death.

A case of TTP without collagen disease usually shows a negative Coombs' test result. We think that this was a rare case in which autoimmune hemolytic anemia was supervened with TTP.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 468-473.

Key words : TTP, Coombs test, AIHA, von Willebrand factor, ADAMTS13

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病(以下, TTP)では, 基礎疾患として全身性エリテマトーデスなどの膠原病がない場合, Coombs 試験は陰性とされる。また, TTP と類似した血栓性細小血管障害が病態と考えられる溶血性尿毒症症候群でも, 肺炎球菌感染に続発するものを除けば Coombs 試験は陰性とされている^{1,2)}。今回われわれは, Coombs 試験陽性にて当初診断に苦慮した TTP 症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 59 歳, 女性
主 訴: 労作時息切れ
既往歴: 平成 12 年より高血圧にて内服治療
家族歴: 従兄弟に慢性関節リウマチ
生活歴: 金属工場勤務, 喫煙・飲酒なし
現病歴: 平成 12 年 12 月初めより感冒症状あり, 近医通院, 平成 13 年 1 月 10 日頃より労作時に息切れが出現し, 2 月 6 日当院循環器科紹介, 心エコーにて心嚢液を認め,

* 春日井市民病院腎臓内科, ** 名古屋大学大学院医学系研究科免疫応答内科学

(平成 17 年 3 月 8 日受理)

心外膜炎疑いにて入院となる。

入院時現症：身長 160 cm, 体重 49 kg, 血圧 138/88 mmHg, 脈拍 97 整, 体温 37.3°C。呼吸音は正, 心雑音聴取せず, 下腿浮腫軽度認める。腹部は軟, 肝脾触知せず。意識清明, 神経所見異常なし。表在リンパ節は左頸部大豆大, 両腋下・両鼠径小豆大腫大を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：胸部 X 線写真にて軽度うっ血像を認め, 心電図は洞性頻脈。心臓超音波検査にて全周性の 10~12 mm の心嚢液を認め, 左室壁運動は良好。血液検査では CRP 1.3 mg/dl と軽度上昇, 血沈 1 時間値 79 mm と亢進, LDH 684 IU/ml 軽度上昇を認めた。

入院後経過：心外膜炎を疑い利尿剤にて心不全治療を行い, 呼吸状態は改善し, 息切れ症状もほぼ消失していたが, 入院第 6 病日頃より食欲不振, 37°C 台の発熱出現。血小板減少と貧血が出現し, 第 13 病日頃より尿量減少。第 15 病日頃より乏尿となり会話の内容のつじつまが合わなくなる。両指趾先に紫斑出現。第 18 病日無尿となり, 急性腎不全にて内科転科となる。

転科時検査所見 (Table 2)：末梢血液像では Hb 8.2 g/dl

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood count		ALP	184 IU/l
WBC	8,700/u/l	γGTP	9 IU/l
Band	2%	T-Bil	1.0 mg/dl
Seg	72	TP	7.0 g/dl
Mono	8	Alb	3.6 g/dl
Lym	17	BUN	10.1 mg/dl
RBC	457 × 10 ³ /u/l	Cr	0.8 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	Na	138 mEq/l
Hct	40.9 %	K	5.3 mEq/l
Plt	235 × 10 ³ /u/l	Cl	109 mEq/l
Biochemistry		Ca	9.0 mg/dl
AST	48 IU/l	P	5.7 mg/dl
ALT	14 IU/l	UA	3.4 mg/dl
LDH	684 IU/l	T-Cho	244 mg/dl
ChE	110 IU/l		

と貧血, 網状赤血球 130 % と著明な増加, Plt 8.4 × 10³/μl と血小板減少を認め, 生化学では溶血によると考えられる LDH 2,063 IU/l と上昇を認めた。BUN 85.6 mg/dl, Cr 5.8 mg/dl と急性腎不全の状態で尿潜血・蛋白を認め, FENa は 1.7 % と上昇していた。直接・間接 Coombs 試験陽

Table 2. Laboratory findings on transfer

Blood count		Biochemistry		Immunology	
WBC	12,900/u/l	AST	44 IU/l	IgG	1,886 mg/dl
Band	10	ALT	28 IU/l	IgA	435 mg/dl
Seg	79	LDH	2,063 IU/l	IgM	58 mg/dl
Mono	4	ChE	53 IU/l	C ₃	57.9 mg/dl
Lym	3	ALP	193 IU/l	C ₄	11.9 mg/dl
RBC	270 × 10 ³ /u/l	γGTP	21 IU/l	CH ₅₀	39 U/ml
Hb	8.2 g/dl	T-Bil	1.4 mg/dl	ANA	(-)
Hct	22.9 %	TP	5.9 g/dl	anti-ds-DNA ab	(-)
Plt	84 × 10 ³ /u/l	Alb	2.4 g/dl	anti-RNP ab	(-)
Reti	130 %	BUN	85.6 mg/dl	anti-Scl-70 ab	(-)
direct Coombs' test	(+)	Cr	5.8 mg/dl	anti-centromere ab	(-)
indirect Coombs' test	(+)	Na	119 mEq/l	MPO-ANCA	1.8 U/ml
fragmented red cell	(+)	K	5.7 mEq/l	Haptoglobin	4 mg/dl
		Cl	81 mEq/l		
		Ca	7.8 mg/dl	Blood coagulation	
Urinalysis		P	6.4 mg/dl	PT-INR	1.09
occult blood	+3	UA	13.1 mg/dl	APTT	95 %
protein	+2	T-Cho	295 mg/dl	Fib	263 mg/dl
pH	5.5			FDP	46.0 ug/ml
Sediment				Ddimer	7.4 ug/ml
RBC	20~30/H			TAT	13.0 ug/l
granular cast	1/H			PIC	3.3 mg/dl
FDP	3.84 ug/ml				
β ₂ MG	15,000 ug/dl				
NAG	55.8 U/l				
U-Na	25 mEq/l				
FENa	1.7 %				

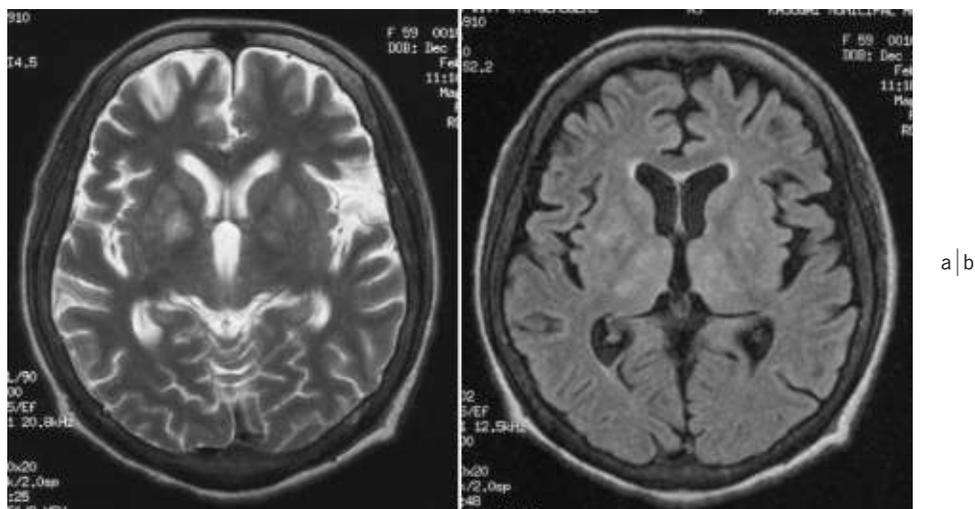


Fig. 1. Head MRI demonstrating an abnormal multiple high intensity lesion in the bilateral thalamus and basal ganglia

a : axial T2-weighted image b : axial FLAIR image

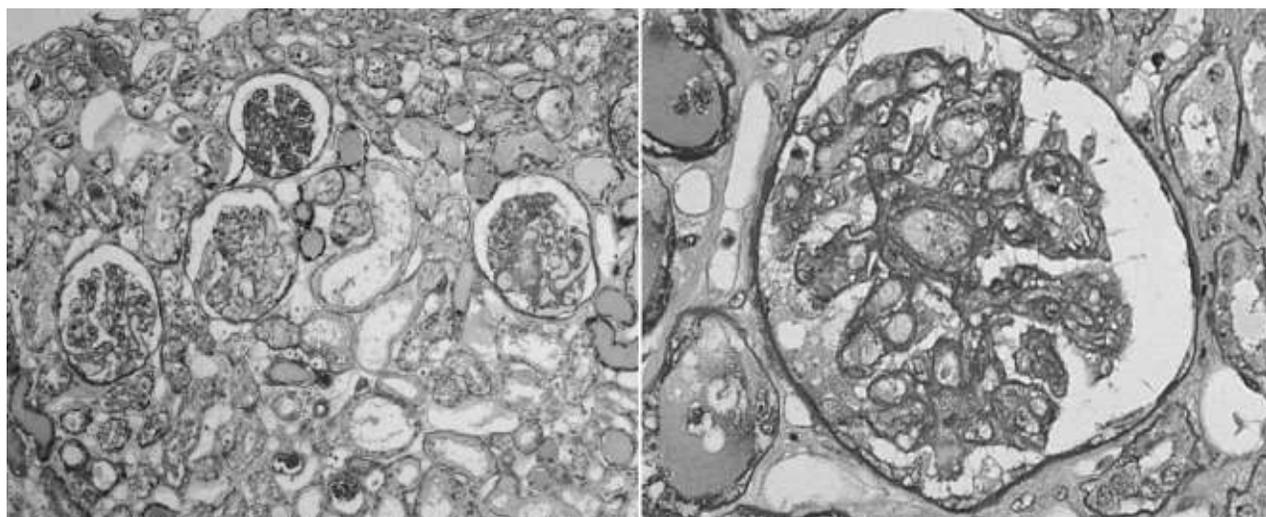


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal biopsy specimen

a : Many glomeruli are congested and wrinkling of the basement membranes can be seen as part of the glomeruli undergoes global necrosis. In the tubules, larger necrotic areas can be seen. (PAS×100)

b : The glomerular capillary walls have a double-contour appearance. (PAS×400)

性, Haptoglobin 4 mg/dl と低下, 抗核抗体は陰性であった。血液像にて破碎赤血球を認め, 骨髓穿刺による骨髓像は hypercellular であった。

転科後経過: 入院第 19 病日朝より意識レベル低下し傾眠あり, 両側 Babinski 反射陽性, 両側上下肢深部腱反射亢進。血小板減少, 細小血管病性溶血性貧血, 神経症状, 腎障害, 発熱の古典的五徴を認め, TTP の診断にて血漿交換(以下, PE)施行, 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)の合併を否定できないこともあり, ステロイド剤プレドニゾロン(PSL)50 mg より開始した。無尿の状態は改善せず,

血液透析を導入した。心嚢液は入院時と変化はみられなかった。PE 開始後に意識レベルは改善するも, 頭部 MRI では T2 強調画像・FLAIR 画像にて両側基底核・視床を中心とする大小多数の高信号病巣を認め, TTP に伴う変化として矛盾のない所見と判断した(Fig. 1)。入院第 23 病日腎生検施行, 得られた 29 個の糸球体のうち半数に虚血によると考えられる基底膜の wrinkling を認め, 多くの糸球体が虚脱していた。残る糸球体の基底膜にも不整や二重化が見られ, 内皮下腔の狭小化も伴っており内皮障害が示唆された。虚脱した糸球体の周囲の尿細管は壊死に陥ってい

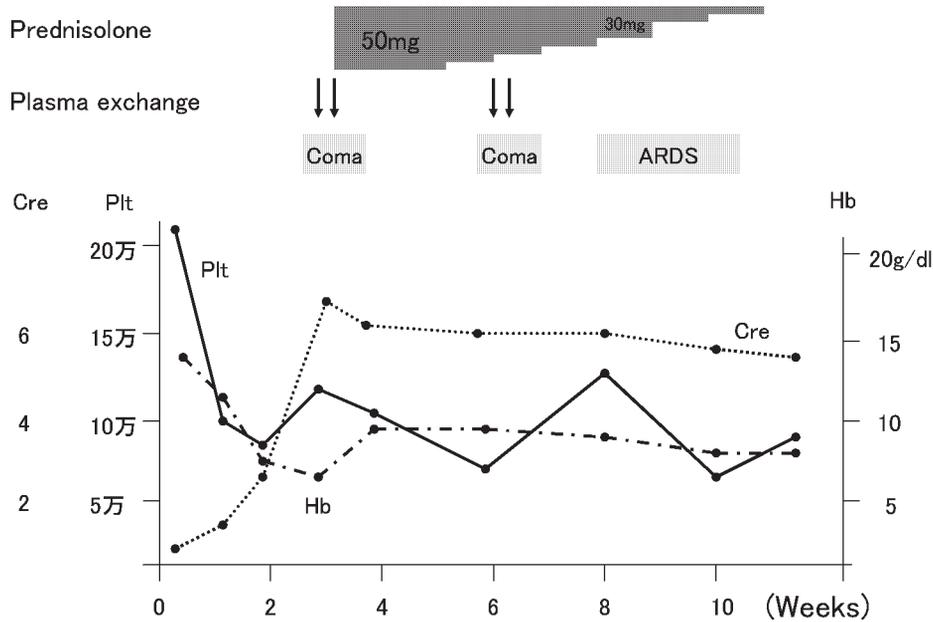


Fig. 3. Clinical course

た。免疫蛍光染色は陰性であった。腎生検所見も TTP の診断に合致するものであった (Fig. 2)。以降、腎機能は改善せず無尿状態が続いたため、維持透析を施行しステロイド PSL は漸減した。直接 Coombs 試験はステロイド治療開始後陰性化していた。入院第 43 病日、再び血小板減少、意識レベル低下を認め PE を施行したところ改善した。以降、腎機能の改善はみられないものの全身状態は安定していた。第 51 病日急速な呼吸状態悪化、ARDS となり ICU 入室、人工呼吸管理となる。心臓超音波検査では心嚢液は 6~7 mm と減少しており、心機能には変化は認めなかった。ステロイド療法中でありカリニ肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などの感染を疑い治療を続け、一時呼吸状態改善するも人工呼吸器離脱は困難。入院第 65 病日気管切開し、維持療法を続けるも、4 月 22 日乳酸アシドーシス、ショック状態となり永眠した。死亡 1 時間後に施行した病理解剖では顕微鏡的にも諸臓器に TTP の急性期の所見は認めなかった。中枢神経系についても検索を行ったが、梗塞所見などの有意な異常は見られなかった。腎組織は萎縮が見られ、硬化した糸球体、間質の高度の線維化を認め、病理組織学上の診断は難しいと判断した。TTP の病因とされる von Willebrand 因子 (vWF) 特異的切断酵素活性は始めの PE 前 15% と低下を認めたが、死亡直前は 25% と改善を認めた。

考 察

本症例は心外膜炎疑いにて入院時には血球減少や腎機能異常はみられず、入院後に発症した TTP と考えられる。入院時に心嚢液の検査はできなかったが、上気道炎症状が先行していたこともあり、経過からはウイルス性の心外膜炎であったと推測され、TTP もこれに続発したと考えられた。病理解剖時には明らかな心外膜の異常所見はみられなかった。入院前後に他の感染徴候は認められず、また、血液検査上も有意な炎症反応の上昇はなかったことから、細菌感染の合併は否定的と考えた。入院後に使用した薬剤はフロセミド、H₂ 受容体拮抗薬のみであるが、念のため変更しており、薬剤性の TTP は否定的であった。

本症例では急性期に頭部 MRI 検査にて異常所見を認めているが、これまでに TTP において頭部 MRI 上様々な異常を認めた症例が報告されている^{3,4)}。

本症例では直接・間接 Coombs 試験陽性であったため、自己免疫性溶血性貧血 (以下、AIHA) との鑑別が当初問題となった。TTP については治療としてステロイド剤の効果は確立していないが、本例では AIHA の合併も考えられることもあり使用した。治療開始後に溶血性貧血も改善はしているが、ステロイド剤の使用による効果も否定できない。TTP でも微小血管障害による溶血を伴うため、本症例では TTP に AIHA が合併したかどうかの判断が難しい。TTP では、基礎疾患として全身性エリテマトーデス

などがない場合、Coombs 試験は陰性とされる。また、TTP と類似した血栓性細小血管障害が病態と考えられる溶血性尿毒症症候群でも、肺炎球菌感染に続発するものを除けば Coombs 試験は陰性とされている。しかし、非家族性の TTP は発症に自己免疫機序が関わっていると考えられており、また AIHA に続発した TTP 症例や、TTP 治癒後に発症した AIHA の症例が報告されている^{5,6)}。TTP と AIHA が同時期に発症したという報告は、われわれが検策した範囲ではみられなかった。本症例については TTP と AIHA が同時期に発症した可能性が考えられた。また、TTP 発症前には明らかな膠原病などの診断はされていなかったが、何らかの自己免疫異常を有しており、Coombs 試験も異常を呈していたことが考えられる。

近年、TTP の発症について von Willebrand 因子(以下、vWF)とその特異的切断酵素である vWF プロテアーゼ ADAMTS13 の関与が研究されている。Furlan らは TTP 患者の多数において、vWF プロテアーゼ活性が低下し、非家族性ではこの酵素に対する抑制因子が検出されることを報告した^{7,8)}。家族性はこの酵素の先天性欠損によるもの、非家族性ではこの酵素に対する抑制因子が産生されており、この抑制因子は IgG に属する自己抗体と考えられている⁹⁻¹¹⁾。健常人では高分子の vWF 多量体が ADAMTS13 のサイズ調節を受けることにより、正常に作用すると考えられている。TTP 患者では ADAMTS13 の活性低下により vWF 多量体のサイズ分布に異常が出現し、微小血管系で血栓促進状態となっている^{12,13)}。本症例では vWF 特異的切断酵素活性が始めの PE 前 15% と低下を認めた。vWF 特異的切断酵素活性は測定系により差異は報告されているが、健常人の検体では平均 $102 \pm 15\%$ との報告などがあり、15% は有意な低下と考えられる^{2,8)}。本症例の vWF 特異的切断酵素活性の測定を行った測定系での本邦における TTP の集計では、108 例の特発性 TTP の内、50 例が急性期に 3~25% の活性値であったと報告されている¹⁴⁾。死亡直前は 25% とある程度改善しており、病理解剖でも TTP の急性期の所見は認めなかったことから、死因は TTP の再燃ではなく複合感染と判断した。病理解剖結果からは、腎組織においても過去の TTP の所見についての判定は難しいと考えられた。

結 語

今回われわれは、Coombs 試験陽性の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の 1 例を経験した。TTP では通常

Coombs 試験陰性とされるが、Coombs 試験陽性でも TTP は否定できず、また TTP であれば早期診断に基づいた血漿交換などの治療を行う必要がある。

稿を終えるにあたり、今回 vWF 特異的切断酵素活性の測定を快く引き受けてくださいました奈良県立医科大学輸血部の松本雅則先生に深謝いたします。

この論文の要旨は第 32 回日本腎臓学会西部学術大会(2002 年 10 月、和歌山)で発表した。

文 献

1. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60(3): 831-846.
2. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology* 2001; (Am Soc Hematol Educ Program); 282-305.
3. Urushitani M, Seriu N, Udaka F, Kameyama M, Nishinaka K, Kodama M. MRI demonstration of a reversible lesion in cerebral deep white matter in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neuroradiology* 1996; 38(2): 137-138.
4. Bakshi R, Shaikh ZA, Bates VE, Kinkel PR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients. *Neurology* 1999; 52(6): 1285-1288.
5. Morgensztern D, Kharfan-Dabaja MA, Tsai HM, Lian EC. Warm-antibody autoimmune hemolytic anemia developing after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2002; 108(3): 154-156.
6. Krupsky M, Sarel R, Hurwitz N, Resnitzky P. Late appearance of thrombotic thrombocytopenic purpura after autoimmune hemolytic anemia and in the course of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: two case reports. *Acta Haematol* 1991; 85(3): 139-142.
7. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood* 1996; 87(10): 4223-4234.
8. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; 87(10): 4235-4244.
9. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammler B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89(9): 3097-3103.
10. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lammler B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the

- hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 (22) : 1578-1584.
11. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339(22) : 1585-1594.
 12. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347(8) : 589-600.
 13. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(4) : 1072-1081.
 14. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004 ; 41(1) : 68-74.