

遷延する意識障害を呈した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例

大槻 剛巳, 山田 治, 白戸 りさ, 神崎 暁郎, 八幡 義人,
佐藤 一樹*, 加藤 裕司**, 渡辺 佳樹***

遷延する意識障害を呈した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の65歳男性例を経験した。症例は、黄疸を主訴に入院。赤血球破碎症候群を伴う溶血性貧血、血小板減少、腎障害、動揺する神経症状と脳波異常、発熱の存在より TTP と診断した。入院第3病日より血漿交換療法を施行したところ、意識障害以外の症状の改善を認めたため、プレドニゾン (PSL) 60 mg/日と、新鮮凍結血漿輸注療法に切り替えた。以後、PSL は、4 週間で5 mg 程度の長期漸減療法としたが、発症後5カ月を経て意識はほぼ清明となるも、なお、脳波上徐波の出現を認めた。この異常脳波所見は、発症約9カ月後にはじめて正常化した。これまでに報告された遷延する意識障害を呈する症例と比較検討し、本例での病因を推察する。

(平成3年5月21日採用)

Prolonged Disturbance of Consciousness in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Takemi Ohtsuki, Osamu Yamada, Lisa Shirato, Akio Kanzaki,
Yoshihito Yawata, Ichiki Sato*, Hiroshi Kato** and
Yoshiki Watanabe***

A 65-year-old man was admitted to our hospital on April 17, 1990 suffering with jaundice. A diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was made based on the following findings: hemolytic anemia with the red cell fragmentation syndrome, thrombocytopenia, renal dysfunction, fluctuating disturbance of consciousness, and a history of fever. After plasma exchanges were carried out three times, the above-mentioned findings improved with the exception of disturbance of consciousness. Thereafter, administration of prednisolone (PSL) (60 mg per day) and transfusion of fresh frozen plasma (320 ml per day) were started. PSL was then gradually tapered off by approximately 5 mg every four weeks. Although the disturbance of consciousness mostly improved and no clinical recurrences were observed, intermittent abnormalities on the patient's electroencephalogram (EEG) were observed even five months after the diagnosis was made. These findings became normal nine months after the diagnosis was established. In this article, a

川崎医科大学 内科血液部門
〒701-01 倉敷市松島577

* 同 内科消化器部門II
** 同 内科神経部門
*** 同 内科腎臓部門

Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki
Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan
Division of Gastroenterology II, Department of Medicine
Division of Neurology, Department of Medicine
Division of Nephrology, Department of Medicine

patient with TTP with continuous disturbance of consciousness is discussed with special reference to previously reported cases. (Accepted on May 21, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 17(2) : 192-198, 1991

Key Words ① TTP ② Prednisolone ③ Plasma exchange
④ Disturbance of consciousness

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) は、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、種々の程度の意識障害、及び発熱を、代表的な症状とする疾患であり、従来は、非常に致死率が高かった。^{1)~3)}しかし、病因はいまだ明確にはなっていないものの、血漿交換療法 (plasma exchange : PE) がその治療に導入されて以来、救命される症例が増加し、現在では早期に診断された上で

PEを施行された場合には、その救命率は80%にも達するようになってきている。^{4), 5)}

一般に、治療が奏効した場合には、上記の各症状も一過性で、回復すると考えられているが、中には再発する例や、遷延する意識障害を呈する例が報告されている。^{6)~8)}

今回、意識障害が約9カ月に渡って遷延した後、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) の長期漸減投与にて改善、脳波上も正常となったTTPの65歳男性例を経験したので、経過の概要を報告し、同様の報告例と比較検討する。

Table 1. Laboratory findings on admission

RBC	251×10 ⁴ /μl	red cell fragment	(+)	Bil (T)	2.4 mg/dl
Hb	8.0 g/dl	microspherocyte	(+)	Bil (ID)	1.49 mg/dl
Ht	23.6 %	crenated cell	(+)	AIP	61 IU/l
Retic	0.5 %			γGTP	2 IU/l
WBC	6600 /μl	ESR	25 mm/hr	LDH	509 IU/l
Band	10 %	CRP	1.2 mg/dl	Alb	2.4 g/dl
Seg.	64 %	Haptoglobin	<30 mg/dl	Glb	2.7 g/dl
Eo.	2 %	Mineral : WNL		ChE	105 IU/l
Mono.	8 %	U-hemosiderin	(-)	GPT	13 IU/l
Lymph.	16 %			GOT	21 IU/l
Plat.	0.6×10 ⁴ /μl	Urinalysis		Amy	115 IU/l
		Prot.	700 mg/dl		
PT	9.6 sec.	Sugar	(-)	Crn	2.4 mg/dl
APTT	28.3 sec.	Sed.		BUN	46 mg/dl
Fbg	255 mg/dl	RBC	40~50 /HPF	Ccr	20.4 ml/min
sFDP	20 μg/ml	WBC	1~3 /HPF	sβ ₂ MG	6.0 μg/ml
FMT	(-)			uβ ₂ MG	13500 μg/day
AT III	76.9 %			NAG	11.0 U/l
HPT	150.0 %				

LDH isozyme : 1-161, 2-169, 3-101, 4-44, 5-34 IU/l

BM : hypoplastic marrow
megakaryocytic hyperplasia

LN biopsy : no pathological findings

症 例

患 者：65歳，男性

主 訴：黄疸

既往歴：10歳，腸チフス，左上腕骨折

昭和23年頃に胸膜炎

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1990年4月7日頃より黄色水様下痢，臍部痛，嘔気，37.8°Cの発熱有り．12日A医院にて止瀉剤の投与を受け下痢は改善傾向となるも，腹痛が持続するため，17日B病院受診．貧血，黄疸，血小板減少，蛋白尿を指摘され，同日夜間当院に入院となる．

入院時理学的所見：身長159 cm，体重52.5 kg，血圧128/80 mmHg，脈拍78/分整，体温36.4°C．意識レベルはほぼ清明なるも，ときに家人にも意味不明の発語あり．この症状は入院後動揺を示した．その他の神経学的異常所見はなし．眼瞼結膜は中等度貧血様，眼球結膜には黄疸を認めた．表在リンパ節腫脹は，右鼠径部に直径2～3 mm大のものを1個触知するのみで

あった．心肺に異常なく，腹部でも肝脾腫を認めず．浮腫なし．

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血検査は，中等度の貧血と著しい血小板減少を示し，赤血球形態では，破碎赤血球の著しい増加を認めた (Fig. 1)．また，骨髓は低形成であったが，巨核球の相対的過形成を呈していた．凝血的には血清 FDP の軽度の上昇のみであった．その他の検査所見では，間接ビリルビンとアイソザイム1，2主体のLDHの上昇，ハプトグロビンの異常低値などの溶血所見や，蛋白尿，血尿，クレアチニン，BUNの上昇，クレアチニンクリアランスの低下などの腎機能障害が認められた．脳波では，基礎調律は9 Hzの α 波であったが，前頭葉優位に2 Hz程度の δ 波，4 Hzの θ 波の出現をみた (Fig. 2)．頭部CT検査では，側脳室の軽度拡大のみで，局所病変は認められなかった．なお，リンパ節生検では病的所見は得られなかった．

入院後経過 (Fig. 3)：血小板減少，赤血球破碎症候群を伴う溶血性貧血，腎障害，動揺する神経症状，現病歴での発熱の存在により，病理

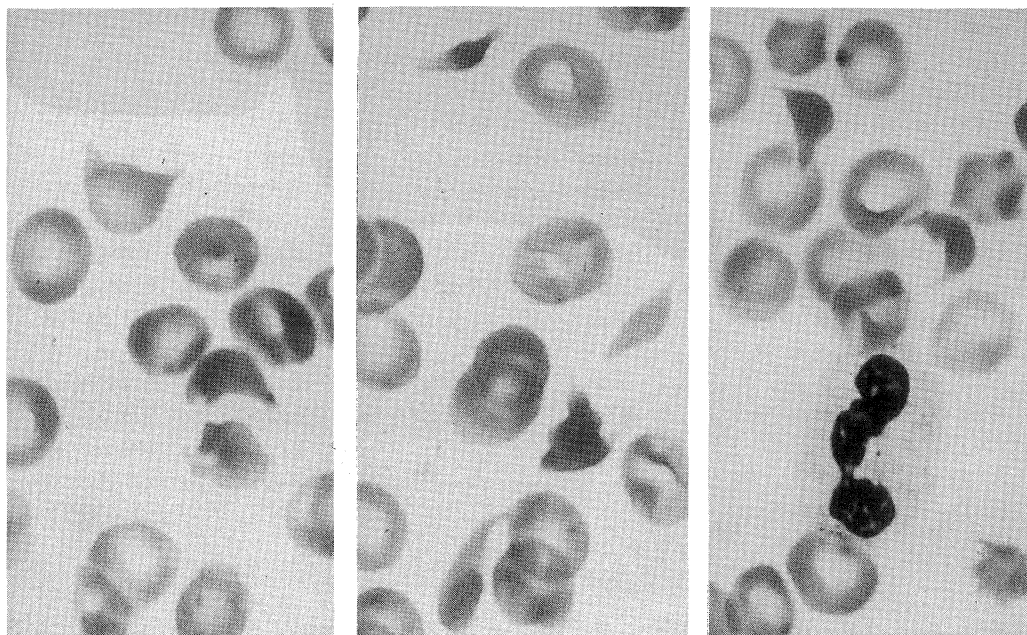


Fig. 1. Severely fragmented (micro-angiopathic) red cells were present on the peripheral blood film on April 18, 1990.

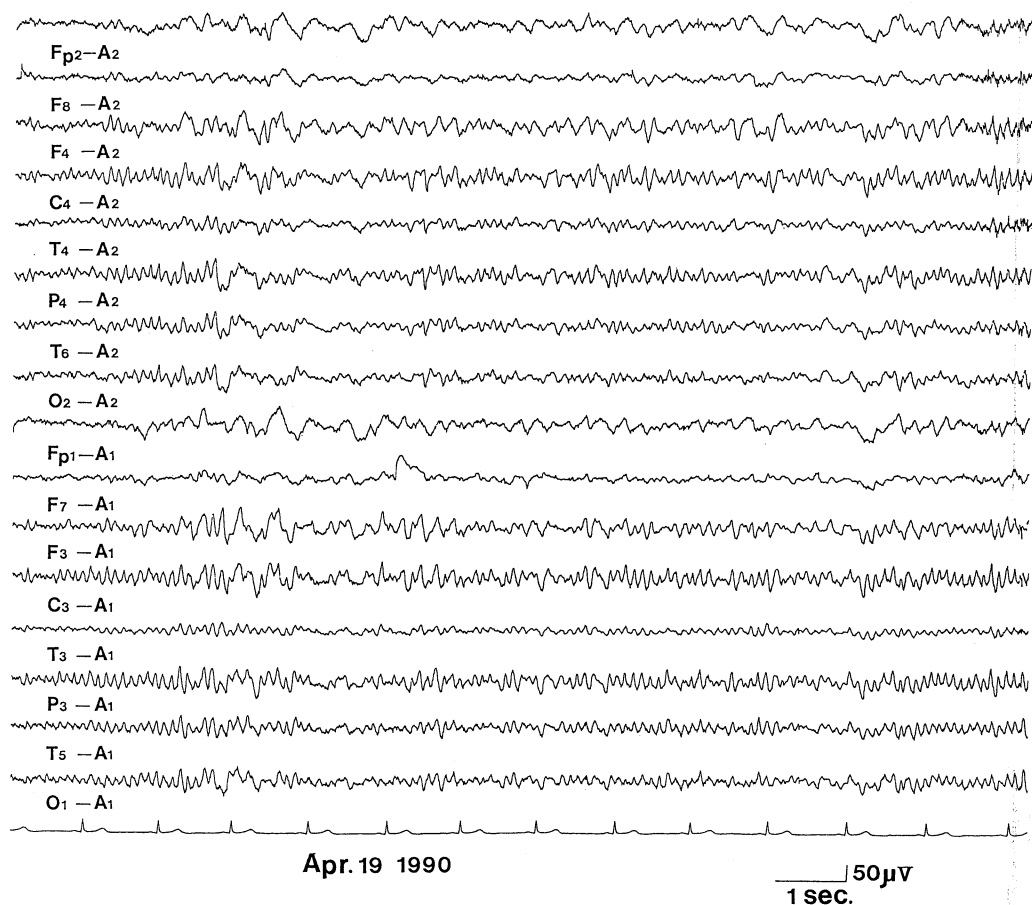


Fig. 2. Electro-encephalogram findings (EEG) on April 19, 1990 showed the appearance of delta and theta waves dominantly at the area of the frontal lobe.

学的に微小血栓の存在は認められなかったものの臨床的にいわゆる TTP と診断した。第 3 病日より連続 3 日間、一回 3.2 l の PE を施行し、血小板の上昇、貧血の改善、LDH、間接ビリルビンの正常化を認めた。意識障害は継続していたものの、病勢は十分に抑制されていると判断し、PE を終了、第 7 病日より PSL 60 mg/日の投与を開始した。また、第 13 病日より新鮮凍結血漿一日 4 単位の輸注も併用した。その後、血液学的には再燃を認めず、また、蛋白尿、血尿も第 21～25 病日には改善されたが、意識状態は依然、昏迷を呈していた。5 月 11 日、家族の希望もあり、近医に転院。以後、PSL 60 mg/日の投与期間中には新鮮凍結血漿の輸注を継続し、

PSL は 4 週に 5 mg 程度の緩徐な漸減を施行した。9 月 11 日、PSL 5 mg/日投与中、当科外来受診、明らかな精神神経症状は認められないものの、脳波上では、ときに 5 Hz の θ 波の出現を認め、軽度の間歇的異常と判定された。しかし、翌平成 3 年 1 月 29 日 (PSL 2.5 mg 隔日投与中) に施行した脳波検査では、異常所見が消失していた (Fig. 4)。なお、血液学的には、9 月以降、溶血所見、血小板減少は認められず、また、血清クレアチニン、BUN ともに正常値に復している。

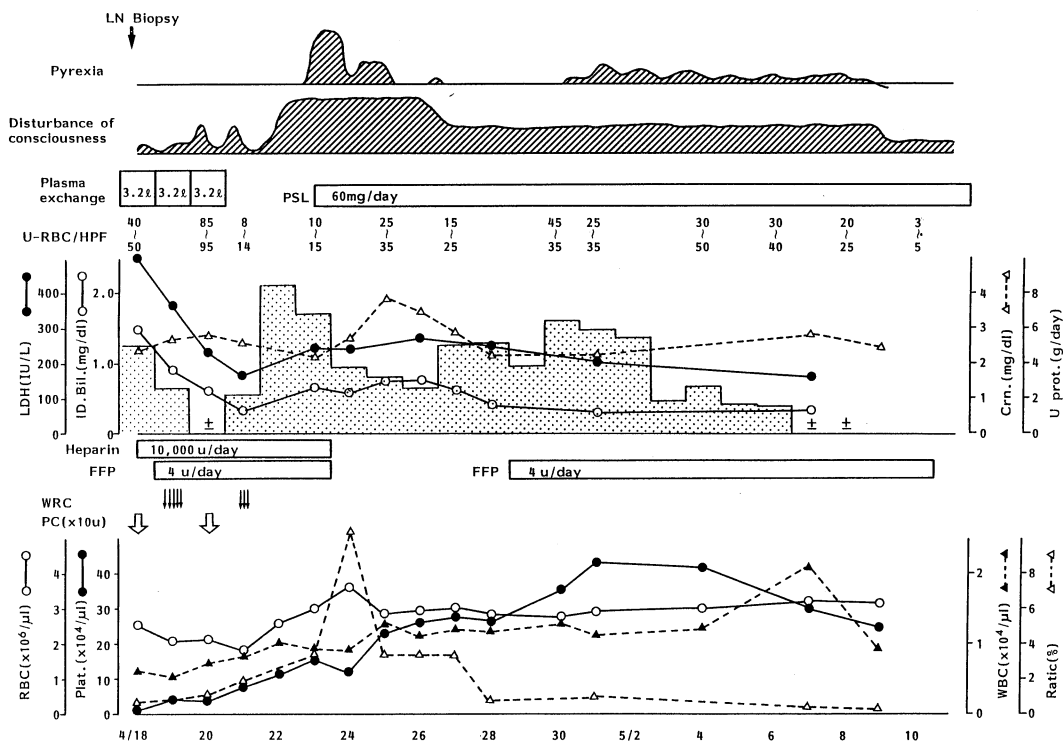


Fig. 3. Clinical course of initial three weeks since admission

考 察

TTP は赤血球破碎症候群を伴う溶血性貧血、血小板減少、動揺する神経学的異常を3徴、発熱、腎機能障害を加えて5徴とする疾患であり、原因としては、血管内皮細胞あるいはその機能の異常^{9), 10)} 血漿巨大 von Willebrand factor 分子の異常¹¹⁾ 自己免疫疾患との関連¹²⁾ prostacyclin (PGI₂) 代謝の異常¹³⁾ などが指摘されているが、現段階では、明確な病因として解明されたものはない。¹⁴⁾

予後に関しては、従来非常に致死率の高い疾患とされていたが、^{1)~3)} PE 療法に代表される血漿輸注や全血交換などの血漿療法が導入されて以来、その治療成績は格段の進歩をみせ、現在では、救命率が80%前後となっている。^{4), 5)} ま

た、PE 以外には、PSL の大量投与、血小板機能抑制剤、免疫抑制剤などの投与が行われている。^{4), 5)}

一般に、PE に代表される治療が奏効した場合には、3徴もしくは5徴に挙げられている臨床症状も一過性で、回復すると考えられているが、中には再発する例や、遷延する神経症状を呈する例も報告されている。^{6)~8)} Ben-Yahuda らは、血漿療法が施行され速やかな TTP からの回復が認められた38例の症例のうち、5例に永続的に神経学的異常が残存したと報告し、これらの症例では、頭部 CT 上、何らかの異常所見が認められたとしている。加えて、12例には再発が認められたと報告している。⁸⁾

通常、TTP における神経症状が、動揺を示したり、疾患からの回復に伴って消失することは、血栓により遮断された血流が、脳の器質的障害

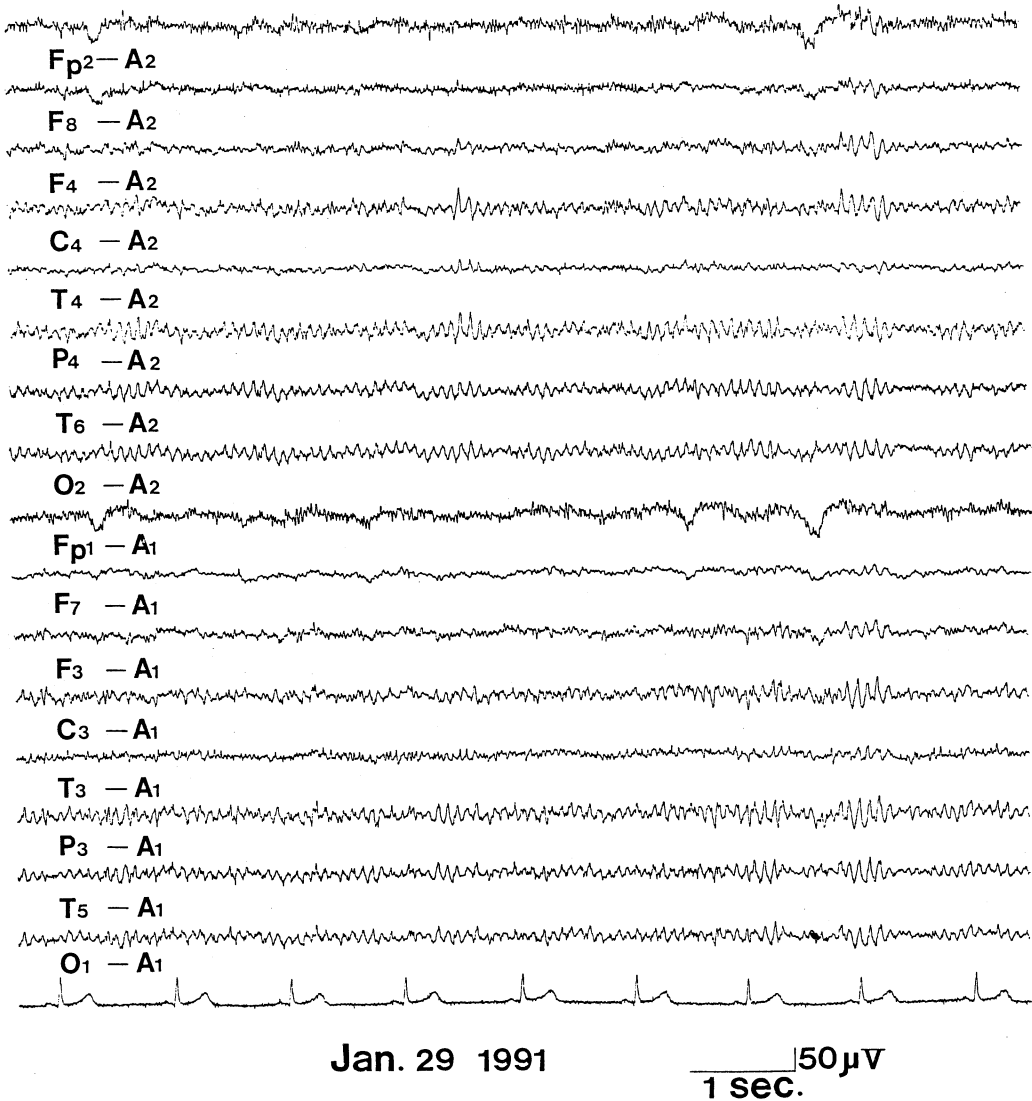


Fig. 4. EEG findings on January 29, 1991 revealed no remarkable abnormalities.

にいたる前に再開通し、脳内の種々の部位に、こういった変化が起こるためであるとされている。このことより、Ben-Yahuda らの報告した永続的な神経学的異常を呈した症例においては、あるいは症例側の個別な要因により、より早期に器質的变化がもたらされたとも考えられる。しかし、今回、我々が経験したような症例では、頭部CT上、明らかな変化がなかったにもかかわらず、意識障害と脳波異常が遷延したわけであり、この原因は不明であるが、PSLの長期漸減

療法が奏効していることを考慮すると、免疫学的機序が病因として働いており、非常に緩徐に改善した可能性も考えられる。また、CT上判定不能な微小な器質的变化が、長期間を経て側副血行路の発達などにより機能的に回復した可能性も否定し得ない。

いずれにしても、今回の経験より早期診断と早期の血漿療法の必要性を再確認するとともに、今後も病態の解明に向けて比較的希少な症例を、十分検討していかなければならないと思われる。

文 献

- 1) George, J. N. and Aster, R. H. : Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by non-immunologic mechanisms. *In* Hematology, ed by Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J. and Lichtman, M. A. 4th ed. New York, McGraw-Hill. 1990, pp. 1351-1370
- 2) Kwaan, H. C. : Introduction ; thrombotic microangiopathy. *Semin. Hematol.* 24 : 69-70, 1987
- 3) Kennedy, S. S., Zacharski, L. R. and Beck, J. R. : Thrombotic thrombocytopenic purpura : Analysis of 48 unselected cases. *Semin. Thromb. Hemost.* 6 : 341-349, 1980
- 4) Bukowski, R. M. : Thrombotic thrombocytopenic purpura : A review. *Prog. Hemos. Thromb.* 6 : 287-337, 1982
- 5) Shepard, K. V. and Bukowski, R. M. : The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin. Hematol.* 24 : 178-193, 1987
- 6) Howrd, D. J., Roberts, A. B. and Page, F. T. : Late recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura after splenectomy. *Br. Med. J.* 2 : 317, 1975
- 7) Kwaan, H. C. : Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 24 : 71-81, 1987
- 8) Ben-Yahuda, D., Rose, M., Michaeli, Y. and Eldor, A. : Permanent neurological complications in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 29 : 74-78, 1988
- 9) Feldman, J. D., Mardiney, M. R., Unanue, E. R. and Cutting, H. : The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura : An immunohistochemical and ultrastructural study. *Lab. Invest.* 15 : 927-946, 1966
- 10) Burns, E. R. and Zucker-Franklin, D. : Pathologic effects of plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura on platelets and cultured vascular endothelial cells. *Blood* 60 : 1030-1037, 1982
- 11) Moake, J. L., Rudy, C. K., Troll J. H., Weinstein, M. J., Colannino, N. M., Azocar, J., Seder, R. H., Hong, S. L. and Deykin, D. : Unusually large plasma factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 307 : 1432-1435, 1982
- 12) Naeme, P. B. : Immunologic and other factors in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Semin. Thromb. Hemost.* 6 : 416-429, 1980
- 13) Wu, K. K., Hall, E. R., Rossi, E. C. and Papp, A. C. : Serum prostacyclin binding defects in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Invest.* 75 : 168-174, 1985
- 14) Lian, E. C. : Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Hematol.* 24 : 82-100, 1987