

強皮症に血栓性血小板減少性紫斑病を合併した1例

大久保 彩子 山崎 哲 曾我 隆義

静岡赤十字病院 リウマチ膠原病科

要旨：症例は54歳，女性．主訴は手指壊疽．平成13年12月発症の強皮症（びまん型），間質性肺炎でステロイド，シクロスポリン，D-ペニシラミンなどで加療されていたが，治療抵抗性で皮膚硬化，手指壊疽が悪化し，入退院を繰り返していた．平成17年1月，右Ⅲ，Ⅳ指尖の壊疽が進行したため入院．Prostaglandin E1, prostaglandin I2で治療していたが，入院45日目に血栓性血小板減少性紫斑病を発症，その6日後より血漿交換療法を計9回施行し，改善を認めた．後日 von Willebrand factor 切断酵素活性は12%と低下していたことが判明した．

血栓性血小板減少性紫斑病の発症には，von Willebrand factor 切断酵素活性の低下やその Immunoglobulin G 型インヒビターの存在が関与しているといわれている．本症例でも von Willebrand factor 切断酵素活性の低下が認められた．また，強皮症に合併した血栓性血小板減少性紫斑病と強皮症腎クリーゼは病態が似ているが，治療法が異なり鑑別が重要である．両病態を比較しながら本症例について報告する．

Key words：強皮症 血栓性血小板減少性紫斑病 von Willebrand factor 切断酵素活性

I. はじめに

従来強皮症腎とされていた病態は，悪性高血圧性強皮症腎クリーゼ，Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) 陽性の顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis：MPA) 合併型，血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP) 合併型に分けられる．3つの病態が鑑別されたのは比較的最近であり，TTP 合併型の報告例は少ない．診断は血小板減少，発熱，溶血性貧血，腎機能障害，神経症状などの臨床所見で可能であるが，von Willebrand factor (vWF) 切断酵素活性の低下が認められれば確定診断となる．他の病態と治療法が異なるため，診断が重要である．

II. 症 例

症例：54歳 女性

主訴：手指壊疽

現病歴：平成13年12月発症の強皮症（びまん型），間質性肺炎でステロイド，シクロスポリン，D-ペニシラミンなどで加療されていたが，治療抵抗性で皮膚硬化，手指壊疽が悪化し，入退院を繰り返してい

た．平成17年1月，右Ⅲ，Ⅳ指尖の壊疽が進行してきたため入院．

既往歴：特記すべき所見なし

家族歴：特記すべき所見なし

入院時現症：身長153.4 cm，体重45.5 kg，体温36.9℃，血圧100/73 mmHg，脈拍90/分，意識清明，眼瞼結膜軽度貧血あり，眼球結膜黄疸なし，咽頭発赤なし，舌小帯短縮あり，小口症あり，軽度仮面様顔貌，体表リンパ節触知せず，心音純，両側下肺野 fine



図1 右第Ⅲ，Ⅳ指壊疽所見

表1 入院時(平成17年1月)の血液検査所見

末梢血	凝固	Na	138.6 mEq/l
WBC 7530 / μ l	PT-INR 0.93	K	4.3 mEq/l
Neut 94.0 %	APTT 30 sec	Cl	106.1 mEq/l
Eosi 0 %	生化学	尿定性	
Baso 0 %	TP 5.8 g/dl	pH	6.0
Mo 2.0 %	Alb 3.0 g/dl	S.G.	1.021
Ly 3.0 %	BUN 14.4 mg/dl	Prot	(-)
RBC 448 万 / μ l	Cr 0.42 mg/dl	Glu.	(-)
Hb 10.0 g/dl	LDH 320 IU/l	尿沈渣	
Ht 35.0 %	AST 15 IU/l	RBC	< 1 / HPF
Plt 29.0 万 / μ l	ALT 19 IU/l	WBC	< 1 / HPF

表2 入院時(平成17年1月)の血液検査所見

免疫血清			
CRP	0.28 mg/dl	抗 Scl-70 抗体	< 500 index
IgG	1380 mg/dl	抗 SS-A 抗体	478.8 index
IgA	232 mg/dl	抗 SS-B 抗体	\leq 7.0 index
IgM	235 mg/dl	抗 CL β 2 GPI 抗体	< 1.2 U/ml
CH ₅₀	< 12.0 U/ml	PR3-ANCA	< 10 EU
ANA	640 \times	MPO-ANCA	< 10 EU
Homo.	640 \times	KL-6	580 IU/ml
Speckl.	640 \times		

crackles 聴取。腹部平坦かつ軟、圧痛なし。グル音正常。軽度下腿浮腫あり。両側手指～上腕・顔面・体幹・大腿～足背に及ぶ皮膚硬化あり(modified Rodnan Total Skin Score 30点), 右第三・IV指尖虚血性変化あり(図1), Raynaud 現象(+), 神経学的異常所見なし。

入院時検査所見(表1, 2): 軽度の貧血(Hb 10.0 g/dl), 乳酸脱水素酵素(Lactate DeHydrogenase: LDH)の上昇(320 IU/l)のほか, 免疫血清所見で

anti-scleroderma-70 antibody (抗 Scl-70 抗体: > 500 index) と antibody to the Sjogren's Syndrome A antigen (抗 SS-A 抗体: 478.8 index) の上昇を認めた。なお, 細胞質性抗好中球細胞質抗体 (serine proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody: PR3-ANCA), 抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody: MPO-ANCA) は陰性であった。尿所見に特記すべき所見はなかった。

入院後経過 (図2): prostaglandin E1 (PGE1), prostaglandin I2 (PGI2) で治療していたが, 入院45日目 (表3) より血小板減少が出現, その後溶血性貧血, 末梢血破碎赤血球増加, 腎機能障害を認めた. 微熱も出現したが, 血圧の上昇はなく, 血漿レニン活性, ANCA は正常だった. TTP と診断し, 47日目からステロイドパルス療法を, また51日目

より血漿交換療法を計9回施行した. その後血小板数増加, 貧血の改善を認めた. 破碎赤血球は65日目に3.7%にまで上昇したがその後は改善傾向となった. 後日この間のvWF-CP活性は12%と低下していたことが判明した. 腎機能に関して, TTP発症前は異常が認められなかったが, TTP発症を契機に急速に悪化し, 血漿交換により改善したものの軽度

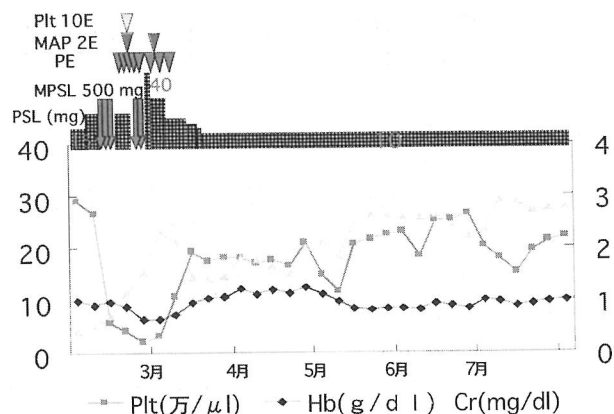


図2 臨床経過表

TTP発症を契機に血小板数・ヘモグロビン値が低下し, 血清クレアチニン値が上昇した. 血漿交換療法により血小板数は増加し, 貧血も改善した. 腎機能は一過性に改善したが, 増悪傾向である.

表3 TTP発症時 (入院45日目) の血液検査所見

末梢血	凝固	Na	140.9 mEq/l
WBC 8340/μl	PT-INR 0.93	K	3.7 mEq/l
Neut 89.0%	APTT 30 sec	Cl	102.5 mEq/l
Eosi 1.0%	生化学	尿定性	
Baso 0%	TP 5.4 g/dl	pH	8.0
Mo 4.0%	BUN 11.5 mg/dl	S.G.	1.012
Ly 4.0%	Cr 0.63 mg/dl	Prot	30 mg/dl
RBC 374万/μl	LDH 174 IU/l	Glu.	(-)
Hb 9.9 g/dl	AST 29 IU/l	尿沈渣	
Plt 10.4万/μl	ALT 29 IU/l	RBC	5-9/HPF
免疫血清		WBC	20-19/HPF
CRP 0.51 mg/dl			

腎機能障害が残存した。

III. 考 察

TTP は先天性、特発性・続発性（薬物、膠原病、human immunodeficiency virus (HIV) 感染、造血幹細胞移植、悪性腫瘍など）の後天性といった様々な要因によって引き起こされるが、vWF-CP の欠損やこの酵素に対する IgG 型自己抗体の出現が原因で発症することが判明しつつある¹⁾。vWF-CP 活性が著減し、Ultra Large vWF multimers (UL-vWFMs) が血中に蓄積すると、末梢細小動脈などで UL-vWFMs 依存性の血小板凝集塊を生じるため、血栓症、血小板減少をきたす。この vWF-CP は、止血因子である von Willebrand 因子 (vWF) を特異的に切断する酵素であり、血管内皮細胞で産生される UL-vWFMs を切断する²⁾。近年、vWF-CP が ADAMS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif) という血漿 metalloprotease であることが同定された^{3,4)}。

TTP に合併する腎障害は、vWF-CP 活性が低下すると、血小板血栓による微小血管障害が起こり、溶血性貧血、消費性血小板減少が出現し、血小板血栓が細小動脈や糸球体毛細血管腔に生じることで発症する。治療は血漿交換療法が効果的で、これは UL-vWFMs と vWF-CP に対する IgG 型自己抗体の除去、vWF-CP の補充、正常サイズ vWFMs の補充が目的である。ステロイドパルス療法が併用されることもある⁵⁾。

強皮症の腎障害は TTP 合併型以外に典型的な悪性高血圧性強皮症腎クリーゼ (Scleroderma Renal Crisis : SRC), Microscopic PolyArteritis (MPA) 合併型が唱えられている (表 4)。SRC は、腎機能が急速に低下する急速性進行性糸球体腎炎 (Rapidly Progressive Glomerulonephritis : RPGN) の 1 つで、尿量の減少を伴い、悪性高血圧症と類似した病態を呈する。強皮症の典型的な腎病変と理解されてきたもので、新たな高血圧の出現と Keith-Wegener III～IV 度の眼底所見、痙攣、蛋白尿、血尿、微小血管性溶血性貧血、高窒素血症急性尿細管壊死と高レニン血症などを伴う。腎細小動脈レベルの血管内皮細胞に障害が生じ、内膜の増殖・肥厚による腔の狭窄が多発し輸入細動脈から糸球体にフィブリノイド変性を生じる。血管内皮細胞の障害に引き続いて起こる血小板凝集により内膜の変性が生じ、傍糸球

表 4 強皮症に合併する腎障害の比較

	SRC	MPA 合併型	TTP 合併型
血 圧	高 血 圧	正 常	正 常
血 漿 レ ニ ン	高 値	正 常	正 常
Hb	正 常 ～ 減 少	減 少	微 小 血 管 性 溶 血 性 貧 血
血 小 板	正 常 ～ 減 少	正 常 ～ 減 少	減 少
血 清	抗 RNP ポリメラーゼ III 抗体	抗 U1RNP 抗体 MPO-ANCA	vWF-CP 活 性 低 下
腎 生 検	弓状動脈、小動脈の血管内腔狭窄、中膜のフィブリノイド壊死	糸球体毛細血管の壊死、半月体形成	細動脈、糸球体毛細血管腔に血小板血栓
治 療	ACE 阻害薬 ARB	ステロイド	血漿交換

体装置からレニンが分泌されることにより高レニン性高血圧を呈すると考えられる。治療は、短時間作用型アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (Angiotensin-converting Enzyme : ACE 阻害薬) を早期から投与し、血圧安定後持続型へ変更する。ACE 阻害薬で効果不十分な場合、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker : ARB) を併用する。血圧をコントロールすることが重要であり、通常はステロイドや血漿交換の適応はない^{6,7)}。

MPA 合併型は、急速に進行する腎不全を呈しながら高血圧をきたさないタイプの腎障害である。抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA) 陽性であり、正常血圧強皮症腎クリーゼ、MPO-ANCA 陽性腎クリーゼとも呼ばれる。蛋白尿、血尿とともに腎不全が進行し、血漿レニン活性は正常で血小板減少を認めることもある。貧血を認めるが、明らかな溶血はない。腎組織の所見は半月体形成性糸球体腎炎に一致し、免疫グロブリン・補体の沈着のほとんどみられない pauci-immune 型腎炎を示す。肺毛細血管炎による肺出血を伴うことがある。治療は、ステロイドパルス療法 (prednisolone : PSL 0.6-0.8 mg/kg/日)、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤、血漿交換法を症状にあわせて組み合わせて行う^{6,7)}。

本症例は血小板減少、溶血性貧血、末梢血破碎赤血球増加、腎機能障害、血圧正常といった臨床所見と血漿レニン活性正常、ANCA 正常、vWF-CP 活性の低下といった検査値から TTP と診断した。治療

は血漿交換療法とステロイドパルス療法を行い、血小板数・貧血は改善した。腎障害も TTP に合併したものと考えられ、TTP 発症時血清クレアチニン濃度 (Creatinine : Cr) は 2.5 mg/dl まで上昇し、治療後 1.4 mg/dl まで回復した。しかし、その後 Cr は上昇傾向にあり、腎機能障害は残存した。

IV. 結 語

今回私たちは強皮症の経過中に TTP を合併した 1 例を経験した。SRC と TTP では病態が似ているが、治療法が異なるため、診断の重要性が示唆される。本例においても臨床所見、検査所見から TTP と診断し、血漿交換療法が効果的であった。後日 vWF-CP 活性が低下しており、確定診断となった。しかしながら腎機能障害だけ残存する結果となった。

文 献

- 1) Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 ; 34 (4) : 683-8.
- 2) 藤村吉博. vWF 切断酵素 (ADAMS 13) の動態解析による TTP/HUS 診断法の進歩. 日内会誌 2004 ; 93 (3) : 9-17.
- 3) Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, et al. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001 ; 98 : 1654-61.
- 4) Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001 ; 98 : 1662-6.
- 5) Mannucci PM, Vanoli M, Forza I, et al. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMS-13) in 123 patients with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis). *Haematologica* 2003 ; 88 (8) : 914-8.
- 6) 福岡利仁, 山田 明. 腎疾患の基礎と臨床の新しい展開 膠原病に伴う腎病変の治療とフォローアップ. *現代医療* 2004 ; 36 (2) : 407-13.
- 7) 遠藤平仁, 河野 静, 近藤啓文. 全身性疾患と腎 膠原病, 血管炎 強皮症腎. *腎と透析* 2003 ; 55 (増) : 24-7.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in The Setting of Systemic Sclerosis

Ayako Okubo, Satoshi Yamazaki, Takayoshi Soga

Department of Rheumatology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : A 54-year-old woman with a 3-year history of systemic sclerosis and interstitial pneumonitis was admitted to our hospital for necrosis of the tip of the right mid and annular fingers in January, 2005. Although she had been treated with steroids, cyclosporine, D-penicillamine, skin induration and necrosis of the tip of the fingers advanced. During her admission, she was treated with prostaglandin E1 and prostaglandin I2. On the 45th day from admission, she developed thrombotic thrombocytopenic purpura, and plasmapheresis was applied 9 times in two weeks. Her symptoms improved. At a later date, it has been proven that the von Willebrand factor-cleaving protease had dropped down to 12% at the moment.

It is reported that the thrombotic thrombocytopenic purpura occurrence is engaged with the deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease activity and the presence of the autoantibodies inactivating the protease activity. Although the clinical state of thrombotic thrombocytopenic purpura in association with systemic sclerosis is similar to that of scleroderma renal crisis, the correct diagnosis is critical because treatment differs for each of these conditions.

Key words : systemic sclerosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, von Willebrand factor-cleaving protease



連絡先：大久保彩子；静岡赤十字病院 リウマチ膠原病科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054)254-4311 e-mail:ayakuvo@yahoo.co.jp