

出血性腸炎で発症し，経過中に胆石形成を認めた 細血管性溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia）の1例

山本 英司¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 吉田 智則²⁾ 原 朋子³⁾ 一宮 理子²⁾
尾崎 敬治³⁾ 後藤田康夫²⁾ 福永 絵梨¹⁾ 佐藤 幸一²⁾ 宮 恵子¹⁾
新谷 保実¹⁾ 後藤 哲也³⁾ 長田 淳一²⁾

- 1) 徳島赤十字病院 総合診療科
2) 徳島赤十字病院 消化器（内）科
3) 徳島赤十字病院 血液科

要 旨

症例は72歳の女性で，糖尿病治療を受けていたが血糖コントロールは不良であった。突然の腹痛と血性下痢で入院し，第4病日の大腸内視鏡検査により左側結腸の出血性腸炎と診断した。第6病日に腹膜刺激症状が出現し，CT検査で全結腸から小腸下部に亘る粘膜浮腫と多量の腹水の出現が判明し，血液検査でDICが疑われた（Plt 1.6万/ μ l，FDP 11 μ g/dl）。第8病日には全身の浮腫が出現し，検査結果は溶血性貧血と腎機能低下を示した（Hb 8.6g/dl，末梢血中に破碎赤血球を認む，LDH 1391IU/l，T-Bil 4.0mg/dl，HPT<10mg/dl，Cr 1.3mg/dl，Ccr 20ml/分）。ステロイド投与により消化管粘膜浮腫と腹水および腎機能障害は速やかに改善し，やや遅れて溶血性貧血も改善した。第30病日に右季肋部痛と黄疸が出現し，CT検査で入院時には認められなかった総胆管結石と胆嚢内 debris が認められたので，ERBDにて採石治療を施行後，退院した。上記経過より，本例は出血性腸炎で発症し，経過中に胆石形成を認めた細血管性溶血性貧血であると診断した。

キーワード：細血管性溶血性貧血，出血性腸炎，糖尿病，胆石症

はじめに

細血管障害性溶血性貧血（Microangiopathic hemolytic anemia; MAHA）は，何らかの原因で全身性あるいは局所性に血管内微小血栓が形成され，その中で赤血球が通過する際に機械的損傷を受けて溶血が起こる病態であり，急性発症するクームス陰性の溶血性貧血と血小板減少，血液凝固系の異常と随伴する臓器傷害を特徴とする。播種性血管内凝固症候群（DIC）や血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）および溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome: HUS）がMAHAの概念に該当する疾患であり¹⁾，その病因や症状および検査結果は表3に示すごとくである。MAHAを発症し得る基礎疾患としては，癌の播種，膠原病，感染症，妊娠，外傷，誘引薬剤服用などが知られており，稀に細血管障害が進行した糖尿病の報告も見られる。著者らは，出血性腸炎で発症し，急速に血小板減

少，MAHAの状態に至り，ステロイド投与が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：73歳，女性。

主 訴：血便，下腹部痛。

既往歴：53歳より糖尿病（グリメピリド2mgを投与中）

家族歴：特記事項なし

現病歴：2日間の便秘による下腹部鈍痛と腹部膨満感に対して自宅で浣腸を行ったところ，直後に排便と血便が見られた。血便が持続するため，2006年7月16日に当院救急外来を受診し，入院した。

入院時現症：意識清明，身長147cm，体重45kg，体温36.5℃，血圧140/89mmHg，脈拍78/分 整。結膜に貧血や黄疸はなく，表在リンパ節は触知せず，呼吸音は清。心音純。腹部では肝・脾を触知せず，腸蠕動は聴取でき，全体に軽度の圧痛はあるが腹膜刺激症状は

認めなかった。直腸診で少量の血便付着がみられた。下腿浮腫はなく、両側の膝蓋腱反射とアキレス腱反射は正常範囲で、振動覚はやや減弱していたが位置覚は正常であった。

入院時検査成績

入院時の検査結果を表1に示す。尿検査にて尿糖(2+)、尿潜血(+)。末梢血、凝固因子に異常は見られず、T-Bil 1.5mg/dl, LDH 307U/L, CRP 0.40mg/dlと軽度上昇していた。糖尿病に関する検査結果は、FPG 215mg/dl, HbA_{1c} 7.9%とコントロールは不良であった。糖尿病性細小血管障害は糖尿病性単純型網膜症があるが腎症は前期であり、MCVは正常範囲であるなど比較的軽度な変化であった。

入院時の便培養で検出されたのは、常在性大腸菌のみであり、CDトキシンも陰性であった。

入院後経過

入院後は絶食と輸液、抗生物質投与(FOM)にて経過をみたが、腹痛と1日4行程度の下血が持続した。第3病日に行った大腸内視鏡検査で、S状結腸から横行結腸肛側まで連続する全周性の粘膜発赤と浮腫および糜爛があり、散在する小潰瘍も観られた(図1)。肉眼的には虚血性腸疾患と診断し得る所見であり、上

述の治療を継続していた。第4病日には腹膜刺激症状が出現し、血小板減少(7.7万/ μ l)と、FDP 7 μ g/mlの軽度増加がみられたので、腹膜炎や消化管穿孔等を疑い腹骨盤部CT検査を行った。結果は図2-aの如くで、S状結腸から右側結腸の著明な粘膜浮腫と少量の腹水が出現していたが、フリーエアー像や腸管壁内ガスなどの腸管壁壊死を示唆する所見は認めなかった。メシル酸ナファモスタット投与を追加して保存的な治療を続行した。

第5病日には、腹部膨満感と腹膜刺激症状が更に増強して腸蠕動も聴取不能になったので、腸間膜動脈の血流障害を疑い腹部CT(単純+造影)を再検した。全結腸~小腸肛側にまで腸管壁浮腫が拡大し、腹水の著明な増加と少量の胸水も出現していたが、上・下腸間膜動脈の描出は良好であった(図2-b)。血液検査では、著明な血小板減少と若干の凝固能異常も見られた(Plt 1.6×10^4 / μ l, PT 14.3sec, APTT 27.1sec, フィブリノーゲン 471mg/dl, FDP 10 μ g/ml, AT-III 76%, Hb 11.9g/dl, CRP 7.64mg/dl)(表2)。そこで、腹腔内の強い炎症に伴うDICの進行を疑い、従前の治療に加えて濃縮血小板輸注を行ったところ、上記検査値異常は改善傾向を示した(図3)。

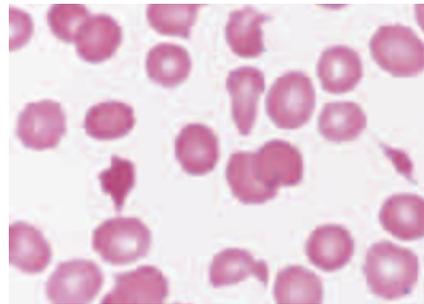
入院7~8病日には皮膚の黄染と全身浮腫が顕著となり、血液検査で表2の如く貧血の進行と間接Bilの上昇、HPT低下があり(Hb 7.5g/dl T.Bil 4.0mg/dl, 間接Bil 3.7mg/dl, LDH 1096U/L, HPT測定限界以

表1 検査成績：入院時(7月16日)

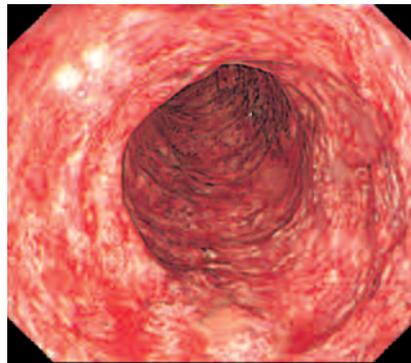
尿検査		凝固		FPG	215 mg/dl
比重	1.028	PT%	98 %	HbA _{1c}	7.9 %
蛋白	(-)	APTT	25.7 sec	免疫血清	
糖	(1+)	Fib	315 mg/dl	CRP	0.40 mg/dl
糖定量	100 mg/dl	血液化学		CEA-S	2.0 ng/ml
ケトン体	(1+)	T.Bil	1.5 mg/dl	CA19-9	4.0 ng/ml
潜血	(2+)	AST	24 U/L	便培養	
末梢血		ALT	24 U/L	常在性大腸菌のみ	
Hb	14.4 g/dl	γ -GT	20 U/L	CDトキシン (-)	
RBC	450×10^4 / μ l	LDH	307 U/L	眼底所見	
WBC	6400 / μ l	CK	115 U/L	単純性糖尿病網膜症	
ne	72.1 %	TP	5.3 mg/dl		
ly	24.2 %	Na	142 mEq/l		
mo	3.2 %	K	3.9 mEq/l		
eo	0.3 %	Cl	110 mEq/l		
ba	0.2 %	BUN	18 mg/dl		
Plt	17.2×10^4 / μ l	Cre	0.60 mg/dl		

表2 検査成績 (第5, 第7病日)

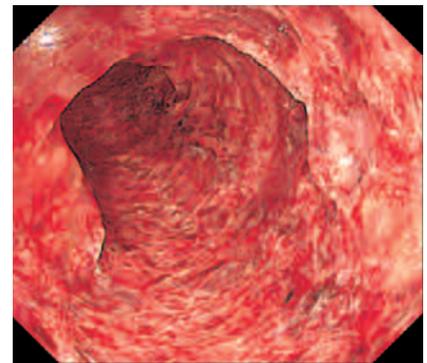
7月20日		7月22日			
末梢血		末梢血	免疫血清		
Hb	11.9 g/dl	Hb	8.6 g/dl	CRP	7.64 mg/dl
RBC	$370 \times 10^4 / \mu\text{l}$	RBC	$270 \times 10^4 / \mu\text{l}$	ハプトグロビン測定限界以下	
WBC	9010 / μl	WBC	7950 / μl	Ig-G	551 mg/dl
Plt	$1.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Plt	$3.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	直接Coombs(-)/間接Coombs(-)	
凝固		Ret	5.0 ‰	抗核抗体(-)	
PT%	75 %	凝固		抗血小板抗体(-)	
Fib	471 mg/dl	PT%	98 %	PA-IgG(-)	
FDP	10 $\mu\text{g/ml}$	Fib	417 mg/dl	末梢血塗抹標本(7/24)	
AT-3	80 %	FDP	11 $\mu\text{g/ml}$		
		AT-3	76 %		
血液化学		血液化学			
CK	89 U/L	CK	94 U/L		
LD	1096 U/L	LD	1391 U/L		
BUN	41 mg/dl	BUN	51 mg/dl		
Cr	0.92 mg/dl	Cr	1.15 mg/dl		
		Ccr	34.2 ml/min		
		T.Bil	4.0 mg/dl		
		I-Bil	3.7 mg/dl		



横行結腸



下行結腸



S状結腸

図1 大腸内視鏡所見 第3病日

下), 蛋白尿も出現し, 腎機能低下も判明した(Ccr 34.2 ml/min). クームテストは陰性で, 末梢血スミアには破碎赤血球を多数認めた(表2)ので, 自己免疫学的機序, SLE, 血管炎症候群などによる溶血性貧血の可能性を考慮して, 第8病日から mPSL 125mg/日の投与を開始した(図3).

ステロイド投与を開始後, 臨床症状と検査値異常は速やかに改善し, 第11病日のCT検査で腸管壁浮腫や腹胸水の減少が確認された. 第21病日には内因性Ccrが59ml/分に改善して蛋白尿は消失し, やや遅れて溶

血性貧血も改善したが(図3), 入院時と同程度の尿潜血は残存した. 症状の極期であった第8病日に提出していた抗核抗体, 抗血小板抗体, PA-IgG(-), は全て陰性であった(表2).

上記経過を通じて精神神経症状や37.5℃以上の発熱はなく, 繰り返し施行した各種培養検査も陰性であった. また病状安定後に施行した胸部CT検査, 上部及び下部消化管内視鏡検査および婦人科的な検査で, 悪性腫瘍を疑わせる所見はなく, 超音波およびCT検査で心弁膜症や大動脈の疾患も認めなかった.

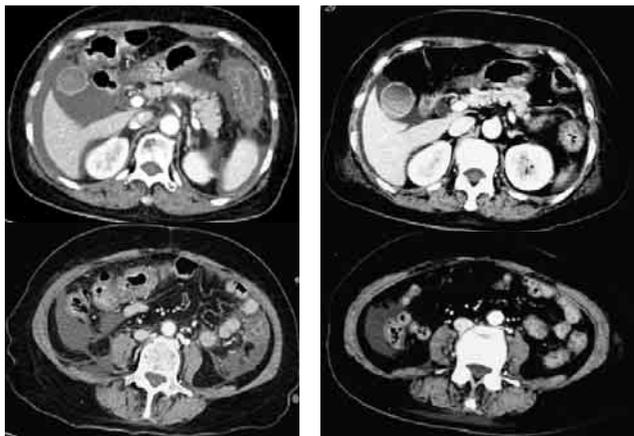
第30病日に突然右季肋部痛と黄疸が出現し、血液検査で胆道系酵素の軽度上昇もみられたのでCTとERCP検査を行ったところ、入院時に見られなかった総胆管結石と胆嚢内 debris が出現していた。総胆管結石と

それに伴う胆嚢炎に対し ERBD にて採石治療を施行し、黒色のビリルビン結石の排出を得た。その後胆嚢摘出術を施行し、経過良好のため2006年9月4日退院となり、外来治療に移行している。

考 察

播種性血管内凝固症候群(DIC)や血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)および溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)はMAHAの概念に該当する疾患であり¹⁾、その病因や症状および検査結果は表3に示すごとくである。

1988年に提唱されたDICの診断基準では、血液凝固亢進と二次線溶亢進による出血症状および随伴する多臓器障害が特徴的とされている。また、糖尿病性腎症や糖尿病性網膜症などの細血管障害の進行した糖尿病症例で軽度のDICとそれに伴う溶血性貧血を合併するという報告があり²⁾その場合、糖尿病性細血管障



a, 第7病日：ステロイド投与前 b, 第13病日：ステロイド投与後
図2 腹部CT所見(造影)

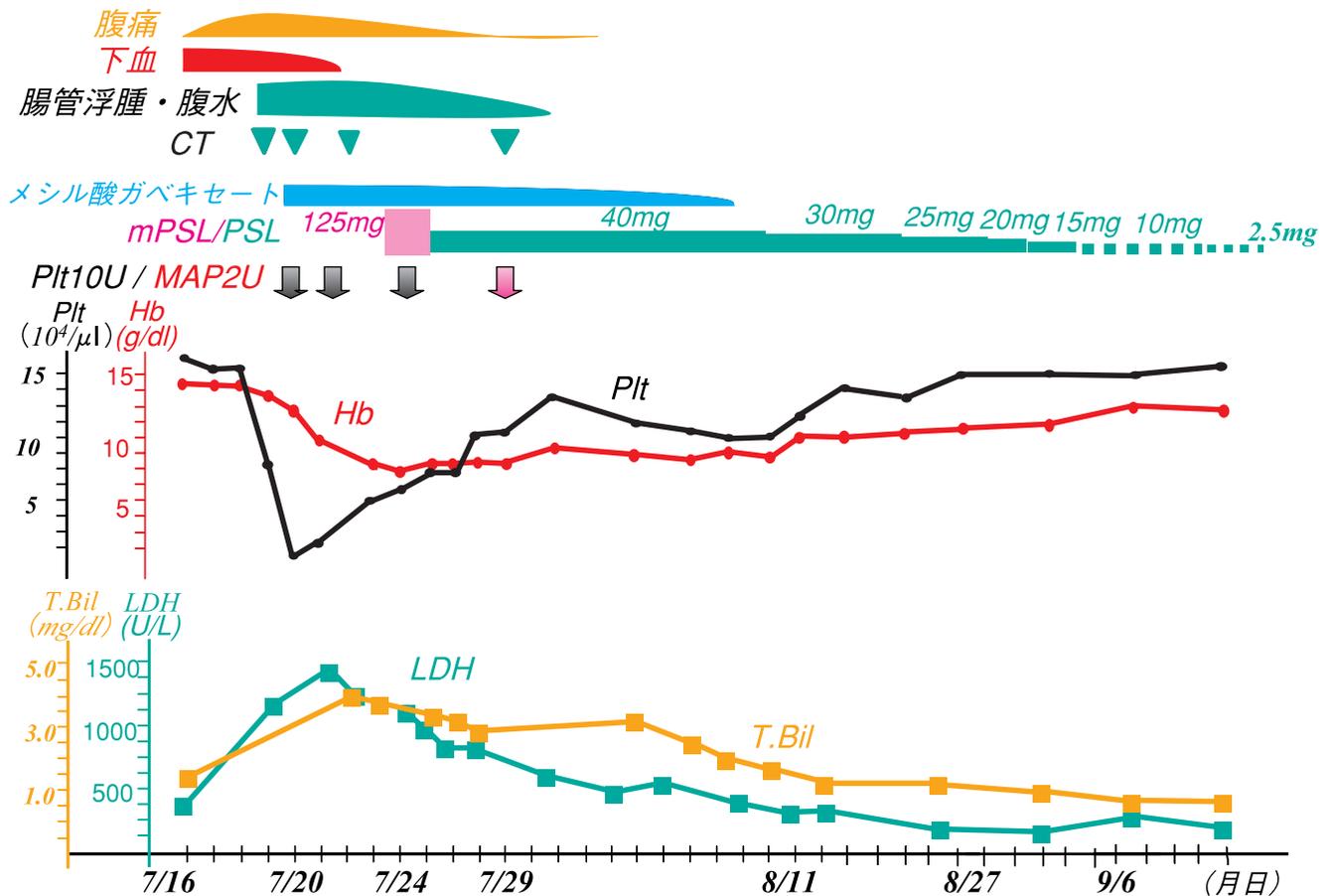


図3 臨床経過

表3 DIC,TTP/HUSの病像(文献2)

	病因	症状	検査所見
DIC	感染症, 悪性腫瘍, 膠原病, 産科的疾患, 肝疾患, 心血管病変, 熱傷, 外傷, ショックなど	①出血症状 ②臓器症状(脳神経, 呼吸, 循環, 消化器, 腎, 貧血)	①血液凝固亢進 ②二次線溶亢進 ③血小板や凝固因子の消費亢進 ④臓器の循環不全
TTP	妊娠, 感染症, 悪性腫瘍, 骨髄・臓器移植, 薬剤(チクロピジン・クロピドグレルなど)	①血小板減少性紫斑病 ②溶血性貧血 ③動揺性精神神経症状 ④腎機能障害 ⑤発熱	①溶血性貧血 ②消費性血小板減少 ③血液凝固系の異常は少ない ④vWF-CPase 活性の低下
HUS	感染症(O157など), 妊娠, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患, 薬剤(シクロスポリン, マイトマイシンC, 経口避妊薬など)	①血小板減少性紫斑病 ②溶血性貧血 ③急性腎不全	①溶血性貧血 ②消費性血小板減少 ③BUN, Cr 値の上昇 ④凝固, 線溶系検査所見はほぼ正常

害の急激な進行も見られると報告されている^{2),3)}. 本例では血小板減少に比して凝固因子異常は軽度であり, 明らかな出血症状が無いなど典型的なDICの病像は乏しかった^{4),5)}. 更に, 本例の糖尿病性網膜症や腎症の程度は報告例と比較して軽度であり, 経過中に明らかな増悪はなかった. しかし, 軽度とはいえ細血管障害が在る場合は, 高血糖環境下での炎症性サイトカインの増加や酸化ストレスの亢進などにより血管内皮細胞障害が惹起され易く収束し難い状況になるので, 本例の場合も結腸の炎症を契機として短時間で局所的にDICが出現した可能性は考慮すべきである.

一方, TTPとHUSの検査所見は血小板減少症と溶血性貧血及び軽度の凝固因子異常であり, 臨床症状の特徴としてはTTPでは動揺性の精神神経症状と発熱が, HUSでは急性腎不全が挙げられている. 本例の検査所見は, 急激な血小板減少, クームス陰性で破碎赤血球を認める溶血性貧血および軽度の凝固因子異常, 腎機能低下であり, TTP/HUSに合致するものであった. 臨床症状も下血を端緒とする消化管粘膜の浮腫, 腹水貯留, 乏尿が見られるなど動揺性精神神経症状こそなかったが, TTP/HUSの病像であった. 発熱の有無に関しては, 当初から腹痛に対して投与されたNSAIDや第8病日から開始したステロイド薬によりマスクされた可能性があり, 言及は困難であった. しかしながら治療に対する反応性は, TTP治療としては一般的に行われ^{6),7)}血小板輸注やステロイド治療が奏功するなど, 必ずしもTTP/HUSとして典型

的ではなかった.

近年, TTPの発症機序として, 患者血漿中に存在するvon Willebrand factor(vWF)の高分子マルチマー(unusually large vWF:UL-vWF)が血小板粘着や凝集を促進しており, その原因はUL-vWFの分解酵素であるvWF-cleaving protease(vWF-CPase)活性低下にあることが示されている⁸⁾. また, 後天性TTPの37%を占める特発性TTPでは⁸⁾vWF-CPaseに対する自己抗体の出現によりvWF-CPase活性が消失することも原因の一つとされている. HUSではvWF-CPase活性低下を認めないので, その測定は両疾患の鑑別に用いられている. 本例ではvWF-CPaseに関する検査はできていないが, ステロイド治療が奏効していることから軽症の特発性TTPであった可能性もある^{9),10)}. 尚, 本例には, 二次性TTPの原因となる感染症, 膠原病, 妊娠, 悪性腫瘍や薬剤使用歴(キニン, チクロピジン, シクロスポリン, マイトマイシンCなど), 骨髄や臓器移植はみられず, 血管内溶血を起こしうる既存の心臓弁膜疾患や大動脈疾患など既存の大血管病変もみられなかった. 上述の如く, 本例の入院前の糖尿病の状態や入院後の臨床経過を鑑みると, DICとTTP/HUSの何れの病態も考えうるものであり, 片方に限定するのは困難であったので, 両疾患名を含有し得るMAHAと診断した.

糖尿病にMAHAを随伴した症例は, 1976年Bunningらによって7例報告されており, そのうち6例が12ヶ月以内に死亡している¹¹⁾. 1名を除いて若年発症インス

リン依存性糖尿病であり、既に重度の糖尿病性細血管障害を有しており、いずれも末梢血塗抹標本で破碎赤血球を認め、赤血球寿命は短縮していた。1例は臍腎同時移植と脾摘術を受けた後も溶血性貧血は持続しており、糖尿病による全身の細血管障害が原因であろうと考察されている。他にも同様の報告が数例あり、北村らによりまとめられているが¹²⁾ほぼ全例において程度の差はあるが糖尿病性網膜症と腎症が存在し、高血圧を有する報告例も多い。本例の糖尿病性細血管障害は報告例に比べて軽度であり、血圧も正常であった。また、発端となった出血性腸炎の組織所見は得られていないので、本例の細血管障害がMAHAの原因になり得たかどうかの評価は困難である。しかし、前述のように、高血糖環境下では恒常的に血管内皮細胞障害が惹起され易いので、本例の場合も結腸の炎症を契機としてMAHAが発症した可能性を考慮すべきである。

まとめ

腸管の出血・炎症が先行し、ステロイドが奏効したmicroangiopathic hemolytic anemiaの糖尿病症例を経験した。本例に於けるMAHAの発症機序は明らかではないが、糖尿病により惹起されやすい血管内皮障害や血小板凝集亢進状態が背景となった可能性も考えられた。

一方、MAHAに伴う臓器虚血症状として腸管病変をきたす場合も報告されており、本例の虚血性腸炎様の発症から急激な腸管浮腫・腹水の出現を伴う重症化の過程に、MAHAによる微小血栓形成が関与した可能性も考えられた。

文 献

1) 藤村吉博：細血管障害性溶血性貧血－種類・分

- 類－. 血液フロンティア 13:729-735, 2003
- 2) 辻 肇：DICとTTP/HUSの鑑別. 血液フロンティア 13:789-794, 2003
- 3) Aoki Y, Yazaki K, Shirotori K et al: Insulin-dependent diabetes mellitus showing microangiopathic hemolytic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. Internal Medicine 31:1310-1312, 1992
- 4) James SH, Meyers AM: Microangiopathic Hemolytic Anemia as Complication of Diabetes Mellitus. Am J Med Sci 315:211-215, 1998
- 5) 佐瀬友博, 和田英夫：内科領域における新しいDICの考え方－治療向上のための早期診断－. 医学のあゆみ 206:51-56, 2003
- 6) 丹正勝久：播種性血管内凝固症候群(DIC)－最近の考え方－. 日大医誌 63:7-13, 2004
- 7) 辻 肇：溶血性尿毒性症候群. 成人病と生活習慣病 36:211-214, 2006
- 8) 丸茂幹雄, 垣下榮三：TTP, HUS, TMAとは. 血液・腫瘍科 49:117-121, 2004
- 9) Rose BD, George JN: Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In: Up To Date, Rose BD (Ed), Up To Date, Waltham MA, 2006
- 10) 松本雅則：本邦のTTP, HUSの現状. 血液・腫瘍科 49:122-127, 2004
- 11) Brunning RD, Jacob HS, Brenckman WD et al: Fragmentation haemolysis in patients with severe diabetic angiopathy. Br J Haematol 34:283-289, 1976
- 12) 北村 健, 山田祐也, 久保正治, 他：細小血管障害性溶血性貧血をきたしたインスリン非依存型糖尿病の1例. Diabetes Journal 24:16-19, 1996

A Case of Microangiopathic Hemolytic Anemia with an Initial Sign of Hemorrhagic Enteritis and Gall Bladder Stones Complication in the Coarse

Eiji YAMAMOTO¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Tomonori YOSHIDA²⁾, Tomoko HARA³⁾, Michiko ICHIMIYA²⁾
Keiji OZAKI³⁾, Yasuo GOTODA²⁾, Eri FUKUNAGA¹⁾, Kohichi SATO²⁾, Keiko MIYA¹⁾
Yasumi SHINTANI¹⁾, Tetsuya GOTO³⁾, Junichi NAGATA²⁾

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 72-year-old woman. In July 2006, she was hospitalized because of sudden abdominal pain and hemorrhagic diarrhea. She was had fasting and fluid therapy. Stool culture was negative. Colonoscopy on the 4th admission day showed mucosal edema and multiple ulcer from sigmoid to transverse colon. CT scan found edematous thickness of the intestinal wall in the same area. On the 6th admission day, rebound tenderness appeared, edematous thickness spread from lower small intestine to whole colon, much of ascitic fluid and little of pleural effusion were found. Hematological tests suggested DIC (Plt $1.6 \times 10^3 / \mu\text{l}$, FDP $11 \mu\text{g/dl}$). On the 8th admission day, HUS (hemolytic uremic syndrome) was suspected (Hb 8.6g/dl, LDH 139IU/l, T-Bil 4.0 mg/dl, HPT < 10mg/dl, peripheral blood schistocytes, Cr 1.3mg/dl, Ccr 20ml/min). These data allowed diagnosis of microangiopathic hemolytic anemia and steroid was administered. With that therapy, mucosal edema and ascites was made improvement remarkably, hemolytic anemia was also done little late, too. So she resumed oral intake of foods. On the 30th admission day, right hypocondrium pain and jaundice was came in. CT and ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) revealed common bile duct stones and debris in gallbladder, which weren't detected on the admission. Those stones were cleared by ERBD (endoscopic retrograde biliary drainage).

Key words: microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), enteritis, diabetes mellitus, gall bladder stone

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:86-92, 2007
