

脳梗塞で初発した 高齢発症血栓性血小板減少性紫斑病の一例

京都第二赤十字病院 脳神経内科¹⁾, 同 血液内科²⁾

西井 陽亮¹⁾ 宮下 明大²⁾ 濱中 正嗣¹⁾
山田 丈弘¹⁾ 田中 瑛次郎¹⁾ 岸谷 融¹⁾
沼 宗一郎¹⁾ 福永 大幹¹⁾ 魚嶋 伸彦²⁾
永金 義成¹⁾

要旨：症例は，80歳，男性。繰り返す両上肢のしびれ感のため前医を受診し，脳梗塞と診断されアスピリンを処方されたが，右手の動かしにくさが出現したため当院を受診した。ヘパリン持続静注後も一過性の運動・感覚障害が出現し，頭部MRIでは複数の血管領域に急性～亜急性期梗塞を認めた。血小板減少，溶血性貧血，破碎赤血球を認め，A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) 活性低下，ADAMTS13 抗体陽性から，後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) による脳梗塞と診断した。血漿交換とステロイド投与により軽快した。TTP は早期の治療開始により転帰改善が期待できるため，血小板減少と溶血性貧血を伴う脳梗塞では高齢であっても TTP を鑑別にあげ，TTP が疑われた場合は遅延なく治療を開始することが重要である。

Key words：脳梗塞，血栓性血小板減少性紫斑病，高齢者，ADAMTS13，血漿交換

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; TTP) は，止血因子である von Willebrand 因子 (VWF) の特異的切断酵素 A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の活性低下により，血液中に過剰の VWF が蓄積して，血小板凝集による全身の細小血管に病的な血小板血栓が形成され，様々な臓器障害を発症する疾患である¹⁾。なかでも神経障害の頻度は40～80%と高く²⁾，動揺性精神神経症状として古典的5徴の1つにも挙げられている。近年，MR 拡散強調画像の普及により，血小板血栓による小さな急性期脳梗塞巣の検出が可能となり，脳梗塞発症を契機に TTP と診断される例が増えており³⁻⁵⁾，また，典型的な若年から中年の女性例だけでなく，高齢発症例も報告されるようになった⁴⁾。TTP は治療開始が遅れると致命的となる場合があるが^{6,7)}，今回，脳梗塞を契機に入院し，早期の治療介入により寛解に至った高齢発症の TTP

例を経験したため報告する。

症 例

80歳，男性。

【主訴】一過性の右手の動かしにくさ。

【家族歴】家族に類症なし。

【既往歴】胃切除術後，ビタミン B12 欠乏症。

【薬歴】アスピリン 100 mg。

【嗜好】40本×48年の喫煙歴あり。飲酒習慣なし。

【現病歴】X月15日，一側上肢のしびれ感（左右不明）が出現した。30分で消失したが，その後も数日の間に両上肢のしびれ感が繰り返し出現したため，同月18日に前医を受診した。頭部MRIで多発脳梗塞と診断されアスピリンを処方されたが，同日17時に右手の動かしにくさが出現したため，当院を19時55分に受診した。経過中に出血症状は認められなかった。

【入院時現症】体温 36.8°C，血圧 176/105 mmHg，心拍数 55/分（整），SpO2 99%（room air），呼吸回数 16/分。一般身体所見：眼球結膜黄染なし，

眼瞼結膜貧血なし，表在リンパ節腫脹なし，呼吸音清で左右差なし，心音整で雑音なし，腹部は平坦軟で肝・脾を触知せず，圧痛なし，皮疹なし．神経学的所見：意識は清明，失語なし，脳神経に異常所見なし，運動障害なし，感覚障害なし，協調運動に異常所見なし．

【入院時検査所見】血算：WBC 5100/ μ l, RBC 285 $\times 10^4$ / μ l, Hb 10.7 g/dl, Hct 44.3%, Plt 1.9×10^4 / μ l, MCV 106 fl, MCH 35.8 pg, MCHC 33.8 g/dl, 破碎赤血球 4%．生化学：TP 5.9 g/dl, BUN 13.9 mg/dl,

Cre 0.91 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 106 mEq/l, T-Bil 2.5 mg/dl, LDH 673 U/l, AST 46 IU/l, ALT 21 IU/l, CRP 0.21 mg/dl．凝固：PT-INR 1.14, APTT 38.9 s, Fibrinogen 240 mg/dl, D-dimer 1.7 μ g/ml．12誘導心電図：正常洞調律．経胸壁心臓超音波検査：左室壁運動異常なし，心腔内血栓なし，弁膜症なし．頸動脈超音波検査：右頸動脈分岐部にプラークあり，加速血流なし．頭部単純CT：頭蓋内出血なし，早期虚血性変化なし，陳旧性病変なし．頭部単純MRI：拡散強調画像で複数の

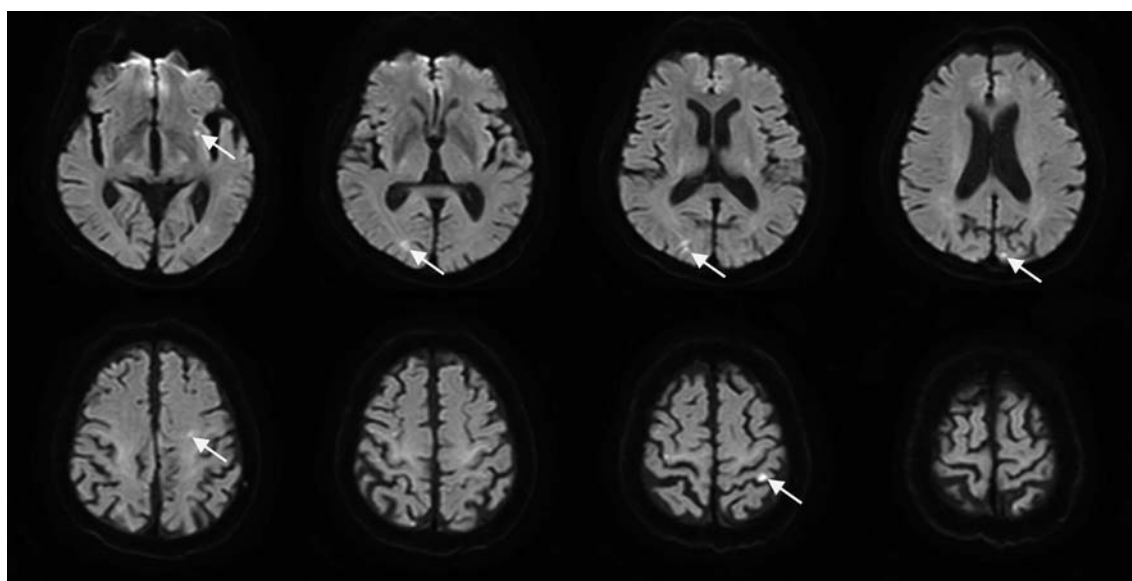


図1 第4病日（入院1日目）の頭部MRI拡散強調画像
左外包，両側後頭葉皮質下，左半卵円中心，左中心後回に高信号変化を認める．

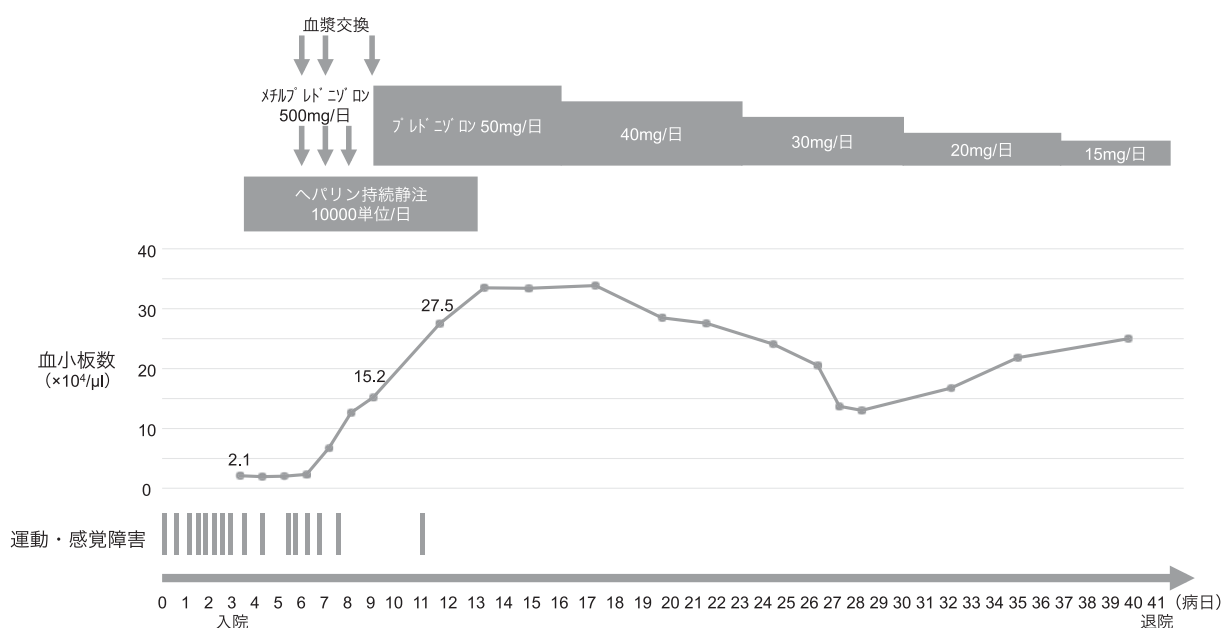


図2 臨床経過

血管領域に急性期から亜急性期の脳梗塞を認める(図1)。MRAで左内頸動脈軽度狭窄を認めるが、主幹動脈閉塞なし。

【入院後経過(図2)】アスピリン内服開始後も脳虚血症状が出現していたため、ヘパリン持続静注による治療を開始したが、入院後もわずかな運動障害と感覚障害の出現・消失を繰り返した。入院時の血液検査で、高度の血小板減少を認め、LDH上昇と破碎赤血球を認めることから溶血性貧血の存在が示唆されたため、TTPを疑った。第6病日(入院3日目)に間接ビリルビン上昇(2.2 mg/dl)、網状赤血球増多($13.0 \times 10^4/\mu\text{l}$)、ハプトグロビン低下(<10 mg/dl)から溶血性貧血であることを確認するとともに、血漿交換とメチルプレドニゾロン 500 mg/日持続静注(終了後はプレドニゾロン内服)を開始した。第7病日にADAMTS13活性低下(<0.5%, TTP判定基準値:10%未満)、抗ADAMTS13抗体陽性(0.7 BU/ml, TTP判定基準値:0.5 BU/ml以上)であることが判明し後天性TTPと確定診断した。神経症状の出現は徐々に減少し、第11病日を最後に神経症状の出現はなくなった。第12病日には血小板数の改善を認め、第41病日に後遺症なく自宅退院した。

考 察

本症例では、脳梗塞による一過性の運動・感覚障害がTTPの主症状であったが、血小板減少と溶血性貧血から早期にTTPを疑い、確定診断を待たずに血漿交換を開始したことにより良好な転

帰が得られた。TTPの診断は、古典的5徴(血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状)に基づいて行われていたが、近年VWFとADAMTS13による病態メカニズムの解明が進み、現在では、①原因不明の血小板減少と溶血性貧血、②ADAMTS13活性10%未満、により診断される¹⁾。さらに、抗ADAMTS13抗体が陽性の場合は後天性TTPと診断され、本症例もこれにあたる。血漿交換が後天性TTPの標準治療として確立しており、血漿中の超巨大分子VWFマルチマーの除去・ADAMTS13の補充・同インヒビターの除去を目的として行われる⁸⁾。血漿交換の導入により約80%の生存率が得られるようになったが、治療開始の遅れにより転帰が不良となるため^{6,7)}、本症例のように早期からの治療が重要とされる。また、自己抗体産生の抑制を目的としてステロイド療法の併用が推奨されており、本症例でも血漿交換と同時に開始した。こうした標準治療に抵抗して血栓症を生じる例に対しては、VWFに対する低分子抗体であるカプラシズマブの追加治療の有効性が報告されている⁹⁾。

TTPの古典的5徴に挙げられる動揺性精神神経症状は、TTP患者の40~80%に認められ²⁾、脳梗塞を含めた神経症状で初発するTTP患者は少なくないと考えられるが、その多くは一過性の脳局所症状である¹⁰⁾。近年、MRI拡散強調画像の普及により血小板血栓による小さな急性期梗塞巣が容易に検出できるようになったことも相まって、脳梗塞で発症した後天性TTPの報告が増加

表1 脳梗塞で初発した後天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の報告

著者(発表年)	年齢/性別	ADAMTS13活性	抗ADAMTS13抗体	MRI所見	TTP発症時期
松岡崇志(2008) ¹¹⁾	78/M	<0.5%	1.3 U/ml	小梗塞, 多発	同時
Sevy A(2011) ¹²⁾	30/F	<5%	>150 U/ml	中大脳動脈領域	同時
清水優(2011) ¹³⁾	81/M	検出感度以下	陽性	小梗塞, 多発	同時
Rojas JC(2013) ³⁾	29/F	検出感度以下	1.6 U/ml	小梗塞, 多発	3ヶ月後
瀬川翔太(2015) ⁴⁾	86/F	<5%	5.1 U/ml	小梗塞, 多発	同時
Sugarman R(2018) ¹⁴⁾	67/F	5%	7.4 U/ml	(CT:異常なし)	同時
Tomich C(2018) ⁵⁾	33/M	<5%	38 U/ml	小脳梗塞, 多発	同時
	43/F	<5%	636 U/ml	小~大梗塞, 多発	同時
平良悠(2018) ⁶⁾	50/F	<0.5%	2.3 U/ml	異常なし	同時
Doig CJ(2019) ¹⁵⁾	40/M	0.81%	106.52 U/ml	(CT:異常なし)	同時
本症例	80/M	<0.5%	0.7 U/ml	小梗塞, 多発	同時

している^{3-6, 11-15)}。我々が検索しえた脳梗塞で初発した後天性 TTP の症例を表 1 に示す。従来は若年から中年女性の報告が多かったが、近年、特に本邦から高齢で初発した例の報告が目立つ。高齢発症の TTP は、典型的な症状を呈することが少ないとされるため注意が必要である¹⁶⁾。社会の高齢化とともに高齢の TTP 患者も増加しており¹⁷⁾、日常臨床において脳梗塞を発症する TTP 患者に遭遇する可能性は想定しておくべきであろう。

結 語

TTP は、血漿交換を含めた標準治療を早期に開始することにより転帰を改善することができるため、血小板減少と溶血性貧血を伴う脳梗塞では高齢であっても TTP を鑑別にあげ、TTP が疑われた場合は遅延なく治療を開始することが重要である。

謝辞

ADAMTS13 活性およびインヒビターの測定を実施していただいた奈良県立医科大学輸血部松本雅則教授に深謝いたします。

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

引 用 文 献

- 1) 酒井和哉, 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態, 診断と治療. 日内会誌 2020; **109**: 1355-1362.
- 2) Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; **2018**: 530-538.
- 3) Rojas JC, Banerjee C, Siddiqui F, et al. Pearls and oysters: Acute ischemic stroke caused by atypical thrombotic thrombocytopenic purpura. Neurology 2013; **80**: e235-2382.
- 4) 瀬川翔太, 森谷真之, 早野絵梨, 他. 多発性脳梗塞を契機に診断し得た血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例. 市立豊中病院医学雑誌 2015; **16**: 39-42.
- 5) Tomich C, Debruxelles S, Delmas Y, et al. Immune-thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare cause of ischemic stroke in young adults: Case reports and literature review. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018; **27**: 3163-3171.
- 6) 平良 悠, 柏浦正広, 中村雅人, 他. 一過性脳虚血発作と血小板減少から早期診断し得なかった血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例 - 早期診断のための PLASMIC スコアの有用性 -. 日救急医学会誌 2018; **39**: 323-325.
- 7) Sawler D, Parker A, Britto J, et al. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. Thromb Res 2020; **193**: 53-59.
- 8) Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in japan. Int J Hematol 2017; **106**: 3-15.
- 9) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; **380**: 335-346.
- 10) Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. Blood Adv 2017; **1**: 590-600.
- 11) 松岡崇志, 藤原弥生, 上田恭典, 他. 血漿交換療法が著効した後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例. 倉敷中央病院年報 2008; **71**: 147-152.
- 12) Sevy A, Doche E, Squarcioni C, et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher 2011; **26**: 152-155.
- 13) 清水 優, 城 友泰, 上田恭典, 他. 脳梗塞発症後に発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. 倉敷中央病院年報 2011; **74**: 171-176.
- 14) Sugarman R, Tufano AM, Liu JM. Large vessel stroke as initial presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura. BMJ Case Rep 2018; **2018**: bcr2017221857.
- 15) Doig CJ, Girard L, Jenkins D. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as a stroke in a young man. CMAJ 2019; **191**: E1306-E1309.
- 16) Prevel R, Roubaud-Baudron C, Goullain S, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: Prognosis and long-term survival. Blood. 2019; **134**: 2209-2217.
- 17) Agosti P, Mancini I, Gianniello F, et al. Prevalence of the age-related diseases in older patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Intern Med 2020; **75**: 79-83.

Ischemic stroke as initial presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura in an elderly patient

Department of Neurology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital¹⁾

Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital²⁾

Yosuke Nishii¹⁾, Akihiro Miyashita²⁾, Masashi Hamanaka¹⁾, Takehiro Yamada¹⁾,
Eijirou Tanaka¹⁾, Toru Kishitani¹⁾, Soichiro Numa¹⁾, Daiki Fukunaga¹⁾,
Nobuhiko Uoshima²⁾, Yoshinari Nagakane¹⁾

Abstract

An 80-year-old man was admitted to our hospital due to his right hand clumsiness. He experienced transient episodes of numbness in the both arms for 4 days. At the local hospital, he was diagnosed with multiple brain infarction by head MRI findings, and was given aspirin 100 mg. However, he developed his right hand clumsiness, and was transferred to our hospital on the same day (Day 4). Transient episodes of one hand clumsiness or numbness repeated even after heparin continuous infusion started, and head MRI showed acute and subacute infarcts in multiple artery territories. Blood test revealed thrombocytopenia, hemolytic anemia, elevation of D-dimer, and schistocytes. Plasma exchange and steroid treatment was administered on Day 6 and clinical symptoms had come to be stable until Day 11 and his platelet count recovered on Day 12. He was diagnosed with ischemic stroke due to acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), which was confirmed by decreased ADAMTS13 activity ($< 0.5\%$) and increased ADAMTS13 antibody (0.7 BU/ml) on Day 7. Immediate administration of current standard treatment, including plasma exchange, could improve the outcome in TTP patients, and, therefore, it is worth noting that stroke patients with thrombocytopenia and hemolytic anemia should be treated as probable TTP even in old age.

Key words : Brain infarction, thrombotic thrombocytopenic purpura, elderly patient, ADAMTS 13, plasma exchange