

潰瘍性大腸炎に合併した特発性血小板減少症 (ITP) による小脳出血の1例

上田 沙希¹⁾ 佐藤 浩一¹⁾ 花岡 真実¹⁾ 田村 哲也¹⁾ 木内 智也²⁾
新野 清人²⁾ 三宅 一²⁾ 仁木 均³⁾ 谷 亮太郎⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 血管内治療科
2) 徳島赤十字病院 脳神経外科
3) 徳島赤十字病院 神経内科
4) 徳島赤十字病院 外科

要 旨

マダニが媒介する SFTS (重症熱性血小板減少症候群) が近年話題となっている。今回我々は、マダニ咬傷の後、血小板減少と小脳出血をきたした症例を経験したので報告する。症例は2013年7月にマダニ咬傷で当院受診歴のある76歳男性である。その数日後、以前より潰瘍性大腸炎を疑われて他院へ消化器内視鏡検査のため入院していた。マダニ咬傷から17日後、意識障害、四肢脱力などを発症、小脳出血を認め当院に搬送された。意識レベルは傾眠で、構音障害、嘔吐などを認めた。CTでは小脳皮質に出血を認め(図1)、血液検査(表1)では血小板減少(90,000/mm³)を認めた。SFTSを強く疑い精査・加療を開始したが、保存的加療では症状が進行、2日後に後頭蓋窩開頭血腫除去を施行した。数日、症状の改善が見られたが、保健所よりSFTS(陰性)との返事を受け取った直後に再出血(図2)をきたし昏睡状態となり、数日後に死亡し剖検は得られなかった。SFTSとして初期治療を開始してしまったが、潰瘍性大腸炎に合併したITPと診断できていれば、適切な治療が可能であったかもしれない。若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：潰瘍性大腸炎, ITP, SFTS, 頭蓋内出血

はじめに

潰瘍性大腸炎の腸管外合併症として、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、強直性脊椎炎、原発性硬化性胆管炎、関節炎、アフタ性口内炎、虹彩炎やぶどう膜炎などの眼症状、静脈血栓などが有名であるが、特発性血小板減少症が続発することも報告されている。今回我々は、マダニ咬傷後の重症熱性血小板減少症候群が疑われた小脳出血であったが、SFTSは否定され、実際には潰瘍性大腸炎に伴う特発性血小板減少症であった可能性が高かった症例を報告する。

症 例

【患者】76歳 男性

【主訴】嘔吐、構音障害

【現病歴】2013年某日、農作業中にマダニに咬まれて

いることに気づき、当院受診、特別な治療はされず帰宅。当時、患者本人の携帯電話写真で、明らかなマダニ咬傷と診断されていた。

その前後より、血便などがあり、精査のためマダニ咬傷から10日後に近医入院した。腹部症状は数週間前から存在した可能性があり、大腸内視鏡検査を受けた。大腸内視鏡の検査所見としては、粘液の付着する易出血性の粗造な粘膜所見であり、潰瘍性大腸炎で問題ない検査結果とされた。マダニ咬傷から13日目頃より、ふらつき、構音障害などがあり、17日目には嘔吐、脳卒中症状進行しCTで小脳出血を認め、当院に転院搬送された。意識レベルは傾眠で、悪心嘔吐と眼振を伴い、明らかな四肢麻痺はないが失調症状は強く、両側の指鼻試験は拙劣であった。血液検査では血小板減少(9.0×10⁴/μL)、CRP上昇(16.53mg/dL)、低ナトリウム血症(129mEq/L)などが見られた。またFDPやD-dimerの上昇が著明であったが、APTTは正常であった。血小板減少と低ナトリウム血症に患者本人

表1 来院時血液検査所見

Peripheral blood :		Blood chemistry :		Clotting :	
Hb	13.0 g/dL	AST	14 U/L	PT	13.3 sec
RBC	454×10 ⁴ /μL	ALT	8 U/L	APTT	34.5
Ht	37.8×10 ⁴ %	LDH	231 U/L	Fib	405
WBC	9,240 /μL	T-Bil	1.0 mg/dL	FDP	60.0<
Neut	78.8 %	Alb	3.1 g/dL	D-dimer	30.0<
Eosino	0.0 %	TP	6.7 g/dL		
Baso	0.2 %				
Mono	10.8 %	BUN	12 mg/dL		
Lymph	10.2 %	Cre	0.59 mg/dL		
Plt	9.0×10 ⁴ /μL	GFR	100		
MCV	83.3 fL	CRP	16.53 mg/dL		
MCH	28.6 pg				
MCHC	34.4 g/dL	Na	129 mEq/L		
		K	3.6 mEq/L		



図1 来院時 CT 所見：小脳正中部後方に出血を思わせる高吸収域を認め、第4脳室の圧排が見られる

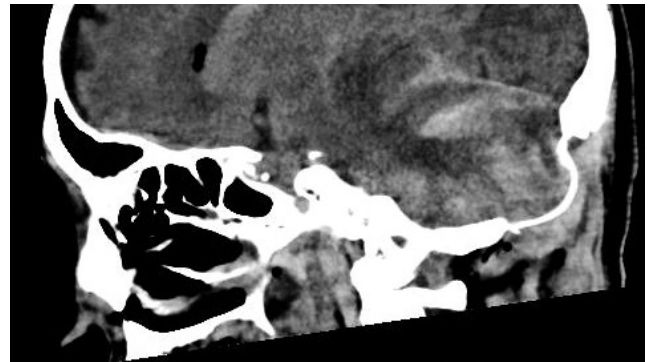


図2 頭部矢状断 CT では、小脳全体にびまん性出血が見られる

の撮影したマダニ咬傷の写真がカルテ上に残っており、非常に強く SFTS を疑い、保健所に血液検査を依頼すると共に、保存的加療を開始した。しかしながら翌日には更に意識レベル低下（昏迷）、呼吸も不規則となり、CT では血腫の著明な拡大はなかったが明らかな水頭症の進行を認め、外科的治療を行った。脳室ドレナージの後、後頭下減圧開頭術を行い、外傷性骨折や皮膚の挫滅などは認めなかったが、脳挫傷によく似た出血性挫滅性変化を両側小脳半球に認め一部を小

脳切除した。術後の CT では第四脳室の圧迫改善と血腫摘除腔の空気貯留を認め、圧迫所見の改善はできたと考えた。3日間人工呼吸管理し、自発呼吸としたが5日目に突然両側瞳孔散大・呼吸停止となった。臨床的脳死状態となり sagittal CT では小脳の広範な散在性出血を認めた。12日目に死亡し、剖検は得られなかったが、採血から数日後 RT-PCR による SFTS 遺伝子の検出は陰性であるとの報告であった（南部総合県民局保健福祉環境部）。

考 察

重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome:SFTS)は2011年に特定された、新しいウイルス(SFTSウイルス)による疾患で、重症化し死亡することもあるため、救急医療の現場では注目を集めている。2013年1月、SFTSの患者(2012年秋に死亡)が国内で初めて確認され、過去にさかのぼると、2005年から2012年の期間に10例がSFTSであったと確認された。SFTSウイルスは、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に属する、三分節1本鎖RNAウイルスで、多くの場合、ウイルスを保有しているマダニに咬まれることにより感染する。潜伏期間は6日~2週間程度とされ、初期症状としては発熱、消化器症状が多いとされる。しかしながら、時に頭痛、筋肉痛、神経症状(意識障害、けいれん、昏睡)、呼吸不全症、出血症状(歯肉出血、紫斑、下血)などが見られ、血小板減少(10万/mm³未満)、白血球減少、血清電解質異常(低Na血症、低Ca血症)、血清酵素異常(AST, ALT, LDH, CKの上昇)などの検査所見を伴い、重症化し死亡する症例も多い。現時点では有効な治療法が確立されていない¹⁾。

今回の症例もマダニ咬傷から10日ほどで、小脳出血をきたしており、徳島県内で当時既に4例の報告があり、状況からは強くSFTSが疑われた。しかしながらこれらの症状や検査所見は、SFTS以外のウイルスによる血球貪食症候群や敗血症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、全身性エリテマトーデス、血液腫瘍疾患(白血病や悪性リンパ腫)などでも見られ、鑑別が必要とされている。今回の症例では、あまりにも印象的なマダニ咬傷時の実体写真が存在し、緊急開頭術、その後の再出血、そして脳ヘルニアへと神経症状の急速な進行が、鑑別診断への判断を鈍らせた印象がある。

特発性血小板減少性紫斑病(Idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下ITP)とは、血小板減少をきたす他の明らかな疾病や薬剤の服薬歴がなく血小板数が減少し、易出血となる疾患で、厚生労働省「血液凝固異常症に関する調査研究」班によれば、我が国でのITP症例総数は約2万人であり、新たに約3,000人/年の罹患率があるとされる。小児ITPでは急性型が約75~80%を占め、その多くがウイルス感染や予防接種

が先行する。一方、慢性型は成人ITPに多く、原因は特定できないことが多く、20~40歳台の若年女性での発症ピークに加え、60~80歳でのピークが認められ、高齢者では男女差はないとされる^{2),3)}。今回の症例もITPであれば、この高齢者ピークに当てはまる。血小板に対する自己抗体により脾臓で血小板が破壊される、自己免疫疾患の一部だと考えられているが、その多くは原因不明である。ただ、潰瘍性大腸炎でのITPは、既に1960年代から比較的しばしば合併することが報告されており⁴⁾、1990年代には潰瘍性大腸炎(UC)発症後にITPを併発することはそれほど稀ではなく、腸の炎症で、大腸内細菌表面の糖タンパクGPに対して免疫反応し、このIgGが血小板表面の糖タンパク(IIb/IIIa)などに交差反応するとされている⁵⁾。

さて、今回の症例はSFTSが強く疑われたため、転院直前に施行された大腸内視鏡の所見を、前医の主治医も、当院主治医も全く重要視していなかったが、明らかな潰瘍性大腸炎を示唆する所見であった。全身状態や、マダニ咬傷前後(推測では以前から)から存在した下痢・下血は既に潰瘍性大腸炎であったと推測すると、全てが明瞭に説明可能となる。この、潰瘍性大腸炎続発性ITPによる全身性出血傾向に対しては、潰瘍性大腸炎の外科的根治術である大腸全切除が有効であったとする報告が(2001年)なされている⁶⁾。更に、潰瘍性大腸炎続発性ITPによる頭蓋内出血を含む2症例が我が国より報告されており、1例は大腸切除で症状改善したが、2例目は手術の準備中に頭蓋内出血で死亡したとするものである。この報告の症例2は、おそらく世界最初の潰瘍性大腸炎続発ITPによる頭蓋内出血の症例であったと推測される(PA IgG値の上昇が確認されていた)⁷⁾。さて、潰瘍性大腸炎に続発したITPであれば、近年特効薬として使用可能な抗TNF α 受容体拮抗薬が、効果を発揮できる可能性がある。そして既に、Maresらは再発性潰瘍性大腸炎によるITP(血小板数1万5千)の32歳男性で、ステロイド、他の免疫療法などで効果が得られなかった症例にInfliximabを投与し、数日で劇的に出血症状改善(血小板数23万以上)した症例を報告している⁸⁾。今回の症例は、潰瘍性大腸炎の検査所見を軽視し、SFTSとの診断で思考が停止していたが、血小板自己抗体測定や、血中TNF α 測定など、診断に迫る検査の追加ができた可能性があり、少しでも推測されれば、Infliximab投与は可能であった。推測病

名での考察の域を出ないが、今後同様の症例を経験される医療関係者のために、報告したい。

文 献

- 1) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 他: 日本における重症熱性血小板減少症候群. ウイルス 2013; 63: 7-11
- 2) 藤村欣吾: H. pylori 感染症関連疾患と除菌治療の意義 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 日臨 2013; 71: 1436-41
- 3) 土橋浩章, 亀田智宏: リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態 病態と治療の進歩: 造血器. 日内会誌 2013; 102: 2575-81
- 4) Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis: Part III Complications. Gut 1964; 5: 1-22
- 5) Zlatanovic J, Korelitz BI, Wisch N, et al: Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: is there a correlation?. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2285-8
- 6) Kathula SK, Polenakovik H, el-Tarabily M, et al: Complete resolution of refractory immune thrombocytopenic purpura after colectomy for ulcerative colitis. Int J Clin Pract 2001; 55: 647-8
- 7) Mizuta Y, Isomoto H, Kadokawa Y, et al: Immune thrombocytopenic purpura in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol 2003; 38: 884-90
- 8) Mares WG, Gerver J, Masclee AA, et al: Anti-TNF treatment of ulcerative colitis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 864-5

Cerebellar hemorrhage caused by thrombocytopenia associated with ulcerative colitis

Saki UETA¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Mami HANAOKA¹⁾, Tetsuya TAMURA¹⁾, Tomoya KINOCHI²⁾, Kiyohito SHINNO²⁾, Hajimu MIYAKE²⁾, Hitoshi NIKI³⁾, Ryotaro TANI⁴⁾

1) Division of Neuro-Endovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Neurology, Tokushima Red Cross Hospital

4) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a destructive thrombocytopenia caused by autoantibodies directed to the platelet membrane antigen. The association between ulcerative colitis and ITP remains unclear. We report a case of intracranial hemorrhage caused by ITP associated with ulcerative colitis. A 76-year-old man experienced cerebellar hemorrhage caused by thrombocytopenia. He had a history of tick bite and ulcerative colitis. His symptoms deteriorated rapidly, although decompressive craniotomy was performed, he died due to the diffuse hemorrhage of the whole cerebellum. Blood test result for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus was negative. We believe that treatment with anti-tumor necrosis factor- α and colectomy may have been successful in saving his life.

Key words: ulcerative colitis, ITP, SFTS, intracranial hemorrhage

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:60-63, 2015
