

症例報告

膵頭十二指腸切除後遅発性膵液漏に合併した 血栓性血小板減少性紫斑病の1例

奈良県立医科大学消化器・総合外科

野見 武男 庄 雅之 西沼 亮 中島 祥介

遅発性膵液漏を契機として発症したと考えられる血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; 以下, TTP) の1例を経験したので報告する。症例は60歳代の男性で, 膵管内乳頭粘液性腺癌に対し膵頭十二指腸切除術施行50日後に, 発熱と腹痛を主訴に当科再診。腹部CTにて膵空腸吻合部近傍に液体成分の貯留を認め, 膵液漏の診断にて緊急入院となり, ドレナージ術を施行。保存的に軽快しつつあったが, 入院1か月後に38℃台の発熱と動揺性意識障害が出現。血液検査にて血小板減少, 貧血, 腎機能障害を認めた。また, ADAMTS13活性は46%と軽度の低下を認め, 臨床症状, 検査結果よりTTPと診断し, 血漿交換等の集中管理を行い, 発症より90日後に軽快退院した。術後発症のTTPについてはいまだ不明な点も多いが, 治療が遅れると重篤な経過をたどることも多いため, 迅速な診断と適切な治療が重要である。

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura ; 以下, TTP) は, 血小板減少, 微小血管障害性溶血性貧血, 腎障害, 発熱, 動揺性精神神経症状を5徴候とし, 適切な診断治療が行われなければ90%以上が死亡する極めて重篤な疾患である¹⁾。近年, 病態が少しずつ明らかとなっており, 診断にはADAMTS13活性の測定が有用とされている^{2,3)}。また, 治療上, 血小板輸血は絶対禁忌であり, 播種性血管内凝固症候群(以下, DIC)との鑑別が臨床上特に重要である。今回, 我々は遅発性膵液漏を契機として発症したと考えられるTTPの1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 60歳代, 男性

主訴: 発熱, 腹痛

既往歴: 60歳代, 小脳梗塞, 60歳代, 腎移植ドナーにて左腎摘出。

家族歴: 長男, 慢性腎不全。

現病歴: 2004年6月膵管内乳頭腫瘍の診断下, 膵頭十二指腸切除術を施行。病理組織学的診断はintraductal papillary mucinous carcinomaであった。術後胆汁漏を認めたが保存的に軽快し, 術後39日目に退院した。退院後11日目に38℃の発熱と腹痛を主訴に当科受診, 腹部CTにて膵空腸吻合部近傍に液体成分の貯留を認め, 膵液漏の診断にて入院となった。

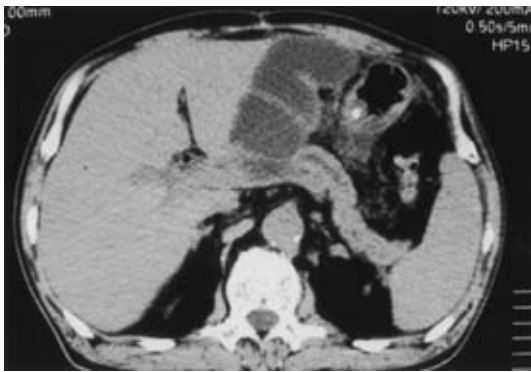
入院時現症: 身長159cm, 体重58kg。眼瞼眼球結膜に貧血黄染認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。また, 上腹部正中に圧痛を認めた。

入院時一般検査: 白血球12,200/ μ l, CRP 16.1 mg/dlと炎症反応の亢進を認めた。また, 血清アミラーゼ695IU/lと上昇を認めた。貧血は認めず血小板数, 腎機能は正常であった。

腹部CT: 膵空腸吻合部周囲に液体成分の貯留を認めた。膵実質の腫大や腹水の貯留は認めなかった (Fig. 1)。

入院後経過: 絶食, 抗生剤投与による保存的治療を行った。一旦発熱は軽快したが, 入院後30日目より再度38℃の発熱を認めた。腹部CTにて

Fig. 1 Abdominal computed tomography shows fluid pooling around the anastomotic region of pancreatico-jejunostomy.

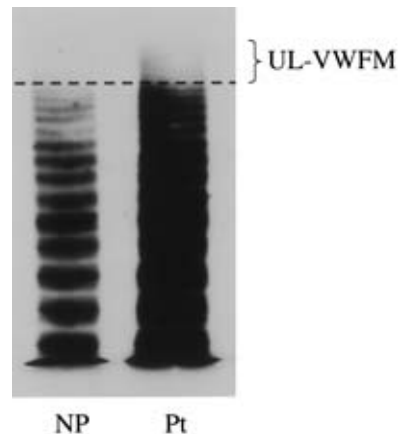


脾空腸吻合部周囲の液体成分が増加していたため、超音波ガイド下にドレーン術を施行した。ドレーン排液中のアミラーゼ値は21,716IU/l、ドレーン排液の培養では *Klebsiella oxytoca* 4+, *Enterococcus* sp 2+であった。全身状態は徐々に改善していったが、入院後33日目に、発熱および突然の動揺性意識障害が出現した。頭部CTにて出血、梗塞などの異常は認めなかった。末梢血検査ではWBC 7,400/ μ l、Hb 8.2g/dl、RBC 268×10^4 / μ l、Ht 24.2%、Plt 6.2万/ μ lと貧血および著明な血小板減少を認めた。生化学検査では、BUN 53.0mg/dl、CRE 3.2mg/dl、CRP 14.6mg/dlと腎機能障害およびCRPの著明な上昇を認めた (Table 1)。止血機能ではFDPが29.4 μ g/mlと高値であったものの、PT 11.7秒、APTT 41.5秒、INR 0.98、フィブリノーゲン 457mg/dlと正常であったため、DICは否定的であった (Table 1)。また、ADAMTS13活性 (ELIZA法)⁴⁾は46%と軽度の低下、およびマルチマー解析⁵⁾にてUL-VWFMの発現を認めた (Fig. 2)。以上より、TTPに特徴的な臨床症状である動揺性意識障害を含む5徴をすべて満たしているため臨床的にTTPと診断した。また、ADAMTS13活性の軽度低下、およびUL-VWFMの増加を確認した。意識状態の悪化および尿量低下が認められたため、集中治療室にて全身管理を行うとともに、新鮮凍結血漿 (FFP) 投与、血漿交換を4日間連続して施行した。全身状

Table 1 Laboratory data on the day of onset of TTP

WBC	7,400 /ul	CRE	3.2 mg/dl
RBC	268×10^4 /ul	Na	130 mEq/l
Hb	8.2 g/dl	K	4.2 mEq/l
Ht	24.2 %	Cl	96 mEq/l
Plt	6.2×10^4 /ul	Ca	10.2 mg/dl
GOT	63 IU/l	CRP	14.6 mg/dl
GPT	95 IU/l	FDP	29.4 μ g/ml
TP	5.9 g/dl	PT	11.7 sec
ALB	2.6 g/dl	APTT	41.5 sec
ALP	1,035 IU/l	INR	0.98
Glu	193 mg/dl	Fibrinogen	457 mg/dl
BUN	53 mg/dl		

Fig. 2 Plasma VWF was analyzed by SDS-0.9% agarose gel electrophoresis and luminographic detection. Patient (Pt) plasma at before plasma exchange showed unusually large VWF multimers (UL-VWFM), which was not detected in normal control plasma (NP).

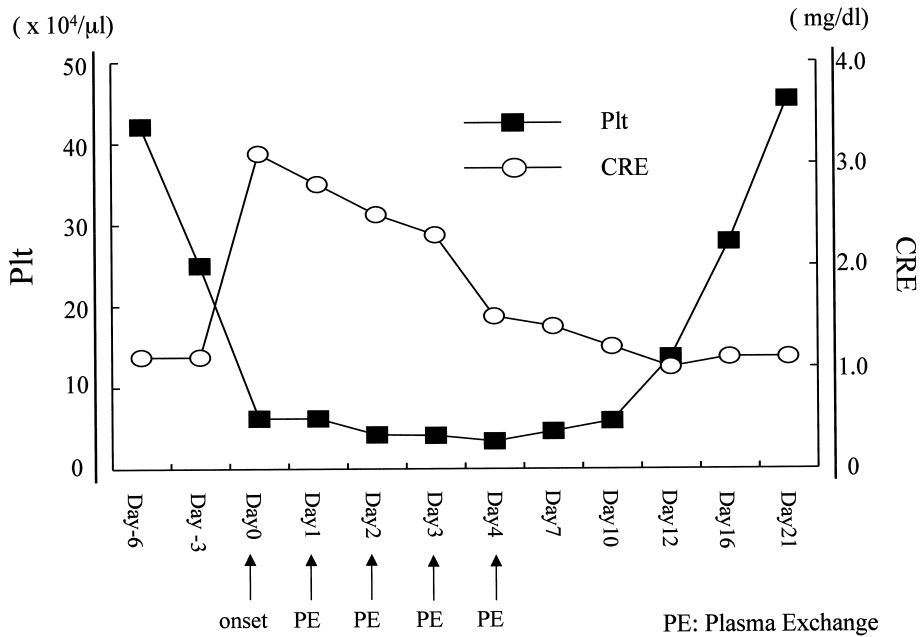


態および血小板数も徐々に改善を認め (Fig. 3)、発症後12日目には一般病棟に転棟した。その後、遷延する真菌感染症を認めたが軽快、発症後90日目に退院した。現在退院後27か月無再発生存、外来通院中である。

考 察

1924年にMoschcowitz⁶⁾は、血小板減少性紫斑、微小血管障害性溶血性貧血、腎障害、動揺性精神神経障害および発熱の5徴候を特徴とする症候群をTTPとして報告した。TTPは先天性と後天性に分類され、後者はさらに特発性と2次性に分類

Fig. 3 Transition of blood platelet and creatinine level.



される。2次性の原因としては、自己免疫疾患、悪性腫瘍、造血幹細胞移植、妊娠、薬物、感染症、HIV などが多い⁵⁾。本症例は尿漏を契機に発症しており2次性 TTP であると考えられる。TTP の発症頻度は、年間に100万人あたり3.8人と報告されている⁷⁾が、疾患概念の普及に伴い今後さらに増加してくるものと思われる。

止血因子である VWF は、大部分が血管内皮細胞で産生され、血中に放出されるが、放出直後には超巨大分子構造をとり unusually large VWF multimer (以下、UL-VWFM) と呼ばれ、生物学的活性が極めて高く⁸⁾、血栓症の原因となりうる。通常、UL-VWFM は VWF 切断酵素 (VWF-cleaving protease : ADAMTS13) により速やかに VWF に分解されるため、血漿中には検出されないが、ADAMTS13 の活性が低下すると、分解されないまま血中にとどまり、微小血管などで生ずる高い、ずり応力により、過剰な血小板凝集を起し病的血栓を形成する。その結果、血小板が減少するとともに、微小血管の血栓が脳や腎臓などの臓器障害を惹起する⁹⁾。特発性 TTP の場合、ADAMTS13 活性は自己抗体(インヒビター)の存

在によって著減することが多いが^{2,3)}、2次性 TTP の場合必ずしも低下しないことが多い⁵⁾。

1996年から1998年にかけて Furlan ら²⁾、Tsai ら³⁾により、ADAMTS13 活性とその IgG 型インヒビターの測定法が確立された。Matsumoto ら⁵⁾は、ADAMTS13 活性著減例(3%以下)は後天性 TTP とほぼ診断できるが、中等度ないし軽度低下例については臨床症状と照合して判断せざるを得ないと報告している。本症例では、特徴的な臨床所見である動揺性意識障害を含む TTP の5徴をすべて満たしており、さらにマルチマー解析にて UL-VWFM の存在を確認したことより TTP と診断した。本症例において、ADAMTS13 活性が軽度低下のみであるにもかかわらず、UL-VWFM が増加した理由として、尿漏によりサイトカイン産生が増加し、その結果内皮細胞からの VWF 産生が増加したためではないかと推察している。

治療は、血漿交換が有用である。Rock ら¹⁾は、血漿交換により死亡率が90%から20%に減少したと報告している。インヒビターが存在し、ADAMTS13 活性が著減している症例において血漿交換が有用である理由として、1) IgG 型

ADAMTS13 インヒビターの除去, 2) UL-VWFM の除去, 3) 新鮮凍結血漿投与による ADAMTS13 の補充, 4) 生理的止血に必要な正常サイズの VWF の補充, 5) 血管内皮障害や血小板活性化を引き起こす高サイトカイン血症の是正などが考えられている¹⁰⁾. 本症例では ADAMTS13 活性は著減していないが, 血漿交換が有効であった理由としては, 2) 4) 5) が考えられる.

TTP との鑑別診断として, 臨床的には HUS (hemolytic uremic syndrome) と DIC が重要である. TTP の臨床症状として 5 徴候があげられているが, すべての症例でこれらを満たすわけではないため, TTP と同様に血小板減少, 溶血性貧血, 急性腎障害を呈する HUS と鑑別することは困難である. ADAMTS13 が著減する症例は TTP と診断できるが, それ以外の症例では TTP と HUS との鑑別は臨床所見を参考に判断せざるを得ないのが現状である. また, DIC も同じく血小板減少を来す疾患としてよく知られている. TTP の疾患概念が広く知られるようになりつつあるとはいえ, 依然として診断は容易ではなく, 手術後の TTP が, DIC と誤診されている症例も少なからず存在するものと思われる. TTP において血小板輸血は絶対禁忌であるため, DIC との鑑別は厳密に行われなくてはならない. 鑑別は, TTP では PT, APTT などの止血スクリーニングが正常なことより可能である¹¹⁾.

TTP のうち, 肝・膵疾患に伴うものとしては, 生体肝移植^{12)~16)}, 肝膿瘍¹⁷⁾, 急性膵炎¹⁸⁾, 膵腫瘍に対する腹部血管造影後¹⁹⁾などの症例が報告されている. また, 消化器外科手術に関連した TTP を, 医学中央雑誌で 1983 年から 2007 年において「血栓性血小板減少性紫斑病」「手術」をキーワードとして検索すると 149 例が該当し, そのうち消化器外科手術後に発症した TTP は 7 例であった. 内訳は生体肝移植後 5 例^{12)~16)}, 潰瘍性大腸炎に対する結腸全摘術後 1 例²⁰⁾, serous cystadenoma に対する膵頭十二指腸切除術後 1 例²¹⁾であった. 海外文献については PubMed にて「thrombotic thrombocytopenic purpura」「gastrointestinal」「surgery」をキーワードとして検索したところ,

2 論文²²⁾²³⁾が該当し, その内訳としては, 消化器外科手術後発症の TTP が 5 例²²⁾, 臓器移植関連が 1 例²³⁾であった. 以上より, 消化器外科手術後にも TTP が発症しうるものと思われ, 十分に注意が必要であると思われる. 片岡ら²¹⁾は, serous cystadenoma に対する膵頭十二指腸切除術後 52 日目に発症した TTP の 1 例を報告しており, 今回我々が経験した症例と類似した病態であると思われる. 彼らの報告では, 主に血液検査結果より当初 DIC との診断の下, 抗生剤, 免疫グロブリンを投与され, 後に, 臨床経過より TTP と診断し, 血漿交換を施行したところ, 我々の症例と同様, 顕著な改善を認めたとされている. この症例においては, 当初 DIC と診断されているが, 血小板, Fibrinogen, FDP は異常値を認めているものの, PT は正常値であったため, 臨床症状と合わせて, TTP と診断すべきであったものと考えられる. また, 現在では, ADAMTS13 活性, UL-VWFM の測定により, より早期の段階で診断できた可能性がある. 術後発症の TTP の原因としては, 手術操作により内皮細胞が障害され, その結果多量の UL-VWFM が形成されるためではないかと考えられている. 膵切除後合併症は手術手技や術後管理の向上により減少しているとはいえ, いまだに 30~40% の症例で合併症を併発すると報告されている²⁴⁾²⁵⁾. なかでも, 膵液漏の頻度は高い²⁶⁾. 膵腫瘍, 特に膵癌に対する手術は侵襲が大きく, 一度 TTP を併発すると, 容易に重篤化することも予想される. 本症例においても, 比較的早期に診断し適切に治療しえたものの, 退院までに長期にわたる治療を要した. 我々の検索しうるかぎり, 遅発性膵液漏を契機に発症した TTP の報告は, 国内および海外においても無い.

消化器外科医にとって術後血小板減少症を来す病態として, TTP も常に念頭におくべきであり, DIC との鑑別が臨床に特に重要である. TTP と診断しえた場合には速やかに血漿交換などによる集中治療を行う必要があり, これら適切な治療により患者を救命しうるものと考えられる.

文 献

- 1) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al : Com-

- parison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* **325** : 393—397, 1991
- 2) Furlan M, Robles R, Galbusera M et al : von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **339** : 1578—1584, 1998
 - 3) Tsai HM, Lian EC : Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **339** : 1585—1594, 1998
 - 4) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T et al : Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* **46** : 1444—1452, 2006
 - 5) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H et al : The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* **41** : 68—74, 2004
 - 6) Moschcowitz E : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* **24** : 21—24, 1924
 - 7) Miller DP, Kaye JA, Shea K et al : Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* **15** : 208—215, 2004
 - 8) Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H et al : Platelets treated with ticlopidine are less reactive to unusually large von Willebrand factor multimers than are those treated with aspirin under high shear stress. *Pathophysiol Haemost Thromb* **34** : 35—40, 2005
 - 9) Kwaan HC : Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* **24** : 71—81, 1987
 - 10) 藤村吉博 : 【内科学の展望 血液疾患及び腎臓疾患の診断と治療の進歩】 VWF切断酵素 (ADAMTS13)の動態解析による TTP/HUS 診断法の進歩. *日内会誌* **93** : 451—459, 2004
 - 11) 松本雅則, 藤村吉博 : 【DICの病態・診断・対策】 発症のメカニズム・病態. *総合臨* **52** : 1627—1631, 2003
 - 12) 中村 司, 橋本 俊, 鈴木達也ほか : 術後に重篤な血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を発症し死亡した成人生体肝移植の 1 例. *今日の移植* **14** : 73—74, 2001
 - 13) 水口義昭, 恩田昌彦, 田尻 孝ほか : 術後血栓性血小板減少性紫斑病にて死亡した小児生体部分肝移植の 1 例. *移植* **36** : 291, 2001
 - 14) 梶原秀年, 賀来隆治, 藤井 洋ほか : 生体移植後に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) をきたした B 型末期肝硬変の 1 例. *日臨麻会誌* **22** : 310, 2002
 - 15) 北 順二, 窪田敬一, 下田 貢ほか : タクロリムス脳症と血栓性血小板減少性紫斑病との鑑別に苦慮した生体部分肝移植の 1 症例. *移植* **39** : 478, 2004
 - 16) 杉浦 玄 : 生体移植後に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を併発した PBC の一例. *日消誌* **100** : 749, 2003
 - 17) 村山最二郎, 平井一郎, 柴崎弘之ほか : 肝臓瘍から血栓性血小板減少性紫斑病を発症し, 血漿交換で治癒した 1 例. *日臨外会誌* **63** : 2760—2764, 2002
 - 18) 山内小津枝, 土肥まゆみ, 安藤亮一ほか : 急性膀胱炎を伴った血小板減少性紫斑病 (TTP) の 1 例. *日腎会誌* **42** : 565, 2000
 - 19) 谷 聡, 西澤昭彦, 坂井 誠ほか : 膀胱瘍に対する腹部血管造影後に発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *総合臨* **47** : 1059—1063, 1998
 - 20) 高田 実, 岩井和浩, 高橋 透ほか : 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した重症潰瘍性大腸炎に対し手術療法により TTP の完全寛解を得た 1 例. *日臨外会誌* **60** : 1970, 1999
 - 21) 片岡祐一, 宮本英雄, 高野容幸ほか : 膵頭十二指腸切除術後に発症した血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例. *日消外会誌* **31** : 1122—1125, 1998
 - 22) Naqvi TA, Baumann MA, Chang JC : Post-operative thrombotic thrombocytopenic purpura : a review. *Int J Clin Pract* **58** : 169—172, 2004
 - 23) Ramasubbu K, Mullick T, Koo A et al : Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients : a case-based review. *Transpl Infect Dis* **5** : 98—103, 2003
 - 24) Pederzoli P, Bassi C, Falconi M et al : Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg* **81** : 265—269, 1994
 - 25) Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G et al : Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* **11** : 1831—1848, 1991
 - 26) Rosenberg L, Macneil P, Turcotte L : Economic evaluation of the use of octreotide for prevention of complications following pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* **3** : 225—232, 1999

A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Related to Late-onset Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy

Takeo Nomi, Masayuki Sho, Ryo Nishinuma and Yoshiyuki Nakajima
Department of Surgery, Nara Medical University

We report a case of thrombotic thrombocytopenic purpura related to late-onset pancreatic fistula. A man in his sixties admitted for fever and abdominal pain 50 days after pancreaticoduodenectomy for intraductal papillary mucinous carcinoma was diagnosed with pancreatic fistula in computed tomography, necessitating abdominal drainage. Fever and disturbed consciousness occurred 30 days after abdominal drainage. Blood examination showed thrombocytopenia, anemia, renal dysfunction, and low ADAMTS13 activity. Based on these clinical symptoms and blood examination, we diagnosed his condition as TTP. We conducted intensive care including plasma exchange. Ninety days after TTP onset, he was cured and discharged. Although the pathogenesis of TTP after surgery is largely unknown, rapid diagnosis and proper therapy are critical to recovery.

Key words : thrombotic thrombocytopenic purpura, pancreatic fistula, pancreaticoduodenectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 1927—1932, 2007]

Reprint requests : Takeo Nomi Department of Surgery, Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, 634-8522 JAPAN

Accepted : May 30, 2007