

血栓性血小板減少性紫斑病が疑われた 骨髄異形成腫瘍と自己免疫性溶血性貧血の合併症例

勢井 伸幸

伊丹 志織

棄原 周爾

浦田 光穂

志水 俊夫

速水 淳

徳島赤十字病院 検査部

要 旨

症例は70歳台、女性。発熱、血小板減少、溶血性貧血の所見、腎障害の進行、末血像に破碎赤血球（+）であり、血栓性血小板減少性紫斑病が疑われ、当院血液内科紹介となった。来院時検査所見：白血球数 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球数 $1.9 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 5.2g/dL、血小板数 $3.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、BUN 30mg/dL、Cre 3.21mg/dL、UA 7.7mg/dL、LDH 2,213U/L、T-Bil 1.7mg/dL、D-Bil 0.6mg/dL、CRP 10.99mg/dL、ハプトグロビン 3.0mg/dL、凝固検査：PT-INR 1.27、AT 80%、血中FDP 441.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Dダイマー 155.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ADAMTS13活性：47%、末血像：芽球様細胞19.5%、偽ペルゲル核異常好中球、脱顆粒好中球、血小板脱顆粒、破碎赤血球（2+）であった。輸血検査：直接クームス抗IgG（+）であった。骨髄検査：過形成骨髄、M/E比0.6、骨髄芽球19.5%、末梢血同様3系統の異形成あり。以上より、骨髄異形成腫瘍と自己免疫性溶血性貧血の合併と診断された。プレドニン投与、線溶系DICに対しリコモジュリン投与開始、腎機能障害の進行により血液透析で腎機能回復後、Azacitidine治療開始した。症状改善し退院、外来にて治療継続していたが、MDSの憎悪により永眠された。

キーワード：血栓性血小板減少性紫斑病、骨髄異形成腫瘍、自己免疫性溶血性貧血

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病（以下TTP）は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である。以前はTTPに対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的5徴候（血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経障害）を中心とした臨床所見で診断されていた¹⁾。今回我々は、発熱、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害の進行、末梢血血液像にて破碎赤血球が見られたことからTTPが疑われ当院に救急搬送されたが、直接クームス抗IgG（+）、末梢血血液像にて骨髄芽球19.5%や3系統の異形成を認めたことより、骨髄異形成腫瘍（以下MDS）と自己免疫性溶血性貧血（以下AIHA）の合併と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳台、女性

主 訴：呼吸苦

現病歴：生来健康。1週間前より倦怠感があり気管支炎とされていたが、呼吸困難が悪化し近医へ救急搬送された。種々の検査でTTPが疑われ当院血液内科紹介となった。

身体所見：血圧124/70mmHg、脈拍94回/分、呼吸24回/分、SpO₂ 97%酸素投与量8L、体温37.9°C、意識清明、顔貌蒼白

検査所見：初診時の検査結果を表1に示す。白血球数 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ と増加、赤血球数 $1.9 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 5.2g/dLで正球性正色素性貧血、血小板数 $3.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、UN 30mg/dL、Cre 3.21mg/dL、UA 7.7mg/dL、LDH 2,213U/L、T-Bil 1.7mg/dL、D-Bil 0.6mg/dL、

CRP 10.99mg/dL, 凝固検査: PT-INR 1.27, AT 80%, 血中FDP 441.3 μg/mL, Dダイマー 155.5 μg/mL, 末血像: 芽球様細胞19.5%と増加, 偽ペルゲル

核異常好中球, 脱顆粒好中球, 血小板脱顆粒, 破碎赤血球 (2+), 球状赤血球といった形態異常あり (図1). 輸血検査: 直接クームス抗IgG (1+).

表1 初診時検査所見

Hct	16.2 %	PT-INR	1.27	Na	140 mmol/L
Hgb	5.2 g/dL	APTT	34.0 sec	K	3.4 mmol/L
RBC	1.9 × 10 ⁶ /μL	FIB	184 mg/dL	Cl	105 mmol/L
WBC	14 × 10 ³ /μL	AT	80 %	補正Ca	9.4 mg/dL
PLT	3.0 × 10 ⁴ /μL	血中FDP	441.3 μg/mL	UN	30 mg/dL
MCHC	32.1 g/dL	D-dimer	155.5 μg/mL	Cre	3.21 mg/dL
MCH	28.1 pg	直接クームス	+	UA	7.7 mg/dL
MCV	87.6 fL	間接クームス	+	フェリチン	1311.0 ng/mL
RDW-SD	74.6 fL			AST	172 U/L
Ret	1.6 %			ALT	51 U/L
IPF	29.2 %	尿検査	採取できず	ALP	73 U/L
NRBC	87.0 /100WBC			γ-GT	15 U/L
Blast	19.5 %			LD	2213 U/L
Myelo	18.5 %	【外部委託検査】		CK	198 U/L
Meta	7.0 %	ハプトグロビン	3.0 mg/dL	T-Bil	1.7 mg/dL
Stab	9.0 %	ADAMTS13活性	47 %	D-Bil	0.6 mg/dL
Seg	22.0 %			ALB	2.7 g/dL
Lymph	18.5 %			総蛋白	6.2 g/dL
Mono	2.0 %			CRP	10.99 mg/dL
Eo	0.5 %			葉酸	3.8 ng/mL
Baso	1.5 %			ビタミンB12	3481 pg/mL
At-Ly	1.5 %			可溶性IL2-R	1454 U/mL
像コメント	偽ペルゲル核異常好中球				
像コメント	脱顆粒好中球				
像コメント	血小板脱顆粒				
像コメント	破碎赤血球(2+)				
像コメント	球状赤血球				

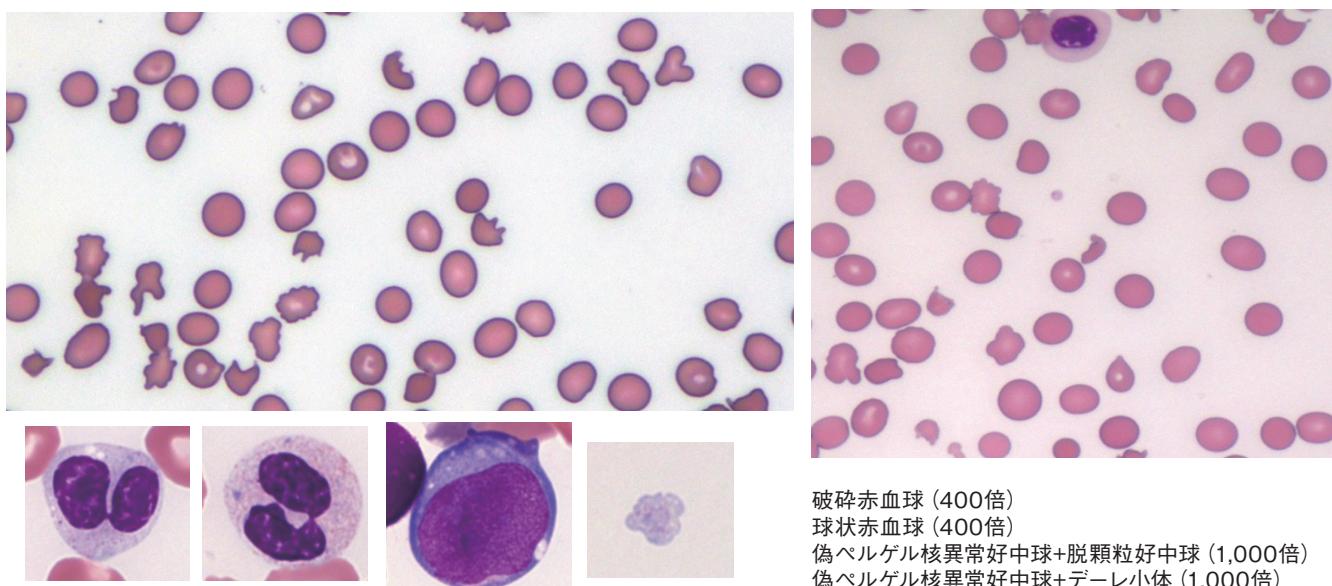


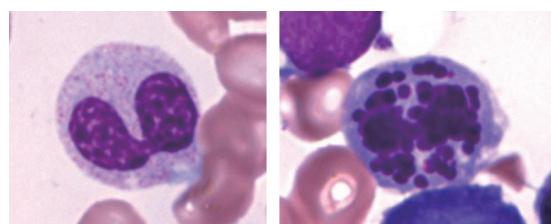
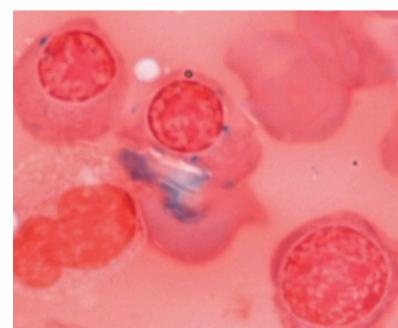
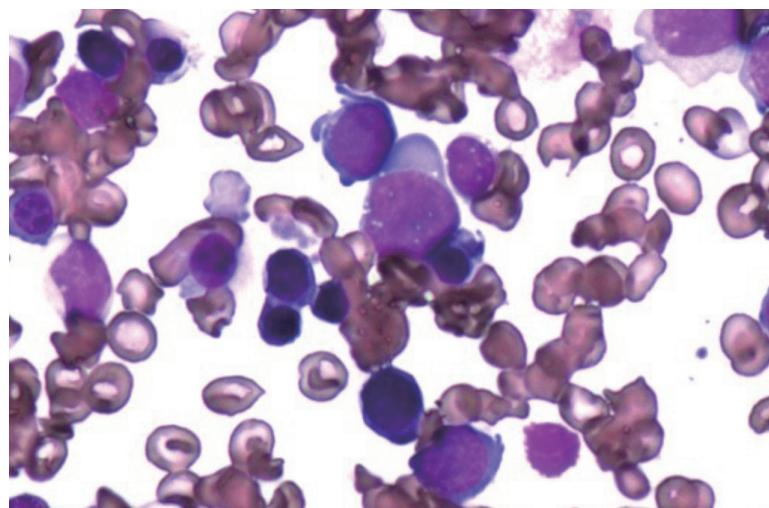
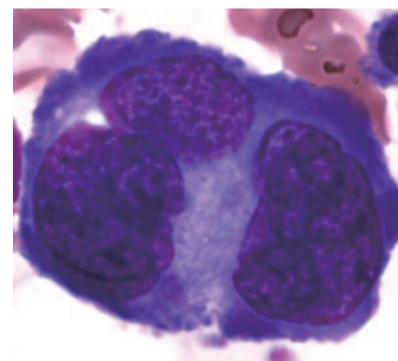
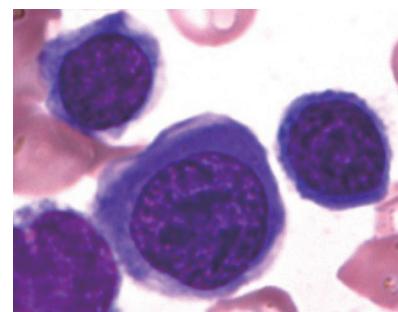
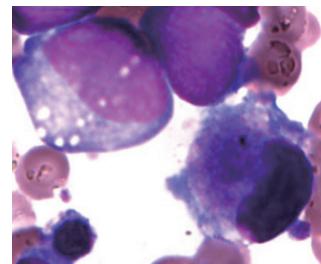
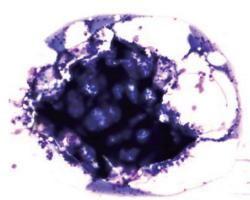
図1 末梢血塗抹標本 (メイ・ギムザ染色)

骨髄検査：来院2日後の骨髄検査は、過形成骨髄、M/E比0.6、骨髄芽球19.5%、巨核球系では微小巨核球含む異形成が50%以上、顆粒球系では偽ペルゲル核異常好中球、脱顆粒好中球含む異形成が10~50%未満、赤芽球系では巨赤芽球様変化、多核、核辺縁不整、核融解像、核断片化を伴う赤芽球が50%以上であった。環状鉄芽球は15%未満であった。染

色体・遺伝子検査：複雑核型、特異的遺伝子異常なし（図2）。外部委託検査の結果でハプトグロビン3.0mg/dLと、ADAMTS13活性：47%であった。下肢静脈エコーを行ったが、明らかな血栓像は認めなかった。以上より、TTPは否定的で、MDS-IB-2とAIHAの合併と診断された。

NCC $114 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Mgk $21 / \mu\text{L}$
M/E 0.6

erythroblast	
baso	0.6 %
poly	47.6
oxy	5.9
Myeloblast	19.5
Promyelo	0.6
Myelo	2.0
Metamyelo	0.8
Stab	2.5
Seg	2.0
Mono	1.7
Lymph	9.8
Plasma	0.8



過形成骨髄 (100倍)
骨髄芽球 (400倍)
微小巨核球 (1,000倍)
偽ペルゲル核異常好中球、脱顆粒好中球 (1,000倍)
赤芽球系：核断片化、核融解像、多核 (1,000倍)
鉄染色 (1,000倍)

染色体分析：46,XX,add (3) (p11),del (5) (q?),der (6) add (6) (p21) add (6) (q11),add (8) (q11.2),add (18) (q21)

図2 骨髄塗抹標本（メイ・ギムザ染色と鉄染色）

臨床経過：臨床経過を図3・図4に示す。Day 0よりAIHAに対しプレドニゾロンの投与、線溶系優位のDICに対してリコモジュリンの点滴静注を開始しDay 8に血小板5.9万/ μ Lまで回復し、DIC離脱と判断された。腎不全の進行があるため血液透析療法を行いながら、Day 10には尿量も増えてきており、Cre値も2.59mg/dL（初診時3.21mg/dL）まで

改善し透析から離脱した。Day 8からAzacitidin治療が開始され、3コース目までは問題なく終了した。Day 90から4コース目の予定であったが、1週間前より39℃の発熱がありCRP23.11 mg/dLと高値で、CTで肺野の浸潤影、結節影の増大があり肺炎として入院治療が開始された。また、血液培養からPseudomonas aeruginosaが検出され、TAZ/PIPCが

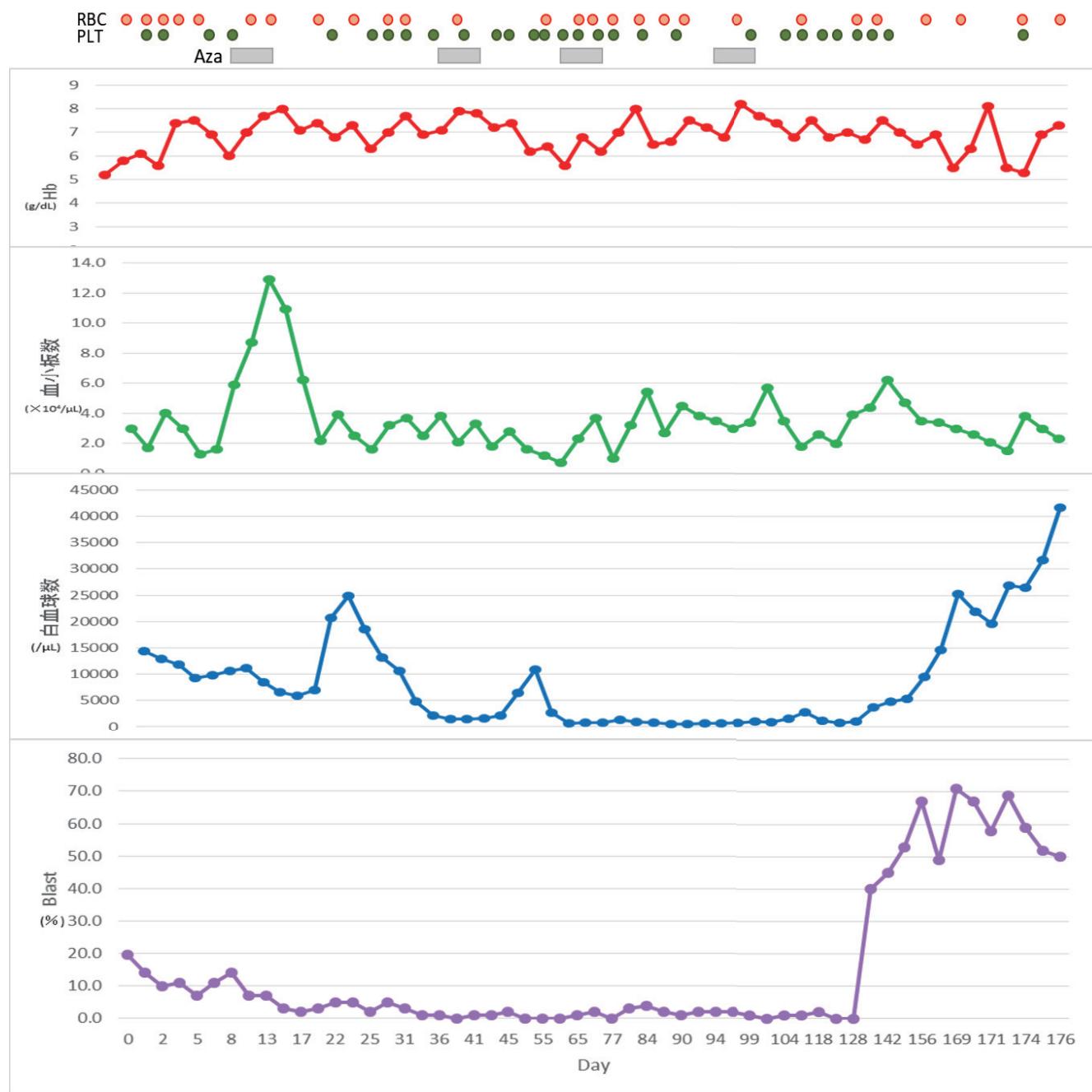


図3 臨床経過：初診時からのHb、血小板数、白血球数、Blast%の時系列を図に示す。

投与され改善した。Day95にはCRP2.92mg/dLまで改善したためAzacitidin治療4コース目を開始し、退院後、外来治療を継続していた。しかしDay135からBlast増大傾向で抗がん剤治療が必要であったが、患者さまが拒否。減量していたプレドニゾロンを10mgに戻し外来にて輸血療法を継続していたが白血球数、LDH上昇で腫瘍悪化傾向。Day169より入院し、

翌日から少量ベネトクラクスを導入した。しかしDay173よりSpO2の低下、胸部CTで両肺野にスリガラス影増強、TAZ/PIPC減量しMCFG追加、Day175からAzacitidin併用へつなぐ予定であったが肺炎の原因も不明であり延期。Day176より再度熱発し、低酸素血症となり、永眠された。

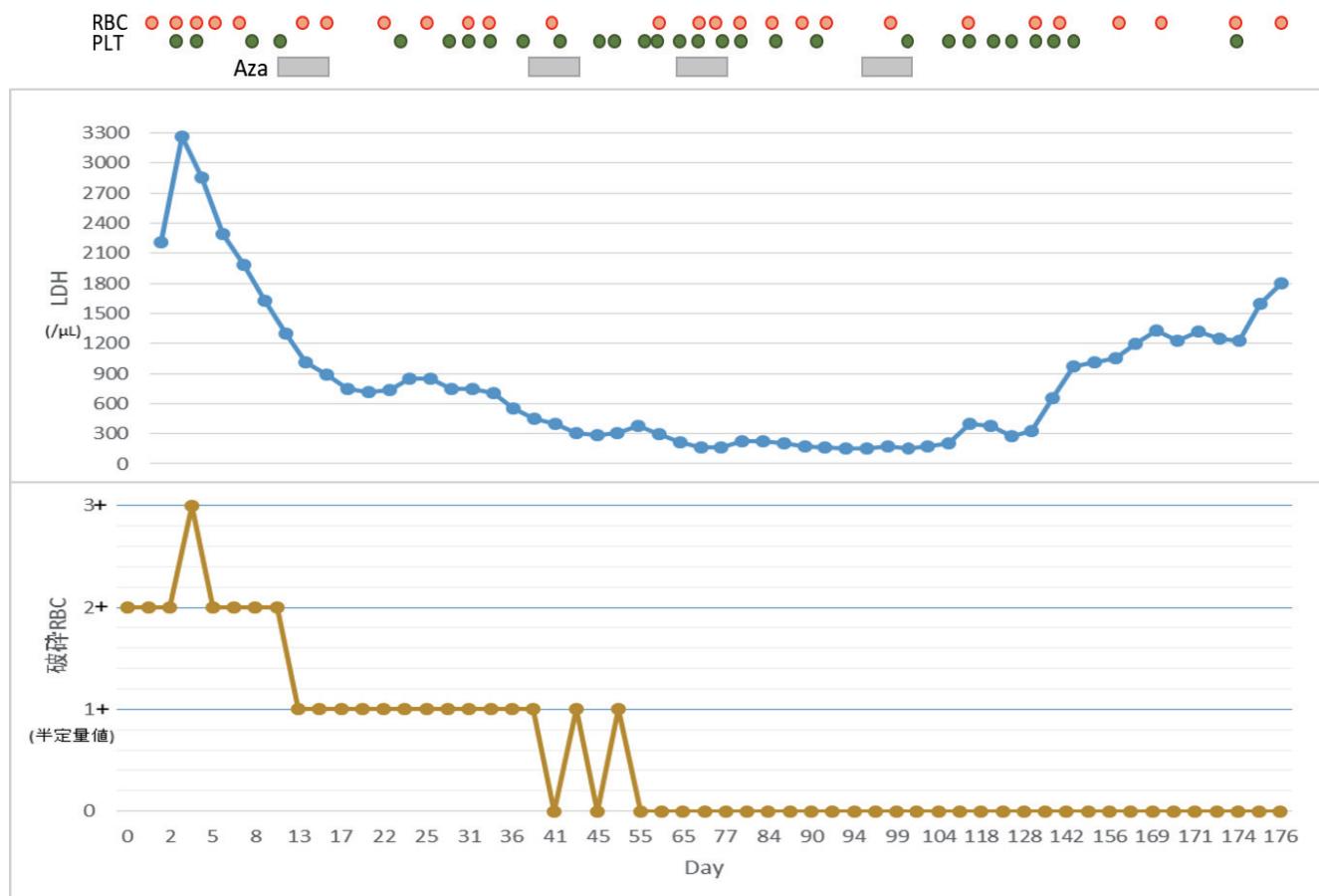


図4 臨床経過:初診時からのLDHの値と破碎赤血球の半定量値の時系列を図に示す。

考 察

TPPは、血液中の止血因子であるvon Willebrand因子（VWF）を特異的に切断する酵素ADAMTS13の活性著減により診断されるが、当院ではADAMTS13活性検査は、外部委託検査のため結果が分かるまで日数がかかる。そのため、臨床症状、検査データ、末梢血血液像が診断に重要となる。

破碎赤血球は、TPP、溶血性尿毒症症候群の総称とされる血栓性微小血管症（以下TMA）の診断上重要な赤血球形態であるが、MDS、播種性血管内凝固症候群（以下DIC）などでも出現する²⁾。しかし、MDSは破碎赤血球とともに種々の奇形赤血球も出現することが多い³⁾。AIHAは末梢血中に小型球状赤血球が出現するのが特徴の1つであるが、この小型球状赤血球を破碎赤血球にカウントするか否かで破碎赤血球のカウント%が変わってくる。本症例は国際血液学標準化協議会（International Council for Standardization in Haematology:ICSH）基準に沿って破碎赤血球をカウントした。破碎赤血球の鑑別は血液検査技師にとって重要な検査であるが、本症例のように鑑別が難しい症例にも遭遇する。破碎赤血球鑑別の標準化は、現在ではされていないため鏡検者によって乖離が出ないよう部内での目合わせが重要だと考える。本症例は、溶血性貧血、血小板減少、腎障害があり、末梢血中に破碎赤血球を認め、TPPの特徴と合致する所見であったが、芽球を19.5%、3系統に形態異常を認めたこと、直接クームス試験が陽性より、MDSとAIHAの合併と診断された。MDS患者では免疫機構の障害が指摘されており、10～30%のMDS症例に様々な自己免疫疾患の合併が認められ、合併しうる自己免疫疾患にはAIHAも含まれ国内での合併例は3.3%と報告されている。また稀ではあるがクームス陰性AIHAを合併したMDS症例の報告もある⁴⁾ため、検査結果や末梢血血液像の形態異常などを見逃さないよう注意深く観察する必要があると考える。

おわりに

TPPが疑われ、MDSとAIHAの合併と診断された症例を経験した。TPPは緊急を要する疾患であり迅速な報告が求められるが、本症例のように破碎赤血球出現率8.15%と高く、また小型球状赤血球が混在した症例を経験したことがなく、臨床医への報告の仕方に苦慮した。また、破碎赤血球は形態が多彩であり、鏡検者間で乖離が生じているため、現在、日本検査血液学会・日本臨床衛生検査技師会血球形態標準化合同ワーキンググループで作成中である破碎赤血球の形態標準化案²⁾の報告が待たれる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班：血栓性血小板減少性紫斑病（TPP）診療ガイド2020 [internet] . <https://ketsuekigyo.org/wp-content/uploads/2022/12/38d98a99adefeb-5bec6b17922284fbe6.pdf> [accessed 2024-10-20]
- 2) 菅原新吾：破碎赤血球の標準化～判定がばらつく原因のアプローチ～. 日検血会誌2023；24：520-528
- 3) 末盛晋一郎：骨髓異形成症候群や再生不良性貧血における奇形赤血球の臨床的意義は？（Q&A）. Med Technol 2015；43：1337-1338
- 4) 永井正、上原英輔、齊藤桐子、他：骨髓異形成症候群に合併したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血. 日輸血細胞治療会誌 2015；61：468-473

A case of myelodysplastic neoplasms and autoimmune hemolytic anemia with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura

Nobuyuki SEI, Shiori ITAMI, Shuji KUWAHARA, Mitsuho URATA
Toshio SHIMIZU, Jun HAYAMI

Division of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

The patient, a woman in her 70s, presented with fever, thrombocytopenia, hemolytic anemia, renal impairment progression, and schizocyte (+) evident on the peripheral blood picture. Thrombotic thrombocytopenic purpura was suspected, and she was referred to the Division of Hematology at our hospital. Laboratory findings at the time of visit are as follows : leukocyte count $14 \times 10^3/ \mu \text{L}$, red blood cell count $1.9 \times 10^6/ \mu \text{L}$, Hb 5.2 g/dL, platelet count $3.0 \times 10^4/ \mu \text{L}$, BUN 30 mg/dL, Cre 3.21 mg/dL, UA 7.7 mg/dL, LDH 2,213 U/L, T-Bil 1.7 mg/dL, D-Bil 0.6 mg/dL, CRP 10.99 mg/dL, haptoglobin 3.0 mg/dL ; Coagulation test : PT-INR 1.27, AT 80%, blood FDP 441.3 $\mu \text{g/mL}$, D-dimer 155.5 $\mu \text{g/mL}$; ADAMTS13 activity : 47% ; peripheral blood picture : 19.5% blast-like cells, Pseudo-Pelger-Hüet's neutrophil abnormality, degranulated neutrophils, degranulated platelet, and schizocyte (2+). Bone marrow test revealed hyperplastic bone marrow, an M/E ratio of 0.6, myeloblasts (19.5%), and the presence of dysplasia in three lineages, which correlated with findings on peripheral blood smear. From the above, myelodysplastic neoplasms and autoimmune hemolytic anemia were diagnosed. The patient was treated with prednizolone. Lymphotoxin treatment was commenced for fibrinolytic disseminated intravascular coagulation (DIC), and Azacitidine treatment was commenced following the restoration of renal function through hemodialysis after the progression of renal dysfunction. Her symptoms improved, and she was discharged from the hospital. The patient continued to receive treatment in an outpatient setting ; however, she passed away owing to worsening of myelodysplastic neoplasms (MDS) .

Keywords : thrombotic thrombocytopenic purpura, myelodysplastic neoplasms, autoimmune hemolytic anemia

Japanese Red Cross Tokushima Hospital Medical Journal 30 : 59-65, 2025
