

血漿交換とRituximabで 完全寛解となったTTPの1症例

林 邦雄¹⁾、竹中琴²⁾

松本雅則³⁾、藤村吉博³⁾

¹⁾枚方公済病院血液内科、²⁾同循環器内科

³⁾奈良県立医科大学輸血部

症例

【症例】XX歳女性。朝起きたらアザが出来ていることがあった。3-4日前から倦怠感、食欲低下を認めた。前日おかしな言動が2時間ほどあったが回復。トイレで立てなくなって意識失い、近くの病院に搬送される。意識は朦朧とし、手足の無意味な動きを伴う混迷状態であった。血液検査で貧血、血小板減少、黄疸を認めたことから当院に転送される。点状出血ほぼ全身に認める。既往歴はなかった。

検査 1.

WBC : Hb : Plt = 4800 : 7.9 : 0.6

CRP 0.32, b-D-glu 20

Di-Coombs (-), Indi-Coombs (-)

Tbili 3.7, Dbili 0.7 Indi 3.0

LDH 966

PT 12.2, APTT 27.7, Fibrinogen 301, D-dimmer 5.9

Cr 0.66 , BUN 16.7

urine: pH 8.0, u-Glu(+), uPro(+), urobilinogen 4+

検査 2.

sIL2R 324, pavro19 IgM (-)

ANA 160, Speckled 160

dsDNAAbIgG 2.8, SmAb(-)

ANCA- MPO & PR3 (-)

CH50 52, C3 124, C4 30.3

Ferritin 199.8

CEA 0.93, CA19-9 5.6

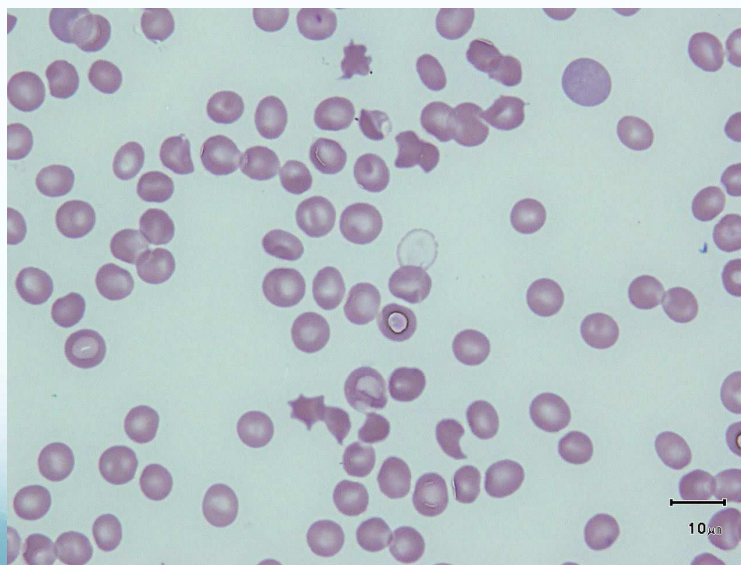
ADAMTS13 活性 < 0.5%

抗ADAMTS13抗体価 4.6 Bethesda Unit/ml

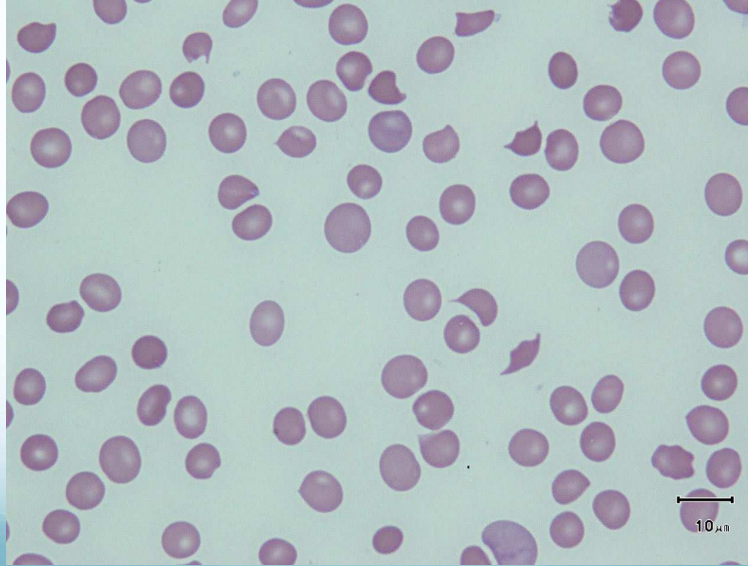
Diagnosis

Pentad #thrombocytopenia
 # microangiopathic hemolytic anemia
 ----- schistocytosis, elevated LDH
 #neurologic abnormality
 renal failure (Cr 0.66, BUN 16.7)
 # fever 39.8°C
 # ADAMTS13 : <0.5% (specific for TTP)

Schistocytes , fragmentation, horned cell (keratocyte)



acantocyte



NCC 13.7*10E4/μl

MgK 120/μl

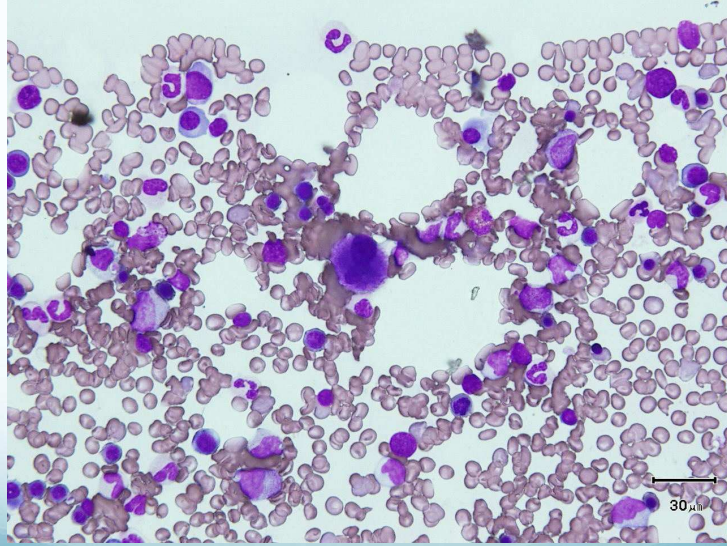
M/E=0.7

M blast	0.9
Pro	0.4
Myelo	8.8
Meta	1.2
Stab	10
Seg	13.2
Eo	1.7
Ba	0.2

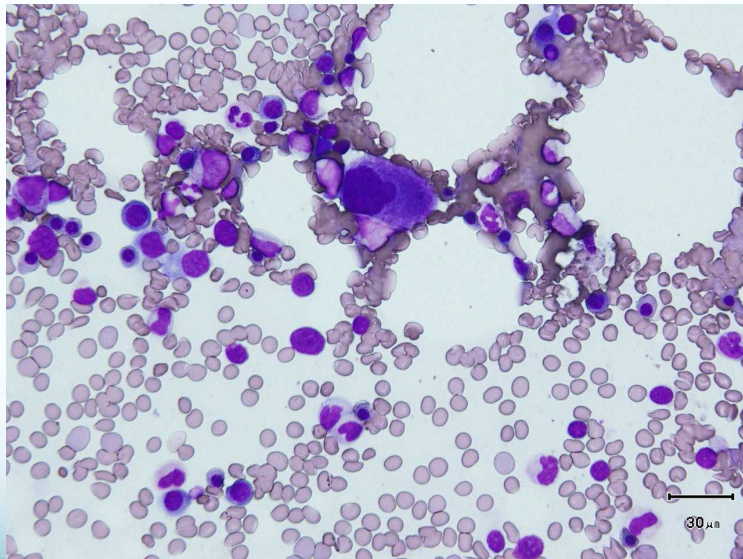
Pro Ebl	0.2
B	1
P	49.4
N	0.4
M-mitosis	0.7

Lym	9.1
Mono	0.9
Plasma	1
W-mitosis	0
Reti-cells	0.3
MgK	0.5
Mast cell	0.1
Osteo	0

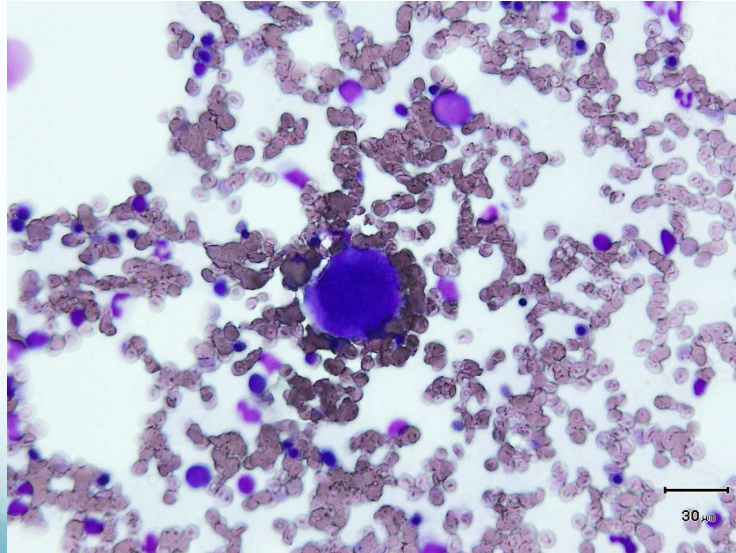
Hypolobular Mgk



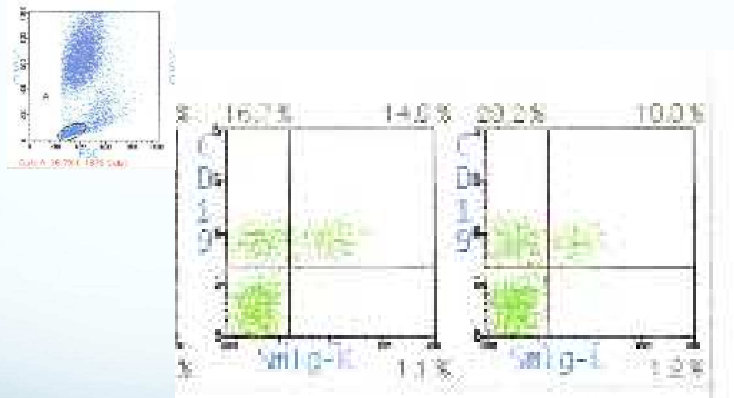
Hypolobular Mgk



Hypolobular Mgc



Surface marker of Gating (16.7%) of BM



治療経過

a) 入院時からPlasma Exchange(PE)を開始した。

mPSL 500mg パルス計 6 日間実施。

b) 4日目VCR1mg、5日目CPM50mg、6日目VCR1mg,

CPM50mg投与。

4日目に、開眼、覚醒、「ここは病院」と言える様になったが、6日、7日目に再び混迷不穏状態に戻った。また血小板数も6日目 0.5×10^4 と低値が続いた。

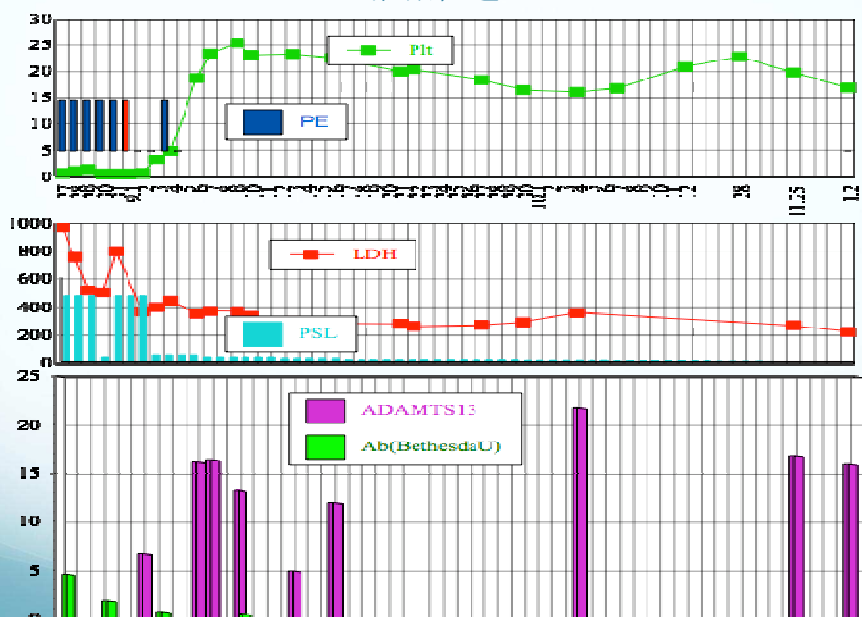
c) 6日目Rituximab 375mg/mmを投与した。8日目Plt=

3.2×10^4 に回復、9日目Plt 4.8×10^4 に上昇した。

9日目7回目のPEを最後とし、以後はPSLで経過をみた。

18日目Plt 23.3×10^4 となり退院となった。

治療経過



The efficacy plasma exchange

1. due to the removal of both autoantibodies & ULVWF .
2. the infusion of ADAMTS-13.

80 ~ 90% survive without persistent overt organ failure

Patients with high titers of antibodies against ADAMTS-13 may not respond to plasma exchange alone

Immunosuppressive therapy

1. Splenectomy
2. Vincristine : 1-2mg, addition after 1 week
3. Cyclophosphamide: 100mg/day
4. Azathioprine
5. Rituximab : weekly, 4-8 times
6. Cyclosporine A : 6mg/kg

Treatment with the anti CD20 antibody rituximab

This has been found to be effective in several antibody-mediated autoimmune diseases including

1. autoimmune thrombocytopenia ,
2. autoimmune hemolytic anemia ,
3. cold agglutinin disease ,
4. acquired FVIII inhibitors

Rituximab binds to CD20-positive B cells and depletes these cells via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), inducing apoptosis, and complement-mediated lysis

4-8 weekly

Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features

176pts. 236episodes.

FM:M= 75:25, median age 42y., Mortality 8.5%

Ethnic: Caucasian 64%, Afro Caribbean 27%

Idiopathic : congenital = 77 : 5

Median number of PE =19 (2002.4-03.12), 12 (2004.1-2006.12)

ADAMTS13 <10% in 74%

IgG Ab + 95%

【Summary】

比較的まれな疾患であるidiopathic TTPは、ADAMTS13測定により確定診断が可能となり、また治療にPEがとりいれられ様になって予後は飛躍的に改善している。

しかし十分な治療効果得るためにはPEを10回以上実施する必要がある場合がある。今回意識障害の再燃や、強い血小板減少の持続が見られた。難治性TTPを疑い、Rituximab治療を追加したところ、急速な血小板回復、臨床症状の改善が得られ、PEも早期に終了することができ、Rituximabの有効性を確認することができた。