

●症 例

アダリムマブ投与中にレジオネラ肺炎を呈し、 血栓性血小板減少性紫斑病を併発した1例

西原 祐美^a 金光 禎寛^b 佐渡 紀克^a
片山 優子^a 深田 寛子^a 北 英夫^a

要旨：症例は62歳，男性．関節リウマチに対しアダリムマブ投与1ヶ月半後に抗菌薬不応の重症肺炎を発症した．血小板は著減し凝固系の延長は認めなかった．喀痰ヒメネス染色で桿菌を認めレジオネラ肺炎と診断した．血小板減少に加え溶血性貧血，精神神経症状，発熱，腎障害を認めたため血栓性血小板減少性紫斑病と診断し，血漿交換を行った．改善傾向であったが，緊張性気胸等を併発し死亡した．重篤な感染症に，二次性血栓性血小板減少性紫斑病を併発することがある．播種性血管内凝固症候群と鑑別し，早期に血漿交換を行う必要がある．

キーワード：レジオネラ肺炎，血栓性血小板減少性紫斑病，血漿交換，アダリムマブ

Legionella pneumonia, Thrombotic thrombocytopenic purpura, Plasma exchange,
Adalimumab

緒 言

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は血小板減少，溶血性貧血，腎機能障害，発熱，精神神経障害の古典的五徴候で診断される予後不良の疾患で，ほとんどが後天性である．特発性が最も多く，まれに感染症に続発する．レジオネラ肺炎に続発した TTP の文献報告は世界で2例¹⁾²⁾であり，貴重な症例と思われるので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：62歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：関節リウマチ，慢性閉塞性肺疾患 (COPD)．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：30本/日×40年間，60歳時に禁煙．飲酒歴：機会飲酒．

現病歴：近医で関節リウマチに対しメトトレキサート

(methotrexate) 2.5 mg 4錠/週とプレドニゾロン (prednisolone) 5 mg/日，軽度の COPD に対しシロブテロール (tulobuterol) 2 mg 1枚/日貼付で加療されていた．2010年1月からアダリムマブ (adalimumab) 40 mg 2週間ごとが開始された．同年2月1日左胸痛と呼吸苦が生じたため2月4日前医を受診し，左肺炎の診断で入院した．尿中肺炎球菌抗原と尿中 *Legionella* 抗原は陰性だった．セフトリアキソン (ceftriaxone) で改善しないため2月7日からメロペネム (meropenem) とミノサイクリン (minocycline) に変更したがさらに増悪した．2月8日ステロイドパルス療法を開始したが改善しないため，2月9日高槻赤十字病院呼吸器センターへ転院した．

入院時現症：身長 175 cm，体重 65 kg，JCS 3-R，錯乱状態で四肢をばたつかせていた．体温 35.9℃，脈拍 120回/min，血圧 215/140 mmHg，SpO₂ 70%台 (リザーバー15 L/min)．明らかな四肢麻痺なし，左肺音は減弱，右肺で吸気時に湿性ラ音を聴取．腹部平坦・軟．四肢体幹に網状の紫斑あり．

入院時検査 (表1)：白血球増多と血清 CRP 高値を認めた．血小板は著減し，凝固系の延長は認めなかった．挿管直後の動脈血液ガス分析では著明な混合性アシドーシスと2型呼吸不全を認めた．

画像所見：入院時のポータブル胸部 X 線写真 (図 1A) では，右下肺野を一部残して肺野全体に非区域性均等陰影を認めた．胸部単純 CT (図 1B) では，左肺ほぼ全体が気管支透亮像を伴う濃い均等陰影で占められ

連絡先：西原 祐美

〒569-1096 大阪府高槻市阿武野 1-1-1

^a高槻赤十字病院呼吸器センター

^b京都大学医学部付属病院呼吸器内科

(E-mail: balonyan@hotmail.co.jp)

(Received 7 Feb 2013/Accepted 26 Apr 2013)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology	
WBC	10,600/ μ l	CRP	45.1 mg/dl
Myelo	3%	IgG	948 IU/ml
Meta	1%	IgA	98 IU/ml
Stab	26%	IgM	104 IU/ml
Seg	67%	Endotoxin	40.3 pg/ml
Lymph	1%	β -D glucan	14.7 pg/ml
RBC	513×10^3 / μ l	<i>C. pneumoniae</i> IgM	1.8
Hb	16.3 g/dl	Mycoplasma (PA)	<40
Ht	48.9%	Cryptococcus antigen	-
Plt	1.5×10^4 / μ l	Aspergillus antigen	-
Coagulation		RF	45.1 IU/ml
PT	77%	ANA	<40
PT-INR	1.18	Anti-CCP Ab	149.7 U/ml
APTT	44.1 s	C3	112 mg/dl
D-dimer	3.5 μ g/ml	C4	19.2 mg/dl
Fibrinogen	1,170 mg/dl	Arterial blood gas analysis (O ₂ 10 L)	
ATIII Ag	10.4 mg/dl	pH	7.165
Biochemistry		PaO ₂	74.7 Torr
TP	5.8 g/dl	PaCO ₂	57.6 Torr
Alb	2.2 g/dl	HCO ₃ ⁻	20.3 mmol/L
LDH	617 IU/L	Anion gap	12.4 mol/L
T-Bil	1.1 mg/dl	Microbial examination	
GOT	43 IU/L	<i>S. pneumoniae</i> antigen in urine	-
GPT	25 IU/L	<i>Legionella</i> antigen in urine	-
ALP	473 IU/L	Blood culture	-
BUN	47.2 mg/dl	Bronchial lavage fluid	
Cre	1.5 mg/dl	<i>Pneumocystis carinii</i> PCR	-
Na	139 mEq/L		
K	4.4 mEq/L		

C. pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*.

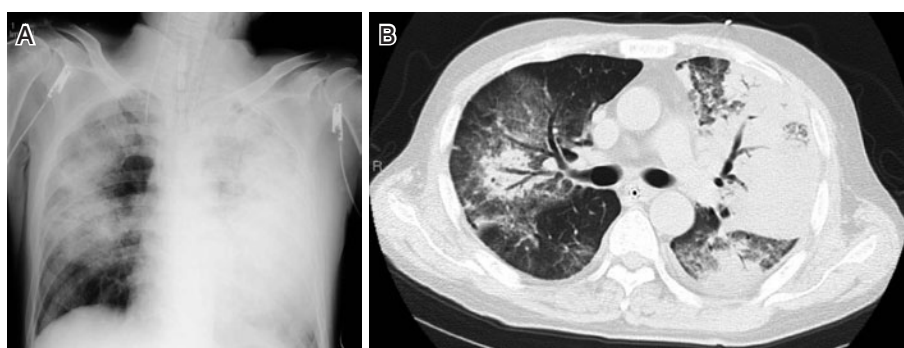


図1 (A) 入院時胸部単純 X 線写真. 右上中肺野, 左全肺野に濃い非区域性均等陰影を認める.
(B) 入院時胸部単純 CT. 右全肺野に, 周囲にすりガラス影を伴う気管支に沿った非区域性不均等陰影, 左全肺野に気管支透亮像を伴う濃い均等陰影を認める.

ていた. 右肺にも広範囲に気管支に沿った非区域性不均等陰影, 一部すりガラス陰影の中に濃い consolidation を認めるパターンを認めた. 頭部単純 CT では異常を認めなかった.

臨床経過 (図 2): 搬入後, ただちに気管挿管を行った. 急性期 DIC 診断基準を 4 点で満たしたため重症肺炎による播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) と考え, メシル酸ガベキサ-

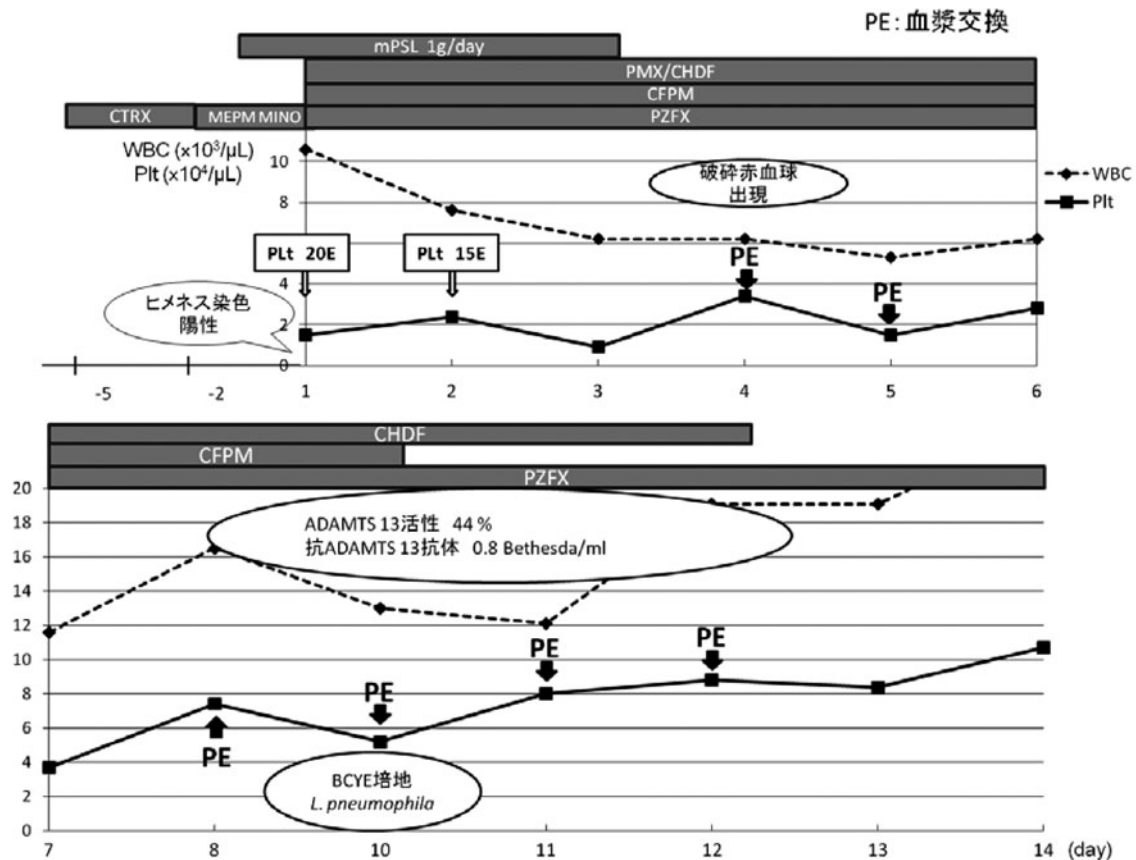


図2 臨床経過図

ト (gabexate mesilate) と乾燥濃縮アンチトロンビン III の投与を開始し血小板輸血を行った。挿管チューブからの吸引痰は膿性でグラム染色で有意な菌を認めなかった。尿中 *Legionella* 抗原陰性であったがヒメネス染色で陽性桿菌を認めたためレジオネラ肺炎を疑いパズフロキサシン (pazufloxacin : PZFX) 1.0 g/day, セフェピム (cefepime : CFPM) 3.0 g/day を開始した。数時間後に敗血症性ショックをきたしたためエンドトキシン吸着療法 (polymixin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion : PMX) を開始した。乏尿のため PMX に並行して持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF) を行った。第 2 病日に貧血の進行とビリルビン尿, 第 4 病日に末梢血中に破碎赤血球を認めた。入院時に認めた血小板減少と精神神経症状に加えて, 溶血性貧血, 発熱, 腎障害の五徴候から TTP と診断し血漿交換療法を開始した。その後血小板は回復し CHDF も離脱した。第 10 病日に BCYE 培地から *Legionella pneumophila* serotype 5 が同定された。第 14 病日に緊張性気胸を生じた後に心肺停止し死亡した。その時点の採血で WBC, CRP の上昇から新たな感染症合併の関与が疑われた。後日, 第 10 病日の血液検体で ADAMTS13 活性 44%, 抗 ADAMTS13 抗体価 0.8 Bethesda/ml と

判明した。

考 察

TTP は細血管障害性溶血性貧血, 破壊性血小板減少, 血小板血栓形成による臓器障害, 発熱, 動揺性精神神経障害の五徴候を主体とする疾患である。腸管感染症などに併発することが多い溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) は, しばしば TTP と鑑別困難なため TTP-HUS と表現したり血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) という病理学的診断名に包括されたりしている。現在 TTP の明確な診断基準はなく前述の五徴候を主体とするが初期からすべてがそろふことは少なく, DIC や HUS との鑑別が困難であることも多い。本例でも当初 DIC を疑ったが, 凝固系の異常を認めなかったことや DIC で合併する溶血性貧血は軽度であることなどから, 否定的と考えた。また高齢で下痢症状がなく腎機能障害も軽度であることから, HUS も否定的と考えた。

TTP は先天性と後天性に分けられ, ほとんどが後天性である。先天性 TTP は常染色体劣性遺伝の ADAMTS13 活性欠損症である Upshaw-Schulman syndrome が多く, 他は原因遺伝子の同定ができていない。後天性

TTPは特発性と続発性に分類される。我が国では半数が特発性であり、続発性には膠原病、悪性腫瘍、造血幹細胞移植、妊娠、薬剤性などがあり感染に伴うものはまれである。

ADAMTS13は止血因子である von Willebrand factor (vWF) を特異的に切断する酵素である。vWFは多重体構造であるunusually large VWF multimers(UL-vWF)の形で血管内皮細胞から産生される。血管内皮細胞が刺激を受けると流血中に放出され、直後にADAMTS13に切断される。多重体構造が大きいほど生物学的活性も高いためUL-vWFのままでは過剰な血小板血栓が形成される。そのためADAMTS13活性が著減すると過剰な血小板血栓が形成されTTPが生じる。血管内皮障害により大量のUL-vWFが放出されることでADAMTS13活性著減例と同様の機序が発生する可能性も指摘されており、その場合ADAMTS13活性は著減しない³⁾。UL-vWFの測定も一部の施設で可能だが、TTP急性期では血栓形成による消費で検出されないこともあるため、UL-vWFの確認よりもADAMTS13活性測定のほうがTTPの診断や病態把握に有用であろうと報告されている⁴⁾

TTPは無治療で致死率は90%以上だが、血漿交換によって20%程度に低下した。血漿交換が有用な理由としてADAMTS13酵素の補充、抗ADAMTS13抗体やUL-vWFの除去などが推定されている⁵⁾。本症例は血漿交換後に全身状態の明らかな改善は得られなかったが血小板の回復がみられたことから、ある程度の治療効果があったと推測される。

本症例では抗ADAMTS13抗体価0.8 Bethesda U/mlと陽性でADAMTS13活性の低下は44%と軽度であった(ADAMTS13活性<3~5%:著減, 抗ADAMTS13抗体価>0.5 Bethesda U/ml:陽性)。検体採取が2日間の血漿交換後であるためADAMTS13酵素が補充されていると考えられ、治療前は著減していた可能性がある。ウイルスや細菌感染を契機にADAMTS13活性著減と自己抗体陽性のTTPが発症することが知られており⁶⁾⁷⁾、その機序は不明だが感染に対する免疫反応によって、既存の自己抗体が増加したりADAMTS13と交差反応する抗体が産生されたりする可能性が指摘されている⁷⁾。また*Legionella*はヒトの内皮細胞に直接感染する可能性が示唆されているため⁸⁾直接的な血管内皮細胞傷害によってTTPが発症する可能性もある。

Matsumotoらによると、膠原病関連のTTP43人のうち全身性エリテマトーデスが17人と最多で関節リウマチは1人と少なく⁵⁾、本例での関節リウマチとの関連は不明である。また、薬剤性では抗血小板薬や免疫抑制薬、抗リウマチ薬⁹⁾などで報告があるが、本症例での直接の原因とは考えにくい。ただ、いずれも自己抗体の出

現によるとされ、本例でこれらの基礎疾患や薬剤による既存の自己抗体が*Legionella*感染により顕在化して発症に至った可能性は考えられる。なお、抗TNF製剤とTTPの関連は報告されていない。

肺炎に続発したTTPの文献的報告は医中誌とPubMedで検索した範囲でレジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、カリニ肺炎などが数例ずつであった。レジオネラ肺炎に続発した2例はいずれも*Legionella*血清型は不明で、1例はADAMTS13活性と抗ADAMTS13抗体は測定されておらず剖検後にTTPと診断された²⁾。もう1例はTTP診断時にADAMTS13活性<5%と著減しており数週間の血漿交換やステロイドなどの集学的治療によって治癒した¹⁾。

Legionella pneumophila serotype 5による肺炎の報告は散見され¹⁰⁾¹¹⁾、臨床像に他の*Legionella*属と異なる特徴はない。serotype 5は温泉水や循環式浴槽から多く分離される血清型の一つで、ある環境調査報告では17%を占めたとされる¹²⁾。尿中*Legionella*抗原キットは主にserotype 1しか検出できないため、レジオネラ肺炎が疑われたときは積極的にヒメネス染色や特殊培地による検索を行うべきである。

レジオネラ肺炎の精神神経症状はサイトカインや電解質異常などが機序として考えられており、頭痛や意識障害をはじめ運動失調やせん妄など多様な症状が高頻度に認められる¹³⁾。一方、TTPは微小血栓による脳血管の虚血と再疎通による動揺性精神神経症状が特徴である。本症例は搬入直後に人工呼吸器管理となったため搬入時の精神神経症状がTTPによるものかどうか鑑別できなかった。

TTPは血小板輸血により血小板血栓形成が促されるため、血小板輸血は原則禁忌である。本症例での血小板輸血による影響は不明であった。レジオネラ肺炎にTTPを合併することはまれだが、血漿交換やステロイド療法などの特異的な治療が早期に必要なため、血小板低値を認めた場合はTTPを念頭に置いてDICと鑑別することが重要である。

謝辞：TTP診断の助言をいただいた高槻赤十字病院呼吸器センター血液内科 石山賢一先生、ADAMTS13活性、自己抗体の測定をいただいた奈良医大輸血部 藤村吉博教授に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Talebi T, et al. A case of severe thrombotic thrombo-

- cytopenic purpura with concomitant Legionella pneumonia: review of pathogenesis and treatment. *Am J Ther* 2011; 18: e180-5.
- 2) Riggs SA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating Legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 2275-80.
 - 3) 松本雅則, 他. ADAMTS13. 分子脳血管病 2011; 10: 74-7.
 - 4) 片桐尚子他. 血栓性微小血管症における von Willebrand 因子切断酵素活性測定の臨床的意義. *臨床病理* 2003; 51: 516-21.
 - 5) Matsumoto M, et al. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; 41: 68-74.
 - 6) Fujiyama Y, et al. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med* 2010; 49: 7-15.
 - 7) CsertiCM, et al. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Clin Apher* 2007; 22: 21-5.
 - 8) Chiaraviglio L, et al. Infection of cultured human endothelial cells by Legionella pneumophila. *PLoS One* 2008; 3: E2012.
 - 9) 本田 譲, 他. 関節リウマチ治療に用いたメトトレキサートによると思われる血栓性血小板減少性紫斑病の1例. *老造血器疾患研究会誌* 2003; 12: 8-12.
 - 10) Mineshita M, et al. Legionella pneumonia due to exposure to 24-hour bath water contaminated by Legionella pneumophila serogroup-5. *Intern Med* 2005; 44: 662-5.
 - 11) Chanq FY, et al. Nosocomial Legionnaires' disease caused by Legionella pneumophila serogroup 5: laboratory and epidemiologic implications. *J Infect Dis* 1996; 174: 1116-9.
 - 12) 杉本 藍他. 生活環境水系における Legionella 属菌の汚染調査. *北里医学* 2003; 33: 33-8.
 - 13) 林 光俊, 他. 電解質異常と精神神経障害を合併したレジオネラ肺炎の1例. *ICUとCCU* 2004; 28: 621-6.

Abstract

A case of secondary thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant Legionella pneumonia during the treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab

Yumi Nishihara^a, Yukimasa Kanemitsu^b, Toshikatsu Sado^a, Yuko Katayama^a, Hiroko Fukata^a and Hideo Kita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital

The patient was a 62-year-old man who developed severe antibiotic-refractory pneumonia during the treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab. Emergent intratracheal intubation was conducted because of severe respiratory failure he had on admission. The platelet count was found to be markedly decreased without abnormality of hemostasis. Legionella pneumonia was diagnosed based on the observation of bacilli in Gimenez-stained specimens of aspirated sputum. Plasmapheresis was performed when a diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was made on the basis of the five classic signs. He tended to get better temporarily, but died from such complications as tension pneumothorax. Severe infection can be associated with secondary TTP, which should be differentiated from disseminated intravascular coagulation because TTP needs to be promptly treated with plasmapheresis.