
インフルエンザワクチン接種後に 血栓性血小板減少性紫斑病を発症した一例

大谷 浩、後藤博之、多田光範
秋田厚生医療センター 腎臓内科

Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination: a case report

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Goto, Mitsunori Tada

Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

<緒言>

血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることにより、発熱、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、動揺性精神神経症状などを来す重篤な疾患として知られている。病因として、血管内皮細胞から産生された止血因子である超高分子量 von Willebrand 因子 (unusually-large von Willebrand factor: UL-VWF) を特異的に切断し適正な止血効果を発揮させる酵素である a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の活性が著明に低下することにより、切断されなかった UL-VWF が血中に残存し、血小板血栓を形成することにより発症する。後天性の TTP は、ADAMTS13 に対する抗体が形成されることにより生ずるが、膠原病、悪性腫瘍、リンパ腫、ある種の薬剤投与などに合併して発症することが知られている¹⁾。

今回我々はインフルエンザワクチン接種後に TTP を発症した症例を経験したので、ここに報告する。

<症例>

患者：31歳、女性

主訴：呂律不良、運動性失語、思考力低下

既往歴：29歳時、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) 発症

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：X-2年12月、頸部リンパ節腫脹が出現し当院受診。顔面紅斑、円板状皮疹、光線過敏症、口腔潰瘍、関節炎、白血球減少 (WBC 2600/ μ l)、抗核抗体陽性より SLE と診断し、副腎皮質ステロイドホルモン 20~15mg/日の投与が開始された。その後、SLE の病勢コントロールは良好であった。X-1年12月18日、生まれて初めてインフルエンザワクチンを接種。H30年1月9日、工作中、呂律不良、思考力低下、思うように話せないなどの症状が出現し、同日当院救急外来を受診した。

治療経過

図に入院後の治療経過を示す。受診時の著明な血小板減少、溶血性貧血、発熱、精神神経症状より、TTPの併発と考え、同日入院の上、血漿交換（1回新鮮凍結血漿約3500mlの置換）を入院第1、2、4病日に施行し、また同時にメチルプレドニゾロン（methylprednisolone: m-PSL）500mgのパルス療法を3日間施行した。これにより血小板数、貧血の回復を認め、発熱、精神神経症状の改善を得た。また入院時検体でADAMTS13活性0.5%以下と著明に低下し、インヒビターは2.8BU/ml（正常0.5BU/ml以下）と陽性であることが判明しTTPの確診を得た。血漿交換はその後、第7、9、12、16病日に施行し、またm-PSLパルス後、プレドニゾロン30mg/日内服にて継続投与した。これらにより、血小板数は13~20万/ μ l前後に維持され、ADAMTS13活性は6.2%まで上昇、インヒビターは0.5とほぼ陰性化を得た。

<考察>

本症例は、入院時検査で、抗核抗体640倍（speckled型）と陽性ながら、抗ds-DNA抗体は陰性、抗SM抗体も陰性で、抗RNP抗体は293U/mlと陽性であったことより混合性結合組織病（mixed connective tissue disease: MCTD）も考えられたが、MCTDで認められる強皮症所見や多発性筋炎所見はなく、MCTDの診断基準²⁾は満たさなかった。一方、顔面紅斑、円板状皮疹、光線過敏症、口腔潰瘍、関節痛の既往があること、血液学的に白血球2600/ μ lと低値であったこと、抗核抗体陽性であることより、SLEの診断基準³⁾を満たし、SLEと診断した。

また、TTPの診断に関しては、TTP診療ガイド2017¹⁾では、原因不明の血小板減少と、溶血性貧血、ADAMTS13活性10%未満を満たすものを、TTPと診断するとしており、本症例では、救外受診時、血小板0.8万/ μ lと低下し、Hb 9.0g/dl、ハプトグロビン低値より溶血性貧血を認めたこと、ADAMTS13活性が0.5%未満と著明低値を呈したことより、TTPと診断した。また、TTPの古典的5徴候（血小板減少、溶血性貧血、腎機能低下、発熱、動揺性神経症状）のうち、腎機能低下以外を満たしていた。

本症例では、SLEの経過中にTTPを発症したことより、当初、SLEが原因でTTPを併発したものと考えていた。しかしTTP発症時のSLEは、補体正常、免疫複合体陰性、抗ds-DNA抗体陰性、尿蛋白陰性であり、SLEの活動性はないものと考えられた。SLEの活動性とTTP併発に関する報告では、Miyamuraら⁴⁾は、TTPを合併したSLE8例ともSLEの活動性は亢進していたと報告しているが、Hamasakiら⁵⁾は、TTPを合併したSLE33例中、20例が活動性のSLEに、13例が非活動性のSLEに合併しており、TTPの合併にSLEの活動性は関連しないと報告していることから、本症例においても非活動性のSLEにTTPを突然合併したことは否定できないと考えられた。

一方、入院後の病歴聴取にて、TTP発症22日前にインフルエンザワクチン接種を受けていたことが判明した。これまで、インフルエンザワクチン接種後にTTPを発症、もしくは再燃した報告例は5例あり⁶⁻¹⁰⁾、そのうちADAMTS13活性の低下もしくはinhibitor陽性が証明されているTTP確診例4例を表3（本症例も含む）に示す。この中で、Brodin-Sartoriusら⁸⁾は、2回のインフルエンザワクチン接種後のいずれにおいても、TTPの再燃を認めており、彼らはインフルエンザワ

ワクチンにおけるTTP発症のメカニズムは未だ明らかではないが、インフルエンザワクチンとADAMTS13の免疫交叉性の可能性をその原因としてあげている。一方、インフルエンザ感染自体によるTTP発症の報告例を表4に示す。4例の報告例¹¹⁻¹⁴⁾があり、いずれもインフルエンザA感染によるものであった。インフルエンザ感染とTTPの発症に関してもその機序は明らかではないが、Bitzanら¹⁵⁾は総説のなかで、ワクチンと同様に、免疫交叉性が関与した可能性のほかに、インフルエンザAウイルスによる強い血管内皮障害が、UL-VWFの血管内皮からの放出を亢進させたこと、また、血管内皮に固相化されることにより、より酵素活性を発揮するとされるADAMTS13の作用を阻害した可能性を示唆している。

表3 インフルエンザワクチン関連TTP報告例（ADAMTS13活性の低下もしくはinhibitor陽性例）

No.	年齢/性	発症までの期間	ADAMTS13活性 (%)	Inhibitor	治療	転帰	備考	著者	報告年
1	51/M	1回目:3か月後 2回目:2か月後	2回とも <5	(+)	2回とも 血漿交換	recovery		Brodin-Sartorius A ⁸⁾	2006
2	54/M	4日後	21	(+)	血漿交換 /Rituximab	recovery		Dias PJ ⁹⁾	2009
3	56/M	13日後	67	(+)	血漿交換 /m-PSL pulse /Rituximab	recovery	VWF multimer 陽性	Hermann R ¹⁰⁾	2010
4	31/F	22日後	<0.5	(+)	血漿交換 /m-PSL pulse	recovery	SLE	Our case	2018

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13: a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type1 motifs13, M: male, F: female, m-PSL: methylprednisolone, VWF: von Willebrand factor, SLE: systemic lupus erythematosus,

表4 インフルエンザ感染関連TTP報告例

	年齢/性	Flu罹患から発症までの期間	ADAMTS13活性 (%)	inhibitor	治療	転帰	備考	著者	報告年
1	68/F	2日	<0.5	(+)	血漿交換/ m-PSL pulse	Death	Influenza A	Kosugi N ¹¹⁾	2010
2	27/M	2日	NA	NA	血漿交換/ m-PSL pulse	Recovery	Influenza A (H1N1)	Koh YR ¹²⁾	2012
3	35/F	4日	<5	(+)	血漿交換/ PSL	Recovery	Influenza A	Jonsson MK ¹³⁾	2015
4	12/M	12日	NA	NA	血漿交換	Recovery	Influenza A (H1N1)	Mammas IN ¹⁴⁾	2011

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, Flu: influenza, ADAMTS13: a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13, M: male, F: female, NA: not available, m-PSL: methylprednisolone

インフルエンザ感染、予防接種の数に比してTTP合併例の報告数は少ないが、軽症のまま回復している症例も少なからず存在していると考えられ、TTPの発症には、インフルエンザウイルスおよびインフルエンザワクチンの関与の可能性についても留意し、病歴聴取を行うことが必要であると考えられた。また、膠原病や内皮障害を伴う血管炎患者において、インフルエンザワクチン接種後やインフルエンザ感染後にはラボデータ等の注意深い経過観察が必要であると思われた。

<参考文献>

- 1) 松本雅則、藤村吉博、和田英夫、他：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2017、臨床血液 58：271-281、2017.
- 2) 近藤啓文、岡田 純：厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成12年度研究報告書 5-8、2000.
- 3) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-1277, 1982.
- 4) Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with systemic lupus erythematosus. *Jpn J Clin Immunol* 31:159-165, 2008.
- 5) Hamasaki K, Miura T, Kanda H, et al.: Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case reports and literature review. *Clin Rheumatology* 22: 355-358, 2993.
- 6) Brown RC, Blecher TE, French EA, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination. *Br Med J* 2: 303, 1973.
- 7) Ramakrishnan N, Parker LP: Thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination-a brief case report. *Conn Med* 62: 587-588, 1998.
- 8) Brodin-Sartorius A, Guebre-Egziabher F, Fouque D, et al.: Recurrent idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A role for vaccination in disease relapse? *Am J Kidney Dis* 48: e31-e34, 2006.
- 9) Dias PJ, Gopal S: Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following influenza vaccination. *Anaesthesia* 64: 444-446, 2009.
- 10) Hermann R, Pfeil A, Busch M, et al.: Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination. *Med Klin (Munich)* 105: 663-668, 2010.
- 11) Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, et al.: Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Internal Med* 49: 689-693, 2010.
- 12) Koh YR, Hwang SH, Chang CL, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura triggered by influenza A virus subtype H1N1 infection. *Transfus Apher Sci* 46: 25-28, 2012.

-
- 13) Jonsson MK, Hammenfors D, Oppegaard O, et al.: A 35-year-old woman with influenza A-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26: 469–472, 2015.
 - 14) Mammias IN, Koutsaftiki C, Papantzimas K, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a child with A/H1N1 influenza infection. *J Clin Virol* 51: 146–147, 2011.
 - 15) Bitzan M, Zieg J: Influenza-associated thrombotic microangiopathies *Pediatr Nephrol* 33: 2009–2025, 2018.