

## 症例報告

# 特発性血小板減少性紫斑病と自己免疫性好中球減少症を同時に発症した1幼児例

浜松赤十字病院 小児科  
中村 誠, 西村 甲, 長嶺健次郎

### 要 旨

症例はポリオワクチン接種後に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と自己免疫性好中球減少症 (AIN) を同時に発症した1歳3カ月の男児。発症初期にプレドニゾロンと免疫グロブリンの投与を、再燃時にメチルプレドニゾロンとプレドニゾロンの投与を行った。いずれの場合も血小板数と好中球数の増加は良好であり、発症7ヵ月後に自然寛解が得られるまで重篤な出血症状や感染症は認められなかった。ITP と AIN の合併例においてこれらの併用療法は有効であると考えられる。

### Key words

特発性血小板減少性紫斑病, 自己免疫性好中球減少症

## I. 緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) と自己免疫性好中球減少症 (Autoimmune Neutropenia, AIN) は、免疫を介した機序によりそれぞれ血小板減少と好中球減少を呈する後天性の疾患である。ITP と AIN を合併した小児例の報告は少ないが、単独に発症した例に比べて治療後の血球数の反応は悪いとされている<sup>1)</sup>。我々は、ポリオワクチン接種後に ITP と AIN を同時に発症した1幼児例に対し発症初期にプレドニゾロンと免疫グロブリンを、再発時にメチルプレドニゾロンとプレドニゾロンを投与し良好な結果を得た。ITP と AIN の合併例の治療法について検討した。

## II. 症 例

症例：1歳3ヵ月，男児。

主訴：前額部の血腫。

既往歴：平成10年9月15日にポリオの予防接種を受けた。発症前1ヵ月間に感染を認めない。

家族歴：姉に気管支喘息を認める以外には血液疾

患や膠原病を認めない。

現病歴：転倒により数日前にできた前額部の血腫が軽快しないため、平成10年10月2日に近医を受診した。血液検査で血小板数の減少が認められたため当科を紹介され、精査を目的として入院した。入院時現症：眼瞼、眼球結膜の貧血、黄染を認めない。咽頭に軽度の発赤を認める。歯肉に軽度の出血を認める。頸部、単径部、腋窩でリンパ節を触知しない。肺野は清。心音は正常で心雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で肝臓と脾臓を触知しない。左前額部、右側頭部に径3cm程度の皮下血腫を、眉間に広範な皮下出血を認める。四肢に点

表1 入院時検査所見

Peripheral blood		Blood chemistry		Bone marrow	
WBC	3,720 / $\mu$ l	TP	6.9 g/dl	NCC	397,000 / $\mu$ l
Bands	0 %	T-Bil	0.5 mg/dl	Megakaryocyte	300 / $\mu$ l
Segs	0 %	ALP	536 IU/l	Myeloid	
Eosinophils	2 %	LDH	746 IU/l	Promyelocytes	4.5 %
Basophils	0 %	GOT	45 IU/l	Myelocytes	24.0 %
Monocytes	24 %	GPT	26 IU/l	Metamyelocytes	13.0 %
Lymphocytes	74 %	BUN	11.5 mg/dl	Bands	10.0 %
Hb	10.6 g/dl	Cr	0.4 mg/dl	Segs	0.0 %
Plt	4,000 / $\mu$ l	Na	139 mEq/l	Eosinophils	2.5 %
		K	4.3 mEq/l	Lymphoid	30.0 %
		Cl	104 mEq/l	Erythroid	16.0 %
Serological test		Coagulation test			
CRP	3.5 mg/dl	FT	12.3 sec		
IgG	1183 mg/dl	AFTT	31.3 sec		
IgA	57 mg/dl	Fibrinogen	199 mg/dl		
IgM	86 mg/dl				
Ferritin	61.6 ng/ml				
ANA	(-)				
PAIgG	213 ng/10 <sup>6</sup> cell				

ANA, anti-nuclear antibody; PAIgG, platelet-associated IgG; NCC, nuclear cell count

状出血を認める。

入院時検査所見(表1):末梢血検査では白血球数3,720/ul(好中球数0/ul,リンパ球数2,752/ul,単球数892/ul),ヘモグロビン値10.6g/dl,血小板数4,000/ulと好中球減少,単球増加,血小板減少が認められた。生化学・血清学的検査では血小板関連IgG(Platelet-associated IgG, PAIgG)値が213ng/10<sup>7</sup>cellと上昇していた。凝固学的検査ではプロトロンビン時間(prothrombin time, PT)と活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time, APTT)の延長は認められなかった。骨髄は正形成で,巨核球数の増加(300/ul)が認められた。骨髄の塗抹標本では成熟顆粒球の減少が認められた。以上の結果から厚生省特発性造血器障害調査研究班の基準<sup>2)</sup>に従いITPと診断した。また,骨髄塗抹標本での成熟顆粒球減少と末梢血での単球数増加の所見から,好中球減少はAINによるものと推測された。

入院後経過(図1):免疫グロブリン(400mg/kg/day×5days)とプレドニゾロン(2mg/kg/day×10days+1mg/kg/day×4days)の投与を開始したところ血小板数は2日目に20,000/ulまで増加し,33日目に最高値(286,000/ul)となった。好中球数は7日目に1,000/ulまで増加し,24日目に最高値(1,740/ul)となった。臨床症状の改善もみられたため10月16日に退院した。血小板数と好中球数はその後だいに減少し,好中球数は11月17日に982/ul,血小板数は平成11年4月9日に13,000/ulとなった。頭部の皮下膿瘍,四肢の皮下

出血,口腔粘膜の出血が出現したため4月15日に再入院した。末梢血検査では白血球数3,630/ul(好中球数145/ul,リンパ球数3,158/ul,単球数108/ul),ヘモグロビン値11.9g/dl,血小板数14,000/ulであり,好中球減少と血小板減少が認められた(表2)。生化学検査,血清学的検査,凝固学的検査では異常は認められなかった。また,顆粒球間接蛍光抗体法(Granulocyte indirect immunofluorescence test, GIIFT)では抗好中球抗体は検出されなかった。骨髄は正形成で,塗抹標本では成熟顆粒球の減少と巨核球の増加が認められた。以上の結果からITPとAINの再燃と診断した。抗生剤を併用しながらメチルプレドニゾロンによるパルス療法(25mg/kg/day×3days)とプレドニゾロンの内服(0.5mg/kg/day×7days)を開始したところ臨床症状は改善し,血小板数は2日目に31,000/ulまで,好中球数は33日目に1,040/ulまで増加した。その後血小板数と好中球数の明らかな低下はみられず,重篤な感染症や出血傾向も認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

我々は好中球減少症を伴ったITPの1幼児例を経験した。自己免疫機序を示唆する検査所見は得られなかったが,臨床経過などから好中球減少はAINによるものと判断された。プレドニゾロンと免疫グロブリンの併用療法,あるいはメチルプレドニゾロンとプレドニゾロンの併用療法は同症例

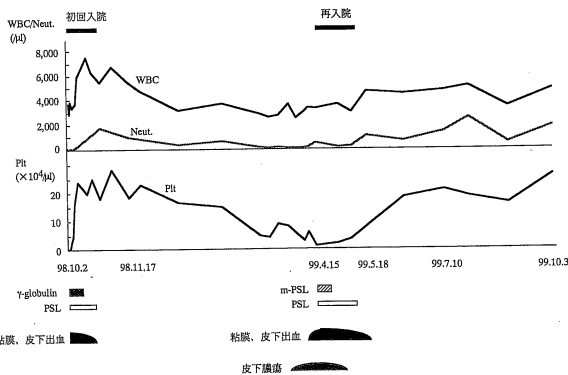


図1 臨床経過

表2 再入院時検査所見

Peripheral blood	Blood chemistry	Bone marrow
WBC 3,630 / $\mu$ l	TP 6.9 g/dl	NCC 115,000 / $\mu$ l
Bands 1 %	T-Bil 0.5 mg/dl	Megakaryocyte 60 / $\mu$ l
Segs 3 %	ALP 464 IU/l	Myeloid
Eosinophils 5 %	LDH 700 IU/l	Blast cells 0.5 %
Basophils 1 %	GOT 37 IU/l	Promyelocytes 1.0 %
Monocytes 3 %	GPT 18 IU/l	Myelocytes 5.5 %
Lymphocytes 87 %	BUN 12.0 mg/dl	Metamyelocytes 9.0 %
Hb 11.9 g/dl	Cr 0.5 mg/dl	Bands 12.0 %
Plt 14,000 / $\mu$ l	Na 137 mEq/l	Segs 8.5 %
	K 3.7 mEq/l	Eosinophils 2.5 %
	Cl 101 mEq/l	Lymphoid 34.5 %
Serological test		Erythroid 27.5 %
CRP 0.3 mg/dl		
IgG 1183 mg/dl	Coagulation test	
IgA 57 mg/dl	PT 12.5 sec	
IgM 86 mg/dl	APTT 31.6 sec	
Ferritin 25 ng/ml	Fibrinogen 201 mg/dl	
Fe 99 $\mu$ g/dl		
UIBC 281 $\mu$ g/dl		
GIIFT (-)		

GIIFT, granulocyte indirect immunofluorescence test; NCC, nuclear cell count

の対症療法として有効であると考えられた。

ITP と AIN は免疫学的機序を介して各々血小板減少, 好中球減少を呈する後天性の疾患である。小児期発症の ITP は急性型が多く, ウイルス感染後やワクチン接種後に急激に血小板減少をきたし, 数ヶ月の経過で自然治癒する<sup>3)</sup>。その理由として, ウイルスとその抗体の免疫複合体の出現が一過性であり, この複合体により感作され網内系で捕捉破壊される血小板の出現も一過性であるためと説明されている<sup>4)</sup>。一方, 小児期発症型の AIN は基礎疾患を有さない生後8ヶ月前後の児に発症し, 軽度の感染症を繰り返しながら数ヶ月から数年の経過で4歳以前に自然治癒する<sup>1)</sup>。好中球特異的抗原 NA 1 や 好中球膜糖蛋白 CD11b/CD18 に対する特異抗体の存在が一部の症例で確認されているが<sup>5)</sup>, 好中球減少に至る詳細な機序は明らかにされていない。一般的には, 蛍光抗体法, Flow cytometry 法, アイソトープ法等を用いて好中球に付着する免疫グロブリンおよび補体を同定することにより本疾患は診断されるが, これらの方法は概して客観性に乏しく好中球減少時には検索は困難である。本症例はポリオワクチンの接種2週間後に ITP を発症した。GIIFT 法で抗好中球抗体は検出されなかったが, 再燃や自然軽快の推移が血小板数と同様であったことから好中球減少もまた自己免疫機序によるものと考えられた。

小児期発症の ITP または AIN の単独疾患においては, プレドニゾロンあるいは免疫グロブリンの単独投与による効果が確認されている。ITP では発症初期にプレドニゾロン (2 mg/kg/day) または免疫グロブリン (400mg/kg/day for 5 days) が投与され, 投与終了後の血小板減少に対してはメチルプレドニゾロン (30mg/kg/dose) または免疫グロブリン (1 g/kg/dose) が自然治癒が確認されるまで間欠的に投与される<sup>3)</sup>。AIN においてもプレドニゾロン (2 mg/kg/day) または免疫グロブリン (1 g/kg/day) が投与されるが, プレドニゾロンは好中球の機能を低下させるため免疫グロブリンの投与を推奨する報告もある<sup>6)</sup>。一方, ITP と AIN の合併例においてはプレドニゾロンあるいは免疫グロブリンの単独投与の有効性は確認されていない。Bussel ら<sup>7)</sup> の報告した幼児例は60

日の観察期間中に免疫グロブリンの投与 (1 g/kg/dose) を9回受けた。血小板数は一過性に上昇し出血による合併症は認められなかったが, 好中球数の反応は悪く高熱を伴った感染症が繰り返された。Linker ら<sup>8)</sup> の報告した17歳の症例はプレドニゾロンを投与されたが血小板数と好中球数の増加は認められなかった。Murakami ら<sup>9)</sup> の報告した15歳の症例は最初にプレドニゾロンが投与され, その後免疫グロブリンが間欠的に投与された。プレドニゾロンの投与で血小板数は増加したが好中球数は増加しなかった。逆に免疫グロブリンの投与で好中球数は増加したが血小板数は増加しなかった。我々は, ITP と AIN を合併した本症例に対して発症初期に免疫グロブリンとプレドニゾロンの併用療法を, 再燃時にプレドニゾロンとメチルプレドニゾロンの併用療法を行い, いずれの場合も血小板数と好中球数の増加は良好であった。ATP と AIN の合併例における治療法として, これら併用療法は有効であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986; 109: 764-769.
- 2) 蔵本淳. 特発性血小板減少性紫斑病分科会報告. 厚生省特定疾患特発性造血器障害調査研究班. 平成2年度研究業績集. 1990. p.59-63.
- 3) Beardsley DS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1993. p.1343-1478.
- 4) 赤塚順一. 特発性血小板減少性紫斑病. *小児内科* 1996; 28: 1034-1038.
- 5) Hartman KR, Wright DG. Identification of autoantibodies specific for the neutrophil adhesion glycoproteins CD11b/CD18 in patients with autoimmune neutropenia. *Blood* 1991; 78: 1096-1104.
- 6) Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of

intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Seminars in Hematology* 1992 ; 29 : 72-82.

- 7) Bussel J, Lalezari P, Fikrig S. Intravenous treatment with  $\gamma$ -globulin of autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 298-301.
- 8) Linker CA, Newcom SR, Nilsson CM, et al. Combined idiopathic neutropenia and thrombo-

cytopenia : evidence for an immune basis for the syndrome. *Ann Intern Med* 1980 ; 93 : 704-707.

- 9) Murakami H, Kikuchi M, Toyama K, et al. A case of autoimmune neutropenia and thrombocytopenia : effect of high-dose intravenous immunoglobulin. *Keio J Med* 1985 ; 34 : 227-232.