

Evans 症候群と大型血小板を伴った Wiskott-Aldrich 症候群の一例

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科部

深尾 大輔, 濱畑 啓悟, 坂部 匡彦, 水野 真介, 額田 貴之,
杉峰 啓憲, 横山 宏司, 池田 由香, 原 茂登, 吉田 晃

索引用語：Wiskott-Aldrich 症候群, Evans 症候群, 大型血小板

要 旨

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) は, WAS 遺伝子の異常によって発症する, 小型の血小板減少を伴う原発性免疫不全症の代表的な疾患である. 重症度によっては湿疹の合併がみられ, 自己免疫性疾患を合併することでも知られる. 治療抵抗性の免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の鑑別として重要である. 症例は男児で, 生後 3 か月男児に血小板減少を認め, 同時に自己免疫性の溶血性貧血を認めたため, Evans 症候群と診断した. ステロイド投与で貧血は速やかに改善したが, 血小板減少は大量ガンマグロブリン療法やステロイド投与に反応しなかった. 生後 8 か月から蕁麻疹が出現し, 生後 10 か月から湿疹や皮膚感染症を繰り返したため, 遺伝子解析を行い, WAS と診断することができ, 臍帯血移植を施行した. 低年齢の自己免疫性疾患を伴う血小板減少症では大型血小板であっても WAS も考慮に入れる必要がある.

はじめに

Wiskott-Aldrich 症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome : WAS) は, 古典的には血小板減少, 湿疹, 易感染症を 3 主徴とする疾患である. 通常男児に発症する原発性免疫不全症であり, X 染色体上 (Xp11, 22) に存在する WAS 遺伝子の機能喪失変異が原因であると報告されている¹⁾. その重症度には幅があり, 血小板減少のみを呈する X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia : XLT) から, 3 主徴に加えて自己免疫性疾患や悪性疾患を合併する重症例まで存在する. 根治治療は現在のところ同種造血

幹細胞移植のみであり, 特に重症例では自己免疫性疾患や悪性疾患の合併が全身状態の悪化につながることもあるため, 適切な時期に移植を行うために早期の診断が必要とされる.

一般的に, 小児の血小板減少症では, 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の頻度が高いが, その診断は基本的に除外診断となる. また, 慢性 ITP や難治性 ITP の中には, WAS などの遺伝性血小板減少症が原因となることもあり, 診断には注意が必要である. WAS に伴う血小板減少症では, 典型的には血小板サイズが小型 (平均血小板容積 MPV : 6.0~6.2 fl) であることが多く, 診断の手助けになることが多い. 今回, 正常大~大型の血小板がみられたため, 初期には WAS は疑わず ITP による血小板サイズの増大と考えていたが, 治療に反応がみられず, その後, 湿疹や皮膚感染症を繰り返すようになったことで WAS を疑い遺伝子解析により診断することができた 1 例を経験したので報告する.

(令和 4 年 1 月 11 日受付)(令和 4 年 2 月 1 日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目 20 番地
日本赤十字社和歌山医療センター
小児科部

深尾 大輔

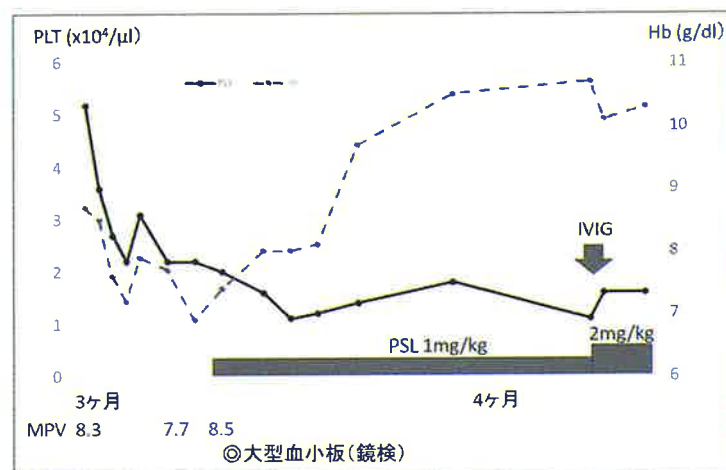
症 例

症例は生後3ヶ月男児。特記すべき分娩歴や家族歴はなし。生後26日に便に血が混じるため、当科受診した。便の性状は問題なく毎回粘血が混じるという主訴であり、血液検査は施行せず、外来で経過観察していた。生後2ヶ月までは毎日粘血の混入が続いていたが、以降は粘血の混入は減っていた。生後3ヶ月時に、近医で予防接種(Hib, 肺炎球菌, 四種混合, B型肝炎, ロタウイルス)接種後に発熱が続いたため、当科受診した。来院時、白血球数 13300/ μ l, ヘモグロビン(Hb) 8.5g/dl, 血小板数(PLT) 3.6万/ μ l, 平均血小板容積(MPV) 7.8 fl, CRP 1.99mg/dlと軽度の貧血と炎症反応上昇, 血小板の著明な減少を認めた。鉄 39

μ g/dl, 不飽和鉄結合能(UIBC) 288 μ g/dl, 総鉄結合能(TIBC) 327 μ g/dl, トランスフェリン飽和度(TSAT) 12%であり, 骨髓検査結果は悪性所見は認めず, 正形成で巨核球数は31.3/ μ lで非生成型であったため, ITPと鉄欠乏性貧血と診断した。明らかな出血症状はなく, 血小板数が2万以上を保っていたため鉄剤のみ内服して経過観察していた。1週間後に再度血液検査を施行したところ, Hb 7.4g/dl, PLT 2.0万/ μ l(鏡検上は大型血小板)と貧血の進行を認め, またハプトグロビン低下, 直接クームス陽性もみられたため, ITPと自己免疫性溶血性貧血の合併(Evans症候群)と診断した。プレドニゾン(PSL) 1mg/kgでステロイドの投与を開始し, すみやかにHbは増加したがPLTの増加はみられなかった。生後4か月

WBC	13300 /ul	TP	7.4 g/dl	PT活性	144 %
neut	35 %	ALB	3.36 g/dl	PT-INR	0.83
eo	10 %	AST	51 IU/l	PT時間	11.6 sec
baso	1 %	ALT	42 IU/l	APTT	29.4 sec
lymp	44 %	LDH	376 IU/l	フィブリノゲン	386 mg/dl
mono	3 %	T-Bil	0.6 mg/dl	Dダイマー	1.39 ug/ml
RBC	365 x10 ⁴ /ul	CK	31 IU/l	フェリチン	222.9 ng/ml
Hb	8.5 g/dl	BUN	4 mg/dl	鉄	39 μ g/dl
Ht	26.5 %	CRE	0.18 mg/dl	UIBC	288 μ g/dl
MCV	72.6 fl	Na	135 mEq/l	TIBC	327 μ g/dl
MCH	23.3 pg	K	5.0 mEq/l	TSAT	12 %
MCHC	32.1 %	Cl	101 mEq/l	IgG	1401 μ g/dl
PLT	3.6 x10 ⁴ /ul	AMY	26 IU/l	IgA	79 mg/dl
		CRP	1.99 mg/dl	IgM	201 mg/dl

【図1】入院時の血液検査結果



【図2】治療と血小板数の経過

PSL: プレドニゾン, IVIG: 大量ガンマグロブリン療法, MPV: 平均血小板容積

頃に大量ガンマグロブリン療法 (IVIG) を施行したが効果が得られず、一時的に PSL 2 mg/kg に増量したが効果がなく、その後は漸減した。以降も PLT は、2-5 万/ μ l 程度で推移した。MPV も時々小型を示す一方で、大型を示すことが多かった。



【図3】皮膚所見 (10ヶ月時)

生後8か月に、蕁麻疹が出現し、エピナスチン塩酸塩により一時改善していたが、10ヶ月頃から蕁麻疹から湿疹様に変化した。ステロイドの外用剤を開始したが、反応は不良であった。生後11か月にカポジ水痘様発疹の膿痂疹化と発熱のため受診し、セファゾリンとアシクロビルによる約1週間の治療で改善した。しかし、1歳時に再度両下肢の蜂窩織炎・皮下膿瘍により入院したため、WASを疑い遺伝子解析を行った。WAS遺伝子の変異(c.631C>T)を認め、フローサイトメトリー法でWASP蛋白の低下を認めたため、WASと診断した。診断後、フルコナゾールとスルファメトキサゾール・トリメトプリムによる予防内服と、皮下注による免疫グロブリン製剤の補充、ロミプロスチムの投与を開始した。しかし、その後も皮膚感染症や肺炎を繰り返し、反復性の感染症と自己免疫疾患の合併もあるためWASの重症例と診断した。家族・バンクにHLA一致ドナーがいなかったため、1歳4か月時にHLA一致非血縁臍帯血による骨髄移植を施行した。治療後は血小板を始め血球の回復を確認でき、皮膚の状態も改善している。現在移植後1年以上経過し、免疫抑制剤も終了でき、経過は良好である。

考 察

Wiskott-Aldrich 症候群は、通常男児に発症する原発性免疫不全症であり、X染色体上(Xp 11,22)に存在する WAS 遺伝子の機能喪失変異が原因である。WAS 遺伝子がコードする WASP 蛋白は、血液・免疫細胞のすべての系列細胞に発現しているため、T細胞やNK細胞機能不全を中心とした多彩な病態がみられる¹⁾。小型の血小板減少症、皮下出血、鼻出血、下血などの出血症状の他、肺炎球菌やブドウ球菌やヘルペス属ウイルスによる感染症が多く、アトピー性皮膚炎様の湿疹もみられる。皮膚バリア不全のため皮膚炎症を起こしやすく、伝染性膿痂疹、伝染性軟属腫、カポジ水痘様発疹なども合併しやすい。また、重症例では30%のWAS患者に自己免疫性疾患を合併すると言われ、AIHAが最も多く、血管炎、腎疾患、IgA血管炎、炎症性腸疾患などが続くと言われている^{2,3)}。こうした重症例では、同種造血幹細胞移植の適応となるが、薬剤関連毒性を考慮して1歳以降に行われることがある一方で、5歳以降では治療成績が悪くなることが知られ、生後2年以内の移植を勧めるとする報告もある^{4,5)}。そのため早期の診断が重要である。

しかし、WASはITPとの鑑別で苦慮することも多い。WASは、典型的には小型血小板を呈するとされるが、正常サイズの血小板もしくは大型血小板がみられることもあり⁶⁾、実際に小型血小板を認めるのは64.0%で、ITP症例と統計的な有意差はなかったとする報告がある⁷⁾。また、IgM低値、IgA高値、IgG低値などがみられるともされるが、IgM低値を呈する割合は39.4%でIgMが正常値であることの方が多く(42.4%)、IgA高値やIgG低値を呈する割合も36%、28%にとどまるとされる。一方で、好酸球数や血清IgEレベルはITP症例より有意に高く、診断に有用な可能性がある⁷⁾。本症例でも大型血小板の存在や免疫グロブリンの増減がみられず診断に苦慮したが、IgE

高値（最高 5889 IU/ml）であり、好酸球数の増加もみられた。当初はアレルギーの関与を疑っていたが、これらは WAS の可能性も示唆する所見であった。

また、本症例は生後 26 日から 1ヶ月以上も血便が続いていた。元々、1937 年に Wiskott が血便（血小板減少）、難治性の湿疹、反復する中耳炎（免疫不全症）を呈した 3 兄弟を報告したのが WAS であり²⁾、出生時からの点状出血、皮下出血、血性下痢から早期に WAS の診断をされている報告もある。本症例でも、その時点で血液検査をしていれば、感染を繰り返す前に WAS と診断できた可能性がある。長期に続く粘血便を見た際には血液検査をする必要があると考えられた。

今回、Evans 症候群の診断で経過を見ている中で、湿疹を機に WAS と診断できた症例を経験した。大型血小板を始め、典型的ではない血液検査所見から診断に苦慮した。WAS では、実際には典型的な所見が揃うことは少なく、また早期の造血幹細胞移植を必要とする場合もあるため、特に低年齢で難治性や自己免疫疾患を伴う血小板減少を見た時は、大型血小板であっても、WAS を考慮に入れて、早期の遺伝子解析を検討する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 笹原洋二, 単一血球減少と小児がんを合併する原発性免疫不全. 日本小児血液・がん学会雑誌 2017; 54(2): 101-105
- 2) Hans D. Ochs, Alexandra H. Filipovich, Paul Veys, et al, Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 84-90
- 3) Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al, Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factor, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003; 111: e662-667
- 4) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al, Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. Br J Haematol 2006; 135: 362-366
- 5) Elizabeth Rivers, Austen Worth, Adrian J. Thrasher, et al, How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. Br J Haematol 2019; 185(4): 647-655
- 6) Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, et al, Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. Pediatrics 2017; 28: 417-420
- 7) Ying-Ying Jin, Jing Wu, Tong-Xin Chen, et al, When WAS Gene Diagnosis Is Needed: Seeking Clues Through Comparison Between Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Frontiers in immunology 2019; Jul 9(10): 1549

Key words ; Wiskott Aldrich syndrome, Evans syndrome, macrothrombocytopenia

Wiskott Aldrich syndrome with Evans syndrome and macrothrombocytopenia.

Daisuke Fukao, Keigo Hamahata, Masahiko Sakabe, Shinsuke Mizuno,
Takayuki Nukada, Yoshinori Sugimine, Koji Yokoyama, Yuka Ikeda,
Shigeto Hara, Akira Yoshida

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is caused by mutation of WAS gene, and is a typical disease of primary immunodeficiency with microthrombocytopenia. And it is known to be associated with eczema and autoimmune diseases. WAS is important for the differentiation of treatment-resistant immune thrombocytopenic purpura (ITP). We diagnosed and treated a 3-month-old boy with Evans syndrome with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and ITP. Prednisolone rapidly improved anemia, but thrombocytopenia did not improve with high-dose intravascular immunoglobulin therapy or steroid therapy. The boy had repeated eczema and skin infections from 8 months of age. As a result, he was diagnosed with WAS by genetic analysis, and a cord blood transplantation was performed. If a young boy has thrombocytopenia with an autoimmune disease, WAS should be considered even for large platelets.

