

原著

Epstein-Barr virus 関連血小板減少性紫斑病の一例*

稲毛 康 司¹⁾ 加藤 恵利奈¹⁾ 長谷川 真 紀¹⁾
 斉藤 勝 也¹⁾ 橋本 光 司¹⁾ 淵上 達 夫¹⁾

要旨 EBV 感染により血小板数が 0.6 万/ μ l と著減を呈した 7 歳女児例を経験した。EBV 感染により血小板数 1.0 万/ μ l 未満の血小板減少をきたした小児例は本症例を含め 14 例、わが国では 4 例と報告は少ない。本症例は発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの伝染性単核球症に特徴的な徴候を示さず、異型リンパ球増加、肝機能障害、CD4/CD8 比の低下が診断の一助となった。

はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) の感染により軽度～中等度の血小板減少をきたすことは 25～50%程度あるとされている¹⁾が、血小板数 1.0 万/ μ l 未満に著減する例は少ない。小児例の報告は本症例を含め 14 例、わが国では 4 例のみである。今回、EBV の感染に伴う血小板数 1.0 万/ μ l 未満の重篤な血小板減少症の 1 女児例を経験したので報告する。

1. 症 例

症例：7 歳，女児。

主訴：紫斑，出血斑。

既往歴：生後 1 カ月時 無菌性髄膜炎，1 歳時熱性けいれん。

家族歴：祖父が大腸癌。

現病歴：入院 10 日前より咳嗽が数日間続いていた。入院 7 日前から腹痛，下痢，食欲低下もみられた。入院 3 日前，体育の授業で鉄棒をした直後

から全身の紫斑，口腔内出血斑が出現した。入院前日に頭痛があり，紫斑も消退しないため近医を受診したところ，血小板数 1.0 万/ μ l 未満を指摘されて，当院を紹介受診した。来院時採血にて血小板数 0.6 万/ μ l と血小板減少を認め，特発性血小板減少性紫斑病の疑いで精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 113.1 cm (−1.9 SD)，体重 19.2 kg (−1.2 SD)，体温 36.6°C，心拍数 84 回/分，呼吸数 18 回/分。眼球結膜，軟口蓋に出血斑を認め，また歯肉出血がみられた。顔面，四肢，体幹に紫斑が散在しており，右下腿に皮下血腫を認めた。咽頭発赤はなく，頸部リンパ節腫脹もみられなかった。心音，呼吸音は異常なく，腹部は平坦，軟で腸雑音も正常，肝腫大もなく，脾腫大も認めなかった。

検査所見 (表 1, 2)：白血球数の増加と，リンパ球の増加を認め，また異型リンパ球が 19.5%みられた。血小板数 0.6 万/ μ l と減少を認め，また，

* A case of thrombocytopenic purpura associated with Epstein-Barr virus

Key words：EB ウイルス，血小板減少

1) 日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児総合診療科 Yasuji Inamo, Erina Kato, Maki Hasegawa, Katsuya Saito, Kouji Hashimoto, Tatsuo Fuchigami
 [〒179-0072 東京都練馬区光が丘 2-11-1]

表 1 入院時血液検査所見

血液学的所見		血液生化学検査	
WBC	10,100/ μ l	AST	126 IU/l
Ne	16.9%	ALT	161 IU/l
Eo	0.3%	ALP	539 IU/l
Ba	3.5%	LDH	541 IU/l
Mo	10.2%	TP	7.4 g/dl
Ly	69.1%	Alb	4.5 g/dl
Aty	19.5%	BUN	9.3 mg/dl
RBC	475 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.38 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	CRP	0.14 mg/dl
Ht	37.6%	Na	139 mEq/l
PLT	0.6 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.2 mEq/l
血液凝固能検査		Cl	102 mEq/l
PT%	74%	T. Chol	154 mg/dl
APTT	31.8 s	フェリチン	304 ng/ml
フィブリゲノン	191 mg/dl		
尿検査			
尿中 β_2 ミクログロブリン		367 μ g/l	
免疫学的検査			
IgG		1,255 mg/dl	
IgA		158 mg/dl	
IgM		267 mg/dl	
C3		110 mg/dl	
C4		17 mg/dl	
CH50		50.3 mg/dl	
ANA		1+ (40 倍)	
PAIgG		406 ng/10 ⁷ 血小板	
抗カルジオリピン抗体		15.8 U/l	

肝逸脱酵素の上昇もみられた。フェリチン、尿中 β_2 ミクログロブリンは、軽度増加していた。その他、貧血や凝固異常、腎機能障害、電解質異常などは認めなかった。抗核抗体弱陽性、血小板関連IgG抗体、抗カルジオリピン抗体の上昇を認めた。入院時検査にて異型リンパ球の出現を認めたため、ウイルス感染を疑い精査した。便細菌培養は陰性であったが、便ウイルス検査は未施行であった。

入院7日の検査で、EBV VCA-IgM抗体、EBV VCA-IgG抗体の上昇を認め、EBV EBNA抗体は10未満であった。その他のウイルスに対する抗体はいずれも陰性だった。入院11日（出血斑出現日を第1病日とすると、第10病日になる）の検査にて、CD4/CD8は1.02と逆転はみられなかったが、HLA-DR陽性リンパ球は56.6%と増加を認めた。骨髄像では、巨核球増加と巨核球に血小板

表 2 ウイルス・免疫学的検査所見

(入院 1 日)	
ヒトパルボウイルス B19 IgM (EIA)	0.43
HSV IgM (EIA)	0.74
HSV IgG (EIA)	2.0 未満
CMV IgM (EIA)	0.35
CMV IgG (EIA)	2.0 未満
EBV VCA IgM 抗体 (FA)	40
EBV VCA IgG 抗体 (FA)	320
EBV EA IgG 抗体 (FA)	10 未満
EBV EBNA 抗体 (FA)	10 未満
(入院 11 日)	
CD3	64.7%
CD4	31.0%
CD8	30.3%
CD4/CD8 比	1.02
HLA-DR 陽性リンパ球	56.6%

付着を欠く所見を認めたが、血球貪食像、活性化マクロファージの出現はなく、芽球の増加や形態異常などの悪性所見もみられなかった。骨髄組織標本のEBER染色 (*in situ hybridization*) は陰性であった。

経過 (図) : 入院後、当初は特発性血小板減少性紫斑病と考え、プレドニゾロン 1.5 mg/kg/日の内服を開始した。ステロイドに対する反応性は良好で、速やかに血小板数の増加を認めた。第10病日には血小板数は15.0万/ μ lを超え、その頃より異型リンパ球も減少、出血症状および肝機能障害も改善傾向となった。その後、EBVによる血小板減少性紫斑病と診断がつき、入院8日よりステロイドを漸減したが、症状の増悪はみられず、入院18日経過後に退院となった。外来で経過を追ったが、血小板数は基準値範囲内を推移している。

CD4/8比は、測定の時期が遅れたためか、入院11日では1.02と逆転はみられないが、第31病日（出血斑出現日を第1病日と換算した場合）には1.29と上昇しており、CD4/8比は急性期には低下していたと考えられる。またHLA-DR陽性リンパ球も入院11日に56.6%と増加を認め、第31病日には36.3%と減少していた。以上より、急性期にはCD8細胞、HLA-DR陽性リンパ球の増加があり、病勢が落ち着くにつれて減少したことを示しており、EBウイルス感染の診断を支持する結

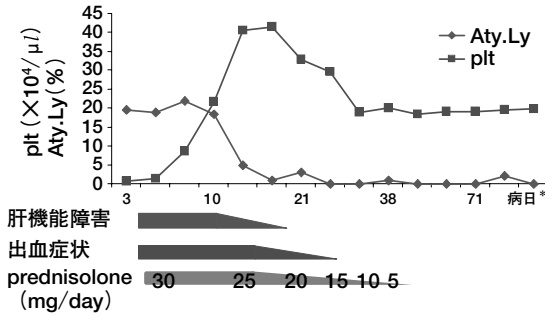


図 入院後経過

果であった。同じく第 31 病日には、血小板関連 IgG である PAIgG は 30.5 ng/10⁷血小板まで低下した。

第 119 病日には、EBV VCA-IgM 抗体陰性、EBV VCA-IgG 抗体陽性となり、EBV EBNA 抗体も陽転化を認めた（なお、経過中に院内の検査方法が、FA 法から EIA 法に変更になったため、第 119 病日の検査結果は EIA 法での検査結果である）。

II. 考 察

EBV の感染により軽度～中等度の血小板減少をきたすことは 25～50%程度あるとされている¹⁾。しかし、EBV 感染により血小板数 1.0 万/μl 以下の重篤な血小板減少を認めた小児例は、本症例を含め 14 例、わが国では 4 例の報告がある^{2,4,6~10)} (表 3)。表に示した報告例において、紫斑もしくは点状出血などの出血症状は全例でみられ、感冒様症状の先行も大部分の症例でみられている。また、ほとんどの症例でリンパ節腫脹や肝脾腫などの伝染性単核球症に特徴的な徴候を認めていたが、本症例ではいずれも認めず、先行する感染徴候と、出血症状が主症状であることが特徴的であった。先行した腹部消化管症状については、便培養陰性であり、残念ながら便ウイルス検査は未施行であったが、他の病原体の関与を示唆するものはない。そのため、当初は特発性血小板減少性紫斑病と診断されたが、入院時血液検査所見上、異型リンパ球の出現、肝機能障害を認めていたためウイルス感染を疑い、抗体検査の結果で、EBV 感染症と診断がついた。

	入院 1日***	入院 7日***	入院 11日***	第31 病日	第119 病日
EBV VCA IgG 抗体 (FA)		320 倍		160 倍	2.9 (+)*
EBV VCA IgM 抗体 (FA)		40 倍		20 倍	0.1 (-)*
EBV EA IgG 抗体 (FA)		10 倍未満		10 倍未満	0.1 (-)*
EBV EBNA 抗体 (FA)		10 倍未満		10 倍未満	2.6 (+)*
PAIgG (10 ng/10 ⁷ 血小板)	406			30.5	
CD4/CD8 比			1.02	1.29	
HLA-DR 陽性リンパ球 (%)			56.6	36.6	

*院内検査方法の変更があり、EBV 抗体価検査は、入院 7 日、11 日は FA 法、

第 119 病日は EIA 法で測定した。

**便宜上、出血斑出現日を第 1 病日として表示した。

***入院 1 日は第 3 病日となる。

高度な血小板減少がみられる場合、EBV 関連血球貪食症候群が除外診断にあげられるが、本症例では弛張熱などの特徴的な発熱はなく、しかも、フェリチン、尿中β₂ミクログロブリン、総コレステロール値などの検査所見からも否定的であった。なお、入院時検査で抗核抗体が弱陽性であったが、これは健常児でみられる所見であり異常とはいえないが、血小板関連抗体 PAIgG が高値であったことは、EBV 感染による血小板減少症でもみられる非特異的な所見と思われるが、既報では記載されていない。EBV 感染を契機にみられる自己免疫疾患の存在も含めて、今後とも注意して追跡をする必要がある。

本症例はステロイドに対する反応性はよく、早期に血小板数の回復を認めた。これまでの報告でも、多くは本症例と同様ステロイドによく反応し、比較的短期間の経過で軽快している。一般的に EBV 感染による血小板減少症はステロイドへの反応性がよく、比較的短期間で血小板数の回復がみられるという記載が多くみられる²⁾。一方では EBV 感染による血小板減少症は非 EBV 感染によるものに比較して、血小板数の回復が遅れる例がみられるという報告もある³⁾。また、ステロイド使用の有益性を証明することは難しいとする報告⁴⁾や、免疫グロブリン製剤の有用性を指摘する報告もある^{5,7)}。本症例ではステロイドにより早期に回復を認めたため治療が長期化することもなく、EBV VCA-IgM 抗体の陰転化と EBV EBNA 抗体の出現が確認され、急性型の血小板減少にとどまった。

表 3 EBV 感染により 1.0 万/ μ l 以下の血小板減少症を認めた小児例

年	報告者	年齢	性別	血小板数 (万/ μ l)	診断の根拠	前駆症状	異型 リンパ球	紫斑以外の 出血症状	リンパ節 腫大	肝脾腫	肝逸脱酵素 上昇	治療	血小板数 正常化
1	Benaim S	14	女	0.4	Paul Bunnell test, 骨髄像	発熱, 黄疸	ND	血尿, 血便	+	肝脾腫	ND	輸血	1 カ月
2	Smith WL	12	男	0.35	Paul Bunnell test	発熱	ND	血尿	ND	ND	ND	ND	ND
3	Anthonisen P	7	男	0.3	Aty, 骨髄像, 症状	発熱	12%	鼻出血, 血尿	+	肝脾腫	軽度	PSL 輸血	9 日
4	Radel EG	6	男	1.0	Paul Bunnell test, 骨髄像	発熱, 倦怠感	50%	なし	+	肝脾腫	ND	PSL 血小板輸血	1 カ月
5	Radel EG	8	女	<1.0	Paul Bunnell test, 骨髄像	発熱, 咳嗽	多数	なし	+	肝脾腫	ND	PSL	1 週間
6	Striatamban A	7	女	0.6	Paul Bunnell test, 骨髄像	なし	50%	血尿	+	肝脾腫	なし	PSL	2 週間
7	Clarke BF	13	男	<1.0	Paul Bunnell test	倦怠感	+	鼻出血	+	脾腫	ND	PSL, 輸血	25 日
8	Steeper TA	2	男	0.9	Paul Bunnell test, 抗体価	なし	12%	なし	+	脾腫	ND	なし	20 日
9	Steeper TA	13	女	0.8	Paul Bunnell test, 抗体価	発熱, 咽頭痛	50%	なし	+	なし	軽度	PSL	20 日
10	Scully R	2	男	0.5	Aty, 症状	発熱, 咳嗽	45%	なし	+	肝脾腫	軽度	IVIG 血小板輸血	5 日
11	Kanegane H	7	男	1.0	Aty, 抗体価, 表面抗原	なし	0%	鼻出血	-	肝脾腫	軽度	なし	数日
12	Tanaka M	2	男	0.7	Aty, 抗体価, 表面抗原, 骨髄像	発熱	15%	なし	+	なし	軽度	IVIG	数日
13	Kato I	6	女	0.2	Aty, 抗体価, 骨髄像	発熱	55.5%	血尿, 歯肉出血	+	肝脾腫	軽度	IVIG, PSL 血小板輸血	1 週間
14	本症例	7	女	0.6	Aty, 抗体価, 表面抗原, 骨髄像	咳嗽	19.5%	皮下血腫	-	なし	軽度	PSL	1 週間

※詳細不明な事項については ND と記載した。

※わが国での例は 11~14 の 4 症例, Aty は異型リンパ球を示す。

おわりに

今回、われわれは EBV 感染により血小板数が 0.6 万/ μ l と著減を呈した一例を経験した。発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの伝染性単核球症に特徴的な徴候を示さなかったが、異型リンパ球増加、肝機能障害、CD4/CD8 比の低下が診断のきっかけになった。

文 献

- 1) Walter RB, et al : Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Ann Hematol* 81 : 672-675, 2002
- 2) Steeper TA : Severe thrombocytopenia in Epstein-Barr virus-induced mononucleosis. *West J Med* 150 : 170-173, 1989
- 3) Hsiao CC, et al : Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood : A retrospective study. *J Paediatr Child Health* 36 : 445-448, 2000
- 4) Pipp ML, et al : Acute Epstein-Barr Virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 25 : 1237-1239, 1997
- 5) Likic R, et al : Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. *Wien Klin Wochenschr* 116 : 47-50, 2004
- 6) Kanegane H, et al : Acute thrombocytopenic purpura associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatrica Japonica* 36 : 423-426, 1994
- 7) Tanaka M, et al : Specific antibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus associated immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 78 : 168-170, 2003
- 8) Kato I, et al : Macroscopic hematuria as the first clinical feature of immune-mediated thrombocytopenic purpura. *Jpn J Pediatr Hematol* 20 : 98-100, 2006
- 9) Scully RE, et al : Case records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises case 24-1994. *N Engl J Med* 330 (24) : 1739-1745, 1994
- 10) Clarke BF, et al : Severe thrombocytopenia in infectious mononucleosis. *Am J Med Sci* 248 : 703-708, 1964

(受付 : 2009 年 3 月 3 日, 受理 : 2009 年 9 月 8 日)

* * *