

原著

免疫グロブリン大量療法後の川崎病回復期に
特発性血小板減少性紫斑病を合併した 1 例池上千晶¹⁾ 岡田隆文¹⁾ 松原啓太¹⁾ 込山 修¹⁾

要旨 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を行った川崎病の回復期に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した 1 例を経験した。第 5 病日に川崎病と診断し、IVIG を開始した。川崎病症状は速やかに消失したが、第 13 病日に著明な血小板減少を認めた。骨髄像では ITP に矛盾しない所見を認め、血小板減少はステロイド治療により改善した。川崎病回復期に ITP と診断した症例はまれで、本症例では川崎病と ITP の関係性も示唆された。

はじめに

川崎病は、1 歳をピークとして主に 5 歳以下の乳幼児にみられる原因不明の血管炎症候群である¹⁾。また、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は原因は明らかではないが、小児では何らかのウイルス感染症をきっかけとして血小板に対する自己抗体が作られ、脾臓においてその破壊が亢進し、血小板減少をきたす疾患である¹⁾。これまで川崎病の急性期に血小板が減少した報告^{2~9)}は散見される。しかし、それらはアスピリン単独治療における報告^{2~6)}や、免疫グロブリン大量療法 (IVIG) の副作用が否定しきれていない報告⁷⁾である。今回、IVIG 後の川崎病回復期に血小板減少をきたし、ITP と診断した例を経験したので報告する。

1. 症 例

症例：3 歳男児。

主訴：発熱，眼球結膜充血，発疹。

既往歴：出生時に尿道下裂があり，生後 6 カ月と 1 歳時に手術を受けた。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 22 年 4 月 17 日に 37.5°C の発熱を認め，4 月 18 日には 39.0°C まで上昇した。4 月 20 日に口唇の発赤と頸部痛を認めた。近医の耳鼻科で急性扁桃炎と診断され，CDTR-PI を処方されたが，その後も発熱は続き，4 月 21 日から四肢の発赤，4 月 22 日から両側の眼球結膜に充血を認めたため，近医の小児科を受診したところ，川崎病が疑われ当科に紹介され，精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長 92.0 cm (−0.9 SD)，体重 12.9 kg (−0.8 SD)，体温 39.2°C，心拍数 123 回/分，呼吸数 36 回/分，血圧 102/56 mmHg，意識清明，眼球結膜 両側に充血あり，口唇周囲 口唇の発赤とイチゴ舌あり，咽頭 発赤あり，頸部 両側とも最大径で 2.0 cm 大のリンパ節を多数触知，圧痛あり，呼吸音 清明で左右差なし，心音 リズ

Key words：川崎病，免疫グロブリン大量療法，血小板減少，特発性血小板減少性紫斑病

1) 国立病院機構東京医療センター小児科

〔〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1〕

表 入院時検査所見

WBC	13,300/ μ l	LDH	314 U/l	尿蛋白	2+
Seg	77.5%	T-BIL	0.97 mg/dl	尿潜血	<1/HPF
Band	11.5%	TP	7.0 g/dl	尿白血球	\geq 100/HPF
Lymph	8%	ALB	3.6 g/dl	ASO	135 倍
RBC	408 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	12.4 mg/dl	ASK	1,280 倍
HGB	11.1 g/dl	Creatinine	0.46 mg/dl	マイコプラズマ抗体 (PA)	<40 倍
HCT	33.3%	Na	133 mEq/l	アデノウイルス (CF)	<4 倍
PLT	36.7 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.3 mEq/l	EBVVCA-IgG	<10 倍
CRP	13.6 mg/dl	Cl	95 mEq/l	EBVVCA-IgM	<10 倍
ESR	120 mm/hr	IgG	1,236 mg/dl	EBNA	<10 倍
	134 mm/2 hr	IgA	126 mg/dl	パルボウイルス B19-IgM	0.68 (-) 倍
PT	15.5 sec	IgM	213 mg/dl	血液培養	陰性
APTT	33.5 sec	C3	120 mg/dl	尿培養	異常なし
Fibrinogen	986.2 mg/dl	C4	43 mg/dl	便培養	異常なし
FDP	5 μ g/ml	CH ₅₀	53.6	胸部 X 線	異常なし
AST	25 U/l	RA	<40 倍	心電図	異常なし
ALT	10 U/l	抗核抗体	(-)		

ム不整なし、心雑音なし、腹部平坦で軟、圧痛なし、肝脾腫なし、四肢末端発赤あり、軽度浮腫状、皮膚右上腕から前腕にかけてと両側足背に不定形の発疹あり。

検査所見 (表) : 好中球優位の白血球数 (WBC) の増多と CRP の上昇、赤沈の著明な亢進を認めた。トランスアミナーゼの上昇や低蛋白、低アルブミン血症は認めなかったが、血清 Na 値は軽度低下していた。尿検査では膿尿を認めたが、培養では有意菌の検出はなかった。その他、マイコプラズマ、アデノウイルス、EB ウイルスの抗体価の有意な上昇を認めなかった。

胸部 X 線、心電図に異常所見はなかった。心エコー検査は、左右冠動脈壁の輝度の増強はなく、径も右が 2.3 mm、左が 2.7 mm と明らかな拡張を認めなかった。

入院後経過 (図) : 第 5 病日 (入院当日) の時点で川崎病診断基準のすべてを満たしており、直ちに IVIG (献血ヴェノグロブリン® IH 5% 静注) 2 g/kg とアスピリン 30 mg/kg/日の内服を開始した。IVIG の投与速度は 0.01 ml/kg/分から開始し、バイタルサインに異常がないことを確認しながら、1 時間ごとに 0.01 ml/kg/分ずつ増量し、開始 2 時間後から投与終了まで 0.03 ml/kg/分で維持した。IVIG 投与中から解熱傾向がみられ、第 6 病

日以降は平熱となり、第 8 病日にはその他の川崎病症状も消失した。第 9 病日の血液検査 (IVIG 後 4 日目) では WBC 6,900/ μ l (分葉核球 43.0%、桿状球 7.5%、リンパ球 38.5%)、赤血球数 404 \times 10⁴/ μ l、血小板数 28.7 \times 10⁴/ μ l、IgG 3,150 mg/dl、CRP 4.1 mg/dl、第 13 病日 (IVIG 後 8 日目) には WBC 5,700/ μ l (分葉核球 40.5%、桿状球 2.0%、リンパ球 41.5%)、赤血球数 371 \times 10⁴/ μ l、IgG 3,015 mg/dl、CRP 0.8 mg/dl と炎症反応の改善がみられたが、血小板数は 0.3 \times 10⁴/ μ l と著明な減少を認めた。下腿前面に紫斑も認めたため、アスピリンの内服を中止し、ベッド上で安静管理とした。第 14 病日の血液検査では、依然血小板数は 0.7 \times 10⁴/ μ l と低値であった。赤血球および白血球は数、形態ともに正常であり ITP と考え、プレドニゾロン (PSL) 2 mg/kg/日の内服を開始した。PSL を開始後、血小板数は増加し、第 20 病日に血小板数は 13.9 \times 10⁴/ μ l に増加した。PSL を第 21 病日から 1 mg/kg/日、第 24 病日から 0.5 mg/kg/日と漸減し、第 27 病日に中止した。しかし、第 30 病日に再び血小板数が 1.3 \times 10⁴/ μ l まで減少した。第 31 病日に骨髓検査を行ったが、骨髓像では腫瘍細胞や貪食像は認めず、幼弱な巨核球の増加を認め、ITP に矛盾しない所見であった。血小板数は 1.0 \times 10⁴/ μ l 以上あり、出血傾向を認め

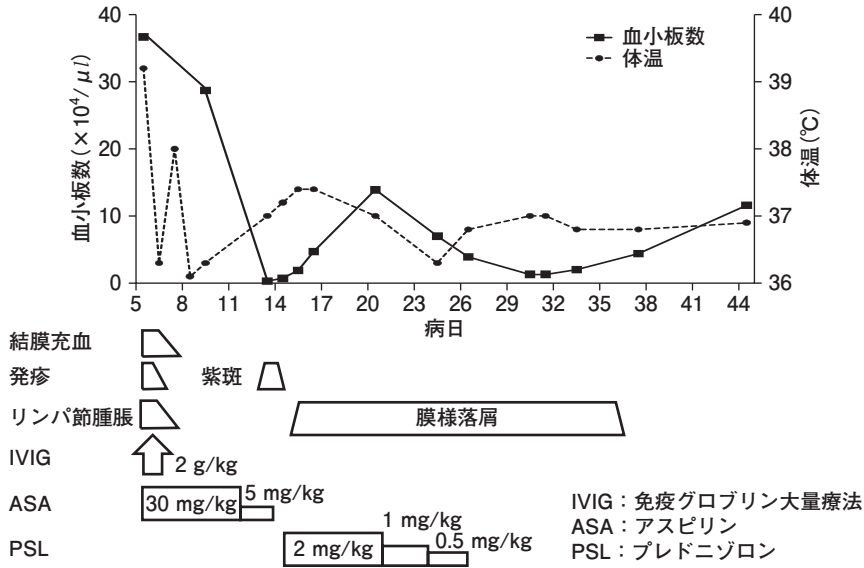


図 入院後経過

なかったため、安静のみで経過をみることにした。その後第 44 病日には血小板数は $11.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで自然回復した。第 20 病日に提出していた抗血小板抗体は $127 \text{ ng}/10^7 \text{ Plt}$ (正常値 $46 \text{ ng}/10^7 \text{ Plt}$ 以下) と上昇していた。経過中に、川崎病に伴う心合併症は認めなかった。

II. 考 察

川崎病において、血小板減少が起こる頻度は 2% と報告²⁾されている。その多くは急性期の血管炎による血小板の消費や破壊亢進による結果と考えられており、血管炎の改善に伴い血小板数は回復する⁸⁾。その他に、川崎病急性期における血小板減少の原因として、播種性血管内凝固症候群 (DIC) や血球貪食症候群 (HPS) の合併⁹⁾、アスピリン^{3~5)}などの薬剤性の可能性が報告されている。

川崎病急性期に血小板減少を認めた報告は、まだ IVIG が川崎病の標準治療として確立していなかった 1980 年代のものが多く、アスピリンによる単独治療例^{2~6)}や DIC を合併して血小板減少をきたした報告³⁾も含まれていた。

川崎病の治療として IVIG を行った後に、血小板減少をきたした症例として 2008 年の西川らの

報告⁷⁾がある。この症例では、IVIG 施行翌日の第 7 病日に血小板減少をきたしている。同日よりアスピリンの中止と IVIG を再投与しているが、第 8 病日には血小板数がさらに減少したため、骨髓検査を実施し ITP と診断している。しかし西川らの報告では、血小板減少が発熱期間中の川崎病急性期であったこと、IVIG 施行翌日から血小板減少をきたしていることから、従来から報告されている急性期の血小板減少や投与した免疫グロブリン製剤による副作用の可能性が否定できない。

本症例をこれまでの報告と比較してみると、川崎病急性期には凝固機能異常や血小板減少は認めず、DIC や HPS の合併はなかった。また、PSL 投与後ではあったが、血小板減少時の骨髓検査所見から HPS や血液腫瘍性疾患も否定できる。アスピリン内服中止後も血小板減少が進行、遷延したことから、アスピリンの影響も否定的であった。免疫グロブリン製剤による副作用の可能性についてだが、投与した免疫グロブリンと血小板減少との関係が否定できないとした峯らの報告¹⁰⁾では、免疫グロブリン投与 1~2 日後に血小板減少を認めている。一方、本症例では、IVIG 施行 8 日後に血小板数が $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明に減少し、ITP に対する PSL 投与終了後も再び血小板減少を認め

ている。その他、免疫グロブリン製剤に含有する抗血小板抗体と血小板減少との関係を示唆する報告はなかった。このことから、本症例で認められた血小板減少と免疫グロブリン製剤との関連性は乏しいと考えられた。

本症例で最も興味深いことは、ITP の標準治療とされている IVIG が約 1 週間前に実施されていたにもかかわらず、ITP を発症したことである。ITP も川崎病もともに原因不明の疾患であるが、いずれもウイルス感染症が誘因になる可能性が示唆されている¹⁾。しかし、本症例では川崎病発症前に明らかな感染のエピソードはなく、川崎病と ITP が共通する感染症によって同時に発症したとは考えにくかった。

これまでに IVIG 後の川崎病回復期に ITP と診断された報告はないため、川崎病が ITP の誘因となり得るかは、今後本症例と同様な症例の蓄積と解析が必要であると思われる。

文 献

- 1) Kliegman RM, et al : Nelson Textbook Of Pediatrics, 18th ed. Saunders, Philadelphia, 2007, 1036-1042, 2082-2084
- 2) Hara T, et al : Thrombocytopenia : A complication of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 147 : 51-53, 1988
- 3) 石黒信久, 他 : 血小板減少性紫斑病を合併した川崎病の 1 例. 日児誌 93 : 975-997, 1989
- 4) 岡本則彦, 他 : 血小板減少症を合併した MCLS の 6 症例. 小児科臨床 41 : 825-828, 1988
- 5) 梅里義博, 他 : MCLS 経過中に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を発症した 1 例. 小児科臨床 35 : 1490-1495, 1982
- 6) 清水 隆, 他 : 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を伴った MCLS の 1 例. 小児科臨床 33 : 1458-1462, 1980
- 7) 西川拓朗, 他 : 免疫グロブリン大量療法後に著しい血小板減少を来した川崎病の 1 例. 小児科臨床 61 : 985-998, 2008
- 8) 唐澤賢祐, 他 : 川崎病急性期の血小板数の解析. 日児誌 103 : 20-25, 1999
- 9) 菊田芳克 : 麻痺性イレウスと血球貪食症候群を合併した川崎病の 1 例. 小児科臨床 59 : 463-470, 2006
- 10) 峯眞紀子, 他 : γ -グロブリン投与により増悪を認めた特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の 2 例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 9 (1) : S40-41, 1999

A case presenting with ITP at convalescent phase of Kawasaki disease after the initial intravenous immunoglobulin therapy

Chiaki IKENOUE, Takafumi OKADA, Keita MATSUBARA, Osamu KOMIYAMA

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Kawasaki disease (KD) produces a variety of complications, but KD with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is rare. We report a three year old boy presenting with ITP after the initial intravenous immunoglobulin (IVIG) for KD.

He was diagnosed as KD on the fifth day of illness, and IVIG was administered. After IVIG, clinical features of KD improved immediately. But on the 13th day of his illness, we identified purpura on this patient's legs and the platelet counts decreased to $0.3 \times 10^4 / \mu l$. We performed bone marrow aspiration and the bone marrow findings demonstrated an increase in immature megakaryocytes, consistent with ITP. So we administered oral prednisolone (PSL). After PSL therapy, the platelet counts increased. There have been few reports of KD with ITP. This case possibly suggests the relations of KD and ITP.

(受付 : 2011 年 5 月 17 日, 受理 : 2011 年 9 月 1 日)