

無巨核球性血小板減少症の1例

齋藤 由佳, 大竹 正俊, 北沢 博
佐古 恩, 早坂 薫, 今井 香織
中山 東城, 渡邊 庸平, 植松 貢
近岡 秀二, 高柳 勝, 山本 克哉
村田 祐二

はじめに

無巨核球性血小板減少症 (Amegakaryo-cytic thrombocytopenia, 以下 AMT) は骨髄における巨核球の無形成と著明な血小板減少を呈するが、貧血や白血球減少を認めない稀な造血障害とされる¹⁾。AMT は先天性無巨核球性血小板減少症 (Congenital amegakaryo-cytic thrombocytopenia, 以下 CAMT) と後天性無巨核球性血小板減少症 (Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia, 以下 AAMT) に分類される。

1999 年に Ihara ら²⁾ により CAMT の病因がトロンボポイエチン (Thrombopoietin, 以下 TPO) の受容体である c-mpl の変異であることが初めて報告され、その結果早期に再生不良性貧血に進展し、造血幹細胞移植が唯一の治療法であると考えられている³⁾。

一方、AAMT は病因として液性免疫および細胞性免疫による免疫異常のほか、薬剤性および感染性などが挙げられており⁴⁾、50 例前後が報告されているが、ほとんどは成人発症例で、小児の報告はこれまで数例と極めて稀である^{6,7)}。

今回我々は 5 歳時に発症し、先天性か後天性かの鑑別に苦慮した AMT の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 7 歳, 男児

主訴: 鼻出血, 出血斑

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 5 歳時より 20 分以上の鼻出血が年に 3~4 回あり、2003 年 6 月中旬に同様の鼻出血のため近医を受診し、血小板減少を指摘され当科紹介入院となった。

入院時現症: 全身の皮下出血斑を認めるも口腔粘膜出血はみられず、肝脾腫、リンパ節腫脹は認められなかった。

入院時検査所見(表 1): 血小板数は 2.3 万/ μ l と減少し、軽度の貧血がみられた。PAIgG は 81.5 ng/10⁷ cells と増加し、抗血小板抗体は陰性であった。骨髄所見は有核細胞数 10.4 万/ μ l と正形成で芽球は認めなかったが、巨核球数は 0/ μ l で標本上も認められなかった。骨髄染色体は正常核型であった。以上より無巨核球血小板性減少症 (AMT) と診断した。TPO は 23.96 fmol/l と著増しており、AMT の所見に一致した。東北大学輸血部で施行した骨髄単核細胞のコロニー形成試験では、TPO を添加しての巨核球コロニー形成の検討は出来なかったが CFU-GM の軽度低下が認められた (表 2)。

入院後経過(図 1): 入院 3 日目よりプレドニゾロン (以下 PSL) 2 mg/kg/day による治療を開始したが血小板数の増加はみられず、入院 8 日目に血小板濃厚液を 10 単位輸血した結果、翌日には血小板数が 10.2 万/ μ l まで増加し、血小板産生障害による骨髄所見との一致をみた。PSL は無効と考え中止とし、入院 17 日目より後天性無巨核球性血小板減少症 (AAMT) に有効と報告⁷⁻⁹⁾ のある

表 1. 入院時検査所見 (1)

WBC	6,900/ μ l	GOT	22 IU/l	C3	157 mg/dl
RBC	323×10^4 / μ l	GPT	10 IU/l	CH50	36.9 U/ml
Hb	10.4 g/dl	ALP	700 IU/l	ANA	< $\times 20$
Ht	30.6%	LDH	262 IU/l	T cell	65%
Plt	2.3×10^4 / μ l	TP	6.3 g/dl	B cell	13%
Stab	4%	Alb	3.7 g/dl	CD4/CD8 ratio	0.65
Seg	42%	BUN	13 mg/dl	PAIgG	$81.5 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$
E	2%	Cre	0.4 mg/dl	抗血小板抗体	(-)
Mo	2%	Na	139 mEq/l	Thrombopoietin	
Ly	49%	K	3.9 mEq/l		
Aty Ly	1%	Cl	105 mEq/l		$23.96 \text{ fmol}/\text{ml}$
CRP	0.22 mg/dl	Ferritin	35 ng/ml		(0.44-1.0)
PT	98.0%			Bone marrow picture	
APTT	31.8 sec	IgG	1,000 mg/dl	NCC	10.4×10^4 / μ l
Fibg	380 mg/dl	IgA	91 mg/dl	Mgk	0/ μ l
ATIII	109%	IgM	71 mg/dl	No leukemic change	
FDP	9.5 μ g/ml			Chromosome	46, XY

表 2. コロニー形成試験

		標準値 (Stem Cell Technologies 社)	
		平均	範囲
CFU-GM	$13.4/2 \times 10^5$	$62/2 \times 10^5$	(19-200)
BFU-E	$23.7/2 \times 10^5$	$56/2 \times 10^5$	(15-210)
CFU-Mix	$0.6/2 \times 10^5$	$1/2 \times 10^5$	(0.04-8)

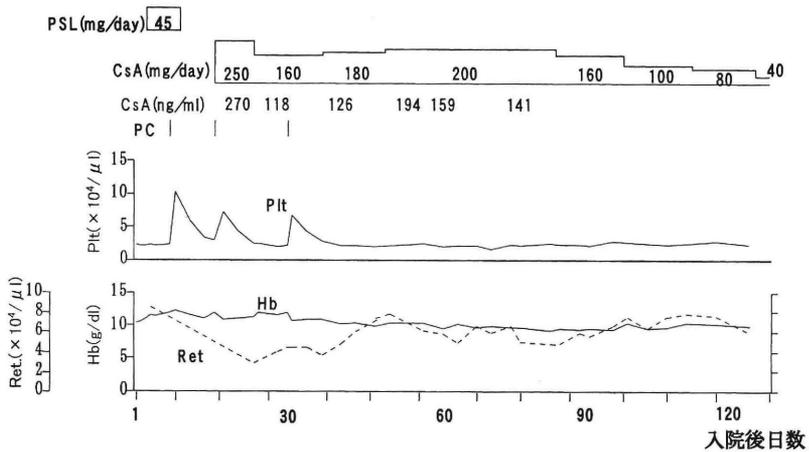


図 1. 入院後経過

Cyclosporin A (以下 CsA) を 10 mg/kg/day にて開始し、トラフ濃度を 100~200 ng/ml に維持するように投与量を調節したが、2ヵ月後も血小板数の増加はみられなかった。

血小板輸血は当初 3 回施行し、それぞれ血小板数の増加がみられた。その後は血小板数 1.5 万/ μ l 以下を目安に血小板輸血を行うことにしたが、血小板数は 2~2.5 万/ μ l を推移し、血小板輸血を必要としなかった。

CsA は無効と考え、9 月中旬より漸減を開始、10 月末 (入院 130 日目) に退院となった。CsA は 11 月中旬で中止とし、現在外来にて経過観察中であるが血小板数は 2~2.5 万/ μ l を動揺し、軽度の皮下出血斑を呈するのみで特変なく経過している。

尚、骨髓移植の可能性を考慮し家族間の HLA 検査を施行したが HLA 一致ドナーは得られなかった。今後は血小板数の更なる減少および再生不良性貧血への進展がみられた場合は抗胸腺細胞グロブリン (Antithymocyte globulin, 以下 ATG) 療法を試みる予定である。

考 察

無巨核球性血小板減少症 (AMT) は骨髓における巨核球の無形成と著明な血小板減少を呈するが、貧血や白血球減少を認めない稀な造血障害で、先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) と後天性無巨核球性血小板減少症 (AAMT) に大別される¹⁾。

CAMT は奇形の合併の有無によりさらに 2 群に分類されてきた²⁾。

CAMT は生後 1 年以内に血小板減少症に気付かれ、比較的早期に再生不良性貧血に進展し、骨髓移植が唯一の治療手段であるとされている⁵⁾。1999 年に Ihara ら³⁾ により CAMT の病因が巨核球の分化・増殖を制御するトロンボポイエチン (TPO) の受容体である c-mpl の変異であることが初めて報告された。血漿 TPO は高値であり、TPO に対する巨核球コロニー形成がないこと、骨髓単核球の c-mpl mRNA 発現が欠如していることが明らかにされている¹⁰⁾。その後これまで検索の行われた CAMT 15 例中 14 例に c-mpl の遺伝

子変異がみられ、遺伝子異常部位と再生不良性貧血への進展速度との関連も報告されている⁴⁾。さらに TPO は巨核球の分化・増殖のみならず、赤芽球系および骨髓球系の前駆細胞の分化・増殖にも影響を及ぼし、TPO 受容体欠如の結果、再生不良性貧血に進展するであろうとしている⁴⁾。

一方、後天性無巨核球性血小板減少症 (AAMT) の詳細な報告はこれまで 46 例みられ、年齢は 5~83 歳、平均 42.9 歳であり、15 歳未満の小児例の報告は 2 例のみであった^{6,7)}。男女比は 16:30 と女性に多くみられた²⁾。ステロイド剤をはじめとした種々の治療が行われ、約 20 例に有効性が認められている。転帰は完全寛解 15 例 (自然寛解 1 例)、不完全寛解 6 例、不変 11 例、再生不良性貧血に進展 8 例、骨髓異形成症候群に進展 1 例、死亡 5 例であった。完全寛解の得られた症例の治療から ATG ないし抗リンパ球グロブリン (Antilymphocyte globulin, 以下 ALG)、CsA および造血幹細胞移植が有効な治療と考えられる。

表 3 にこれまで本邦において報告されている c-mpl の mRNA の発現がみられなかった CAMT 症例 2 例^{10,11)} と、前述した 15 歳未満の AAMT 症例 2 例^{6,7)} および本症例とを比較してみた。

Muraoka ら¹⁰⁾ の症例は出生時より血小板減少と骨髓巨核球数の欠如が認められ CAMT と診断された。PSL, CsA 等の各種治療は無効であり、6 歳時に TPO 18.47 fmol/l と高値を示し、骨髓単核球のコロニー形成試験では巨核球系コロニーのみならず、赤芽球系、骨髓球系コロニーの形成も不良であった。骨髓単核球の c-mpl の遺伝子発現はノーザンブロット法および RT-PCR 法にても検出できなかった。その後、貧血および白血球減少が進行し、10 歳時に c-mpl 遺伝子の塩基配列を解析し、エキソン 4 とエキソン 10 の点突然変異がそれぞれヘテロで同定された。患児はその後、HLA 一致の弟から骨髓移植を施行され、造血機能の回復が認められている¹²⁾。

細井ら¹¹⁾ の症例は 3 歳時に水痘に罹患した際に血小板減少 (5.3 万/ μ l) に気付かれた時点で骨髓巨核球数は 0/ μ l であった。特発性血小板減少性

表 3. AMT の小児例の報告と本症例との比較

報告者	Muraoka et al ¹⁰⁾	細井ら ¹¹⁾	Scarlett et al ⁶⁾	Peng et al ⁷⁾	本症例
報告年	1997	2000	1992	1994	2003
報告時年齢	14m	10y	5y	13y	7y
発症年齢	0d	3y	5y	13y	5y
性	F	M	M	M	M
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1.4	0.9	1.8	1.0	2.3
白血球数 (/ μl)	7,000	2,880	2,900	13,500	6,900
Hb 値 (g/dl)	11.3	6.0	9.1	NA	10.4
骨髄巨核球体 (/ μl)	0	0	0	0	0
Thrombopoietin (fmol/ml)	18.47	18.80	NA	NA	23.96
診断	CAMT	CAMT	AAMT	AAMT	不明
治療	PSL, IVIG, CsA, mPSL pulse, M-CSF, G-CSF EPO	IVIG, PSL 蛋白同化ステロ イド	PSL, IVIG, PSL+AZA, ATG+CsA, Oxymetholone	PSL, IVIG, CPM, CsA	PSL, CsA
転帰	再生不良性貧血 に進展	再生不良性貧血 に進展	不完全寛解 (8y 時, 事故死)	完全寛解 (17ヵ月間)	不変

NA : not available, CAMT : congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, AAMT : Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia, PSL : Prednisolone, IVIG : Intravenous immunoglobulin, CsA : Cyclosporin A, mPSL : Methylprednisolone pulse therapy, M-CSF : Macrophage colony-stimulating factor, G-CSF : Granulocyte colony-stimulating factor, EPO : Erythropoietin, AZA : Azathiopurine, CPM : Cyclophosphamide

紫斑病 (ITP) として大量免疫グロブリン療法, ステロイド療法を行うも無効であり, 9 歳頃より汎血球減少が認められた。10 歳時に再生不良性貧血として紹介されたが, CAMT が疑われ, 精査を施行された。TPO は 18.8 fmol/l と高値で, 骨髄単核球のコロニー形成試験では TPO 添加による巨核球コロニー形成はみられなかった。骨髄単核球での c-mpl の mRNA の発現はノーザンブロット法および RT-PCR 法にて検出されなかった。CAMT と診断し, c-mpl の DNA レベルでの異常の有無を検索したが点突然変異などの異常は見出せなかった。患児は非血縁者間臍帯血移植が施行されたが, 1 回目は生着不全で, 2 回目に生着が得られた。しかし輸血依存性血小板減少は移植後も続き, 血小板回復は得られなかった。発症年齢は 3 歳であり, 先天性, 後天性いずれの可能性も考え

られるが c-mpl の mRNA の発現を認めず, CAMT と診断可能と考えられる。

Scarlett ら⁶⁾ の症例は 5 歳時に発症, 初診時より汎血球減少を認め, 骨髄巨核球数は 0/ μl であった。PSL, ATG, CsA 等の治療を行うも無効であった。Oxymetholone により血小板数は 4 万/ μl 前後に維持されていたが, 8 歳時に交通事故にて死亡している。この症例では骨髄単核球コロニー形成試験において, 巨核球系のみならず赤芽球系および骨髄球系コロニー形成とも不良であり, 再生不良性貧血, および CAMT との鑑別が問題となる。Peng ら⁷⁾ の症例は 13 歳時に発症, CsA が著効を示し完全寛解が得られており発症年齢からも AAMT と診断可能と考えられる。

本症例は, 発症年齢が 5 歳であることより CAMT, AAMT いずれの可能性もあり, その鑑別

のためには患者骨髄細胞ないし血小板¹²⁾における c-mpl の発現の有無, c-mpl の遺伝子変異の検索などが必要であるが現在検討中である。

結 語

1) 5歳時より繰り返す鼻出血にて発症した無巨核球性血小板減少性紫斑病の1例を報告した。

2) ステロイド剤およびシクロスポリン A は無効であった。

3) 無巨核球性血小板減少症 (AMT) は先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) と後天性無巨核球性血小板減少症 (AAMT) に大別されるが, 本症例は発症年齢よりいずれの可能性もあり, その鑑別のためには患者骨髄細胞ないし血小板における c-mpl の mRNA の発現の有無, c-mpl の遺伝子変異の検索などが必要である。

4) 再生不良性貧血に進展した場合, AAMT では ATG を含む免疫抑制療法の効果が期待できるが, CAMT では家族間に HLA 一致ドナーがみられなかったため, 非血縁者間造血幹細胞移植が必要になると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 骨髄単核細胞のコロニー形成試験を行っていただきました東北大学医学部附属病院輸血部, 峯岸正好先生に深謝いたします。

尚, 本論文の要旨は第196回日本小児科学会宮城地方会(2003年11月, 仙台市)において発表した。

文 献

- 1) 西川正勝: 血小板の産生障害による血小板減少. 日本臨牀 **61**: 575-580, 2003
- 2) Alter BP et al: The bone marrow failure syndromes. Nathan and Oski's Haematology of

Infancy and Childhood, 5th ed (Nathan DG et al eds.), WB Saunders Co, Philadelphia, pp 237-335, 1998

- 3) Ihara K et al: Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Proc Natl Acad Sci USA **96**: 3132-3136, 1999
- 4) Ballmair M et al: Thrombopoietin is essential for the maintenance of normal hematopoiesis in humans. Ann N Y Acad Sci **996**: 17-25, 2003
- 5) 長澤俊郎: 無巨核球性血小板減少の病態と治療. 最新医学 **52**: 222-228, 1997
- 6) Scarlett JD et al: Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia in a child. J Paediatr Child Health **28**: 263-266, 1992
- 7) Peng CT et al: Successful treatment with cyclosporin A in a child with acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Acta Paediatr **83**: 1222-1224, 1994
- 8) Quintas-Cardma A: Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura successfully treated with limited cyclosporin A therapy. Eur J Hematol **69**: 185-186, 2002
- 9) Azuno Y et al: Successful cyclosporin A therapy for acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Amer J Hematol **69**: 298-299, 2002
- 10) Muraoka K et al: Defective response to thrombopoietin and impaired expression of c-mpl mRNA of bone marrow cells in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Haematol **96**: 287-292, 1997
- 11) 細井 岳他: c-mpl の発現異常をみとめた先天性無巨核球性血小板減少症の1例. 日本小児血液学会雑誌 **14**: 37-41, 2000
- 12) Ballmair M et al: c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood **97**: 139-146, 2001