

サイトメガロウイルス感染症に合併した治療 抵抗性特発性血小板減少性紫斑病の1例

黒澤 寛史, 大竹 正俊, 新堀 哲也
柿崎 周平, 小沼 正栄, 奥山 泉
大沼 祥子, 高柳 勝, 山本 克哉
村田 祐二, 中川 洋

はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は一般に新生児および免疫不全状態の患者にみられ, 健常人での発症は稀である。従って CMV 感染症に合併した血小板減少性紫斑病の報告もこれまで 14 例と少ない¹⁻¹³⁾。今回, われわれは治療抵抗性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患児において CMV 感染が確認された 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 8 歳, 男児

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

主訴: 出血斑

現病歴: 2000 年 9 月 9 日より臀部, 四肢に出血斑, 9 月 11 日より歯肉出血が出現した。9 月 12 日, 四肢の出血斑が増強し近医を受診。紫斑病として当科を紹介され入院となった。発熱および先行感染の症状はなかった。

入院時現症: 体重 18.5 kg, 体温 37.5°C。脈拍数 106/分。顔色やや不良で, 全身に皮下出血斑を認め, 口腔粘膜および眼球結膜にも出血斑がみられた。肝を 2 cm 触知したが, 脾は触知しなかった。

入院時検査所見(表 1): 血小板数は $1,000/\mu\text{l}$ と著減し, 抗核抗体が 160 倍と陽性であったが, 補体価の低下はみられなかった。GOT および GPT

がそれぞれ 62 IU/l, 72 IU/l と軽度の上昇がみられたが, 血清フェリチン値は正常範囲であった。骨髄像では, 血小板非産生型の巨核球が増加し, PAIgG は $1,529 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と著増しており, ITP の所見に一致した。肝炎関連のウイルス抗体価の検索において CMV IgM (EIA) の陽性結果が得られ, さらに CMV 抗原血症が陽性であることから CMV 感染症に合併した ITP と診断した。

入院後経過(図 1): 入院当日よりプレドニゾロン ($2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$) 静注にて治療を開始したが, 血小板数の増加はみられず, 9 月 14 日より鼻出血が連日出現した。9 月 15 日よりガンマグロブリン大量療法 (IVIg 療法) ($400 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$, 5 日間) を開始したが, 同様に血小板数の増加は得られず, 9 月 17 日よりメチルプレドニゾロン・パルス療法 (パルス療法) と IVIg 療法の併用療法を行った。しかし, 血小板数は $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に増加せず, 鼻出血が著明なため, 9 月 21 日より IVIg 投与終了後に血小板濃厚液 (PC) の輸血を連日施行した。これにより鼻出血の止血が得られたが, パルス療法と IVIg 併用療法終了後に血小板輸血を施行しても翌日の血小板数は $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に増加しなかった。

9 月 24 日よりセファランチンの投与を開始し, パルス療法終了後に IVIg 超大量療法 ($1 \text{ g}/\text{kg}/\text{day}$) とともに血小板輸血を行ったところ, 輸血終了時に血小板数は $6.1 \text{ 万}/\mu\text{l}$, 翌朝も $5.4 \text{ 万}/\mu\text{l}$ と初めて危険域を脱した。9 月 25 日にもパルス療法, IVIg 超大量療法とともに血小板輸血を施行

表 1. 入院時検査所見

WBC	6,800/ μ l	T-Bil	0.9 mg/dl	Bone marrow	
RBC	422×10^4 / μ l	GOT	62 IU/l	NCC	15.2×10^4 / μ l
Hb	12.0 g/dl	GPT	72 IU/l	Mgk	187.5/ μ l
Ht	34.3%	ALP	630 IU/l	(血小板非産生型)	
Plt	0.1×10^4 / μ l	LDH	737 IU/l	Chromosome	46, XY
Stab	8%	γ -GTP	21 IU/l		
Seg	41%	TP	6.3 g/dl	PAIgG	$1,529.0 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$
Mo	5%	Alb	3.7 g/dl	抗血小板抗体	(-)
Ly	38%	BUN	12 mg/dl		
Aty Ly	8%	Cr	0.2 mg/dl	HBsAg	(-)
		UA	2.7 mg/dl	HCVAb	(-)
CRP	0.23 mg/dl	Na	138 mEq/l	HA-IgM	(-)
		K	3.9 mEq/l	EBV VCAIgM (FA)	(-)
PT	97.0%	Cl	107 mEq/l	CMV IgM (EIA)	(+)
APTT	40.6 sec	Ferritin	76 ng/ml	CMV Antigenemia (9/21)	(+)
Fibg	326 mg/dl	ANA	$\times 160$	(1/150,000 WBC)	
AT III	127%	C3	145.0 mg/dl	CMV DNA (Blood) (9/28)	(-)
FDP	13.3 μ g/ml	C4	28.1 mg/dl		
		CH50	48.3 U/ml		

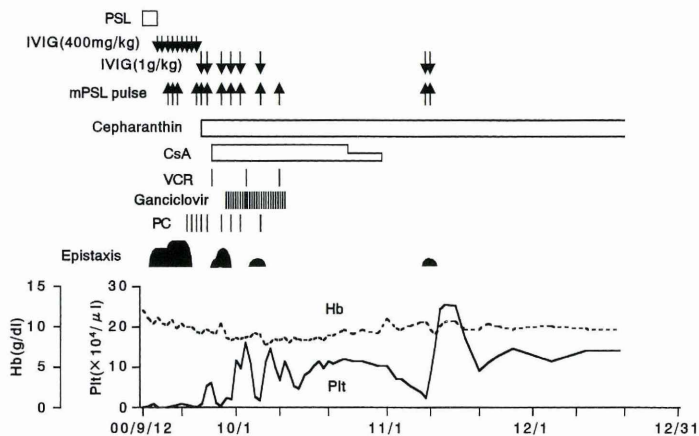


図 1. 入院後経過

し、9月26日よりビンクリスチン(VCR, 0.02 mg/kg/wk)とシクロスポリン A (CsA) (5.4 mg/kg/day)の投与を開始した。9月27日には血小板数は再び1.1万/ μ lに低下し、鼻出血が再現した。9月28日より隔日に3回、パルス療法、IVIg超大量療法および血小板輸血を行い、9月29日より、CMV感染症に対しガンシクロビル(GCV, 5 mg/kg, 1日2回)を13日間施行した。これらの治療により

血小板数は16万/ μ lまで増加したが、10月5日には血小板数は2.6万/ μ lまで低下し、同様の治療を追加した。10月10日にパルス療法を追加したが、10月17日以後、血小板数は10万/ μ l前後に維持された。VCRは10月10日で中止とし、CsAは10月24日より減量し、11月2日で中止とした。血小板数は11月2日より減少傾向を示し、11月9日には2.5万/ μ lまで低下したため、パルス療法と

IVIg 超大量療法を2日間施行し、11月10日には鼻出血が再現したが、血小板数は15.1万/ μ lまで増加し、鼻出血の止血が得られた。

その後セファランチン投与のみで経過観察し、11月28日に退院とした。12月20日現在、外来にて経過観察中であるが血小板数は10万/ μ l以上を維持している。

考 察

CMV感染症に合併した血小板減少性紫斑病の報告は本報告を含めて15例と稀である¹⁻¹³⁾。成人例が11例で、小児例は4例である。男女比は13:2と男性に多くみられている。CMV感染症を先行感染とした症例は9例で、残りの6例は先行感染の症状はみられていない。血小板数は1,000/ μ lから3.1万/ μ lであり、骨髄中の巨核球数は1例を除いて正常ないし増加を示した。肝機能は報告のある14例中11例に軽度から中等度の異常が認められた(表2)。

CMV感染症の診断根拠としてはCMVIgM陽性12例、CMVIgGの4倍以上の上昇ないし低下5例、血液からのCMV分離1例、尿からのCMV分離5例、血液でのCMV DNA陽性3例、骨髄な

いし脾臓でのCMV DNA陽性各1例で、CMV抗原血症での診断はこれまで報告されていない。ステロイド剤に対する反応性は12例中7例が無効であり、IVIg療法に対する反応性は3例中2例が無効であった。Guralら¹²⁾の症例はステロイド剤およびIVIg療法が無効で、入院11日目に頭蓋内出血をきたした。血小板数2,000/ μ lの状態にて緊急脾摘術が施行され救命された。ガンシクロビル(GCV)はこれまで2例に投与されているが、いずれも有効と報告されている^{8,10)}。

ITPの寛解の定義を無治療にて血小板数が10万/ μ l以上とすると¹⁴⁾、転帰は本症例を除いて14例全例が報告時、寛解となっている。寛解までの期間では、無治療例2例は10日以内に寛解が得られ、残りの12例中9例は90日以内に寛解となっている。しかし、寛解まで長期間を要する症例もあり、その最長日数は231日であった(表3)。

本症例においては早速に血小板数を安全域に増加させる目的でCsAの投与を行った。治療抵抗性のITPに対してのCsAの報告は成人例では1985年より散見されるが¹⁵⁾、小児例では2つの報告があるのみである。Shultzら¹⁶⁾は5例においてCsAを10mg/kg/dayに増量しても寛解は得ら

表2. CMV感染症に合併した血小板減少性紫斑病の報告例(1)

	報告書	報告年	年齢	性	先行感染	血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)	巨核球数 ($\times 10^4/\mu$ l)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)
1	Chanarin et al ¹⁾	1973	33y	M	+	<0.5	増加	normal	normal
2	Fiala et al ²⁾	1973	18y	M	+	0.2	増加	112	N.D.
3	Harris et al ³⁾	1975	27y	M	+	1.8	増加	N.D.	N.D.
4	Sahud et al. ⁴⁾	1978	21y	M	-	1.2	増加	50	N.D.
5	Wright ⁵⁾	1992	33y	M	-	0.5	正常	88	288
6	Eisenberg et al ⁶⁾	1993	31y	M	+	1.3	N.D.	70	85
7	Mizutani et al ⁷⁾	1995	4m	M	-	1.9	967.2	65	50
8	van Spronsen et al ⁸⁾	1996	63y	F	-	<0.5	正常	72	N.D.
9	Miyahara et al ⁹⁾	1997	41y	M	+	0.9	減少	85	74
10	Arruda et al ¹⁰⁾	1997	34y	M	+	1.2	増加	normal	normal
11	澤登 他 ¹¹⁾	1997	24y	F	+	2.6	90	120	155
12	Gural et al ¹²⁾	1998	27y	M	+	0.5	増加	N.D.	126
13	Sakata et al ¹³⁾	1999	4m	M	+	2.3	175	60	66
14	Sakata et al ¹³⁾	1999	1y	M	-	3.1	281	normal	normal
15	本報告	2001	8y	M	-	0.1	187.5	62	72

N.D.: not described

表3. CMV 感染症に合併した血小板減少性紫斑病の報告例 (2)

	CMV IgM	CMV IgG	CMV 分離	CMVDNA (PCR)	CMV 抗原血症	SH に対する反応性	IVIg に対する反応性	脾摘に対する反応性	GCV に対する反応性	転帰 (寛解までの期間)
1	N.D.	CF で 4 倍上昇	尿	N.D.	N.D.	無効	—	—	—	寛解 (42 日)
2	×20	IFA で×1,200	尿, 血漿	N.D.	N.D.	無効	—	無効	—	寛解 (46 日)
3	N.D.	CF で 64 倍上昇	N.D.	N.D.	N.D.	無効	—	—	—	寛解 (28 日)
4	N.D.	CF で 64 倍低下	N.D.	N.D.	N.D.	無効	—	著効	—	寛解 (202 日)
5	×320	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	有効	—	—	—	寛解 (56 日)
6	+	CF で 4 倍上昇	尿	N.D.	N.D.	有効	—	—	—	寛解 (120 日)
7	+	+	N.D.	尿, 血液, 骨髄	N.D.	—	著効	—	—	寛解 (70 日)
8	+	CF で 16 倍上昇	N.D.	N.D.	N.D.	無効	—	—	有効	寛解 (56 日)
9	+	+	N.D.	血液	N.D.	著効	—	—	—	寛解 (30 日)
10	+	+	N.D.	尿, 血液	N.D.	有効	—	—	有効	寛解 (231 日)
11	×320	N.D.	N.D.	骨髄 (-)	N.D.	—	—	—	—	寛解 (6 日)
12	+	+	N.D.	脾臓	N.D.	無効	無効	著効	—	寛解 (32 日)
13	+	+	尿	N.D.	N.D.	著効	—	—	—	寛解 (42 日)
14	+	+	尿	N.D.	N.D.	—	—	—	—	寛解 (7 日)
15	+	N.D.	N.D.	血液 (-)	+	無効	無効	—	有効?	未寛解 (100 日+)

N.D.: not described, SH: Steroid hormone, IVIG: Intravenous immunoglobulin, GCV: Ganciclovir

れず、一方、Moskowitz ら¹⁷⁾は 5 mg/kg/day の CsA 投与で 2 例に寛解、1 例に部分寛解が得られ、治療効果は 2 週以内に発現したと報告している。本症例においては CsA の減量および中止とともに血小板数が減少し CsA の有効性を示唆した。しかしその後の血小板減少時にはパルス療法と IVIG 超大量療法のみにて血小板数の上昇および維持が得られ、免疫異常の改善に伴い CsA の併用を必要としなくなったためと考えられた。

ま と め

1) 治療抵抗性でステロイドパルス療法および IVIG 超大量療法に血小板輸血を行って初めて血小板数が上昇し、頻回の鼻出血の止血が得られた ITP の 1 例を報告した。

2) CMV IgM 陽性および CMV 抗原血症陽性より CMV 感染症に合併した ITP と診断した。セファランチン、CsA、VCR および GCV を併用し血小板数の安定が得られた。

3) CMV 感染症に伴う血小板減少性紫斑病の報告はこれまで 14 例と稀であり、約半数は初期治療に抵抗性を示したが、全例寛解が得られている。

(尚、本論文の要旨は第 190 回日本小児科学会宮城地方会 (2000 年 11 月、仙台市) にて発表した)

文 献

- 1) Chanarin I et al: Thrombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis. *Lancet* **ii**: 238-239, 1973
- 2) Fiala M et al: Cytomegalovirus mononucleosis with severe thrombocytopenia. *Ann Intern Med* **79**: 450-451, 1973
- 3) Harris AI et al: Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and hemolysis in an adult. *Ann Intern Med* **83**: 670-671, 1975
- 4) Sahud MA et al: Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia: an unusual case report. *Arch Intern Med* **138**: 1573-1575, 1978
- 5) Wright JG: Severe thrombocytopenia secondary to asymptomatic cytomegalovirus infection in an immunocompetent host. *J Clin Pathol* **45**: 1037-1038, 1992
- 6) Eisenberg MJ et al: Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *West J Med* **158**: 525-526, 1993
- 7) Mizutani K et al: An infantile case of cytomegalovirus induced idiopathic thrombocytopenic purpura with predominant prolifer-

- eration of CD10 positive lymphoblast in bone marrow. *Acta Paediatr Jpn* **37**: 71-74, 1995
- 8) van Spronsen DJ et al: Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol* **92**: 218-220, 1996
 - 9) Miyahara M et al: Cytomegalovirus-associated myelodysplasia and thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *Ann Hematol* **74**: 99-101, 1997
 - 10) Arruda VR et al: Cytomegalovirus infection as cause of severe thrombocytopenia in a non-immunosuppressed patient. *Acta Haematol* **98**: 228-230, 1997
 - 11) 澤登雅一 他: 高度の血小板減少を伴い出血傾向がみられた CMV 感染症の健常成人例—健常成人における CMV 感染と血小板数との関連—. *日本臨床免疫学会誌* **20**: 134-138, 1997
 - 12) Gural A et al: Massive intracranial bleeding requiring emergency splenectomy in a patient with CMV-associated thrombocytopenia. *Haemostasis* **28**: 250-255, 1998
 - 13) Sakata H et al: Thrombocytopenia caused by acquired cytomegalovirus infection in children. *Pediatr Int* **41**: 113-114, 1999
 - 14) 野村豊樹 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病 147 例の臨床的検討. *日児誌* **101**: 799-806, 1997
 - 15) Kelsey PR et al: Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. *Br J Haematol* **60**: 197-203, 1985
 - 16) Schultz KR et al: Cyclosporin A therapy of immune-mediated thrombocytopenia in children. *Blood* **85**: 1406-1408, 1995
 - 17) Moskowitz IPG et al: Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* **21**: 77-79, 1999