

## ワクチン接種後に発症した特発性血小板減少性紫斑病の2例

日下 奈都子, 大竹 正俊, 近岡 秀二  
大軒 健彦, 桜井 博毅, 梅原 直  
井上 若葉, 角田 文彦, 松木 茂伸  
北村 太郎, 西尾 利之, 高柳 勝  
大浦 敏博

### はじめに

1967年に Bachand ら<sup>1)</sup>により弱毒生麻疹ワクチン接種後の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の症例が報告されて以来, ワクチン接種後の ITP は DPT, 生ポリオ, 風疹, 水痘, インフルエンザ, MM (麻疹, ムンプス), MMR (麻疹, ムンプス, 風疹), HB (B 型肝炎), ムンプス, MR (麻疹, 風疹) および BCG ワクチンなどの接種後に報告されている. 本邦におけるワクチン接種後の ITP の報告は 1982 年の浜本ら<sup>2)</sup>の報告以来これまで 25 例と比較的まれである<sup>2-22)</sup>.

ワクチン接種後の ITP の診断はワクチン接種から発症までの期間が 6 週間以内で他の明確な原因がない場合に可能性ありとされているが, 因果関係の証明は困難である<sup>23,24)</sup>. 今回, 私たちはワクチン接種後 6 週間以内の発症で, 関連するワクチンに対する薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST) が陽性を示した 2 例の ITP を経験したので報告する.

### 症 例

症例 1: 1 歳 5 ヶ月, 男児

主訴: 出血斑

家族歴・既往歴: 特記事項なし

ワクチン接種歴: BCG, DPT I 期 3 回および生ポリオワクチン 2 回は接種済みで, 異常なく経過した.

表 1. 入院時検査所見 (症例 1)

WBC	6,600/ $\mu$ l	C3	92.3 mg/dl
RBC	445 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	C4	16.8 mg/dl
Hb	11.5 g/dl	CH50	41.6 U/ml
Ht	34.8%	ANA	(-)
Plt	0.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l		
CRP	4.74 mg/dl	Measles IgM	(+)
PT	115%	Measles IgG	(+)
APTT	27.4 sec	Rubella IgM	(+)
Fbg	222 mg/dl	Rubella IgG	(+)
ATIII	90%		
FDP	<2.5 $\mu$ g/ml	Bone marrow picture	
AST	41 IU/l	NCC	14.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
ALT	19 IU/l	Mgk	87.5/ $\mu$ l
LDH	425 IU/l	No leukemic change	
Ferritin	70 ng/ml	Immature Mgk	(+)

現病歴: MR ワクチン (武田) 接種後 14 日目より鼻汁, 咳嗽, 16 日目より発熱, 17 日目より体幹に小発赤疹が出現した. 20 日目より解熱が得られたが, 皮下出血斑が出現し, 翌日に当科紹介入院となった.

入院時現症: 体重 12 kg, 全身に点状出血斑を認めたが, 口腔粘膜出血はみられなかった. 胸部に異常はなく肝脾腫は認められなかった.

入院時検査所見 (表 1): 白血球数 6,600/ $\mu$ l, ヘモグロビン値 11.5 g/dl, 血小板数 9,000/ $\mu$ l と血小板数の著減を認めた. 骨髓像では, 巨核球数は 87.5/ $\mu$ l と正常範囲内で形態は血小板非産生型であった. 麻疹および風疹 IgM 抗体, IgG 抗体はそれぞれ陽性であった.

表 2. 抗血小板抗体関連検査

	基準値	症例 1	症例 2
検体採取日 (ワクチン接種後日数)		78	265
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	15-40	12.0	2.9
抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度 ( $/10^5$ 末梢血単核球)	<2.0	1.8	2.6
血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体 (unit)	<3.3	1.3	5.6
血漿抗 GPIIb-IIIa 抗体 (unit)	<5.0	6.3	9.7
網状血小板比率 (%)	0.7-3.0	4.2	3.1
血漿 TPO (pg/ml)	<142	27.9	60.1

表 3. DLST 結果

対象	ワクチンの種類	ワクチン接種より ITP 発症までの日数	ワクチン接種より 検体採取までの日数	S.I.(%)	判定
症例 1	MR ワクチン	20	50	286	(+)
	麻疹ワクチン	20	78	349	(+)
	風疹ワクチン	20	78	101	(-)
症例 2	生ポリオワクチン	12	284	107	(-)
	DPT ワクチン	21	265	1,005	(+)

入院後経過: ITP と診断し, プレドニゾロン (PSL) について免疫グロブリン大量療法 (IVIg 療法) による治療を行うも反応不良であった。その後入院 12 日目頃より血小板数の自然増加を認め, ワクチン接種後 92 日目に自然寛解が得られた。血小板数が  $12.0$  万/ $\mu\text{l}$  に回復した MR ワクチン接種後 78 日目に施行した抗血小板抗体関連検査では, 血漿抗 GPIIb-IIIa 抗体および網状血小板比率の上昇がみられたが, 抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度および血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体の上昇はみられず, 明白な自己免疫機序の確認はできなかった (表 2)。MR ワクチン接種後 50 日目に施行した MR ワクチン (武田) に対する DLST は 286% と陽性の結果であった。さらに 78 日目に施行した麻疹ワクチン (武田) に対する DLST では 349% と陽性の結果であったが, 風疹ワクチン (武田) に対する DLST は陰性であった (表 3)。

症例 2: 5ヵ月, 男児

主訴: 出血斑

家族歴・既往歴: 特記事項なし

ワクチン接種歴: DPT I 期 2 回および BCG は接種済みであった。

現病歴: DPT ワクチン (化血研) I 期 3 回目接種後 21 日目, 生ポリオワクチン (日本ポリオ) 接種後 12 日目より上肢, 体幹に出血斑が出現し, 当科に入院した。

入院時現症: 体重 8 kg, 全身に点状出血斑を認めるも口腔粘膜出血はみられず, 胸腹部に異常所見は認められなかった。

入院時検査所見 (表 4): 白血球数  $8,300/\mu\text{l}$ , ヘモグロビン値  $12.8$  g/dl, 血小板数  $2.2$  万/ $\mu\text{l}$  と血小板数減少を認めたほか, 軽度の肝機能障害が認められた。骨髓像では, 巨核球数は  $100.0/\mu\text{l}$  と正常範囲内であり, 形態は血小板非産生型であった。

入院後経過: ITP と診断し, PSL, IVIg 療法, メチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL pulse 療法) と IVIg 療法の併用療法などの治療を行ったが寛解は得られなかった。以後無治療で経過観察したが, DPT ワクチン接種後 320 日目に急性気管支炎および気管支喘息に罹患した際に血小板数は  $9.2$  万/ $\mu\text{l}$  まで増加し, ベタメサゾンの経口投与

表 4. 入院時検査所見 (症例 2)

WBC	8,300/ $\mu$ l	IgG	532 mg/dl
RBC	548 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgA	26 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	IgM	56 mg/dl
Ht	38.9%	C3	90.2 mg/dl
Plt	2.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	C4	15.6 mg/dl
CRP	0.06 mg/dl	CH50	46.4 U/ml
PT	110%	ANA	< $\times$ 20
APTT	29.7 sec		
Fbg	257 mg/dl	Bone marrow picture	
ATIII	109%	NCC	17.0 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
FDP	<2.5 $\mu$ g/ml	Mgk	100.0/ $\mu$ l
AST	56 IU/l	No leukemic change	
ALT	38 IU/l	Immature Mgk	(+)
LDH	419 IU/l		
$\gamma$ -GTP	12 IU/l		

にて 17.8 万/ $\mu$ l まで増加した。しかしその後再び減少し、血小板数は現在 1.9~4.2 万/ $\mu$ l を推移している。血小板数増加の見られない DPT ワクチン接種後 265 日目に施行した抗血小板抗体関連検査では抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度、血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体、血漿抗 GPIIb-IIIa 抗体および網状血小板比率の上昇が見られ、ITP 発症における自己免疫機序の確証が得られた (表 2)。生ポリオワクチン接種後 284 日目に施行した生ポリオワクチン (日本ポリオ) に対する DLST では 107% と陰性の結果であったが、DPT ワクチン接種後 265 日目に施行した DPT ワクチン (化血研) に対する DLST は 1,005% と陽性の結果を示した (表 3)。

## 考 察

ワクチン接種後の ITP の診断は他の明確な原因がなく、ワクチン接種と ITP 発症の間隔が 6 週間以内の場合に可能性があるとされている<sup>23,24)</sup>。その発症頻度に関しては MMR ワクチンについてのみ検討がされ、22,300 回に 1 回<sup>23)</sup>、ないし 40,000 回に 1 回<sup>24)</sup> と推察されている。風疹および麻疹の自然感染後の ITP 発症頻度はそれぞれ 3,000 例に 1 例および 6,000 例に 1 例とされている<sup>25)</sup> ことから MMR ワクチン接種後の ITP の発

症頻度は自然感染後の ITP の頻度の約 10% と推察されている。

ワクチン接種後の ITP の発症機序は MMR ワクチン接種後の ITP 患者 15 名中 5 名において血清抗 GPIIb-IIIa 抗体が陽性であったとの報告がみられることから<sup>26)</sup>、自己免疫機序による発症が考えられている。ITP における抗血小板抗体の検出法として PAIgG が広く用いられてきたが、疾患特異性が低いとされており、簡便な抗 GPIIb-IIIa 抗体検出法が求められてきた。1999 年に桑名ら<sup>27)</sup> は抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞を検出する方法を開発し、ITP における感度は 91%、特異度は 100% と良好な結果を報告している。本報告の症例 2 では明らかな自己免疫機序の確証が得られたが、症例 1 では不十分な結果であった。その理由としては血小板数の回復した時点での検体採取の結果と考えられた。以上よりワクチン接種後の ITP においてもその発症機序に自己免疫機序が働いていることが推定された。

本邦におけるワクチン接種後の ITP の報告は 1982 年の麻疹ワクチン接種後による浜本ら<sup>2)</sup> の報告以来、会議録を含めて 25 例であった (表 5)。年齢は 4ヵ月から 26 歳 (中央値は 1 歳 7ヵ月)、男女比は 13:12、ワクチンの種類は風疹 8 例、麻疹 4 例、MMR 4 例、HB 2 例、BCG 2 例、ムンプス 2 例、水痘 1 例、DPT 1 例および MR 1 例であった。ワクチン接種から発症までの日数は 3 日から 55 日 (中央値 15 日) であり、診断時の血小板数は 0.2~4.5 万/ $\mu$ l であった。治療は記載例 23 中無治療例が 2 例みられたがほとんどの症例で副腎皮質ステロイド薬か IVIG 療法ないし両者の併用が行われ、転帰は 25 例中 1 例<sup>5)</sup> のみが慢性型であった。

本報告例の症例 1 は MR ワクチン接種後、症例 2 では DLST の結果を考慮し DPT ワクチン接種後と診断した。症例 1 は急性型、症例 2 は慢性型の経過を示した。ワクチン接種後の ITP における DLST 検査は Kitazawa ら<sup>21)</sup> の報告のみであり、彼らは本報告の症例 1 と同様に MR ワクチンおよび麻疹ワクチンに対する DLST が陽性で、風疹ワクチンに対する DLST が陰性であった症例を

表5. 本邦におけるワクチン接種後 ITP の報告例

症例	報告者	報告年	年齢	性	ワクチンの種類	発症までの日数	血小板数 (万/ $\mu$ l)	症例	報告者	報告年	年齢	性	ワクチンの種類	発症までの日数	血小板数 (万/ $\mu$ l)
1	浜本 他 <sup>2)</sup>	1982	2y	M	麻疹	9	1.2	15	熊谷 他 <sup>13)</sup>	2002	1y1m	F	麻疹	20	1.3
2	安藤 他 <sup>3)</sup>	1991	3y	M	MMR	20	0.2	16	松原 <sup>14)</sup>	2002	1y4m	F	風疹	15	0.2
3	安藤 他 <sup>5)</sup>	1991	1y4m	M	MMR	14	0.3	17	堀口 他 <sup>15)</sup>	2003	26y	M	ムンプス	15	1.5
4	渡辺 他 <sup>4)</sup>	1992	2y3m	M	MMR	21	1.3	18	吉村 他 <sup>16)</sup>	2003	4y	M	水痘	18	0.3
5	神鳥 他 <sup>5)</sup>	1993	1y6m	F	MMR	20	4.5	19	河内 他 <sup>17)</sup>	2004	1y	F	風疹	12	0.6
6	山本 他 <sup>6)</sup>	1996	3y5m	M	風疹	22	3.4	20	山田 他 <sup>18)</sup>	2004	1y2m	F	風疹	21	0.7
7	清水 他 <sup>7)</sup>	1997	1y6m	M	風疹	15	0.2	21	林 他 <sup>19)</sup>	2006	1y3m	F	麻疹	14	1.5
8	今井 他 <sup>8)</sup>	1998	2y2m	M	風疹	16	0.4	22	伊藤 他 <sup>20)</sup>	2006	0y4m	F	DPT (2)	3	0.4
9	河上 他 <sup>9)</sup>	1999	1y8m	M	麻疹	22	1.6	23	Kitazawa et al <sup>21)</sup>	2007	1y7m	F	MR	14	0.2
10	高橋 他 <sup>10)</sup>	1999	2y	M	風疹	9	0.2	24	佐野 <sup>22)</sup>	2008	0y5m	F	BCG	6	2.8
11	秋吉 他 <sup>11)</sup>	1999	3y	M	風疹	6	2	25	佐野 <sup>22)</sup>	2008	0y4m	F	BCG	8	0.9
12	上野 他 <sup>12)</sup>	2001	0y4m	F	HB (2)	55	0.5	26	症例1	2009	1y5m	M	MR	20	0.9
13	上野 他 <sup>12)</sup>	2001	0y4m	F	HB (2)	34	1	27	症例2	2009	0y5m	M	DPT (3)	21	2.2
14	熊谷 他 <sup>13)</sup>	2002	2y2m	M	ムンプス	29	3.2								

表6. 対照症例における DLST 結果

対象	ワクチンの種類	ワクチン接種より ITP 発症までの日数	ワクチン接種より 検体採取までの日数	S.I. (%)	判定
対照1	MR ワクチン	365	387	82	(-)
対照2	水痘ワクチン	46	167	693	(+)
	MR ワクチン	81	202	605	(+)
	麻疹ワクチン	81	223	842	(+)
	風疹ワクチン	81	223	95	(-)

報告し、麻疹ワクチンの成分がワクチン接種後 ITP の発症機序に関連したと推察した。DLST は薬剤アレルギーの安全な in vitro test として有用なものであるが、その信頼性には問題があり、その結果については慎重に判断すべきであるとされている<sup>28)</sup>。DLST の信頼性の検討は誘発試験により、北見ら<sup>29)</sup> および宮澤ら<sup>30)</sup> により報告されている。北見らは薬剤アレルギー性肝障害患者において DLST 陽性例に誘発試験を施行し DLST 陽性 18 例中 16 例 (89%) に誘発試験陽性の結果が得られたと報告した。また宮澤らは 19 例の抗結核薬による薬剤アレルギー患者のうち、DLST 陽性 19 薬剤中 16 薬剤 (84.2%) が誘発試験陽性であったと報告した。宮澤らはさらに偽陰性率 30%、重複陽性率 26.3% を報告し DLST の問題点を指摘している。

DLST は薬剤性肝障害などの IV 型アレルギーに基づく薬剤アレルギーの診断には有用とされる

が、ITP は II 型アレルギーに基づく疾患とされるため、ITP における DLST の有用性は不明である。このことを確認する目的でワクチン接種後 6 週間以上経過後に発症した ITP の 2 症例について検討した(表 6)。対照 1 は 6 歳女児で MR ワクチン接種後 365 日目に、対照 2 は 1 歳男児で水痘ワクチン接種後 46 日目、MR ワクチン接種後 81 日目に ITP を発症した。対照 1 では MR ワクチンに対する DLST は陰性であったが、対照 2 では水痘ワクチン、MR ワクチンおよび麻疹ワクチンに対する DLST が陽性であった。対照症例での DLST 陰性を期待したが、陽性例しかも重複陽性例が認められ、ワクチン接種後の因果関係の証明としての DLST の有用性は疑わしいものと考えられた。

ワクチン接種後 ITP の診断は、他の明確な先行感染の欠如とワクチン接種から ITP 発症までの期間からの推定である。著者ら<sup>31)</sup> が 2004 年に報

告した20年間における小児ITP 146例の年齢分布では0歳児が最多で19.2%, 次いで1歳児が16.3%, 併せて35.5%を占めた。この報告ではワクチン接種に関しては検討しなかったが、2歳未満においてはBCG, DPT, 生ポリオ, MR, 水痘, ムンプスおよびインフルエンザワクチン接種が行われる。従ってワクチン接種後の経過日数と先行感染の有無のみを条件とした場合には、ワクチン接種後のITPと診断される症例がある程度含まれる可能性がある。小児ITPにおいては先行感染を認めない例もあること、一方ワクチン接種により先行感染と鑑別できない発熱などの副反応が見られることから通常の小児ITPとワクチン接種後のITPを鑑別することは困難と考えられる。さらに臨床検査所見および臨床経過についても通常の小児ITPとほぼ同様であり<sup>24)</sup>, 特別にワクチン接種後のITPと診断する必要性はないものと考えられた。

## 結 語

1) ワクチン接種後6週間以内にITPを発症した2例を報告した。急性型, 慢性型各1例であった。

2) 1例はMRおよび麻疹ワクチンに対するDLSTが陽性で, 1例はDPTワクチンに対するDLSTが陽性であった。

3) ワクチン接種後のITPの本邦報告例は25例と比較的まれであり, DLST施行例の報告は1例のみであった。

4) ワクチン接種後のITPに一致しない1例の小児においても接種済みのワクチンに対するDLSTが陽性であったことから, ワクチン接種とITP発症に関する因果関係の証明にDLSTは有用とは言えなかった。

5) ワクチン接種後のITPの確定診断法はなく, 通常ITPの臨床所見と差が認められないことから, 特別にワクチン接種後のITPと診断する必要性はないと考えられた。

稿を終るにあたり抗血小板抗体関連検査をしていただきました慶應大学医学部リウマチ内科桑名正隆先生に深謝いたします。

尚, 本論文の要旨は第205回日本小児科学会宮城地方会(2008年6月, 仙台市)および第40回日本小児感染症学会(2008年11月, 名古屋市)において発表した。

## 文 献

- 1) Bachand AJ et al: Thrombocytopenic purpura following live measles vaccine. *Amer J Dis Child* **113**: 283-285, 1967
- 2) 浜本芳彦 他: 麻疹ワクチンによる血小板減少性紫斑病の1例. *小児科診療* **45**: 286, 1982
- 3) 安藤実枝子 他: MMRワクチン後の血小板減少性紫斑病の2例. *大阪小児会誌* **8**: 11-12, 1991
- 4) 渡辺 淳 他: MMRワクチン接種後に血小板減少性紫斑病を呈した1幼児例. *日小血会誌* **6**: 135-137, 1992
- 5) 神鳥理子 他: MMRワクチン接種後に発症した特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の一女児例. *三沢病院医誌* **3**: 32-35, 1993
- 6) 山本 隆 他: 風疹ワクチン接種後の急性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* **37**: 1328-1330, 1996
- 7) 清水俊一 他: 風疹ワクチン接種の2週間後に発症した血小板減少性紫斑病の1例. *神奈川医学会雑誌* **24**: 271, 1997
- 8) 今井 正 他: 風疹ワクチン接種による急性血小板減少性紫斑病の1例. *日小血会誌* **12**: 309, 1998
- 9) 河上千尋 他: 麻疹予防接種後に急性血小板減少性紫斑病を発症した1例. *小児科臨床* **52**: 869-872, 1999
- 10) 高橋秀明 他: 横浜市の予防接種副反応報告の集計. 予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究報告書, 厚生省予防接種副反応研究班, pp 232-233, 1999
- 11) 秋吉健介 他: 風疹ワクチン接種後の難治性, 慢性特発性血小板減少性紫斑病の一例. 予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究報告書, 厚生省予防接種副反応研究班, pp 216-217, 1999
- 12) 上野良樹 他: B型肝炎ワクチン予防接種後に発症した血小板減少性紫斑病の2例. *日児誌* **105**: 1121-1122, 2001
- 13) 熊谷百祐 他: おたふくかぜ, 麻疹ワクチン単独接種後に発症した急性特発性血小板減少性紫斑病の2例. *臨床小児医学* **50**: 41-44, 2002
- 14) 松原康策: 風疹ワクチン接種後の急性特発性血小板減少性紫斑病. *日小血会誌* **16**: 304-307, 2002
- 15) 堀口明男 他: ムンプスワクチン接種後に特発

- 性血小板減少性紫斑病と急性精巣炎を呈した一例. 泌尿器外科 **16**(Suppl): 465, 2003
- 16) 吉村 博 他: 水痘ワクチン接種後に急性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を呈した末期腎不全維持腹膜透析の1男児例. 日児誌 **107**: 1259, 2003
- 17) 河内貞貴 他: 風疹ワクチン接種後に血小板減少性紫斑病を発症した一例. 神奈川医学会雑誌 **31**: 33, 2004
- 18) 山田尚士 他: 風疹ワクチン接種後に血小板減少性紫斑病を発症したと思われた1例. 神奈川医学会雑誌 **31**: 215, 2004
- 19) 林 美恵 他: 麻疹ワクチン接種後に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を発症した1例. 共済医報 **55**(Suppl): 136, 2006
- 20) 伊藤 淳 他: 三種混合ワクチン接種後に発症した特発性血小板減少性紫斑病の1例. 日児誌 **110**: 256, 2006
- 21) Kitazawa J et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura following measles-rubella-conjugated vaccine. *Pediatr Int* **49**: 688-689, 2007
- 22) 佐野 正: BCG 接種後に発症した血小板減少性紫斑病の2乳児例. 小児感染免疫 **20**: 88, 2008
- 23) Miller E et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* **84**: 227-229, 2001
- 24) France EK et al: Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* **121**: e687-e692, 2008
- 25) Wraith DC et al: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* **362**: 1659-1666, 2003
- 26) Nieminen U et al: Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* **82**: 267-270, 1993
- 27) 桑名正隆 他: ITPにおける自己抗体産生機序. 日内会誌 **88**: 2493-2498, 1999
- 28) 中島一格: リンパ球刺激試験. *Medical Technology* **21**: 722-726, 1993
- 29) 北見啓之 他: 薬剤アレルギーの診断. *アレルギーの臨床* **9**: 131-134, 1989
- 30) 宮澤輝臣 他: 結核の化学療法における薬物アレルギーの臨床的検討. *日胸疾会誌* **31**: 920-923, 1993
- 31) 大竹正俊 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病146例の臨床的検討. *仙台市立病院医誌* **24**: 3-11, 2004