

皮膚潰瘍，汎血球減少症を契機に発見された 免疫グロブリン欠損症の1例

今井香織，近岡秀二，北沢博
 斉藤由佳，佐古恩，早坂薫
 中山東城，渡邊庸平，植松貢
 高柳勝，村田祐二，山本克哉
 大竹正俊，藤山忠昭*，渡邊将也*
 相川純一郎**，阿部弘**，中野恭子**

はじめに

原発性免疫不全症候群は比較的稀な疾患ではあるが，感染を頻回に繰り返す患者や，感染症が重症化しやすい患者に対しては，常にその存在を考慮して診察治療にあたる必要がある。今回当科では，皮膚潰瘍，汎血球減少症を伴う重症感染症として治療を開始し，後に無ガンマグロブリン血症の診断にいたった1例を経験したので報告する。

症 例

患児：4歳，男児

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1歳時より喘息気味といわれ，咳嗽出現時にはテオフィリンを内服していた。風邪をひくと40度台まで熱発することが多く，口腔カンジダ症がみられることもあった。2歳時，水痘に伴う熱性痙攣（初発），麻疹（ワクチン接種済），伝染性膿痂疹（皮膚培養にてメチシリン耐性黄色ブドウ

表1. 前医入院時検査成績

WBC	800/ μ l	GOT	34 IU/l	TP	5.7 g/dl
Hb	11.7 g/dl	GPT	17 IU/l	Alb	3.8 g/dl
Plt	19.9×10^4 / μ l	LDH	615 IU/l	BUN	11 mg/dl
				Cr	0.4 mg/dl
CRP	28.6 mg/dl			Na	127 mEq/l
PT	55%			K	3.1 mEq/l
APTT	45.6 秒			Cl	86 mEq/l
Fibg	570 mg/dl			Ca	8.3 mg/dl
				IP	1.7 mg/dl
				T-ch	139 mg/dl
				TG	122 mg/dl
				CK	1,367 IU/l

仙台市立病院小児科

*同 皮膚科

**石巻市立病院小児科

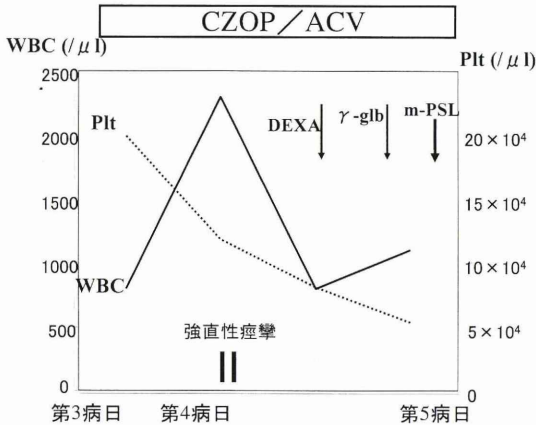


図1. 前医での臨床経過
(CZOP; cefozopran, ACV; aciclovil,
DEXA; dexamethazone, γ -glb; γ グロブ
リン製剤, m-PSL; methylprednisolone)

球菌(以下 MRSA 陽性)でそれぞれ入院加療を要した。

主訴: 発熱, 皮疹, 下痢

現病歴: 2003年7月下旬より左腋窩に掻痒感・疼痛を伴う膿痂疹様湿疹が出現し, ステロイド軟膏塗布後悪化した。発熱, 頻回の水様便, 嘔吐もみられ, 前医受診。cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 内服, 外来での点滴を行うが, 諸症状悪化したため, 発熱3日目(第3病日), 精査加療目的で同院に入院した。入院時白血球は $800/\mu\text{l}$ と減少しており, CRP は 28.6 mg/dl と高値を示した(表1)。cefazopran (CZOP), aciclovil (ACV) にて治療を開始した(図1)が, 高熱が続き, 皮膚病変はさらに悪化した。第4病日早朝に右上下肢の強直性痙攣・嘔吐あり, その後傾眠傾向が続いた。頭部CT・髄液所見上異常なし。低Na血症の補正, diazepam (DZP) 投与, グリセオール静注にてその後は再発しなかった。同日午後より体幹部に紫斑が出現し, 数時間の経過で白血球・血小板の減少が進行したため, dexamethazone (DEXA), γ -グロブリン製剤を投与し, さらにステロイドパルス療法を開始した。第5病日早朝より解熱したが, 更なる治療のため同日当科へ紹介, 入院となった。

入院時現症: 体温 37.5°C 。傾眠傾向。咽頭発赤あり。胸部ラ音聴取せず。肝脾触知せず。髄膜刺激



図2. 左上背の潰瘍



図3. 左腋窩の潰瘍

症状みられず。全身に血痂・痂皮を伴う大小の潰瘍が散在し, 特に左上背部・左腋窩部の潰瘍は深部にまで達して発赤・熱感を伴い, その中心部には黒色の壊死組織がみられた(図2, 3)。

入院時検査所見(表2): 汎血球減少がみられた。CRP, LDH, フェリチン, 尿 β_2 ミクログロブリン, 可溶性 interleukin-2 receptor (IL-2R),

表 2. 当科入院時検査成績

WBC	1,900/ μ l	PT INT	1.18	TP	5.1 g/dl
blast	0%	APTT	35.6 秒	Alb	3.0 g/dl
band	0%	Fibg	643 mg/dl	BUN	11 mg/dl
poly	0%	ATIII	46%	Cr	0.3 mg/dl
mono	32%	FDP	29.4 μ g/ml	UA	3.7 mg/dl
lym	56%	α_2 PI	129%	Na	133 mEq/l
at.ly	0%	Plg	44%	K	3.4 mEq/l
RBC	346 \times 10 ⁴ / μ l			Cl	101 mEq/l
Hb	9.5 g/dl	GOT	39 IU/l	Ca	7.8 mg/dl
Ht	27.1%	GPT	35 IU/l	IP	1.2 mg/dl
Plt	3.2 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	187 IU/l	T-ch	117 mg/dl
		LDH	452 IU/l	TG	209 mg/dl
CRP	33.0 mg/dl	γ -CTP	9 IU/l	LDL-ch	42 mg/dl
ESR	(1h) 45 mm	T-bil	0.7 mg/dl	CK	1,367 IU/l
	(2h) 83 mm	BS	136 mg/dl		
C3c	67.4 mg/dl	IFN- γ	0.4 IU/l	ASO	48.4 IU/ml
C4	18.0 mg/dl	IL-6	104 pg/ml	HSV-IgM	(+)
CH50	25.5 U/ml	TNF- α	\leq 5 pg/ml	EBV VCA-IgM	(-)
ANA	< \times 20	sIL-2R	14,500 U/ml	EBV EBNA-IgG	(+)
Ferritin	469 ng/ml	NK 細胞活性	10%	VZV-IgM	(-)
尿中 β 2mG	12,800 μ g/l			HBs Ag	(-)
				HCV Ab	(-)
骨髓標本: 22,000/ μ l				RPR	(-)
血球貪食像がわずかに認められた				β -D グルカン	11.7 pg/ml
白血病細胞 (-)					
培養検査: 皮膚, 鼻腔, 便: MRSA (+)					
(後日報告) 静脈血: 一般細菌・嫌気性菌 (-)					
胸部 Xp: 特に異常なし					

interleukin-6 (IL-6) は高値を示した。また、凝固線溶異常も起こしていた。EB ウイルス抗体価は既感染パターンを示した。骨髓は低形成で、わずかに血球貪食像がみられた。培養検査では皮膚病変部・鼻腔・便から MRSA が強陽性で検出された。血液培養は一般細菌・嫌気性菌共に陰性だった。

入院後経過 (図 4): 重症感染症に伴う血球貪食症候群および DIC と診断し、ステロイドパルス療法を継続し、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、抗生物質、ACV を投与した。輸血、gabexate mesilate (FOY[®]), anti-thrombin III (AT III)

製剤も併用した。入院当初は高カロリー輸液による中心静脈栄養、リンの補充を行った。また、利尿剤投与・アルブミン補充後も利尿不十分のため、dopamin (DOA) を投与した。入院後は発熱みられず、傾眠傾向が数日続いたものの次第に意識レベルは回復した。痙攣も再発せず、頭部 MRI でも異常はみられなかった。汎血球減少は次第に改善したため、ステロイドを漸減した。また、CRP も順調に低下したため、抗生物質を順次中止した。後日、前医入院時の免疫グロブリンの著明低値 (IgG 72 mg/dl, IgM 15 mg/dl, IgA 15 mg/dl) が報告され、無ガンマグロブリン血症である可能性が考

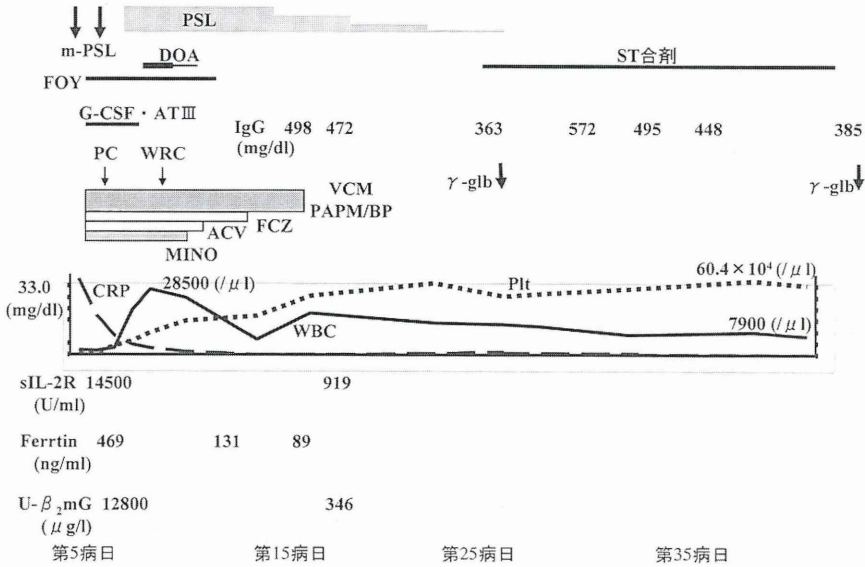


図4. 当科入院後の臨床経過

(m-PSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone, DOA; dopamine, ST; sulfamethoxazole-trimetoprim, FOY; gabexate mesilate, G-CSF; granulocyte colony-stimulating factor, AT III; anti-thrombin III 製剤, PC; platelet concentrates, WRC; washed red cells, VCM; vancomycin, PAM/BP; panipenem, FCZ; fluconazole, ACV; aciclovil, MINO; minocycline, γ -glb; γ グロブリン製剤, sIL-2R; soluble interleukin-2 receptor, U- β 2mG; urine- β 2 microglobulin)

えられた。第9病日のリンパ球細胞比はT:B=95:2。当科入院後も、徐々に血清IgGの値が低下してきたため、定期的に γ グロブリン製剤を投与した。また第25病日よりsulfamethoxazole-trimetoprim (ST) 合剤の内服も開始した。皮膚の病変については、入院時当院皮膚科より帯状疱疹(汎発型)と診断され、消毒と亜鉛化軟膏の外用を行い、大部分は治癒したものの、左上背部の潰瘍は壊死が深部まで達しており、同科にて移植手術を受けた。9月下旬に退院し、現在は東北大学加齢医学研究所発達病態学分野にてフォローされている。細胞質内 Bruton's tyrosine kinase (Btk) 蛋白の発現がみられないため、X linked agammaglobulinemia (XLA) である可能性が高いという報告をうけた。

考 察

XLA (Bruton 型無ガンマグロブリン血症) は伴性劣性遺伝を示す原発性免疫不全症のひとつである。家族歴のはっきりしない孤発例も約半数のみ

られる。発症頻度は10~50万人に1人程度であり、原発性免疫不全症としては比較的頻度が高いといわれる。責任遺伝子 (Btk 遺伝子) はX染色体の長腕, Xq21.3に存在し、細胞内チロシキナーゼであるBtk蛋白をコードしている⁴⁾。Btk蛋白は主に、骨髄におけるB細胞の分化及び成熟に重要な役割を果たすものと考えられている。本症は、Btk 遺伝子異常によりB細胞が欠損し、主に液性免疫不全症状を引き起こす。母親からの移行抗体が消失する生後5~6ヶ月頃から、特に細菌に対する易感染性がみられるようになる。ほとんどの症例が、生後18ヶ月までに、中耳炎、肺炎、腸管感染、髄膜炎、膿皮症、関節炎などを繰り返す。一部のウイルス感染で重症化がみられることもある。遺伝子変異の位置やタイプと臨床症状との相関は明確ではない。

検査所見上、免疫グロブリン値は低値を示し、IgGが200 mg/dl以下で、IgAやIgMも0 mg/dlに近い値をとることが多い。末梢血B細胞数は著減し、1%以下であることがほとんどである。T細胞

胞は機能・数共に正常である⁵⁾。診断は Btk 遺伝子の解析, Btk 蛋白の活性の欠如により確定する。

治療は γ グロブリン製剤の補充療法が中心となる。本邦では、多くの症例で、IgG のトラフ値が 400~500 mg/dl に保たれるようフォローされており、400 mg/dl 以下では感染症を合併しやすいことが報告されている⁶⁾。

本症例の特徴として、壊死を伴う皮膚潰瘍と汎血球減少症の合併があげられる。

これまでの報告では、XLA で重症感染症に罹患した際に、壊死を伴う皮膚潰瘍がみられることが多く、ブドウ球菌や緑膿菌が起炎菌としてあげられている¹⁾。本症例でも皮膚病変その他で MRSA が強陽性だった。varicella-zoster virus (VZV) IgM は陰性だったが、ワクチン接種後かつ水痘罹患後であったこと、VZV と共通抗原を持つ herpes simplex virus (HSV) IgM が陽性だったことを考えると、本症例は XLA の易感染性から帯状疱疹を発症し、その後 MRSA の 2 次感染により皮膚潰瘍の悪化をきたした可能性が考えられる。

顆粒球減少症は XLA の 20% 程度に認められ、急性感染症に合併するとされる²⁾。Btk 蛋白は B 細胞だけではなく、顆粒球にも発現しており、通常の分化過程ではあまり影響を及ぼさないものの、顆粒球が急速に消費され、その産生が急がれる場合に重要な役割を果たすと考えられている³⁾。しかし XLA ではこのような場合の顆粒球産生が障害されるため、感染の重症化や 2 次感染につながるおそれがある。本症例でも当科入院時、末梢血の顆粒球は著しく減少していたが、他の血球系も一様に減少傾向にあり、また、フェリチンや尿 β_2 ミクログロブリン、可溶性 IL-2R、IL-6 が高値をしめしていたことから、顆粒球産生障害のみならず、(骨髄の血球貪食像は明らかではなかったものの) 血球貪食症候群も合併したものと考えられる。XLA の患者で血球貪食症候群を合併した症例はこれまで報告されていない。しかし、臨床症状が急激かつ重症であるため、救命できなかった症例や、症状改善がみられても診断にいたらなかった症例が過去に存在した可能性も否定できな

い。

本症例は以前より易感染性を示唆する既往があったものの、免疫不全症を疑われたことは無かった。今回重症感染症に罹患し、 γ グロブリン値を測定したことが、診断確定へとつながった。XLA 患者のさらなる QOL の向上のためには、できるだけ早期に診断を確定し、 γ グロブリン製剤の補充療法を開始することによって、重症感染症の発症ならびに慢性呼吸器感染による呼吸機能の低下を予防する努力が必要であることを痛感した。

ま と め

- 1) 皮膚潰瘍、重症感染症を契機に発見された免疫不全症の一例を報告した。
- 2) 血球貪食症候群を合併していたが、 γ グロブリン製剤に加えて、ステロイドパルス療法、G-CSF、ACV、抗生物質多剤併用を行い、良好な経過が得られた。
- 3) 重症感染症例で γ グロブリン製剤を投与する場合、投与前の免疫グロブリン値を測定しておくことが、免疫不全症の早期発見・治療開始につながるといえる。

尚、本論文の要旨は第 196 回日本小児科学会宮城県地方会 (2003 年 11 月、仙台市) にて発表した。

文 献

- 1) Mary EC et al: Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 4: 566-571, 2002
- 2) Bonnie Cham et al: Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 39: 107-112, 2002
- 3) Jason EF et al: Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunology and Immunopathology* 3: 271-276, 1996
- 4) 小林英俊: 伴性無ガンマグロブリン血症. *小児内科* 34 (臨時増刊号): 1116-1119, 2002
- 5) 野村恵子 他: 伴性無ガンマグロブリン血症の病因・病態と治療. *小児内科* 32: 1992-1995, 2002
- 6) 金兼弘和: 小児慢性疾患の長期経過とケア: 成育医療の視点から 免疫疾患. *日児誌* 11: 158-159, 2002