

## γグロブリンの大量投与が奏効したC型慢性肝炎に 合併したITP (immune thrombocytopenia) の1例

林 英 守, 矢 島 義 昭, 吉 野 章 子  
青 木 千 花, 佐 藤 真 広, 高 橋 信 孝  
宮 崎 敦 史, 枝 幸 基, 大 平 誠 一  
遠 藤 一 靖\*

### はじめに

慢性肝疾患に伴う脾機能亢進症とITP (immune thrombocytopenia) は共に血小板減少を来しますが, その鑑別については骨髓所見よりは困難であり, また, ITPの診断に有用とされるPAIgG (platelet associated IgG) も慢性肝疾患で上昇することが知られている<sup>1-3)</sup>ため, 基準となり得ない。今回我々は, γグロブリン大量投与が著効したことにより診断し得た, C型慢性肝炎に合併したITPの1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 39歳, 男性

主訴: 血小板減少

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 中学時代に口蓋裂の手術をしているが輸血歴不明である。

現病歴: 平成5年に近医にて慢性C型肝炎と診断され, インターフェロン治療目的に, 当院消化器科へ紹介となった。しかし, HCV-RNA量が, プローブ法で17 MEQ/mlと多く治療を断念した。この時の血小板は $19.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。その後は近医へ通院していたが, 5年後の平成10年2月には血小板数は $5.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , 同年6月には $0.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ にまで減少し, 精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 体温 $35.5^\circ\text{C}$ , 血圧102/68 mmHg, 脈拍80回/分。下肢に点状出血を認めた。その他, 肝脾腫は触れず, 腹水, 浮腫等も認めなかった。

入院時検査成績: GOT 119 IU/L, GPT 261 IU/Lと肝機能障害を認めた。腎機能, 電解質, 尿所見は異常を認めなかった。末梢血では, 白血球, 赤血球は正常であったが, 血小板は $0.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と著明な減少を認めた。凝固系は異常を認めなかった。PAIgGは $469 \text{ ng}/10^7 \text{ cell}$ と著明な上昇を認めた(表1)。

入院時CT所見: 軽度の脾腫を認めたが, 肝の変形は認めなかった(図1)。

入院時骨髓所見: 弱拡大では骨髓はやや過形成であり巨核球の増加を認めた。赤血球系及び顆粒球系とも細胞密度, 分布は正常であった(図2)。強拡大では, 比較的細胞質の少ない幼若な巨核球が多く認められた。赤血球系及び顆粒球系の細胞形態に異常は認めなかった(図3)。

入院後経過(図4): 入院時検査成績において肝の予備力は比較的保たれており, 著明な血小板減少は慢性肝疾患に伴う脾機能亢進症だけでは説明が困難で, 骨髓検査を施行した。骨髓像では, 血小板の破壊亢進の所見が認められたが, 脾機能亢進とITPの鑑別はつかなかった。

脾臓摘出術を予定して, 濃厚血小板10単位の輸血を2日にわたって施行した。しかしながら, 輸血後の血小板数は $0.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり, 増加は認められなかった。この時点でITPの合併を確診して, 8月7日よりインタクトγグロブリン(ポリグ

仙台市立病院消化器科

\* 同 内科

表 1. 入院時検査成績

生化学	
GOT	119 IU/L
GPT	261 IU/L
ALP	253 IU/L
LDH	373 IU/L
γGTP	180 IU/L
TB	0.8 mg/dL
TP	7.3 g/dL
Alb	4.4 g/dL
γ-gl	1.18 g/dL
BUN	10 mg/dL
Cr	0.8 mg/dL
Na	142 mEq/L
K	3.7 mEq/L
Cl	101 mEq/L
尿一般	
糖	(-)
蛋白	(-)
ウロビリノーゲン	(±)
ビリルビン	(-)
末梢血	
WBC	4,700/μL
RBC	466万/μL
Hb	14.8 g/dL
Ht	43.2%
PLT	0.2万/μL
凝固系	
TP	92.0%
APTT	40.7 sec
Fib	209 mg/dL
血清学	
HBsAg	(-)
HCVAb	(+)
IgG	1,610 mg/dL
IgA	138 mg/dL
IgM	193 mg/dL
血清補体化	13.4 CH50/mL
抗核抗体	40 倍
PAIgG	469 ng/10 <sup>7</sup> cell

ロブリン N) 1日 27.5 g の大量投与を 5 日間施行した。その結果、血小板は著明な上昇を認め γ グロブリン投与開始 7 日目には、 $10.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$  にま

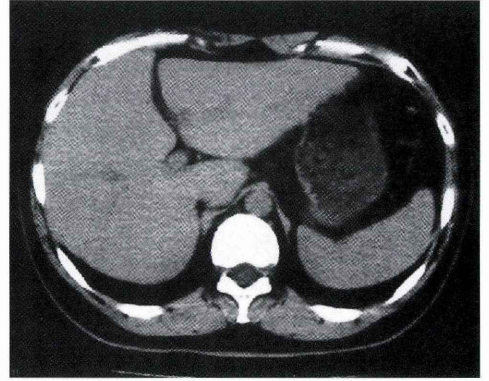


図 1. 入院時 CT 所見

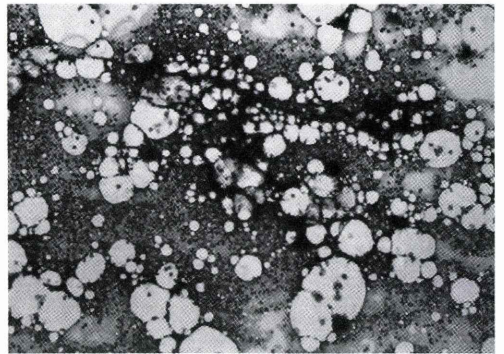


図 2. 骨髄所見 (弱拡大)

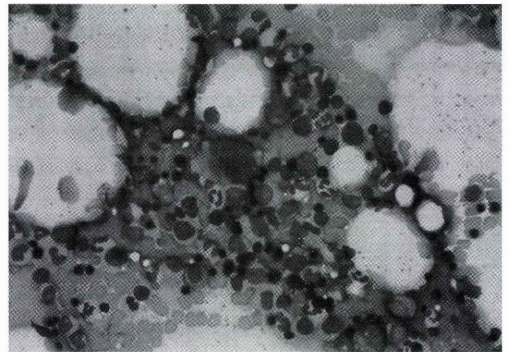


図 3. 骨髄所見 (強拡大)

で改善したため、8月14日に脾臓摘出術を施行した。術中は大きな出血もなく手術を終了した。翌日には血小板数は  $21.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$  に上昇し、術後1週間目(8月21日)の血小板数も  $21.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$  と保たれていた。また、手術後の PAIgG は 140 ng/

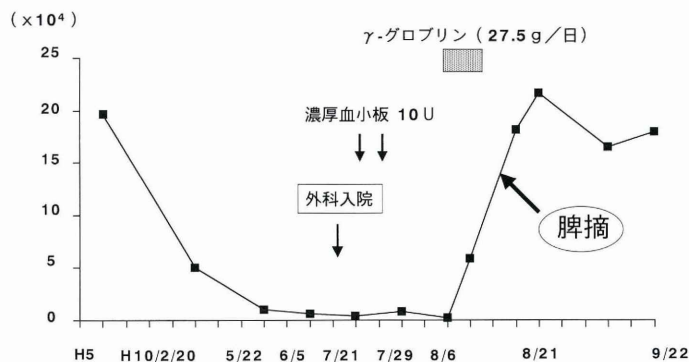


図4. 血小板数の推移

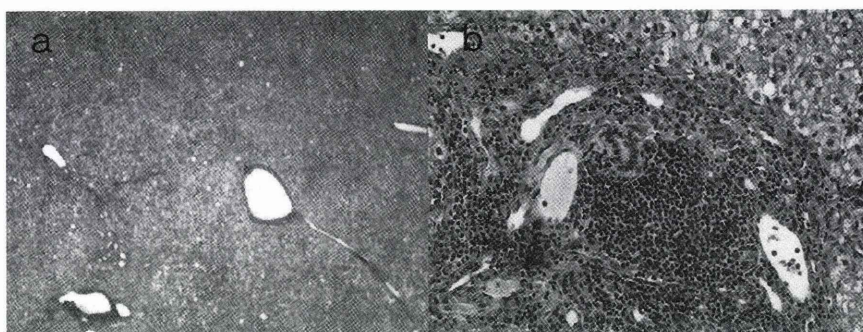


図5. 術中肝生検所見  
a: 弱拡大 b: 強拡大

$10^7$  cell と、血小板の上昇に伴い減少を認めた。

退院後、外来通院を続けているが、血小板数は  $10\sim 15 \times 10^4/\mu\text{L}$  に保たれている。

**術中肝生検所見:** 弱拡大では、小葉の改築傾向は認めず、線維化も軽度であった(図5a)。門脈域の強拡大では、門脈周囲にリンパ球浸潤を認め、慢性活動性肝炎の所見に矛盾しない組織像であった(図5b)。

## 考 察

C型慢性肝炎とITPの合併については、我々の検索した範囲においては、これまでに15例の報告を認めた<sup>4,5)</sup>。両者の合併の因果関係はいまだ不明な点が多いが、Silvaら<sup>6)</sup>はITPの19%にHCV抗体が陽性であることから、ITPの病因としてHCVの関与を指摘している。また、Pawlotskyら<sup>7)</sup>は139例のITP患者のHCV抗体陽性率は

10%であり、その内5例(3.6%)ではHCV感染後にITPを発症していると報告している。このことから、HCVはITPの主病因ではないが、一部のITPの発症と明らかな関連性がみられるとしている。

HCV感染により自己免疫反応が惹起される機序については、宿主細胞と類似の抗原エピトープを持つウイルス構成成分が異物として認識され双方に反応を示す抗体が産生されることや、HCV感染による宿主細胞の破壊によって遊離した細胞成分が抗原として認識され抗体が作られるなどの推測がなされている<sup>5)</sup>。

ITPの治療には副腎皮質ステロイド剤を第1選択として使用し、その後脾摘という治療法が一般的である。この治療で慢性ITPの80%に反応がみられ、多くの症例で寛解が得られる。しかし、これらの標準的治療に抵抗する例も少なくなく、

それらに対しては免疫抑制剤やダナゾールなどが試みられるが、有用性はそれほど高くない。また、 $\gamma$ グロブリンの大量療法も行われ、特に手術前投与などに有用とされている<sup>8)</sup>。本症例では、HCVに感染していることから、ステロイド剤の投与は躊躇され、 $\gamma$ グロブリン大量投与後の脾臓摘出を選択した。

ITPの診断は、一般的に、血小板減少を示す各種疾患を否定できるという除外診断になる<sup>9)</sup>が、本症例では、慢性肝疾患による脾機能亢進症の除外が困難であった。ITPの診断に有用とされるPAIgGは、ITP以外に、SLE、慢性肝疾患、HIV等で高度に上昇することが報告されており<sup>3)</sup>、PAIgGの値による両者の鑑別も困難であった。

一般に、脾機能亢進症とITPは骨髄所見やPAIgGより鑑別できない。しかし、肝疾患に伴う脾機能亢進症では、血小板が2万/ $\mu$ L以下に下がることは稀であり、また、血小板輸血が無効で、 $\gamma$ グロブリンの大量投与が有効であったことより、本症例はITPの合併と診断した。ウイルス性慢性肝疾患が背景にある場合には、定型的なステロイド治療が施行できないことがあり、本例のごとく、 $\gamma$ グロブリンの大量投与は試みられるべき治療法と考えられる。

## 文 献

- 1) Landolfi R et al: Platelet-associated IgG in acute and chronic hepatic diseases. *Scand J Haematol* **25**: 417-422, 1980
- 2) Pereira J et al: Platelet autoantibodies in patient with chronic liver disease. *Amer J Hematol* **50**: 173-178, 1995
- 3) Samuel H et al: Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease. *Br J Haematol* **105**: 1086-1091, 1999
- 4) 宮崎祐治 他: C型慢性肝炎に合併した特発性血小板減少性紫斑病の3例. *医学と薬学* **41**(2): 244-246, 1999
- 5) 水腰英四郎 他: インターフェロン療法が有効であった特発性血小板減少性紫斑病を合併したC型慢性活動性肝炎の1例. *肝臓* **35**(8): 617-621, 1994
- 6) Silva M et al: HCV associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gastroenterology* **102**: A889, 1992
- 7) Pawlotsky JM et al: Hepatitis C infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatology* **23**: 635-639, 1995
- 8) 北村 聖 他: 自己免疫疾患と免疫不全. 最新内科学大系 22, 中山書店, 東京, pp 151-153, 1993
- 9) 野村武夫: 特発性血小板減少性紫斑病診断・治療の手引き. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班, 1989