

## 橋本病に自己免疫性血小板減少性紫斑病を合併した 1 例

大西 康, 遠藤 一 靖, 宮田 正 弘  
佐々木 徹, 山本 匡, 高橋 正 樹  
秋保 直 樹, 山陰 敬, 遠藤 文 朗  
杉山 正 春, 国分 勝

### はじめに

自己免疫疾患の中には一つの疾患概念に当てはまらない症例や 2 つ以上の自己免疫性疾患の重複例なども多く報告されている。このような症例は自己免疫疾患の発症病態を考える上で示唆に富む症例が多い。今回、我々は橋本病に自己免疫性血小板減少性紫斑病 (autoimmune thrombocytopenic purpura : ATP) を合併した症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 82 歳, 女性

主訴: 皮下出血

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 72 歳時白内障手術, 76 歳時から眩暈にて近医通院中であった。

現病歴: 平成 10 年 5 月より近医で RBC  $274 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 9.7 g/dl, Ht 29.6% の中等度貧血を指摘されていたが, この時点では血小板数は Plt  $20.2 \times 10^4/\mu\text{l}$  と正常範囲内であった。平成 11 年 3 月より四肢に軽度の皮下出血斑が出現していた。10 月 16 日より急激に眼球結膜, 口腔内に出血し, また, 下腿を中心として, 全身の広範な皮下出血斑が出現したため, 10 月 17 日に当科を受診した。

入院時現症: 結膜に貧血あり, 黄疸なし。右眼球に結膜下出血を認めた。表在リンパ節, 甲状腺腫, 肝, 脾を触知せず。全身に紫斑, 点状出血, 及び口内出血を認めた。アキレス腱反射の遅延, 睫

毛脱落を認めた。

入院時検査成績 (表 1): 血小板数  $2,000/\mu\text{l}$  と著明な減少を示した。また平成 10 年と同様に MCV 109.7 fl と軽度の大球性貧血あり, LDH 軽度上昇の他は肝胆道系酵素は正常であった。また, 血清鉄は正常下限で, フェリチンは正常範囲であり, 凝固系は軽度 FDP の上昇を認めるのみであった。ハプトグロビンは正常, 抗核抗体 160 倍であり, PAIgG は  $6,616.7 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$  と著明な高値を示した。また FT3 と FT4 は低下し, TSH は増加, 抗甲状腺抗体が陽性であった。

骨髓穿刺では有核細胞は  $8.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ , M/E 比は 15 であり, 赤芽球系細胞が抑制されており, 巨核球数は  $50.0/\mu\text{l}$  であり増加していなかったが, 骨髓標本の辺縁部にはまとまって存在していた。骨髓像はやや低形成で顆粒球系細胞の増加を認め, 赤芽球系, 顆粒球系には形態異常を認めなかった。巨核球は異形性はなく, 小型で, 血小板附着像の乏しい, 幼弱な巨核球が主体であった (図 1, 2)。

染色体分析では 46, XX と正常核型であり異常は認めなかった。

頸部 CT 所見: 甲状腺両葉の萎縮像を認めた (図 3)。

入院後の経過: 全身の出血傾向, 末梢血血小板数の減少, PAIgG 高値, 骨髓像における幼弱な巨核球の所見, および他の検査所見より ATP と診断した。また, アキレス腱反射の遅延や睫毛脱落, FT3, FT4 の低下と h-TSH の上昇, 抗 TPO 抗体と抗 Tg 抗体が陽性であること, CT 像などから, 生検による組織的な検索は行われていないが, 橋

表 1. 入院時検査所見

末梢血		検尿		免疫	
RBC	245×10 <sup>4</sup> /μl	蛋白	(+)	IgG	1,450 mg/dl
Hb	9.0 g/dl	糖	(-)	IgA	242 mg/dl
Ht	26.7%	ウロビリノーゲン	(±)	IgM	135 mg/dl
WBC	9,000/μl	潜血	(+)	HBsAg	(-)
Plt	0.2×10 <sup>4</sup> /μl	沈査: RBC	50~99/f	HCVAb	(-)
				CRP	(-)
血液像		凝固系		CH50	42.0 U/ml
poly.	73.5%	PT	106.0%	C3c	93.9 mg/dl
eos.	0.3%	APTT	40.5 sec	C4	18.8 mg/dl
bas.	0.3%	Fib	376 mg/dl	LE細胞	(-)
mo.	4.9%	ATIII	97%	抗核抗体	160 倍
lymph.	21.0%	FDP	9.4 μg/ml	抗DNA抗体	<2.0 U/ml
reticulo.	4.0%			抗RNP抗体	(-)
		生化学検査		抗Sm抗体	(-)
		GOT	25 IU/l	抗血小板抗体	(-)
骨髓像		GPT	11 IU/l	PAIgG	6,616.7 ng/10 <sup>7</sup> cells
有核細胞数	8.2×10 <sup>4</sup> /μl	ALP	140 IU/l	免疫複合体	(-)
巨核数	50.0/μl	LDH	579 IU/l	甲状腺機能	
赤芽球	5.4%	CHE	226 IU/l	FT3	1.63 pg/ml
骨時芽球	1.2%	γ-GTP	20 IU/l	FT4	0.43 ng/dl
前骨髄球	5.6%	ZTT	7.0 KU	h-TSH	75.38 μIU/ml
骨髄球	13.8%	TB	0.6 mg/l	TgAb	>30.0 U/ml
後骨髄球	20.6%			TPOAb	15.3 U/ml
桿状核球	27.6%	TP	6.7 g/dl	TRAb	(-)
分節核球	13.2%	Alb	3.6 g/dl	h-Tg	測定不能
好塩基球	0.2%	A/G	1.16		
好酸球	4.0%	BUN	16 mg/dl		
単球	0.6%	S-creat.	0.7 mg/dl		
リンパ球	9.4%	Uric acid	3.8 mg/dl		
M/E	15%	Na	141 mEq/l		
		K	4.1 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		FBS	96 mg/dl		
		T. chol.	215 mg/dl		
		TG	67 mg/dl		
		PL	211 mg/dl		
		HDL-C	85 mg/dl		
		Fe	67 μg/dl		
		TIBC	272 μg/dl		
		UIBC	205 μg/dl		
		フェリチン	46 ng/ml		
		Haptoglobin	105 mg/dl		

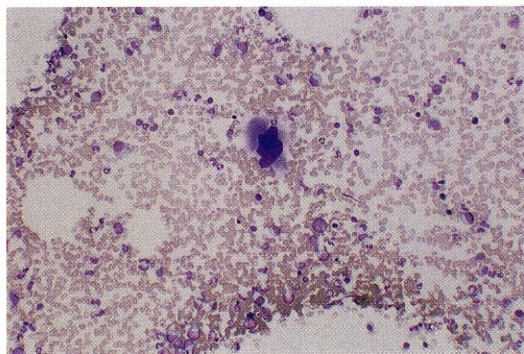


図1. 骨髓標本 (1)  
赤芽球系細胞, 顆粒球系細胞には形態異常を認めなかった。巨核球は異形性はなかったが幼弱なものが主体であった。

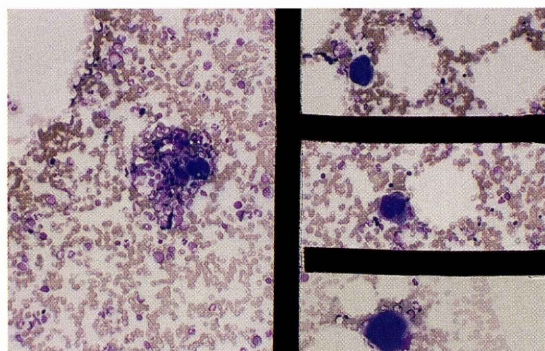


図2. 骨髓標本 (2)  
巨核球は小型で血小板付着像の乏しい幼若な形態を示した。

本病による甲状腺機能低下と診断した。

ATP に対してプレドニゾロン 30 mg/day 内服と、血小板輸血を開始し一週間後には、Plt  $18.5 \times 10^4/\mu\text{l}$  に改善した。その後プレドニゾロンを 5 mg/day まで漸減したが血小板は減少せず、11月8日には PAIgG  $140.9 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$  に、12月13日には PAIgG  $48.7 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$  まで低下した (図4)。甲状腺機能低下症に対しては、レボチロキシンナトリウムを  $12.5 \mu\text{g}$  より投与開始し  $50 \mu\text{g}$  まで漸増した。約1ヶ月後の11月29日には FT3  $2.33 \text{ pg}/\text{ml}$ , FT4  $0.99 \text{ ng}/\text{dl}$  と上昇し、h-TSH は 14.48 まで低下した。この間、明らかな自覚症状の変化はみられなかった。

また、入院前より認めていた貧血については、血

清鉄、フェリチンの低下がなく、大球性であることより、鉄欠乏性貧血は否定的と考えられた。VB12、葉酸の低下も認められなかった。そこで、橋本病に伴う、代謝の低下に起因している可能性が考えられた。甲状腺ホルモンの投与開始にともない、序々にではあるが貧血は改善傾向を示した (表2)。

現在、プレドニゾロン 5 mg, レボチロキシンナトリウム  $50 \mu\text{g}$  にて外来観察中である。

## 考 察

ATP と橋本病の合併例は 1975 年に Crabtree ら<sup>1)</sup>により初めて報告された。国内では橋本病が 1973 年に厚生省の特定疾患に指定され、同年より 3 年間にわたり広汎な橋本病の全国的調査研究が行われた。1976 年に鳥塚ら<sup>2)</sup>がその結果を報告しており、橋本病 1,784 例中 2 例に ATP との合併がみられたとしている<sup>2)</sup>。その後国内では文献上 20 例近くが報告されている<sup>3-6)</sup>。それらの中には橋本病と ATP の合併例だけではなく、さらにシェーグレン症候群や慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などを加えた自己免疫疾患の合併例が報告されている。

ATP の有病率は約 10/10 万とされており<sup>7,8)</sup>、橋本病に ATP を合併する率は  $2/1,784$  (112.1/10 万) であるから、橋本病患者は正常人と比較して高率に ATP を罹患すると考えられる。このことより、両疾患の間には何らかの共通した自己免疫的な機序が存在する可能性が示唆される。

一方、ある条件下において TSH にリンパ球刺激作用があるとされ<sup>9)</sup>、橋本病において TSH の上昇が免疫系に影響を与える可能性もある。また、甲状腺ホルモンが網内系を刺激して血小板の捕捉を促進しそのために血小板寿命が短縮する<sup>10)</sup>という報告もある。本例においては甲状腺機能が改善する前にプレドニゾロンによる ATP の治療を開始したため、TSH と免疫系の関係や甲状腺ホルモンと血小板の関係については検索できなかった。

また、本症例において、プレドニゾロン投与により ATP の成因の一つと考えられる PAIgG は

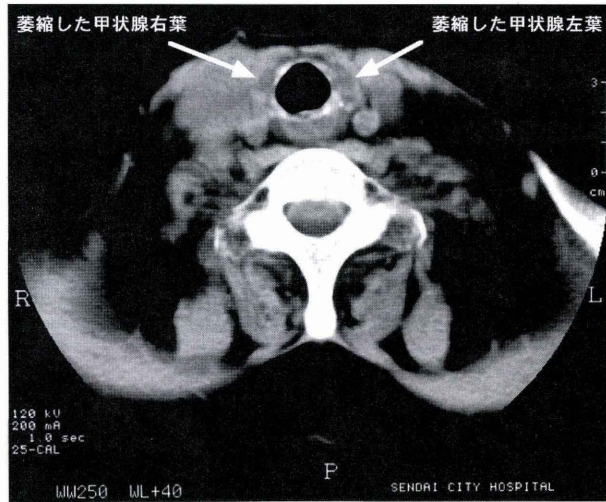


図3. 頸部 CT  
両側の甲状腺の萎縮像を認めた。

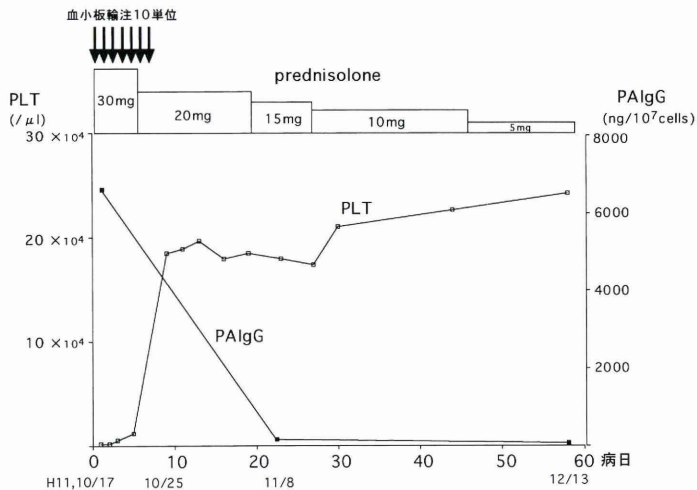


図4. 入院後経過 (1)  
副腎皮質ステロイドホルモン投与および血小板輸注により、血小板数は速やかに改善し、その後 PAIgG 値も低下した。

低下し、血小板数も上昇に転じた。一方で、橋本病の成因に関わると考えられる抗 TPO 抗体と抗 Tg 抗体はプレドニゾン投与にても低下せず、甲状腺機能の改善もないことから甲状腺ホルモン剤の補充を必要とした。

しかし、岡田らの経験した症例ではプレドニゾンを投与開始した後に血小板数の増加だけでは

なく、抗 Tg 抗体と抗 TPO 抗体の低下、甲状腺機能の改善ならびに甲状腺腫の縮小を認め、甲状腺ホルモン剤の中止後も甲状腺機能低下症に陥ることはなかったと報告されている<sup>4)</sup>。また、橋本病に対してはその効果と副作用とを考慮して、副腎皮質ステロイド剤の投与は原則として行われないが、その投与により甲状腺腫の縮小、諸検査値の改善

表 2. 入院後経過 (2)

	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	FT3 (pg/ml)	FT4 (ng/dl)	h-TSH ( $\mu\text{IU/ml}$ )	抗 TgAb (U/ml)	抗 TPOAb (U/ml)
H11, 10/19	245	9.0	26.7	1.63	0.40	75.38	>30.0	15.3
H11, 11/29	263	9.9	29.6	2.33	0.99	14.48		
H12, 06/05	279	10.1	30.4	2.21	0.92	12.28	>30.0	>30.0

貧血の改善, 甲状腺機能の正常化を認めたが, 抗甲状腺抗体価は高値のままであった。

を認めるという報告もある<sup>11)</sup>。

橋本病だけではなく ATP も副腎皮質ステロイド剤に対する反応性はさまざまであり,  $\gamma$ グロブリン製剤や摘脾が必要となる場合もある。過去の報告をみても, 橋本病と ATP の合併例において両疾患の副腎皮質ステロイド剤に対する反応性には, 一定の傾向は認められない。各症例ごとで, その自己免疫異常の病態に種々の差異が存在するためだと思われる。

### ま と め

橋本病と ATP の合併例を経験した。ATP はブレドニゾロン投与にて軽快した。橋本病に対しては甲状腺ホルモン剤の内服を開始した。両疾患は共に臓器特異的な自己免疫疾患であり, 背景に何らかの共通した病態が示唆される。今後も成因や病態を解明していくために症例の蓄積が必要だと考えられた。

### 文 献

- 1) Crabtree GR et al: Autoimmune thrombocytopenic purpura and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* **83**: 371-372, 1975
- 2) 鳥塚莞蘭 他: 橋本病. *内科* **38**: 379-389, 1976
- 3) 福田幸治 他: Sjogren 症候群, 特発性血小板減少性紫斑病および橋本病を合併した 1 例. *臨床血液* **20**: 1675-1680, 1979
- 4) 岡田貴典 他: 橋本病に特発性血小板減少性紫斑病を合併した 1 例. *総合臨床* **37**: 541-545, 1988
- 5) 山田康秀 他: 特発性血小板減少性紫斑病, 橋本病の経過中に慢性関節リウマチを合併した 1 症例. *リウマチ* **31**: 413-419, 1991
- 6) 小畑伸一郎 他: 潰瘍性大腸炎の経過中, 特発性血小板減少性紫斑病, 橋本病の合併をみた Turner 症候群の一例. *日消誌* **91**: 899-903, 1994
- 7) Bussel JB et al: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Platelets in health and disease. Hematology/Oncology Clinics North Am* **4**: 179-191, 1990
- 8) 野村武夫 他: 特発性血小板減少性紫斑病の臨床病態—2 次調査個人票の集計成績—, 厚生省特定疾患「特発性造血障害」調査研究班昭和 60 年度研究業績 報告書: 267-282, 1986
- 9) 石川直文 他: 甲状腺疾患へのアプローチ. *Medical Practice* **7**: 702-710, 1990
- 10) Kurata Y et al: Thrombocytopenia in Grave's disease: Effect of  $T_3$  on platelet kinetics. *Acta haemat* **63**: 185-190, 1980
- 11) Yamada T et al: An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine after administration of dexamethasone to hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* **46**: 784-790, 1978