

びまん性肺胞出血を呈した特発性血小板減少性紫斑病の一例

¹⁾ 山陰労災病院 卒後臨床研修センター

²⁾ 同 内科

溝口真以¹⁾, 加藤和宏²⁾, 前田直人²⁾, 福谷幸二²⁾, 松本行雄²⁾

A Case of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Involving Diffuse Alveolar Hemorrhage

Mai MIZOGUCHI¹⁾, Kazuhiro KATO²⁾, Naoto MAEDA²⁾,
Kouji FUKUTANI²⁾, Yukio MATSUMOTO²⁾

¹⁾ *Postgraduate Clinical Training Center, Sanin Rosai Hospital, Yonago*

²⁾ *Department of Internal Medicine, Sanin Rosai Hospital, Yonago*

ABSTRACT

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) is an autoimmune disease which cause thrombocytopenia by the autoantibody against platelet membrane glycoproteins. It usually develops petechiae, purpura of the skin and mucosal bleeding for thrombocytopenia. It is uncommon for diffuse alveolar hemorrhage to be developed by ITP. We experienced a case of ITP in which a respiratory infection involved diffuse alveolar hemorrhage. Here we propose the possibility that alveolar inflammation participates in development of a diffuse alveolar hemorrhage, so it is necessary to pay enough attention to a respiratory infection in ITP.

(Accepted on January 13, 2016)

Key words : Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Diffuse Alveolar Hemorrhage, Respiratory Infection

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, 以下ITP) は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が血小板表面に結合し、網内系組織での血小板破壊が亢進した結果、血小板数の減少をきたし種々の出血症状を呈する自己免疫性疾患である¹⁾。

ITPにおける出血は一般に表在出血が主体であ

り、血小板数が $1万 \sim 3万/\mu l$ で点状出血や斑状出血が出現する。血小板数が $1万/\mu l$ 以下に減少すると口腔内出血、歯肉出血、鼻出血などの粘膜出血が出現し、これらは重篤な出血の予兆とされる^{2,3)}。重篤な出血症状としては、肺胞出血、頭蓋内出血、消化管出血などの報告があるが、いずれも極めて稀である。今回、われわれは呼吸器感染症を契機にびまん性肺胞出血を発症したと考えられるITPの1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：80歳代，女性

主 訴：湿性咳嗽，体動困難

現病歴：胃癌術後，高血圧などで当院外科通院中。20XX年1月初旬よりとくに誘因なく顔面や四肢の皮下出血および口腔内出血が出現するようになった。2月21日には湿性咳嗽が出現し持続していた。同月25日早朝に体動が困難となったため，同日当院に救急搬送された。なお，出血症状に先行する明らかな上気道感染の徴候は認めなかった。

既往歴：子宮筋腫，胆石，胃癌，腰椎圧迫骨折

生活歴：飲酒なし，喫煙なし

薬 歴：エナラプリル，シルニジピン，ブチキノン，フェルターゼ，大建中湯，カスマール，リルマザホン

入院時現症：血圧131/34 mmHg，脈拍101/分，整，体温37.2℃。3 L/分マスク酸素投与下の経皮的動脈血酸素飽和度は60%であった。眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部では両肺野広範に湿性ラ音を聴取し，心尖部にLevine II度の収縮期心雑音を聴取した。腹部には異常所見なく，下腿に軽度の浮腫を認めた。躯幹と四肢に点状出血を認めた。口腔内に明らかな出血所見は見られなかったが，診察中に血痰の咯出を認めた。直腸診で鮮血便や黒色便はともに認めなかった。

検査所見（表1）：白血球数14300/ μ l，好中球分画86%，C反応蛋白8.91 mg/dl，プロカルシトニン（Procalcitonin，以下PCT）1.24 ng/dlと細菌感染を示唆する炎症所見の亢進を認めた。赤血球数187万/ μ l，ヘモグロビン3.9 g/dlと高度の貧血を認め，血小板数は800/ μ lと著明に低下していた。凝固系検査ではプロトロンビン時間国際標準比（Prothrombin time-international normalized ratio，以下PT-INR）は1.80と延長を認めたものの，活性化部分トロンボプラスチン時間は29.8秒と正常範囲内であり，線溶系検査には異常は認めなかった。喀痰（P3 Geckler⁴）塗抹検査では，グラム陽性球菌の貪食像を認め，培養検査で肺炎桿菌とカンジダが検出された。

画像所見：入院時胸部レントゲン（図1）では，両肺野びまん性に縦隔側優位の浸潤影および両側胸水を認めた。入院時胸部CT写真（図2）では，両肺野びまん性に末梢がスペアされたスリガラス

陰影および浸潤影を認め，両側胸水を伴っていた。臨床経過（図3）：胸部レントゲン所見から心不全の合併も疑われたが，入院後の心エコー検査で心不全は否定された。喀痰塗抹検査で貪食像を伴うグラム陽性球菌を認め，血痰の咯出もあったことより，血液検査所見や画像所見とあわせて，本症例の病態としては血小板減少を伴う呼吸器感染症およびびまん性肺泡出血と考えられた。ただし，その時点では肺泡出血の原因が特定できなかったため暫定的に肺泡出血症候群と診断し，入院初日よりステロイド・パルス療法（メチルプレドニゾン1.0 g/日）および抗菌薬（メロペネム1.0 g/日）を開始した。血小板数の著明な低下に対しては，血小板輸血で対応した。

血小板数の減少に関しては，急性期播種性血管内凝固症候群（Disseminated Intravascular Coagulation，以下DIC）診断基準⁴でスコア4点とDICの基準を満たしたものの，線溶系検査の異常を認めなかったためDIC治療は行わなかった。

第2病日には呼吸状態が更に悪化し，侵襲的人工呼吸管理を必要とした。挿管後に多量の血痰が吸引された。喀痰細胞診ではヘモジデリンを貪食したマクロファージが検出され，喀痰塗抹検査でグラム陽性球菌の貪食像を認めたことから，胸部画像上のスリガラス陰影や浸潤影は肺泡出血および呼吸器感染症によるものと推定した。ただし，血小板数が300/ μ lと低値であり肺泡出血の増悪が危惧されることから，気管支肺泡洗浄による肺泡出血の直接的な確認は行わなかった。なお，同日の検査でPT-INRは1.41と改善しており，血小板数の減少の原因としてDICは否定的と考えられた。

第3病日には炎症所見は改善傾向を示した。炎症の改善とともに血流量は減少し，第4病日の胸部レントゲン写真で浸潤影は改善傾向を示した（図4）。第7病日には炎症所見はほぼ消失し，第10病日に人工呼吸器を離脱した。さらに第16病日の胸部レントゲン写真では浸潤影が完全に消失した（図5）。一方，治療開始後も血小板数の低下は遷延したため血小板輸血の反復を必要としたが，第7病日からは血小板数が増加に転じた。

なお入院後に判明した検査では，血小板関連IgGが37.0 ng/ 10^7 cellと軽度の上昇を認めたものの，その他，肺泡出血や血小板数の減少を呈する自己免疫性疾患に特異的な自己抗体は検出されな

表1 入院時検査所見

〈血液一般検査〉			〈血清免疫学的検査〉		
WBC	14300	/ μ l	CRP	8.91	mg/dl
Neutro	86.6	%	PCT	1.24	ng/dl
RBC	187×10^4	/ μ l	BNP	387.5	pg/ml
Hb	3.9	g/dl	抗核抗体	40未満	倍
PLT	800	/ μ l	ds-DNA IgG	10未満	IU/ml
〈凝固線溶系検査〉			MPO/PR3-ANCA	1.0未満	EU/ml
PT	41	%	抗GBM抗体	2.0未満	U/ml
PT-INR	1.80		免疫複合体	1.5以下	μ g/ml
APTT	29.8	sec	抗CL \cdot β 2GPI抗体	1.2以下	U/ml
Fib	333	mg/dl	抗カルジオリピン抗体 (IgG)	8.0以下	U/ml
ATⅢ	56	%	ループスアンチコアグラント	14.3	sec.
FDP	7.2	μ g/ml	抗RNP抗体	陰性	倍
D-Dダイマー	2.2	μ g/l	PA IgG	37.0	ng/ 10^7 cell
〈生化学的検査〉			血清補体価	24.0	CH50/ml
AST	266	IU/l	C3	65.0	mg/dl
ALT	201	IU/l	C4	16.0	mg/dl
Alb	2.9	g/dl			
T-Bil	1.3	mg/dl	〈喀痰培養〉		
γ -GTP	28	IU/l	P3,Geckler4,GPC貪食		
ChE	193	IU/l	Kelbsiella.pnumoniae	+	
BUN	75.4	mg/dl	Candida	+	
CRN	1.38	mg/dl			
〈血液ガス〉(マスク10L/分)			〈骨髓生検〉		
pH	7.352		有核細胞数	2.8	10^4 /mm ³
pCO ₂	24.2	Torr	細胞密度	やや低形成	
pO ₂	66.3	Torr	骨巨核球数	13	/mm ³
HCO ₃ ⁻	13.0	mmol/L	巨核球分布	やや減少分布	
BE	-11.6	mmol/L	顆粒球/赤芽球	2.3	
Lac	83.0	mg/dl	血小板産生像/付着像	(+)	
A-aDO ₂	58.4	Torr	異形細胞	(-)	

かった。また、第29病日に施行した骨髓生検所見では、骨髓密度はやや低形成で、巨核球は減少傾向を示したが⁸、顆粒球系、赤芽球系、その他の細胞系に芽球や異型細胞の増殖は認められなかつ

た。

以上より本症例はITPに伴うびまん性肺胞出血および呼吸器感染症と最終的に診断した。尿素呼吸試験は陰性であり、ヘリコバクター・ピロリ感



図1

入院時胸部レントゲン写真：両肺野びまん性に縦隔側優位の浸潤影を認めた。

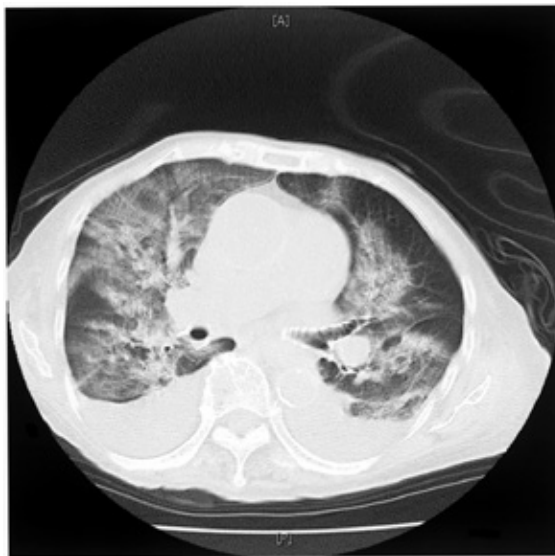


図2

入院時胸部CT写真：両肺野びまん性に末梢がスピアされたスリガラス陰影および浸潤影を認め、両側胸水貯留も伴っていた。

染の関与は否定的であった。血小板数の回復を確認したのち、ステロイドの投与量を漸減、その後中止としたが、現在までに血小板数の減少や肺胞出血の再発はない。

考 察

本例では、著明な血小板数の減少を伴うびまん性肺胞出血が主要な病態と考えられた。肺胞出血を生じる主な疾患は表2⁵⁾に示すように様々なも

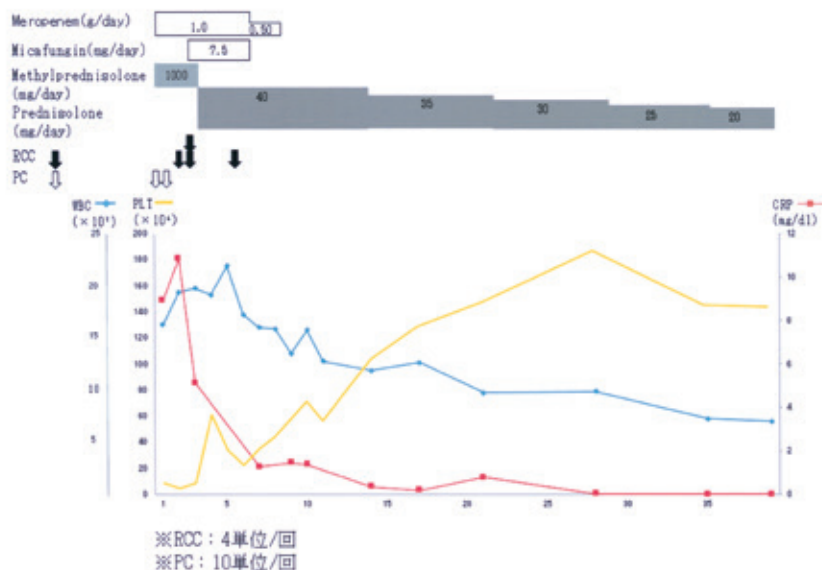


図3

臨床経過：抗菌薬開始に伴い炎症所見の改善を認める。血小板数は血小板輸血とステロイド・パルス療法により改善した。

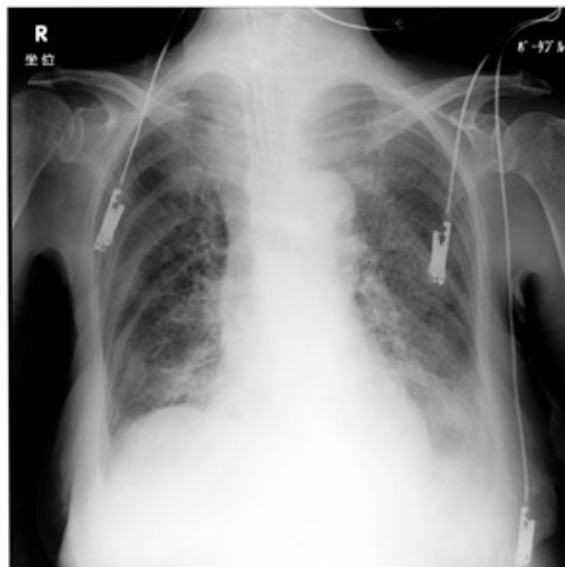


図4

第4病日胸部レントゲン：炎症所見の改善後より、縦隔側優位の浸潤影の改善を認めた。

のが知られているが、血小板数の減少を伴う自己免疫疾患としては、ITP、全身性エリテマトーデスおよび抗リン脂質抗体症候群の3疾患である。

本例では病歴、理学的所見、自己抗体および骨髓生検の結果より、ITPに伴う著明な血小板数の減少に起因したびまん性肺胞出血と診断した。



図5

第16病日胸部レントゲン：肺野に認められた浸潤影は消失した。

表2 肺胞出血を呈する疾患⁵⁾

ANCA関連 肺疾患	多発血管性肉芽腫症
	顕微鏡的多発血管炎
	多発血管炎性好酸球性症候群
膠原病を含めた 血管炎	全身性エリテマトーデス
	抗リン脂質抗体症候群
	ベーチェット病
	高安病
	関節リウマチ
	皮膚筋炎
	混合性結合組織病
強皮症	
その他 自己免疫性疾患	抗糸球体基底膜抗体関連疾患
	特発性血小板減少性紫斑病
特発性	肺ヘモジデロシス

ITPの主な出血症状は皮下出血や歯肉出血であり、肺胞出血など重篤な出血症状は稀とされているが、その頻度が示された報告はない。今回、わ

れわれが医学中央雑誌で検索しえた範囲では、本邦での肺胞出血を呈したITPの報告は8例⁶⁻¹³⁾(表3)のみであり、極めて稀な病態と考えられた。いず

表3 肺胞出血を呈したITPの報告例^{7,14)}

年齢(歳)	性別	既往歴, 合併症	転帰
51	男	脂質異常症, うつ病	治癒
73	男	肺炎	治癒
16	女	精神遅滞, てんかん	治癒
87	男	高血圧, 陳旧性心筋梗塞	治癒
53	男	胸腺腫	治癒
77	男	詳細不明	死亡
44	男	肺結核, 自己免疫性溶血性貧血	死亡
52	女	上気道炎	治癒

れの報告にも、肺胞出血の原因や誘因に関する記載はないが、8例中3例^{7, 12, 13)}に呼吸器感染症の合併(表3)がみられている。全例に呼吸器感染症を合併していたわけではないが、われわれは呼吸器感染症の合併に注目したい。

すなわち、本例では、喀痰塗抹検査での細菌の貪食像や培養検査で有意な細菌が検出され起因菌と考えられること、また、細菌感染に特異的なPCT¹⁴⁾の上昇を認めていたことから、呼吸器感染症の合併は明らかである。一般に、細菌に感染した肺胞は、肉眼的には炎症により著明なうっ血を呈し易出血性である一方、顕微鏡的には血管透過性亢進により肺胞内に血球成分が漏出して肺胞出血を認める¹⁵⁾。この際、本来であれば血小板が活性化されてその肺胞出血を阻止すると考えられるが、本例においてはITPによる血小板数の減少により肺胞出血を阻止することが出来ず、結果として、びまん性肺胞出血に至ったものと推測される。

実際、本例の入院後の経過で、血小板数の減少が遷延したにもかかわらず、炎症所見の改善後より血漿量の減少、呼吸状態および胸部レントゲン上の陰影の改善が認められている。すなわち、ITPによる血小板数の減少に加え、呼吸器感染症に伴う肺胞の炎症が、びまん性肺胞出血の進展に関与した可能性が示唆された。

結 語

びまん性肺胞出血を呈したITPの1例を報告した。ITPにおいては、呼吸器感染症に伴う肺胞の炎症が肺胞出血の進展に関与する可能性があるた

め、呼吸器感染症にも十分留意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 田近賢二. 高齢者における特発性血小板減少症(ITP)の病態と治療. *Geriatr Med* 2013; **51**: 177-180.
- 2) Douglas B, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura. *NEJM* 2002; **346**: 995-1008.
- 3) 田近賢二. 診断と治療. 2011; **99**: 1225-1229.
- 4) 早川峰司, 他. 急性期DIC診断基準と治療は?. *救急・集中治療* 2009; **21**: 1095-1102.
- 5) 尾崎吉郎. 膠原病関連呼吸器病変. *Angiology Frontier* 2012; **11**: 57-63.
- 6) Kiyoshi Okazaki, et al. Successful Treatment of severe Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia Involving an alveolar Hemorrhage with Combination Therapy Consisting of Romiplostim, Rituximab and Vincristine. *Internal Medicine* 2013; **52**: 1239-1242.
- 7) Uchiyama Michihiro, et al. Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Complicated with Diffuse Alveolar Hemorrhage in an Elderly Patient. *Internal medicine* 2009; **48**: 1449-1452.
- 8) 緒方由喜子, 他. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に肺出血による呼吸不全を合併した一例. *日本小児呼吸器疾患学会雑誌* 2008; **19**: Suppl 95.
- 9) 林 優, 他. 肺出血を伴った重症ITPの一例.

- 沖縄医学会雑誌45 2006; 74: 12
- 10) 中村大輔, 他. リツキシマブ投与後に肺出血を合併したものの遅延性に効果が得られた治療抵抗性のITP症例. 日本血液学会・日本臨床血液学会総会プログラム抄録集66回・46回 2004; 889.
 - 11) 長谷衣佐乃, 他. 肺胞出血症例の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌 2003; 41: 139.
 - 12) 高橋 宏, 他. 抗結核薬による血小板減少, 肺出血が死因となった特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の一例. 神奈川県感染症医学会学術集会誌 2001; 50: 117.
 - 13) 山本景三, 他. びまん性肺胞出血をきたした特発性血小板減少性紫斑病の1例. 陶生医報 2000; 16: 1-6.
 - 14) 山本善裕, 他. 各種肺炎におけるプロカルシトニン測定の臨床的有用性の評価. 日本呼吸器学会雑誌 2014; 3: 50-55.
 - 15) E. Rubin, 他. 細菌性肺炎. ルービン病理学. 第4版, 東京. 西村書店.2007. p. 516-517.