

症例報告

多発性頭蓋内出血をきたした 特発性血小板減少性紫斑病の1例

疋田敏之¹⁾, 久津間弘和¹⁾, 大坂祐子^{1,3)}, 仲本なつ恵¹⁾, 金子衣野¹⁾, 藤井靖史¹⁾,
藤田靖子¹⁾, 小林茂俊¹⁾, 服部拓哉¹⁾, 大場 洋²⁾, 柳川幸重¹⁾

帝京大学医学部 小児科¹⁾, 同 放射線科²⁾, 東京大学医学部 小児科³⁾

A case of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura with Multiple Intracranial Hemorrhages.

Toshiyuki Hikita¹⁾, Hirokazu Kutuma¹⁾, Yuko Osaka^{1,3)}, Natsue Nakamoto¹⁾,
Sono Kaneko¹⁾, Yasushi Fujii¹⁾, Yasuko Fujita¹⁾, Shigetoshi Kobayashi¹⁾, Takuya Hattori¹⁾,
Hiroshi Oba²⁾, Yukishige Yanagawa¹⁾

Department of Pediatrics¹⁾ and Radiology²⁾, Teikyo University School of Medicine

Department of Pediatrics, Tokyo University School of Medicine³⁾

Abstract

Intracranial hemorrhage is a rare but life threatening complication of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). The purpose of this report is to describe a case of ITP with multiple areas of intracranial hemorrhage in a 14-year-old Korean-Japanese girl.

The patient was admitted to the hospital following a sudden episode of diminished consciousness. She had a history of vomiting for one day and purpura for 18 days. On physical examination, she was confused and drowsy. Hematological examination revealed a hemoglobin of 7.4 g/dl and platelet count of 1000/ μ l. Computed tomography (CT) revealed multiple intracranial hemorrhages in the white matter. Initially, the patient was given 10 units of platelets, 1 g/kg of gamma globulin and 1 g of methylprednisolone intravenously, and received a second transfusion of platelets, gamma globulin and methylprednisolone the following day. Her level of consciousness rapidly progressed to normal. Her platelet count continually improved, and a tapered regiment of oral predonisolone was started at 60 mg/day. A magnetic resonance imaging (MRI) performed 15 days later showed some residual hemorrhage. A CT scan performed 5 months later showed calcification in the area of the hemorrhage.

Keywords

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), multiple intracranial hemorrhage (multiple ICH), Computed tomography (CT), Magnetic resonance imaging (MRI)

原稿受付日：2004年2月20日，最終受付日：2005年2月28日

別刷請求先：〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部小児科 疋田敏之

はじめに

小児の特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura以下ITPと略す)は成人と比べて予後が良好で、診断されてから約80%が6ヵ月以内に症状改善し、残り約20%が慢性の経過をたどる¹⁾。毎年新規に診断される小児のITPは16歳未満の人口10万人当たり4~5人^{2,3)}で重篤な出血による合併症の頻度は低い。頭蓋内出血の合併頻度も報告により差はあるものの0.1~1.0%と多くはないが^{3,4)}、生命予後を決定する上で重要とされている。また多発性頭蓋内出血のCTやMRI画像の報告はまれである⁵⁾。

14歳女児でITPの診断時に大脳白質に10箇所以上の多発性出血をきたしていた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：14歳、女児

主訴：意識障害

家族歴：父親に気管支喘息、母親にアトピー性皮膚炎、弟に気管支喘息

既往歴：特記すべき事無し

現病歴：入院19日前より四肢に点状出血出現し打撲などにより皮下出血することに気が付いてい

た。入院9日前より初潮始まる。入院1日前の夕方より嘔吐頻回となり、入院当日の朝より呼びかけに応じなくなり意識障害にて当院入院。

入院時現症：意識レベルJapan Coma ScaleでII-20、体温37.4度、脈拍70回/分、呼吸数35回/分、血圧115/85mmHg、顔色蒼白、全身に紫斑、点状出血、口腔内粘膜に紫斑あり、肝脾腫無し。

血液検査所見：血小板 $0.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、赤血球 $226 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン7.6g/dl、ヘマトクリット22.9%、網赤血球121%、白血球 $8700/\mu\text{l}$ 、PT14.5秒、APTT28.1秒、フィブリノーゲン296mg/dl、FDP4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、総蛋白9.1g/dl、アルブミン4.1g/dl、IgG3730mg/dl、IgA266mg/dl、IgM126mg/dl、PA-IgG8973.7(基準値9~25)、抗核抗体160倍、P-ANCA10未満、風疹IgG(+)、風疹IgM(-)、 CH_{50} 39U、 C_3 79mg/dl、 C_4 12mg/dl、血清鉄63 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、TIBC294 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、UIBC231 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、フェリチン199.0ng/ml、尿潜血(-)、便潜血(+)

骨髄所見NCC3.5万/ μl 、巨核球(+)、M:E比0.92

入院時頭部CT検査：両側大脳白質に大小不同十数カ所の多発出血が認められ出血周囲に浮腫を認めた(Fig.1)。

入院後経過：以上によりITPと診断し γ グロブリン療法(1g/kg)および、血小板10単位輸血、メチルプレドニゾン投与(1g)、減圧目的にグリ

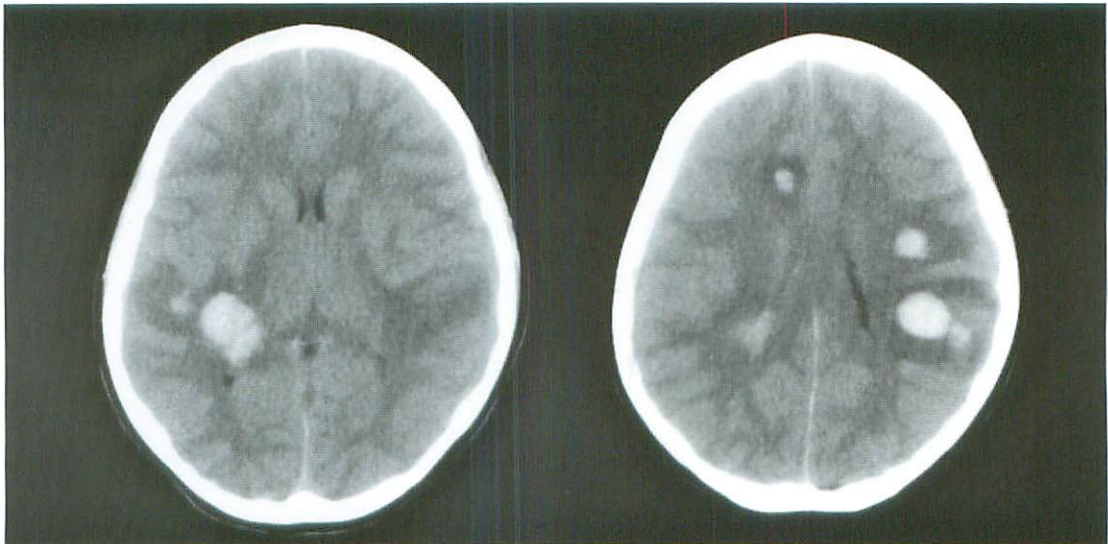


Fig.1 Plain CT scan of the patient's head taken on admission, showing bilateral multiple hemorrhages.

セオール投与、鎮静のためミダゾラム持続点滴を行った。入院2日の頭部CTでは新たな出血はなかったが、血小板 $0.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 5.3g/dl であったためγグロブリン療法および、メチルプレドニゾン投与、血小板20単位、濃厚赤血球輸血4単位輸血を行った。入院3日には血小板 $5.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 8.9g/dl まで回復した。入院4日より意識状態

改善し会話可能となった。入院6日にミダゾラムを中止したが複視を訴えたため、眼科受診したところ乳頭浮腫、開散麻痺を指摘された。入院14日には複視の訴えは消失した。CTで出血が疑われたが、石灰化との区別、陳旧性の出血の確認のために入院15日にMRIを施行した。MRIは1.5T MR装置 (GE社製 1.5 tesla Signa, GE medical systems,

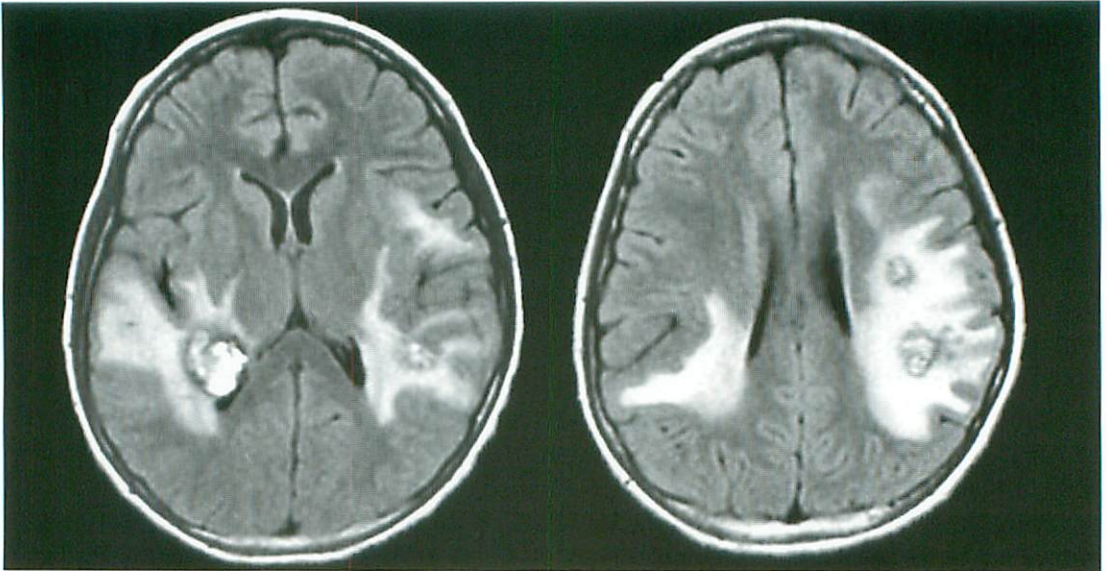


Fig.2 MR FLAIR image on the 15th hospital day, showing bilateral multiple hemorrhages and high-intensity area in the temporal lobe.

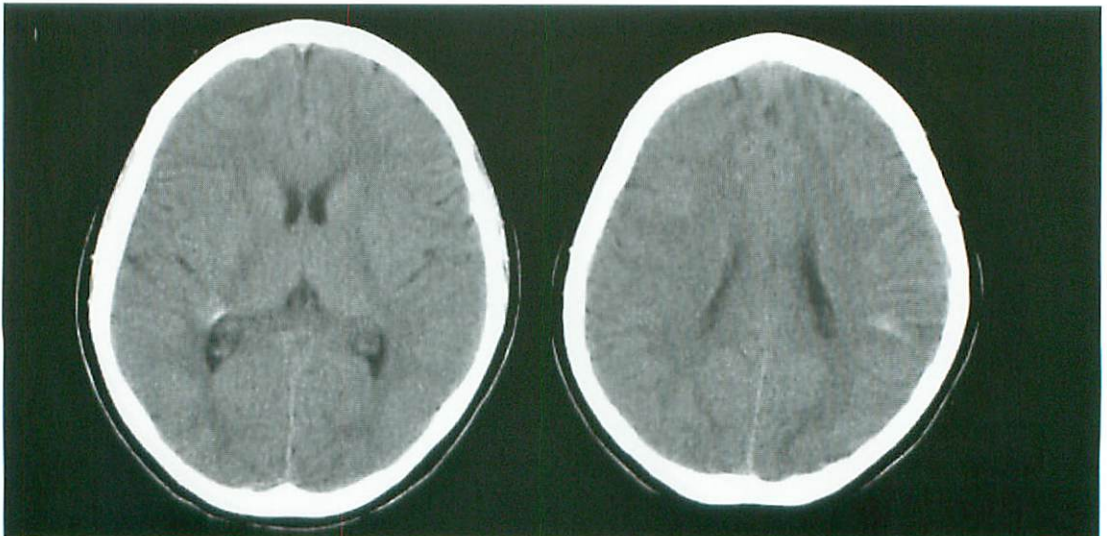


Fig.3 Plain CT scan 5 months after onset shows calcification both in the right collateral trigone and the left temporal lobe.

Milwaukee)で撮像した。MRI所見：頭部MRI T2WI (未提示)及びFLAIR像で内部高信号で辺縁に帯状低信号を有する腫瘍多発し、周囲には浮腫と思われる広範な高信号域を認めた (Fig.2)。T1WI (未提示)でも腫瘍は低信号を呈し亜急性期相当の血腫と考えられた。

その後、記銘力障害、外転神経麻痺、左下1/4盲が残ったが徐々に改善しプレドニゾロンを減量し入院45日目に退院した。

外来でプレドニゾロン減量・中止したところ退院後3ヵ月24日に血小板が $2.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ となり入院した。入院時の頭部CT検査では出血所見はなく過去の出血部位は不明瞭化し右側脳室三角部、および左側頭葉の一部に石灰化と思われる高吸収域が見られた (Fig.3)。プレドニゾロン内服開始したところ血小板数改善し現在内服中である。

考 察

小児で頭蓋内出血の合併症を起こす疾患としてはITP、白血病、血友病、中枢神経感染症、脳動脈奇形、川崎病、モヤモヤ病、ウィルソン病等がある⁶⁾。本症例は出血症状と血小板減少があり、出血性と思われる貧血はあるものの白血球数、血球形態は正常で、骨髄では骨髄巨核球は十分に作られ、末梢血混入のあるためNCCが少なく、ME比が逆転していたが、全体として正形成で、鑑別疾患を否定しITPと診断した。ITPによる頭蓋内出血に関して本邦では近年Iyoriらが8例報告している⁴⁾。頭蓋内出血例のCT画像の報告は散見されるが⁷⁻⁹⁾、多発性頭蓋内出血の画像のCT画像はまれであり⁵⁾、MRI画像は筆者が検索した限りでは報告がない。画像上の鑑別診断として放射線血管炎や腫瘍内出血をきたしやすい転移性脳腫瘍は病歴から、海綿状血管腫は血腫が多発していて同時期に出血しているため否定的と考えた。

ITPに頭蓋内出血を合併する例は全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus以下SLEと略す) やシェーグレン症候群に移行する例が知られており^{4, 10)}、SLEで頭蓋内出血をきたす症例も多いことから¹¹⁾、本症例でも各種自己抗体を測定し診断基準に照らした。本症例ではSLE診断の基準項目のうち、血液異常、抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性の3項目が該当し、意識障害は

あったものの明らかに頭蓋内出血によるものであり診断にいたらなかった。またシェーグレン症候群診断基準のうち抗Ro/SS-A抗体陽性、抗La/SS-B抗体陽性であったが、口腔検査でガム試験陰性、眼科検査でSchirmer試験陰性であり、口唇腺、涙腺組織の生検は行っていないものの診断基準を満たさなかった。両症候群とも現時点では診断基準を満たしていないが今後長期的な経過観察が必要であると考えられる。

本症例においては、血腫の割にMRI FLAIRにおいて浮腫の範囲が広く同時期に多発した血腫の背景に血管炎の関与も考えた。SLEでは病理組織学的には全身の血管炎であり、剖検例で約20%に活動性血管炎が認められ脳出血の例も報告されている¹²⁾。主に軟膜および脳実質 (とくに皮質) の小動脈病変による軟化と出血である¹³⁾。小林らは精神・神経症状を呈するSLEの頭部MR T2WIで脳室周囲の高信号域、深部白質の高信号域が見られるが、一般的には加齢に伴い増強し、灰白質優位の限局性高信号域は2～3週間後に再試行したMRIで所見が変化するため、浮腫を検出している可能性があるとしている¹⁴⁾。本症例でも発症2ヵ月のMRIで高信号域が消失していることから浮腫が疑われた。

ITPにおける頭蓋内出血はまれであるが^{2, 3)}、本症例では両親及び患児が紫斑を蕁麻疹と思い診療を受けずに放置しており発症にいたった。白幡ら日本小児血液学会ITP委員会の小児ITP診断・治療・管理ガイドラインによれば、症状により経口副腎皮質ステロイド、Fc intact 経静脈的 γ グロブリン投与が広く行われており¹⁵⁾、本症例は病初期に入院し経過観察し早期に治療を開始すれば、このような多発性の頭蓋内出血は予防できた可能性があったと考えられた。また同ガイドラインでは頭蓋内出血はITPの初期治療に血小板輸血を行う基準となっている¹⁵⁾。CTの普及により頭蓋内出血の早期診断が容易となってきた現在では、治療開始が必要なITP症例の診断初期にCTの撮像を考慮し治療方針に反映すべきであると考えた。

本論文の要旨は第40回日本小児放射線学会 (2004年, 長崎) において発表した。

ご校閲いただきましたChris Carney氏 (Pacific

Northwest Research Institute) およびJohn Ek (poly clinic) 氏に感謝します。

●文献

- 1) Robb LG, Tiedeman K: Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 502-506.
- 2) Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PH, et al: Intercontinental Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-2125.
- 3) Lilleyman JS: Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; 105: 871-875.
- 4) Iyori H, Bessho F, Ookawa H, et al: Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol* 2000; 79: 691-695.
- 5) Hoots WK, Huntington D, Devine D, et al: Aggressive combination therapy in the successful management of life-threatening intracranial hemorrhage in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 225-230.
- 6) 宮坂 周, 瀧上達夫, 大久保修, 他: 小児頭蓋内出血の生命予後に関する検討. *日大医学雑誌* 1996; 55: 159-163.
- 7) Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN: Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981; 67: 453-460.
- 8) Brenner B, Guilburd JN, Tatarsky I, et al: Spontaneous intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura. *Neurosurgery* 1988; 22: 761-764.
- 9) Humphreys RP, Hockley AD, Freedman MH, et al: Management of intracerebral hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Report of four cases. *J Neurosurg* 1976; 45: 700-704.
- 10) Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S, et al: High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994; 71: 184-187.
- 11) Mimori A, Suzuki T, Hashimoto M, et al: Subarachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 521-526.
- 12) 中西功夫, 勝田省吾, 岡田仁克, 他: SLEにおける脳血管病変. *脈管学* 1982; 22: 103-108.
- 13) 船田信顕, 小池盛雄: 膠原病における中枢神経障害. *病理と臨床* 1990; 8: 1006-1014.
- 14) 小林 聡, 鈴木正行, 植田文明, 他: SLEの脳MRI. *臨床放射線* 1996; 41: 343-348.
- 15) 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦, 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病診断・治療・管理ガイドライン. *日児誌* 2004; 108, 1439-1443.