症 例

新しく発見された血小板抗原 (YuK^a) による同種免疫性
新生児血小板減少性紫斑病の一症例

宮路 太 小出 博義 鈴木 博 七五三秀昭
渋谷 温 石橋 玲子 中村 陽光

埼玉医科大学小児科 (主任: 前田和一教授)

佐 藤 千 秋

同輸血センター

市 川 洋 一

同細菌学教室

柴 田 洋 一

虎の門病院輸血部

(昭和60年10月18日受付)

A CASE OF NEONATAL ALLO-IMMUNE THROMBOCYTOPENIA DUE TO Yuk^a,
A NEW PLATELET SPECIFIC ANTIGEN

Toru Miyaji^a, Hiroyoshi Koide^a, Hiroshi Suzuki^a, Hideaki Shime^a,
Atsushi Shibuya^a, Reiko Ishibashi^a, Yokoo Nakamura^a, Chiaki Sato^b,
Yoichi Ichikawa^c and Yoichi Shibata^a

^aDepartment of Pediatrics, ^bDepartment of bacteriology and ^cBlood Transfusion Center,
Saitama Medical School, Saitama, ^dDepartment of Immunohaematology, Toranomon Hospital
and Okinawa Memorial Institute for Medical Research, Tokyo

A male infant was born to a 20-year old, primipara healthy mother, after a 38-week uncomplicated gestation. He showed generalized purpura at 2 hours of age, but no hepatosplenomegaly. His platelet count was $1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ and had no response to platelet transfusion from random donors, but gradually increased to $32.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ on 24 days of age. Mixed passive Haemagglutination test revealed that his platelets were destructed by maternal platelet specific antibody, passively come through placenta. After analyzing specificity of the mother's serum, it was not identical with any of the known platelet specific antisera. So, we diagnosed this case as a neonatal alloimmune thrombocytopenia due to a new platelet specific antigen (Yuk^a). It might be possible that other same cases will be found in Japan.

緒 言

新生児血小板減少性紫斑病は比較的稀な疾患であり、我が国の報告は少ない。さらに、免疫学的方法により同種免疫性新生児血小板減少性紫斑病 Neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAITP) と診断された症例は、本邦での報告は今までに4例と非常に少ない。今回、我々はIgG typeの抗血小板抗体によるNAITPを経験し、既知の血小板抗原とは異なる新しい血小板抗原

(YuK^a) によることを証明できたので報告する。

症 例

Y.H. 1984年10月5日生、男児、第1子

主訴：全身の出血斑。

家族歴：父親25歳、母親20歳、ともに健康で、兄弟、祖父母にも出血斑などの出血傾向の既往はない。母親はこれまで輸血を受けた既往はない。

現病歴：母親は初回妊娠で妊娠中に異常経過はなかった。分娩は自然頭位分娩で、患児は38週、

表1 Laboratory Data on Admission

RBC	619×10 ⁴ /μl	BUN	12 mg/dl
Hb	21.4 g/dl	T.P.	5.7 g/dl
Ht	63.4 %	CRP	(-)
WBC	13500 /μl	HP	(-)
Plt	1.7×10 ⁴ /μl	ASP	46.8 mg/dl
IgG	809 mg/dl	Blood culture neg.	
A	32 ↓ mg/dl	Throat culture neg.	
M	34 ↓ mg/dl	Gastric juice culture neg.	
Na	137 mEq/l	TORCH neg.	
K	4.7 mEq/l	CSF normal	
Ca	9.0 mg/dl		
P	4.9 mg/dl		

	1984 10/6	10/8	10/9	10/11	10/17	10/30
Purpura	■	■	■	■	■	■
Plt×10 ⁴ /μl	1.7	1.2	2.1	5.0	10.1	32.5
Hb g/dl	21.4	19.9	19.0	16.2	15.6	11.9
Bleeding time (min)			3.5	2.0		
PT (sec)	15.2	11.6				
APTT (sec)	87.5	53.9				

図1 Clinical Course

2,000g, 1分後のApgar scoreは10であった。出生2時間で全身の点状出血と斑状出血に気づかれ、某産婦人科より紹介され当院に入院した。

入院時現症：体幹から四肢にかけて広範囲に点状出血、斑状出血を認めた。肝脾腫はなく、全身状態は良好であったが、胃洗浄で中等量の血性液を吸引し、古い血液と新しい血液の混じったものであった。

入院時検査成績：表1に示す様に、血小板数が $1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著減していた。CRP陰性、白血球数、IgMは正常で、TORCH complexも陰性であり、先天性感染や新生児敗血症は否定された。

入院後経過：図1に示す様に、点状出血、斑状出血は約10日間で消失したが、血小板数は入院後11日で $10.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値が続いた。入院中にrandom donorからの血小板(ABO型のみ一致し

表2 母血清中の抗体

1. 父、児のPlt との反応(+) MPHA
RBCとの反応(-) 間接クームス
Lymとの反応(-) LCT
2. 母血清中の抗体は父Pltで吸収される。

■ & ● : presence of the antigen YuK^a

□ & ○ : absence of the antigen YuK^a

図2 Inheritance of the Platelet Antigen YuK^a
Hor. Family

た日赤製)1単位と0.8単位を輸注したが、血小板数の上昇はみられなかった。血小板数は入院24日、 $32.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ となり以後低下しなかった。なお、ビタミンK、血管補強剤も適宜投与した。入院時のPT, APTTはやや延長していたが、2日後には正常化した。黄疸は最高総ビリルビン値は、14.0 mg/dlで正常範囲であった。

特異抗体検査(表2)：母血清中の抗体を検査したところ、父と患児の血小板は母血清とはMPHA (mixed passive haemagglutination) 法で陽性(父血小板×320, 児血小板×20)反応を示したが、赤血球とは反応せず(間接クームス法)、リンパ球とも反応しなかった(LCT法lymphocyte cytotoxicity test)。更に、父血小板で母血清の吸収試験を行なったところ、母血清中の抗体は、吸収された。以上の結果から、血小板抗体によるNAITPと診断した。

新しい血小板抗原(YuK^a)の同定：抗ZW^a(PLA1)血清を用いて、患児の家族の血小板を調べたところ、全例がZW^a陽性であった。

表3 Hor. Family

I. 1. A	CcDEe	Fy(a)	Jk (a+b+) Le (a-b+)	MMSs k Dia (-)	Pl(-) Zwa(+)	A 11 Aw33	B 39 B 44	Cw 7 —	DRw 8 —
2. O	ccDEE	Fy(a)	Jk (a+b-) Le (a-b+)	NNSs k Dia (-)	Pl(-) Zwa(+)	A 24 A 11	B 51 Bw54	Cw 1 —	DRw 8 DRw 9
II. 1. A	ccDEE	Fy(a)	Jk (a+b+) Le (a-b+)	MNss k Dia (-)	Pl(-) Zwa(+)	A 24 Aw33	B 44 Bw54	Cw 1 —	DRw 9
F 2. O	CcDEe	Fy(a)	Jk (a+b+) Le (a-b-)	MNss k Dia (-)	Pl(-) Zwa(+)	A 11 A 24	B 39 Bw54	Cw 1 Cw 7	DRw 8 DRw 9
M 3. AB	CcDee	Fy(a)	Jk (a+b+) Le (a-b+)	MNss k Dia (-)	Pl(+) Zwa(+)	A 24 —	Bw52 Bw54	Cw 1 —	DR 2 DR 4
III. 1. B	CCDee	Fy(a)	Jk (a+b-) Le (a-b-)	NNSs k Dia (-)	Pl(+) Zwa(+)	A 24	Bw52 Bw54	Cw 1 —	(DR 2) (DRw 9)

図3 Follow-up of the anti-YuK-a titre after the delivery

母親血清の特異性を調査したところ、先に盛岡赤十字病院でのNAITPで発見された血小板特異型YuK^aに対する抗体であることが判明した。

YuK^a抗原の遺伝形式：図2に示す様に、常染色体優性遺伝であることがわかった。赤血球抗原、HLA抗原との関係：表3に示す様に、YuK^a抗原と赤血球抗原、HLA抗原との関連はなかった。

母親のYuK^a抗体価の推移：図3に示す様に、分娩後8カ月でも×160と高値を持続していた。

退院後の経過は順調で、血小板の減少はなく、11カ月の時点では、成長・発達ともに正常であった。

考 察

新生児血小板減少症¹⁾は比較的なまな疾患で、本邦での報告^{14)~17)}は、最近20年間で30例にみたない。新生児血小板減少症は、血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下と考えられ¹⁾、その原因は感染症、先天性白血病、DIC、サイアザイドやトルブタマイドの母親への投与、先天性の巨核球低形成を示すFanconi貧血などの一群、遺伝性血小板減少症など多岐にわたるので、系統的に鑑別診断を行なうべきであ

る¹⁾。

NAITPの一般的症状と経過^{1)~3)}は、母親が健康で、血小板減少の既往がなく、妊娠・分娩も問題なく、新生児は元気だが、出生後すぐに出血斑が出現する。しかし、肝脾腫はなく、血小板減少は一過性で、治療をしなくても正常化する。黄疸は、内出血による赤血球の崩壊亢進の結果として出現することがある。出血は、頭、肩、体幹、鼠径部を主体とする点状出血で、斑状出血を伴うこともある。頭蓋内出血は、Pearsonら⁴⁾は、55例中で、8例が確実、4例は疑わしい例とし、Galeaら⁵⁾は、10例のうち、1例に出血後の水頭症をみたしている。Mueller-Eckhardtら³⁾は、61例中で、4例(6.6%)の水頭症を経験している。

検査所見は、血小板数は症例により異なり、ZW^a不適合では $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満11例、 $1-3 \times 10^4/\mu\text{l}$ は13例、 $3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上10例との報告³⁾があり、本邦の4例¹⁶⁾は $1.0-4.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ である。血小板が $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上となるのは、2-56日³⁾であるが、我々の症例は12日であった。骨髄像は、大部分の症例で巨核球数は正常か増加している¹⁾³⁾。

NAITPは、最近本邦で報告された新生児血小板減少症25例の中で、4例が血清学的に同種免疫性であることが確認され^{14)~16)}(2例：父血小板によるクームス消費試験陽性、1例：補体結合反応陽性、1例：クームス消費試験及び蛍光抗体法陽性)、5例が臨床的にNAITPが疑われた。母親がITPで新生児血小板減少症になる自己免疫性の症例は11例と最も多く、その他5例は、母親の分裂病、家系内出血傾向、High Risk Pregnancyに伴うもの等であった。Pearsonら⁴⁾は、新生児血小

血小板減少症の20%は母親がTIPなどの既往歴がなく、その中にNAITPが多く含まれており、頻度は1~2/10,000としている。Cohn¹³⁾は、先天性血小板減少症の53例の中で、NAITPはわずかに1例であり、頻度は少ないとしているが、Anthony⁶⁾は、免疫性先天性血小板減少症14例の中で、4例はNAITPと考えられたとしている。現在のところ、母親がITPであることによる症例の1/3~1/2程度であるが、軽症例は見逃されている可能性もあり、免疫血清学的検査も十分になされない場合があるので、正確な頻度は今後の検討を要する。

NAITPの病態は、血液型不適合による新生児溶血性疾患と同様で、母親のもっていない父親由来の血小板抗原が胎児から母体中に入り、母体が感作をうけてIgG分画の同種免疫性抗血小板抗体をつくり、それが胎盤を通過して、胎児の血小板を感作し、細網内皮系で感作血小板の破壊がおこる。NAITPでもっとも関与する血小板特異抗原は、欧米ではZW^a(=PLA1)である。約2%がZW^a陰性^{3,4)}で同種免疫が生じ、ZW^aによる症例は、およそ70~80%を占める。Borne²⁾は、35例中29例(82%)、Mueller-Eckhardt³⁾は、39例中28例(72%)と報告している。Borne²⁾は、35例中、1例がBak^{a7)}、血小板特異抗体であるが確定しえないもの3例、リンパ球や顆粒球などにも反応するもの2例であったとしている。その他の血小板特異抗原(Duzo, PLE2)もNAITPの稀な原因として報告されている^{2,21)}。しかし、本邦では、柴田¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾の研究で、ZW^aは300人の検査で全員陽性であり、ZW^aによる症例の報告はない¹⁶⁾。我々の症例は、YuK^aという新たに日本で発見された血小板特異抗原による特記すべきものであった。日本におけるNAITPの症例で今後より多くの例が見出される可能性がある。Shibata²¹⁾は、日本人の1.7%(5/300)がYuK^a陽性と報告している。

NAITPの確定診断は免疫血清学的検査¹⁹⁾によりなされる。血小板抗体の検出法として、凝集法はIgM抗体が検出され易く、IgG抗体はほとんど検出しえない。補体結合反応は感度が低く、抗補

体活性がある場合には判定が難しい。抗グロブリン消費試験は疑陽性が出やすい欠点をもつ。現在世界的に最もよく行なわれているのは蛍光抗体法で、感度も良く臨床との一致率も高い²⁾。またラジオイムノアッセイもよく用いられているが、Shibata²⁰⁾の開発したMPHA法は、感度もよく血小板輸血の臨床効果ともよく一致する。免疫血清学的検査の進歩により、今まで原因のわからなかった新生児血小板減少症が、NAITPと診断されることが多くなるであろう。

治療は、原因となる血小板抗原をもたない血液から採取した血小板を輸注することである。初回妊娠では、予測しえないことが多いわけだが、もし以前に出生した児がNAITPでZWによるものと判明していれば、出生前にZW^a(-)のdonorからの血小板を用意しておけばよいことになる。我々の症例で、次の妊娠時には母親の抗YuK^a抗体価を連続的に測定し、抗体価が高ければ、YuK^a(-)のdonorからの血小板を用意すればよい。またAdner⁸⁾は、母親から採取した血小板を児に輸注し、血小板数の増加と維持に十分な効果をえたと報告し、その後多くの同様の報告¹³⁾がある。このような血小板抗体を証明しえた場合には、児へのステロイドの投与、交換輸血、random donorからの血小板輸血などは効果が十分でない。緊急時に限るべきである。妊娠中に母親にステロイドを投与すると、児の予後が良いとする報告¹⁰⁾があるが、その効果はまだはっきりしていない。分娩様式は、経膣は頭蓋内出血の危険を増す報告¹¹⁾があるが、有意差はないとする意見³⁾もある。吸引分娩、鉗子分娩など頭部に外力の加わりやすい分娩様式はさけた方がよいと考えられる。

予後は、約12%が死亡し(7/55)、14%(8/55)が水頭症になったという報告⁴⁾から、14例すべて良好⁶⁾、10例中9例が良好で1例のみ水頭症⁵⁾と報告により差がある。本邦の4例¹⁶⁾はすべて正常で、我々の症例も11カ月で正常であった。しかし、子宮内の頭蓋内出血で水頭症となった2例¹²⁾も報告されており、出生前からの十分な管理が必要であろう。

む す び

1. 新しく発見された血小板特異性抗原 YuK^a による NAITP の 1 例を報告した。

2. NAITP の診断と治療の最近の進歩について述べた。

3. 今後、本邦で YuK^a による NAITP 症例が累積されることが予測される。

おわりに、御校閲をいただいた前田和一教授に深謝いたします。本論文の要旨は第21回日本新生児学会総会で発表した。

文 献

- 1) Oski, F.A.: Hematologic Problems. In Neonatology (Avery, G.B. ed) 2nd edition. pp. 572—577, 1981, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto.
- 2) Borne, A.E.G. Kr. von dem, Leeuwen, E.F., von, Riez, L.E., von Boxtel, C.J. van and Engelfriet, C. P.: Neonatal allo immune thrombocytopenia: Detection and characterization of the responsible antibodies by the platelet immunofluorescence test. *Blood*, 57: 649—653, 1981.
- 3) Mueller-Eckhardt, C. and Kiienzen, E.: Alloimmune thrombocytopenia of the newborn. In immunohaematology (Engelfriet, C.P., Loghm, J. J. van and Borne, A.E.G. Kr. von dem, eds.) pp. 165—177, 1984, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, New York, London.
- 4) Pearson, H.A., Shulman, N.R., Marder, V.J. and Cone, T.E. Jr.: isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. Clinical and therapeutic considerations. *Blood*, 23: 154—177, 1964.
- 5) Galea, P., Patrick, M.J. and Goel, K.M.: Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. *Arch. Dis. Child.*, 56: 112—115, 1981.
- 6) Anthony, B. and Krivit, W.: Neonatal thrombocytopenic purpura. *Pediatrics*, 30: 776—783, 1962.
- 7) Borne, A.E.G. Kr. von dem, Riesz, E. von, Verheugt, F.W.A., Cate, J.W. ten, Koppe, J.G., Engelfriet, C.P. and Nijenhuis, L.E.: Bak^a, a new platelet-specific antigen involved in neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang.*, 39: 113—120, 1980.
- 8) Adner, M.M., Fisch, G.R., Starobin, S.G. and Aster, R.H.: Use of 'compatible' platelet transfusions in treatment of congenital isoimmune

thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, 280: 244—247, 1969.

- 9) Harmon, J.A., Ellis, F.R. and Miller, W.V.: Neonatal thrombocytopenia in a firstborn successfully treated with mother's platelets. *Transfusion*, 20: 638, 1980.
- 10) Karpatkin, M., Porges, R.F. and Karpatkin, S.: Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia: Effect of steroid administration to the mother. *N. Engl. J. Med.*, 305: 936—939, 1981.
- 11) Sitarz, A.L., Driscoll, J.M. and Wolff, J.A.: Management of isoimmune neonatal thrombocytopenia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124: 39—42, 1976.
- 12) Zolneraitis, E.L., Young, R.S.K. and Krishnamoorhthy, K.S.: Intracranial hemorrhage in utero as a complication of isoimmune thrombocytopenia. *J. Pediatr.*, 95: 611—614, 1979.
- 13) Cohn, J.: Thrombocytopenia in infancy: An evaluation of 53 patients. *Danish Med. Bull.*, 23: 245—248, 1976.
- 14) 皆川公延, 林 明, 林 勝昌: 同種免疫性新生児血小板減少性紫斑病の 3 症例. *小児科診療*, 36: 737—742, 1973.
- 15) 黒沢恭子: 血小板補体結合反応による小児期血小板減少症の研究. 第 II 編, 新生児ならびに妊婦血清中の血小板同種抗体の検索について. *日本小児科学会雑誌*, 79: 167—173, 1975.
- 16) 横山知司, 吉本政弘, 上村 勝, 他: 同種免疫性新生児血小板減少症の 1 例. *小児科臨床*, 36: 1836—1840, 1983.
- 17) 梶田俊行, 小幡俊彦, 河村研一, 他: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の母親から出生した新生児血小板減少の兄妹例. *小児科臨床*, 35: 1891—1895, 1982.
- 18) 柴田洋一: 血小板輸血, 8, HLA 抗体と血小板特異抗体. *日本輸血学会雑誌*, 29: 437—440, 1983.
- 19) 柴田洋一: 血小板抗体の検出とその臨床的意義. 血清反応のあゆみ, 8: 17—37, 1983.
- 20) Shibata, Y., Juji, T., Nishizawa, Y., et al.: Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. *Vox Sang.*, 41: 25—31, 1981.
- 21) Shibata, Y., Matsuda, I., Miyaji, T., Ichikawa, Y. and Yuka, A.: New platelet antigen involved in two cases of neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang.*, in press.