著明な血小板減少症を伴った慢性関節リウマチの1例

風 間 要一郎・岩 本 雅 弘

斉 藤 司・原 口 和 貴・女 屋 敏 正

Jpn. J. Clin. Immun., 11(3): 309~314, 1988.

Rheumatoid arthritis associated with severe thrombocytopenia

Yoh-ichiro Kazama, Masahiro Iwamoto,

Tsukasa Saito, Kazutaka Haraguchi and Toshimasa Onaya

The Third Department of Internal Medicine, University of Yamanashi Medical School

【Summary】

A 75-year-old female was admitted to the Hospital of Yamanashi Medical School on April 22, 1985, because of rheumatoid arthritis (RA) and hemorrhagic diathesis.

Laboratory examinations, on admission, revealed an acceleration of erythrocyte sedimentation rate (124 mm/hr), positive RA test and thrombocyte count of $5 \times 10^4/\mu\text{l}$. The white blood cell count and the red blood cell count were within normal range. Examination of bone marrow disclosed no decrease of megakaryocyte counts. Shortened life span of thrombocytes, increased uptake of ^{51}Cr -labeled thrombocytes in spleen and elevated levels of platelet-associated IgG (PAIgG) were compatible with autoimmune thrombocytopenia. Treatments with large doses of γ -globulin or steroid hormone failed to restore her thrombocyte count. It decreased progressively to $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ within one year and platelet transfusions were occasionally required. She died of sepsis from suppurative arthritis on July 17, 1986.

In contrast to the frequent association of RA with thrombocytosis, RA is rarely associated with thrombocytopenia. Recently, with the measurement of PAIgG, autoimmune thrombocytopenia in patient with RA has been reported. Although thrombocytopenia in this case appears to be compatible with such an autoimmune mechanism, no case with such a severe thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis has been reported.

Key words : rheumatoid arthritis,
thrombocytopenia,
PAIgG

【概 要】

症例, 75歳女性. 10年来の慢性関節リウマチでステロイド剤を内服していた. 昭和60年4月22日, 血小板減少と皮下出血を認め, 精査のため当院に入院した.

入院時検査では血沈 124 mm/hr, RA テスト 2 (+), 関節の破壊・変形も著明で classical RA であった. 血小板数 $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ であったが赤血球数, 白血球数は正常であった. 骨髓像は巨核球の減少はなく, 血小板寿命の短縮, 脾での血小板とり込みの増大, PAIgG の増加を認めたことより自己免疫性血小板減少症と診断した. γ -グロブリン大量療法, ステロイド療法を試みたが効果なく, 血小板は徐々に減少し1年後には $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後となり, 最後には敗血症のため死亡した. RA に伴う血小板異常は血小板増多が普通であるが, 血小板減少も Felty 症候群, drug induced の場合によく知られている. 最近 PAIgG の測定がなされるようになり, 自己免疫性血小板減少症が RA に合併することが報告され, 本例もこれに相当するものと考えられた. しかし, 末期には白血球減少症も合併し, 脾腫はないものの完全に Felty 症候群を否定することはできなかった. いずれにしても, 本症のごとき著明な血小板減少, 出血傾向をきたした症例の報告は初めてと思われ, ここに報告した.

I. 緒 言

慢性関節リウマチ (RA) では血小板は増加傾向を示すことが多いが, 血小板減少をきたすことは比較的少ない¹⁾. RA に伴う血小板減少症は Felty 症候群を合併した場合^{2,3)}, RA の治療薬に起因した場合^{4,5)}がよく知られているが, 自己免疫性血小板減少症の報告は少ない. 今回, RA に著明な血小板減少を伴い, それが自己免疫的な機序で発症したと思われる症例を経験したので報告する.

II. 症 例

患 者: 75歳, 女性.

主 訴: 多発性関節痛, 皮下出血.

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 昭和52年より多発性の関節痛があり RA の診断で, 消炎鎮痛剤の治療を受けていた. 昭和57年よりステロイド剤の内服 (プレドニゾン 10 mg/日) を受けていた. 昭和50年頃より糖尿病があり, ステロイド内服後はインスリン治療を受けていた. 昭和58年頃より歩行困難, 日常生活動作の低下があり某院に入院していた. 昭和60年3月頃より, 軽度の打撲でも皮下出血しやすくなり, 血小板数の減少を指摘され, 4月22日精査のため当科に入院した.

入院時現症: 身長 152 cm, 体重 43 kg, 血圧 150/90 mmHg, 脈拍 72/分で, 眼結膜に軽度の貧血あるも黄染なし. 四肢に打撲によるものと思われる皮下出血をいくつか認めた. 手指の swan-neck deformity, 尺側偏位, 四肢の大関節の発赤, 腫脹がみられた. 全身のリンパ節腫大なし. 胸部では聴打診上異常なく, 腹部でも肝・脾腫

などは触知しなかった.

入院時検査所見: 血沈 124 mm/hr, 検尿異常なし, 末梢血 WBC $5,000/\mu\text{l}$, RBC $360 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 10.5 g/dl, Ht 31.8%, Platelet $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と血小板数の低下と軽度の貧血がみられた. 末梢血白血球分画ではとくに異常を認めず, 大血小板など血小板の形態的变化もなかった. 血中 FDP 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 凝固系の検査も異常なかった. 血液生化学検査は, 肝・腎機能に異常なかったが, 総蛋白 4.9 g/dl, アルブミン 3.2 g/dl, γ -グロブリン 0.37 g/dl とおのおの低下していた. ICG は15分値 8% であった. 血清学的には, RA テスト 2 (+), CRP 4 (+) であったが, IgG 380 mg/dl, IgA 147 mg/dl, IgM 114 mg/dl と IgG の高度な減少が認められた (表1). 抗核抗体, 顆粒球特異的抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗白血球抗体, 抗血小板抗体はすべて陰性であった. 免疫電気泳動ではM蛋白を認めなかった (表2).

画像診断: 胸部 X-P 像で多発性円形陰影がみられたが, 断層撮影, CT では悪性腫瘍を思わせる所見はなかった. 腹部 CT も肝の萎縮, あるいは肝・脾の腫大はなく, ほかに悪性腫瘍を思わせる所見もなかった. 腹部エコーでも門脈系, 脾静脈の拡大はなかった. 上部, 下部消化管造影検査は異常なく, 全身 Ga シンチでも関節以外には異常集積像はなかった. 関節 X-P 像では, 関節近傍の骨萎縮, 侵食, 破壊像が認められた.

骨髓像: 有核細胞数 $21 \times 10^4/\mu\text{l}$, G/E 比 1.6, 巨核球数 $210/\mu\text{l}$ と巨核球数はよく保たれていた. 顆粒球系, 赤芽球系にも異常は認められなかった.

血小板寿命: 血小板寿命は, 1.7日と著明に短縮し (正常 7~9日), 体外計測でも脾に明らかな血小板の取り込みの増大がみられた (図1).

表 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Coagulation	
RBC	$360 \times 10^4 / \mu l$	GO _T	9 mIU	Bleeding time	3 min
Hb	10.5 g/dl	GPT	21 mIU	PT	153 %
Plt	$5 \times 10^4 / \mu l$	LDH	309 mIU	APTT	36.7 sec
WBC	$5,000 / \mu l$	Al-P	113 mIU	Fibrinogen	409.1 mg/dl
st	3.0 %	ZTT	1.2 KU	FDP	0.5 $\mu g/ml$
seg	34.0 %	TTT	1.6 KU	AT-III	140 %
Lym	51.0 %	TP	4.9 g/dl	Serology	
Mon	10.0 %	Alb	64.0 %	ESR	124 mm/hr
Eos	1.0 %	a_1 -gl	4.3 %	CRP	2 (+)
Bas	1.0 %	a_2 -gl	14.8 %	D. Coombs	(-)
Myelogram		β -gl	9.3 %	I. Coombs	(-)
NCC	$2.1 \times 10^5 / \mu l$	γ -gl	7.6 %	Cold agglutination test	<64
Megakaryocyte	210 / μl	BUN	26 mg/dl	VDRL/TPHA	(-)/(-)
Erythroblast	31.0 %	Cr	0.3 mg/dl	HBs Ab.	(-)
Myeloblast	1.5 %	Uric acid	5.1 mg/dl	HBs Ag	(-)
Neutrophil	46.1 %	Na	139 mEq/l	Ig G	380 mg/dl
Eosinophil	1.2 %	K	3.9 mEq/l	Ig M	147 mg/dl
Basophil	0.5 %	Cl	100 mEq/l	Ig A	114 mg/dl
Monocyte	3.1 %	Ca	8.8 mg/dl	Immunoelectrophoresis	
Lymphocyte	16.8 %	P	4.4 mg/dl	M protein	(-)
Plasma cell	0.8 %	FBS	120 mg/dl	Urine protein	(+), sugar (-)
G/E ratio	1.6	Fe	21 $\mu g/dl$	Bence-Jones	(-)
		UIBC	186 $\mu g/dl$		

PAIgG: 林らの方法⁶⁾に従って competitive solid phase enzyme assay により測定した。血小板数 $3 \times 10^4 / \mu l$ の時点で、血小板輸血をまだ施行してない時の値で、 $89.1 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と明らかに増加していた (正常 $10.0 \sim 20.0 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$)。

入院後経過: 入院後, drug induced の血小板減少症の可能性も考えただけにインスリン, プレドニン以外の薬物を中止し, その間諸検査を施行しつつ血小板数の経過をみた。RA に関しては, 臨床症状, 関節X線像, RA テストにより classical RA と考えられた。8月には血小板数 $2 \sim 3 \times 10^4 / \mu l$ に減少し, 皮下出血も著明となってきた。同時に白血球数も $2,000 \sim 3,000 / \mu l$ と減少したが, 肝・脾腫はその後も出現しなかった。2回目の骨髓穿刺でも erythroid hyperplasia があるものの巨核球数の減少はなく, 血小板寿命の短縮, PAIgG の増加, RA の合併より, 自己免疫性血小板減少症を考えた。 γ -グロブリン大量療法 (20 g/日, 5日間), ステロイド療法 (プレドニゾン 40 mg/日, 2週間) を試みたが効果なかった。昭和60年1月には血小板数 $1 \times 10^4 / \mu l$ 前後, 出血時間の著明な延長, 鼻出血, 下血を繰り返すようになり, しばしば輸血, 血小板輸血を施行した。

表 2 Immunological data

RA test	2 (+)
RAHA test	1,280 ×
LE test	(-)
ANA	<10 ×
anti-DNA Ab	1.3 U/ml
anti-mitochondrial Ab	(-)
anti-smooth muscle Ab	(-)
anti-leukocyte Ab	(-)
anti-platelet Ab	(-)
CH ₅₀	52.0 U/ml
C ₃	75.0 mg/dl
C ₄	34.6 mg/dl
Immune complex	1.5 $\mu g/dl$
Granulocyte-specific ANA	(-)
PAIgG (ELISA)	$89.1 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ ($10.0 \sim 20.0 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$)
T.B cell	
T cell	85 %
B cell	2 %
OKT4	26.0 %
OKT8	41.7 %
OKT4/OKT8	0.62

図 1 (a) 血小板寿命測定曲線。血小板寿命は 1.7 日と著明に減少している。
(b) ^{51}Cr 標識血小板の各臓器への取り込みを体外計測したもの。脾臓への取り込みが明らかに増大している。

図 2 末期における臨床経過

昭和 61 年 7 月、右肩関節に化膿性関節炎を併発し、発熱・血圧低下と全身状態の悪化をきたした。動脈血からは *E. Coli* を分離した。血小板数は $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下、白血球数も $1,000/\mu\text{l}$ 前後となった。FDP の上昇はみられなかった。7 月 17 日、抗生物質・昇圧剤にも反応しなくなり、敗血症性ショックで死亡した。剖検は得られなかった (図 2)。

III. 考 案

本例における血小板減少は、2 回にわたる骨髓穿刺において巨核球がよく保たれていたことより、骨髓抑制あるいは悪性腫瘍の骨髓浸潤などは考え難かった。ステロイド、インスリン以外の薬物を中止し、ステロイド、イ

ンスリンもその種類を替えたが改善はなかった。金療法も、ここ 3 年位は受けたことがなく、薬剤の影響も考え難かった。ウイルス感染を思わせる症状もなく、ウイルス抗体価も経過中有意な変動はなかった。本例においては、血小板寿命の短縮、血小板の脾での取り込みの増大があり、むしろ末梢での破壊亢進が考えられた。しかし、肝硬変症などによる 2 次的脾機能亢進症は、CT やエコーを含めた肝機能検査に異常はなく、また脾腫や上部消化管の varix も認められないことから否定的と思われた。RA、および他の自己免疫疾患において、PAIgG が増加し、血小板減少も認めることがあるとの報告がある^{7,8)}。本症では、骨髓巨核球数は正常に保たれているにもかかわらず、末梢血では血小板破壊の亢進を示唆する

所見があり、さらに PAIgG の上昇を認めたことから、RA に伴う自己免疫性血小板減少症の可能性が考えられた。すなわち、血小板に結合した IgG が、末梢での血小板破壊に関与したと推測するもので⁹⁾、自己免疫病の関与が明らかにされている特発性血小板減少症と同様の機序によるものと思われた¹⁰⁾。

しかし、Felty 症候群において、白血球減少のみならず、血小板減少を伴うことも知られている。本例においては、末期以外には白血球減少もなく、脾腫もセンチ、CT 上でも認めず、古典的な Felty 症候群の3主徴はそろっていない。また、出血傾向をきたすほどの血小板減少はこの疾患では報告がない。ただし、脾腫は自然の経過ないしはステロイド治療により正常化するとの報告もあり¹¹⁾、顆粒球特異的抗核抗体も全例陽性になるものでもなく¹²⁾、完全に Felty 症候群を否定することはできなかった。今後の症例の蓄積・検討が必要と思われる。いずれにしても、このような著明な血小板減少と出血傾向を合併した RA の報告は今のところ見当らず、非常にまれなものと思われる。

最後に本例では、高度の低 IgG 血症と、末梢 OKT 4

細胞比の低下が特徴的であった。RA において末梢血ヘルパー T 細胞 (OKT 4)/サブプレッサー T 細胞 (OKT 8) 比は、正常ないし増加するのが一般的である^{13,14)}。少量のステロイド投与はリンパ球サブセットに影響を与えないという見解¹⁵⁾と、OKT 4 細胞の低下をもたらすという報告¹⁶⁾が相半ばしている。文献上、低 γ -グロブリン血症患者に RA が発症したとの報告¹⁷⁾もみられるが、本例の低 IgG 血症と OKT 4/OKT 8 比の低下は長期間投与されたステロイド剤によるものと解釈することが最も適切であると思われる。

肺の多発性円形陰影に関しては、全身状態不良のため、経気管支肺生検などの invasive な検査はできなかったが、肺野に線維症があり、また1年近くの経過で陰影の増大傾向を認めないため、RA に伴う結節性病変^{18,19)}の可能性が強かった。

IV. おわりに

RA に著明な血小板減少、出血傾向を伴い、自己免疫性血小板減少症と考えられた症例を報告した。

文 献

- 1) Hutchinson, R.M., Davis, P., Jayson, M.I.V.: Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 35 : 138~142, 1976.
- 2) Barnes, C.G., Turnbull, A.L., Vernon-Roberts, B.: Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 30 : 359~374, 1971.
- 3) Sienknecht, C.W., Urowitz, M.B., Pruzanski, W. et al.: Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 36 : 500~507, 1977.
- 4) Coblyn, J.S., Weinblatt, M., Holdsworth, D. et al.: Gold induced thrombocytopenia. A clinical and immunogenetic study of twenty-three patients. *Ann. Int. Med.*, 95 : 178~181, 1981.
- 5) Deren, B., Masi, R., Weksler, M. et al.: Gold associated thrombocytopenia. Report of six cases. *Arch. Intern. Med.*, 134 : 1012~1015, 1974.
- 6) 林 悟・押田真知子・椿尾忠博・他: Micro ELISA による血小板表面 IgG の測定. 臨床病理, 11 (XXXII) : 1253~1257, 1984.
- 7) Helmerhorst, F.M., van Leeuwen, E.F., Pegels, J.G. et al.: Primary and secondary autoimmune thrombocytopenia. A serological and clinical analysis. *Scand. J. Haematol.*, 28 : 319~328, 1982.
- 8) Luiken, G.A., McMillan, R., Lightsey, A.L. et al.: Platelet associated IgG in immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 50 : 317~325, 1987.
- 9) Kelton, J.G., Giles, A.R., Neame, P.B. et al.: Comparison of two direct assays for Platelet-Associated IgG (PAIgG) in assessment of immune and nonimmune thrombocytopenia. *Blood*, 55 : 424~429, 1980.
- 10) McMillan, R.: Medical progress. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, 304 : 1135~1149, 1981.
- 11) Thorne, C., Urowitz, M.: Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 41 : 486~489, 1982.
- 12) Wiik, A., Munthe, E.: Complement-fixing

- granulocyte-specific antinuclear factors in neutropenic cases of rheumatoid arthritis. *Immunology*, 26 : 1127~1134, 1974.
- 13) Burmester, G.R., Yu, D.T.T. et al. : Ia^+ T cells in synovial fluid and tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 24 : 1370~1376, 1981.
- 14) Forre, O., Thoen, J., Dobloug, J.H. : Detection of T-lymphocyte subpopulations in the peripheral blood and the synovium of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. *Scand. J. Immunol.*, 15 : 221~226, 1982.
- 15) Bach, M.A., Bach, J.F. : Imbalance in T cell subsets in human diseases. *Int. J. Immunopharmac.*, 3 : 269~273, 1981.
- 16) Bakke, A.C., Kirkland, P.A. : T lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 26 : 745, 1983.
- 17) Dross, P.E., Wilchusky, B.L. : Hypogammaglobulinemia arthritis-case report. *Pa. Med.*, 88 : 63~64, 1985.
- 18) Walker, W.C., Wright, V. : Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine*, 47 : 501~518, 1986.
- 19) Christie, G.S. : Pulmonary lesions in rheumatoid arthritis. *Aust. Ann. Med.*, 3 : 49~58, 1954.
-