

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (1998.12) 8巻2号:135～138.

免疫グロブリン大量投与中に無菌性髄膜炎を起こした特発性血小板減少性紫斑病の女児例

長屋建, 岡本年男, 中村英記, 小久保雅代, 梶野真弓, 白井勝, 坂田宏, 丸山静男

免疫グロブリン大量投与中に無菌性髄膜炎を起こした 特発性血小板減少性紫斑病の女児例

長屋 建 岡本年男 中村英記
小久保雅代 梶野真弓 白井 勝
坂田 宏 丸山 静男

要 旨

特発性血小板減少性紫斑病の4歳女児にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの大量静注療法を施行した。400mg/kg/日の投与開始3日目から頭痛が出現し、4日目の髄液検査で髄液細胞数2590/3個（多核球2028個，リンパ球562個）と細胞数増多を認め、髄液培養が陰性であったため無菌性髄膜炎と診断した。投与中止することで症状は速やかに改善した。その後pH4処理人免疫グロブリンに製剤を変えて投与したところ髄膜炎の発症は認めなかった。免疫グロブリン大量静注療法時の無菌性髄膜炎の合併症例の報告は増加しており、本治療中には無菌性髄膜炎の発症に注意すべきであると思われた。

Key Wordn：神経鞘腫，骨盤内腫瘍

はじめに

免疫グロブリン大量静注療法は特発性血小板減少性紫斑病（Idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下ITP）や川崎病をはじめ様々な疾患において有効性が示されている治療法である。一方、副作用に無菌性髄膜炎があることが知られているがその報告例は多くない。今回我々はITPの治療の為ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの大量静注療法中に無菌性髄膜炎を起こした4歳女児例を経験したので報告する。

症 例

症例：4歳女児

主訴：紫斑

既往歴：7カ月時に熱性痙攣。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成9年11月頃から歯肉出血を繰り返していたが放置していた。平成10年1月27日微熱のため近医を受診し、クラリスロマイシンとアスピリンの処方

を受けた。2月はじめから両下腿，側腹部，顔面に紫斑が目立つようになり2月17日近医を受診しITPの疑いのため当科紹介入院となった。

入院時現症：両下腿，右腰部，左頬部に紫斑を認めた。リンパ節腫脹なし。心肺異常なし。腹部は軟，肝脾腫は認めなかった。

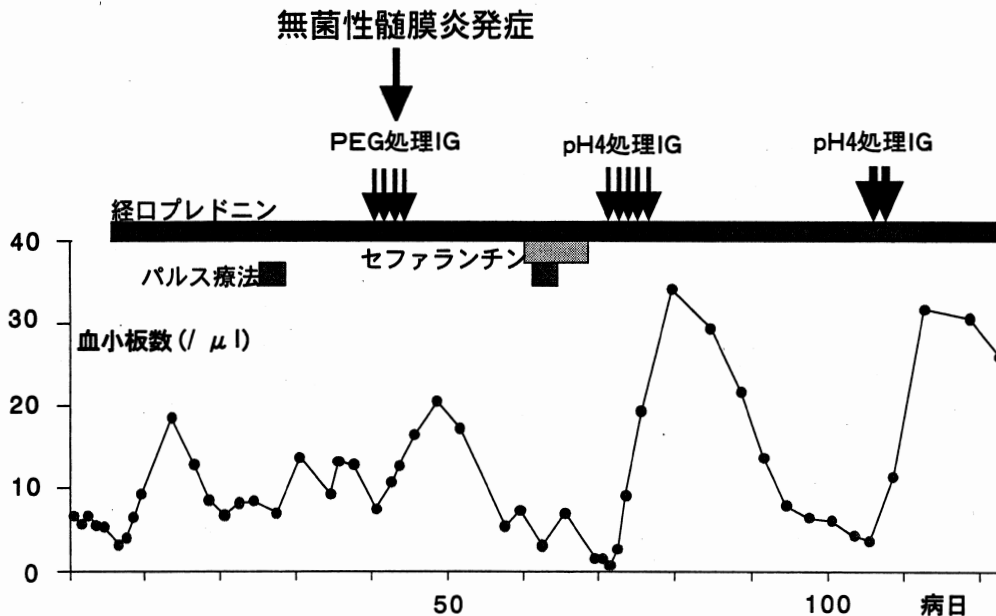
入院時検査結果（表）：血小板は $6.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と低値，PAIgGは $71.1 \text{ ng} / 10^7 \text{ Cell}$ と軽度高値であった。凝固系は異常なく，骨髓所見は有核細胞数は 24.8×10^4 ，巨核球は $125 / \mu\text{l}$ と上昇していた為ITPと診断した。

入院後経過（図）：小児期発症のITPであり自然寛解を期待して入院7日目まで安静のみで様子をみた。しかし血小板は $3.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ まで低下したためプレドニゾン $1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の内服投与を開始したが，効果は一時的であった。そこで入院28日目からメチルプレドニゾンパルス療法（ $30 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dose}$ 3日間）を施行したが，効果は一時的で入院41日目にポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン $400 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 5日間の治療を開始した。しかし開始後3日目から頭痛を訴え，4日目には発熱，嘔吐，活気低下をともなった。項部硬直や髄膜刺激症状は認めなかったが髄膜炎を疑って髄液検

旭川厚生病院 小児科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目

表：入院時検査結果

末梢血		生化学			凝固系	
WBC	10100 / μ l	TP	7.3	g/dl	PT	11.4 秒
band	0 %	Alb	4.5	g/dl	PT%	129 %
seg	39 %	GOT	36	IU/l	APTT	23.6 秒
lym	58 %	GPT	18	IU/l	Fibrinogen	235 mg/dl
mono	2 %	LDH	708	IU/l	AT-III	132 %
eos	1 %	CRP	0	mg/dl	HPT	120 %
RBC	506 $\times 10^4$ / μ l	PaIgG	71.1	ng/ 10^7 Cell	FDP	4 μ g/ml
Hb	13.5 g/dl	抗核抗体	陰性		XIII因子	90 %
Ht	40 %	IgG	1080	mg/dl		
Plt	6.6 $\times 10^4$ / μ l	IgA	115	mg/dl	骨髓	
		IgM	215	mg/dl	細胞数	248000 / μ l
					巨核球	125 / μ l



図：入院経過

PEG処理IG；ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
 pH4処理IG；pH4処理人免疫グロブリン

査を施行し、髄液細胞数2590/3個（多核球2028個，リンパ球562個）と細胞数増多を認めた。髄液糖正常，髄液培養は陰性であったため無菌性髄膜炎と診断した。ウイルス分離も施行したが陰性であった。免疫グロブリン投与は4日で中止した。中止後1日で発熱，頭痛，嘔吐は消失し，5日目の髄液検査では細胞数25/3個（リンパ球25個）と改善していた。その後の血小板低下に対しては経口プレドニゾロン，メチルプレドニゾロンパルス療法，セファランチンで治療したが効果は充分でなかった。そこで両親に説明の上，入院72日に製剤をpH4処理酸性人免疫グロブリンに変えて400mg/kg/日5日間の治療を開始した。投与後3時間で頭痛を

訴えたが数時間で消失し，以後症状なく5日間投与できた。その後4回同製剤でガンマグロブリン大量静注療法を施行したが副作用なく投与できている。

考 案

免疫グロブリン大量静注療法は1981年の Imbach¹⁾の報告以来 ITP において確立した治療法である。特に小児においては成人よりその適応範囲は広い。その理由に，小児 ITP は殆どが急性型で成人に多い慢性型と異なり 1 回の免疫グロブリン大量静注療法で治癒することも多く，また重症例に対しても小児では経口プレドニゾロン療法やメチルプレドニゾロンパルス療法より

有効率は優れている²⁾とされている。また成長発達過程にある小児にはステロイド剤の投与は好ましくないことも揚げられる。一方副作用は一般的に少ないが、なかにはショックや急性腎不全、無菌性髄膜炎など重篤なものもある。

今回我々が経験した女児は免疫グロブリン大量静注療法中に発症し、多核白血球優位の髄液細胞数増多、髄液糖正常、髄液培養が陰性であったことから免疫グロブリンによる無菌性髄膜炎であると診断した。ウイルス分離も施行したが陰性であった。村尾ら³⁾によると免疫グロブリン療法中に生じる無菌性髄膜炎は、①ステロイド療法が無効な ITP の女児に多く、②髄液中の多核白血球が増加し、③投与数日後に発症し、症状は急速に自然軽快する特徴が認められ、今回我々が経験した例も同様な特徴を有していた。

その発症機序は未だ解明されていないが、基礎疾患に ITP をはじめとする自己免疫疾患が多いことや、発症時の末梢血や髄液好酸球の増多を認める例⁴⁾⁵⁾や投与した免疫グロブリン製剤に対するリンパ球刺激試験で陽性となる例⁶⁾もあることから免疫学的機序が考えられている。今回の症例では発症時の末梢血好酸球の増多は認めなかった。またポリエチレングリコール処理免疫グロブリンに対するリンパ球刺激試験は施行していない。Sekul ら⁵⁾は、静注された修飾 IgG が脳脊髄関門を通過し髄膜微小血管内皮細胞の抗原決定基に作用してサイトカインを放出し無菌性髄膜炎を発症すると推測している。一方、本副作用はあらゆる免疫グロブリン製剤で発症するといわれているが⁹⁾、今回の症例では製剤を変えることで発症を防ぐことができた。また同じ製剤でもロットを変えることで発症しなかった報告⁸⁾もみられ、製剤の製造過程で生じる IgG 重合体や不純物が発症に関係している可能性が指摘されている。

Kato らの報告⁴⁾以来本副作用の報告は増加している。Sekul らの報告⁵⁾でも免疫グロブリン大量静注療法を施行した神経筋疾患患者54例のうち6例(11%)に無菌性髄膜炎を認めており、従来の報告より高頻度である。従って、免疫グロブリン大量静注療法中に経験する頭

痛や嘔吐症例の中に、無菌性髄膜炎を合併している症例が隠れている可能性があると思われた。

本副作用は自然軽快することもあるが、免疫グロブリン投与を中止することで速やかに改善することから、頭痛、嘔吐症状が強い場合は髄液検査を施行し投与を中止することが望ましいと考える。しかし免疫グロブリンに頼らざるを得ない症例の場合は、今回の症例の様に製剤やロットを変えることで発症しない例もあるため試みてもよい方法であると考えられる。

結 語

1. 免疫グロブリン大量静注療法中に無菌性髄膜炎を発症した特発性血小板減少性紫斑病の4歳女児を経験した。
2. 免疫グロブリン大量静注療法中には常に無菌性髄膜炎の合併に注意すべきである。
3. 免疫グロブリン大量静注療法中に無菌性髄膜炎を合併した場合、製剤の種類やロットの変更は試してもよい方法と考えられた。

文 献

- 1) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* I: 1228-1230, 1981.
- 2) 新規診断 ITP に対する多施設共同治療研究最終報告. 第5回小児 ITP 治療研究会, 東京, 1997.
- 3) 村尾正治, 谷本清隆, 越智敏博, ほか: 免疫グロブリン投与により3回の無菌性髄膜炎を反復した特発性血小板減少性紫斑病の1例. *日児誌* 97: 787-791, 1993.
- 4) Kato E, Shindo S, Eto Y, et al: Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 259: 3269-3271, 1988.
- 5) Sekul E A, Cupler E J, Dalakas MC, et al: Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121: 259-262, 1994.
- 6) 溝口信行, 野村真二, 平本啓, ほか: 免疫グロブリン大量静注療法後に無菌性髄膜炎を併発した慢性特発性血小板減少性紫斑病の2例. *小児科臨床* 46: 2563-2567, 1993.

A Pediatric Case of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Occurring Aseptic Meningitis During Treatment of High Dose Intravenous Gammaglobulin.

Ken NAGAYA, Toshio OKAMOTO, Eiki NAKAMURA,
Masayo KOKUBO, Mayumi KAJINO, Masaru SHIRAI,
Hiroshi SAKATA, Shizuo MARUYAMA

Key Words : Aseptic meningitis, High dose gammaglobulin therapy, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Child.

Dept. of Pediatrics, Asahikawa Kosei General Hospital, 1-24, Asahikawa 087-8211, Japan