

急性間質性肺炎に続発した偽性血小板減少症の1例

医仁会平井病院内科

藤田 泰三, 布谷 隆治, 野村 久美子, 平井 純

奈良県立医科大学第1内科学教室

橋本 俊雄, 土肥 和紘

A CASE OF PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA ACCOMPANIED WITH INTERSTITIAL PNEUMONIA

TAIZO FUJITA, RYUJI NUNOTANI, KUMIKO NOMURA and ATSUSHI HIRAI

Department of Internal Medicine, Ijinkai Hirai Hospital

TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 16, 2000

Abstract: A 53-year-old man was admitted to our hospital because of a high grade fever and dry cough. A chest X-ray examination and chest computed tomography showed interstitial shadows in the bilateral lung fields. His blood IgE level was 554.2 IU/ml. He was diagnosed as having acute interstitial pneumonia. Interstitial shadows were not improved in spite of antibiotics administered. His blood platelet level decreased to $1.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ with the bilateral interstitial shadows worsening. Thrombocytopenia was found to be pseudothrombocytopenia by various laboratory data. Administration of prednisolone was started for acute interstitial pneumonia. After administration of prednisolone, acute interstitial pneumonia improved and his blood platelet level was normalized. This is a rare case of pseudothrombocytopenia accompanied with acute interstitial pneumonia.

(*奈医誌. J. Nara Med. Ass.* 51, 227~232, 2000)

Key words: pseudothrombocytopenia, interstitial pneumonia

緒 言

偽性血小板減少症は、血小板数が正常であるにもかかわらず自動血球計数器では実数よりも減少して算定される現象である。In vitroでの偽性血小板減少症の発症には、血球算定時に試験管内抗凝固薬として用いられるエチレンジアミン4酢酸(EDTA)の存在が深く関わっている。EDTAは、他の凝固阻止薬に比して脱Ca²⁺作用が強く、試験管内でのトロンビン産生を抑制して血小板凝集を完全に阻止するもので、血球算定用試験管内の抗凝固薬として用いられてきた。一方、EDTAの存在下でも

血小板が凝集する症例が報告されており^{1,2)}, Shreiner, et al.³⁾はこのような症例を偽性血小板減少症と命名した。

今回著者らは、急性間質性肺炎に随伴して偽性血小板減少症を発症したが、急性間質性肺炎の改善に一致して偽性血小板減少症も改善した症例を経験した。偽性血小板減少症以外の原因で発症した血小板減少症と急性または慢性間質性肺炎との合併の報告例は散見されるが⁴⁻⁶⁾、偽性血小板減少症と急性または慢性間質性肺炎との合併例の報告はない。著者らが経験した症例は、偽性血小板減少症が急性間質性肺炎の増悪とともに出現したが、急性間質性肺炎に対する副腎皮質ステロイドの治療で偽性

血小板減少症も改善しており、しかも血清 IgE 値が経過に一致して変動していたことから、偽性血小板減少の発症にアレルギーの関与が示唆される興味ある症例と考えられたので報告する。

症 例

患 者：53 歳，男性，会社員。

主 訴：発熱および咳嗽。

既往歴：23 歳，虫垂切除。

家族歴：特記事項はない。

嗜好歴：喫煙歴 60～70 本/日×30 年，

飲酒歴 3～4 合/日×30 年。

現病歴：平成 3 年 9 月初旬から 38.5℃ の発熱と乾性咳嗽が出現したので、平成 3 年 9 月 11 日に当科を受診した。胸部レントゲンで全肺野の間質性陰影を指摘され、細菌性肺炎の合併が否定されなかったので抗生物質の投与が開始された。しかし、発熱と乾性咳嗽が持続し、胸部レントゲン像で間質性陰影も改善しないため、平成 3 年 9 月 21 日に当科に入院した。

入院時身体所見：身長 170 cm。体重 52 kg。脈拍 80/分，整。血圧 110/66 mmHg。呼吸 20 回/分。体温 37.2℃。意識は清明。表在リンパ節を触知しない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は両側肺底部で吸気終末時に捻髪音を聴取する。腹部は、平坦，軟で、肝・脾・腎を触知しない。神経学的所見に異常を認めない。

入院時検査所見：検尿・血液学検査には異常がなかった。血液生化学所見では、LDH が上昇していた。動脈血ガス分析では、室内気下で PaO₂ が 53.1 torr であり、中等度の低酸素血症を示した (Table 1)。血清免疫検査では、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗血小板抗体、免疫複合体、血清補体価、IgA、IgM、IgG、および IgD は、正常

範囲内であった。一方、IgE は、554.2 IU/mL であり、中等度上昇していた。腫瘍マーカーでは、CEA が 7.9 ng/mL、NSE が 12.3 ng/mL であり、いずれも軽度上昇していた (Table 2)。また、アレルギーテストは、ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、ハウスダスト、ブタクサ、ハルガヤ、アルテルナリア、ネコ上皮、イヌ上皮、スギ、ラット上皮、アスペルギルス、ムコール、およびカンジダで陰性であった。

胸部レントゲン所見：心胸郭比は 42% であり、全肺野に微細顆粒状陰影が認められた (Fig. 1)。

胸部単純 CT 所見：全肺野に間質性陰影が認められた (Fig. 2)。

呼吸機能検査：%VC が 70.3%，FEV 1.0% が 61.0% であり、混合性換気障害が認められた。

肺胞気管支洗浄液検査：CD4/CD8 比は 1.75 であり、CD4 が優位であった。

入院後経過：本例は、胸部レントゲン像に間質性陰影が認められたこと、IgE が上昇したこと、および胸部陰影が抗生物質に反応しなかったことから、アレルギー性間質性肺炎が疑われた。第 1 病日には血小板が 40.7 万であったが、第 8 病日から血小板が 1.8 万に減少した。本例

Table 2. Laboratory data on admission (2)

CRP	(2+)	IgA	268 mg/dL
RAHA	×160	IgM	157 mg/dL
antinuclear antibody	(-)	IgG	1,510 mg/dL
anti-DNA antibody	(-)	IgD	3.0 IU/mL
antithrombocyte antibody	(-)	IgE	554.2 IU/mL
immunocomplex	<1.0	CEA	7.9 ng/mL
CH50	37.9 U/mL	SCC	1.2 ng/mL
C 3	102 mg/dL	NSE	12.3 ng/mL
C 4	40 mg/dL		

Table 1. Laboratory date on admission (1)

Urinalysis		Blood biochemistry		Arterial blood gas analysis	
protein	(-)	GOT	39 IU/L	Na	136.7 mEq/L
Glucose	(-)	GPT	10 IU/L	K	4.4 mEq/L
Occult blood	(-)	LDH	970 IU/L	Cl	101.5 mEq/L
		CK	54 IU/L	Ca	8.5 mg/dL
Hematology		ALP	238 IU/L	(room air)	
RBC	448×10 ⁴ /μL	TP	6.8 g/dL	pH	7.447
Hb	15.1 g/dL	Alb	3.4 g/dL	pO ₂	53.1 torr
Ht	43.0 %	TC	152 mg/dL	pCO ₂	39.9 torr
WBC	7,200 /μL	TG	79 mg/dL	HCO ₃	27.5 mEq/L
Plt	54.0×10 ⁴ /μL	BUN	9.6 mg/dL	BE	4.0 mEq/L
ESR	20 mm/1hr	Scr	0.8 mg/dL	SO ₂	90.5 %
		UA	3.5 mg/dL		

は、耳朶血の検鏡で、血小板減少が認められず、かつ血小板凝集も軽度ではあるが確認されたので、偽性血小板減少症と診断された。通常、血液学検査に使用する抗凝固薬はEDTA-2Kであるが、本例では抗凝固薬としてEDTA-2K、ヘパリンNa、EDTA-2Na、ヘパリンU、およびクエンNaを使用して血小板数の変動を確認した。

本例の血小板数は、抗凝固薬としてEDTA-2Kを用いたときに最も減少していた(Table 3)。急性間質性肺炎の治療のために第10病日からプレドニゾン30mg/日を開始し、自覚症状はすみやかに改善した。また、第24病日の胸部レントゲン像では急性間質性陰影も消失していた(Fig. 2)。自動血球計数計で算定した血小板数は、プレ

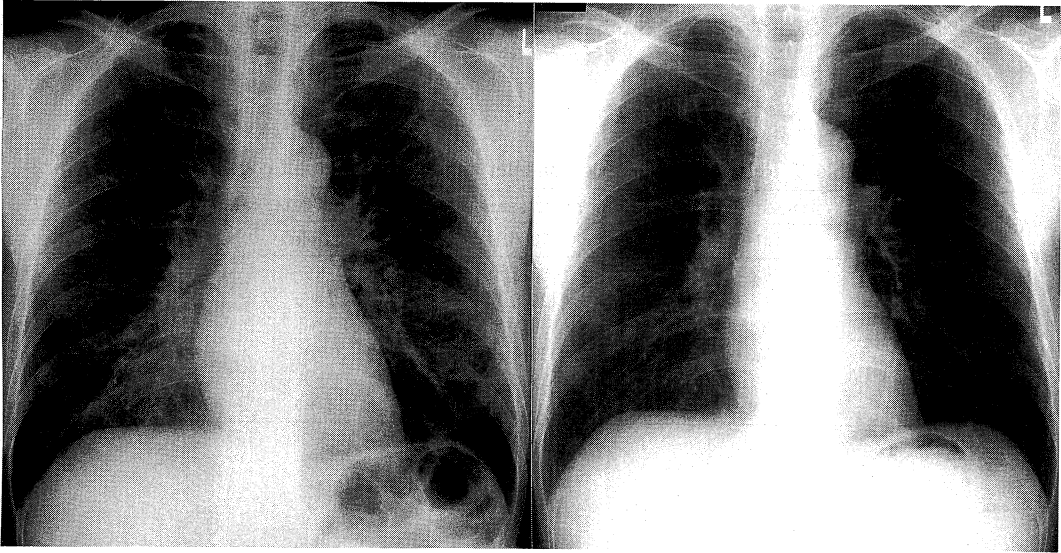


Fig. 1. Chest X-ray.

Left pannels; Before treatment with oral prednisolone (1991. 9 .11).

Right pannels; After treatment with oral prednisolone (1991.11.11).

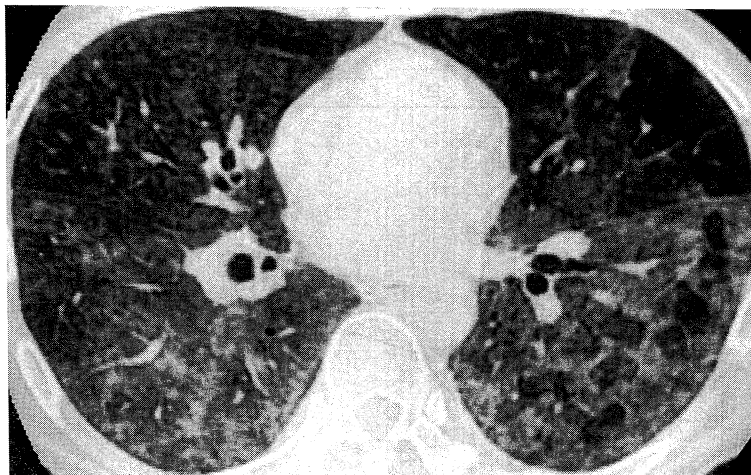


Fig. 2. Chest-computed tomogram (CT).

Chest-CT (1991. 9 .14) showed the bilateral interstitial shadows.

ドニゾロン開始後から次第に増加し、第56病日に正常化した(Fig. 3)。プレドニゾロンを20 mg/日に減量後も、肺病変は悪化せず、血小板数も減少しなかったため第57病日に退院した。

年, Field, et al.¹⁾ は, EDTA 加血の血液像で多核白血球の周囲に血小板が取り囲む衛星現象を発見し, EDTA が関与する試験管内現象であると最初に報告した。その後, Shreiner, et al.³⁾ が, この現象を示すものを偽性血小板減少症と名付けた。本邦では, 1974年に広津ら⁷⁾ が第1例を報告している。偽性血小板減少症の頻度については, 欧米では Suarez, et al.⁸⁾ が外来患者の0.11%, Payne, et al.⁹⁾ が外来・入院患者全体の0.09%, 本邦では山中¹⁰⁾ が外来・入院患者全体の0.77%と報告している。

考 察

1. 偽性血小板減少症の頻度

偽性血小板減少症は, 抗凝固薬として EDTA を使用した場合に抗原抗体反応によって in vitro で血小板が凝集し, 血小板数が見かけ上減少する現象である。1963

2. 急性間質性肺炎と偽性血小板減少症の関連

Table 3. Relationship between platelet aggregation and anticoagulant

Anticoagulant	Immediately after taking blood samples		1 hour later taking blood samples	
	(/1 field)	($\times 10^4/\mu\text{l}$)	(/1 field)	($\times 10^4/\mu\text{l}$)
Heparin sodium	(+)	30.2	(+)	26.0
EDTA-2Na	(+)	25.6	(2+)	19.1
EDTA-2K	(2+)	9.1	(3+)	4.1
Heparin U	(+)	36.6	(+)	34.3
Sodium citrate	(±)	29.2	(+)	19.7
No anticoagulant	(2+)		(4+)	

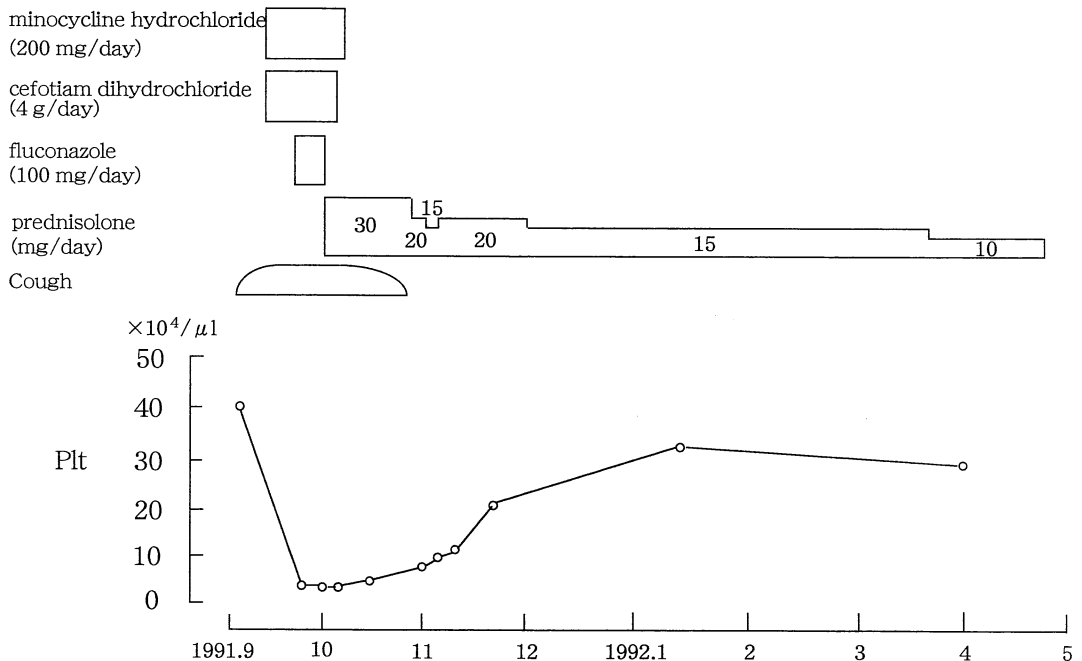


Fig. 3. Clinical course.

本例は、急性間質性肺炎の増悪に伴って偽性血小板減少症が発症した症例である。急性間質性肺炎に偽性血小板減少症を合併した報告例は、著者らが検索し得た範囲では、見当たらなかった。急性間質性肺炎の原因は明らかではなかったが、抗生物質に効果がなかったこと、IgEの上昇を認めたこと、および副腎皮質ステロイドに効果があったことからアレルギーが関与すると考えられた。また、当科受診前に抗生物質などの内服をしておらず、微塵を吸引する職業歴もないので、薬剤性肺炎や塵肺も否定的である。また、各種アレルギーテストも陰性であり、アレルギーの原因は明らかではなかった。

本例は、急性間質性肺炎の治療のために副腎皮質ステロイドを開始し、急性間質性肺炎の改善とともに偽性血小板減少症も改善した。このことは、偽性血小板減少症の発現機序を考えるのに興味深いと思われる。つまり、EDTA依存性血小板減少症は、血小板膜がEDTAによって変性されて血小板膜蛋白が抗原性を獲得し、抗血小板抗体と反応して出現すると推測されている¹¹⁾。このような抗血小板自己抗体は、IgG, IgM, およびIgAであるといわれている。また、IgGタイプの抗血小板抗体を含む血清は血小板膜蛋白GpIIb/IIIaを抗原として認識する抗体を有しており、さらに一部の症例はGpIbを抗原として認識する抗体を有すると考えられている^{12,13)}。また、IgMタイプの免疫グロブリンを含む血清は、GpIIb/IIIaやGIIb以外の血小板抗原を認識している可能性があると考えられている¹²⁾。本例は、急性間質性肺炎の治療に使用したプレドニゾロンが血小板凝集の原因となる抗原抗体反応を抑制したため、自動血球計数器による血小板数が正常化したものと考えられる。

3. 偽性血小板減少症への対応

In vivoでの偽性血小板減少症は、巨大血小板の出現時や寒冷凝集素による血小板凝集時などに発症する。本例は、EDTA-2K, ヘパリンNa, EDTA-2Na, ヘパリンU, およびクエンNaの抗凝固薬を使用し、採血1時間後の検鏡では血小板が凝集していたが、採血直後の検鏡で血小板数が減少していないことを確認できたので、偽性血小板減少症と診断された。偽性血小板減少症への対応として、自動血球計数器による血小板算定で血小板減少を認めた場合は血球の塗抹染色標本で血小板凝集塊や巨大血小板などの有無を検討すべきである。

結 語

急性間質性肺炎に続発した偽性血小板減少症の1例を経験した。

本論文の要旨は、第137回日本内科学会近畿地方会(1993年7月4日、大阪)で発表した。

文 献

- 1) **Field, E. J. and MacLeod, I.** : Platelet adherence to polymorphs. *Brit. Med. J.* 2 : 388-389, 1963.
- 2) **Gowland, E., Kay, H. E. M., Spillman, J. C. and Williamson, J. R.** : Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J. Clin. Path.* 22 : 460-464, 1969.
- 3) **Shreiner, D. P. and Bel, W. R.** : Pseudothrombocytopenia : Manifestation of a new type of platelet agglutinin. *Blood* 42 : 541-549, 1973.
- 4) 詫間隆博, 道免和文, 松石英城, 小柳孝太郎, 白浜正文, 小野原信吾, 宮本祐一, 入江康司, 石橋大海 : 特発性血小板減少性紫斑病, 急性間質性肺炎に併発した胆管炎の1例. *日本消化器病学会雑誌* 95 : 1382-1386, 1998.
- 5) 和田敏裕, 井端英憲, 吉峰順子, 住田安弘, 柴田美雄, 鈴木司郎, 金子幸夫, 村田哲也, 和田英夫 : 間質性肺炎合併エバンス症候群の1例. *総合臨床* 38 : 2720, 1989.
- 6) 水島 豊, 村嶋 誠, 小林 正 : 特発性血小板減少性紫斑病に合併し, 慢性に経過した間質性肺炎の1例. *日本胸部疾患学会雑誌* 33 : 750-753, 1995.
- 7) 広津伸夫, 宇都宮光明, 野田 豊, 内浦正堂, 小林正之, 上田 泰 : EDTAによる血小板凝集異常. *臨床血液* 16 : 248, 1975.
- 8) **Suarez, J. G. Calero, M. A., Ricard, M. P., Krsnlk, I., Rus, G. P., Perera, F. and Merino, J. L.** : Letter to the Editor. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients. Clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. *Am. J. Hematol.* 39 : 146-147, 1992.
- 9) **Payne, B. A. and Pierre, R. V.** : Pseudothrombocytopenia. A laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clinic Proc.* 59 : 123-125, 1984.
- 10) 山中 學 : 止血検査の自動化. *臨床病理* 35 : 39-44, 1987.
- 11) **Onder, O., Weinstein, A. and Hoyer, L. W.** : Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulant with chelating agents. *Blood* 65 : 177-182,

1980.

- 12) 西郷勝康, 寮 隆吉, 橋本 誠, 上田耕蔵, 中谷洋子, 平居啓治, 山口延男: EDTA 依存性偽性血小板減少症の血小板抗体の認識する抗原について. 臨床血液 27:1305-1309, 1986.
- 13) **Isobe, T., Fujita, T., Kinoshita, S., Terao, C. and Yamaguchi, N.**: Pseudothrombocytopenia with cold-type platelet agglutinins. Jap. J. Med. 22: 9-13, 1983.