

妊娠初期に認められた血小板減少症の精査中に選択的IgA欠損症と診断された1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-09-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 飯田, 瀬里香, 矢田, 大輔, 幸村, 友季子, 井上, 結貴, 松本, 智恵子, 福地, 千恵, 磯村, 直美, 内田, 季之, 鈴木, 一有, 伊東, 宏晃, 金山, 尚裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003654

妊娠初期に認められた血小板減少症の精査中に
選択的 IgA 欠損症と診断された 1 例

A case of selective IgA deficiency which was diagnosed with
thrombocytopenia during the first trimester of pregnancy

浜松医科大学産婦人科¹、富士市立中央病院産婦人科²

飯田瀬里香^{1,2}、矢田大輔²、幸村友季子¹、井上結貴¹、松本智恵子¹、福地千恵¹、
磯村直美¹、内田季之¹、鈴木一有¹、伊東宏晃¹、金山尚裕¹

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine¹

Department of Obstetrics and Gynecology, Fuji City General central Hospital²

Serika IIDA^{1,2}, Daisuke YATA², Yukiko KOHMURA-KOBAYASHI¹, Yuki INOUE¹,
Chieko MATSUMOTO¹, Chie FUKUCHI¹, Naomi ISOMURA-FURUTA¹, Toshiyuki UCHIDA¹,
Kazunao SUZUKI¹, Hiroaki ITOH¹, Naohiro KANAYAMA¹

キーワード : selective IgA deficiency, thrombocytopenia, autoantibodies, blood product

〈概要〉

選択的 IgA 欠損症は、IgA のみが欠損した、免疫不全症の一種である。約 30% が SLE、ITP などの自己免疫疾患を罹患し、自己免疫疾患の精査中に診断されることもある。本疾患の約 40% が抗 IgA 抗体を保有しているため、血液製剤の投与により、アナフィラキシー反応が惹起される可能性があり、注意が必要である。今回我々は、妊娠初期に認められた血小板減少症の精査中に選択的 IgA 欠損症と診断された 1 例を経験したので報告する。症例は、35 歳、2 妊 0 産、IVF-ET で妊娠成立後、初期検査にて血小板数が $7.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ であったため、精査目的に当科を紹介受診した。抗核抗体や PAIgG などの自己抗体を認めたが、明らかな自己免疫疾患の診断には至らなかった。精査の過程で選択的 IgA 欠損症と診断された。抗 IgA 抗体は陽性であった。妊娠 41 週 0 日に胎児機能不全の診断で緊急帝王切開となった。術中、自己血新鮮凍結血漿と洗浄置換血小板を輸血した。自

己抗体を検索する必要がある妊婦に対しては、IgA 欠損症の有無に注意する必要があると考えられた。

<Abstract>

Selective IgA deficiency (SIgAD) is an immunodeficiency disorder defined as an undetectable level of serum IgA level in the serum immunoglobulin isotypes. Autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and idiopathic thrombocytopenic purpura are associated with about 30% of all SIgAD cases, which makes incidental detection of SIgAD possible during scrutiny for autoimmune diseases. Approximately 40% of SIgAD patients carry anti-IgA antibodies, and this creates a risk of anaphylaxis by administration of blood products, therefore caution is needed for transfusion procedures. We herein report a case of SIgAD which was diagnosed with

thrombocytopenia during the first trimester of pregnancy. A 35-year-old gravid 2 para 0 female got pregnant by in vitro fertilization-embryo transfer. Since the number of platelets were $5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ during blood screening, she was referred to our department for examination of thrombocytopenia. Serum anti-nuclear antibody and some autoantibodies such as PAIgG were positive, but it did not lead to the diagnosis of an autoimmune disease. During the course of examinations, she was diagnosed with SIgAD. Serum anti-IgA antibody was positive, and an emergency caesarean section was performed for non-reassuring fetal status at 41 weeks and 0 day of gestation. During the operation, fresh frozen plasma derived from autologous blood and washed/replaced platelet concentrate were transfused. For pregnant women who need to search for autoantibodies, it was considered necessary to pay attention to the presence of SIgAD.

〈緒言〉

IgA は免疫グロブリンの一種であり、気道や腸管などの粘膜免疫に関与している¹⁾。IgA のみが欠損した選択的 IgA 欠損症は、多くは無症状であるが、反復性の上気道感染症や下痢の精査過程で診断されることがある²⁾。約 30% が自己免疫疾患に罹患しているとされるが³⁾、自己免疫疾患の症状がなくとも抗体のみ検出される例もある⁴⁾。選択的 IgA 欠損症では、20-40%の患者で抗 IgA 抗体が検出されると報告されており⁵⁾、IgA を含有する血液製剤を投与

した際にアナフィラキシー反応を引き起こす⁶⁾。妊婦においては、分娩時の多量出血で輸血を要する可能性があり、注意が必要である。今回我々は、妊娠初期の血小板減少症の精査中に選択的 IgA 欠損症と診断された 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉

35 歳、2 妊 0 産

【既往歴】 24 歳 ジベルばら色糝糠疹、34 歳 肝血管腫

【輸血歴】 なし

【家族歴】 特記事項なし

【アレルギー歴】 特記事項なし

【現病歴】 当院を受診する 24 ヶ月前から不妊治療を開始し、血小板数は $21.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。不妊治療開始から 18 ヶ月後、不妊治療専門病院に転院した。血小板数は $11.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であったが (図 1)、未精査であった。その後ホルモン補充周期による IVF-ET にて妊娠が成立した。妊娠初期検査で血小板数が $7.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と低値であり、血小板減少症の精査目的にて妊娠 11 週に当科を紹介受診した。当科初診時の血小板数は $5.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ とさらに減少しており、当院血液内科を受診した。当科初診時および血液内科受診時の血液検査を表 1 に示す。

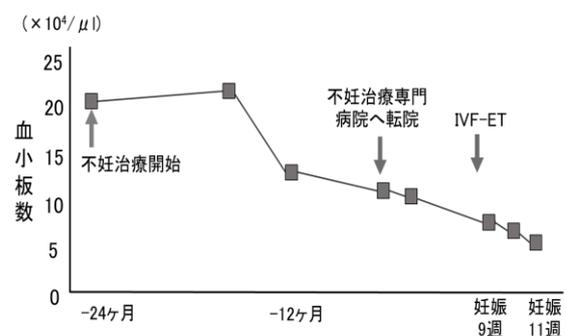


図1: 不妊治療開始から当科紹介(妊娠11週)までの血小板数の推移

WBC	4420 / μ l	TP	6.7 g/dl	抗核抗体	320 倍
Neut	68.0 %	Alb	3.2 g/dl	抗dsDNA抗体	7.5 IU/ml
Lym	29.0 %	T-Bil	0.6 mg/dl	抗ssDNAIgG抗体	89 IU/ml
Mon	3.0 %	AST	17 IU/l	抗dsDNAIgG抗体	26 IU/ml
Eos	0.0 %	ALT	20 IU/l	抗Sm抗体	陰性
Bas	0.0 %	LDH	129 IU/l	抗SCL70抗体	陰性
RBC	404 $\times 10^4$ / μ l	CK	15 IU/l	抗Jo-1抗体	陰性
Hb	12.0 g/dl	BUN	5.6 mg/dl	抗SS-A抗体	陰性
Ht	36.5 %	Cr	0.4 mg/dl	抗SS-B抗体	陰性
Plt	5.1×10^4 / μ l	UA	3.5 mg	リウマチ因子IgG	陰性
異形リンパ球	0.0 %	Na	138 mEq/l	抗セントロメア抗体	1.23 U/ml
芽球	0.0 %	K	3.7 mEq/l	抗カルジオリピン抗体	陰性
網状赤血球	0.0 %	Cl	104 mEq/l	ループスアンチコアグラント	陰性
PT	11.5 秒	CRP	0.09 mg/dl	PA-IgG	130 ng/ 10^7 cells
APTT	29.0 秒	CH50	53 U/dl	IgG	2221 mg/dl
Fibrinogen	403 mg/dl	C3	81 mg/dl	IgA	<7 mg/dl
D-dimer	<0.1 μ g/dl	C4	8 mg/dl	IgM	67 mg/dl
血液型	O型 Rh(+)				

※自己抗体のうち、下線の項目は陽性

表1 当科および血液内科初診時の血液検査所見

抗核抗体や抗 dsDNA 抗体は陽性であったが、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus,以下 SLE)や抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome,以下 APS)の診断基準には合致しなかった。PAIgG は 130 ng/ 10^7 cells で陽性であり、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP)の可能性は否定できなかった。精査の過程で、血清 IgA 値が 5mg/dl 未満で、血清 IgM および IgG 値は正常範囲であるため、選択的 IgA 欠損症と診断された。妊娠経過は、胎児発育および母体血圧は正常であり、血小板数は $7\sim 8 \times 10^4$ / μ l で推移したため、経過観察とした。抗 IgA 抗体は陽性であったため、分娩に備え自己血 400ml の貯血を行い、洗浄赤血球および洗浄置換血小板を使用できるように輸血部と連携を図った。妊娠 40 週 6 日に分娩予定日超過のため、分娩誘発目的にて当

科に入院した。

【現症】入院時、血圧 105/77mmHg、脈拍 76 回/分、尿蛋白定性は陰性であった。入院時の血液検査では、血小板数は 5.9×10^4 / μ l であった。胎児心拍モニタリングおよび超音波検査は異常を認めなかった。妊娠 41 週 0 日にジノプロストの静脈内投与により、分娩誘発を開始した。分娩誘発開始 5 時間後に変動一過性徐脈を頻回に認め、レベル 4 の胎児機能不全と判断し、腰椎麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。2806g の男児を分娩し、アプガースコア 1 分 8 点、5 分 9 点であった。臍帯動脈血 pH は 7.412 であった。臍帯血の血小板数は、 28.9×10^4 / μ l であった。術中出血量は 340ml で、術中に自己血新鮮凍結血漿 2 単位と洗浄置換血小板 10 単位を輸血した。術後経過は、特に問題なく、血小板数は 8.4×10^4 / μ l まで回復したため、術後 8 日目に母児ともに退院となった。

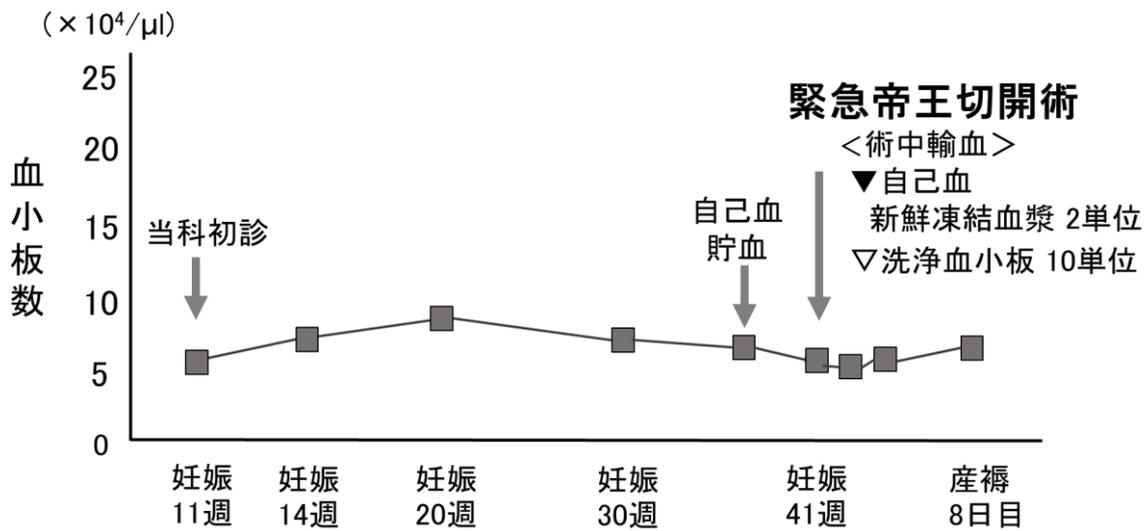


図2: 当科紹介(妊娠11週)から帝王切開後退院までの血小板数の推移

当科紹介初診時から退院までの血小板数の推移を(図2)に示す

(考察)

選択的 IgA 欠損症とは、免疫グロブリンのうち、IgA のみが欠損した免疫不全症の一種である⁶⁾。本疾患は、4 歳以上でかつ血清 IgA 値が 7mg/dl 以下で、IgG と IgM の異常を示さない場合に診断される⁶⁾。欧米では 700 人に 1 人⁷⁾の頻度であるが、本邦では約 18,500 人に 1 人³⁾と欧米に比較してその頻度は低い。病態として、IgA を産生する B 細胞の分化障害が考えられているが、未だ明らかになっていない⁸⁾⁹⁾。原発性と続発性があり、続発性の原因として、抗てんかん薬の服用、ウイルス感染症、自己免疫疾患などが考えられている³⁾¹⁰⁾。約 25% は家族性であると報告されている¹¹⁾。IgA は、気道や腸管粘膜の免疫に関与しており¹⁾、本疾患の多くは無症状であるが、反復する上気道炎^{1,2)}や下痢²⁾の精査過程で偶発的に診断されることがある。約 30% の患者が SLE、ITP、関節リウマチなどの自己免疫疾患に罹患するといわれており³⁾、自己免疫疾患の精査中に本疾

患と診断されることもある。自己免疫を制御する CD4⁺CD25⁺T 細胞が、本疾患では低下していることが報告されているが¹³⁾、共通するメカニズムは明らかになっていない。本症例では、家族歴は明らかではなく、反復する上気道炎や下痢の症状はなかった。いくつかの自己抗体が陽性であったが、臨床症状は示しておらず、自己免疫疾患の診断には至らなかった。選択的 IgA 欠損症に対する治療は、無症状の場合は治療の必要性はなく、局所症状に対する治療が基本である⁶⁾。約 40% に抗 IgA 抗体を有しているため⁵⁾¹⁴⁾、IgA を含む輸血や免疫グロブリンなどの血液製剤投与の際に、アナフィラキシーが惹起される可能性があり⁶⁾、注意が必要である。選択的 IgA 欠損症合併妊娠で特に問題となるのは、分娩時の出血の対応である。分娩に際しての指針はなく、過去の報告³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾においては、自己血貯血、IgA を含まない製剤(洗浄赤血球および洗浄置換血小板、選択的 IgA 欠損患者の同種血)の準備が推奨されている。特に新鮮凍結血漿の投与は注意が必要である。IgA 欠損の献血者から採血された新鮮凍結

血漿を使用するが¹⁸⁾、近隣にあるとは限らないので事前に問い合わせる必要があるのである。日本赤十字社は輸血で副作用が発生した患者を対象としたIgA欠損の検査を実施し、欠損献血者確保のための検査を施行している¹⁹⁾。洗浄赤血球は、白血球及び血漿の大部分を除去した後、生理食塩液で洗浄した赤血球層に生理食塩液を加え、作成する。洗浄置換血小板は、日本輸血細胞治療学会のガイドライン (version V)²⁰⁾に基づき、血小板製剤を遠心後、上清を除去し、洗浄置換液を添加し、再遊走させて調整する。本症例は、血小板減少症の精査過程で、抗IgA抗体を有する選択的IgA欠損症と診断されており、同種血輸血により、アナフィラキシーショックが引き起こされるリスクが高いため、まず自己血貯血を行った。産科出血で使用頻度が高い新鮮凍結血漿を優先的に、妊娠後期に自己血貯血(400ml)を行った。緊急時には洗浄赤血球および洗浄置換血小板を輸血できるよう、輸血部と連携を図った。当院では、洗浄置換血小板の調整に約2時間を要するため、帝王切開決定と同時に洗浄置換血小板をオーダーし、手術終了までに輸血ができるようにした。また、血液センターにもIgA欠損患者の製剤を確保してもらい、帝王切開を行うことができた。

本症例における血小板減少について、鑑別疾患を表2に示す。クエン酸ナトリウム添加での採血でも同様の結果であり、EDTA依存性偽血小板減少症は否定的であった。妊娠性血小板減少症は、多くは妊娠後期にかけて血小板数が減少していくものであるが、本症例は妊娠初期

- ・EDTA依存性偽血小板減少
- ・妊娠性血小板減少症(Gestational thrombocytopenia)
- ・全身性エリテマトーデス(SLE)
- ・抗リン脂質抗体症候群(APS)
- ・特発性血小板減少性紫斑病(ITP)
- ・骨髄疾患
- ・薬剤性
- ・妊娠高血圧症候群(HDP)
- ・肝疾患

表2: 本症例における血小板減少症の鑑別疾患

に $5.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と既に低値であったことから、可能性は低いと判断した。また、SLEに関しては、抗DNA抗体陽性、核抗体陽性は陽性であったが、臨床症状がなく、診断基準には当てはまらなかった。PAIgGは陽性であったが、尿素呼気試験は陰性で、ピロリ菌の存在は否定的であった。血液像に異常はなかった。以上より、SLEおよびITPの可能性は否定できないが、確定診断には至っていない。そのため本症例が、自己免疫疾患に合併するIgA欠損症か、単独のIgA欠損であるかは不明である。免疫グロブリン製剤に関して、近年はIgA含有が感度以下になるよう精製されているが²¹⁾、IgAが含まれていた場合のアナフィラキシー反応を避けるため、SLEおよびITPであったとしても、免疫グロブリン製剤は使用しない方針とした。本症例では、妊娠中の血小板数は $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上保たれており、経過観察となった。産褥期に血小板数は自然に増加し、産褥3ヶ月には $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ となっており、血小板減少症の原因および選択的IgA欠損症との関連も明らかとはなっていない。ただし、将来的にSLEやITPを発症する可能性があることを患者に伝えている。

本症例より、自己抗体を検索する必要のある妊婦に関しては、選択的IgA欠損症の有無に留意する必要があると考えられた。また、選択的IgA欠損症の妊婦から生まれた新生児は

IgA 値が低値であることが報告されており²²⁾、出生後、児が反復する上気道炎や下痢などの症状を呈するようであれば、本疾患の可能性が有る旨を患者に伝えることが望ましいと考えられた。

結論

今回我々は、妊娠初期の血小板減少症の精査中に選択的 IgA 欠損症と診断された妊婦の 1 例を経験した。分娩に際し、輸血によるアナフィラキシー反応を回避するため、自己血貯血や洗浄輸血の準備をすることで、帝王切開を行うことができた。自己抗体を検索する必要がある妊婦に関しては、選択的 IgA 欠損症の有無を考慮し、精査を行う必要があると考えられた。

本論文の内容は平成 30 年度静岡県産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Cataldo F, Marino V, Bottaro G, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306-308
- 2) De Laat PCJ, Weemaes CR, Gonera R, et al. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 798-804
- 3) 伊藤奏, 上田陽彦, 日下守, 他. 腎移植後に出産した IgA 単独欠損症の 1 例. *移植* 1997; 32: 359-364
- 4) Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 469-472
- 5) Ferreira A, Rodriguez MCG, Lopez-Transcasa M, et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 199-207
- 6) Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathology, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 2017; 85: 3-12
- 7) Lilic D, Sewell WA. IgA deficiency: what we should-or should not-be doing. *J Clin Pathol* 2001; 54: 337-338
- 8) Cunningham-RC. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-309
- 9) Wang Z, Yunis D, Irigoyen M, et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. *Clin Immunol* 1999; 91: 263-270
- 10) 嶋田英子. IgA 欠損症とその輸血について. *検査と技術* 2013; 41: 209-212
- 11) Volanakis JE, Zhu Z-B, Schaffer FM, et al. MHC class III genes and susceptibility. *J Clin Invest* 1992; 89: 1914-1922
- 12) Barka N, Shen GQ, Shoenfeld Y, et al. Multireactive pattern of serum autoantibodies in asymptomatic individuals with immunoglobulin A deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: 469-472
- 13) Soheili H, Abolhassani H, Arandi N, et al. Evaluation of natural regulatory T cells in subjects with selective IgA deficiency: from senior idea to novel opportunities. *Int Arch*

Allergy Immunol 2012; 160: 208-214

14) 小井戸茂,内田能安,平澤猛,他. 先天性選択的IgA欠損症合併妊娠の一例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1995; 5: 120-121

15) 林雅美,栗原康,片山浩子,他. IgA欠損症・Rh(D)陰性合併妊娠の1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2015; 25: 34-35

16) Moshe H, Yoav P, Shmuel F, et al. Selective IgA deficiency combined with immune thrombocytopenia purpura in pregnancy-problems in management. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 1016-1017

17) Peters M, Ryley D, Lockwood C. Hereditary angioedema and immunoglobulin A deficiency in pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72: 454-455

18) 嶋田栄子. IgA欠損症とその輸血について. 検査と技術 2013; 41: 209-212

19) 下山田高茂,渡邊嘉久,嶋田栄子,他. IgA・ハプトグロビン欠損ドナープール構築のための欠損確認検査. 血液事業 2012; 34: 572-587

20) 洗浄・置換血小板の適応および調整の指針 (Version V). 日本輸血・細胞治療学会

21) 尾鳥勝也,猪腰淳嗣,矢後和夫,他. 静注用人免疫グロブリン製剤の品質比較検討. 医療薬学 2014;40:433-440

22) Petty RE, Sherry DS, Johannson J. Anti-IgA antibodies in pregnancy. N Eng J Med 1985; 313: 1620-1625