

症例報告

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 感染に伴う免疫性血小板減少症の臨床的特徴

糸永 育^{1,2)}, 鶴岡 洋子²⁾, 今野 裕章²⁾,
沼沢 慶太²⁾, 志賀 健太郎²⁾, 伊藤 秀一³⁾

¹⁾横浜南共済病院 小児科

²⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児科

³⁾横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

要旨: 免疫性血小板減少症 (ITP) はヘルペスウイルス, インフルエンザウイルス, B/C型肝炎ウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルスなどへの感染や予防接種を引き金に発症することが知られている。近年, SARS-CoV-2感染による二次性ITPが報告されている。今回, 紫斑を契機にSARS-CoV-2感染後の急性ITPと診断した10歳女児を経験した。初診時, 血小板数 $24,000/\mu\text{L}$ と減少を認め, 入院の上, 免疫グロブリン静注にて治療を行い, 速やかに血小板数は回復した。本児は紫斑出現の11日前にSARS-CoV-2ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 陽性となっていた。その2日後に1日のみ 38°C 台の発熱を呈したが, それ以外の症状はなかった。その後, 服薬することなく自然治癒していた。SARS-CoV-2によるITPの病態として, 主にサイトカインストームやSARS-CoV-2の直接感染による骨髄前駆細胞の破壊による血小板産生能の低下, 自己抗体や免疫複合体による血小板破壊亢進, 巨核球の断片化・血小板凝集・微小血栓形成・肺障害を伴う肺毛細管床の減少による血小板産生の減少の3つが提唱されている。小児ITPは通常, 感染後1ヶ月以内に発症することが多い。SARS-CoV-2感染において, 我々の行った自験例を含む文献的考察では, 10名中8名 (80%) の患者がこれに一致しており, 1名はSARS-CoV-2感染症の急性期にITPを発症していた。ITPは, 成人だけでなく小児のSARS-CoV-2感染後にも起こり得るため, SARS-CoV-2感染が無症状あるいは軽症であっても, 感染後1ヶ月以内にITPを発症することがあり, 出血症状に注意することが望ましい。

Key words: 免疫性血小板減少症 (ITP), 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2), ガンマグロブリン補充療法 (IVIg)

緒言

免疫性血小板減少症 (ITP) は, 血小板に対する自己抗体が産生され, 血小板に結合する結果, 主に脾臓における網内系細胞による血小板の破壊が亢進する疾患である。自己抗体は骨髄中の巨核球と結合することで巨核球の成熟障害を引き起こし, 血小板産生が抑制され血小板減少をきたす。ヘルペスウイルス, インフルエンザウイ

ルス, B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルス, ヒト免疫不全ウイルス, ジカ熱ウイルスなどへの感染や予防接種を契機に発症し, 6ヶ月~1年以内に自然治癒するものが多く, 慢性化するのは10~20%とされている。点状出血や紫斑, 鼻出血が主症状であり, 歯肉出血や下血・血尿の頻度は5-20%と低く, 頭蓋内出血等の重篤な出血は0.5%以下とまれである。

糸永 育, 横浜市金沢区六浦東1-21-1 (〒236-0037) 横浜南共済病院 小児科
(原稿受付 2023年4月17日/改訂原稿受付 2023年5月17日/受理 2023年5月22日)

表1 入院時検査所見

●血算		●生化学		●免疫	
WBC	5600 / μ L	TP	7.2 g/dL	PAIgG	80 (0.0-46.0)
Neu	44.0 %	Alb	4.5 g/dL	ANA	<40 倍
Lym	45.0 %	CK	80 U/L	RF	<3.0 IU/mL
Mono	4.0 %	AST	17 U/L	補体価	31.8 U/mL
Eo	6.5 %	ALT	13 U/L	C 3	107 mg/dL
Baso	0.5 %	LDH (IFCC)	212 U/L	C 4	12 mg/dL
RBC	450 万/ μ L	ALP (IFCC)	193 U/L	抗HIT抗体	<0.6 U/mL
Hb	12.9 g/dL	γ GTP	11 U/L		
Plt	1.9 万/ μ L	T.Bil	0.8 mg/dL	●感染症	
MPV	9.5 fL	Cre	0.53 mg/dL	SARS-CoV 2 -PCR (-)	
		UA	3.2 mg/dL	(SmartGene)	
		BUN	10 mg/dL	尿素呼気試験	0.8 %(<2.5%)
●凝固		Na	143 mmol/L		
PT-INR	1.01	K	4.3 mmol/L		
APTT	27.5 秒	Cl	105 mmol/L		
FDP	3.8 μ g/mL	Ca	9.9 mg/dL		
Ddimer	1.5 μ g/mL	IP	5.3 mg/dL		

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因となる、SARS 関連コロナウイルス (SARSr-CoV) に属するコロナウイルスである。このウイルスは多数の亜型を有し、多くの鳥類や哺乳類に感染し、ときに人に感染症を引き起こし、これまでに、重篤な肺炎の原因となる SARS コロナウイルスや MERS コロナウイルス、季節性の風邪を引き起こすヒトコロナウイルス 229E (HCoV-229E) やヒトコロナウイルス OC43, ヒトコロナウイルス NL63, ヒトコロナウイルス HKU1 などが知られている。SARS-CoV-2 は、2019 年末にヒトに対して病原性を有する 7 番目のコロナウイルスとして確認され、世界中で数億人規模の大流行をもたらしている。今回、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) 感染後早期に ITP を発症した症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は10歳女児。7日前から紫斑が出現したため当院を受診した。両膝と右肘に1~4 cm 大の紫斑を認めたため、血液検査を施行し、血小板数24,000/ μ Lと血小板減少を認めたが、粘膜出血は見られなかったため、外来にて経過観察する方針とした。2日後、嘔吐を認め再来院、頭部CTを施行するも頭蓋内出血は認められなかった。血小板数は19,000/ μ Lとさらに減少しており、紫斑の増悪を認めたため、精査加療目的に入院とした。本児は、紫斑出現の11日前にPCRにより重症急性呼吸器症候群コロ

ナウイルス2 (SARS-CoV-2) 陽性であり、SARS-CoV-2 感染に伴う免疫性血小板減少症 (ITP) と考えられた。SARS-CoV-2陽性判明2日後に1日だけ38°C 台の発熱を認めたが、それ以外の症状は認めず、服薬することなく自然軽快した。6歳より特発性中枢性思春期早発症のため、毎月リュープロレリン酢酸塩の投与を受けているが、その他には特記すべき既往歴は認めなかった。家族歴として、祖父に慢性ITPの罹患歴があった。

入院時のバイタルサインは、体温36.3°C、脈拍77/分、血圧112/56mmHg、酸素飽和度100% (大気下) であった。意識レベルは正常であり、神経学的な異常は認めなかった。右肘に7 cmの紫斑、左膝に2 cmの紫斑を2つ認めたが、粘膜出血は見られなかった。胸部および腹部に特記すべき理学所見は認めなかった。血液検査上、白血球数5,600/ μ L (好中球44.0%, リンパ球45.0%), 赤血球数450 \times 10⁴/ μ L、ヘモグロビン12.9g/dL、血小板数19,000/ μ L、PT-INR 1.01、APTT 27.5秒、Dダイマー 1.5 μ g/mL (正常:<1.0 μ g/mL) であった。肝機能、腎機能に異常はみられなかった。血小板関連免疫グロブリン (PA-IgG) は陽性 (80ng/10⁷cells, 正常値;<10-40 ng/10⁷cells) であった。抗核抗体、抗デオキシリボ核酸抗体、リウマトイド因子はすべて陰性であった。血清補体値は基準値範囲内であった。入院時のSARS-CoV-2 PCR検査は陰性であった (表1)。

以上の結果より、血小板減少のみで、赤血球・白血球の数や形態に異常はなく、凝固異常を認めず、自己免疫疾患も否定的であったため、骨髓穿刺は施行せず、ITPと診断した。ガンマグロブリン補充療法 (IVIg) を施行したところ、3日後には血小板数は56,000/ μ Lと速やか

表2 SARS-CoV-2 感染後発症小児免疫性血小板減少症10例の臨床的な特徴

年 性 齢 別	COVID-19		SARS-CoV-2 検査		COVID-19発症 から ITP 発症 までの期間	ITP				
	重症度 (症状)	合併症	COVID-19 罹患時	ITP 診断時		症状	血小板数 ($\times 10^9/L$)	治療	治療 反応	
自験例	10 F	軽症 (発熱)	なし	RT-PCR (+)	RT-PCR (-)	12日	紫斑	19	IVIg	CR
Tsao et al. ²	10 F	軽症 (発熱, 咳嗽, 倦怠感)	なし	検査なし	RT-PCR (+)	3週間	点状出血, 紫斑, 粘膜出血	5	IVIg	CR
Patel et al. ³	12 F	重症 (発熱, 咳嗽, 嘔吐, 呼吸困難)	急性呼吸 窮迫症候群	検査なし	RT-PCR (+)	5日以内	点状出血, 血尿	<10	mPSL + IVIg	CR
Behlivi et al. ⁴	3 F	軽症 (発熱, 倦怠感)	なし	RT-PCR (+)	RT-PCR (-)	3週間	血尿, 鼻出血	26	IVIg	CR
Kossiva et al. ⁵	14 M	軽症 (鼻汁)	白血球減少	検査なし	PCR (-) IgG,A,M (+)	10日	点状出血	86	経過観察のみ	CR
Soares et al. ⁶	2 F	軽症 (発熱, 紫斑)	白血球減少	RT-PCR (+)	RT-PCR (-) IgG,A,M (+)	25日	紫斑, 点状出血	16	IVIg	CR
Marinescu et al. ⁷	8 F	重症 (発熱, 咽頭痛, 頭痛)	急性腎不全, 白血球減少, 逸脱酵素上昇	検査なし	RT-PCR (+)	1週間以内	紫斑, 点状出血, 粘膜出血	0	mPSL + 血小板輸血 + IVIg	CR
Dongre et al. ⁸	5 F	軽症 (発熱, 鼻汁)	なし	RT-PCR (+)	検査なし	27日	紫斑	<10	mPSL + IVIg + 血小板輸血 + TPO-A	CR
Ringorin et al. ⁹	0 M	中等症 (鼻汁, 哺乳不良)	肺炎	検査なし	RT-PCR (+) IgG (+) IgM (-)	数週間 or 再発と同時期	点状出血	16	mPSL	CR
Vadakkera et al. ¹⁰	1 F	軽症	なし	記載なし	RT-PCR (-) IgG (+), IgM (-)	5週間	紫斑	2	IVIg	CR

PCR; polymerase chain reaction, RT-PCR; reverse transcriptase polymerase chain reaction, Ig; immunoglobulin, ITP; Immune thrombocytopenia, IVIg; intravenous Ig therapy, PSL; prednisolone, mPSL; methylprednisolone, CR; complete response

に上昇し、入院5日目に退院可能であった。退院後、紫斑は徐々に消滅し、血小板数は順調に増加、2週間後には $201,000/\mu L$ と正常化した。退院後、6ヶ月が経過した時点でITPの再発は認めていない。

考 察

近年、SARS-CoV-2感染による二次性ITPが報告されている^{1,2)}。BhattacharjeeらのSARS-CoV-2関連ITP45例の報告では、18歳未満はわずか3例(7%)のみだった。小児でのITP発症例はまれであると考えられたため、著者らは文献検索を行い、本症例を含む10症例を同定した(表2)²⁻¹⁰⁾。小児ITPの一般的な発症年齢は0-4歳に多いことを鑑みると、SARS-CoV-2関連ITPの発症年齢はより高い可能性が示唆された。

Bhattacharjeeらによるレビューでは、SARS-CoV-2感染の症状として、中等度から重度の肺炎、軽度の呼吸器症状、無症状感染がそれぞれ75%、18%、7%で認められた。データが入手可能な39例のうち、31例(79%)がSARS-CoV-2の発症から3週間以内にITPを発症した。我々が実施した過去の報告を検証した結果、小児10例中7例(70%)が無症状または軽度の呼吸器症状を呈していた。小児のSARS-CoV-2は成人に比べ軽症で予後も良好であるため、妥当な結果と考えられた。しかしながら、

小児は軽症から無症状のSARS-CoV-2感染であっても、その後ITPを発症する引き金となることが明らかとなった。小児のITPは通常、感染後1ヶ月以内に発症する¹¹⁾。実際、10例中8例の患者(80%)がこの発症時期に一致した。SARS-CoV-2感染からITP発症までの間隔は、成人、小児でともに同様の結果であった。小児例10例においてITPの診断時にSARS-CoV-2 PCR検査を受けた患者のうち、4例が陽性であった。そのうちの2例はSARS-CoV-2感染の超早期にITPを発症しており、もう1例はCOVID-19再発の可能性が指摘された。

Bhattacharjeeらが報告した成人の報告では、31例(69%)に乾性・湿性紫斑病、粘膜出血、鼻出血などの出血症状がみられたが、その他の14例(31%)の患者では無症状であった。流行初期のSARS-CoV-2では血栓症のリスクが高いため、抗凝固剤の併用が推奨されており、頭蓋内出血を合併した症例が4例いたが、このうち少なくとも3例でヘパリンが使用されており¹⁾、抗凝固剤の併用は重篤な出血のリスクを高めていた可能性が示唆された。一方、今回の文献的考察では、成人とは異なり、頭蓋内出血などの重篤な出血の報告はなく、小児患者では出血症状が比較的軽度であった。

成人患者には主にIVIgおよび/またはグルココルチコイド(75.5%)が投与されており、一部にトロンボポエチン受容体作動薬(20%)も投与されていた¹⁾。その結

果, 45例中30例 (67%) で完全寛解を達成しており, 8例 (18%) で何らかのイベントを認めていた. 具体的には4人の患者がITPの再発を認め, 1例は頭蓋内出血, 2例はSARS-CoV-2感染の重症化のため, 計3例が死亡した. 小児では, 10例中7例でIVIgおよび/またはプレドニゾロン/メチルプレドニゾロンにより完全寛解を達成していた. 1例の患者は無治療で回復した. 2例の患者で血小板輸血が試みられたが, いずれも奏功しなかった. Dongreらの報告した1例ではメチルプレドニゾロンおよびIVIg, 血小板輸血に加えて, 寛解のためトロンボポエチン受容体作動薬を要し, この患者は急性リンパ性白血病の化学療法中であった. 全例でITPの再燃はみられなかった.

SARS-CoV-2が原因で発症するITPの基礎となる病態生理については, いくつかの仮説がある. 第一に, サイトカインストームと直接感染による骨髓前駆細胞の破壊によって引き起こされる造血機能障害による血小板産生の一次減少である¹²⁾. SARS-CoV-2はアンギオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体に結合して骨髓に侵入し, 巨核球表面のCD13およびCD66受容体を介して骨髓前駆細胞のアポトーシスを誘導するとともにトロンボポエチン表面のACE2受容体を介して感染しその合成能を低下させる¹³⁾. 第二に, 自己抗体や免疫複合体による血小板破壊の亢進である. 第三に, 巨核球の断片化, 血小板凝集, 微小血栓形成, 肺損傷を伴う肺毛細血管床の減少に起因する血小板産生の減少である¹²⁾.

Kossivaらは, 小児患者において巨核球の減少を伴う骨髓の軽度非特異的異形成を報告している⁵⁾. また, 分子模倣により血小板表面の抗原と交差反応する抗体が作られ, それによって血小板破壊が促進される可能性も考えられた¹²⁾. SARS-CoV-2のスパイクとトロンボポエチンが共通する抗体結合特性をもつ可能性が示されている^{14,15)}.

近年, SARS-CoV-2ワクチンによる免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) やITPがSARS-CoV-2ワクチン接種後のまれではあるが重篤な副作用として報告されている. VITTは臨床的にはヘパリン誘発性血小板減少症 (HIT) に類似しており, HITではヘパリンが血小板第4因子 (PF4) と複合体を形成することが知られている. 複合体化したPF4に対する抗体が血小板を活性化し, 血小板減少をもたらす血栓促進カスケードを引き起こす. 当初, SARS-CoV-2ワクチン接種後にVITTを発症した患者から抗PF4/ヘパリン複合体抗体 (抗HIT抗体) が検出されることが報告された¹⁶⁾. 自験例でも抗HIT抗体を測定したが陰性であった. その後, VITT患者では抗PF4/ヘパリン複合体抗体は偽陰性が多いことが判明した一方, 抗PF4抗体が高頻度に検出された¹⁷⁾ことから, VITTの発症には抗PF4抗体が関与していると考えられた¹⁸⁾. 仮説として, ワクチン中の遊離デオキシリボ核酸がPF4と結合

し抗PF4自己抗体を誘発する可能性が考えられている¹⁸⁾.

今回, SARS-CoV-2感染後にITPを発症した小児例を経験した. ITPは, 成人だけでなく小児のSARS-CoV-2感染後にも起こり得るため, SARS-CoV-2感染が無症状あるいは軽症であっても, 感染後1ヶ月以内にITPを発症することがあり, 出血症状に注意することが望ましいと考えられた.

文 献

- 1) Bhattacharjee S, Banerjee M: Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med*, **2**: 2048–2058, 2020.
- 2) Tsao HS, Chason HM, Fearon DM: Immune thrombocytopenia (ITP) in a pediatric patient positive for SARS-CoV-2. *Pediatrics*, **146**: e20201419, 2020.
- 3) Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE, et al.: Severe pediatric COVID-19 presenting with respiratory failure and severe thrombocytopenia. *Pediatrics*, **146**: e20201437, 2020.
- 4) Behlivi E, Tragiannidis A, Hatzipantelis E, et al.: Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19 infection: Report of two cases. *Pediatr Blood Cancer*, **68**: e29175, 2021.
- 5) Kossiva L, Thirios A, Panagouli E, et al.: A case of COVID-19-related thrombocytopenia and leukopenia in an adolescent with mild symptoms. *Children (Basel)*, **8**: 509, 2021.
- 6) Soares ACCV, Loggetto SR, Manga FCM, et al.: Outcome of SARS-CoV-2 and immune thrombocytopenia in a pediatric patient. *Hematol Transfus Cell Ther*, **43**: 101–103, 2021.
- 7) Marinescu AR, Lazureanu VE, Musta VF, et al.: Severe Thrombocytopenic Purpura Associated with COVID-19 in a Pediatric Patient. *Infect Drug Resist*, **15**: 3405–3415, 2022.
- 8) Dongre A, Jameel PZ, Mahesh D, Bhandarkar S: Immune thrombocytopenic purpura secondary to SARS-CoV-2 infection in a child with acute lymphoblastic leukaemia: a case report and review of literature. *BMJ Case Rep* **14**: e245869, 2021.
- 9) Ringoringo HP, Hartoyo E: Megadose Methylprednisolone for Immune Thrombocytopenia in an Infant Positive for SARS-CoV-2: A Case Report. *Am J Case Rep*, **22**: e931517, 2021.
- 10) Vadakkekara J, Mathew R, Khera S: COVID-19-Associated Immune Thrombocytopenia in a Toddler. *Indian J Pediatr*, **89** (6) : 623, 2023.

- 11) Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al.: A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*, **143**: 605, 2003.
- 12) Xu P, Zhou Q, Xu J: Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*, **99**: 1205–1208, 2020.
- 13) Prometchara E, Ketloy C, Palaga T: Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, **38** (1) : 1 - 9, 2020.
- 14) Nunez-Castilla J, Stebliankin V, Baral P, et al.: Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses*, **14** (7) : 1415, 2022.
- 15) Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V: Pattern of molecular mimicry between spike protein of SARS CoV2 and human thrombopoietin in beta, delta and omicron variants: a basic pathophysiological process of COVID-19 related thrombocytopenia. *Am J Blood Res*, **12** (2) : 60-63, 2022.
- 16) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S: Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, **384**: 2092-2101, 2021.
- 17) Platton S, Bartlett A, MacCallum P, et al.: Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCOV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*, **19** (8) : 2007-2013, 2021.
- 18) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, et al.: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*, **428**: e117607, 2021.

Abstract

PEDIATRIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING SARS-COV-2 INFECTION:
A REVIEW OF THE LITERATURE

Iku ITONAGA^{1,2)}, Yoko TSURUOKA²⁾, Hiroaki KONNO²⁾,
Keita NUMASAWA²⁾, Kentaro SHIGA²⁾, Shuichi ITO³⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyoussai Hospital*

²⁾*Children Medical Center, Yokohama City University Medical Center*

³⁾*Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease caused by autoantibodies against platelets, resulting in platelet destruction and thrombocytopenia. Viruses such as herpesviruses, influenza viruses, and hepatitis B/C viruses, cytomegalovirus, varicella zoster virus, human immunodeficiency, influenza virus and zika viruses are known causes of ITP. Recently, ITP secondary to SARS-CoV-2 infection has been reported. We experienced a 10-year-old girl who visited our hospital because of purpura that started a week earlier. She was diagnosed with thrombocytopenia (Plt $24 \times 10^9/L$) and was admitted for further evaluation and treatment. Eleven days before the development of purpura, she tested positive for SARS-CoV-2 by polymerase chain reaction (PCR) test after close contact with her father who was infected with SARS-CoV-2. Two days later, she presented with a one-day fever but no further symptoms. She fully recovered without any medication. Pediatric ITP usually develops within one month after the triggering infection. In our review, eight of ten patients (80%) were consistent with this onset interval. The interval from SARS-CoV-2 infection to the onset of ITP was similar both in adults and children. In our review, only two out of seven patients who received SARS-CoV-2 PCR tests at the diagnosis of ITP were positive. One of them developed ITP during the acute phase of SARS-CoV-2 infection. The pathophysiology of SARS-CoV-2-induced ITP has been proposed as follows: 1) primary decrease in platelet production due to hematopoietic dysfunction caused by the destruction of bone marrow progenitor cells by cytokine storm and direct infection, 2) increase in platelet destruction caused by autoantibodies and immune complexes, and 3) decrease in platelet production due to fragmentation of megakaryocytes, platelet aggregation, microthrombus formation, and decrease in pulmonary capillary bed accompanied with lung injury. ITP can occur after SARS-CoV-2 infection in children as well as in adults. Even when SARS-CoV-2 infection is asymptomatic or mild, ITP may develop. We should consider prior SARS-CoV-2 infection in children who develop ITP.