

◆トピックス◆

電撃性紫斑病

岡 敏 明*¹, 鈴木 豊*², 東 寛*³

Purpura fulminans

Toshiaki OKA*¹, Yutaka SUZUKI*² and Hiroshi AZUMA*³**Key words** : protein C deficiency, purpura fulminans, newborn infant, APC concentrate

I. 概念・歴史

急激に皮膚の出血性壊死が進行し時には死に至る病態が、以前より電撃性紫斑病として報告されていた¹⁾。紫斑のほかに血小板減少、フィブリノーゲンの低下を伴っており、皮膚組織の微小血管や深部血管内の血栓症と、それに伴うDICが進行した病態と思われる。報告例は小児に多く、猩紅熱や水痘などの感染症に続発して発症する症例が報告されていた^{2)~4)}。

そのなかで、新生児期より激烈な皮膚の出血性壊死が進行し死亡した症例も報告されており⁵⁾、現在の視点では先天性プロテインC欠損症(先天性PC欠損症)による電撃性紫斑病であったと考えられる。1979年にKisielは人血漿よりプロテインC(PC)を分離した⁶⁾。その後この蛋白は、活性型凝固第V因子と第VIII因子を不活化し、線溶系を活性化することにより凝固系を調節していることが見いだされている。

1983年にはBransonらが新生児期より電撃

性紫斑病を反復する先天性PC欠損症例をLancetに報告した⁷⁾。以後、同様の電撃性紫斑病を反復する新生児症例が世界中から報告されている^{8)~14)}。

1982年、われわれも新生児期より激烈な皮膚壊死とDICを繰り返す症例のコントロールと診断に苦闘していた。1983年のBransonらの報告を目にし、ようやくPC活性を測定し、本邦で初めての本症の診断に到達しえた¹⁵⁾。その後は国内でも新生児期より電撃性紫斑病を発症する先天性PC欠損症例が多数報告されるようになっていく^{16)~18)}。

II. 先天性PC欠損症

1. 臨床症状

電撃性紫斑病の診断自体は、その激烈な皮膚所見を見ると一目瞭然である。カラー写真で一度見ておくと、誤る事はない。先天性PC欠損症による新生児電撃性紫斑病は生後1~2時間よ

*1 札幌徳洲会病院小児科(旭川医科大学臨床指導教授)〔〒003-0021 札幌市白石区栄通18-4-10〕
Department of pediatrics Sapporo Tokusyukai Hospital [Shiroishi-ku, Sakae-dori 18-4-10 Sapporo 003-0021, Japan.]

*2 旭川医科大学小児科〔〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1〕
Department of pediatrics Asahikawa medical college [Midoriga-oka Higashi 2-1-1-1, Asahikawa City 078-8510, Japan.] (現: 稚内市立病院小児科)

*3 旭川医科大学小児科(現: 北海道赤十字血液センター)
Tel: 011-851-1110 Fax: 011-851-1563 E-mail: bingchan@nisiq.net



図 1 生後1日目に足底に出現した出血性壊死。初期は紅斑で始まり、次第に中心部が壊死になっていく。



A



B

図 2 A: 左の鼠径部と下腹部に出現した広範な壊死。同時期に頭部や上肢などにも同様の壊死性紫斑が出現した。

B: 頭部に認められた壊死性の紫斑。

り生後5日までに発症する。しかし大部分の症例では生後2~5時間で発症している²⁰⁾。最初に四肢の皮膚に発症することが多いが、その後臀部や腹部、頭部にも発症する。最初は数センチの皮下出血による発赤で始まる。放置すると急速に放射状に拡大し、しだいに境界の明瞭な暗紫色から黒色の壊死に進行し、水疱を伴うこともある(図1)。以下にわれわれの経験した症例について呈示する。

2. 自験例

症 例: 生後1日目の男児

主 訴: 両側足底部の出血性壊死

臨床経過: 図1に示すような壊死が生後1日目に認められ入院。この時PT, a-PTTの延長とFDPの上昇もあり、電撃性紫斑病, DICと診断。生後3日目には図2Aに示すように新たな壊死性紫斑が鼠径部にも出現した。

この時点ではPC欠損症という概念がなかったため、敗血症として抗生剤の投与と交換輸血を行った。交換輸血後、壊死性紫斑は改善。しかし数日後には同様の症状が再燃し、鼠径部や頭部に壊死性紫斑が出現することもあった(図

表1 検査成績のまとめ

生後1日目の一般検査		〔凝固系検査〕	
〔CBC〕		出血時間	4分30秒
RBC	485×10 ⁴ /mm ³	凝固時間	1時間以上
Hb	10.6g/dℓ	PT	120秒以上
Ht	51.4%	aPTT	180秒以上
WBC	16,100/mm ³	Fibrinogen	6mg/dℓ
Plt	29×10 ⁴ /mm ³	FDP* ¹	80~90 μg/ml
〔CRP〕	(-)	Hepaplastin test	10% 以下
〔血液培養〕	陰性)		
〔生化学検査〕			
T.P	5.0g/dℓ		
GOT	57K.U		
GPT	7K.U		
LDH	1,208W.U		

入院後の凝固・線溶系検査成績のまとめ* ²			
〔凝固因子〕			
Factor II	91%	Histamin	35ng/ml
Factor V	130%	plasminogen	7.6mg/dℓ
Factor VII	110%	α ₂ plasmin inhibitor	5.4mg/dℓ
Factor VIII	87%	α ₁ Antitrypsin	179mg/dℓ
Factor IX	63%	α ₂ Macroglobulin	302mg/dℓ
Factor X	120%	Antithrombin III	30mg/dℓ
Factor XI	80%		
Factor XII	85%	Protein C activity	20%
Factor XIII _s	85%	antigen ELISA	17%
Factor XIII _A	70%	Laurell	20%

FDP*²: Fibrinogen degradation products*²: 旭川医大小児科に転院後の成績のまとめ、

プロテインC活性はFFP投与後の紫斑出現時の値。

2B). このため交換輸血を繰り返していたが、新鮮凍結血漿 (FFP) の連日投与で症状をコントロールできることが判明。確定診断のつかぬまま連日 FFP を投与していた。生後4カ月目に旭川医科大学小児科に転院となった。

検査成績(表1): 表1に生後1日目の検査成績を示した。DICの所見を呈している。下段には生後4カ月時に旭川医科大学小児科に転院したときの凝固学検査のまとめを示した。転院直後も診断が確定できず苦労していたが、まさにその時期に Branson らの症例報告があり、PC活性 (Amidase 活性測定法) と PC 抗原量を測定し、表2の如く PC 抗原量と活性低下を確認し、ようやく先天性 PC 欠損症による電撃性紫斑病と診断が確定した。

3. 表現型, 遺伝形式

先天性 PC 欠損症は、常染色体劣性または優性遺伝形式を示し、PC 遺伝子自体は第2番染色体上に位置している。

先天性 PC 欠損症は PC の抗原量と活性値 (Amidase 活性または抗凝固活性) により2型に分類されている。PC 抗原量と活性がともに減少している場合を Type I、PC 抗原量は正常であるが PC 活性の低下している場合を Type II としている。

新生児期より電撃性紫斑病で発症する先天性 PC 欠損症は大部分が Type I で、ホモ接合体であることが多い²⁰⁾。しかし Type I と Type II の中間のような症例の報告もある¹⁴⁾。

また自験例での家系調査では、この症例はヘテロ接合体による電撃性紫斑病と思われる (図3)。Branson らの第1報告例も、家系調査からはヘテロ接合体と考えられ、本邦からの新生児電撃性紫斑病症例の中にもヘテロ接合体と考えられる症例が報告されている¹⁶⁾¹⁸⁾。

しかし井戸らは、測定法により PC 活性値が異なる父親 (Amidase 活性法と抗凝固法とでの PC 活性値乖離) と、保因者の母親から出生した

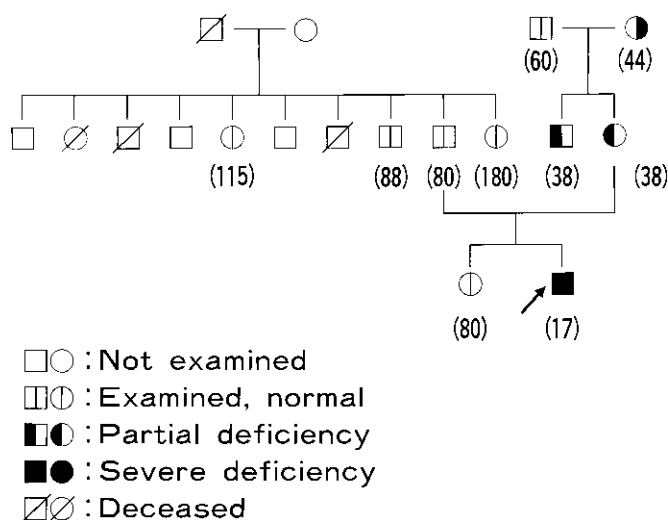


図 3 患児の家系図と PC 抗原量
 () 内の数字は PC 抗原量 (%) を示す。患児の PC 抗原量 (FFP 投与後の紫斑出現時) は 17% と低下している。父親の家系の PC 抗原量は正常。家系検索から患児は heterozygote であるように思われる。

電撃性紫斑病の新生児を報告している。この患児は両親が異なる遺伝子異常を有する、複合ヘテロ接合体であることが確認されている¹⁷⁾。

このようにさまざまな症例の報告があるため、今後の正確な診断には、両親を含めた PC 抗原測定と 2 種類の PC 活性測定法による PC 活性検査、そして家族の遺伝子解析も必要と思われる。

一方ホモ接合体で PC 活性低下が著明な症例であっても、長期間無症状で経過している症例報告もある²¹⁾。このことから電撃性紫斑病の発症には、PC 活性値以外に、PC 欠乏に対するほかの生体内血栓防御機構が複雑に関与していると思われる。

4. 合併症

(1) 眼合併症

自験例では、右眼の視神経萎縮と左眼の角膜混濁を認めた。失明を含む眼の合併症は他の新生時期発症 PC 欠損症でも多く認められている⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾²⁰⁾。血栓とそれに続く硝子体出血や網膜出血によるものであり、失明に至る症例が多い。

胎内で既に発症している可能性がある。胎内での眼合併症の進行をどのようにコントロールし、新生児早期からの十分な管理でどこまで予防できるか、今後の課題と思われる。

(2) 中枢神経合併症

胎内ですでに発症していたと思われる中枢神経系の血栓と、それに続く頭蓋内出血、水頭症などの中枢神経系合併症の報告が時に認められている⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾。また、これによる精神運動発達遅滞を合併した症例も報告されている⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾。

眼合併症と同様に出生早期に診断し、早期より十分な治療を行うことで、中枢神経系合併症の進展を防ぐ必要がある。

(3) DIC, その他の合併症

当然、急性期には DIC が合併し、消化管出血や腎出血を合併する場合もある。腎不全や溶血性尿毒症症候群を合併した症例も報告されている¹⁴⁾。また microangiopathic の溶血性貧血合併例も報告されている⁷⁾。

さらに自験例では、新生時期に投与した第 IX 因子製剤による HIV 感染症を合併し²²⁾、13 歳

で死亡している。

III. その他の電撃性紫斑病

1. 後天性電撃性紫斑病

幼小児期は、もともと PC 生成量が少ないため²³⁾、感染症に伴う PC 欠乏により電撃性紫斑病が発症することがある。よく知られているのは髄膜炎菌敗血症に伴う電撃性紫斑病である²⁴⁾。また、溶連菌感染症や、水痘感染に伴う電撃性紫斑病も以前から報告されている^{2)~4)}。しかし後天性電撃性紫斑病は新生時期以降に発症することが多く、ヘパリンによる治療が奏効するなど¹⁾³⁾²⁵⁾、先天性 PC 欠損症とは異なる経過を示す。

また後天性電撃性紫斑病では、感染による PC の一過性欠乏も病態に大きく関わっているが、プロテイン S (PS) の一過性欠乏が関与している症例もあり²⁴⁾²⁵⁾、単純ではない。

治療としても後天性電撃性紫斑病ではヘパリンが奏効した症例、antithrombin III 製剤や PC 製剤が奏効した症例などの報告がある²⁶⁾。このため後天性電撃性紫斑病における PC や PS の役割や治療について、今後さらに解析が必要と思われる。

2. Activated Protein C (APC) resistance

APC resistance を有する新生児でも、電撃性紫斑病が発症することが知られている²⁷⁾²⁸⁾。日本人では、もっとも頻度の高い FVLeiden 変異の報告がないためか、本邦からは APC resistance による新生児電撃性紫斑病症例の報告はないが、PC 欠損症との鑑別疾患として APC resistance も念頭に置いておく必要がある。

3. 先天性 PS 欠損症

先天性 PC 欠損症よりもさらに頻度は少ないが、ホモ接合体の先天性 PS 欠損症による新生児電撃性紫斑病の報告がある³⁰⁾³¹⁾。このため、新生児の電撃性紫斑病症例に対しては、患児と家族の PC 活性、PS 活性を測定し、発症後早急に診断を確定する必要がある。

IV. PC 欠損症による電撃性紫斑病の治療

1. 急性期の治療

新生児の電撃性紫斑病を確認した際には、最初に患児と家族の PC、PS 検索を行うと共に、治療を開始する。治療の遅れは重篤な後遺症を進展させる可能性があるため、PC などの検索結果を待たずに治療を開始すべきと思われる。

標準的には FFP 8~12 ml/Kg を 12 時間毎に投与する。これにより、投与 30 分後の PC 活性は 15~32% に上昇する。しかし投与 12 時間後には 4~10% にまで低下する²⁰⁾。FFP 投与後、紫斑の消退と全身状態の改善、DIC の改善が期待できる。

本年 2 月には、日本でも深部静脈血栓と肺血栓塞栓症に対し、活性化 PC 製剤 (APC concentrate) の使用が可能となった。(新生児の電撃性紫斑病については治験が終了し適応申請中: 乾燥濃縮人活性化プロテイン C; 商品名注射用アナクト C, 2500 単位, 帝人株式会社)

新生児の電撃性紫斑病に対しては、一般の深部血栓症よりも、より大量の APC 製剤の持続投与が必要であるが、APC 製剤の有効例が報告されており¹⁹⁾、今後は電撃性紫斑病の発症早期より使用され、効果をあげることが期待される。

2. 長期的な治療

急性期を乗り越えた後の先天性 PC 欠損症による電撃性紫斑病の治療も重要である。通常はワーファリンの経口投与に移行し、多くの症例が良好にコントロールされている。投与量はプロトロンビン時間を正常の 1.5~2 倍にする量が推奨されている²⁰⁾。

われわれはトロンボテストで 8% 前後を維持するようにしてコントロールしていた。肥田野からもトロンボテスト 10% 以下に維持する量で良好にコントロールできたと報告している¹⁹⁾。しかし、図 4 に示すようにコントロール中に紫斑、DIC が再燃する場合があります、ワーファリンの増量や PC の緊急補充が必要になることがあ



図 4 ワーファリン投与中に見られた発赤
このまま放置するとしだいに中心が黒色に変化し、壊死性紫斑となっていく。

る。一方、ワーファリンで維持中に頭蓋内出血を発症し死亡した症例もあり⁷⁾、長期的な管理においては細心の注意が必要と思われる。

また肝移植が奏効した PC 欠損症症例も報告されている³¹⁾。将来的には本疾患に対する遺伝子治療など新たな治療法の進歩も期待したい。

文 献

- Hjort PF, Rapaport SI, Jorgensen L: Purpura fulminans: Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone -review of 50 cases from the literature. *Scand J Haemat* **1**: 169-192, 1964.
- Chambers WN, Holyoke JB, Wilson RF: Purpura fulminans. Report of two cases following scarlet fever. *New Engl J Med* **247**: 933-935, 1952.
- Isaacman SH, Heroman WM, Lightsey AL: Purpura fulminans following late-onset group B beta-hemolytic streptococcal sepsis. *Am J Dis Child* **138**: 915-916, 1984.
- Stoesser AV, Lockwood WW: Varicella complicated with acute thrombocytopenic purpura and gangrene. *J Pediatr* **12**: 641-647, 1938.
- Van der Horst RL: Purpura fulminans in a newborn baby. *Arch Dis Child* **37**: 436-441, 1962.
- Kisiel W: Human plasma protein C. *J Clin Invest* **64**: 761-769, 1979.
- Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* **2**: 1165-1168, 1983.
- Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, Rapaport SI: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis. *N Engl J Med* **310**: 559-562, 1984.
- Sills RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN, Humbert JR: Severe homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* **105**: 409-413, 1984.
- Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA: Neonatal purpura fulminans: A genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* **65**: 15-21, 1985.
- Estelles A, Garcia-Plaza I, Dasi A, Aznar J, Duart M, Sanz G, Perez-Requejo JL, Espana F, Jimenez C, Abeledo G: Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* **52**: 53-56, 1984.
- Yuen P, Cheung A, Lin HJ, Ho F, Mimuro J, Yoshida N, Aoki N: Purpura fulminans in a chinese boy with congenital protein C deficiency. *Pediatrics* **77**: 670-676, 1986.
- Pegelow CH, Curless R, Bradford B: Severe protein C deficiency in a newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **10**: 326-329, 1988.
- Peters C, Casella RR, Marlar RA, Montgomery RR, Zinkham WH: Homozygous protein C deficiency: Observations on the nature of the molecular abnormality and the effectiveness of warfarin therapy. *Pediatrics* **81**: 272-276, 1988.
- 岡 敏明, 鈴木 豊, 平元 東, 東 寛, 奥野晃正, 吉岡一, 早苗信隆, 丸山静男, 高宮 脩, 吉岡慶一郎: 新生時期より電撃性紫斑病を反復した先天性プロテインC欠損症(ヘテロ接合体)の1例. *臨床血液* **27**: 1971-1976, 1986.
- 清水行敏, 中井伸一, 小林玲子, 奥山芳夫, 横山新吉, 林正: 新生時期に発症したプロテインC欠損症の1例. *日小血会誌* **2**: 305, 1988.
- 井戸正満, 新藤啓司, 櫻井 実, 大岩道明, 畑田 剛, 渡辺泰行, 林 辰弥, 鈴木宏治: 先天性プロテインC異常症の

- 遺伝子解析. 日小血会誌 **6**:344, 1992.
- 18) 安部 隆, 上田秀明, 幡谷浩史, 中井千晶, 野田美恵子, 山下行雄, 青山辰夫, 長 秀夫, 武内可尚, 滝 政志: 新生児電撃性紫斑病で発症したヘテロ接合型先天性プロテインC欠損症の1例. 日児誌 **100**:456, 1996.
- 19) 肥田野洋, 鈴木千鶴子: 電撃性紫斑病で発症した先天性プロテインC欠損症の1例. 日産婦新生児血液誌 **8**:s77, 1998.
- 20) Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW and the working party: Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* **114**:528-534, 1989.
- 21) Manabe S, Matsuda M: Homozygous protein C deficiency combined with heterozygous dysplasminogenemia found in a 21-year-old thrombophilic male. *Thromb Res* **39**:333-341, 1985.
- 22) 梶野浩樹, 岡 敏明, 東 寛, 境野環樹, 岡 隆治: HIV感染症に関連した心筋障害を合併した先天性プロテインC欠損症の1例. 日児誌 **100**:644-649, 1996.
- 23) Takamiya O: Studies on protein C. III Protein C in infancy and childhood. *J Nara Med Ass* **38**:179-185, 1987.
- 24) Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis Jr RB: Purpura fulminans in meningococemia: Association with acquired deficiencies of protein C. *N Engl J Med* **317**:571-572, 1987.
- 25) Kay's SK, François P, Pollack B, Moutet F, Cussac E, Bast M: Localized thrombotic purpura: A rare complication of chickenpox. *J Pediatr* **130**:655-657, 1997.
- 26) Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E: Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* **130**:655-657, 1997.
- 27) Kodish E, Potter C, Kirschbaum NE, Foster PA: Activated protein C resistance in a neonate with venous thrombosis. *J Pediatr* **127**:645-648, 1995.
- 28) Pipe SW, Schmaier AH, Nichols WC, Bozynski MEA, Castle VP: Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr* **128**:706-709, 1996.
- 29) Mahasandra C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathway WE: Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet* **1**:61-62, 1990.
- 30) Mahasandra C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathway WE: Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* **117**:750-753, 1990.
- 31) Caella J, Lewis JH, Bontempo FA, Zitelli BJ, Markel H, Starrrrzl TE: Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation. *Lancet* **1**:435-437, 1988.