

血小板減少症を合併したミルクアレルギーと思われる一例

高 浦 奈津子 山 口 悦 子 稲 田 浩
岡 野 善 行 倭 和 美 山 野 恒 一

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

key words : 体重増加不良, 血小板減少症, ミルクアレルギー

和文抄録

生後1カ月頃より続く、顕著な消化器症状を伴わない体重増加不良に、生後2カ月時に発症したPA-IgG陽性の特発性血小板減少性紫斑病を合併したミルクアレルギーと思われる症例を経験した。血小板の減少は免疫グロブリン療法により改善したが、体重増加不良は持続した。院内でのロタウイルス感染による消化器症状が改善した後も体重増加は認められなかった。牛乳特異的IgE抗体陽性を示したことなどから、ミルクアレルギーの存在を考え、カゼイン加水分解乳を使用した。消化器症状は増悪した。一時的な絶食と中心静脈栄養、および精製アミノ酸乳の使用により、消化器症状の軽減および、順調な体重増加と発達を認めた。ミルクアレルギーの誘発試験は行えなかったが、最終的にミルクアレルギーと診断した。

はじめに

食物アレルギーのアレルゲンの中でもミルクは、日常よく見られるものであり、乳児において体重増加不良の原因となる。今回、生後まもなくからの体重増加不良と血小板減少を合併したミルクアレルギーと思われる1例を経験したので報告する。

症 例

2カ月13日の女児（平成10年11月28日生）

【家族歴】母親、親族に血液疾患、アレルギー性疾患等既往なし

【既往歴、周産期歴】在胎週数39週1日、アプガー1分値10点にて経膈自然分娩にて出生した。出生時体重2754 g、身長49.0 cmで他に特記すべきことなし。

【経過】生後より混合乳哺育で0～1カ月は母乳主体、1～2カ月は一般調整粉乳が主体であった。この時点で1日あたり一般調整粉乳を500～600 ml与えており、1日4～5回の軟便があった。生後1カ月検診にて3250gと

体重増加不良を指摘されたが、この時には湿疹、嘔吐、下痢などの症状はなかった。生後2カ月時、咳嗽が出現したため近医を受診した。発熱はなかったが5日後、咳嗽の改善が見られず、また体重増加不良の精査のため、近くの病院を紹介された。血液検査にて白血球数 $24400/\mu\text{l}$ 、CRP 6.77 mg/dlと炎症所見を認めたため、同日入院となった。入院時(生後2カ月4日)、体重3260 g (−3.0SD)、軽度の貧血 (Hb 9.7 g/dl) はあったが、胸部X線像、髄液検査等に異常はなかった。気管支炎の疑いにてピペラシリン、セフォタキシムが投与され、その後咳嗽および炎症所見は改善傾向にあった (WBC $15100/\mu\text{l}$ 、CRP 2.27mg/dl)。入院5日目、Hb 7.6 g/dl、血小板数 $2.6\text{万}/\text{mm}^3$ と突然の低下を認め、翌日も同様であったため、濃厚赤血球および濃厚血小板が輸血された。その結果、貧血は改善したが、血小板数 $1.7\text{万}/\text{mm}^3$ と低値が持続したため、入院8日目、精査のため当科へ紹介入院となった。

【入院時現症】(生後2カ月13日) 体重3544 g (−2.5 SD)、身長53.6 cm (−1.4 SD)、頭囲35.0 cm (−2.1 SD)、体温 36.4°C 、脈拍120 /分、呼吸数40 /分、血圧92/52 mmHgであった。手足は細く皮膚にしわが多く粗雑であったが、紫斑・点状出血を認めなかった。リンパ節は触知せず、大泉門は $1.5\times 2.0\text{ cm}$ で平坦であった。顔面はやや蒼白で咽頭発赤を認めた。心肺所見は特に異常はなかった。肝脾腫はないが、著明な腹部膨満を認めた。あやし笑い、追視を認めた。

Abbreviation : ITP ; idiopathic thrombocytopenic purpura, PA-IgG ; platelet associated IgG, RAST ; radioallergosorbent test, TAR ; thrombocytopenia with absent radius

【入院時検査所見】(表1) 血液検査では、核の左方移動を伴う白血球増多、CRP の軽度陽性と血小板減少を認めた。PA-IgGの高値と免疫グロブリン(IgG, M, A)の上昇を示した。その他微量元素の測定を行ったが、正常範囲内であった。内分泌、代謝検査でも特記すべき所見を認めなかった。

【入院後経過 (図1)] 入院当日、K₂シロップ4mgの内服、同日より6日間濃厚血小板を輸血したが、血小板数の上昇は認められなかった。骨髓検査にて正常な造血機能と成熟した巨核球の存在を認め、血小板減少の原因として末梢での破壊亢進が推測された。先行感染の存在とPA-IgGが高値であること及び骨髓像より、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と診断し、入院後5日目より免疫グロブリン療法(400mg/kg/日)を計5日間施行した。投与3日目から血小板数は上昇し、以後退院まで $20\sim 30 \times 10^4/\text{mm}^3$ を維持した。

入院中、一般調整粉乳を1日500~750ml哺乳していたが、血小板数の改善後も体重増加はほとんど見られなかった。血液検査上も2~3万台の白血球増多と軽度のCRP上昇(1.0~1.5mg/dl)が持続したため抗生剤(アミカシン)の投与を行った。入院後12日目より、ロタウイルス感染症のため黄白色の粘稠な下痢便が1日に4~6回出現した。少量の哺乳後の嘔吐はあったが、哺乳意欲はあったので1日600~700mlの一般調整粉乳を投与していた。徐々に便性状は改善したが、体重増加

はほとんど認められなかった。この頃、前病院より総IgE 70 U/mlと牛乳特異的IgE抗体が0.59 UA/mlの報告を受け再検査を行った。入院15日目の再検査の結果、総IgE 70.7 U/ml、牛乳特異的IgE抗体 1.25 UA/ml、カゼイン特異的IgE抗体 1.5 UA/ml、ラクトアルブミン特異的IgE抗体 2.2 UA/mlであった。体重増加不良の原因としてミルクアレルギーの関与が考えられたため、入院後22日目より一般調整粉乳からカゼイン加水分解乳(MA-1TM)に変更した。入院25日目から(体重3370g)、哺乳と同時に起こる水様性下痢と、38~39℃ 台の発熱、不機嫌が出現した。血液検査でWBC 42800/ μ l(好酸球 2%、CRP 6.0 mg/dlと強い炎症反応を示していたが、C3 141.0 mg/dl、C4 24.5 mg/dl、CH50 49.2と低補体血症はなかった。絶食および中心静脈栄養管理とし抗生剤(パニペネム/ベタプロミン)を投与した。翌日には解熱し、頻回の下痢もおさまった。血液検査で炎症所見がWBC 13700/ μ l、CRP 0.4 mg/dlと低下したため、入院30日目(体重3209g)から精製アミノ酸乳(エレメンタルフォーミュラ605ZTM)を20 ml/kg/日で開始した。入院39日目に測定した総IgEは37.7 U/mlと低下していた。その後、排便は1日1~3回と入院時の半分以上となり、哺乳量(最終的に180 ml/kgまで増加)の増加に伴い体重の増加を認め、体重が4kgを超えた生後5ヵ月時に退院となった。

【退院後経過 (図2)] 退院後も、アミノ酸乳を続行し、

血液検査；

WBC	32100 / μ l	CRP	1.4 mg/dl
Stab	11%	AST	77 IU/l
Segment	53%	ALT	48 IU/l
lymphocyte	26%	LDH	953 IU/l
monocyte	10%	IgG	881 mg/dl
eosinophil	0%	IgM	144 mg/dl
Hb	11.7 g/dl	IgA	205 mg/dl
Plt	$2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	IgE	77 U/ml
牛乳特異的 IgE 抗体 (EIA) 1.25UA/ml			
カゼイン特異的 IgE 抗体 (EIA) 1.5UA/ml			
ラクトアルブミン特異的 IgE 抗体(EIA) 2.2UA/ml			

PA-IgG 530.7 ng/10⁷ cells (正常値 < 25.0)

ウイルス抗体価検査；CMV-IgM、HSV-IgM、Rubella-IgM 陰性

咽頭、尿、便、血液培養；異常なし。

髄液検査；異常なし。

骨髓検査；有核細胞数 10 万、M/E 比 3.89、巨核細胞数 2/全視野
3 系統の過形成を認めた。

表1. 入院時検査所見

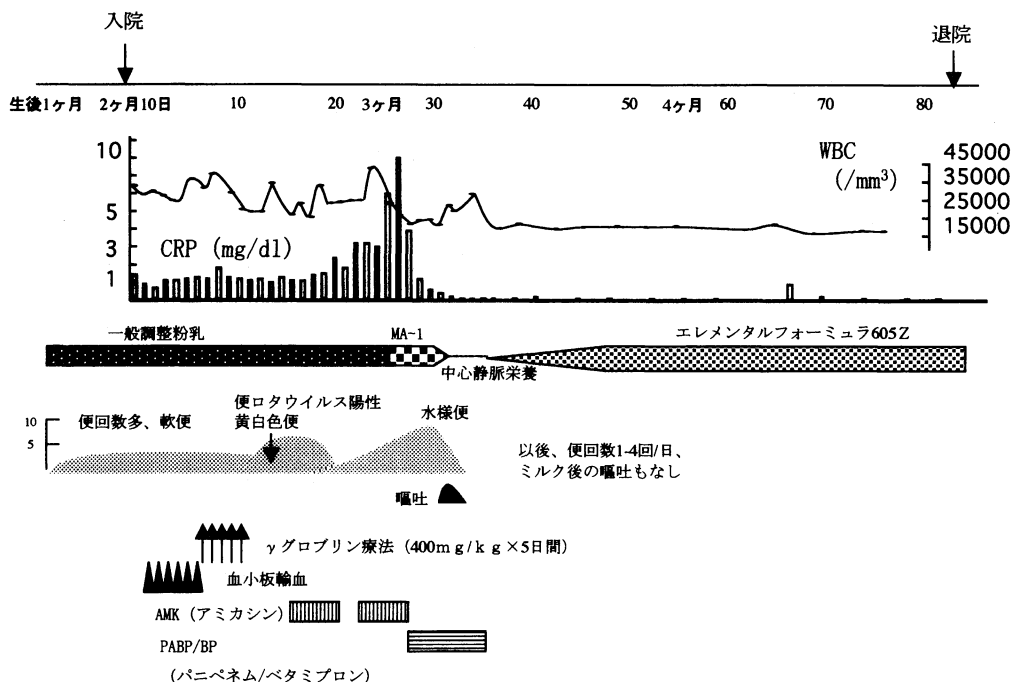


図1. 入院後経過

7カ月時より離乳食(牛乳・卵除去食)を開始し、9カ月時にカゼイン加水分解乳に変更した。順調な体重増加と頭囲の発育を認め、1歳1カ月の時点では体重は9.2 kgまで増加した。発達については4カ月時に定頸を、7カ月時に寝返りを認め順調であった。退院後2カ月(生後7カ月)で、総IgE 12.6 U/mlに低下、牛乳特異的IgE抗体およびラクトアルブミン特異的IgE抗体は陰性であった。退院後、血小板減少症は認めなかった。

考 察

本症例は1) 生後1カ月から著明な消化器症状の伴わない体重増加不良とCRPの持続陽性、2) 感染を契機とした貧血と特発性血小板減少症、3) ロタウイルス感染後、消化器症状の顕在化があり、カゼイン加水分解乳の投与では体重増加不良とCRPの持続陽性が軽快せず、精製アミノ酸乳を必要とした症例であった。

乳幼児期の食物アレルギーで原因となることが多いのは牛乳蛋白で、その発症頻度は0.2~10%といわれている^{1,2)}。そして、その約1/3は生後1カ月以内に発症すると報告されている³⁾。これまでも新生児期から発育障害を伴う重篤なミルクアレルギー症例が数例報

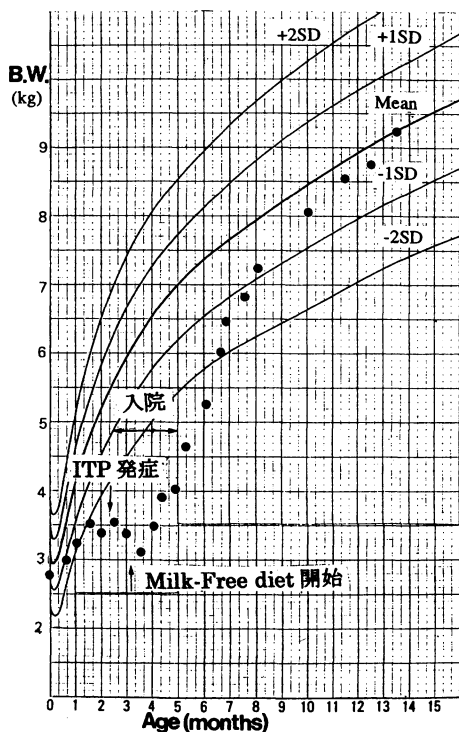


図2.

告されている^{4,5)}。臨床症状としては、ショック、嘔吐、下痢、発育障害、鼻炎、咳、蕁麻疹、湿疹などであるが、18例中4例は本症例のように消化器症状がなく発育障害のみの症状であると報告されている⁶⁾。本例は生後1ヵ月頃より出現した体重増加不良と持続する炎症反応の陽性を来していたが、しかし著明な下痢、粘血便、嘔吐などの消化器症状は示しておらず、ロタウイルスの感染後、はじめて消化器症状が顕在化した。一時的な中心静脈栄養後より、下痢を中心とした消化器症状は改善し、さらに抗原性の少ない精製アミノ酸乳の開始により症状の再発を認めなかった。その後、白血球数、CRPの低下、総IgEの低下、順調な体重増加および発達を認めた。このように生後1ヵ月頃から続く原因不明の体重増加不良が牛乳蛋白成分の完全除去により初めて改善したこと、前病院での牛乳特異的IgE抗体陽性よりミルクアレルギーと診断した。

Gordonら⁷⁾はミルクアレルギーの最終的な診断法として1) ミルクを除去することで症状が消失すること、2) ミルクの負荷で48時間以内に症状が出現すること、3) そのような誘発試験を3回行い、いずれも同様の反応を示すこと、4) ミルク除去で再び症状が消失することの4項目を掲げている。しかしながら、本症例の場合、長期間の体重増加不良がつづいており家族の不安も大きく、誘発試験の許可を得ることはできなかった。また補助診断、除外診断のための小腸ファイバースコープや腸粘膜の細胞診はその侵襲の大きさや臨床的にクローン病や偽膜性大腸炎等が否定的であることから施行しなかった。

ミルクアレルギーの治療として、まず免疫原性が低いとされているカゼイン加水分解乳(MA-1™)を開始したが、飲用3日後に発熱、及び哺乳後の下痢が出現し、効果のないことが明らかになった。このような症例で、精製アミノ酸乳(エレメンタルフォミュラ605Z™)に変更後消化器症状が改善した報告^{5, 8, 9)}や、カゼイン加水分解乳で新たに感作され、消化管アレルギーを呈した症例の報告¹⁰⁾もある。MA-1™のうち、わずかに残るカゼイン及びその分解成分またはカゼイン以外の含まれている成分がアレルゲンとして作用した可能性が高いと推測された。

血小板減少症については、先行感染の存在、PA-IgG高値、骨髓検査、免疫グロブリンに対する反応から、急性ITPによると考えられた。ITPは2型アレルギーによって生じる病態であり、その血清中に抗血小板抗体が証明されることが多い。この抗血小板抗体により血

小板が障害され、血小板第3因子放出やオプソニン化が起こり、脾、肝網内系細胞、あるいはマクロファージ、単球、好中球等の貪食細胞に捕捉され処理される病態である¹¹⁾。ITPとミルクアレルギーの関連性について、両者を合併する症候群として、Thrombocytopenia with absent radius (TAR)がある。これは、1969年にHallらによって報告された両側の橈骨無形成、血小板減少、ミルクアレルギーを合併する症候群である¹²⁾。その87%が生後1ヵ月以内に発症し、嘔吐、哺乳困難、下痢胃腸からの出血傾向、脱水、虚脱、体重増加不良などの症状を呈するとされている。本症例において前腕のレントゲンを施行し、橈骨は正常に存在することを確認し、この症候群を除外した。TARとして報告された症例の中には、ミルクの暴露と血液学的な症状の再発との間に強い関連性が示唆された例¹³⁾や血小板減少に対しステロイド療法、輸血を施行したが改善せず、milk-free dietにより血小板数増加を認めた報告¹⁴⁾がある。これらの報告から、橈骨の発生に関与する遺伝子群と、血小板抗体およびミルクアレルギーにおける抗体の産生に関与する遺伝子が近接している、あるいは一方が他方の調節遺伝子として作用している可能性が考えられた。また、TARでなくても、慢性ITPにアレルギー性鼻炎を合併した症例で、抗アレルギー剤の投与により血小板減少が軽減したとする報告¹⁵⁾があり、その中で著者はITPにアレルギー性疾患が合併することは少なくないのではないかと考察している。ITP自身が、特に血小板抗体産生に関して、アレルギー疾患と共通の免疫学的変調を背景にもつ可能性も考えられた。

本例では両徴候の発症時期は一致しているが、ミルク除去以前に、ITPに対して免疫グロブリン療法が著効したため、アレルギーの血小板減少に対する影響は検討できなかった。しかしながら、今後、アレルギー疾患発症の機序を免疫学的に、あるいは遺伝子レベルで解明するにあたって、本例のような症例の集積が重要と考えられた。

参考文献

- 1) Bahne SL et al: Allergies to Milk. Grune and Stratton, New York, 1980.
- 2) Savilahti E et al: Cow's milk allergy. Gastroenterology and Nutrition in Infancy, Raven Press, New York, pp473-489, 1989.

- 3) 西田 勝：食餌アレルギーと胃腸管アレルギー．新小児科学体系21B，中山書店，東京，p287-313，1981.
- 4) 泰永美千穂，小石誠二，白坂幸義，林寺 忠：新生児期より牛乳アレルギーと発育障害を来した一症例．日本小児アレルギー学会誌5(4)，p206，1991.
- 5) 林 野花，大和謙二，吉島 聡，畑中武志，四宮敬介：補体価の低下を伴った牛乳アレルギーの1例．アレルギー 42(1)，p 53-63，1993.
- 6) Walker-Smith JA. : Food sensitive enteropathy overview and update. Acta Paediatrica Japonica. 36, 545-549, 1994.
- 7) Goldman AS. Anderson Jr. WA, Sellers WA, et al. : I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. Pediatrics 32, p425-443, 1963.
- 8) 高柳正樹，花城恵美子，正岡純子，平野清美：蛋白漏出性胃腸症を示した，経母乳感作によると思われる牛乳アレルギーの1乳児例．小児科診療55(2)，p349-352，1992.
- 9) 菊田芳克，寺沢政彦：アトピー性皮膚炎の乳児にみられた経母乳感作性卵白および牛乳アレルギーによる一過性蛋白漏出性胃腸症．小児科診療58(7)，p1301-1304，1995.
- 10) 下条直樹，清水直樹，高梨潤一，平野清美，本間季里，河野洋一：治療に用いた加水分解乳により新たに感作されて消化器症状を呈したミルクアレルギーの1例．日本小児アレルギー学会誌5(4)，p207-208，1991. 12.
- 11) 鮫島勇一，溝口秀昭：血液アレルギー．アレルギーの領域4(2)，p202-206，1997.
- 12) Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottemheimer E J, van Berkum KAP, McKusick VA : Thrombocytopenia with absent radius. Medicine 48, p411-439, 1969.
- 13) M. F. Whitfield, D. G. D. Barr : Cows' milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with absent radius. Archives of Disease in Childhood 51, p337-343, 1976.
- 14) R. H. Trefor Jones : Congenital Thrombocytopenia and milk allergy. Correspondence, p744-745,
- 15) 塚田昌滋，神田 仁，森 哲夫，黒田育子，寺内昭子：抗アレルギー剤（トラニラスト）が鼻出血管理に有効であった慢性ITPの1小児例：小児科臨床41(12)，p3217-3220，1988.

A CASE REPORT OF AN INFANT WITH THROMBOCYTOPENIA INVOLVED MILK ALLERGY

Natsuko Takaura, Etsuko Yamaguchi, Hiroshi Inada,

Yoshiyuki Okano, Kazumi Yamato, Tsunekazu Yamano

Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine

We report a case of a 2 month old female with thrombocytopenia and failure to thrive due to milk allergy. The patient was admitted to another hospital due to the bacterial infection and subsequently referred to our hospital due to the rapid development of thrombocytopenia. After five days the thrombocytopenia had improved following administration of a high-dose of γ -globulin. On the twelfth day she developed severe diarrhea due to Rotavirus infection. A few days later her general condition improved but the patient's body weight did not increase due to vomiting and protracted diarrhea. Following treatment with an amino acid-based infant formula, her symptoms gradually improved with her weight returning to normal range. Her clinical course suggested that she had a milk allergy.