

## 小児特発性血小板減少性紫斑病 80 例の臨床的検討

大竹正俊, 古山紀子, 北村太郎  
立之英世, 石飛真美子, 奥山泉  
高柳勝, 山本克哉, 村田祐二  
加藤晴一, 中川洋

### はじめに

小児特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) は急性型が 60~80% を占め, 約 90% が自然寛解する予後良好な疾患である<sup>1)</sup>。しかしながら頻度は 1% 未満と稀ではあるが, 頭蓋内出血をきたした報告もみられる<sup>2)</sup>。従って ITP の治療は頭蓋内出血を防ぐことが第一の目的とされるが, 初診時における薬物療法の対象患者の選択および初期治療における使用薬剤に関しては未だに多くの議論がなされている<sup>1,3-5)</sup>。今回, 私たちは過去 14 年間に当科において経験した ITP 80 例につき, 特に治療に関しての検討を行ったので報告する。

### 対象および方法

1982 年 12 月より 1997 年 4 月の 14 年間に当科において経験した 80 例の ITP を対象とした。ITP の診断は厚生省研究班の診断基準に従い, 末梢血の血小板数が  $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$  未満で他に血小板減少をきたすような基礎疾患が認められないものとし, 病型は発症後 6 カ月以内に治癒した症例を急性型, 発症後, 経過が 6 カ月以上遷延した症例を慢性型, 発症後 6 カ月以内に寛解し, 3 カ月以上の寛解期間を経過して再び血小板減少を呈した例を再帰型とした。また寛解の定義としては無治療で血小板数が  $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上を維持できる状態とした。

薬物療法の対象としては原則として血小板数  $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下の症例とし, 初期治療としては常用量ステロイドホルモン (プレドニゾロンとして 2

mg/kg/日) の経口ないし静注投与 (以下 SH 療法), あるいは免疫グロブリン大量投与 (免疫グロブリン製剤  $400 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ , 5 日間, 以下 IVIG 療法) を行い, 少数例では SH+IVIG 併用療法を施行した。初期治療にて寛解の得られない症例に対しては二次治療として SH 療法から IVIG 療法または IVIG 療法から SH 療法への変更を行い, 反応が不十分で出血症状が著明な症例に対しては三次治療としてメチルプレドニゾロン・パルス療法 (メチルプレドニゾロン  $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ , 3 日間, 以下 mPSL パルス療法) ないし IVIG 療法と mPSL パルス療法の併用療法を行った。この併用療法の薬物投与としては Hara ら<sup>6)</sup> の方法に準じ, メチルプレドニゾロン  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  を 2 時間かけて投与し, 2 時間後に IVIG  $400 \text{ mg}/\text{kg}$  を 2 時間かけて投与した。また摘脾の適応は出血症状が著明で, 薬物療法のみで血小板数を  $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上に維持することが困難な症例か, 副作用のため薬物療法が続行できない症例とした。

有意差検定は *t* 検定で行い, また慢性型 ITP に関して Kaplan-Meier 法を用いて自然寛解率を算出した。尚, 統計学的検討は 1997 年 6 月 30 日の時点で行った。

### 結 果

病型別分類では急性型 54 例 (67.5%), 慢性型 20 例 (25.0%), 再帰型 6 例 (7.5%) であり, 性別では男児 46 例 (57.5%), 女児 34 例 (42.5%) であった。病型別にみた初発年齢の平均値は急性型では 3 歳 8 カ月  $\pm$  2 歳 11 カ月, 慢性型では 4 歳 5 カ月  $\pm$  3 歳 6 カ月, 再帰型では 4 歳 6 カ月  $\pm$  3 歳 7 カ月であり, 各病型間に有意差はみられなかった (表

表 1. 病型別疫学のおよび臨床検査所見

	急性型	慢性型	再帰型
症例数 (%)	54 (67.5)	20 (25.0)	6 ( 7.5)
男児 (%)	31 (57.4)	12 (60.0)	3 (50.0)
女児 (%)	23 (42.6)	8 (40.0)	3 (50.0)
年齢	3y8m±2y11m	4y5m±3y6m	4y6m±3y7m
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μl)	2.0±1.7	2.0±2.2	2.0±1.7
骨髓有核細胞数 (/μl)	194.4±168.9	159.2±94.8	146.6±184.3
PAIgG (ng/10 <sup>7</sup> cells)	238.6±318.3	270.7±245.3	474.6±253.3
先行感染症有 (%)	72.2	30.0	66.7

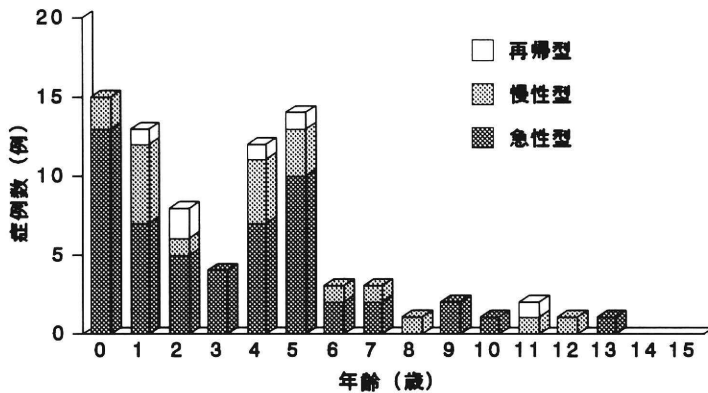


図 1. 病型別初発年齢分布

1). 初発年齢は全体としては0歳児が15例と最も多く、6歳以下が69例と86.3%を占めた(図1)。

初診時の症状・理学的所見では皮下出血が77例(96.3%)、粘膜出血が38例(47.5%)、鼻出血が16例(20.0%)、血便および血尿がそれぞれ1例(1.3%)であった。また初診時の検査所見では血小板数、骨髓巨核球数およびPAIgG値は各病型間に有意差はみられず(表1)、初診時血小板数は1万/μl未満が25例(31.3%)、1万~2万/μl未満が27例(33.7%)、2万~5万/μl未満が22例(27.5%)、5万/μl以上が6例(7.5%)であった。

先行感染症は急性型54例中39例(72.2%)、慢性型20例中6例(30.0%)、再帰型6例中4例(66.7%)にみられたが、慢性型では風疹等の原因

の明確な先行感染症は認められなかった(表1)。先行感染症との関係が大きい急性型での発症季節の検討では春16例(29.6%)、夏16例(29.6%)、秋11例(20.4%)、冬11例(20.4%)と春、夏に多い傾向がみられた。

初期治療としては無治療群16例、SH療法群37例、IVIg療法群22例、SH+IVIg療法群5例であった。初期治療で血小板数が10万/μl以上に達する反応例はSH療法群、IVIg療法群とも約70%であり、いずれの群においても25%前後の無反応例が認められた。

初期治療に対する反応性が予後を左右するものではなく初期治療における反応がなくとも二次治療ないし三次治療により寛解の得られた急性型ITPが9例みられた(図2)。

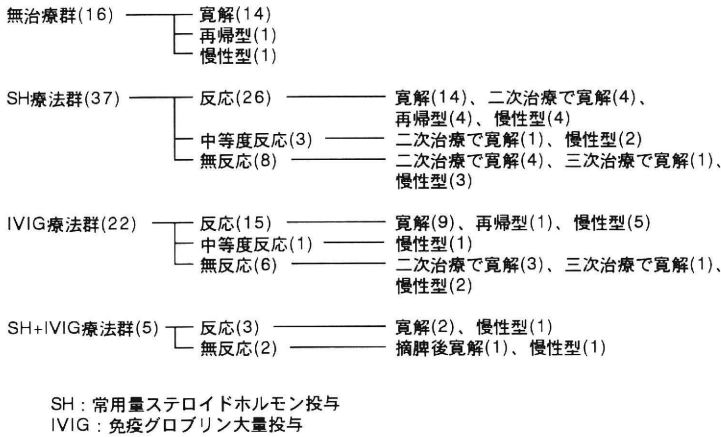


図2. 初期治療に対する反応性と予後

表2. SH 療法および IVIG 療法に対する反応性

	急性型	慢性型	再帰型	計
SH, IVIG 療法ともに反応	4	4	0	8
SH, IVIG 療法の方に反応	8	5	0	13
SH, IVIG 療法いずれにも無反応	1	3	0	4
SH, IVIG 療法的一方のみ使用し反応	23	5	5	33
IVIG 療法のみ使用し無反応	1	0	0	1
計	37	17	5	59

SH: 常用量ステロイドホルモン投与  
IVIG: 免疫グロブリン大量投与

表3. 急性 ITP の寛解までの期間

入院後経過月数	症例数	累積寛解率 (%)
0~1 カ月	23	42.6
1~2 カ月	17	74.1
2~3 カ月	9	90.7
3~4 カ月	2	94.4
4~5 カ月	1	96.3
5~6 カ月	2	100.0

初期治療ないし二次治療において SH, IVIG 療法のいずれかに血小板数 10 万/ $\mu$ l 以上の増加反応のみられた症例は IVIG 療法のみ使用し無反応であった 1 例を除いた 58 例中 54 例であり, 残りの 4 例 (6.9%) は SH, IVIG 療法いずれにも反応しなかった (表2)。

急性型 ITP の寛解に達するまでの期間の検討では 2 カ月以内に 74.1%, 4 カ月以内に 94.4% が寛解となった (表3)。

慢性型 ITP の予後の検討では 10 例が 6 カ月

表4. 慢性型 ITP の予後

予 後	症例数
自然寛解 (6 カ月~6 年 11 カ月)	10
摘脾後寛解 (9 カ月~3 年 0 カ月)	4
非寛解 (11 カ月~5 年 11 カ月)	5
CE 投与で血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上を維持	4
IVIG 療法で血小板数 2 万/ $\mu$ l 以上を維持	1
摘脾後死亡	1
計	20

CE: セファランチン  
IVIG: 免疫グロブリン大量投与

~6 年 11 カ月で自然寛解, 4 例が摘脾後寛解, 5 例が非寛解で経過観察中であるが, うち 4 例はセファランチン投与のみで血小板数 5~10 万/ $\mu$ l を維持しており, 1 例は 4 週毎の IVIG 療法 (1 g/kg, 2 日間) による維持療法を要している。尚, 摘脾後も効果なく頭蓋内出血をきたし死亡した症例が 1

例みられた(表4)。セファランチンは1992年以後8例の慢性型ITPに2mg/kg/日で投与したが、3例(37.5%)が有効でうち2例は投与を中止し自然寛解している。残りの5例のうち2例は無効、3例は自然経過との鑑別が不能であった。また摘脾例を打ち切り例として慢性型ITPの自然寛解率は6年で77.1%であった(図3)。

再帰型の6例は男女比1:1で、再発回数は1

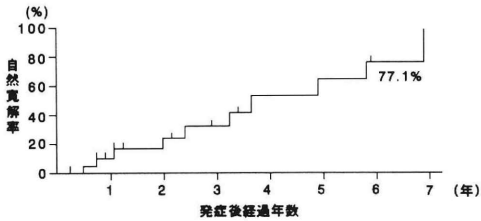


図3. 慢性型ITP児の発症後経過年数と予後

回、2回それぞれ3例であった。初発時治療は無治療1例、SH療法4例、IVIG療法1例であり、いずれも6カ月以内に寛解が得られた。寛解から再発までの期間は8カ月～2年11カ月であり、再発時の先行感染は9回の再発中4回にみられた。また、9回の再発時の治療は、無治療3回、SH療法4回、IVIG療法2回であったが、症例4を除いては薬物療法に反応し寛解が得られた。症例4は2回の再発がみられ、SH療法ないしIVIG療法に十分な反応がみられなかったが、自然寛解した(表5)。

摘脾は急性型1例、慢性型5例に施行したが、摘脾施行理由は薬物療法が無効のためが4例、薬物療法の副作用を考慮してが2例であり、6例中5例に寛解が得られた。診断より摘脾施行までの期間は7日～2年11カ月間であり、うち3例は薬物

表5. 再帰型ITP症例のまとめ

症例	初診時年齢	性	再発回数	寛解から再発までの期間	先行感染症の有無	治療
1	1y4m	男	1	… 11 m	無 無	SH療法 無治療
2	2y0m	女	1	… 35 m	咽喉頭炎 無	SH療法 IVIG療法
3	2y9m	女	1	… 9 m	咽喉頭炎 無	SH療法 SH療法
4	4y2m	女	2	… 12 m 20 m	無 麻疹 胃腸炎	無治療 SH → IVIG療法 IVIG → SH療法
5	5y5m	男	2	… 22 m 24 m	咽喉頭炎 無 無	SH療法 無治療 SH療法
6	11y4m	男	2	… 15 m 8 m	咽喉頭炎 風疹 咽喉頭炎	IVIG療法 SH療法 無治療

表6. 摘脾症例のまとめ

症例	病型	性	施行年	摘脾時年齢	診断より摘脾施行までの期間	摘脾施行理由	予後
1	急性型	男	1987	5y 9m	7d	薬物療法無効	寛解
2	慢性型	男	1994	7y11m	26d	薬物療法無効	寛解
3	慢性型	男	1986	4y 7m	2m	薬物療法無効	寛解
4	慢性型	女	1986	9y 7m	9m	薬物副作用考慮	寛解
5	慢性型	女	1987	2y 2m	1y 0m	薬物療法無効	死亡
6	慢性型	男	1996	15y 8m	2y11m	薬物副作用考慮	寛解

療法による出血症状のコントロールが困難のため診断後2カ月以内の早期に摘脾を施行せざるを得なかった。また摘脾施行年齢は2例が5歳未満であったが、うち1例は摘脾も無効で摘脾後67日目に頭蓋内出血をきたして死亡した。なお、摘脾後に重症感染症を合併した症例はなかった(表6)。

1992年以後、SH療法およびIVIG療法のいずれにも血小板数の増加がみられず、頭蓋内出血の危険性のある4症例(急性型1例、慢性型3例)に対してIVIG療法とmPSLパルス療法の併用療法を施行した。施行回数は2回1例、4回1例、5回2例であった。急性型ITPの1例は2クール施行後寛解が得られた(症例1)。慢性型の3例のうち1例は併用療法施行に拘わらず、血小板数は10万/ $\mu\text{l}$ 以上とならず頻回の鼻出血のため4クール終了後、発症26日目に摘脾を施行し1年1カ月で寛解となった(症例2)、症例3はIVIG療法とmPSLパルス併用療法の回数を増す毎に血小板数の増加がみられ、治療間隔が長くなり、併用療法5クール終了後は3回のIVIG療法を約2カ月毎施行した後はセファランチン投与のみで血小板数は10万/ $\mu\text{l}$ 前後に安定し、4年11カ月で寛解が得られた。症例4も併用療法の治療間隔の延長がみられ、5クール終了後、ピクリスチン静注を試みたが反応はなく、IVIG療法(1g/kg, 2日間)を4週毎施行し、血小板数を2万/ $\mu\text{l}$ 以上に維持して

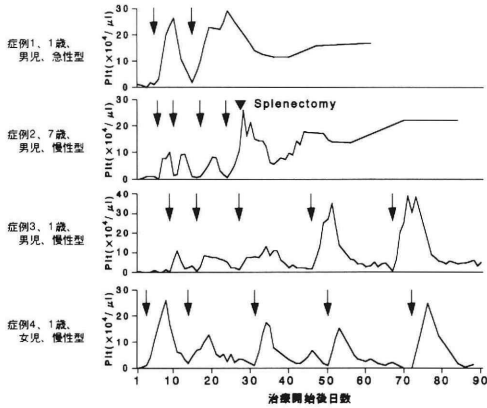


図4. IVIG療法とmPSLパルス併用療法の治療効果

表7. 本邦における小児ITPの臨床統計のまとめ

報告者 (報告年)	長澤ら <sup>7)</sup> (1988)	山本ら <sup>8)</sup> (1988)	片寄ら <sup>9)</sup> (1991)	野村ら <sup>10)</sup> (1997)	本報告 (1998)
症例数	42	48	38	147	80
男児(例)	20	25	21	72	46
女児(例)	22	23	17	75	34
病型					
急性型(%)	78.6	41.7	57.9	70.7	67.5
慢性型(%)	19.0	50.0	31.6	25.9	25.0
再発型(%)	2.4	2.0	10.5	3.4	7.5
初期治療					
無治療(%)	28.6	47.9	23.7	22.4	20.0
SH療法(%)	71.4	52.1	76.3	45.6	46.3
IVIG療法(%)	0.0	0.0	0.0	32.0	27.5
SH+IVIG療法(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3
摘脾施行例(%)	0	0	1(2.6%)	13(8.8%)	6(7.5%)
慢性型ITP自然寛解率 (%)	n.a.	n.a.	n.a.	62.5	77.1
死亡率(%)	0	0	0	1(0.7%)	1(1.3%)

n.a.: data not available

いる。本症例は1997年6月現在3歳6カ月であり、5歳の時点でもIVIG療法による維持療法が必要な場合は摘脾を行う予定である(図4)。

## 考 察

小児ITPの治療の第一の目的は、稀ではあるが致命的な頭蓋内出血を予防することである。小児ITPの急性期の治療として、血小板数に関係なく皮下出血のみの患者は無治療で経過観察するべきであるとのガイドラインが英国より報告されている<sup>3,4)</sup>。一方、頭蓋内出血の合併が全例血小板数2万/ $\mu$ l以下の症例で発現したと報告されている<sup>2)</sup>ことから、一般には血小板数2万/ $\mu$ l以下で、特に粘膜出血が著明な患者では薬物治療が考慮されるべきであるとされている。

本邦における小児ITPの臨床統計の報告例を表7に示すが、初期治療としては1991年の報告までは無治療かSH療法であり<sup>7-9)</sup>、約半数のITP患者を無治療で観察した施設もみられている<sup>8)</sup>。野村ら<sup>10)</sup>も原則として無治療経過観察によりITPを管理していたところ、入院2日目に軽い頭部打撲後の頭蓋内出血をきたして死亡した症例を経験した。このことから彼等は1988年以後は血小板数2万/ $\mu$ l以下で可及的に血小板数の増加が必要な場合には積極的にIVIG療法を行ったと報告しており、著者らの初期治療の内容とほぼ一致している。

初期治療法に関してはSH療法ないしIVIG療法が挙げられるが<sup>1)</sup>、英国のガイドラインでは常用量のSH療法が勧められ<sup>3,4)</sup>、USAのAmerican Society of Hematology (ASH)の勧告ではSH療法、IVIG療法のいずれでも良いとしている<sup>5)</sup>。血小板数の増加速度に関してはIVIG療法がSH療法より有意に早いとされ<sup>11)</sup>、急速に血小板数の増加を計りたい場合はIVIG療法が勧められてきた。しかしBeardsley<sup>1)</sup>はmPSLパルス療法もIVIG療法と同様の血小板増加作用があり、安価なことからこの治療法を初期治療として勧めている。さらに最近では常用量の2倍量(4 mg/kg/日)のプレドニゾンを用いて常用量ではみられなかった有意の血小板増加作用が得られたと

する報告<sup>11)</sup>や、IVIG少量療法の有効性の検討の報告<sup>12)</sup>がなされているが、まだ一般化した治療とはなっていない。

従ってこれらの治療法の結論の出るまで当科における小児ITP患者の治療方針としては、1)血小板数2万/ $\mu$ l以下の患者を薬物療法の対象とする。2)初期治療としてはIVIGが高価であり、C型肝炎伝播の危険性があり、また無菌性髄膜炎等の副作用のあることを考慮して<sup>3,4)</sup>、出血症状が重篤でなければSH療法を選択する。3)SH療法開始後、数日の経過で反応のみられない場合にはIVIG大量療法に変更する。4)さらにIVIG大量療法3日間で血小板増加のみられない場合はmPSLパルス療法をIVIG療法に重ねて反応をみるとしたい。

IVIG療法とmPSLパルス療法の併用療法は1985年にHaraら<sup>6)</sup>により小児慢性型ITP4例に対しての治療として報告された治療法である。彼等はIVIG療法の効果がmPSLにより増強されることにより相乗効果が得られ、急性出血のコントロールおよび緊急外科手術の際の治療に有用であろうとしている。著者らも4例においてIVIGとmPSLパルス療法の併用療法を施行したが、4例とも血小板著減期における本併用療法の有効性が認められた。従って摘脾後の重症感染症の合併頻度の高い5歳未満の患者はもとより、5歳以上の患者においても摘脾施行を避けうる可能性があり有用であると考えられる。

小児慢性型ITPの治療としては摘脾の適応が問題となる。ASHの勧告<sup>5)</sup>ではSH療法ないしIVIG療法の効果が一過性で、診断後12カ月以上出血症状が持続し、血小板数が3万/ $\mu$ l未満としている。また初期治療および摘脾も無効の場合の治療としてアザチオプリン、ダナゾールおよびインターフェロン等があるが、血小板数3万/ $\mu$ l未満では勧められるとしている。本報告においては6例に摘脾を施行したがうち3例は薬物療法にて血小板数および出血症状のコントロールが得られず、発症後早期に摘脾をせざるを得なかった。幸い3例とも寛解が得られ、摘脾後の経過から1例は急性型、他の2例は慢性型と考えられた。3例中

1例は1VIG+mPSLパルス療法を4クール施行しても著明な鼻出血のため摘脾を避けることができなかったが、他の2例は1VIG+mPSLパルス療法を行えば摘脾を避け得た可能性があった。

小児慢性型ITPでは血小板数が3万/ $\mu$ l以上あれば無治療観察で良いとされ、また数年～10年の経過観察のうちに自然寛解する例も観察される。小児慢性型ITPの自然寛解率は成人の10～20%に比し良好であると報告され、本報告では6年で77.1%の自然寛解率であった。野村ら<sup>10)</sup>も発症後10年で62.5%と報告し、摘脾の適応に際しては発症後10年位までは自然寛解の可能性を念頭に決定されるべきとしている。

最後に慢性型ITPにおけるセファランチンの有効性に関しては、成人例74例の報告からは有効率28.4%、小児例18例の報告からは61.1%と小児においての高い有効性が報告されている<sup>13)</sup>。本報告においての有効率は37.5%であったが、難治例においても著効する例もみられ、副作用もほとんどなく、安価であることから、試みる価値のある治療法の一つと考えられた。

## ま と め

1) 過去14年間に当科において経験した80例のITP(急性型54例、慢性型20例、再帰型6例)の臨床的検討を報告した。

2) 急性型ITPは2カ月以内に74.1%、4カ月以内に94.4%が寛解した。

3) 慢性型ITPの予後は自然寛解10例、摘脾後寛解4例、非寛解5例、死亡1例であり、摘脾例を打ち切り例とした自然寛解率は6年で77.1%であった。

4) 再帰型ITPの再発回数は1回および2回がそれぞれ3例であり、寛解から再発までの期間は8～35カ月であった。

5) 摘脾は急性型ITP1例、慢性型ITP5例に施行し、摘脾も無効で死亡した慢性型の1例を除いては寛解が得られた。

6) 難治例4例に対して1VIG療法とmPSLパルス併用療法を施行し、血小板著減時期における治療としての有用性が認められた。

尚、本論文の要旨は第49回北日本小児科学会(1997年10月、弘前市)および第184回日本小児科学会宮城地方会(1997年11月、仙台市)において発表した。

## 文 献

- 1) Beardsley DS: Platelet abnormalities in infancy and childhood. In Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. (Nathan DG et al eds.), Saunders, Philadelphia, pp 1561-1604, 1993
- 2) Woerner SJ et al: Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* **67**: 453-460, 1981
- 3) Eden OB et al: Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* **67**: 1056-1058, 1992
- 4) Bolton-Maggs PHB et al: Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* **350**: 620-623, 1997
- 5) George JN et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* **88**: 3-40, 1996
- 6) Hara T et al: High doses of gamma globulin and methylprednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur J Pediatr* **144**: 240-242, 1985
- 7) 長澤宏幸 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病(ITP) 42例の臨床疫学的研究. *小児科臨床* **41**: 1425-1430, 1988
- 8) 山本初実 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病の臨床的検討. *日小血会誌* **2**: 138-143, 1988
- 9) 片寄雅彦 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病の臨床的検討. *小児科臨床* **44**: 1365-1370, 1991
- 10) 野村豊樹 他: 小児特発性血小板減少性紫斑病147例の臨床的検討. *日児誌* **101**: 799-806, 1997
- 11) Blanchette VS et al: A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* **123**: 989-995, 1993
- 12) Warrior I et al: Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (1VIG) treatment for infants and children with

immune thrombocytopenic purpura. J  
Pediatr Hematol Oncol **19**: 197-201, 1997

13) 小林正之 他: 難治性特発性血小板減少性紫斑

病に対するセファランチン® 大量療法の検討. 診  
断と治療 **83**: 589-595, 1995