

— 症例報告 —

2年間の継続的薬物療法の後に、4歳6カ月時に摘脾術 を施行した慢性型ITPの1例

大竹正俊, 古賀晋一郎, 中山東城
今井香織, 渡邊庸平, 北沢博
吉田弘和, 涌澤圭介, 佐藤育子
大沼祥子, 高柳勝, 山本克哉
村田祐二

はじめに

小児における特発性血小板減少性紫斑病（以下ITP）は約80%が急性型、約20~25%が慢性型、約2~3%が再帰型と分類される¹⁾。小児慢性型ITPは成人に比較して自然寛解率が50~60%と高いことが特徴であるが²⁾、難治例の場合には摘脾術が適応となり、その有効率は約75%とされている³⁾。小児慢性型ITPにおける摘脾術の適応は摘脾後重症感染症の合併を考慮して、原則として5歳以上が対象とされており⁴⁾、5歳未満で発症した難治性小児慢性型ITPの治療・管理が問題として残っている。

今回、私たちは2歳時に発症した慢性型ITPにおいて2年間の継続的薬物療法を施行した後、4歳6カ月で摘脾術を施行し、著効の得られた症例を経験したので報告する。

症 例

患児：2歳5カ月，女児

主訴：出血斑

家族歴，既往歴：特記事項なし

現病歴：2000年3月28日より発熱，咳嗽が出現。3月29日に頬部の出血斑に気付かれ，3月30日に当科を初診し，血小板数1.4万/ μ lにて入院した。入院時，両頬部に出血斑を認めたが，口腔粘膜には出血斑は見られなかった。

入院時検査所見（表1）：血小板減少の他には，マイコプラズマ抗体価の上昇およびIgM値の上昇が認められ，胸部X線像では両肺野に浸潤陰影を認めた。骨髓所見では血小板非産生型巨核球の増加が認められ，PAIgGは1,030.0 ng/ 10^7 cellsと著増しており，マイコプラズマ肺炎に合併したITPと診断した。尚，マイコプラズマ抗体価は後日，160倍に上昇した。

入院後経過（図1）：入院当日より免疫グロブリン大量療法（以下IVIg療法），400 mg/kg，5日間で治療を行い，血小板数は22.3万/ μ lまで上昇し4月4日に退院した。しかし血小板数は漸減し，4月27日に血小板数2万/ μ lにて再入院となった。ステロイド剤にて治療を開始したが反応はなく，IVIg療法，IVIg療法とメチルプレドニゾロン・パルス療法（以下パルス療法）の併用療法にて効果は一過性で2週ごとに同併用療法を繰り返した。6月6日よりセファランチン（CEP）の投与を開始し，6月16日にはIVIg超大量療法，1 g/kg，2日間投与を試みたが血小板数は1.5万/ μ lまでしか増加しなかった。6月27日よりシクロスポリンA（CsA，10 mg/kg/day）の投与を開始し，7月10日より1週ごとのビンクリスチン（VCR，0.02 mg/kg/day）投与も追加した。この間，IVIg療法とパルス療法の併用療法は血小板数2万/ μ l以下にて施行した。CsAおよびVCR投与中には血小板数は40万/ μ lまで増加したが維持はできず，副作用を考慮し12月6日でCsAおよびVCRは中止とし，シクロフォスファミド（CPM）の投与

表1. 入院時検査所見

WBC	10,100/ μ l	CRP	0.23 mg/dl
RBC	517×10^4 / μ l	MycoAb	$\times 80$
Hb	11.2 g/dl	IgG	952 mg/dl
Ht	33.9%	IgA	44 mg/dl
Plt	1.4×10^4 / μ l	IgM	264 mg/dl
Stab	1%	C3	145.0 mg/dl
Seg	47%	C4	28.1 mg/dl
E	11%	CH50	48.3 U/ml
Mo	1%	ANA	$< \times 20$
Ly	38%	抗DNA抗体	(-)
Aty Ly	2%	胸部 X 線像	浸潤陰影 (+)
GOT	31 IU/l	Bone marrow examination	
GPT	14 IU/l	NCC	43.01×10^4 / μ l
ALP	340 IU/l	Mgk	306.25/ μ l
LDH	555 IU/l		(血小板非産生型)
γ -GTP	11 IU/l	PAIgG	$1,030.0$ ng/ 10^7 cells

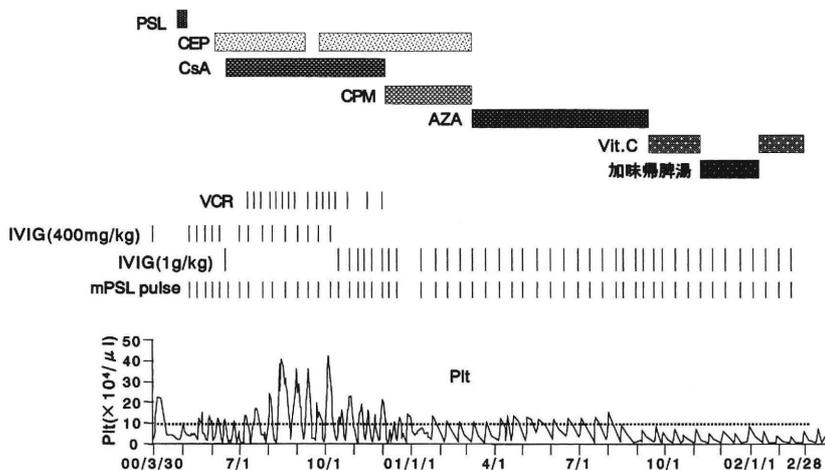


図1. 臨床経過1

を開始した。その後、アザチオプリン(AZA)、ビタミンC (Vit. C) 大量療法および漢方薬 (加味帰脾湯) の投与を行なったが、いずれも効果はみられず、2週ごとのIVIG超大量療法とパルス療法2日間の投与が必要であった。

この間、血小板数の治療に対するピーク値は漸減し、CsAとVCRの併用が最も有効であったと考えられた。4歳を過ぎた2001年10月頃より摘脾術を考慮し、家族との相談の結果、2002年3月

末に摘脾術を行うことに決定した。

図2のごとく2002年3月15日に入院し、CsA (6 mg/kg/day)とVCR (0.02 mg/kg/wk) の治療を追加して、IVIG超大量療法およびパルス療法の併用療法を行った。しかし十分な血小板上昇は得られず、CsAを9 mg/kg/dayまで漸増し、IVIG療法とパルス療法時の2日間において血小板濃厚液の輸血を行い、血小板数の上昇と数日間の維持が得られた。4月12日より同様の治療を行

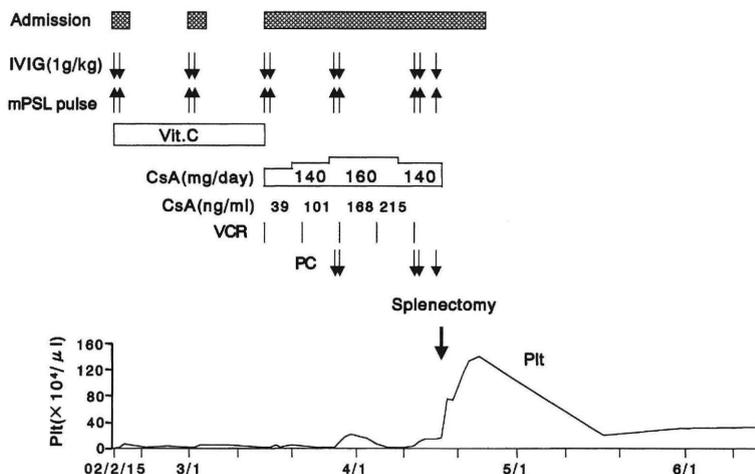


図2. 臨床経過2

い、4月17日に内視鏡下摘脾術を施行した。摘出脾臓の重量は99gと腫大しており、副脾は認められなかった。摘出した脾臓の病理組織像では、類洞の拡大と内皮細胞の腫大が認められ、ITPの所見に一致した。血小板数は手術翌日には約75万/ μl まで、1週間後には約140万/ μl まで増加し、4月24日に退院した。術後はペニシリンGの予防投与を行い経過観察中であるが、血小板数は15万/ μl 以上を維持し重篤な感染症はみられていない。

考 察

小児のITPの治療・管理上問題となる頭蓋内出血の発症頻度は1%未満であるが、その1/3は慢性型ITPの罹病期間中に起こるとされ、また頭蓋内出血発症時の末梢血血小板数はほぼ例外なく2万/ μl 未満、その3/4は1万/ μl 未満とされている²⁾。従って、血小板数2万/ μl 未満で粘膜出血を伴う場合は慢性型ITPでも積極的な治療が必要と考えられる。

摘脾術は小児慢性型ITPの最も有効な治療法であり、難治例を対象としてもその有効率は約75%と高率である³⁾。しかし摘脾療法の施行に際しては術後重症感染症を考慮し、原則として5歳以上が対象とされている⁴⁾。

摘脾時年齢と摘脾後重症感染症の発症頻度に関しては、Walker⁵⁾による16歳未満で摘脾術が行

われた791例を対象とした1976年の報告がある。基礎疾患の内訳は外傷性脾破裂が50%、遺伝性球状赤血球症が25%、ITPが15%でこの3疾患で90%を占め、その他が10%であった。基礎疾患に関連のないと考えられる摘脾後重症感染症は16例にみられ、うち10例が死亡した。この16例の摘脾時年齢は10例が5歳未満(10/159, 6.2%)、6例が5歳以上(6/624, 1.0%)であり、明らかな差を認めた。

4歳時における摘脾後重症感染症の発現率が5歳以上に比してどうかという問題に関しては明らかではない。Walker⁵⁾によれば、遺伝性球状赤血球症において4歳未満で摘脾術が52例に行われ、うち4例(7.7%)が摘脾後敗血症を来し全例が死亡したのに対し、4歳以上で摘脾後敗血症を来したのは152例中2例(1.3%)のみで死亡例はなかったとしている。従って今回の症例のように薬物療法が限界となった場合には、年齢が4歳を越えれば家族と相談の上、摘脾術に踏み切ることが妥当と考えられた。

本報告例のように低年齢発症例では摘脾適応年齢までの薬物療法が問題となる。IVIg療法ないしパルス療法の間欠的治療により血小板数の維持ができない場合には、他の薬物療法の併用が必要となる。治療薬剤により効果発現までの期間および副作用に差があり⁶⁾(表2)、今回はできるだけ効

表 2. 治療抵抗性慢性型 ITP の薬物療法

治療法	効果発現までの期間	注意すべき副作用
Vinca alkaloids	7~10 日	骨髄抑制, 末梢神経障害
Cyclosporine A	2~4 週	腎障害, 感染症, 高血圧
Cyclophosphamide	4~8 週	骨髄抑制, 出血性膀胱炎, 性腺機能障害, 悪性腫瘍誘発
Danazol	1~6 カ月	肝障害, 男性化
Azathioprine	4~20 週	骨髄抑制, 催奇形性, 肝障害 悪性腫瘍誘発
Ascorbic acid	4~8 週	特になし
漢方薬 (加味帰脾湯)	4~8 週	特になし

桑名正隆 他⁶⁾ 一部改変

果発現までの期間の短い CsA および VCR を最初に選択した。その後に CPM, AZA, Vit. C および漢方薬 (加味帰脾湯) を試みたが, 治療効果としては CsA および VCR の併用療法が最も有効であり, 摘脾術施行前の血小板数の増加にも有用であった。

本報告例の後に IVIG 療法とパルス療法の併用療法を行っても血小板数の増加が得られない ITP 症例を 2 例経験した (図 3-Case 2⁷⁾ および Case 3)。本例と同様に CsA および VCR 併用療法を追加し, 血小板輸血を適宜施行し, 急性期を乗り切ることができ, Case 2 は急性型 ITP として治癒し, Case 3 は慢性型 ITP として経過観察中である。従って, 治療抵抗性 ITP においては CsA および VCR の併用療法は試みても良い治療法と考えられた。

結 語

1) 2 歳 5 カ月時に発症し, 2 年間の継続的薬物療法後に 4 歳 6 カ月で摘脾を施行して著効が得られた治療抵抗性慢性型 ITP の 1 女児例を報告した。

2) 摘脾術施行までの血小板数の維持には 2 週ごとの免疫グロブリン超大量療法とステロイド・パルス併用療法に加えて他の薬剤の併用が必要であった。併用薬剤のなかではシクロスポリン A とビンクリスチンの併用が最も有効であった。

3) 術前の血小板数増加には免疫グロブリン超大量療法とステロイド・パルス併用療法に加え, シ

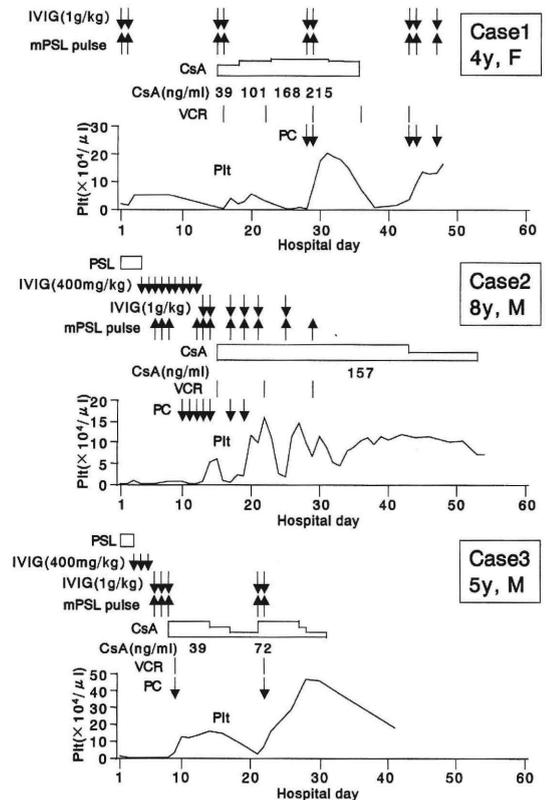


図 3. 難治性 ITP における CsA と VCR の併用療法の効果

クロスポリン A, ビンクリスチンの投与および血小板輸血を行い, 安全に手術を施行し得た。

尚，本論文の要旨は第72回日本小児科学会山形地方会(2002年6月，山形市)および第44回日本小児血液学会(2002年10月，東京)において発表した。

文 献

- 1) 藤沢康司：特発性血小板減少性紫斑病の基礎と臨床。日小血会誌 **16**：109-122, 2002
- 2) 藤沢康司 他：小児のITP。血液・腫瘍科 **36**：148-156, 1998
- 3) Mantadakis E et al: Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol **22**: 148-153, 2000
- 4) 赤塚順一 他：小児特発性血小板減少性紫斑病の診断と治療。日本医事新報 **3722**：11-16, 1995
- 5) Walker W: Splenectomy in childhood: a review in England and Wales, 1960-4. Br J Surg **63**：36-43, 1976
- 6) 桑名正隆 他：特発性血小板減少性紫斑病。医学と薬学 **40**：436-441, 1998
- 7) 黒澤寛史 他：サイトメガロウイルス感染症に合併した治療抵抗性特発性血小板減少性紫斑病の1例。仙台市立病院医誌 **21**：55-59, 2001