

小児慢性型特発性血小板減少性紫斑病 36 例の臨床的検討

古賀 晋一郎, 大竹 正俊, 吉田 弘和
北沢 博, 黒澤 寛史, 新堀 哲也
涌澤 圭介, 大沼 祥子, 高柳 勝
山本 克哉, 村田 祐二

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) は、血小板減少症の中で頻度がもっとも高い疾患であり、小児の場合、慢性型は 15~20% を占めるが、使用薬剤の選択や摘脾療法の適応に関してはいまだに多くの議論がなされている¹⁾。今回私たちは過去約 19 年間に当科において治療した慢性型 ITP 36 例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

1982 年 12 月から 2001 年 10 月までの約 19 年間に当科において治療した慢性型 ITP 36 例を対象とした。ITP の診断は厚生省特定疾患・特発性造血障害調査研究班の診断基準 (1990 年改訂) 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しうる基礎疾患のないものとした²⁾。病型分類は、発症後 6 カ月以内に治癒したものを急性型、経過が 6 カ月以上遷延したものを慢性型、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症例を再発型とした¹⁾。寛解の定義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。

薬物療法は原則として血小板数 $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の症例を対象とし、1995 年までは初期治療として常用量ステロイドホルモン (プレドニゾロンとして $2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$) の経口ないし静注療法 (以下 SH 療法)、あるいは免疫グロブリン大量療法 (免疫グロブリン製剤 $400 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$, 5 日間, 以下 IVIG

療法) で行われたが、1996 年以後は全例 SH 療法で治療を開始した。初期治療に反応の不良な症例に対しては、二次治療として SH 療法から IVIG 療法または IVIG 療法から SH 療法へ変更した。これらの二次治療に対しても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 (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³⁾。ここまでの治療でも血小板増加が得られない場合は、セファランチン (CEP)⁴⁾、IVIG 超大量療法 ($1 \text{ g}/\text{kg}$, 2 日間)、IVIG 超大量療法と mPSL パルス併用療法、血小板輸血、ビンクリスチン (VCR)、シクロスポリン A (CsA) などの投与を行った。

摘脾の適応は、原則として 5 歳以上で出血症状が著明で、薬物療法だけでは血小板数を $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 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が、2000 年以後は運動部が継続できないなど学校生活で常に規制を強いられる例も適応とした⁵⁾。なお、1998 年以後は当院外科において内視鏡下摘脾術により摘脾が施行されている。

有意差検定は t 検定で行い、また慢性型 ITP の自然寛解率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。なお、統計学的検討は 2001 年 11 月 30 日の時点で行った。

結 果

過去 19 年間に当科において経験した ITP 症例は 130 例であった。その年代別・病型別症例数を図 1-A に、年齢別・性別症例数を図 1-B に示す。

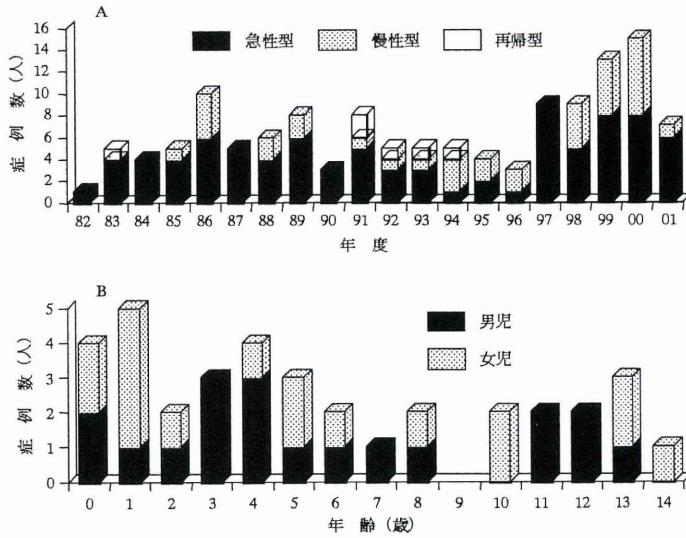
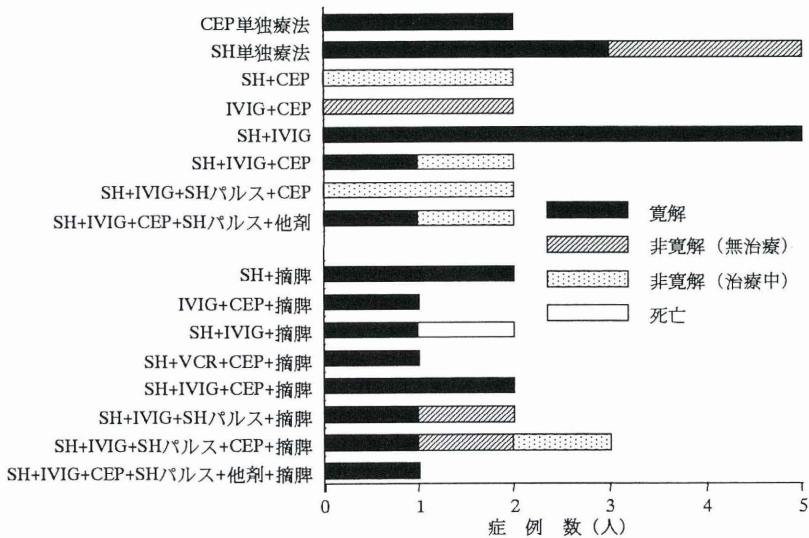


図1-A. 年代別・病型別症例数
B. 慢性型ITPの年齢別・性別症例数

慢性型は36例で全症例の27.7%を占めた。1998年以後は他院から摘脾の目的で紹介された症例が4例あり、その結果、慢性型の増加傾向がみられている。慢性型ITPの平均発症年齢は6.1±4.5歳であり、性差はみられなかった。

図2に、慢性型ITPの治療内容と成績を示す。

薬物療法はSH療法とIVIG療法が中心であり、症例によりmPSLパルス療法が行われ、またCEPを維持療法として使用した。摘脾療法は14例に施行された。転帰は自然寛解12例、摘脾後寛解10例、無治療非寛解6例(うち摘脾例2例)、治療中非寛解7例(うち摘脾例1例)、摘脾無効での



CEP: セファランチン, SH: ステロイドホルモン常用量, IVIG: ガンマグロブリン大量療法, SHパルス: ステロイドホルモンパルス療法

図2. 慢性型ITP 36例の治療内容と成績

表1. 摘脾施行例の適応および転帰

症例	摘脾施行年	発症年齢	摘脾時年齢	摘脾までの月数	摘脾時血小板数(万/ μ l)	摘脾施行理由	転帰
1	1986	8 y	9 y	9.4 m	6.1	SH 依存性 (肥満)	寛解
2	1986	4 y	4 y	2.5 m	15.5	SH 無効, IVIG の効果一過性	寛解
3	1987	1 y	2 y	13.0 m	2.8	SH 無効, IVIG の効果一過性	死亡
4	1994	7 y	7 y	0.9 m	11.0	SH パルス+IVIG の効果一過性	非寛解
5	1996	12 y	15 y	35.9 m	17.0	SH+VCR の効果一過性	寛解
6	1998	6 y	10 y	32.0 m	17.5	SH 依存性 (肥満)	非寛解
7	1998	10 y	12 y	24.0 m	12.2	SH 依存性	非寛解
8	1998	1 y	5 y	44.1 m	11.5	SH パルスの効果一過性	寛解
9	2000	11 y	15 y	45.5 m	9.6	無治療 (サッカー部希望)	寛解
10	2000	13 y	12 y	18.6 m	17.2	SH 依存性 (バスケット部希望)	寛解
11	2000	14 y	14 y	5.2 m	40.8	CEP に不応 (剣道部希望)	寛解
12	2001	8 y	9 y	9.7 m	29.8	SH パルス+IVIG の効果一過性	寛解
13	2001	11 y	13 y	17.0 m	29.1	SH 依存性 (バレーボール部希望)	寛解
14	2001	3 y	5 y	26.6 m	34.7	IVIG の効果一過性	寛解

死亡1例であった。

表1に、摘脾が施行された14例の適応と転帰を示す。14例のうち症例7以後の8例は内視鏡下摘脾術が行われており、手術創がわずかであることが大きな利点となっていた。摘脾時年齢としては2例が5歳未満に施行されていた(症例2,3)。2歳時に摘脾が施行された症例(症例3)は薬物療法に不応となり、摘脾時の血小板数も2.8万/ μ lと低値であった。術後も血小板数の増加は得られず、1カ月後に血小板数1.6万/ μ lで頭蓋内出血をきたして死亡した。低年齢で発症しIVIG療法で維持を行い、5歳の年齢に到達するのを待って摘脾を施行した症例が2例あった(症例8,14)が、いずれも寛解が得られた。

摘脾施行理由としては、2000年以後の6症例のうち4例(症例9,10,11,13)は運動部を継続したいという社会的適応で、いずれも寛解が得られている。摘脾までの月数において6カ月未満が3例あったが、摘脾後の臨床経過から慢性型と診断した。なお、摘脾による寛解率は71.4%であった。14例全例、術前の肺炎球菌ワクチンの接種は行わず、また経口ペニシリン薬の予防投与は10歳未満で摘脾を施行した症例に対し行ったが、摘脾後重症感染症の発症はみられなかった。

図3に、慢性型ITP36例全例の経過を示す。摘脾後寛解の10例のうち摘脾直後より寛解となった症例が8例、摘脾後しばらく期間をおいて寛解となったものが2例であった。自然寛解までの期間は最短で14カ月、最長で6.9年で、平均3.0年であった。

Kaplan-Meier法による摘脾後寛解例を除いた慢性型ITP児の自然寛解率は、8年で73.9%と推定された(図4)。

現在治療中の非寛解例は7例であり、発症年齢5歳未満が5例、発症年齢5歳以上が摘脾後1例を含み2例であった。7例のうち4例はCEP投与で血小板数10万/ μ l以上を維持しているが、摘脾後非寛解の1例を含めた3例は現在も治療に難渋している。これらの症例のうち、摘脾例(症例29,表1の症例4)は摘脾直後は血小板数81万/ μ lまで上昇したが、ほぼ6カ月ごとに血小板減少が見られ、SH療法ないしIVIG療法を要している。残りの2例は現在年齢が3歳2カ月(症例11)と4歳1カ月(症例7)であり、3歳例は4週ごとにIVIG超大量療法(1g/kg,2日間)を施行、また4歳例は2週ごとに2日間のmPSLパルス療法とIVIG超大量併用療法を継続し血小板数を安全域に維持している。特に4歳例はこれまでCEP、

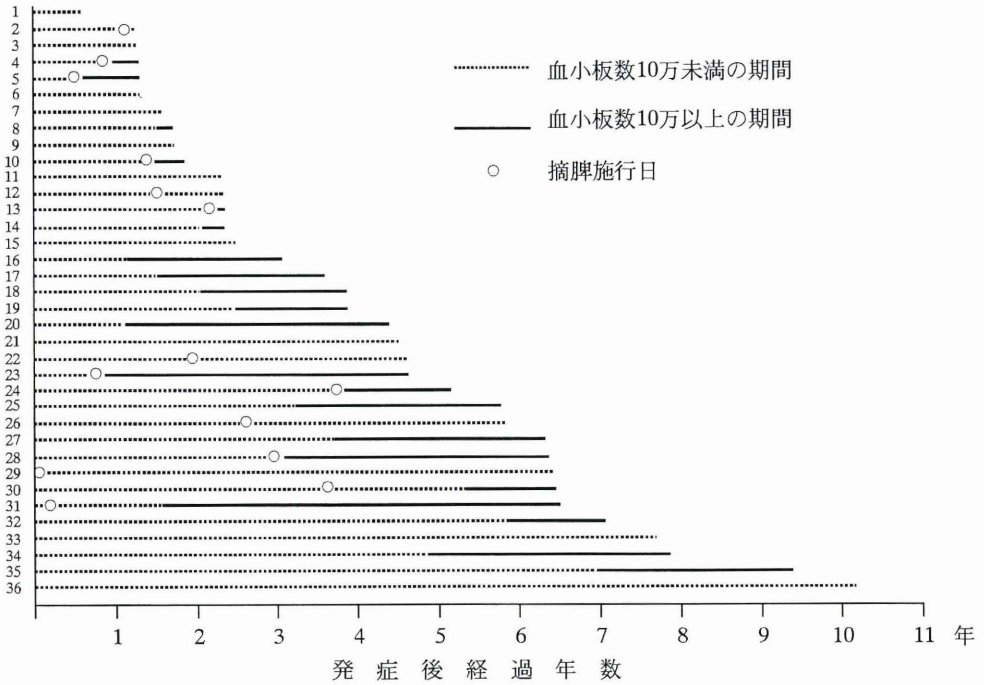


図3. 慢性型ITP 36例の経過

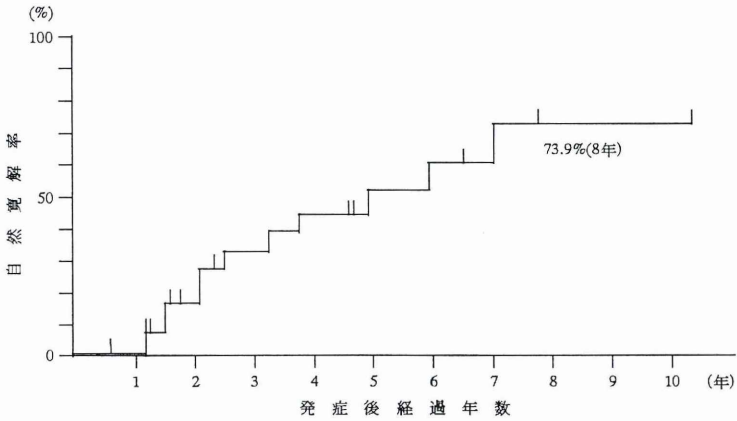


図4. 摘脾後寛解例を除いた慢性型ITP児の自然寛解率

VCR, CsA, シクロフォスファミド(CPM), アザチオプリン(Aza), ビタミンC大量療法および漢方薬を試みてきたが効果はみられず, 本症例は薬物療法の限界と思われる, 4歳児ではあるが摘脾をせざるを得ないのではないかと考えている。

考 察

過去19年間に当科で経験したITP症例は130例で, 慢性型は36例(27.7%)を占めた。本邦でこれまで報告された日本人小児ITP症例の臨床統計では, 慢性型の割合は19.0~50.0%と施設によりひらきが見られる³⁾が, 本報告は野村ら⁶⁾に

よる一般市中病院からの報告の25.9%に一致した。

小児慢性型 ITP の一般的管理では、血小板数によらず出血症状を指標に intend-not to-treat で経過観察することがよいとされている¹⁾。一方、小児の ITP の治療で最も重大な合併症である頭蓋内出血の発症頻度は1%未満ではあるが、その1/3は慢性型 ITP の罹患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/ μ l 未満、その3/4は1万/ μ l 未満とされている¹⁾。従って、血小板数2万/ μ l 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。

慢性型 ITP に対する薬物治療では、副作用の面からステロイド薬の長期投与は勧められず、SH パルス療法か IVIG 療法による間歇的治療が勧められている⁷⁾。なお、本邦においては CEP の大量投与が慢性型 ITP に有効とする症例報告が散見され、副作用も軽微なため試みる価値はあると報告されている⁴⁾。他に免疫抑制療法として CPM, Aza, 特殊療法として danazol, VCR, dapsone, ビタミンC大量療法, interferon- α , 大量 dexamethasone, CsA などが報告されているが、副作用の問題もありこれらの治療法の導入は小児においては個々の症例で慎重に判断すべきとされている¹⁾。

小児慢性型 ITP の難治例の治療法として摘脾は最も有効率が高く、約75%⁸⁾とされている。小児慢性型 ITP における摘脾の適応は一般に5歳以上で、赤塚ら⁵⁾は①長期にわたってステロイド薬を必要とする(副作用が懸念される)例、②ホルモン療法に反応しがたく出血(月経時や鼻出血)を繰り返す例、③学校生活で常に規制を強いられる例、としている。

摘脾の適応にあたって問題となるのは、第1に小児慢性型 ITP は成人と異なり診断後数年~15年の観察期間で50~60%の高い自然寛解率を示すこと、第2に摘脾後敗血症があることであり、摘脾施行をできる限り遅らせようとする傾向がみられる⁹⁾。しかし、自然寛解例は容易に経過観察できた軽症例が多いはずで、自然寛解の得られない難

治例においては長期間の生活制限を強いることになり、QOL の面から問題があると考えられる。さらに最近では、運動部の継続を希望する ITP 患児が当科でも増えてきている。本報告では、他人と接触する機会の多い運動や、頭蓋内出血を続発しやすいと思われる運動をこれからも継続したいと考えている症例を呈示した。こうした患児たちに対しても、長期的にはできるだけ希望を叶えてやる方向で治療方針を決定するのが、本当の QOL の向上につながると考える。

一方、摘脾後の重症感染症の発現頻度に関しては、摘脾を施行した16歳未満の小児791例を対象とした Walker⁹⁾の報告がある。対象疾患は、外傷性脾破裂が50%、遺伝性球形赤血球症(HS)が25%、ITPが15%、その他が10%であったが、このうち摘脾に直接関連すると考えられた重症感染症が16例(2.0%)に発症し、うち10例が死亡していた。

さらにみると、摘脾後重症感染症を引き起こす要因として重要であったのは、摘脾の対象疾患と摘脾時年齢であった。

対象疾患について、ITP を含む、もともと免疫学的異常を有する疾患群では、免疫学的異常のない外傷性脾破裂や HS に比して、摘脾が直接関連する感染症が有意に多く認められていた。また摘脾時年齢について、これは HS の結果ではあるが、不要と思われる4歳未満での摘脾52例のうち4例(7.7%)で摘脾に関連した敗血症をきたして全例死亡していた。なお、4歳以上で摘脾された HS 152例では摘脾後敗血症の発生は2例(1.3%)のみで、死亡例はなかった。また摘脾の適応となった4歳未満の ITP は稀であった。

以上から Walker は、4歳ないし5歳まで摘脾を延期できれば、摘脾後重症感染症の危険性を1%未満に減少し得るであろうと結論している。つまり、5歳未満の ITP 難治例に対しては、4歳を越えれば摘脾の適応ともなりうるのではないかと思われた。

術前には肺炎球菌ワクチンを接種するのが一般的ではあるが、本報告における摘脾14例は全例肺炎球菌ワクチンを接種せずに摘脾が施行された。

その主な理由はSH療法の継続ないしIVIG療法の間歇的施行が必要で、これらによる抗体産生能の低下を考慮したためであった。また経口ペニシリン薬は10歳未満に摘脾術が施行された症例には投与が行われたが、現在本邦で分離される肺炎球菌の40～50%はペニシリン耐性肺炎球菌であるといわれる¹⁰⁾ため、その予防効果は疑問である。従って今後とも重症感染症の発症に注意しつつ経過観察を行う予定である。

ま と め

1) 当科において過去19年間に経験したITPは130例であり、そのうち慢性型は36例、27.7%であった。

2) 慢性型ITPの転帰は自然寛解12例、摘脾後寛解10例、無治療非寛解6例(うち摘脾例2例)、薬物療法中非寛解7例(うち摘脾例1例)、摘脾が無効で死亡1例であった。摘脾後寛解例を除いた慢性型ITP児の自然寛解率は8年で73.9%と推定された。

3) 慢性型ITPに対する摘脾の適応に関して、運動部継続希望者には積極的な摘脾施行が望ましく、また5歳未満の難治例に対しても4歳を越えれば適応になるものと考えられた。

なお、本稿の要旨は第71回日本小児科学会山形地方会

(2001年12月、山形市)で発表した。

文 献

- 1) 藤沢康司 他：小児のITP. 血液・腫瘍科 **36**: 148-156, 1998
- 2) 猪口孝一 他：病態と治療.特発性血小板減少性紫斑病, 医学と薬学 **42**: 728-734, 1999
- 3) 大竹正俊 他：小児特発性血小板減少性紫斑病80例の臨床的検討. 仙台市立病院医誌 **18**: 17-24, 1998
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Lilleyman JS: Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol **105**: 871-875, 1999
- 8) Mantadakis E et al: Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol **22**: 148-153, 2000
- 9) Walker W: Splenectomy in childhood: a review in England and Wales, 1960-4. Br J Surg **63**: 36-43, 1976
- 10) 岩田 敏：最も適切な感染症治療法・化膿菌(サルモネラ, リステリアを含む). 小児科 **41**(臨時増刊号): 838-845, 2000