

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 小児期特発性血小板減少性紫斑病の臨床像と治療

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): idiopathic thrombocytopenic purpura, childhood 作成者: 具志堅, 俊樹, 當間, 隆也, 百名, 伸之, 楚南, 盛章, 平山, 清武, Gushiken, Toshiki, Thoma, Takaya, Hyakuna, Nobuyuki, Sonan, Moriaki, Hirayama, Kiyotake メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015899

小児期特発性血小板減少性紫斑病の臨床像と治療

具志堅 俊 樹、當 間 隆 也、百 名 伸 之
楚 南 盛 章、平 山 清 武

琉球大学医学部小児科

(1991年4月15日受付、1991年8月18日受理)

I. 緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: ITP) は、血小板減少をきたすような原疾患を認めず、赤血球および白血球には本質的な異常がなく、骨髓が低形成を示さない出血性疾患である。本症における血小板減少は抗体あるいは補体で感作された血小板が網内系において補足破壊されるために起こる。免疫の関与を反映して血小板抗体が陽性となることが多い。成人とは異なり、小児では急性型が多く、予後も良好とされている。しかし、一部の症例では6カ月以上の長期にわたり血小板減少が持続して慢性型となる。急性型と慢性型では予後および治療法が異なるため、発病初期に病型を鑑別する試みがなされているが、まだ確立された方法はない。難治例では種々の治療が試みられているが、脾摘以外には確実な治療がなく、脾摘の適応についても意見が分かれている。したがって、小児のITPは施設毎に経験的に治療が行われているのが現状である。

今回、琉球大学医学部小児科で治療を行った小児期ITP 26例について、臨床像と治療法について検討したので報告する。

II. 対 象

対象は1973年から1989年までに琉球大学医学部小児科を受診した発症年齢が15歳未満の

ITP患児である。ITPの診断は厚生省特定疾患特発性血小板減少性紫斑病調査研究班の診断基準¹⁾により、出血症状を認め、末梢血において血小板数が $8 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満で、赤血球系および白血球系に異常を認めないものとした。血小板減少をきたす原疾患が存在するものや、骨髓にて巨核球が認められないものは除外した。また、研究班の基準では病型の区分が明確に定義されていないが、諸家の報告^{2,3)}を参考にして、発症後6カ月以内に血小板数が回復したものを急性型、診断後6カ月以上にわたって出血症状および血小板減少を認める症例を慢性型とした。再帰型は発症後6カ月以内に寛解し、その後6カ月以上経過した後再発した例とした。

III. 結 果

1. 病型および性別分類

26例中、急性型13例(50%)、慢性型10例(38%)、再帰型2例(8%)、転医のために病型が確認できなかった不明例が1例(4%)であった。性別分類では、男児11例、女児15例で女児に多い傾向があった。

2. 年齢別・病型別分布

発症年齢は6カ月から12歳で、全体の平均年齢は5歳2カ月、急性型は4歳6カ月、慢性型は6歳4カ月、再帰型は6歳であった。

各年齢における病型分布は乳児期および幼児期においては急性型が優位を占め、年長児では

慢性型が多く認められた。

Table 1. Type and sex of ITP

Type	Male	Female	Total (%)
Acute	5	8	13 (50)
Chronic	5	5	10 (38)
Recurrent	1	1	2 (8)
Unknown	0	1	1 (4)
Total	11	15	26 (100)

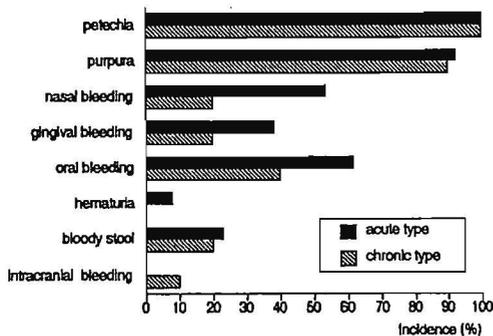


Fig. 1. Incidence of symptoms in ITP

3.臨床症状 (Fig.1)

出血症状では両型ともに皮下出血が多くみられた。急性型では鼻出血、口腔内出血の頻度が高く、頭蓋内出血などの重大な出血はみられなかった。慢性型では鼻出血などは急性型と同様であったが、頭蓋内出血が1例みられた。

先行感染および予防接種は、急性型で風疹の罹患や日本脳炎のワクチン接種など明らかな例が数例あったが、不明のものも多かった。

慢性型では明らかな先行感染と思われるものはほとんど認められなかった。

4.病型別初発時血小板数

初発時の血小板数は $0.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $7.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、平均 $2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。病型別では、急性型は $2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、慢性型は $2.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、再帰型は $1.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ で、各病型の間で差は認められなかった。

5.病型別重症度

赤塚ら⁴⁾は出血症状と血小板数によるITPの重症度分類を提唱している。それによると、出血症状が局所的な紫斑のみで、血小板数が $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上あるものを軽症、広範な紫斑と一部の粘膜出血があり、血小板数が $0.5 \sim 1.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ のものを中等症、広範な紫斑および広範な粘膜出血があり、血小板数 $0.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下のものを重症と分類している。当科の症例をそれに従って分類すると、急性型では軽症6例、中等症7例で重症はなく、慢性型では軽症4例、中等症4例、重症2例、再帰型では中等症2例であった。

6.急性型ITPの治療

急性型ITPの治療を重症度別でみると、軽症では無治療で経過を観察したものが1例、血管強化剤5例、ステロイド剤内服1例であった。中等症では無治療のものはなく、血管強化剤7例、ステロイド剤内服4例、グロブリン製剤1例であった。

血小板数が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上に回復するまでの期間をステロイド剤使用の有無で比較すると、ステロイド剤の効果は認められなかった (Table 2)。むしろステロイド剤使用群で回復までの期間が長い傾向にあった (t検定: $P < 0.01$)。なお、初発時より血小板数が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の1例は除いて検討した。

Table 2. Response to corticosteroids in acute ITP

	Seriousness	Number of platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Period of thrombocytopenia*
With corticosteroids	Mild	2	1~3.2 (mean 1.9)
	Moderate	4	
Without corticosteroids	Mild	3	0.9~7.4 (mean 2.7)
	Moderate	3	

* Period of platelet count $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$

7.慢性型ITPの治療 (Table 3)

慢性型ITPではステロイド剤の内服やパルス療法、グロブリン製剤、ピンクリスチンの持続静注療法、ダナゾール、脾摘など種々の治療が試みられていた。各治療法とも有効率は高いものの、脾摘以外は効果は一過性であった。脾摘が行われた2例は血小板数が改善し、感染症の合併もなく経過良好である。

なお、脾摘の症例は術前に血小板シンチを行っており、肝脾比は1例は1:6.5、もう1例は1:4.5であった。

Table 3. Treatment and response of chronic ITP

Treatment	Cases	Response	
		Transient	Persistent
Corticosteroids (per oral)	7	5	0
Corticosteroids (pulse therapy)	5	5	0
Gammaglobulin	7	5	0
Vincristine	4	3	0
Danazol	2	1	0
Splenectomy	2	0	2

IV. 考 察

ITPは小児科の代表的な出血性疾患である。本邦での年間発症数は約1,500人前後と推定されている⁴⁾。病型別では、小児の場合急性型が多く、その比率は全体の60~90%であると報告されている⁵⁻⁸⁾。今回のわれわれの検討では急性型が50%、慢性型が38%、再発型が8%、不明が4%であった。慢性型の比率がやや高くなっているが、これは当科が大学附属病院であるために経過の長い慢性型が多く紹介されてくるためと思われる。

発症年齢は、3歳から6歳にピークがあり、病型との関係では慢性型は急性型に比べて年長児に多いと報告されている⁵⁻⁶⁾。今回のわれわれの検討では、発症の平均年齢は全体で5歳2カ月であった。急性型は4歳6カ月、慢性型は6歳4カ月であり、慢性型がやや年齢が高い傾向にあった。

初発症状としては急性型、慢性型とも皮下出血や鼻出血、口腔内出血の頻度が高かった。血小板数が著明に減少している割には出血症状が軽い傾向があった。重大な出血としては頭蓋内出血、大量の下血、肺出血などがあるが、今回の検討では慢性型の1例で頭蓋内出血が認められた。この症例は発症約5年後に学校の廊下で転倒し、後頭部を強打して小脳出血をきたしたが、その際の血小板数は $6 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。免疫グロブリン大量療法により速やかに血小板

数が上昇し、血腫除去術を安全に行えた。脾摘は行わなかった。現在は後遺症を認めていない。血小板数のみでは重大な出血を予測できず、ITP患児の管理の難しさを痛感した。また、他の患児では体罰により皮下出血を生じた例があり、学校および家庭での細やかな指導が重要と思われた。

小児のITPは50~80%に先行感染を認め、特に急性型ではその比率が高いと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。今回の検討でも急性型は風疹や上気道炎、それに日本脳炎のワクチン接種後にITPを発症した症例が認められた。慢性型では発症の時期が明確でないことも多く先行感染等も不明のことが多かった。

初発時にITPの病型を鑑別するための試みがいくつかなされている。初発時の血小板数は急性型と慢性型で差がないとの報告が多く¹¹⁾、今回の検討でも差は認められなかった。Lightseyら¹²⁾やFujisawara¹³⁾はPlatelet associated Immunoglobulin G (PAIgG)をFab-antiFab法により測定し、ITPでは明らかなPAIgGの増加を認め、しかも急性型ではより高値を示すことを報告している。またPAIgMやPAC3の測定が病型鑑別に有用との報告もある¹⁴⁾。その他に血小板容積の比較により急性型と慢性型を鑑別する試みも行われている¹⁵⁾。当科でも最近の症例ではPAIgGの測定を行っているが、まだ症例数が少なく、今後検討していく予定である。

急性型ITPに対するステロイド剤の効果については議論の多いところである。血小板増加作用はないとする報告¹⁶⁾がある一方で、効果があるとする報告¹⁷⁾もある。今回の検討ではステロイド剤の血小板数増加作用は確認できなかった。むしろステロイド剤使用群で血小板数が $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上になるまでの期間が長い傾向にあった。これは、今回の検討がcontrolled trialでないために、血小板数の少ない症例でステロイド剤が使用されていたことが原因と思われる。赤塚ら¹⁸⁾はステロイド剤による血管脆弱性の改善をあげ、重症度に従ってステロイド剤使用を選択している。すなわち、軽症例では無治療で経過を観察し、中等症ではステロイド剤の内服を行い、重症例ではそれにステロイド剤の

パルス療法等を加えている。ITPに対する根治的治療がない現時点では妥当と思われる。

1981年にImbachら¹⁹⁾によって免疫グロブリンの大量療法が報告されて以来、各施設で追試され有効性が確認されている。しかし、効果は一過性であるとの報告が多い。今回の検討では急性型では頭蓋内出血のような重大な出血は1例もないことより、安静が保てず、外傷の危険が高いと思われる場合以外にはグロブリン製剤の適応は少ないと思われる。

慢性型ITPに対しては種々の治療が試みられていたが、脾摘以外は効果は一過性であった。免疫グロブリン製剤も効果は高いが、やはり一過性であった。したがって、慢性型ITPに対するグロブリン製剤の適応は、外科的処置を行う際や、女児で生理による出血の際などに限られる。ピンクリスチンやダナゾールは副作用の報告も多く、小児ではあまり使用されていない。今回の検討では、一過性の効果はみられたが、持続的に有効な例はなかった。ただし、多数例での検討では持続的に有効な例も報告されており²¹⁾、難治例に対しては一度は試みてよいと思われる。

厚生省研究班の調査²¹⁾では、慢性型の約8%に脾摘が行われていた。慢性型では約1.6%に頭蓋内出血が生じており、今回の検討でも1例に認められた。種々の治療に抵抗性の慢性ITPでは脾摘を行うべきと思われる。脾摘の効果を術前に検討する試みも種々行われており、血小板シンチによる肝脾での取込みの比率の算定もそのひとつである。ただし小児では必ずしも有効性と相関しないとも報告されており²²⁾、参考程度にかんがえるべきと思われる。今回脾摘を行った2例でも、脾摘の効果と肝脾比とは相関しなかった。

IV. 結 語

小児のITP26例について、臨床像と治療法について検討した。急性型は乳幼児に多く、慢性型は年長児に多い傾向がみられた。血小板数や出血症状により発症時に病型を鑑別することはできなかった。治療では、急性型に対するステ

ロイド剤の効果は確認できなかった。また急性型では安静が保たれば重篤な出血は少なく、グロブリンの適応は少ないと思われた。慢性型では、内科的な治療は一過性の効果しか得られず、難治例では積極的に脾摘を行うべきと思われた。

文 献

- 1) 中山健太郎:特発性血小板減少性紫斑病、小児難治性疾患診療の手びき、104、東京医学社、東京、1978。
- 2) James J., Corringan Jr.: Platelet and vascular disorders, in Blood disease of infancy and childhood 6th edn (Denis R.M. Robert L. B., ed), pp777-825, The C.V. Mosby company, St. Louis, 1990.
- 3) 井口光正、桜井実:特発性血小板減少性紫斑病、小児内科 20:1030-1034、1988。
- 4) 月本一郎:特発性血小板減少性紫斑病の遠隔予後、小児医学16:211-227、1983。
- 5) Lammi, A.T., Lovric, V.A.: Idiopathic thrombocytopenic purpura; An epidemiologic study. J Pediatr 83:31-36, 1973.
- 6) Choi, S. I., McClure, P. D.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Can Med Assoc J 97: 562-568, 1967.
- 7) 別所文雄、絹巻宏、横田俊一郎:小児の特発性血小板減少性紫斑病92例の臨床疫学的研究、臨床血液 27:8-12, 1986。
- 8) 伊古田賢治、渋谷温、吉川俊夫:小児特発性血小板減少性紫斑病の臨床的検討、埼玉医科大学雑誌 9:23-28, 1982。
- 9) Lusher, J. M., Zuelzer, W.W.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. J Pediatr 68: 971-979, 1966.
- 10) McClure, P. D.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Should corticosteroid be given? Am J Dis Child 131: 357-358, 1977.
- 11) 生田孝一郎、深沢啓治、佐々木秀樹、小磯良孝、奥山利也、船曳哲典、梶ヶ谷保彦、甲斐純夫、松山秀介:小児特発性血小板減

- 少性紫斑病 120例の臨床的検討、小児血
会誌 2 :54-60, 1988.
- 12) Lightsey, A., Koenig, H. M., McMillan, R.,
Stone, J. R. : Platelet-associated immunoglo-
bulin G in childhood idiopathic throm-
bocytopenic purpura. *J Pediatr* 94 : 201-
204, 1979.
- 13) Fujisawa, K., Akatsuka J. : Platelet-associ-
ated IgG in children, Values and evalua-
tion of PAIgG in various thrombocy-
topenias. *Acta Paediatr Jpn* 27:445-
454, 1985.
- 14) Tsubakio, T., Tani, P., Curd, J. G., McMil-
lan, R.: Complement activation in vitro by
antiplatelet antibody in chronic immune
thrombocytopenic purpura. *Br J Haemat*
63 : 293-300, 1986.
- 15) Tomita, E., Akatsuka, J., Kokubun, Y.: Dif-
ferential diagnosis of various thrombocy-
topenias in childhood by analysis of
platelet volumes. *Pediatr Res* 14 : 133-
137, 1980.
- 16) Buchanan, G. R. : Childhood acute idiopathic
thrombocytopenic purpura : How many
tests and how much treatment required ? *J*
Pediatr 106 : 928-930, 1985.
- 17) McWilliams, N. B., Maurer, H. M.: Controlled
clinical trial of prednisolone in childhood
ITP.
Pediatr Res 11:476, 1977.
- 18) Imbach, P., Barandum, S., d'Apuzzo, V., Baum-
gartner, C., Hirt, A., Rossi, E., Schöni, M.,
Vest, M., Wagner, H. P.: High-dose in-
travenous gammaglobulin for idiopathic
thrombocytopenic purpura in childhood.
Lancet 1:1228-1231, 1981.
- 19) 山本初美、橋本尚子、大倉完悦、筒井孟:
小児特発性血小板減少性紫斑病の臨床的検
討、小児血会誌 2 : 138-143, 1988.
- 20) 野村武夫、前川正、檀和夫:特発性血小板
減少性紫斑病に対するダナゾール療法、多
施設共同研究、特定疾患造血器障害調査研
究班昭和59年度研究業績報告書 344-350
1985.
- 21) 赤塚順一、広津卓夫、星順隆、田丸操、北
島晴夫、金子隆、藤沢康司、有泉隆裕、吉
野則子、青木仁美、川人尚子:小児ITP重症
度の判定基準の基礎的検討、厚生省特定疾
患特発性造血障害調査研究班昭和58年度
研究業績報告書 262-266, 1984.
- 22) 松尾進、池田恵一、平山善幸、石井浩三、
原寿郎、石井栄一、植田浩司、武弘道:特
発性血小板減少性紫斑病と脾摘、小児内科
21:141-145, 1989.

Clinical Study of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Childhood

Toshiki Gushiken, Takaya Thoma, Nobuyuki Hyakuna,
Moriaki Sonan, Kiyotake Hirayama

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
Okinawa 903-01 Japan

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, childhood

Abstract

Twenty six children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) were reviewed. These patients were classified into three types; 13 patients of acute type, 10 patients chronic type, and 2 patients of recurrent type. One patient could not be classified because of short observation period. Compared with chronic ITP, children with acute ITP were younger, and more frequently affected with preceding infections. The most common symptom in acute ITP was subcutaneous hemorrhage. None had intracranial hemorrhage. There was no appreciable difference between the groups with or without steroid administration, when the change in the mean platelet numbers was evaluated.

High-dose gammaglobulin therapy should be indicated only for serious younger patients who can not keep rest.

In chronic ITP, any therapies had only transient effects except splenectomy. Two patients with splenectomy maintained complete response without severe infections. It was suggested that splenectomy should be recommended for refractory chronic ITP.