

2) 当院における特発性血小板減少性紫斑病  
(ITP) の治療成績と長期予後

新潟市民病院内科 高井 和江・真田 雅好

Treatment Outcome and Prognosis of Idiopathic Thrombocytopenic  
Purpura (ITP) in Niigata City General Hospital

Kazue TAKAI and Masayoshi SANADA

*Division of Hematology, Niigata City General Hospital*

We report the results of treatments and prognosis for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of adults in our hospital.

Mild thrombocytopenic patients could be observed with no therapy and no risk of bleeding. Fifty cases were treated with corticosteroid, but 16 cases of them were splenectomized and 4 cases were administered immunosuppressants because of inadequate effect of steroid. Steroid were effective in 23 cases (46%) of 50 cases finally. Splenectomy was performed in 19 cases and it was effective in 17 cases (89%) eventually. Immunosuppressants were useful in some patients as adjuvant therapy after splenectomy. Finally 41 cases (77%) of 53 cases obtained satisfactory results from treatments in some way.

Ten patients died of unrelated diseases or infection during long term administration of steroid or immunosuppressants. One case of Evans syndrome had evolved to malignant lymphoma after 7 years from diagnosis. Overall, the prognosis for life is good in ITP except for Evans syndrome, and long term immunosuppressive therapy should be avoided.

---

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), splenectomy,  
immunosuppressant, Evans syndrome  
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), 摘脾, 免疫抑制剤, Evans 症候群

1974年より当科で診療した特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) のうち、血小板5万未満、観察期間2カ月以上の成人例66例について、治療成績、予後を検討したので報告する。

## I. 対象症例の背景

### 1) 年齢・性・初診時血小板数

症例は男性17例、女性49例の66例で、約1:3で女性に多い。診断時年齢は男性では50才以上が過半数を占め

---

Reprint requests to: Kazue TAKAI,  
Division of Hematology, Niigata City  
General Hospital, Niigata City, 950,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市紫竹山2-6-1  
新潟市民病院内科

高井 和江

るのに対し、女性では20才代に1つのピークがみられる。  
初診時血小板数では、1万未満の高度減少例が33例(男14, 女19)と半数を占め、特に男性に多い。1.1~2.0万16例(女16), 2.1~5.0万の軽症例は17例(男3, 女14)で女性に多い傾向がみられた。

2) 診断時合併症と各種自己抗体

妊娠, 分娩を契機に診断された症例は8例, 胆石, イレウスなど外科的疾患の合併を4例に認めた。直接クームテスト陽性6例のうち, 5例はEvans症候群を呈した。抗核抗体は22例, 抗DNA抗体は5例に陽性で, 2例はSLEと診断されたが, 高度の血小板減少が主症状となり対象に加えた。その他RA陽性9例, 抗マイクログロブム抗体陽性7例(慢性甲状腺炎1例), 抗ミトコンドリア抗体陽性の慢性肝炎2例など, 自己免疫疾患的側面が示唆された。

血小板結合性免疫グロブリンG (PAIgG) の測定は1989年の新診断基準<sup>1)</sup>に採用されているが, 増加例は31例中22例(71%)と少なく, PAIgGと血小板数には一定の傾向が認められなかった。

II. 治療内容と成績

治療内容を図1に示す。軽症例の14例は無治療で経過観察されたが1例は悪化のためステロイド療法を開始した。ステロイド投与50例のうち反応不良又は一過性であった11例が摘脾, 9例が免疫抑制剤を投与されたが, 9例中5例は結局摘脾をうけた。外科的疾患で手術時同時に摘脾をうけた3例とあわせて, 摘脾例は19例である。摘脾効果不十分な4例は後療法として免疫抑制剤を投与された。

最終的にうけた治療法別に最終観察時の有効率を特発性造血障害調査研究班の1989年の治療効果判定基準<sup>1)</sup>とともに示した(表1)。

無治療例13例中10例は不変であるが, 日常生活に支障はない。ステロイド単独30例中完全寛解は13例と少なく, 増悪時のステロイド間歇的投与や維持療法中が6例あり, 軽快以上の有効例は23例(77%)となる。非摘脾例の免疫抑制剤の有効率は4例中1例と低い。最終的に摘脾単独であった15例の有効率は93%と高く, 摘脾効果不十分で免疫抑制剤投与をうけた4例中3例で改善が認められ

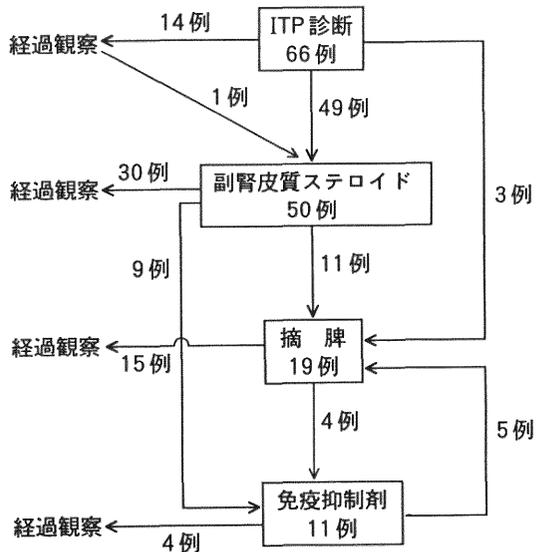


図1 治療内容

表1 最終的治療法別にみた最終観察時有効率

治療	症例数	完全寛解	不完全寛解	軽快	やや軽快	不変	悪化	有効率
無治療	13	1		1	1	10		
ステロイド単独	30	13	6	4	3	3	1	23/30(77%)
ステロイド+免抑剤	4	1			2	1		1/4 (25%)
摘脾単独	15	13		1	1			14/15(93%)
摘脾+免疫抑制剤	4	1	2		1			3/4 (75%)
	66	29	8	6	8	14	1	41/53(77%)

完全寛解：血小板10万以上, 無治療  
 不完全寛解：血小板10万以上, 維持療法中  
 軽快：血小板5.0~9.9万, 治療前に比べ2.0万以上増加  
 やや軽快：血小板5.0万未満, 治療前に比べ2.0万以上増加  
 不変：血小板数の変動が治療前に比べ2.0万以内  
 悪化：血小板が治療前に比べ2.0万以上減少

た。結局、何らかの治療を受けた53例の77%にはほぼ満足すべき効果が得られている。

個々の薬剤（治療法）の使用全症例における有効率（軽快以上）を比較すると、ステロイド 23/50（46%）、摘脾前免疫抑制剤 1/9（11%）、摘脾 14/19（74%）と摘脾の有効率は高く、完全寛解率で比較するとステロイド 13/50（26%）、摘脾 13/19（68%）と摘脾の効果はより明らかである。

なお摘脾前  $\gamma$ -グロブリン大量療法は4例中3例で有効で、血小板輸血が不要であった。その他ビンクリスチン緩速点滴静注2例、ダナゾール1例、FUT-175 3例と少数であるが、すべて無効であった。

摘脾後の血小板の経過型によってIV型に分類すると、一過性の過上昇を経て正常化するI型は12例（63%）、術後正常値まで上昇した後、10万前後とやや低値にとどまるII型2例、10万前後まで上昇後ほぼ前値にもどるIII型4例、ほとんど上昇のみられないIV型1例であった。III型、IV型の4例に免疫抑制剤が投与され、摘脾例の最終観察時の判定では完全寛解14例（74%）、不完全寛解2例、軽快1例、やや軽快2例と改善している。なお摘脾後経過観察期間は2～126カ月（平均50カ月）で、妊娠分娩時一過性血小板減少を示した2例<sup>2)</sup>以外には、摘脾による寛解後の再発例は経験されなかった。

図2にIII型を示した難治性ITPの臨床経過を示した。

ステロイド、免疫抑制剤、ビンクリスチン、ダナゾール、 $\gamma$ -グロブリン大量療法すべて無効で、摘脾効果も一過性であった。しかし術前1000以下であった血小板は1万前後となり、免疫抑制剤中止後も徐々に3万前後まで増加し、臨床的には摘脾有効と判断される。

### III. 予 後

1990年10月現在の受療状況は経過観察中35例（観察期間2～172カ月、平均44カ月）、受診中断・中止14例（2～107カ月、平均41カ月）、転院7例（3～33カ月、平均12カ月）、死亡10例（26～149カ月、平均82カ月）である。

死亡例の最終観察時血小板数は3.4万～49.3万で出血による死亡例はない。ステロイド、エンドキサン服用中の髄膜炎、Evans症候群のステロイド服用中の肺炎など免疫不全による感染症が疑われる例がある。また死亡にはいたらなかったが、肝硬変合併例でステロイド内服中にカリニ肺炎の合併を経験した。死亡例の多くは高齢者であるが、Evans症候群の診断7年後に悪性リンパ腫を発症し、末期に溶血性貧血の増悪した31才女性例<sup>3)</sup>を含め、Evans症候群5例中3例が死亡した。生存中の2例も維持療法中であり、一般に予後良好なITPの中では予後不良群を形成している。原疾患が予後を決定するSLEを除くと、抗核抗体、RAなど自己抗体陽性

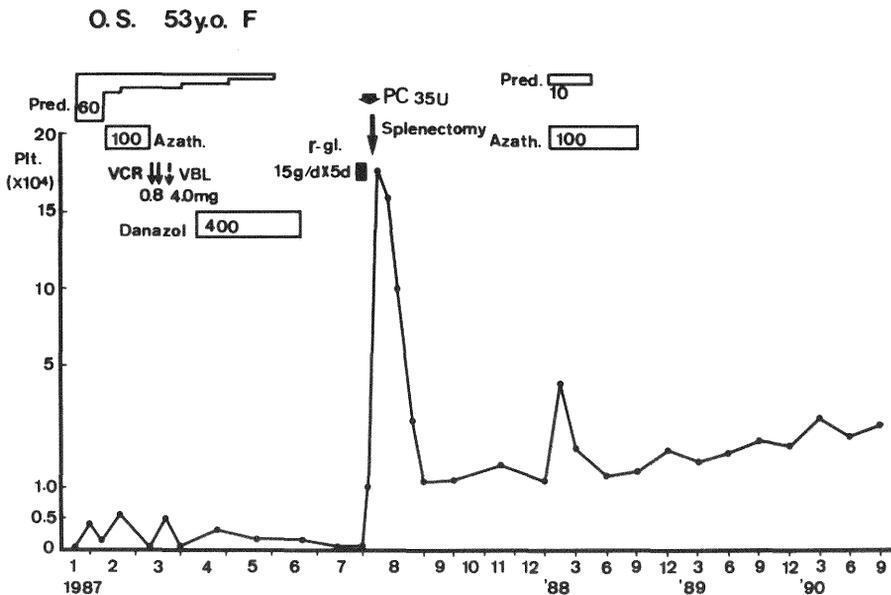


図2 難治性ITP例の臨床経過

例と陰性例の間に、ステロイド反応性、予後に差は認められない。

#### IV. 考 察

開院以来の成人 ITP で血小板5万未満例につき、当院での治療の跡をたどり、今後の治療の指針とすることを目的とした。

対象例の50%は血小板1万以下の重症例で直ちに治療開始を要することから副腎皮質ステロイドは従来通り第1選択剤であるが、最終の有効率は軽快以上46%、完全寛解26%と低い。ステロイドの効果判定や自然治癒傾向の有無の判定には2~3カ月で充分であり、ステロイド無効例では従来の6カ月より早期に摘脾を考慮すべきと考えられる。ステロイドによる寛解数年後の再燃が3例にみられたが、摘脾後の再燃は妊娠分娩時に一過性に観察されたのみである。

摘脾無効例では摘脾後免疫抑制剤が有効となる例がみられ、試みられるべき方法であるが、長期の免疫抑制剤投与は免疫不全による感染症の危険も高い。血小板3万前後あれば出血の危険はほとんどなく、難治性 ITP では血小板数よりも臨床的寛解を目標とすべきである。実際血小板3万前後の軽症 ITP では無治療で経過観察が可能である。

近年、ステロイド、摘脾、免疫抑制剤に反応しない難治性 ITP に対して、 $\gamma$ -グロブリン大量療法<sup>4)</sup>、ピンカアルカロイド緩速点滴静注療法<sup>5)</sup>、ダナゾール<sup>6)</sup>、アスכולビン酸大量療法<sup>7)</sup>などの有効性が報告され、特発性造血障害調査研究班でも多施設共同研究が行われている。

$\gamma$ -グロブリン大量療法は400 mg/kg/日の免疫グロブリンを5日間連日投与するもので、80~90%の有効率を示し、副作用がないことから血小板著減例の摘脾前処置としてきわめて有用である。しかし効果は一過性で莫大な費用を要することから「他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合」に限定すべきである。

ダナゾール、ピンカアルカロイド緩速静注療法では60~80%の症例で血小板増加が認められているがいずれも効果は一過性で、しかもダナゾールでは肝機能障害、ピンカアルカロイドでは末梢神経障害など副作用の発現頻度が高く<sup>8)9)</sup>、その適用は特殊な例に限られると考えられる。アスכולビン酸は2 g/日経口投与で副作用の少ない利点があるが、共同研究報告では難治性 ITP に対する有効率は、10%前後と低く<sup>10)</sup>、治療効果の永続性も

含めて検討が必要である。

#### V. 結 語

1. 血小板3万以上の症例では無治療で出血の危険なく経過観察が可能である。
2. 副腎皮質ステロイド使用50例中、反応不十分な20例に摘脾あるいは免疫抑制剤を併用した。ステロイド単独30例での有効率は77%、全症例における有効率は23/50 (46%) であった。
3. 摘脾19例の最終有効率は89%で、ステロイド前治療の反応性にかかわらず高い有効率が得られた。
4. 免疫抑制剤の摘脾前有効率は低く、摘脾無効例の後療法として有用である。
5. 出血を直接死因とした症例はなく、副作用の点からステロイド、免疫抑制剤の長期使用はさけ、難治例では臨床的寛解を目標とすべきである。

#### 参 考 文 献

- 1) 野村武夫：特発性血小板減少性紫斑病の診断・治療の手引き。特発性造血障害昭63報告書：38~60, 1989.
- 2) 高井和江, 真田雅好, 徳永昭輝：妊娠合併 ITP 8例の臨床経験。新潟市民病院医誌, 9: 48~54, 1988.
- 3) 小山博子, 高井和江, 真田雅好：Evans 症候群と診断後7年で節外性B細胞型悪性リンパ腫を発症した1例。臨床血液, 29: 1932, 1988.
- 4) Imbach, P., Barandun, S., D'Apuzzo, V., Baumgartner, C., Hirt, A., Morell, A., Rossi, E., Scholini, M., Vest, M. and Wagner, H.P.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1: 1228~1231, 1981.
- 5) Ahn, Y.S., Harrington, W.J., Mylvaganam, R., Allen, L.M. and Pall, L.M.: Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.*, 100: 192~196, 1984.
- 6) Ahn, Y.S., Harrington, W.J., Simon, S.R., Mylvaganam, R., Pall, L.M. So, A.G.: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.*, 308: 1396~1399, 1983.
- 7) Brox, A.G., Howson-Jan, K. and Fauser, A.A.: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura

- with ascorbate. *Br J Haematol.*, **70**: 341~344, 1988.
- 8) 仁保喜之, 渋谷恒文, 谷口修一, 岡村 孝, 原田実根: 特発性造血障害の Danazol による治療. 特発性造血障害昭63報告書: 150~151, 1989.
- 9) 野村武夫, 前川 正: 特発性血小板減少性紫斑病のビンカアルカロイド緩速点滴静注療法に関する多施設共同パイロット研究. 特発性造血障害昭62報告書: 188~189, 1988.
- 10) 藏本 淳, 藤村欣吾, 高田 昇, 野村武夫: 難治性ITPに対する多施設共同パイロット研究: Ascorbate 療法の効果について. 特発性造血障害平元年報告書: 124~127, 1990.

### 3) Idiopathic thrombocytopenic purpura の脾組織像

新潟大学医学部病理学第二教室 根本 啓一・佐藤 啓一  
大西 義久

#### Histopathology of the Spleen in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Keiichi NEMOTO, Keiichi SATOH and Yoshihisa OHNISHI

*Second Department of Pathology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshihisa OHNISHI)*

The histopathology of the spleen of 19 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who underwent splenectomy was examined. The morphologic features of the spleen indicate active immune reaction: hyperplasia of lymphoid follicles with secondary germinal centers, reaction of large lymphoid cells, onion skin lesions of central arteries. Foamy histiocytes was observed in 11 of 19 cases and seroid histiocytes were found in one case. In one case, foamy histiocytes were also noted in the sinus of the lymph node. We could not clarified the relationship between the appearance and the number of foamy cells and effectiveness of splenectomy.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Spleen, Histopathology, Immunohistochemistry, Foamy macrophage.  
血小板減少性紫斑病, 脾臓, 組織病理, 免疫組織化学, 泡沫細胞

#### I. はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は血小板減少をき

たす原疾患, たとえば再生不良性貧血, 白血病, 薬剤中毒, 膠原病, 脾機能亢進症, DIC その他の疾患が存在せず, 遺伝的背景も認められない血小板減少症である.

Reprint requests to: Keiichi NEMOTO,  
Second Department of Pathology Niigata  
University School of Medicine, Asahimachi-  
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部病理学第二教室

根本 啓一