

当院で経験した小児慢性免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療と予後経過

渡邊 力¹⁾ 武知 淳美¹⁾ 松本 苑美¹⁾ 阿部 容子¹⁾ 藤野 修司¹⁾
 谷口多嘉子¹⁾ 七條 光市¹⁾ 高橋 昭良¹⁾ 藏本 俊輔²⁾ 沖津 宏²⁾

1) 徳島赤十字病院 小児科
 2) 徳島赤十字病院 消化器外科

要 旨

トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬と rituximab, あるいは新しい免疫抑制剤などが小児血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に用いられるようになり, 治療が多様化してきているが, 小児の ITP 治療におけるこれら薬剤の役割はまだまだ明らかでない. 今回, われわれの施設での慢性 ITP の治療経験から若干の知見が得られたので報告する. 2007~2015年で治療を要した新規診断ITP 28例のうち, 慢性化は4例であった. 小児ITPでは, 数年後に自然寛解するような例が見られるため, 摘脾などの判断は慎重に行うべきである. 年長児では eltrombopag が血小板数を維持するのに有用であり, 副作用はほとんど見られず安全に使用可能であった. Rituximabは難治例で半年以上PLT 100K以上保つのに有用であった. また, 腹腔鏡下摘脾手術は安全に施行できた. TPO 受容体作動薬と何らかの免疫抑制剤の併用が作用機序の異なるふたつの治療を組み合わせしており, 理論的にもいい治療方法と思われる. 今後, TPO 受容体作動薬+Rituximabと摘脾の優劣が問題となると思われる.

キーワード: 慢性免疫性血小板減少性紫斑病, TPO 受容体作動薬, Rituximab, 腹腔鏡下摘脾術

はじめに

小児の免疫性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP と略す) は重症出血の頻度は低く, 約80%が急性型で6カ月以内に血小板数が正常化する. 残り20%は慢性型となり, 数年以上血小板数減少が持続する¹⁾. 近年, 国際標準化基準では初発患者を“新規診断 ITP”として, 急性 ITP という言葉は用いられなくなり, 慢性化も12カ月以上血小板減少が続くことと罹病期間が延びている²⁾. 慢性 ITP の病因として血小板の破壊があげられ, 抗体に感作された血小板が脾臓内で活性化マクロファージに捕捉され, 貪食破壊される機序である (図1)³⁾. これに対する治療としては免疫抑制剤, 大量ガンマグロブリン療法²⁾, あるいは破壊の場所である脾臓を摘出する方法などがあげられる⁴⁾. また, 病態解明が進むにつれて血小板を産生する巨核球も自己免疫機序による障害を受けており, 血小板産生が抑制されていることが明らかとなった (図2). これに対する治療としてトロンボポエチン (以下 TPO と略す)

受容体を刺激して血小板産生を促すという方法が考えられた. しかし, 当初用いられた TPO は抗 TPO 抗体ができて, 有用ではなかったが, small peptide の TPO 受容体作動薬ができて, 数年前から臨床で使用

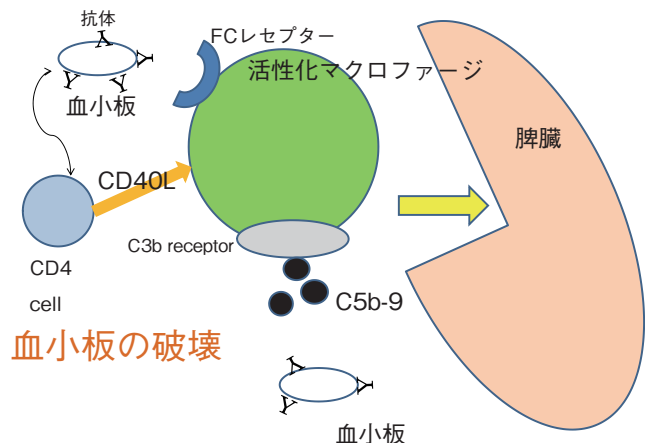


図1 血小板破壊による ITP の機序. 抗体に感作された血小板が脾臓内で活性化マクロファージに捕捉され, 貪食破壊される.

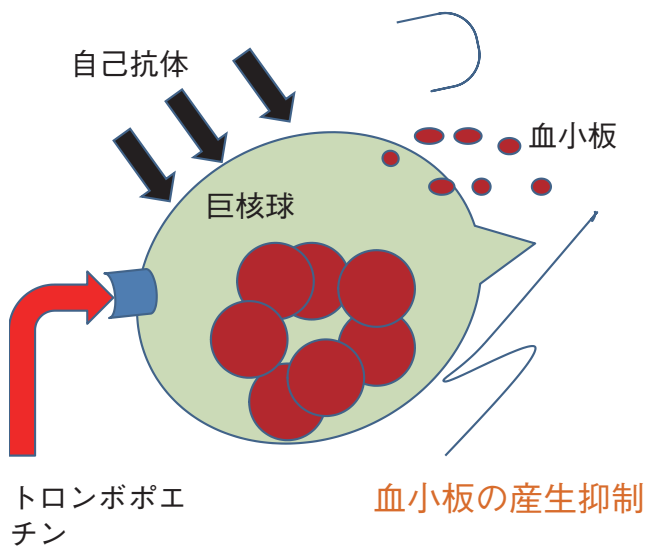


図2 血小板産生抑制によるITPの機序. 血小板を産生する巨核球も自己免疫機序による障害を受けており, 血小板産生が抑制されている.

されている⁵⁾. TPO 受容体作動薬と rituximab あるいは新しい免疫抑制剤 (MMF など) などが慢性 ITP の治療に用いられるようになり⁶⁾, 治療が多様化してきているが, 小児の慢性 ITP 治療におけるこれら薬剤の役割ははまだ明らかではない. 今回, われわれの施設での慢性 ITP の治療経験から若干の知見が得ら

れたので報告する.

対象と方法

2007~2015年で治療を要した新規診断ITP 28例のうち, 慢性ITPは4例であった. 対象の症例1~4のまとめを表1に示す. 発症時年齢は1歳, 4歳, 9歳, 10歳でいずれも女性であった. ワクチン接種の先行が2例に見られ, 発症時の血小板数は2.5~5.0万と比較的高めであった. 発症時のPaIgGは48.0~1,050.0であった. 血小板数が1万以下の場合, あるいは血小板数1~2万以下で, 口腔などに粘膜出血が目立つとき, あるいは血小板数が2~3万でも止血困難な鼻出血あるいは過多月経のため貧血となる場合など, あきらかな出血傾向がある場合は治療対象と考え, 以下に示すように何らかの治療を行った.

症例と結果

症例1 (図1) は1歳例で, 発症して3年くらいは血小板1万以下で大量ガンマグロブリン療法 (IVIg) を反復して治療した. 2年まで計6回反復IVIgを投与したが, 2年以降漢方薬 (十全大補湯) を併用し, IVIgの投与回数が減り, 次第に血小板数が上昇し, 発症5年目以降は5万以上維持できるようになり, 発

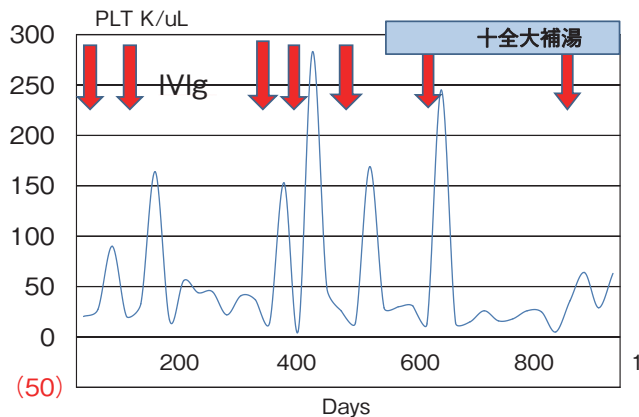
表1 慢性ITP 4症例のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性	1歳・女児	10歳・女子	9歳・女子	4歳女児
発症時PLT	33K	28K	24K	50K
PLT min.	6K	19K	5K	3K
先行感染	インフルエンザ ワクチン	—	—	日本脳炎 ワクチン
PaIgG	156.0	169.0	48.0	1,050.0
骨髄検査	ND	ND	ND	◎
尿ピロリ抗体	—	—	—	—
治療	反復IVIg 十全大補湯	PDN CsA Eltrombopag IVIg 摘脾	反復IVIg 十全大補湯 Eltrombopag	反復IVIg PDN セファランチン CsA Romiplostim Eltrombopag Rituximab

症7年以降は10万以上と漢方薬を中止しても安定した。症例2（図2）は10歳例で、止血困難な鼻出血で発症し、血小板数は2万以上あるも、バスケットボール選手でいつも四肢に大きな斑状出血斑あるいは血腫で外来に来るため、プレドニゾン20mg/日で治療を開始した。プレドニゾンで一時血小板数が3~4万で増えたが、プレドニン減量すると2万以下となった。その後、セファランチンやシクロスポリンへの変更を試みるも、うまくいかず、少量プレドニゾンを休み休み継続していたが、発症3年目に eltrombopag を併用し、血小板数が3万以上を保てるようになり、プレドニゾンを中止できた。発症4~6年くらいは eltrombopag で血小板数3~5万で安定していたが、その後過多月経となり、貧血も進行したので発症6年目にはいった夏休みに腹腔鏡下摘脾術を施行した（図3）。摘脾の1カ月前に、肺炎球菌ワクチンを接種し、4日前に入院し、IVIgとメチルプレドニゾンで血小

板数を増加させてから、腹腔鏡下摘脾術を行った。ほとんど出血なく、安全に施行できた。摘脾後は一時血小板数が100万近くまで上昇したが、eltrombopagも中止し、血小板数50~60万で落ち着きつつある。症例3（図4）は9歳例で、発症2年目までに4回IVIgを反復したが、2年目から eltrombopag を開始し、増量していくと、血小板数が2年半後には4万を切る

症例1の経過図1



症例1の経過図2

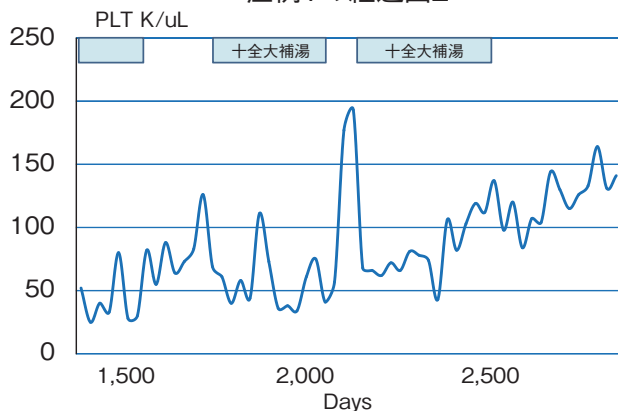
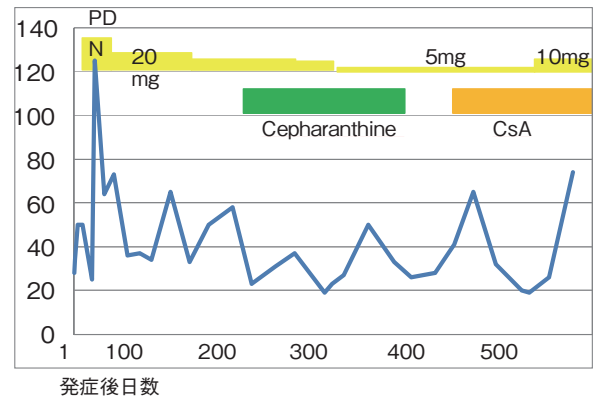
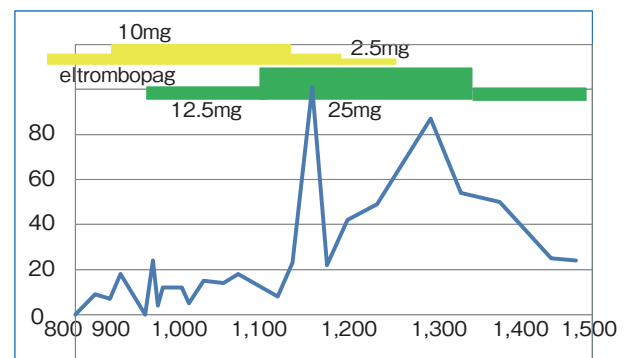


図3 症例1の臨床経過。数年経過しての自然寛解と思われる。

症例2の経過図1



症例2の経過図2



症例2の経過図3：摘脾前後

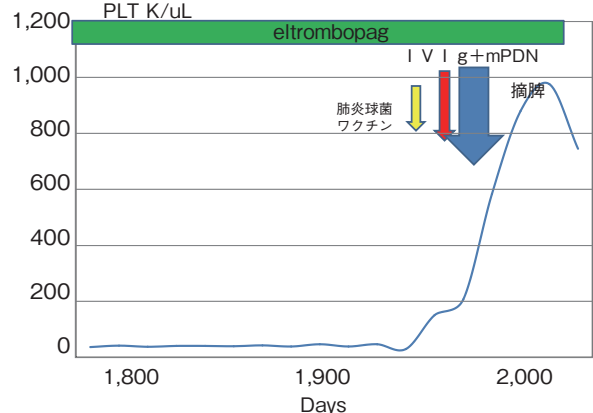
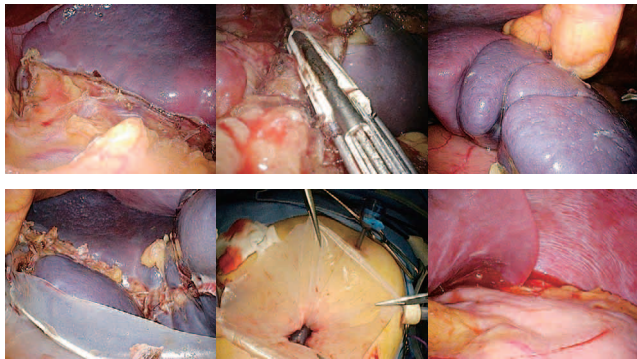


図4 症例2の臨床経過。腹腔鏡下摘脾術を施行する。

ことがなくなり、3年目には6万以上、4年目には8万以上、ときに10万以上となり、eltrombopagを漸減中止した。中止後は若干血小板数が減少傾向にある。症例4（図5）は4歳例で、発症1年までは反復IVIgとプレドニゾン、eltrombopagで治療していたが、少量プレドニゾン（2.5～5.0mg/日）がなかなか中止できず、発症2年目にはプレドニンを少し減量しただけで、血小板数が数千となり、IVIgを2～4週間ごとに反復せねばいけない状況となった。また、プレドニンが長期となり、身長が全く伸びていない数年であったため、プレドニン離脱目的で、rituximabを投与した。Rituximabは375mg/m²を毎週計4週間点滴したところ、2回目終了時から血小板数が増え始め、4回終了後は10万を超えるようになった。プレドニンは中止でき、Eltrombopagは継続しているが、少なくとも10カ月以上10万以上を維持しており、この間身長も伸びている。



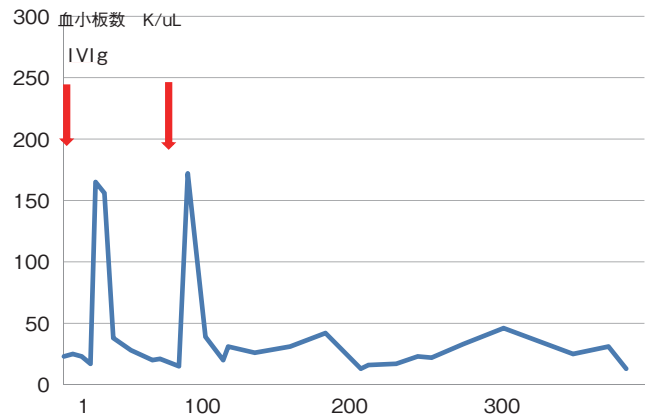
特発性血小板減少性紫斑病
腹腔鏡下摘脾術(脾臓重量165g)

図5 腹腔鏡下摘脾術の術中写真。出血もほとんどなく、安全に施行された。

考 案

症例数が少なく確定的なことはいえないが、われわれの4症例を治療した経験から得られた知見は、以下のとおりである。まず、症例1に見られるように小児の慢性ITPでは、数年後に自然寛解するような例が見られるため²⁾、摘脾などの判断は慎重に行うべきであると思われる。腹腔鏡下で安全に施行できるといっても、文献的にはいまだなお摘脾の合併症は手術死

症例3の経過図1



症例3の経過図2

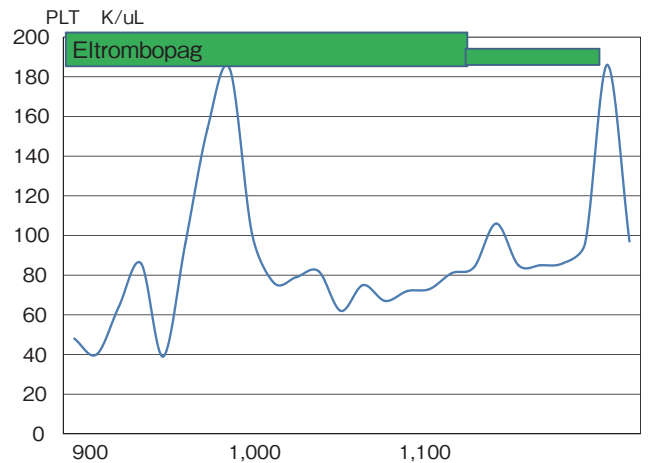


図6 症例3の臨床経過。Eltrombopagが効果あったと思われる。

0.5%、劇的な肺炎球菌敗血症は1.0%で、有効率が72～90%とされている^{4),7)}。判断はこれらのことも考えあわせてなされるべきである。また、できるだけ将来において晩期障害が残るような治療はさけたいところである。つぎに、症例2や3で見られるように年長児ではeltrombopagが血小板数を維持するのに有用であったと思われる⁸⁾。また、われわれの例では副作用はほとんど見られず安全に使用可能であった⁵⁾。年長児では成人型ITPのように病態として血小板の産生抑制がしめる部分大きいかもしれない。さらには、症例4で見られるようにRituximabは難治例において、血小板数が半年以上も、10万を維持できるほど有効であった^{6),9)}。小児においては成長障害など副作用の多いステロイドから離脱できたのは意義があると思われる。以上からまとめると、現時点では慢性ITP

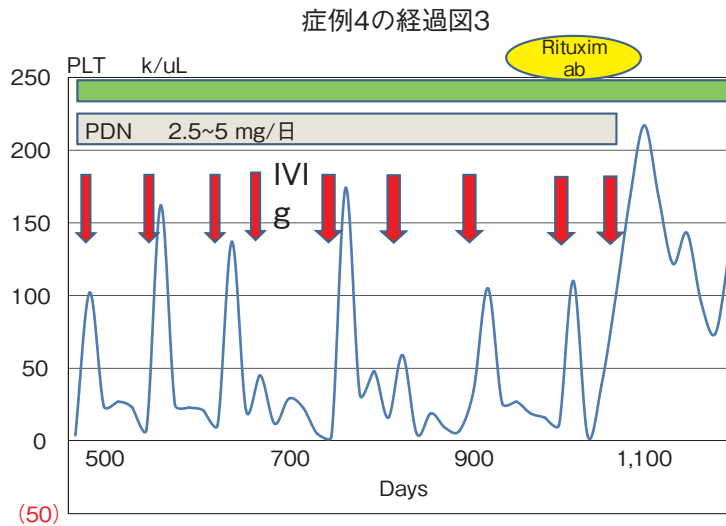
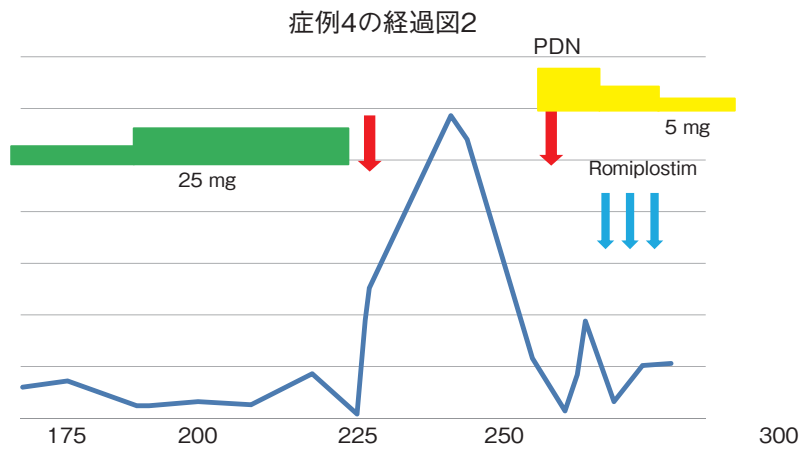
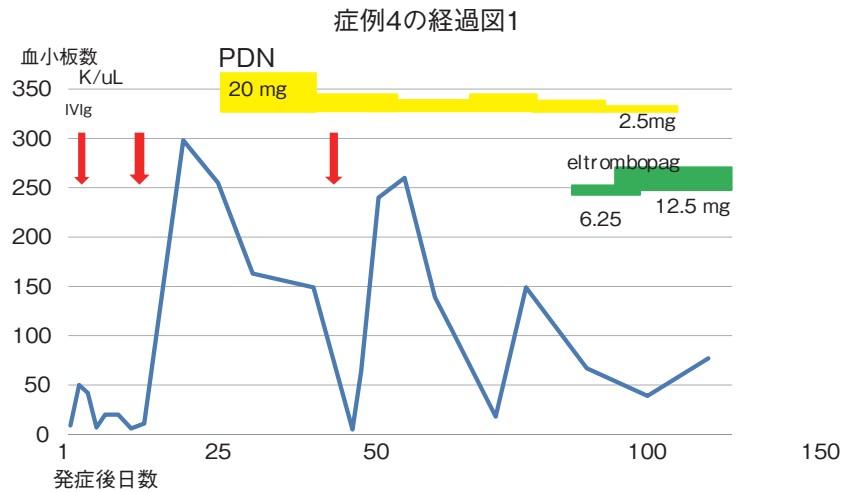


図7 症例4 臨床経過。Rituximab が効果あったと思われる。

治療として、血小板産生を促す TPO 受容体作動薬と、血小板の破壊を抑えるような免疫抑制剤やあるいは摘脾の併用が作用機序の異なるふたつの治療を組み合わせさせており理論的にもいい方法と思われた³⁾。しか

し、TPO 受容体作動薬も長期服用は問題ないのかという疑問もあり¹⁰⁾、今後は小児慢性 ITP の治療としては TPO 受容体作動薬と Rituximab など新規薬剤の併用法と腹腔鏡下摘脾術の優劣が問題となると思われる

が¹¹⁾, これらは大規模な臨床試験でも行って解決すべきと考える.

演題発表に関連し, 著者および共著者に開示すべきCOI関係にある企業などはありません.

Rituximab および Eltrombopag は当院倫理委員会および化学療法安全委員会の承認を得て使用しています.

文 献

- 1) Jung JY, O AR, Kim JK, et al: Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr* 2016 ; 59 : 335–40
- 2) Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al: Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the intercontinental cooperative ITP study group (ICIS). *Blood* 2013 ; 121 : 4457–62
- 3) Nomura S: Advances in diagnosis and treatment for immune thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord* 2016 ; 9 : 15–22
- 4) Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al: Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 1429–34
- 5) Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al: Thrombopoietin receptor agonist use in children: Data from the pediatric ITP consortium of north America ICON 2 study. *Pediatr Blood Cancer* 2016 ; 63 : 1407–13
- 6) Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al: Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : e75–81
- 7) Zheng D, Huang CS, Huang SB, et al: Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: Current status and challenges. *World J Gastrointest Endosc* 2016 ; 16 : 610–5
- 8) Perdomo J: Role of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Immunotargets Ther* 2016 ; 5 : 1–7. doi:10.2147/ITT.S80648
- 9) Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al: Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006 ; 107 : 2639–42
- 10) Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, et al: Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 1077–87
- 11) Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al: Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. *Haematologica* 2014 ; 99 : 1264–71

Treatment and prognosis of chronic refractory immune thrombocytopenia (ITP) at our institute

Tsutomu WATANABE¹⁾, Atsumi TAKECHI¹⁾, Sonomi MATSUMOTO¹⁾, Yoko ABE¹⁾,
Shuji FUJINO¹⁾, Takako TANIGUCHI¹⁾, Koichi SHICHIJO¹⁾, Akiyoshi TAKAHASHI¹⁾
Shunsuke KURAMOTO²⁾, Hiroshi OKITSU²⁾

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastrointestinal Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

Therapy for chronic ITP has changed with the introduction of thrombopoietin mimetics and rituximab. Among 28 ITP cases at our institute managed from 2007 to 2015, four had chronic disease, and all four were females. Case 1 was 1 year old. The initial platelet (PLT) count was 32 K. After several courses of IVIg, Kan-po medicine maintained the PLT count above 20 K for 5 years. After 5 years, the PLT count gradually increased to more than 100 K. Case 2 was 10 years old. The initial PLT count was 28 K. After treatment with IVIg and PDN, eltrombopag was started and the PLT count was maintained at 20–50 K for 5 years. Endoscopic splenectomy was performed at age 18 because of progressive anemia due to profound menstrual bleeding. Case 3 was 9 years old. The initial PLT count was 24 K. After treatment with IVIg, the patient refused PDN, and eltrombopag was started. The PLT count was maintained at 30–50 K for 3 years. At age 14, the PLT count exceeded 100 K. Case 4 was 4 years old. The initial PLT count was 9 K. After treatment with CsA and eltrombopag failed, monthly IVIg and low-dose PDN were started, along with the continuation of eltrombopag. At age 7, rituximab was administered allowing PDN to be discontinued, and thereafter the PLT count remained above 100 K for 6 months. Spontaneous remission can occur after many years in children with chronic ITP. Eltrombopag was effective for maintaining the PLT count above 20 K in older girls without serious side effects. Rituximab was effective for maintaining the PLT count above 100 K for at least 6 months in a refractory case.

Key words: Chronic immune thrombocytopenic purpura, TPO receptor agonist, Rituximab, Endoscopic splenectomy

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 22:13–19, 2017
