

ガンマグロブリン大量療法とプレドニゾロン併用療法が奏功した妊娠合併急性型特発性血小板減少性紫斑病の1例

牧島秀樹¹⁾ 北野喜良^{2)*} 石田文宏²⁾ 清澤研道²⁾
望月太郎¹⁾ 林圭介¹⁾ 田中征雄¹⁾ 長田敦夫¹⁾

1) 国立長野病院内科

2) 信州大学医学部第2内科学教室

A Case of Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura during Pregnancy Successfully Treated with High-Dose γ -Globulin and Prednisolone

Hideki MAKISHIMA¹⁾, Kiyoshi KITANO²⁾, Fumihiko ISHIDA²⁾
Kendo KIYOSAWA²⁾, Taro MOCHIZUKI¹⁾, Keisuke HAYASHI¹⁾
Yukio TANAKA¹⁾ and Atsuo NAGATA¹⁾

1) *Department of Internal Medicine, National Nagano Hospital*

2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

We report a case of acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy, which was successfully treated by a combination of high-dose γ -globulin and prednisolone (PSL). A 30-year-old female was admitted to our hospital in the 11th week of pregnancy due to bleeding. Laboratory data revealed severe thrombocytopenia (2,000/ μ l) with normal red blood cell and white blood cell counts, and she was diagnosed as having ITP. Both PSL alone (45mg/day for 4 weeks) and high-dose γ -globulin therapy alone (400mg/kg/day for 5 days) were transiently effective but resulted in a rapid decrease in the platelet count to under 10,000/ μ l. However, a combination of PSL (45mg/day, for 2 weeks) and high-dose γ -globulin (400mg/kg/day for 5 days) markedly increased her platelet count, which was maintained at over 90,000/ μ l. She delivered a healthy 2,050g male vaginally without complications in the 39th week of pregnancy. Although PSL was discontinued after delivery, no thrombocytopenia was observed. A combination of PSL and high-dose γ -globulin may be effective for cases of refractory ITP during pregnancy. *Shinshu Med J* 47 : 309-314, 1999

(Received for publication January 20, 1999 ; accepted in revised form March 3, 1999)

Key words : acute idiopathic thrombocytopenic purpura, pregnancy, combination therapy of γ -globulin and prednisolone

急性型特発性血小板減少性紫斑病, 妊娠, ガンマグロブリンとプレドニゾロン併用療法

I はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は血小板減少を来す代表的な疾患で, 成人では血小板に対する自己抗体産生が発症原因と考えられている¹⁾⁻¹⁰⁾。急性型 ITP は小児に多く, 成人発症は比較的稀とされている。慢性型

ITP は女性に多く, 好発年齢は20~40歳台とそのピークが妊娠, 出産適齢期とほぼ重なっている。本症における妊娠・分娩時の母児管理は, 急性型, 慢性型という発症形式にかかわらず, 日常臨床の上で重要である²⁾³⁾⁵⁾¹¹⁾⁻¹⁸⁾。今回われわれは妊娠初期に著明な血小板減少を来したが, プレドニゾロン (PSL) 不応性で γ -グロブリン大量療法に PSL を併用することにより, 血小板数の増加が得られ, 正常分娩しえた急性型 ITP 症例を経験したので報告する。

* 別刷請求先: 北野 喜良 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部第2内科

II 症 例

患者：30歳，女性，美容師。

主訴：四肢の点状出血，切創の止血遅延。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成7年10月耳下腺炎。このときWBC 4,000/ μ l，Hb 12.5g/dl，Plt 23万/ μ lであった。輸血歴なし。月経過多なし。薬剤歴なし。

現病歴：職業から，鋏や剃刀で手指に切り傷を作ることが多かったが，止血は容易であった。平成9年4月下旬より近医産婦人科医院にてテルロン（テルグリード®：麦角アルカロイド）内服による不妊治療を開始していた。同年8月中旬より急に，切り傷からの出血が止まりにくくなり，四肢に点状出血，口腔内に血腫，37度台の発熱を認めるようになった。8月下旬に妊娠

判明し（妊娠5週），このとき血小板数1,000/ μ lと著減を認め，10月9日に当院紹介入院となった。初回妊娠であった。

入院時現症：身長152.9cm，体重44.5kg，血圧114/60mmHg，脈拍78/分整，体温37.3°C。眼瞼結膜は軽度貧血あり，眼球結膜に黄疸はなかった。表在リンパ節を触知せず。心雑音と呼吸性ラ音を聴取せず。腹部は軟，平坦で，肝，脾，腎を触知せず，グル音は正常であった。四肢に浮腫はなかった。皮膚には採血後出血斑と右上腕に点状出血を認めた。意識清明であった。膠原病を疑わせる異常所見を認めなかった。

入院時検査成績（表1）：血小板数2,000/ μ lと著明な血小板減少を認めたが，貧血なく，白血球数も正常であった。末梢血の塗抹標本では赤血球の形態異常，白血球分画に異常なく，血小板はやや大型であるも有

表1 入院時一般検査所見

血沈		生化学	
23mm/h		TP	7.3g/dl
		Alb	4.6g/dl
尿検査		BUN	13.7mg/dl
異常なし		Cr	0.4mg/dl
		UA	2.4mg/dl
便潜血		LDH	260IU/l
化学法	(-)	T. bil.	0.4mg/dl
免疫法	(-)	GOT	23 IU/l
		GPT	17 IU/l
血液		ALP	60 IU/l
WBC	6800/ μ l	γ -GTP	11 IU/l
Stab	1%	Na	135mEq/l
Seg	75%	K	3.8mEq/l
Mono	0%	Cl	101mEq/l
Lymph	23%	Ca	9.1mg/dl
Eosino	1%	Fe	105 μ g/dl
Baso	0%		
RBC	370 \times 10 ⁴ / μ l	血清	
Hb	11.8g/dl	CRP	0.1mg/dl
Ht	33.9%	IgA	94mg/dl
MCV	91.6fl	IgG	2139mg/dl
MCH	31.9pg	IgM	93mg/d
MCHC	34.8%	HIV Ab	(-)
Ret	27.0%	LEtest	(-)
Plt	2000/ μ l (目視)	RF	(-)
		抗核抗体	(-)
凝固・線溶		直接 Coombs	(-)
Bleeding time	10min.	PAIgG	240ng/10 ⁷ cells
PT	10.5sec.		
APTT	25.4sec.	骨髓	
Fibrinogen	545mg/dl	NCC	210000/ μ l
FDP	1.5 μ g/dl	M/E	2.0
FDP-DD	0.0 μ g/ml	MK	25/ μ l

意な形態異常を認めなかった。血清学的にはIgGは高値を認めたが、抗核抗体、LEテスト、直接クームス試験は陰性であった。凝固線溶系には特に異常を認めなかった。HIV-I抗体は陰性であった。Platelet associated IgG (PAIgG ELISA法 正常値: 9.0-25.0 ng/10⁷cells) は240ng/10⁷cellsと高値を示した。骨髄検査では巨核球数は増加し、比較的幼若型が多く、血小板付着像はほとんど認められなかった。顆粒球系、赤芽球系に形態異常を認めなかった。腹部超音波検査では肝脾腫大あるいはその他の異常を認めなかった。

臨床経過(図1): 血小板数2,000/ μ l(目視)で出血傾向あり、第2, 3病日に濃厚血小板をそれぞれ20単位輸血したが、輸血後2時間の血小板数の増加は認められなかった。血液・骨髄所見はITPに合致した所見で、血清学的異常なく、全身性エリテマトーデス等の膠原病は否定的で、その他播種性血管内凝固症候群、甲状腺疾患、HIV感染症などに伴う血小板減少は考えられなかった。また、Gestational thrombocytopeniaは、血小板減少が著明(Pltが3万/ μ l以下)であること、出血傾向があることから否定された。³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾以上よりITPと診断した。

第7病日よりPSL45mg(1mg/kg/日)の経口投与を開始したが、4週間しても血小板数の増加なく、以後漸減中止した。第30病日より γ -グロブリン大量療法(献血ヴェノグロブリン®-IH DIV 400mg/kg/day 5日間)を施行した。血小板数10.9万/ μ lまで上昇したが、4週後再び血小板数1万/ μ lまで低下した。再び γ -グロブリン大量療法(400mg/kg/day 3日間)

を施行したが効果はほとんどなく、第70病日よりPSL45mg/日を再開し、同時に γ -グロブリン大量療法(400mg/kg/day 5日間)を施行した。血小板数33.4万/ μ lまで増加し、以後PSLを漸減するも分娩まで血小板数は9万以上を維持し、分娩前血小板数は19.4万/ μ lであり、妊娠39週に2,050gの男児を経膣分娩した。児の血小板数は正常であった。分娩後PSLを中止したが、以後血小板数は正常に保たれていた。経過中PAIgGの値は血小板数と明瞭な逆相関を示した(図1)。PSLの副作用として満月様顔貌、体重増加、倦怠感、結膜炎、耐糖能異常を認めたが、いずれも軽度であった。胎児の発育は正常で、副腎不全と免疫不全の徴候は認められなかった。

III 考 察

本症例は妊娠とほぼ同時期に発症したITPであり、発症から寛解まで6カ月以内で急性型と考えられた。ただ、平成7年以後は血算を施行されておらず、慢性型ITPの病態が不顕性に存在していた可能性は否定できない。しかし、病歴、症状より考え、妊娠とほぼ同時期に発症した可能性が最も高いと考えられた。

成人のITPの多くは慢性型であり、急性型ITPは比較的稀である。さらに妊娠を契機に発症した症例の報告は検索した限りではごくわずかであり、RivkaとIlana¹⁸⁾は、妊娠に合併したITPの46症例を検討していて、そのうち発症6カ月以内に寛解を得た急性型ITPは2例であった。小児の急性型ITPでは、先行するウイルス感染を認めることが多いとされているが、

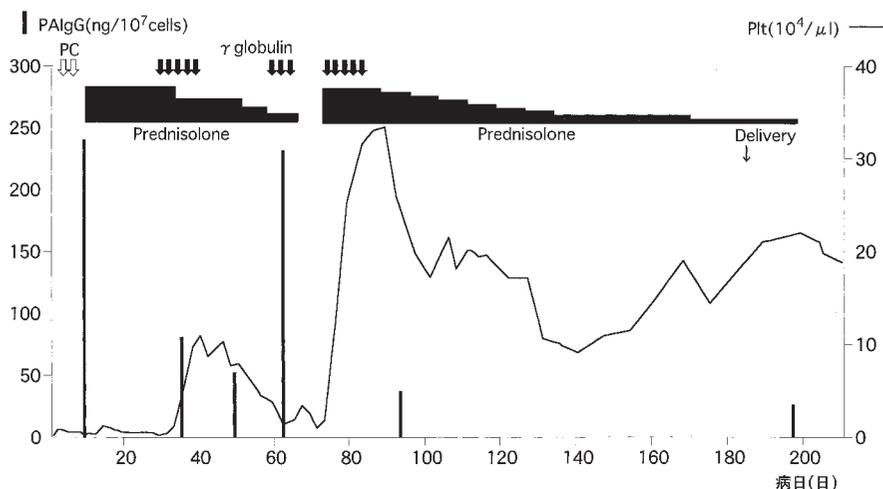


図1 臨床経過

PAIgG: platelet associated immunoglobulin G, Plt: platelet, PC: platelet concentrates

本例ではITP発症前に感冒様症状の既往は認められていない。また本例では拳児希望が強くテルグリド®により不妊症の治療をうけており、同剤による薬剤起因性血小板減少症も疑われた。しかし、テルグリド®を中止するも血小板数は増加せず、同剤による薬剤起因性血小板減少症は否定的で、文献上もテルグリド®とその類似薬によるITPの報告例は認められなかった¹⁹⁾。

最近、妊娠合併ITPのガイドラインが発表されたが²⁰⁾¹¹⁾、標準的な治療として、第一選択をPSL1mg/kg投与後漸減、10mg維持としている。血小板5万/ μ lが維持できなければ γ -グロブリン大量療法を施行し、効果なければ、メチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法と γ -グロブリン大量療法、血小板輸血を併用すべきとしている。

一般にITPの治療の第一選択薬はPSLであるが、PSL不応例に対してはmPSLのパルス療法あるいは γ -グロブリン大量療法がなされている⁵⁾⁸⁾²⁰⁾。急性型ITPの治療としてはNilkaら²¹⁾は、小児の急性型ITP 11症例に対して、mPSLと γ -グロブリン大量療法併用療法を施行し、著明な効果を認めたとしている。全例で、投与36時間後には血小板は8万以上となり、緊急手術が必要である場合、頭蓋内出血、消化管出血等の生命にかかわるような出血の恐れのある場合、この併用療法が選択されるべきとしている。Ballinら²²⁾は、新生児急性型ITP症例にステロイドと γ -グロブリンを併用した6症例を報告している。全症例ともに投与前の2倍以上に血小板数は増加し、 γ -グロブリンの単独療法よりも増加率は高かったとしている。Haraらの報告²³⁾によれば、小児の慢性型ITP 4症例にmPSLパルス療法と γ -グロブリン大量療法と両者の併用療法を施行し、どちらの単独療法にくらべても併用療法の方が血小板数の上昇速度、最高値ともに良好な結果であったとしている。長澤ら²⁴⁾は、PSL、 γ -グロブリン大量療法が無効または一過性効果のみの小児慢性型ITP 3症例に、両者の併用療法を施行し長期19カ月以上の寛解を得たとしている。このように小児では急性型、慢性型ともに、ステロイドと γ -グロブリン大量療法の併用療法は複数の症例で効果が確かめられている。

ステロイドの作用機序に関しては、好中球と単球の末梢血への動員と血小板貪食作用を抑えること、マクロファージのFcレセプター発現を抑えること、抗体の産生と血小板への結合を抑えることが推定されてい

る⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。 γ -グロブリンは血小板抗体が貪食細胞に結合することを、レセプターを競合することにより防ぐとされている¹⁶⁾⁷⁾。ステロイドと γ -グロブリン大量療法の併用が単独療法より効果があるのは、両者の薬理作用が異なり、両薬剤を併用することによって、両者の作用を補完し相乗効果が得られるためと推定される。

妊娠に合併した急性型ITPに関しては、Jamesら²⁵⁾はPSLと γ -グロブリン大量療法が無効であった症例を報告していて、デキサメサゾンのパルス療法を施行し、著効を得たとしている。加瀬ら²⁶⁾は、PSLと γ -グロブリン大量療法が無効であった症例を報告している。しかし本症例のような、妊娠に合併した急性型ITPに対してステロイドと γ -グロブリン大量療法との併用療法を行ったという報告を認めなかった。今後、妊娠に合併した急性型ITPに対して、ステロイドあるいは γ -グロブリン大量療法の単独で効果を認めない場合、併用療法も治療の選択肢に入れてよいのではないかと思われた。

γ -グロブリン単独の有効性については、本症例では2回目の γ -グロブリン大量療法は3日間であり、PSLと γ -グロブリンとの併用が効果的なのか、3日間では不十分で5日間にしたことにより効果が認められたのかは、不明であった(図1)。しかし、3回目の γ -グロブリン大量療法後は血小板数が2カ月以上9万/ μ l以上に維持され、 γ -グロブリンの血中濃度の半減期より考えてこの効果は γ -グロブリンのみで効果があったとは考えにくく、PSLとの併用効果があったと推察された。また、急性型ITPが妊娠中期～後期に自然軽快してきた可能性も否定はできない。

胎児への安全性の点に関しては、ステロイドと γ -グロブリンのヒトにおける常用投与では、催奇形性の報告を認めなかった。ただ、妊娠後期ではステロイドは妊娠中毒症を誘発しやすいとされており、減量が必要と考えられる。本症例に施行したPSLと γ -グロブリンの併用療法は、胎児に対し安全に施行できる治療であると推定される。

妊娠に合併したITPでは、流産、緊急分娩の可能性があることから、出血傾向を事前に抑えておく必要がある²⁾³⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾⁻¹⁸⁾。特に本症例のごとく妊娠初期より血小板減少が高度のケースでは、妊娠中期～後期と進むに従ってさらに血小板減少が進行する可能性があり、妊娠継続の是非が問題となることも多い³⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾⁻¹⁵⁾²⁶⁾。リスクが高く治療が長期に渡ることが予想され、ステ

IV 結 語

ロイドあるいは γ -グロブリンの単独療法にて十分な効果が得られない場合の治療法が問題となる²³⁾¹¹⁾⁻¹⁵⁾²⁰⁾²⁵⁾。小児の急性型ITP症例ではステロイドと γ -グロブリンの併用療法の有効性が示されており²¹⁾⁻²³⁾²⁷⁾、妊娠に合併した急性型にも、ステロイドと γ -グロブリンの併用療法により効果が得られる可能性がある。

ステロイドと γ -グロブリン併用療法にて血小板数の増加が得られ、正常分娩しえた症例を文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Ann LK, Stanley AG: Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 176: 241-253, 1997
- 2) Robert M: Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 126: 307-314, 1997
- 3) James NG, Steven HW, Gary ER, Jeffrey SW, Louis MA, Penny JB, Victor SB, James BB, Douglas BC, John GK, Alan EL, Robert MM, John AO, David HR, Indira W: Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American society of hematology. *Blood* 88: 3-40, 1996
- 4) Keith BL, Keith AE, Douglas BC, Philip S, Martin LL, Janice GM, James BB: Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1014-1018, 1996
- 5) 倉田善之: ITP 症例の妊娠・分娩管理. *臨床血液* 38: 1151-1161, 1997
- 6) Victor SB, Melanie AK, Christopher T: Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 29: 72-82, 1992
- 7) Victor B, Maureen A, Max P, Emily L, Ami B: Neonatal autoimmune thrombocytopenia: role of high-dose intravenous immunoglobulin G therapy. *Blut* 59: 139-144, 1989
- 8) Simon K: Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 349: 1531-1536, 1997
- 9) 越川園子, 川勝俊宏, 海老名智子, 辻 哲朗, 箕浦俊之, 北村直行, 北田光美: 免疫グロブリン大量療法反復後帝王切開と脾摘を同時に行い健児を得た難治性特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の一症例. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 6: 33-36, 1996
- 10) 安永幸二郎, 赤塚順一: 特発性血小板減少性紫斑病に対するC-425の臨床効果 —多施設臨床試験—. *内科宝函* 36: 335-356, 1989
- 11) Letsky EA, Greaves M: Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 95: 21-26, 1996
- 12) 辻村朱美, 峯真紀子, 中井祐一郎, 前田岳志, 西尾順子, 今中基春, 荻田幸雄, 鈴木賢一, 日野雅之: 間欠的 γ グロブリン療法を施行したステロイド不応性特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1例. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 7: 43-44, 1997
- 13) 米澤 優, 沼本篤男, 野口聡一, 川田清弥, 江口勝人: 免疫グロブリン大量療法反復後, 帝王切開と同時に脾摘を施行した特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1例. *Med Postgraduates* 31: 311-315, 1993
- 14) 寺尾俊彦: 特発性血小板減少性紫斑病. *周産期医学* 24: 364-368, 1994
- 15) 寺尾俊彦, 西口富三: 特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠. *周産期医学* 21: 142-144, 1991
- 16) 藤村欣吾: ITP における妊娠と分娩. *Ann Review 血液*: 207-216, 1996
- 17) 鈴木重統, 平塚志保, 松田ひとみ, 石崎善昭, 山下幸紀, 兼元敏隆: ITP 合併妊娠の周産期管理. *産婦人科の実際* 41: 1359-1365, 1992
- 18) Rivka S, Ilana T: Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 46: 87-90, 1994
- 19) Ottavio G, Marco F, Mario P: Severe leukopenia and mild thrombocytopenia after chronic bromo-

- criptine (CB-754) administration. *Am J Med Sci* 271: 169-172, 1981
- 20) 赤塚順一：特発性血小板減少性紫斑病．ガンマグロブリン療法の適応と使い方．*日常診療と血液* 5：1151-1158, 1995
 - 21) Nilka JB, James RH, Judy M：Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura with high-dose methylprednisolone and immunoglobulin. *Acta Haematol* 89：6-9, 1993
 - 22) Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, Blanchette V：High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 112：789-792, 1998
 - 23) Hara T, Miyazaki S, Yoshida N, Goya N：High dose of gammaglobulin and methylprednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Eur J Pediatr* 144：240-242, 1985
 - 24) 長澤宏幸, 近藤富雄, 安田完二, 山崎嘉久, 西田 隆：小児慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するガンマグロブリン大量療法と副腎皮質ステロイド療法の併用療法の併用効果について．*臨床血液* 29：671-675, 1998
 - 25) James DB, Marc HI, Murphy TG：Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy treated with pulsed high-dose oral dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 177：468-469, 1997
 - 26) 加瀬宏明, 東野昌彦, 安田雅弘, 高桑好一, 吉沢浩志, 田中憲一, 佐々木綾子, 樋口 朗：妊娠中急激な発症を見た ITP の一例．*日産婦新潟地方会誌* 65：28-31, 1992
 - 27) Hamasaki T, Sakano T, Tanaka Y, Fujisawa K, Akatsuka J, Usui T：Idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high dose of intravenous gammaglobulin and prednisolone: a case report. *Hiroshima J Med Sci* 32：79-81, 1983

(H 11. 1. 20 受稿；H 11. 3. 3 受理)