

# 小児出血性疾患とその治療

信州大学医学部 小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

助 教 授 赤 羽 太 郎

## 1. はじめに

小児の日常診療において出血はしばしば遭遇する症状であり、血液疾患のみならず、肝障害、感染症などのさいにも出現する。従つて、われわれ臨床医として、重要なことは、それぞれの疾患における出血の病態生理を十分に把握し、それに合った正しい止血療法を選択することが必要と思われる。

本日は主な小児出血性疾患の出血症状、出血機転について、自験例(スライド供覧)を加えながら述べ、更に治療法についても解説したいと考える(症例省略)。

## 2. 主な小児出血性疾患の種類と頻度

過去10年間に信大小児科に入院し、診断の明らかとなつた出血性疾患患児は約300例あり、同期間中に入院した患者総数の約10%に相当した。その種類を頻度の高い順にあげれば、血管性紫斑病28.3%, 白血病20.6%, 新生児出血症14.3%, 特発性粒球減少性紫斑病10.3%, 再生不良性貧血5.3%, 血友病3.3%であつた。

年齢を考慮して乳児期、幼児期、学童期に大別しこれら出血性疾患の種類をみると図1の如く、乳児期に最も頻度の高いのが新生児出血症、幼児期に最も好発するのが白血病、学童期には血管性紫斑病と特発性粒球減少性紫斑病が多くみられた。

このことは小児期の出血傾向を診断するに当つて、年齢による好発疾患を考慮することが重要であることを示唆している。

以下、新生児出血症、白血病、紫斑病の順に述べる。

## 3. 新生児出血症

新生児出血症は生後数日間一過性に凝固因子が減少するためにおこる出血性疾患である。新生児期にみられる出血は、血小板減少、ビタミンK欠乏、肝の未熟性、先天性凝血異常など種々の原因によつておこるため、本症の解釈には紛らわしい点があつたが、現在では、ビタミンK欠乏が原因となり、プロトロンビン、第Ⅲ因子などの欠乏をきたすものを、新生児出血症と

呼び(Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics, 1961), その他のものは続発性新生児出血症と呼ぶことが提唱されている(Aballi, 1962)。

本症の頻度は報告者によつてかなり差があるが、0.25~0.5%といわれ、出血は生後2~3日目に発現するものが多い。出血の部位として、消化管、臍帯、皮下、頭蓋内、肺、副腎などをあげることができる。特に未熟児は成熟児に比べ出血をおこし易く重症なものが多い。新生児の剖検死因を分析した結果によれば、出血による死亡は未熟児32.8%, 成熟児22.2%といわれ、新生児死亡を低下させるためには今後この方面からの対策を急ぐ必要がある。

出血機転は、凝固時間、プロトロンビン時間の著明な延長がみられ、プロトロンビン、第Ⅲ因子、第Ⅳ因子、第Ⅴ因子などの欠乏によつて惹起される。

治療はビタミンKの投与と、症状に応じて輸血が必要である。ビタミンKは肝に作用してプロトロンビン、第Ⅲ因子、第Ⅳ因子などの産生を促進する。通常ビタミンK<sub>1</sub> 1mg 筋注1回にて軽快することが多い。しかし未熟児ではビタミンKの効果は成熟児におとる。吐血、下血がつづく重症例では輸血が有効である。保存血よりも新鮮血が望ましく5~10ml/kgをゆつくり点滴静注する。

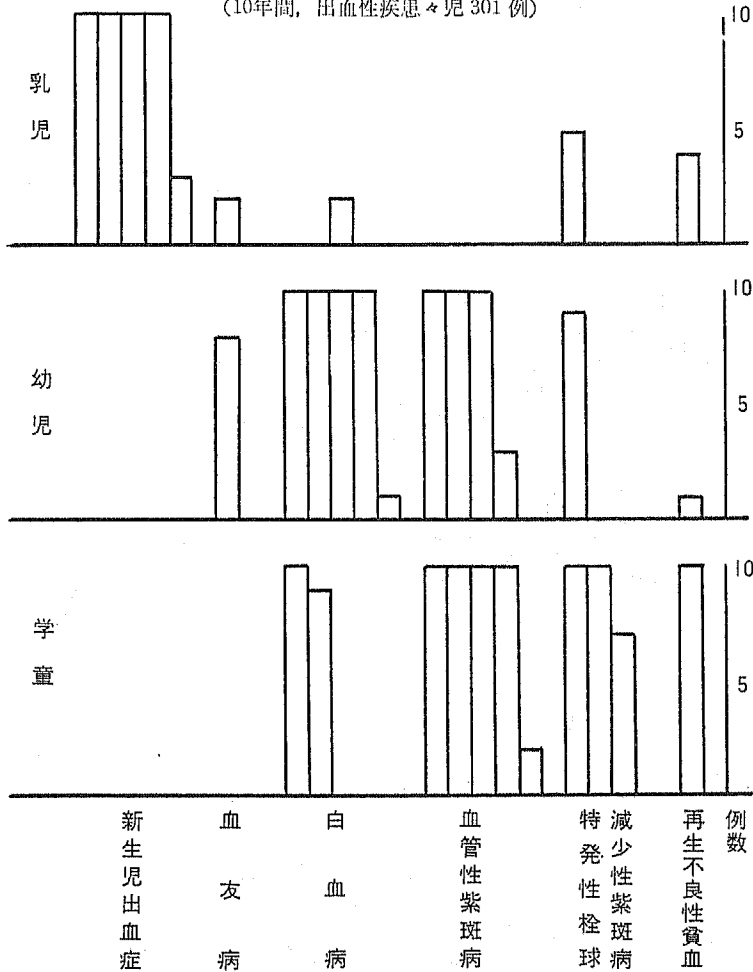
予防には生後直ちにビタミンK<sub>1</sub> 1mgを1回筋注する。従来使用されてきた水溶性の合成K剤(K<sub>3</sub>, K<sub>4</sub>誘導体)は過量に与えると高ビリルビン血症の危険があり特に未熟児の場合には核黄疸をおこし易く注意を要する。

## 4. 白血病

近年、小児白血病の死亡率には年次的増加がみられ、“今日の治療”上重要な課題となつている。特に小児期の白血病はその大半が急性型であることから急性白血病に多大の関心が寄せられてきた。

本症の予後を大きく左右するものの一つに出血があり、われわれの剖検例においても死因に直接関係するような頭蓋内出血、肺出血、消化器出血などの強い出血から、皮下出血斑に至るまで殆んど例に出血巣が認められた。臨床上、初発症状としての出血傾向は、

図1 小児出血性疾患の種類と頻度  
(10年間, 出血性疾患\*児301例)



成人に比べ小児の白血病では少いのが特徴的であるが、経過と共に急速に増加する。すなわち、歯肉、皮下、鼻出血、下血、血尿などがみられるようになる。

白血病の出血機転は単一因子の欠乏によるものでなく、複合型であるといわれている。最も本質的な役割を演じているのは血小板減少であり、出血時間の延長、血餅収縮の不全、血管抵抗性の減弱などを招来する。血小板第3因子の低下によりトプ形成能は減弱する。血漿凝血因子の低下も認められており、一部の例に第Ⅷ因子の低下が観察され、また、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子も低下傾向を示すようである。低フィブリノーゲン血症、あるいはヘパリン様抗凝血素の増加したという報告もみられる。

治療として出血傾向に対しては、新鮮血または血小板輸血などの対症療法が重要となるが、これらはあくまで補助療法であり、白血病に対する積極的な化学療

法が必要であり、効果を取れば出血傾向は消失し寛解する。一般に本症治療の目標は出来るだけ高率に寛解を発現せしめ、更に出来るだけ長期間寛解を維持させることにある。寛解の発現には副腎皮質ステロイドが有効であり、特に出血傾向に対しては速効性である。寛解の維持には6-MP, Methotrexate, などの代謝拮抗物質や、アルキル化剤の Cyclophosphamide が賞用される。抗白血病剤の多くは骨髄抑制作用があるため過量投与により出血傾向を惹起する場合もある。われわれの治療模型を図2に示した。初回治療には副腎皮質ステロイドの大量療法 (Prednisolone に換算して2~4mg/kg/日) を行い、維持療法として副腎皮質ステロイドの間歇療法, 6-MP, Methotrexate, Cyclophosphamide の交替療法などを行つている。

かかる抗白血病剤の影響によって骨髄が正常な造血機能を回復するまで出血を予防し、治療するためには

前述の輸血の他に種々の止血剤も使用される。最近では骨髄の低形成に対し骨髄移植あるいは男性ホルモン、蛋白同化ステロイドの投与を試みており、よい例がある。

現在、小児急性白血病の予後は、これら総合的治療によつて改善され、50%生存率は17カ月に延長され、長期生存例が増加してきた。このことは本症の治療に明るい希望と治療への勇気を与えてくれる。

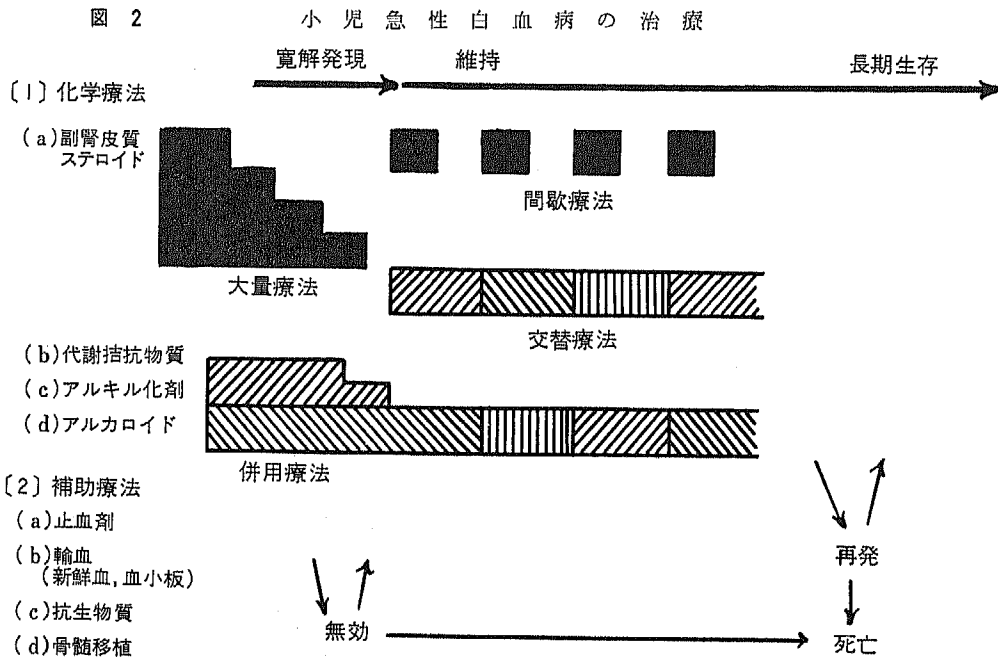


表 1 主な小児出血性疾患の治療

種 類	作 用	適 応 症						用 法, 用 量
		新生児 出血症	血友病	白血病	血管性 紫斑病	栓 球 減少性 紫斑病	再 生 性 貧 血	
ビタミン C, P アドレノクローム	血管系			○	○	○	○	100~200mg/日内, 皮, 筋 5~10mg/日内, 筋, 静
ビタミン K	凝固系	◎		○			○	K1 1mg 筋, 皮
臓器製剤 (トプ) 線維素溶解阻止剤	凝固系			○	○	○	○	種々あり
血 液	保存血	○	○	○	○	○	○	10ml/kg/回 点滴又はゆ つくり静注
	新鮮血	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
	血小板 血漿製剤		◎	◎		◎	◎	
ACTH 副腎皮質ステロイド	血管系 血小板系 凝固系			◎	◎	◎	◎	1~2~4mg/kg/日 (Prednisolone に換算)
脾	血小板系					○		

○: 有効    ◎: 選択的

## 5. 紫斑病

学童期の出血において最も注目されるのは血管性紫斑病と特発性栓球減少性紫斑病である。前者は最も頻度が高く、後者は治療成績が著しく向上したことによる。

両者の皮下出血は多少性状が異なり、前者では膨隆した点状出血が臀部、下肢に好発し、後者では大型の斑状出血が外傷をうけ易い部に出現し、鼻出血、歯肉出血などを伴うことが多く鑑別診断の参考となる。

出血機転は前者では血管の透過性、後者では血小板減少が主役を演じている。特に、後者では出血時間は延長し、血餅収縮は不良、プロトロンビン消費は異常を示す。トプ形成能、トロンボエラストグラムなどから血小板機能の不十分なことも推察される。

治療に使用される副腎皮質ステロイドの止血機序は、一般に血管の抵抗性を増強し、骨髓巨核球に作用して血小板の産生を刺激し、その他トロンボプラスチン活性を亢めることなどによつて効果が期待される。血管性紫斑病では出血傾向に対し有効なことが多かつたが、腎合併症に対しては一定の効果が認められなかつた。栓球減少性紫斑病に対しては、症例の約70%が副ホ中止後も出血傾向なく有効であつた。副ホ中止により再発するものが約15%、治療に反応しないものが10%あり、これらには別牌が有効であつた。従つて、本症には先づ副ホを試み、これに反応しないもの、あるいは中止後再発を繰返すものには別牌を考慮するのが適切のように思われる。

急性出血の際、栓球減少性紫斑病に血小板輸血もまた試みるべき治療法である。

## 6. 主な小児出血性疾患の治療

小児科領域における日常診療の実際に当つて、出血に対し種々の治療法、あるいは多数の止血剤が用いられているが、これらを作用機転より大別すると血管系に作用するもの、凝固系に作用するもの、血小板系に作用するものの3群に分けることができる。紙数の都合上、それぞれの治療法、あるいは薬剤の詳細について述べることができなないので、治療の種類、適応症、用法、用量などの大要を表1に示したので、診療上の参考になれば幸である。

## 7. おわりに

小児期にみられる主な出血性疾患のうち、特に乳児期に最も頻度の高い新生児出血症、幼児期に好発する白血病、学童期に多くみられる血管性紫斑病と特発

性栓球減少性紫斑病をとりあげ、出血症状、出血機転、治療法などについて自験例を加えながら解説を行った。

(稿を終るに臨み、吉田久教授の御校閲を深謝する。本稿は、昭和41年11月27日、第5回長野県日医医学講座において口述したものの要旨である。)