

症 例

妊娠により重症化した難治性特発性血小板減少性紫斑病に対して 摘脾が有効であった1例

市原 弘 善¹、山根 孝 久¹、康 秀 男¹、
中根 孝 彦¹、武岡 康 信¹、坂本 恵 利 奈¹、
金島 広¹ (現²)、中前 博 久¹、高 起 良¹、
山田 靖 哉³、松本 万 紀 子⁴、橘 大 介⁴、
石河 修⁴、日野 雅 之¹

¹大阪市立大学医学部附属病院血液内科

²大阪市立総合医療センター血液内科

³大阪市立大学医学部附属病院第一外科

⁴大阪市立大学医学部附属病院産科婦人科

症例は36歳、女性。平成16年10月に近医にて特発性血小板減少性紫斑病と診断、血小板数が3~10万/ μ l以上に保たれていたため、無治療で経過観察されていた。平成18年3月に妊娠が判明、当院血液内科ならびに産婦人科に紹介された。紹介時、血小板数は5.9万/ μ lであったが、徐々に外血小板減少が進行したため入院となった。入院時検査において血小板数は0.8万/ μ l(妊娠14週)で出血傾向を認めたためステロイドならびに *Helicobacter pylori* 除菌療法を施行したが無効であった。妊娠19週2日目にガンマグロブリン大量療法を併用した摘脾術を施行したところ血小板数は10万/ μ l以上に増加し、妊娠38週2日目に経膈分娩にて健児を得ることができた。妊娠中期においてガンマグロブリン大量療法を併用した摘脾術は難治性特発性血小板減少性紫斑病妊婦に対して考慮すべき治療であるものと考えられる。

Key Words : 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、妊娠 (pregnancy)、ガンマグロブリン (gamma globulin)、摘脾 (splenectomy)

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は血小板に対する自己抗体 (抗血小板抗体) が産生され、この抗血小板抗体と結合した血小板が網内系に取り込まれ、マクロファージによって処理され、血小板減少に至る。ITPの発症頻度は本邦、欧米もおおよそ10万人に1~3人、性差については男性に比べ女性の頻度が高いことが報告されている¹⁻³⁾。そのためITPの治療・経過観察中に妊娠・分娩を合併することがしばしば起こり、妊娠、分娩時の出血管理が重要となる。今回、我々はprednisolone (PSL)、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌治療が無効であったITP合併妊婦に対して摘脾術を施行し、出血傾向なく妊娠を継続、経膈分娩にて健児を出産した症例を経験したので報告する。

症例

症例 : 36歳、女性、初妊婦。

主訴 : 血小板減少、出血傾向。

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 平成16年10月、めまいを主訴に近医を受診したところ、検血にて血小板数4.7万/ μ lを指摘された。キシロカインにアレルギーがあったため骨髄穿刺は施行されなかったがplatelet associated IgGが56.2

ng/ 10^7 plateletと高値であり、また膠原病等の血小板減少を来す疾患が否定されたためITPと診断された。出血症状は認められず、血小板数は3~10万/ μ lを推移していたため、無治療で経過観察されていた。平成18年3月20日(妊娠第10週第3日、10W3d)に当科に紹介。受診時、血小板数は5.9万であったが、次第に減少し、妊娠13W0dでは2.2万/ μ lと減少傾向が認められた。PSL 0.5mg/kgの内服を開始したが、妊娠14W0dにおいて0.8万/ μ lと著明に減少するとともに紫斑が出現したため、当科に緊急入院となった。

入院時現症 : 意識清明。身長158cm、体重50kg。血圧110/66mmHg、脈拍97/分・整。体温37.1°C。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染を認めない。胸・腹部に特記すべき事なし。表在リンパ節は触知せず。神経学的所見に特記すべき事なし。右胸上部に数mmの紫斑を多数認める。両膝部に直径2cm大(左)、1.5cm大(右)の紫斑あり。

入院後経過 (図1) : 妊娠14W0dよりPSL 1mg/kgとともに抗*H. pylori* IgG抗体が陽性であったことより本人の同意のもと*H. pylori* 除菌療法 (amoxicillin、clarithromycin および lamsoprazole) を施行した。妊娠14W5dに血小板数は3.5万/ μ lと軽度上昇したもののそれ以後減少、妊娠16W3dには1.3万/ μ lとなったため、PSLおよび*H. pylori* 除菌療法は無効と判断し、PSL

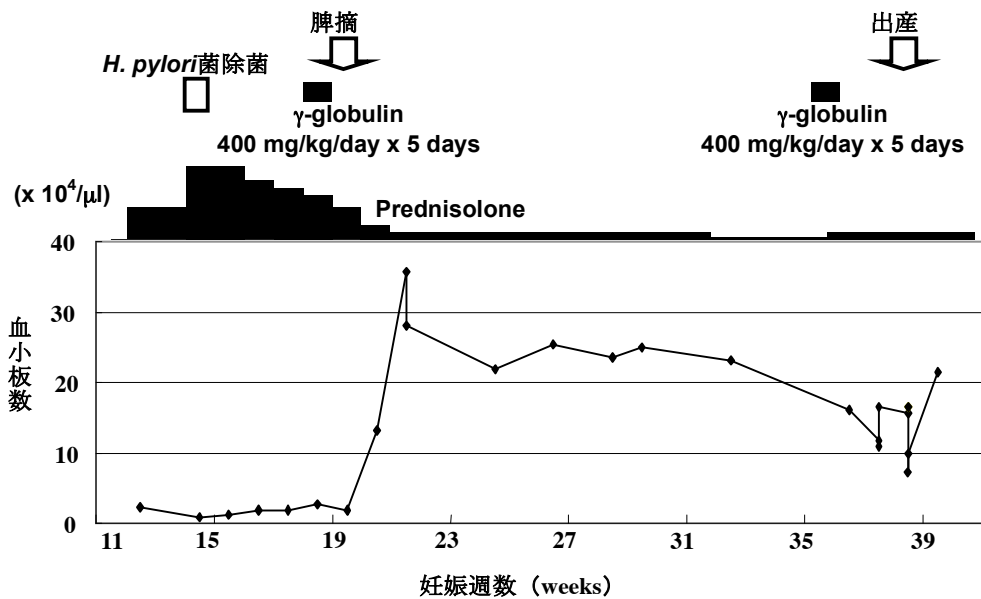


図1 入院後経過

を漸減した。新生児が出産後、生命に重篤な障害なく管理可能となるのは妊娠 28W 以後であるが、本邦では妊娠 22W 以後中絶が不可となることから約 6 週間リスクが高い時期が生じる。本例では母体の安全を考えて中絶も考慮したが、本人および配偶者が妊娠の継続・出産を希望し、ガンマグロブリン大量療法で血小板数を増加させた後に摘脾を行うこととなった。妊娠 18W6d (投与前血小板数 1.9 万/μl) より乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン (400 mg/kg) を 5 日間投与、妊娠 19W5d、血小板数 8.6 万/μl と上昇した時点で摘脾術を行った。血小板数は妊娠 21W0d に 35.6 万/μl まで上昇、以後 10 万/μl 以上を推移、妊娠を継続することが可能であった。妊娠 37W3d に血小板数が 10.9 万/μl と減少がみられたため再度乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン (400 mg/kg) を 5 日間投与、妊娠 38W2d (血小板数 16.4 万/μl) に自然破水し、経膈分娩にて体重 2790 g の健児を出産した。新生児の血小板数は 30.7 万/μl であった。

考察

妊娠時、ITP 患者は妊娠日数に伴い血小板数が減少する傾向があり⁴⁾、本症例も診断時 3~10 万で無治療経過観察していた血小板数が妊娠後に急激に減少し、妊娠 14W0d には 0.8 万/μl となった。ITP 合併妊婦の治療指針については本邦から 1995 年³⁾、米国から 1996 年⁶⁾、英国から 2003 年⁷⁾にガイドラインが公表されているが、それぞれに多少の差異がある (例えば治療開始基準は日本、米国、英国それぞれにおいて前者は 5 万/μl 以下、英国は 2 万/μl 以下と設定されている)。本邦のガイドラインにおいて血小板数 5 万/μl 以下で出血傾向が認められる場合には妊娠不可あるいは継続不可とされているが、本例では強い出産希望があったため、出血傾向消失ならびに妊娠継続に必要な血小板数 (少なくとも 3 万/μl 以上) を確保するため治療を

行うこととなった。

薬物治療の第一選択は網内系の貪食作用抑制を目的としたステロイド治療^{8,9)}であり、約 70% の症例で反応が見られるものの漸減によって減少するために分娩まで投与を継続する必要がある。従って、胎児に対する影響は胎盤でのプレドニゾン不活性化により影響は殆どないものの母体に対しては長期間内服に伴う高血圧、二次性糖尿病、消化管潰瘍、大腿骨頭壊死、易感染性などの副作用が問題となる。本症例は入院時妊娠 14W であり長期ステロイド内服による副作用が懸念されたため、ステロイド (1 mg/kg) と本人の同意を得た上で、近年 ITP に対する効果が報告¹⁰⁾されている *H. pylori* 除菌療法と併用することとした。血小板数は 3.5 万まで一旦上昇したが、次第に減少し、併用療法は無効と判定した。

次の内科的治療選択としてガンマグロブリン大量療法が考えられた。ガンマグロブリンは抗血小板抗体と免疫複合体の血小板表面への吸着を拮抗的に阻止し、更に抗血小板抗体の Fc 部分とマクロファージの Fc レセプターを結合するのを阻止することにより血小板の処理を妨げて血小板を増加させる。本治療法は ITP 患者の約 70% に効果が認められる。しかし、その効果は約 2~4 週間であり、長期的な血小板上昇は期待できないため、ITP 妊婦における計画分娩の際に使用されることが多い。また間歇的なガンマグロブリン大量療法で血小板数を維持する報告¹¹⁾も認められるが、治療中に無効になる可能性および保険適応とされない点で妊娠初期、中期には使用しにくいものと考えられる。従って、血小板数の持続的上昇が望むことができる治療としては血小板が処理される網内系、すなわち脾臓の摘出術が考えられた。妊娠中の摘脾術は手術に伴う流産や出血の危険性、特に第 1 期では早産の危険性、第 3 期では胎児が大きくなるため外科的手技として困難¹²⁾であり、行われることが稀である。しかし

ながら妊娠第 2 期 (12~24 週) では手術は子宮に障害されることなく脾臓に到達することが可能であり、妊娠第 2 期であった本例に対してガンマグロブリン大量療法で血小板数を上昇させた上での摘脾術¹³⁾を計画した。本例ではガンマグロブリン大量療法により血小板数の上昇が得られ、また摘脾により血小板数は出産のため入院となるまでの間、10 万/ μ l 以上を保つことができ、外来経過観察が可能となった。ステロイド、摘脾ともに無効な症例は妊娠の継続が母体に危険性を伴うため、妊娠中絶も行わざるを得ないことも考慮しなければならぬことを考えると、難治性 ITP 妊婦に対して妊娠第 2 期に摘脾術を検討、実施する意味合いは大きいものと考えられた。

おわりに

ステロイド治療ならびに *H. pylori* 除菌療法が無効であった難治性 ITP 妊婦に対してガンマグロブリン大量療法を併用した摘脾術を施行、血小板増加が得られ出血傾向なく妊娠を継続、経膈分娩にて健児を得ることができた症例を報告した。妊娠中期において難治性 ITP 妊婦に対して考慮すべき治療であるものと考えられる。

本論文の要旨は第 86 回近畿血液学地方会 (平成 18 年 11 月 18 日、和歌山) にて発表した。

文献

- 1) 野村武夫, ほか: 特発性血小板減少性紫斑病の臨床病態 -二次調査個人票の集計成績-. 厚生省特定疾患「特発造血障害」調査研究班昭和 60 年度研究業績報告書, pp 267-282, 1986
- 2) Frederiksen H, et al.: The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* **94**: 909~913, 1999
- 3) Neylon AJ, et al.: Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* **122**: 966~974, 2003
- 4) 小島真奈, 濱田洋実: 妊娠と特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *日本醫事新報* **4251**:7~13,2005
- 5) 蔵本 淳: 妊娠合併 ITP のガイドライン (案). 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班. 平成 6 年度研究業績報告書 pp 66~67, 1996
- 6) George JN, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* **88**: 3~40, 1995
- 7) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* **120**: 574~596, 2003
- 8) Ali R, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a single institutional experience with maternal and neonatal outcomes. *Ann Hematol* **82**: 348~352, 2003
- 9) Veneri D, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol* **85**:552~554, 2006
- 10) Hino M, et al.: Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* **82**: 30~32,

2003

- 11) 高橋 剛, ほか: γ -グロブリン反復大量療法を試みた特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠. *Jap J Obstet Gynecol* **8**: S39~S40, 1998
- 12) Gill KK, Kelton JG: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* **37**: 275~289, 2000
- 13) 由良泰一郎, 他:免疫グロブリン大量療法後妊娠 14 週に脾摘を施行し、健児を得た ITP 合併妊娠の一例. *日産婦誌* **47**: 665~668,1995

受付: 2006 年 12 月 8 日

受理: 2006 年 12 月 22 日