

原 著

過去4年間の青森県における 小児特発性血小板減少性紫斑病発症状況について

北澤 淳^{1,2)} 高橋 良博^{1,3)} 立花 直樹^{1,4)} 伊藤 悦朗^{1,3)}

抄録 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の原因は不明であるが、その治療方法はほぼ確立されている。しかし、時に治療に難渋する難治性 ITP も見られる。疫学調査と診療支援などを目的として、2002 年 7 月に青森県小児 ITP 研究会を組織した。疫学的調査の結果を報告する。2001 年 1 月から 2004 年末までに合計 46 例の登録があった。発症年齢は 5 歳 0 ヶ月以下が 76% を占めた。発症時血小板数は、10,000/ μ l 未満の症例が 54.3%、10,000 ~ 20,000/ μ l の症例が 23.9%、20,000/ μ l 以上の症例は 21.8% であった。初期治療は、10,000/ μ l 未満の症例で 25 例中免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) 24 例、20,000/ μ l 以上の症例は 10 例中無治療 9 例、10,000/ μ l 以上、20,000/ μ l 未満の症例では 11 例中無治療 4 例、IVIG 4 例、ステロイド投与 3 例であった。80% は、6 ヶ月以内に軽快する急性型であった。

弘前医学 58:11-16, 2007

キーワード: 特発性血小板減少性紫斑病 (疫学, 治療, 予後); 小児.

ORIGINAL ARTICLE

SURVEY OF CHILDHOOD IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN AOMORI PREFECTURE BETWEEN 2001 AND 2004

Junichi Kitazawa^{1,2)}, Yoshihiro Takahashi^{1,3)}, Naoki Tachibana^{1,4)} and Etsuro Ito^{1,3)}

Abstract: The cause of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is unknown, but therapeutic treatments have been established. Nevertheless, difficult-to-treat ITP patients are sometimes encountered. To survey the etiology of childhood ITP (since 2001) and provide helpful advice to general pediatricians, the Aomori Childhood ITP Study (ACITPS) was initiated in July 2002. The results of an etiological survey conducted in the ACITPS are presented here. Forty-six ITP patients were registered in the ACITPS between January 2001 and December 2004. Overall, 76% of the ITP patients were under the age of five years old. The platelet (Plt) count distribution was as follows: < 10,000/ μ L, 54.3%; 10,000-20,000/ μ L, 23.9%; > 20,000/ μ L, 21.8%. First-line therapies were administered as follows: intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) in 24 of the 25 patients with a Plt count < 10,000/ μ L; no therapy in 9 of the 10 patients with a Plt count > 20,000/ μ L; and IVIG in 4 of the 11 patients, steroid administration in 3 of the 11 patients and no therapy in 4 of the 11 patients with a Plt count of 10,000-20,000/ μ L. About 80% of the patients were improved within 6 months, that is to say acute type.

Hirosaki Med. J. 58:11-16, 2007

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura (etiology, therapy, prognosis); childhood.

¹⁾ Aomori Childhood ITP Study
²⁾ Department of Pediatrics and Division of Transfusion Medicine, Kuroishi General Hospital
³⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine
⁴⁾ Division of Transfusion Medicine, Aomori Prefecture Central Hospital
Correspondence: J. Kitazawa
Received for publication, July 26, 2006
Accepted for publication, September 15, 2006

¹⁾ 青森県小児ITP研究会
²⁾ 黒石市国民健康保険黒石病院小児科・輸血療法管理室
³⁾ 弘前大学医学部小児科
⁴⁾ 青森県立中央病院輸血部
別刷請求先: 北澤淳一
平成18年7月26日受付
平成18年9月15日受理

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、重要な後天性出血性疾患のひとつである^{1,2)}。原因は不明であるが、その治療・管理方法はほぼ確立され^{1,2)}、一般小児科医に委ねられている。しかし、頻度は少ないものの、慢性化する症例や、初期治療に反応しない症例あるいは治療に難渋する難治性ITPも見られ、特異的治療がないこともあり、治療・管理に困難をきたすこともある。そこで、一般小児科医も標準的治療方針決定が可能となるように最新の情報を共有すること、また難治例に対する研究的治療の紹介・診療支援などを目的として、平成14年7月に青森県小児ITP研究会を組織した。

平成17年7月に設立3年目となり、平成17年末に症例登録数が50例となったことから、現在までの活動の記録と今後の活動方針を再確認するために、現在までの登録症例を集計して報告する。

方 法

青森県小児ITP研究会が設立された平成14年7月に、研究会参加施設(表1)に登録票を配布して、平成13年1月以降の小児ITPに関するアンケート調査を行い、それ以降の発症例に関しては

症例が診断された際に主治医が登録票に記載して事務局へFAXまたは郵送した。参加施設に対しては、診断法・治療方針決定の参考とするために、平成14年7月に日本小児ITP研究会による小児期新規診断ITP治療ガイドライン³⁾を、平成17年1月に日本小児血液学会ITP委員会による小児ITP診断・治療・管理ガイドライン⁴⁾を紹介した。症例登録に際して集積する項目は、年齢、性別、発症時の血小板数、先行感染の有無、骨髄穿刺施行の有無、入院の有無、初期治療内容である。発症6ヶ月の時点で無治療にて血小板数150,000/ μ l以上を維持している症例を急性型、それ以外を慢性型と定義し、発症6ヶ月の時点での転帰とそれまでの治療内容について追跡調査を行った。事務局では登録された内容をワークシートに記録した。こうして得られたデータをもとに、追跡調査が終了している平成13年1月から平成16年12月までの4年間の登録症例について集計・検討した。登録票や調査票は、日本小児ITP研究会、日本小児血液学会ITP委員会の調査票を参考にした。

結 果

平成13・16年は各12例、平成14・15年は各11例、合計46例の登録があった。平成16年の登録例のうち1例が転居のため追跡調査不能であった。登録症例の発症時プロフィールを表2に示し

表1 青森県小児ITP研究会参加施設

弘前大学医学部附属病院小児科
青森県立中央病院小児科・輸血部
青森市民病院小児科
青森労災病院小児科
大鰐町立病院小児科
黒石市国民健康保険黒石病院小児科
健生病院小児科
国立病院機構弘前病院小児科
公立野辺地病院小児科
五所川原市立国民健康保険西北中央病院小児科
三戸中央病院小児科
十和田市立中央病院小児科
弘前市立病院小児科
八戸市立市民病院小児科
三沢市立三沢病院小児科
むつ総合病院小児科

順不同

表2 登録症例のプロフィール

症例数	46名(男24名, 女22名), 年間11~12例
年齢	1ヶ月~10歳9ヶ月(中央値5歳0ヶ月)
初発時血小板数	0~88,000/ μ l(中央値9,000/ml)
先行感染あり	19/45例
入院あり	45/46例
骨髄穿刺施行	34/46例
初期治療	IVIG 28/46例, 無治療 14/46例
6ヶ月時点の転帰	急性型 36/45例, 慢性型 9/45例

IVIG: 免疫グロブリン大量静注療法。

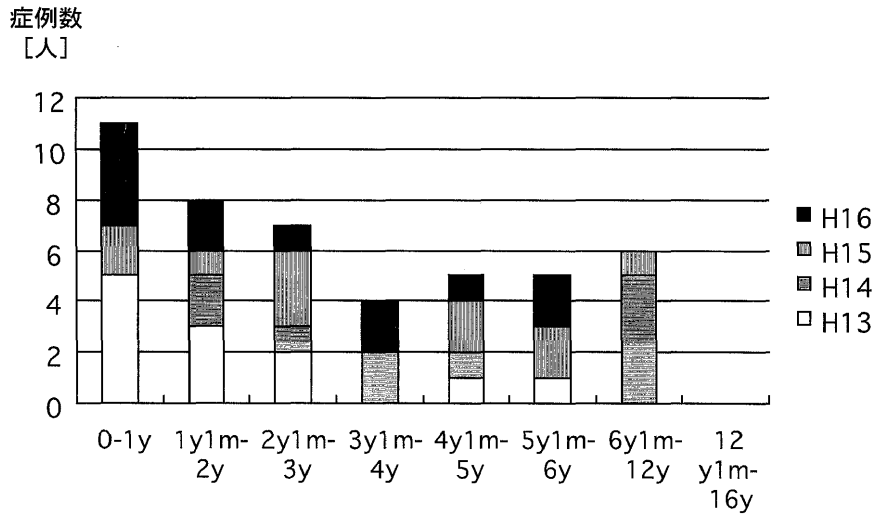


図1. 年齢別・年度別ITP発症数
0歳から16歳0ヶ月までの発症時年齢を、6歳までは1歳ごと、6歳以上12歳未満、12歳以上16歳以下に分けて、各年度別症例数を累計して示した。

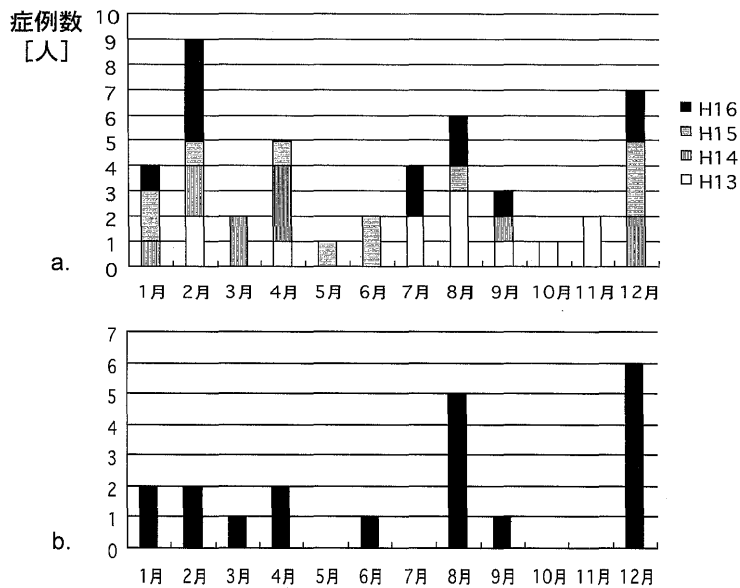


図2. 月別ITP発症数
a) 年度別発症数の推移
年度別の発症数を、各月ごとに累計して示した。
b) 「先行感染あり」症例の推移
登録時「先行感染あり」と記載された症例の月別発症数を示した。

た。

各パラメータを比較すると、年度ごとにばらつきはあるが、ある一定の傾向が得られた。すなわち、発症年齢（図1）は、平成14年のみ年長児の発症が多かったが、全体的には5歳0ヶ月以下が76%を占めた。発症時期（図2a）は、12～

2月までの冬季、4月、7～9月の夏季に多い傾向が認められた。「先行感染あり」と記載された症例19例で検討すると12月、8月にそれぞれ6例、5例が発症しており、12～2月までの冬季3ヶ月間に10例が発症していた（図2b）。

発症時血小板数は、10,000/ μ l未満の症例が

54.3% (46例中25例), 10,000~20,000/ μ lの症例が23.9% (46例中11例), 20,000/ μ l以上の症例は21.8% (46例中10例)であった(表3(1)). 発症時血小板数による初期治療の違いを検討したところ, 10,000/ μ l未満の症例では25例全例が免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG), うち1例はステロイド投与とIVIGの併用, 20,000/ μ l以上の症例では10例中無治療9例, ステロイド投与1例, 10,000/ μ l以上, 20,000/ μ l未満の症例では11例中無治療5例, IVIG 4例, ステロイド投与3例であった(表3(1)). この発症時血小板数10,000/ μ l以上, 20,000/ μ l未満の症例群の中で, 平成13年発症例は3例中IVIG 2例, ステロイド投与1例であったが, 平成14年2例中1例, 平成15年3例中2例, 平成16年3例中2例が無治療経過観察であった(表3(2)).

骨髄穿刺は平成13年度には登録された12例全例で施行されていたが, 平成14・15年にはいず

れも27.3% (11例中3例), 平成16年は50% (12例中6例)が骨髄穿刺未施行と未施行例が増加した(図3).

予後と比較すると, 急性型の割合は平成13年58.3% (12例中7例), 平成14年72.7% (11例中8例), 平成15年100% (11例中11例), 平成16年90.9% (11例中10例), 平成13~16年総計では転居により転帰不明の1例を除いて80% (45例中36例)であった(図4).

考 察

小児ITPは, およそ80%は6ヶ月以内に回復する予後良好な疾患である^{1,2)}. 原因は不明ではあるが, 急性期の治療・管理はほぼ確立されており, 一般病院小児科で治療する血液疾患のひとつである. しかし, およそ20%は慢性型となり, その中でも治療に反応しない難治性ITPもあり, 一般病院での管理にも限界がある. そのような場合

表3. 初期治療について

(1) 発症時血小板数と初期治療

	IVIG	Steroid	No therapy	total
10,000/ μ l >	25*	1*	0	25
10,000~20,000/ μ l	4	2	5	11
20,000/ μ l <	0	1	9	10

IVIG: 免疫グロブリン大量療法.
 Steroid: プレドニゾロン投与.
 No therapy: 無治療経過観察.
 *: 1例は, IVIGとsteroid併用により治療された.

(2) 発症時血小板数10,000~20,000/ μ lの症例の初期治療の年次推移

	IVIG	Steroid	No therapy
H13	2	1	0
H14	1	0	1
H15	0	1	2
H16	1	0	2

IVIG: 免疫グロブリン大量療法.
 Steroid: プレドニゾロン投与.
 No therapy: 無治療経過観察.

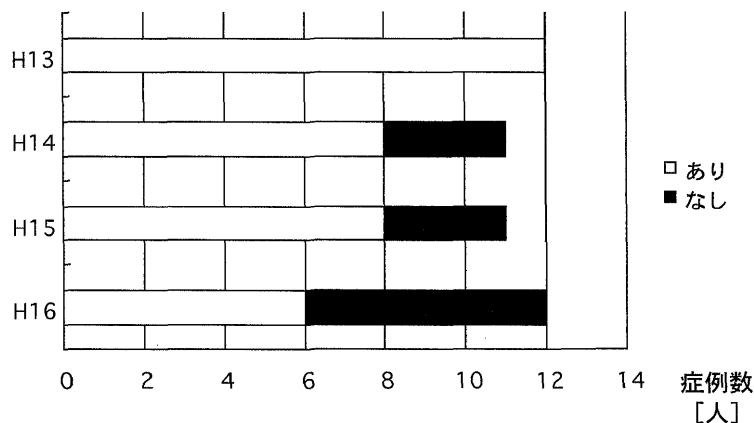


図3. 骨髄穿刺施行症例数
 初発時の診断のための骨髄穿刺施行の有無について, 年度別に症例数を示した.

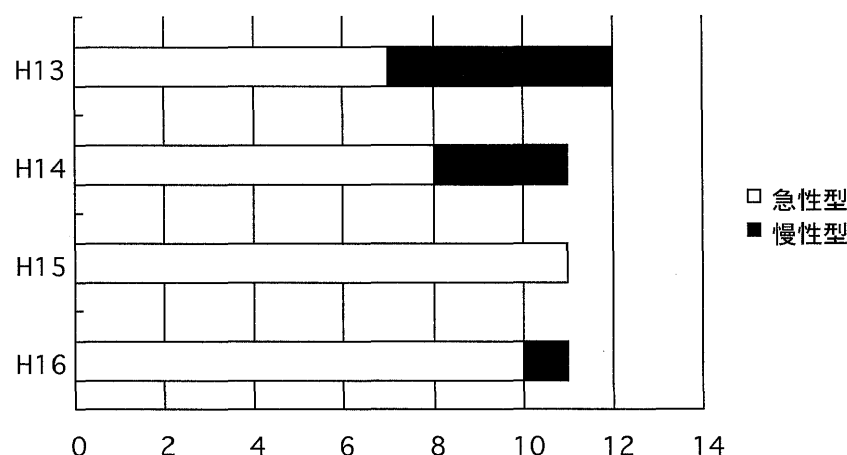


図4. 発症6ヶ月時点での予後
発症6ヶ月の時点での急性型、慢性型別について、年度別に症例数を示した。

でも情報提供と診療相談・支援が図れるなら、一般病院での患者治療・管理に有益であると考え、青森県小児ITP研究会を組織し、青森県内16施設（表1）から同意を得て活動している。当研究会の活動目標は、以下の4点に大きくまとめられる。すなわち、①疫学調査：新規診断ITP、重症出血症例、新生児受動免疫ITP、脾摘症例の症例登録、②治療ガイドラインの紹介：小児期新規診断ITP治療ガイドライン³⁾、小児ITPの診断・治療・管理ガイドライン⁴⁾、③慢性化症例や難治症例の把握・診療支援、研究的治療等の紹介、④日本小児ITP研究会等の研究事業への参加・協力、研究結果・成果等のフィードバック、である。活動を開始して3年を経過し50例の症例が登録されたことから、今回、①の疫学調査について集計・検討した。

小児ITPの発症頻度は、小児人口10,000人あたり1人¹⁾または16歳未満人口100,000人あたり年間4～5人⁵⁾と推定される。青森県の人口を約1,500,000人、15歳以下の人口割合を14%と仮定すると、年間発症数は8～20人と推定される。青森県内で発症する小児ITPのほとんどは本研究会に参加している施設で治療されると予測され登録漏れは少ないと考えられる。しかし、予想される発症数よりも少ない傾向にあったことは、一部の総合病院小児科の参加が得られていないことに加え、採血しない限り診断されないような出血症状を持たない軽症ITPなどが診断・報告されていない可能性がある。

今回集計した県内発症例の年齢構成・性別・発症時期を、主に日本小児血液学会評議員を対象とした全国調査⁶⁾と比較すると、全国調査では4歳以下発症が2/3、性別は1.2:1と男児がやや多いが、県内発症例では年齢構成はほぼ同様、性別には男女差を認めなかった。また、全国調査では発症に季節性は認められないが⁶⁾、青森県では夏季と上気道感染症が多発する冬季に多い傾向を認めた。流行性疾患の集積やほぼ同一な気候の条件にある地域的な集計によっては季節性が認められる可能性はある。全国調査⁶⁾では先行感染を有する割合の報告はなかったが、慢性化した症例で先行感染を有する割合が低かったと報告された。先行感染を有する割合は、青森県では46例中19例（41.3%）で、他の報告（50～70%）^{1,2,5)}と比較して低かったが、慢性化症例が多い傾向にはなかった。当研究会では登録症例数が少ないことから、ITP発症と季節性との関連について明らかにするためには、さらに登録数を重ねなければならない。

発症時血小板数10,000/ μ l未満の場合、重篤な出血症状の危険性を有し積極的な治療が必要とされる。小児ITP診断・治療・管理ガイドライン⁴⁾ではIVIGとステロイド投与のいずれかによる治療を推奨しているが、当初、当研究会で共同研究者に紹介した小児期新規診断ITP治療ガイドライン³⁾ではIVIGを推奨していたこともあって、参加施設の基本的治療はIVIGであった。全国調査⁶⁾でも同様な傾向を示した。血小板数20,000/ μ l以上であれば重篤な出血症状の可能性が少ないために積

極的な治療の必要性が少ないとされているが^{3,4)}, 参加施設においても発症時血小板数 $20,000/\mu\text{l}$ 以上の症例では基本的には無治療経過観察されていた。ステロイドで治療された1例は研究会設立以前(小児期新規診断ITP治療ガイドライン³⁾紹介以前)に発症した症例であった。発症時血小板数 $10,000/\mu\text{l}$ 以上 $20,000/\mu\text{l}$ 未満の症例では, 平成14年以降に無治療経過観察が増加してきたことは当研究会の活動の効果があったものと考えられる。

最近ではITP診断のための骨髄穿刺は施行しなくても良いとする意見がある。例えば, 小児ITP診断・治療・管理ガイドライン⁴⁾では, ①赤血球・白血球の数・形態の異常からITPの診断に疑いがもたれる場合, ②IVIGが無効な場合, あるいは③ステロイド投与を考慮する場合には骨髄穿刺を施行する, と述べている。外国の文献^{7,8)}でも, ITPに対する診断的意味での骨髄穿刺の必要性を疑問視している。当研究会参加施設では, 平成13年には全例に骨髄穿刺を施行していたが, 平成14年以降に骨髄穿刺未施行例が増加したことは, 当研究会においてガイドラインを紹介したことによる効果と考えられる。しかし, 当初ITPと診断された症例の中で, 急性白血病, Wiskott-Aldrich症候群, 再生不良性貧血であった症例等を実際に経験しており, ガイドラインに則って鑑別診断を十分に行うこと, また診断に迷う際には積極的に骨髄穿刺を行うことを強調している。

登録症例の予後調査では, 発症6ヶ月の時点でおよそ80%の症例が治癒していたことは, 他家の報告とほぼ同様であった(76%¹⁾, 80~75%³⁾)。今回の集計では, 難治性症例はなく, 慢性化症例は9例が登録された。今回の検討では, 基礎データが十分ではないこと, また症例数が少ないことから, 慢性化症例については今後の検討課題とした。日本小児ITP研究会などの全国組織において, 難治例, 慢性化例に対する原因究明のための研究(ヘリコバクター・ピロリ菌(HP)陽性率調査など)や治療研究(デキサメサゾン・パルス療法, HP除菌療法など)が行われている。本研究会参加施設の協力を得てこれらの研究事業にも参加し原因究明と治療法の進歩に貢献することも, 本研究会の重要な使命のひとつと考えられる。

まとめ

青森県内における小児ITPの発症状況について, その傾向が明らかになった。今後も登録事業を継続していくこと, 難治症例への診療支援などが今後の課題と考えられる。

本研究は平成14年度青森県医学振興会若手医師研究助成事業の助成を受けた。本論文の要旨は第47回日本小児血液学会総会(平成17年11月, 宇都宮)において口演発表した。

文 献

- 1) Wilson DB. Acquired platelet Defect. In: Nathan, Orkin, Ginsburg, Look, editors, Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.1597-619.
- 2) Aster R, George JN. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanism. In: Williams, Beutler, Erslev, Lichtman, editors, Hematology. 4th ed. New York: MaC Graw Hill; 1990. p.1370-87.
- 3) 日本小児ITP研究会. 小児期新規診断ITP治療ガイドライン. 1999.
- 4) 白幡聡, 石井榮一, 江口春彦, 大川洋二, 太田茂, 金子隆, 小西省三郎, 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病 診断・治療・管理ガイドライン. 日小血会誌 2004;18:210-8.
- 5) 藤沢康司. 特発性血小板減少性紫斑病の基礎と臨床. 日小血会誌 2002;16:109-22.
- 6) 白幡聡. ITP全国調査成績. 日小血会誌 2005;19:302.
- 7) Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD, Blanchette VS, Naglie G. Initial bone marrow aspiration in childhood idiopathic thrombocytopenia: decision analysis. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23:511-8.
- 8) Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:345-7.