

3] Stasi R, et al (Blood. 2009; 113: 1231-40) (review)⁸⁾

目的: ピロリ菌感染 ITP について除菌療法が血小板増加を引き起こす事実に基づいた治療ガイドラインを作成するためにこれまでに報告された論文について系統的にレビューを行った。

方法: 発表された 116 論文を検討し最終的に 25 論文, 1555 例をレビューの対象とした。

結果: 1555 例中 985 例 (63.6%) は日本からの 14 報告によるものである。ピロリ菌陽性率は 65% で性差なく, 米国では他国に比し感染率が非常に低い (21.6%)。陽性者 680 例の平均年齢は 57.5 歳, 陰性例では 45.3 歳。除菌の成功は 825 例中 699 例 (84%) に認められ, どの報告も 3 剤併用により除菌成功率はほぼ 70% 以上に認められた。除菌による血小板増加反応は血小板数 10 万以上の寛解は 42.7%, 血小板数 3 万以上で少なくとも治療前値の 2 倍以上の反応例は 50.3% 認められた。治療前の血小板数 3 万以下の 222 例では寛解が 20.1%, 増加反応例が 35.2% 認められた。血小板増加反応までの期間は論文により, 検査日の設定や有意な血小板増加の値などまちまちで最速 3 日から 1 カ月まで様々である。増加反応の持続期間は観察期間にも左右され, 4 カ月から 43.5 カ月の観察では反応した 90% 以上が増加反応を維持しさらに経過観察中で, この間再発は 1 例である。除菌による血小板増加反応予知因子については罹病期間が短い例, 血小板減少の程度が軽度の例に反応がよい傾向があるが, 有意差がないとする論文もあり一定ではない。ただピロリ感染率の高い地域では血小板増加反応率が高い。除菌による副作用は 12.4% に見られ, 下痢が多く軽度から中程度である。

結論: ITP と診断した症例においてはピロリ菌の検査を行うと共に, 陽性例では除菌療法を考慮すべきである。総体的にピロリ菌の検査や除菌療法は安価で, 非侵襲的検査であり, 治療の副作用も少なく, 治療効果は成人 ITP の 50% に認められる。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

除菌療法そのものには施設間で大きな差はないものと考えられる。しかし ITP の診断, ピロリ菌感染の診断, 除菌成功の判定時期, 血小板増加反応を示す時期, 治療効果の判定, 経過観察期間, 除菌効果の予知など報告によって若干差が認められる。さらに後ろ向き試験, 前向き試験, 無作為コントロール試験などそれぞれ特徴ある報告で, これらの点を考慮して判断すべきである。しかしながらこれらの点を考慮しても表 1 に示すように世界的にピロリ菌陽性 ITP 症例に対しての除菌療法は約 50% 前後の症例に血小板増加効果が認められており, これは摘脾やリツキサン療法とほぼ同じで, ITP 治療に組み込んだ方が医療経済的にも有用である。

5 本邦の患者に適應する際の注意点

的確に ITP の診断を付け, ピロリ菌陽性の判断を正確に行う。これらによりピロリ感染 ITP であることが判明すれば通常の除菌療法の手順で除菌を行う。ピロリ菌感染の診断には

表1 成人慢性 ITP におけるピロリ陽性率と除菌による血小板増加効果

報告者(国)	報告年	症例数	HP 感染率 (%)	除菌成功症例数	血小板増加症例 (%)	平均観察期間 (月)
Gasbarrini et al(伊)	1998	18	11(61)	8	8(100)	4
Emilina et al(伊)	2001	30	13(43)	12	6(50)	8.3
Jarque et al(スペイン)	2001	56	40(71)	23	3(13)	24
Kohda et al(日)	2002	48	27(56)	19	12(63)	14.8
Hino et al(日)	2003	30	21(70)	18	10(56)	15
Hashino et al(日)	2003	22	14(64)	13	5(39)	15
Ando K et al(日)	2003	61	50(82)	27	16(59)	11
Michel et al(米)	2004	76	16(21)	14	0(0)	11.5
Takahashi et al(日)	2004	20	15(75)	13	7(54)	4
Fujimura et al(日)	2004	435	300(69)	155	88(57)	12<
Ando T et al(日)	2004	20	17(85)	17	15(85)	24
Sato et al(日)	2004	53	39(74)	27	15(56)	6
Inaba et al(日)	2005	35	25(71)	25	11(44)	6
Veneri D et al(伊)	2005	43	43(100)	41	20(49)	31.2
Stasi R et al(英, 伊)	2005	137	64(47)	52	17(33)	12<
Suzuki et al(日)	2005	36	25(69)	23	10(44)	6
Suvajdzic N et al(英)	2006	54	39(72)	23	6(26)	18
Satake et al(日)	2007	38	26(68)	23	13(57)	25.8
Gampuzano-M(南米)	2007	32	29(91)	26	21(81)	12.2
計		1244	814(65.4)	559	283(50.6)	13.7<

UBT か便中ピロリ抗原で判定すべきでピロリ抗体での診断は感染の既往は明らかであるが現在感染しているとの判断には不十分である。除菌成功の判定には少なくとも除菌後 4 週間以降に UBT か便中ピロリ抗原で判定すべきで、この判定に誤りがあると除菌不成功例でも血小板増加反応が見られることになり、また逆に除菌成功でも再発と見なされたりすることもある。一方確実に除菌不成功とされた症例でも一時的に血小板増加反応が見られる症例があり、これはピロリ菌数の一時的な減少効果と考えている。

本邦では ITP に関しては除菌療法が保健適応となっていないのが問題で、現在血液学会より適応申請中である。血小板数が 1 万以下で出血傾向のある症例などに関しては副腎皮質ステロイドや γ グロブリン大量療法などで血小板数を一時的に増加させてから除菌療法を行う方がよい。ペニシリンなど薬剤に対するアレルギー反応を示す症例や通常の除菌療法に耐性の症例に対しては、消化器専門医と相談の上他の薬剤を選択する必要がある。本症に対して保健適応のないことや、除菌療法による胃腸障害や皮疹などの副作用についてあらかじめ説明しておく。除菌後には塩酸分泌が亢進し胸焼けなど、逆流性食道炎症状を示す症例があり、除菌後に H_2 ブロッカーを必要とすることもある。除菌不成功例については再除菌の方法が統一されておらず今後の課題である。

本邦をはじめとして世界的に除菌療法の有効性が十二分に示されているが、ピロリ菌感染による ITP 発症機序や除菌が血小板増加に有効な機序については諸説あり確定したものはない^{9,10)}。ピロリ菌感染率の高い地域での除菌による血小板増加反応が高く、ピロリ菌株でも CagA 抗原陽性例で除菌後の血小板増加効果が顕著との報告もあり、地域性と菌株との関係も指摘されている。また ITP の発症は CagA, VacAs1, iceA 遺伝子を発現しているピロリ菌株に感染している症例に多い。このことからピロリ菌感染による ITP の発症には宿主側の抗原認識に関する遺伝素因と菌株の遺伝子発現の両者が重要と考えられている。

SLE や HIV, HCV 感染などによる続発性の ITP 症例ではピロリ菌陽性でも除菌療法は効果がない。小児の慢性 ITP に関してはピロリ菌感染率が低く、またピロリ菌陽性症例に除菌療法を行っても血小板増加効果は少なく、除菌療法の利点はないと報告されている。

■文献■

- 1) 倉田義之. 臨床個人調査票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査 (3 年間のまとめ). In: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「血液凝固異常症に関する調査研究」. 2008. p.95-8.
- 2) Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, et al. Immunodominant epitopes on GPIIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98: 130-9.
- 3) McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro Megakaryocyte production by antiplatelet antibodies from adult patients with Chronic ITP. *Blood*. 2003; 103: 1364-9.
- 4) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998; 352: 878.
- 5) 藤村欣吾. 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案—ヘリコバクタピロリ菌除菌療法の成績を踏まえて—. In: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「血液凝固異常症に関する調査研究」. 2005. p.53-69.
- 6) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is readication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol*. 2005; 81: 162-8.
- 7) Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication with bacterium virulence profiles. *Blood*. 2007; 110: 3833-41.
- 8) Stasi R, Sarpatwari A, Segal J. B, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009; 113: 1231-40.
- 9) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* Cag A protein may be involved in the pathogenesis of pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol*. 2004; 124: 91-6.
- 10) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2939-49.

〈藤村欣吾〉

37. 特発性血小板減少性紫斑病

藤村 欣吾

Point	
発症率	わが国では人口 10 万人あたり年間発症率は 2.4 人，米国では 5.8～6.6 人，デンマークでは 3.2 人。世界的に中高齢者の症例が最も多くなり，かつ増加傾向にある。
臨床所見	臨床症状は出血で，皮膚の紫斑，鼻出血，歯肉出血，月経過多が 4 大出血症状である。最近は検診などで初めて血小板減少を指摘される無症状の例も多い。
検査所見	末梢血検査所見では，10 万 / μL 以下の血小板減少以外には通常は正常。 多くは骨髄の巨核球数は正常ないし増加，形態異常はなく，他の血球系にも異常を認めない。 GP II b/III a, GP I b/IX などに対する血小板抗体 PAIgG(血小板結合性免疫グロブリン G)が 50% 以上に陽性。 血清トロンボポエチン (TPO) 値は正常ないし若干高値。網状血小板数は増加。
治療法	ヘリコバクターピロリ菌陽性症例では，まず除菌を行う。 ピロリ菌陰性例，除菌効果無効例に対しては副腎皮質ステロイド療法を行い，これに対して反応が悪ければ摘脾を行う。これらに対して無効であれば，難治性 ITP(特発性血小板減少性紫斑病)としてダナゾール療法をはじめ種々の治療を試みる。
予後	一般に予後は良好である。30～40%が完全寛解となるが，残りは何らかのかたちで治療を継続されている症例が多く 5～30%は難治性 ITP となる。死亡例は血小板数 3 万 / μL 以下の症例に多く 3～9%。死因は出血，治療に伴う感染症，悪性腫瘍，脳，心血管障害など。

I 疾患概念

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura) は、血小板産生が保たれているが主として末梢における血小板破壊による後天性の血小板減少症で、臨床症状としては、紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す。後天的に起こる血液疾患に起因した血小板減少のなかで頻度が最も高く、厚生労働省特定疾患に指定されている出血性疾患である。

発生機序

機序は定かでないが、血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa, GPIIb/IX/V など血小板膜特異抗原に対する血小板自己抗体が産生される。この血小板自己抗体と結合した血小板は抗体の Fc 部分を介して脾臓を中心とする網内系細胞に取り込まれ、また血小板抗体の一部は巨核球とも反応し、巨核球の分化、成熟を障害し、血小板減少が生じる。したがって特発性と呼ばれているが、免疫学的機序による血小板減少であることから免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) と呼ばれることが多い。

血小板抗体産生の背景には、血小板膜抗原と反応する特定の TCR V β 領域を有する T リンパ球のクローナルな集団が存在することや、特異的に GP IIb や GP IIIa の N 末部分 (抗原) と反応する CD4 T リンパ球が出現すること、さらには血小板膜抗原と患者末梢血単核球を反応させると抗 GP IIb, IIIa 抗体の産生が誘導されることなど、本症の免疫異常が明らかにされつつある^{1, 2)}。最近これらを誘導する機序として、調節性 T 細胞 (Treg) の減少あるいは機能低下が存在していることが報告されている^{3~6)}。

II 疫学

1. 発症頻度

厚生労働省における平成 17 年 (2005) 度臨床個人調査表を基にした解析では、人口 10 万人に対して 16.3 人の ITP 患者が存在し、年間の新患発生は 10 万人あたり 2.4 人である⁷⁾。米国では成人の年間発

症は人口 10 万人あたり 5.8 ~ 6.6 人、デンマークの一地域での 22 年間における調査では、血小板数 5 万 / μ L 以下に限ると成人では年間の頻度は 10 万人あたり 2.68 人で、最近の 10 年間に限ると 3.2 人となる⁸⁾。

最近、英国において人口 308 万人の地域で 1993 年から 1999 年までの間に新たに発症した 16 歳以上の血小板数 5 万 / μ L 以下の ITP 症例 245 例を確認した。いずれも骨髄穿刺を行い平均 60 カ月以上経過観察できた症例で、このなかには薬剤性の血小板減少症は除外してあるが、感染症後の血小板減少は含まれている。この研究からは、年間の成人の ITP 発症率は人口 10 万人あたり 1.6 人と報告されている⁹⁾。

2. 発症年齢分布

わが国では急性型は 5 歳以下の小児に最も大きなピークを認め (男児が女児の 1.5 ~ 2 倍)、次いで 70 歳代以降に 2 つめのピークがある (図 1 - A)⁷⁾。

慢性 ITP の発症年齢は、女性では 21 ~ 45 歳と 51 歳以上に 2 つのピークを認め、男性では 61 歳以上に単一のピークが認められる。女性も中高年齢のピークが 21 ~ 40 歳代に比し高く、ITP は中高年齢に多く発症する疾患になっている。16 ~ 45 歳では女性が男性の 2 ~ 3 倍多いのに対し、中高年に移行するにつれ男女差は少なくなり、71 歳以上ではその差がなくなる傾向を示した (図 1 - B)⁷⁾。

英国でのプロスペクティブなコホート研究 (1993 年 ~ 1999 年) では、成人 ITP の平均年齢の中央値は 56 歳と中年以降に多く、女性 : 男性も 1.2 : 1 と女性に多いものの性差がなくなりつつある⁹⁾。デンマークでも高齢者での発症が多く、性差もなくなる⁸⁾。

結論として、従来は 20 ~ 30 歳代の若年女性に発症が多いとされてきた ITP は、近年性差なく高齢者に多く発症することが世界的な傾向である。わが国でも 1976 年 ~ 1985 年には 20 ~ 40 歳代が最も多かったが、最近では 51 ~ 80 歳の中高年齢者に単一のピークを認め、ITP は中高年齢者の疾患となっている (図 2, 3)。

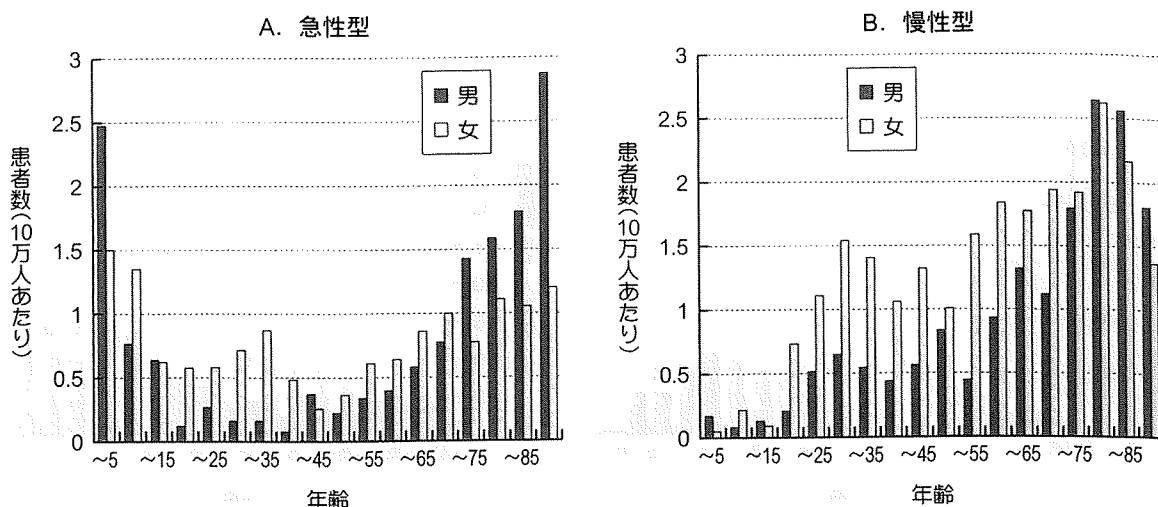


図1 2006年度新規発症 ITP 症例の年齢別、性別分布

わが国における急性、慢性 ITP の 10 万人あたりの新規発症頻度を示したものである。

急性型は 5 歳以下と、70 歳代以上の 2 つのピークが認められる。いずれのピークも男性が多い。

慢性型は女性では 21 ～ 45 歳と 51 歳以上の 2 つのピークが認められるのに対し、男性では 61 歳以上に 1 つのピークが認められる。71 歳以上では男女差が少なくなってくる傾向があるが、16 ～ 45 歳にかけては女性が男性の 2 ～ 3 倍多い。

(文献 7 より引用)

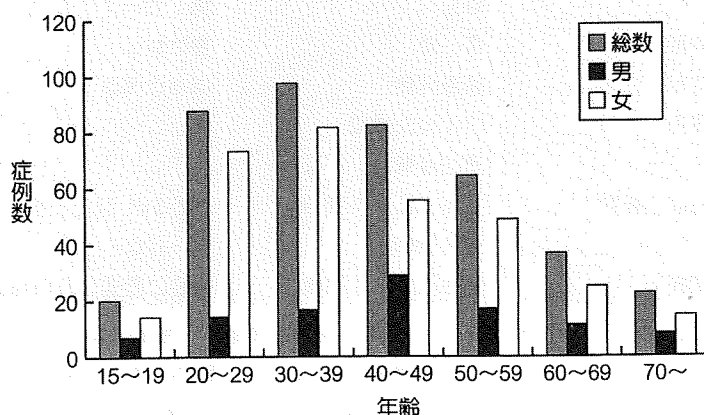


図2 年齢別成人慢性 ITP 症例数 (1976 ～ 1985 年)

わが国における 1976 年から 10 年間の慢性 ITP 症例の年齢分布で、女性に圧倒的に多く、20 ～ 39 歳が好発年齢である。中高年齢者の症例は少なく、性差はいずれの年代においても女性に多く、高齢になるに従い、その差は少なくなってくる傾向がある。

約 20 年後の分布 (図 3 参照) と大きな変化がみられている。

(文献 10 より引用)

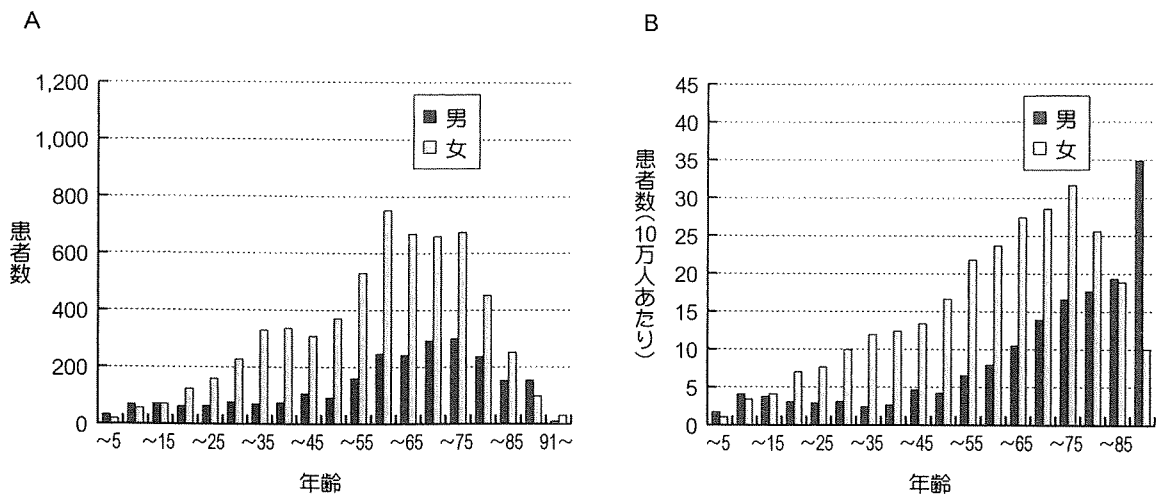


図3 2006年度更新慢性ITP症例の年齢、性別分布

(A) 50歳代以上の中高年齢者に多く、単一に近いピークとなり、女性が多いが高年齢になるに従い男女差が減少して行く。ITPは若年者の疾患ではなく高齢者の疾患でもあることがうかがえる。

(B) 人口10万人あたりの比率でも同様な傾向を示す。 (文献7より引用)

表1 急性ITPと慢性ITPの特徴

	急性ITP	慢性ITP
診断時年齢	2～5歳	10歳以上
性差	なし	男：女=1：3
発症時期	冬～春	特になし
初発症状	急激発症	徐々に発症
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
発症時血小板数	2万/μL以下が多い	2万/μL以上が多い
頻度	80～85%	15～20%
経過期間	6カ月以内に治癒	慢性に経過し6カ月以上

急性型は主として小児にウイルス感染を契機に発症し、性差はなく、出血症状は強いが、ほとんどが6カ月以内に治癒する。しかし、最初の時点で急性か慢性かの区別を行うことは難しい場合も多い。特に誘因が不明の場合は鑑別に難渋する。

(筆者作成)

Ⅲ 分類

発症形式によって表1に示す特徴により急性ITP、慢性ITPに分けられる。急性型は10歳以下の小児に多く、ウイルス感染などの後に急激に出血傾向を伴って発症することが多く6カ月以内に治癒するとされており、現実には初期に区別をつけることが困難で、6カ月経たないと急性との確信を得るこ

とが難しい。慢性型は主として成人に発症し、緩慢に出血傾向を繰り返し慢性に経過する(表1)。

以下、成人の慢性ITPを主体に記述する。

Ⅳ 臨床所見

ITPの初発症状は紫斑を主体とした出血傾向と、

それに伴う続発症状が主体である。しかし最近では、健診や健康意識、さらには検査機器の向上によって、無症状であっても偶然に血小板減少を指摘される機会が増してきた。したがって、本症の多くは何らかの出血傾向を認めて来院するが、なかには出血傾向の既往のない症例も増加している。

発症から初診までの期間は、1年以内の受診が小児で91.4%、成人で74.8%（平均83.7%）である。小児には急性型が多く、成人に慢性型が多いことの反映である。

1. 出血傾向

皮下出血(紫斑)、歯肉出血、鼻出血、性器出血(月経過多など)が4大出血症状である(図4)¹⁰⁾。このうち皮下出血は77~97%に、鼻出血などの粘膜出血は30~40%の症例に認められる。このほか口腔粘膜出血、血尿、消化管出血、吐血、咯血、網膜出血で初発する症例もある。これらの出血傾向は何ら誘因なく生じる場合もあれば、打撲、皮下・筋肉内注射時、歯磨き時、月経時、そのほかの何らかの引き金で出血しやすく、また出血が遷延する場合もある。

皮下出血は点状出血から紫斑、溢血斑、血腫まで様々である。頭蓋内出血をきたす例もあり、症例によっては出血部位を選ばない。

血小板数によって出血傾向の頻度や程度が異なり、血小板数5万/ μL 以上であれば無症状のことが多く、3万~5万/ μL であれば機械的刺激による出血は認めるが自然出血の頻度は少ない。血小板数1万~3万/ μL では自然出血が起こりやすく、月経過多、外傷による出血が止血しにくい。1万/ μL 以下であれば鼻出血、消化管出血、性器、尿路出血など粘膜出血が生じやすく、中枢神経系への出血も起こる。また年齢によっても影響され、加齢とともに出血傾向の頻度や重症度が増す。

2. 肝・脾腫大

肝腫大は12.4%に認められ、小児12.6%、成人12.2%、急性型13.4%、慢性型11.0%である。腫大の程度は3 cm以下がほとんどである。

脾腫大は4.5%に認められ、小児2.5%、成人6.7%、急性型6.1%、慢性型4.0%で、その程度は1 cm以下の例が多い。

V 主要な検査異常

1. 末梢血検査

血小板減少以外には所見を認めない(図5)¹⁰⁾。し

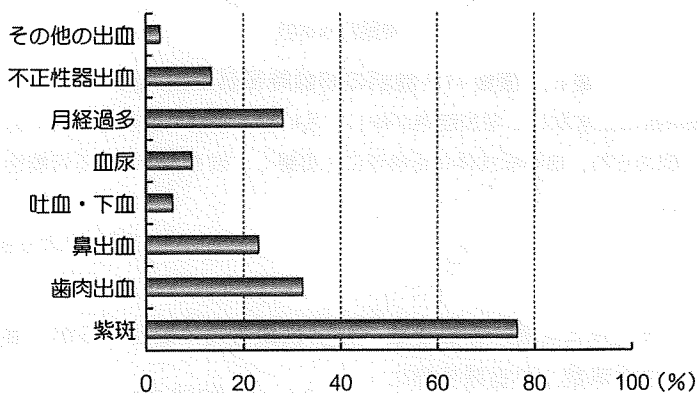


図4 成人慢性ITPの初診時出血症状

受診の動機となる出血症状には皮膚の紫斑、歯肉出血、鼻出血、月経過多が頻度的には多い。しかし必ず出血傾向が生じるわけではなく、無症状であるが偶然健康診断で血小板減少を指摘される場合も最近では多くなっている。

(文献10より引用)

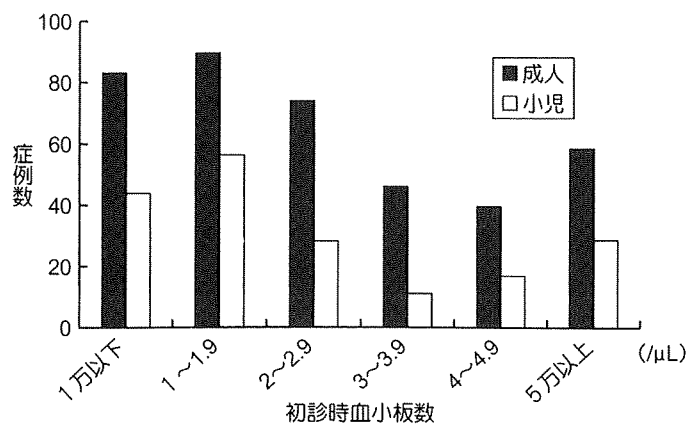


図5 慢性 ITP 症例の初診時血小板数

血小板数 10 万 / μL 以下が ITP の診断基準の必須の 1 項目であるが、初診時血小板数が 3 万 / μL 未満の症例が成人、小児ともに多い。頻度的にも出血傾向をきたしやすい血小板数である。

(文献 10 より引用)

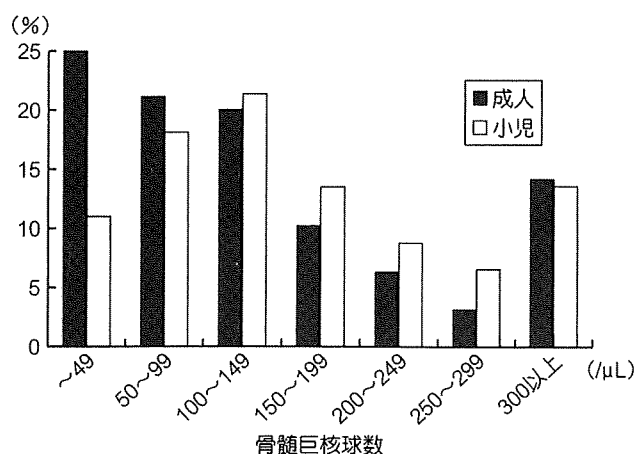


図6 慢性 ITP 症例の初診時骨髓巨核球数

巨核球数は正常ないし増加症例が総じて多いが、少ない症例も成人においては 25% 認められ、血小板抗体が巨核球にも影響し、数を減少させる可能性を示している。

(文献 10 より引用)

かし、出血の持続によるヘモグロビン値、赤血球数の減少を示すこともある。白血球数、白血球分類には特に異常を認めない。

必ず塗抹標本上で血小板減少、血小板形態を確認する。機器測定では巨大血小板や血小板凝集塊のある場合、直接算定に比べ少なく算定されることがあるので、塗抹標本で血小板形態、凝集の有無をチェックすることが大切である。

出血時間は延長するが、凝固時間は正常である。

2. 骨髓検査

原則として造血能は保たれ、顆粒球系、赤芽球系、リンパ球系には形態異常、数的異常は認められない。

また、血小板産生は多くは正常ないし亢進であることを反映して、巨核球数は正常か増加し、形態異常は認めない(図6)。症例によっては巨核球数が減

少を示す場合や、巨核球の成熟障害を示唆する未熟巨核球が増加している場合もある。これについては血小板抗体、抗 GP IIb/IIIa や抗 GP Ib/IX が血小板と同じ抗原を有する巨核球にも作用して巨核球成熟を抑制し、その結果巨核球数の減少をきたすという報告がある^{11, 12)}。

3. 血小板抗体 PAIgG の測定

患者血小板表面抗原に結合している抗体を意味するが、通常測定されている PAIgG (血小板結合性免疫グロブリン G) は感度は良好であるが特異性に問題があり、ITP の診断には不向きとされている。研究室レベルで行われている血小板抗体の対応抗原を解析する方法は特異度が高いが、用いる方法によって陽性頻度が異なり 50～80% の症例に血小板特異抗体が陽性である。対応抗原として血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa や GP Ib/IX を認識する抗体を有している症例が多い。

4. その他の検査

1 血清 (血漿) トロンボポエチン (TPO) 値

血中トロンボポエチン (TPO) レベルは血小板減少にもかかわらず正常ないし若干高値を示し、血小板産生障害、異常による血小板減少とは鑑別可能である。

2 網血小板数

幼若血小板の指標としての網血小板数は高値を示し、血小板産生障害例とは明らかに異なる。

血清 TPO 値、網血小板数はいずれも間接的に血小板産生能を知る手がかりとなり、ITP の補助診断として客観性があり有用である (図 7)¹³⁾。

3 ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) による抗体産生 B 細胞の定量

末梢血中に血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa を認識する抗体を産生する B 細胞が、血小板数と鏡像関係で増減する。すなわち血小板数が少ないときは増加しており、免疫性血小板減少症であることを裏付ける検

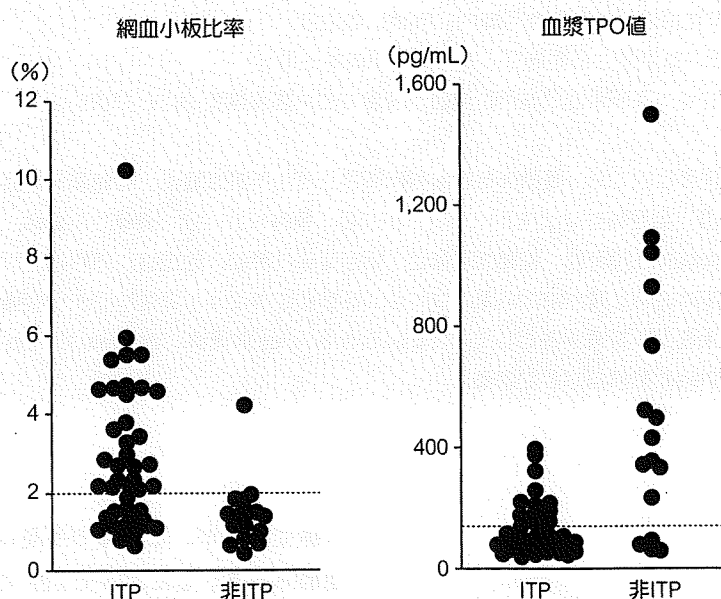


図 7 血小板減少症例の網血小板比率と血漿 TPO 値

血小板減少症例初診時の網血小板比率と血漿 TPO 値を示した。

ITP では網血小板比率が高く、TPO (トロンボポエチン) が正常ないしやや上昇を示すが、非 ITP (MDS [骨髄異形成症候群], 再生不良性貧血などの血小板産生障害を示す疾患) では網血小板比率が正常であるのに対し、血漿 TPO 値が上昇している症例が多い。ITP との差が明らかである。

(文献 13 より引用)

表2 特発性血小板減少性紫斑病の診断基準（厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班，1990年改定）

1. 出血症状がある。
出血症状は紫斑（点状出血および斑状出血）が主で，歯肉出血，鼻出血，下血，血尿，月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され，受診することもある。
2. 下記の検査所見を認める。
 - 1) 末梢血液
 - i) 血小板減少
10万/ μ L以下，自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。
 - ii) 赤血球および白血球は数，形態ともに正常
ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い，また軽度の白血球増減をきたすことがある。
 - 2) 骨髄
 - i) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
巨核球は血小板附着像を欠くものが多い。
 - ii) 赤芽球および顆粒球の両系統は数，形態ともに正常
顆粒球/赤血球比（M/E比）は正常で，全体として正形成を呈する。
 - 3) 血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）増量
ときに増量を認めないことがあり，他方，本症以外の血小板減少症においても増量を示し得る。
3. 血小板減少をきたし得る各種疾患を否定できる（注）。
4. 1. および2. の特徴を備え，さらに3. の条件を満たせば，特発性血小板減少性紫斑病の診断を下す。除外診断にあたっては，血小板寿命の短縮が参考になることがある。
5. 病型鑑別の基準
 - 1) 急性型：推定発病または診断から6カ月以内に治癒した場合
 - 2) 慢性型：推定発病または診断から経過が6カ月以上遷延する場合
※小児においては，ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

（注）血小板減少をきたす疾患としては，薬物または放射線障害，再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，発作性夜間血色素（ヘモグロビン）尿症，全身性エリテマトーデス，白血病，悪性リンパ腫，骨髄がん転移，播種性血管内血液凝固症候群，血栓性血小板減少性紫斑病，脾機能亢進症，巨赤芽球性貧血，敗血症，結核症，サルコイドーシス，血管腫などがある。感染症については，特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本症に含める。先天性血小板減少症としては，Bernard-Soulier症候群，Wiskott-Aldrich症候群，May-Hegglin症候群，Kasabach-Merritt症候群などがある。

（文献14より引用）

査である。

VI 診断基準

わが国では厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班で1990年に改定された診断基準が現在まで使用されている（表2）¹⁴⁾。概略は出血傾向があり，血小板産生は程度の差があるが保たれているにもかかわらず末梢での血小板破壊によって起こる血小板減

少症であるが，これらの所見は他にも多くの疾患で認められる。したがってITPの診断には，血小板減少をきたすこれらの原因疾患を除外することが必要である。諸外国でもほぼ類似した診断基準が定められているが，いずれも血小板減少をきたす他の疾患を除外することに重点がおかれている。

除外疾患のなかでしばしば問題となるのは慢性肝炎に血小板減少が伴う場合，さらにMDS（myelodysplastic syndromes：骨髄異形成症候群）のなか

で比較的血小板減少が全面に出る症例、血小板減少で始まる SLE (systemic lupus erythematosus : 全身性エリテマトーデス) 症例などの膠原病、薬剤による血小板減少、先天性の血小板減少症で、これらの疾患が疑われる場合には家族歴、既往歴に加え経過をみてから診断し、早期診断に固執することなく柔軟に対応する必要がある。

このような状況を踏まえて、ITP に特異的な検査を導入し積極的な診断を行う試みが厚生労働省の研究班で検討されている。項目として、免疫性血小板減少を示す末梢血中の血小板抗体産生 B 細胞数や血小板特異抗体の検出に加え、血小板産生動態を示す血清 TPO 値、網血小板数を組み込んだ基準で、2004 年試案として提案された (表 3)^{15, 16)}。

Ⅶ 治療

治療法の基本としてはその病態から、①血小板抗

体の産生を抑える、②血小板貪食部位の除去あるいは貪食能の抑制が主として行われている。血小板数、出血傾向の改善が治療の目安となる。

ITP 治療では日常生活に影響を与えかねない副作用を引き起こす場合があるので、初回治療で寛解が得られなくとも、これら副作用を増大させてまで血小板数を正常域に維持する必要はない。多くの場合血小板数が 3 万～5 万 / μL 以上になると出血傾向は軽減するため、このレベルを維持することができる副作用の出ない最低量の薬物量を決定することが治療目標となる。

1. 治療ガイドライン

厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班で 1982 年に定められた ITP 治療指針 (図 8)¹⁷⁾ が現時点では全国に普及しているが、治療成績の膠着化、新しい治療エビデンスの出現などから、より高い治癒率を目指した新たな治療ガイドラインが 2004 年

表 3 成人における慢性 ITP の診断基準案 (2004 年試案)

1. 血小板減少 (10 万 / μL 以下)
2. 末梢血塗抹標本は正常
3. 以下の検査のうち 3 項目以上を満たす。
 - 1) 貧血がない
 - 2) 白血球減少がない
 - 3) 末梢血中の抗 GP II b/III a 抗体産生 B 細胞の増加
 - 4) 血小板関連抗 GP II b/III a 抗体の増加
 - 5) 網血小板比率の増加
 - 6) 血漿 (血清) トロンボポエチンは軽度上昇にとどまる (< 300 pg/mL)
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病 (SLE, リンパ増殖性疾患, HIV 感染症, 肝硬変, 薬剤性など) を除外できる。

慢性 ITP の診断には、上記の 4 項目すべてを満たすこと。

従来の診断基準が除外診断に重きをおいて作成されているために、日常臨床では的確な診断が困難な場合に遭遇することがしばしばであった。これを是正するために ITP の病態に立脚した、ITP の本質により近い診断基準が提案されている。この項目のなかには施設で検査困難なものが多く、現在これらの検査を中央化する方策を模索中である。

SLE : 全身性エリテマトーデス, HIV : ヒト免疫不全ウイルス

(文献 16 より引用)

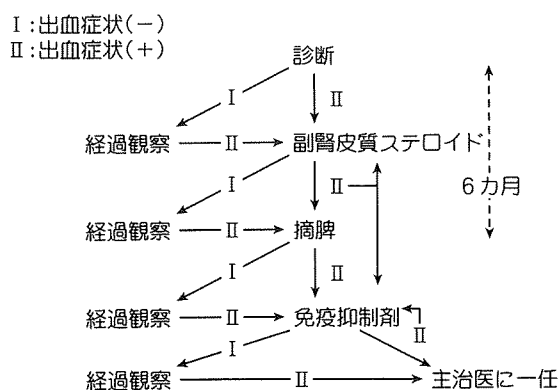


図8 ITP 治療指針 (1982年)

厚生省研究班で定められた指針で全国津々浦々において汎用されている。この指針で用いられる治療薬や摘脾の位置づけなどはITP治療の基本となるものである。出血症状で治療を選択することは、血小板数が必ずしも治療選択にならないことを示したもので画期的なものである。

(文献 17 より引用)

に厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班で提案された(図9)¹⁸⁾。これに則った治療成績について57例によるパイロット研究では、最終的に95%が血小板数3万/ μL 以上にコントロールされ、出血傾向も軽減し、86%が無治療となり、難治例は5%で、非常に良好な治療結果が得られている(図10)¹⁹⁾。

2. 新たな治療ガイドラインに基づく治療法(図9)

治療にあたっては、ピロリ菌陽性症例、初回治療スケジュールの対象となる症例、この治療スケジュールに抵抗性を示すいわゆる難治性ITP症例、さらにはITPの経過中に出血傾向が増強し脳出血など重要諸臓器へ出血が生じる場合や、外科的処置、妊娠分娩時など急いで出血傾向を極力抑える必要がある場合など、病態に応じて治療法を選択する。

1 ヘリコバクターピロリ菌陽性ITPに対する治療^{20~22)}

1998年イタリアのGasbarriniらによって、ピロリ菌陽性ITP症例に対して除菌療法後に血小板数が増加した症例が報告され、以来、陽性症例に対す

る除菌療法がわが国をはじめ各国で試みられ良好な成績が得られている(表4)。厚生労働省研究班でわが国の現状を調査した結果、中高年のITP症例にはピロリ菌陽性症例の頻度が70%前後と高く、また除菌成功により57%の症例に血小板が増加し、他の維持療法の必要がなくなり、このうち23%は完全寛解となっている。また血小板増加効果は除菌後1カ月頃より認められ始め徐々に増加し、再発例は除菌不成功例を除いて現在まで認められていない。初回の血小板数に関係なく増加作用が認められるが、その機序については血小板膜蛋白とピロリ菌構成蛋白との交差反応や、ピロリ菌感染が貪食細胞の貪食刺激性Fc γ レセプターの発現亢進と抑制性Fc γ レセプターの発現低下を引き起こす結果とする報告があるが、詳細は不明である^{23, 24)}。

これらを背景に新しいプロトコールでは、ピロリ菌陽性ITP症例に対しては安全に比較的短期間で高率に血小板増加効果が期待できる除菌療法をまず行うことを提案している(図9)。したがって急いで治療介入の必要のない症例では、まずピロリ菌の検査を行い、陽性例に対してはピロリ除菌療法を行う。

除菌により血小板増加効果が認められた症例に対

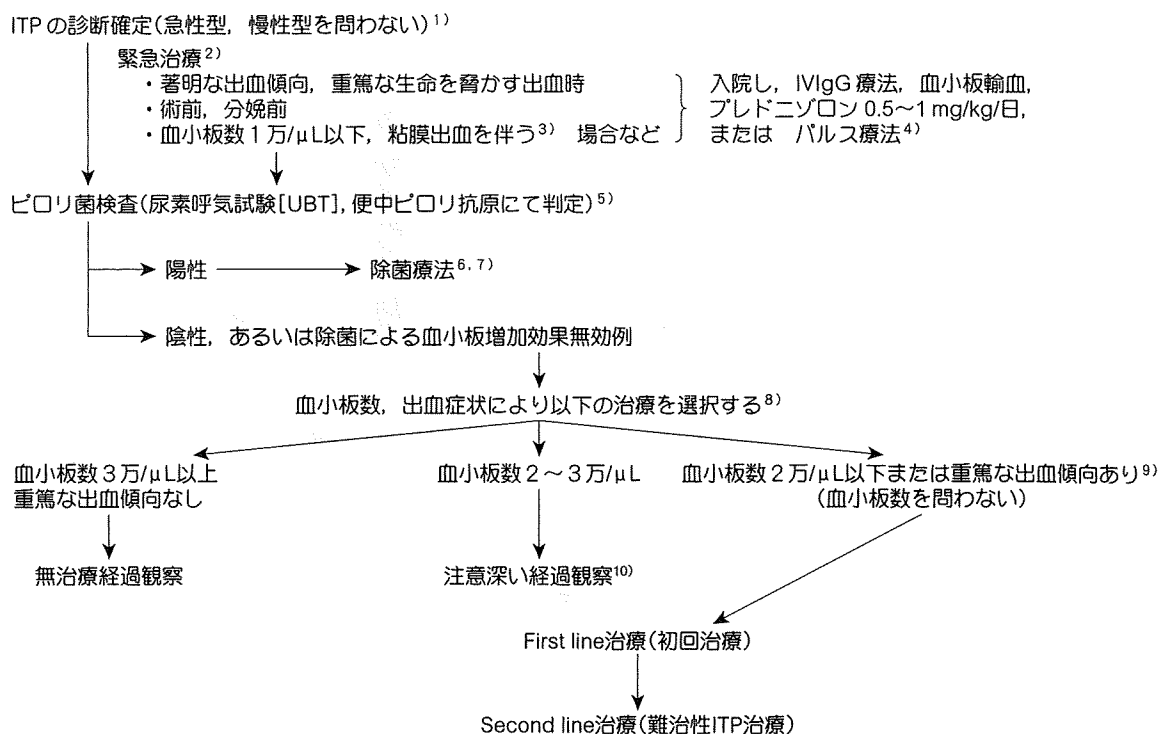


図9 ITP 治療ガイドライン (2004 年試案)

¹⁾ 診断時に慢性型, 急性型の区別がつきにくい場合があり臨床症状, 検査所見が該当すれば本ガイドラインを適応する。

²⁾ 緊急に止血が必要時(脳内出血, 胸腔内, 腹腔内出血など), 重篤な出血のリスクが高い確率で予測される場合には緊急治療を適応し出血による障害, 生命危機を回避するように努める。具体的治療は“緊急治療”に記す。

³⁾ 鼻出血, 消化管出血, 生理出血, 口腔内出血など。

⁴⁾ これらの治療により一時的に血小板数を増加させ事態を終息させた後に以下の検査, 治療に進む。

⁵⁾ 生検などでピロリ菌の診断を行ってもよいが出血傾向を考慮する。

⁶⁾ 除菌療法の副作用(皮疹, 消化器症状, 出血傾向の悪化など)に注意。

血小板数 > 1 万 / μL で除菌療法を行うことが望ましい。

除菌療法例: アモキシシリン 750 mg/ 日, クラリスロマイシン 200 mg/ 日, プロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール 30 mg/ 日) の 3 剤を 1 日 2 回, 同時併用 7 日間(各用量は 1 回量を示す)

⁷⁾ 除菌 4 ~ 6 週間後に除菌効果を判定する(UBT による)。除菌不成功例では再除菌を行い, 血小板増加効果の有無を確認する。

⁸⁾ 血小板数は 1 回の測定ではなく数回の測定で判断する。

出血傾向は軽微な機械的刺激による出血や, 自然出血によるものを意味する。強力な外力によって生じたものは除く。

⁹⁾ 大きな血腫, 溢血斑, 鼻出血, 消化管出血, 生理出血, 口腔内出血, 多発する点状出血など臓器障害や貧血, 出血傾向の増悪をきたす恐れのある状態。

¹⁰⁾ 少なくとも 1 カ月に 1 回は診察を行い, 連絡を密にする。

ピロリ菌陽性症例に対する除菌成功後の血小板増加効果を取り入れたガイドラインで, 上記の付記をふまえながら流れに沿って治療を行う。

IVIgG: 免疫グロブリン大量静注

(文献 18 より引用)

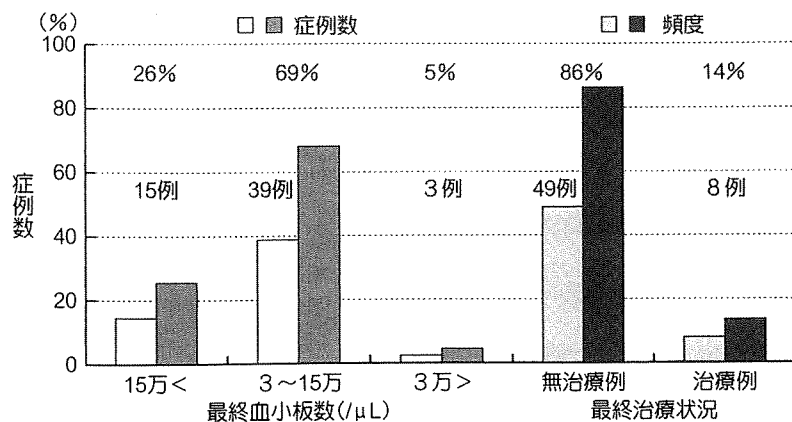


図 10 新規治療ガイドラインによる最終治療成績

2004年に提案した治療ガイドラインに沿って、新規ITP症例(57症例)に対して治療を行った成績である。

治療開始約2年後の成績は95%の症例が血小板数3万/μL以上に維持され、26%は完全寛解である。また何らかの治療を継続されている症例は8例14%で、多くの症例が無治療経過観察となっている。

新たな治療プロトコルにより、多くの症例が十分な日常生活が可能な血小板数を無治療で維持できるようになった。

(文献19より引用)

しては、以後無治療で経過観察する。

現時点ではITPに対する除菌療法は保険適用がなく、厚生労働省に適用を申請中である。

②ピロリ菌陰性症例、除菌成功により血小板増加反応が認められない症例、ピロリ除菌が薬物の副作用上行えない症例に対する治療
血小板数3万/μL以上で出血傾向の認められない症例は無治療で経過を観察し、必要に応じて治療を行う。無治療群においても5.6~9.2%の症例が寛解ないし軽快する。

ITP症例で治療の対象は、血小板数2~3万/μL以下あるいは出血傾向が認められる症例で、以下の治療スケジュールを行う。

a) 初回治療スケジュール(図8, 9)^{18, 25~28)}

(1) 副腎皮質ステロイド療法(表5)

本症治療の第一選択薬で、初回使用量はプレドニゾン換算0.5~1 mg/kg/日を4週間用いる。その後1~2週間ごとに5~10 mg減量し、8~12週かけて維持量のプレドニゾン10 mg/日以下にまで漸減する。

本療法により80%の症例で血小板数の増加が認

められ、なかでも約50%以上の症例では血小板数が10万/μL以上となる。しかし、多くの症例はステロイドの減量に従って血小板数は減少し、ステロイド療法のみによって完全寛解に達する症例は29.5%、部分寛解が15.2%である。したがって残りの約50%以上の症例はステロイドの副作用を考慮して、血小板数にかかわらず維持量(プレドニゾン10 mg/日以下)ないし無治療で経過観察し、血小板減少や出血傾向が増悪する場合にはステロイドの増量や再投与を行う。

ただし60歳以上では、糖尿病、高血圧、不眠、骨粗鬆症の発症、進展など副作用を考慮して、初回副腎皮質ステロイド投与量は0.5 mg/kg/日から開始することが多い。

(2) 摘脾療法

ステロイドによる効果が不十分な症例や維持量での出血傾向のコントロールが困難な症例、ステロイドによる副作用が強い症例などでは積極的に本療法をすすめる。摘脾までの期間は、原則として診断から6カ月を経過した後とされている。摘脾療法は薬物療法に比べれば高い完全寛解を示す唯一の外科的

表4 成人慢性ITPにおけるピロリ菌陽性率と除菌による血小板増加効果

報告者(国)	報告年	症例数	ピロリ菌感染者数 (%)	除菌成功症例数	血小板増加症例数 (%)	平均観察期間 (月)
Gasbarrini, et al (イタリア)	1998	18	11 (61)	8	8 (100)	4
Emilina, et al (イタリア)	2001	30	13 (43)	12	6 (50)	8.3
Jarque, et al (スペイン)	2001	56	40 (71)	23	3 (13)	24
Kohda, et al (日本)	2002	48	27 (56)	19	12 (63)	14.8
Hino, et al (日本)	2003	30	21 (70)	18	10 (56)	15
Hashino, et al (日本)	2003	22	14 (64)	13	5 (39)	15
Ando K, et al (日本)	2003	61	50 (82)	27	16 (59)	11
Michel, et al (米国)	2004	76	16 (21)	14	0 (0)	11.5
Takahashi, et al (日本)	2004	20	15 (75)	13	7 (54)	4
Fujimura et al (日本)	2004	435	300 (69)	155	88 (57)	12 <
Ando T, et al (日本)	2004	20	17 (85)	17	15 (85)	24
Sato, et al (日本)	2004	53	39 (74)	27	15 (56)	6
Inaba, et al (日本)	2005	35	25 (71)	25	11 (44)	6
Veneri D, et al (イタリア)	2005	43	43 (100)	41	20 (49)	31.2
Stasi R, et al (英国, イタリア)	2005	137	64 (47)	52	17 (33)	12 <
Suzuki, et al (日本)	2005	36	25 (69)	23	10 (44)	6
Suvajdzic N, et al (英国)	2006	54	39 (72)	23	6 (26)	18
Satake, et al (日本)	2007	38	26 (68)	23	13 (57)	25.8
Campuzano-M (南米)	2007	32	29 (91)	26	21 (81)	12.2
計		1,244	814 (65.4)	559	282 (50.4)	13.7 <

(筆者作成)

療法である。本法により寛解となる症例は50～60%であるが、2年以内の再発はわが国では27%に認められた。しかし摘脾後の長期予後に関しては、わが国では完全寛解率が徐々に上昇し信頼のおける治療法となっている(図11)²⁹⁾。世界の摘脾に関係した論文を網羅した摘脾の有効性と長期予後に関する報告では、約60%以上の完全寛解率が示されている(表5, 6)³⁰⁾。また摘脾の効果を高める目的で、摘脾後の治療法としてプレドニゾン10 mg/日に加えて、アザチオプリンまたはシクロホスファミド100 mg/日の3～6カ月併用が行われることもある。

摘脾の有効性を予測できる明確な予知因子はない。報告によっては血小板減少の期間、IVIG(免疫グロブリン大量静注)療法やステロイドに対する反応性、脾臓へのアイソトープ標識血小板の取り込みの程度などが予知因子として検討されたが、コンセ

ンサスは得られていない。摘脾時の年齢については、若年で完全寛解率が高く40歳以下の予後が良い³¹⁾。

最近では腹腔鏡下で摘脾が行われるようになり、摘脾率が上昇している。従来からの開腹術に比し外科的合併症も少ない(表7)³⁰⁾。

摘脾に反応しない症例が難治性ITPとなるが、このような症例を長期に経過観察した成績を表8に示す。摘脾に反応しない症例は24～40%存在し、これらの症例を5年以上追跡すると、11%あるいは28.6%が治療抵抗性であり続けるとの報告がある^{32, 33)}。いずれの報告においても、これらのなかに死亡症例が多いことが判明している(表8)。

b) 難治性ITPに対する薬物療法

(表5, 9, 10)²⁵⁻²⁷⁾

副腎皮質ステロイド薬や摘脾などの通常の治療法に反応しない症例で、血小板数が2～3万/ μ L以下

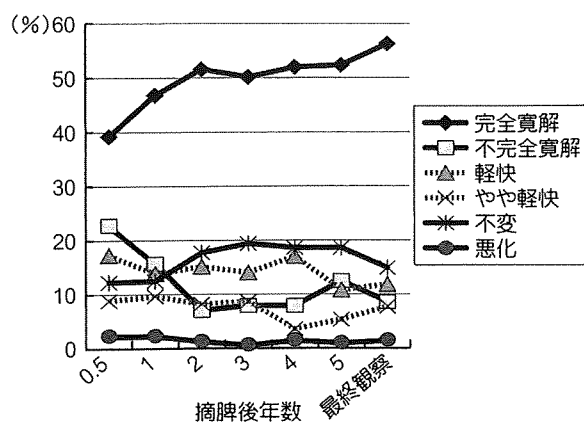


図 11 摘脾後の遠隔成績

1992年の厚生省研究班でのわが国における226症例のITPに関する摘脾成績のまとめである。

摘脾後5年間経過観察した結果であるが、経時的に徐々に完全寛解率が上昇し、最終的には約56%の症例が5年後には完全寛解となっている。これは不完全寛解となった症例が時間の経過とともに完全寛解に移行する例が多いことによるもので、最初から不変や悪化症例は時間を経ても摘脾効果は上がらないことを示している。

(文献29より引用)

表5 慢性ITPにおける治療に対する反応性

治療法	症例数	CR ¹⁾	PR ²⁾	NR ³⁾
副腎皮質ステロイド	1,422	418 (29.5%)	216 (15.2%) ⁴⁾	788 (55.5%)
摘脾	669	401 (59.9%) ⁵⁾	82 (12.3%)	186 (27.8%)
ビンカアルカロイド				
パルス療法	96	11 (11.5%)	35 (36.4%) ⁶⁾	50 (52.1%)
緩速点滴静注	59	17 (28.8%)	31 (52.5%) ⁶⁾	11 (18.6%)
ダナゾール ⁷⁾	125	30 (24.0%)	21 (16.8%)	74 (59.2%)
シクロホスファミド	145	54 (37.2%)	39 (26.9%)	52 (35.9%)
アザチオプリン	128	40 (31.5%)	30 (23.6%)	58 (45.7%)

¹⁾ CR (完全寛解) : 観察期間中血小板数が12万/ μ L以上を維持している。

²⁾ PR (部分寛解) : 観察期間中血小板数5万/ μ L以上。

³⁾ NR (無反応) : 観察期間中血小板数5万/ μ L未満。

⁴⁾ ほとんどの反応は一過性で、ステロイド量の減量により再発する。

⁵⁾ 摘脾により468/669 (66.7%)が血小板数の正常化を示したが、67例 (14%)が再発し、59.9%が完全寛解を維持している。

⁶⁾ ほとんどの反応は一過性で、再発が時間とともに起こる。

⁷⁾ ダナゾールに対する反応性は、以下の基準で決められた。

CR : 2カ月以上血小板数が10万/ μ L以上を示す

PR : 2カ月以上血小板数が5万/ μ L以上を示す

NR : 上記以外の反応

(文献25より引用)

表6 ITPにおける摘脾による治療成績(メタ解析による)

	成人 ITP	成人・小児 ITP
発表論文数	47	38
完全寛解	1,731/2,623 (66%)	1,775/2,463 (72%)
〔5年以上経過観察された論文〕		
発表論文数	14	7
完全寛解	456/707 (64%)	323/452 (71%)

1966年以降2004年2月末までに発表された摘脾に関する論文を解析したものである。

完全寛解の細かな基準は報告によりまちまちであると思われるが、血小板数が正常化し治療の必要がなくなる症例は65%前後となり、摘脾は最も信頼のおける治療である。

また小児を含めると完全寛解率が上昇し、摘脾は若年者により効果があることがうかがえる。(文献30より引用)

表7 ITPにおける摘脾による合併症

	開腹術	腹腔鏡下内視鏡の手術
死亡例		
論文数	81	29
死亡率	1% (48/4,955)	0.2% (3 /1,301)
死因		
術後出血	11	1
心, 脳血管障害	10	1
感染症	6	1
静脈血栓症	5	—
すい臓炎	3	—
その他	3	—
未報告	10	—
合併症		
論文数	35	19
合併症発症率	12.9% (318/2,465)	9.6% (88/921)

歴史的に日の浅い腹腔鏡下での摘脾術には副脾の検索不十分、術視野が狭いことによる技術的問題などが指摘されたが、死亡率、合併症発症率ともに従来の開腹術を下回り、手術創が小さいこと、術後の回復が早く入院期間が短縮するなど多くの利点があり、今後さらに頻度が増すとともに、摘脾率が上がる要因となり得る。

(文献30より引用)

が難治性ITPとされている。これらに対しては表9に示すような各種治療法が試みられているがその反応は様々で、それぞれ特有の副作用も認められ、多くは保険適用がない点に注意すべきである(表5、

10)。

(1) ダナゾール療法(表10, 11)

本剤は17 α -エチニルテストステロンの誘導体で、若干アンドロゲン作用を有する蛋白同化ステロ

イドである。ダナゾール 400～600 mg/日を経口内服する。作用機序は不明である。

最近 600 mg/日 で開始し反応経過とともに減量する方法で、摘脾無効例の 63% (17/27 例) が平均 119 ± 45 カ月寛解を維持し、多くは治療が中止可能との報告がある³⁴⁾。

一方、ダナゾール少量療法も試みられており (50～100 mg/日)、反応には時間がかかる (6～8 週) が副作用は少ないという利点がある。

(2) 免疫抑制薬 (表 5)

アザチオプリンあるいはシクロホスファミド 100 mg/日 がステロイドの維持量と併用投与される。効果発現には少なくとも 4～8 週が必要であり、これらの期間投与しても効果がなければ副作用が問題となるために中止する。

(3) ビンカルカロイド緩速点滴静注療法

(表 5, 10)³⁵⁾

ビンクリスチン(VCR)や、ビンブラスチン(VLB) が用いられる。これらの薬物による血小板増加機序は免疫抑制作用に加え比較的選択的に網内系細胞を破壊し、感作血小板の貪食が減少すると考えられて

いる。

In vivo で自己の血小板にビンカルカロイドを取り込ませる目的で VCR 0.02～0.04 mg/kg または VLB 0.1～0.2 mg/kg を 4～8 時間かけて点滴する緩速点滴静注法 (点滴瓶をアルミ箔などで遮光して行う) が行われている。1 週間に 1 度を 4～6 週繰り返す。本法開始 5～10 日後に血小板が増加し始める。

(4) デキサメタゾン大量療法^{36,37)}

28 日おきにデキサメタゾンを 40 mg/日、4 日間経口服用し、これを 6 サイクル続ける治療法である。50% が血小板増加反応を維持しているが、残りは 6 カ月以内に再発し一過性の上昇にとどまっている。しかし本法は経済的にも安価であり、また一過性にせよ有効率が高いことより、高価である γ グロブリン大量療法の代わりに試みしてみる価値がある。

また最近、初回治療として本療法は有効であるとの報告もあり、初回治療への積極的使用も考慮すべきである。

(5) シクロホスファミドパルス療法^{38,39)}

シクロホスファミド 1.0～1.5 g/m² を 4 週間に

表 8 摘脾治療抵抗性症例の長期予後

報告者	報告年	症例数	摘脾無効例	平均観察期間	経過観察後の状態			死亡例
					CR*	PR*	NR*	
Bourgeois, et al	2003	183	47 (25.6%)	7.5 年 (5～15 年)	36 (76.6%)	6 (12.8%)	5 (11%)	3
McMillan, et al	2004	—	105	142.9 カ月	75 (CR + PR)** (71.4%)		30 (NR)** (28.6%)	32

* CR (完全寛解) : 血小板数 > 10 万 / μ L, PR (部分寛解) : 血小板数 3.5～10 万 / μ L, NR (無反応) : 血小板数 < 2 万 / μ L

** CR + PR : 血小板数 \geq 3 万 / μ L, NR : 血小板数 < 3 万 / μ L

摘脾によっても軽快しない、いわゆる難治性症例において長期の経過を観察した報告は少ない。長期の観察結果では 70% 以上の症例が日常生活に支障のない血小板数を維持可能であることを示している。すなわち治療抵抗時に薬物療法に加え、摘脾効果がゆっくりと現れる症例もあることをうかがわせる。一方では無反応症例において施設により差があることも明らかとなった。

McMillan らの報告による無反応症例 30 例中 11 例が、血小板数のコントロール不良による出血死であった。死亡 32 例中 6 例は ITP 治療関連死、その他の死因 14 例、1 例不明であった。Bourgeois らの報告による死亡 3 例はいずれも出血死である。

(文献 32, 33 より引用)

表9 治療抵抗性 ITP の治療

- ・ダナゾール
- ・アザチオプリン
- ・デキサメタゾン大量療法
- ・メチルプレドニゾン大量療法
- ・IVIg (免疫グロブリン大量静注) 療法
- ・シクロスポリン
- ・ピンカルカロイド緩速点滴静注
- ・リツキシマブ
- ・TPO (トロンボポエチン) アゴニスト
- ・シクロホスファミド少量, 大量
- ・ダブソン
- ・抗D血清療法
- ・併用化学療法

これらの治療を適宜選択して行っているが、IVIg 療法やステロイド療法（デキサメタゾン大量療法、メチルプレドニゾン大量療法）を除いて保険適用が認められていない。
(筆者作成)

表10 わが国における難治性 ITP に対する治療効果
(厚生省研究班による)

	著効 (血小板数 > 10万/μL)	血小板数 > 2万/μL 増加
ダナゾール療法 (野村ら, 1984年)	5 / 56 (8.9%)	30 / 56 (53.6%)
ピンカルカロイド療法 (野村ら, 1987年)	3 / 27 (11.1%)	12 / 27 (44.4%)
アスכולピン酸療法 (蔵本ら, 1989年)	3 / 78 (3.8%)	9 / 78 (11.5%)

投与終了時の解析結果を示す。

表11 ITP におけるダナゾール療法

報告者	症例数	ダナゾール投与量 (mg/日)	反応良好	持続期間 (月)
Ahn	22	600 ~ 800	13 (59%)	1 ~ 13
McVerry	10	400 ~ 600	3 (33%)	6
Buelli	14	600	7 (50%)	2 ~ 7
Fernand	26	600	14 (54%)	記載なし
Ambriz	25	600	12 (48%)	記載なし
Mazzucconi	10	600	1 (10%)	記載なし
Nalli	14	600	5 (50%)	2 ~ 12
Almagro	9	400 ~ 800	1 (11%)	6
Fenau	22	600	3 (14%)	記載なし
Ruberto	17	100 ~ 600	10 (59%)	記載なし
Schiavotto	17	400 ~ 800	10 (56%)	記載なし
Kotlarek-Haus	16	300	7 (43%)	記載なし
Nozaki	17	50	1 (6%)	記載なし
Maloisel	57	600	27 (46%)	119 ± 45
合計	276	50 ~ 800	114 (41%)	↑ ~ 119

少量よりも 400 ~ 600 mg/日のほうが効果があるようにみえるが副作用、特に肝障害が治療中止の要因になる。わが国では保険適用の問題があり、男性には使用しにくい。

効果があれば徐々に減量していき、最終的に中止可能な症例もあると報告されている。

難治性 ITP の治療としては、まず手始めに使用する薬剤となる。

(文献 34 より改変引用)