◆原 著◆

治療抵抗性慢性成人 ITP に対しパルス大量デキサメタゾン 療法を施行した 5 症例の治療成績

倉 田 義 之^{*1}, 野 村 昌 作^{*2}, 末 廣 謙^{*3}
西 川 政 勝^{*4}, 田 窪 孝 行^{*5}, 近畿 ITP 研究会

Pulsed High-dose Dexamethasone Therapy for Resistant, Chronic Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : A Report on 5 Cases

Yoshiyuki KURATA^{*1}, Shosaku NOMURA^{*2}, Akira SUEHIRO^{*3},
Masakatsu NISHIKAWA^{*4}, Takayuki TAKUBO^{*5}, Kinki ITP Study Group

Key words : resistant ITP, chronic adult ITP, refractory ITP, pulsed high-dose
dexamethasone therapy, idiopathic thrombocytopenic purpura

Five patients with chronic adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) resistant to standard therapy were treated with pulsed high-dose dexamethasone therapy reported by Andersen (six cycles of dexamethasone, 40 mg/day for 4 consecutive days every 28 days). Five female patients were enrolled, median age was 35 years and median platelet count was $18 \times 10^3/\mu l$ at the onset of this treatment. One patient achieved an excellent response with this treatment, but the other four patients were resistant. No serious adverse effects were observed. We conclude that pulsed high-dose dexamethasone therapy had a relatively limited effect in resistant, chronic adult ITP.

^{*1} 大阪大学医学部附属病院輸血部 (〒565 吹田市山田丘 2-15) : Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Yamadaoka 2-15, Suita, Osaka.

^{*2} 関西医科大学附属病院輸血部 (〒570 守口市文園町 10-15) : Department of Blood Transfusion, Kansai Medical University, Fumizono-cho 10-15, Moriguchi, Osaka.

^{*3} 兵庫医科大学第二内科 (〒663 西宮市武庫川町 1-1) : Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Mukogawa-cho 1-1, Nishinomiya, Hyogo.

^{*4} 三重大学医学部第二内科 (〒514 津市江戸橋 2-174) : Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mie University, Edohashi 2-174, Tsu, Mie.

^{*5} 大阪市立大学医学部血液内科 (〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7) : Department of Hematology, Osaka City University Medical School, Asahi-cho 1-5-7, Abeno-ku, Osaka, Osaka.

受付: 1996. 7. 22, 受理: 1996. 9. 2.

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は, 抗血小板自己抗体のため早期に流血中の血小板が破壊され, 血小板減少をきたす自己免疫疾患の一つである¹⁾.

ITP 治療の第一選択は副腎皮質ホルモン剤, 次いで摘脾が推奨されている。しかしながら, 副腎皮質ホルモン剤による治療や摘脾が無効の症例, すなわち治療抵抗性の ITP 症例が 10%~20% 存在する。治療抵抗性 ITP 症例に対する治療法としてメチルプレドニゾロン・パルス療法²⁾, ビンクリスチン緩徐輸注療法³⁾ など各種の治療法が報告されているが, 他施設よりの追試成績は必ずしも良好なものではなく, いまだ確立した治療法はない。

1994 年 Andersen⁴⁾ は治療抵抗性 ITP 症例の 10 例にパルス大量デキサメタゾン療法を試み, 全例で著効を示したと報告した。彼らの成績によると本療法は非常に高い有効率, 副作用が軽微, 外来で治療可能であり, 治療抵抗性 ITP 症例に対して非常に優れた治療法となる可能性を示している。今回, われわれは治療抵抗性 ITP 症例に対し本療法を試み, その効果, 副作用について検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 治験プロトコール

最初に以下の治験プロトコールを設定し, 対象症例を登録した。

1) 対象症例

成人の慢性型 ITP 症例とし, 発症後, 6 カ月を経過している症例とした。ITP の診断は厚生省の特定疾患「特発性造血器障害調査研究班」の診断基準 (1990 年改訂) によった。副腎皮質ホルモンなどの薬剤に反応不良の症例および摘脾無効症例を対象とすることとし, 血小板数は $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の症例とした。パルス大量デキサメタゾン療法は原則として外来で行うものとした。

糖尿病症例や耐糖能異常症例, 活動性の感染症を合併している症例, 精神的に不安定な症例,

特にステロイド精神病既往症例, 高齢症例 (60 歳以上) は対象外とした。また, 治験前 1 カ月以内に治療薬剤を変更した症例は対象除外例とした。

2) 投与方法

デキサメタゾン $40 \text{ mg}/\text{日}$, 朝 1 回, 4 日間経口服用するのを 1 クールとし, 原則として 1 カ月毎に 6 クール行うこととした。

3) その他の併用薬剤

既に投与中の薬剤は変更することなく継続投与することとし, パルス大量デキサメタゾン療法により血小板数が上昇した場合には併用薬剤の減量, 中止を可とした。

4) 検査項目

検尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン), 一般血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数), 血液生化学検査では空腹時血糖, HbA1c, 血液電解質 (Na, K, Cl, Ca, iP, BUN, クレアチニン, 尿酸) を行うこととした。そのほか特殊検査として血小板抗体検査 (PAIgG, PAIgM, PAC 3)⁵⁾ およびリンパ球のサブセットの測定も行った。採血は, 原則として投与前, 投与 3 カ月までは 2 週間毎の採血とし, その後 6 カ月までは月に 1 回, 6 カ月以後は 3 カ月に 1 回とした。

5) インフォームド・コンセント

投与に先だって患者に本療法の概要を説明し, 文書による承諾を得ることとした。

6) 効果判定基準

本療法終了後, 6 カ月を経た時点, すなわち本療法開始後 1 年目の時点で最終判定することとした。

著効: 血小板数が正常化

有効: 血小板数が $10 \sim 15 \text{ 万}/\mu\text{l}$ を維持

やや有効: 血小板数が $5 \sim 10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ を維持

無効: 血小板数が $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下

成 績

対象症例は表 1 に示す症例ですべて慢性型 ITP 症例である。平均年齢は 35 歳, すべて女性, 罹病期間は平均 3.7 年。5 例中 3 例で既に摘脾が行われている。ガンマグロブリン大量療法,

Table 1 Characteristics of the Patients at the Time of Enrollment

Case	Age/Sex	Duration of Disease (Y)	Splenectomy	Prior Therapy
1	23/F	2.0	+	PRD, VC
2	44/F	3.0	—	PRD
3	34/F	6.5	+	PRD, HD-IgG, DNZ
4	40/F	2.5	—	PRD
5	36/F	4.3	+	PRD, DNZ, cepharanthin metenolone

PRD: prednisolone, DNZ: danazol, VC: vitamin C, HD-IgG: high-dose gammaglobulin

Fig. 1 Clinical course of case 1. Platelet counts increased with pulsed high-dose dexamethasone therapy, and the level of PAIgG and the ratio of CD4/8 were normalized. Normal range of PAIgG was 9.0~25.0 ng/10⁷ platelets.

ダナゾール、ビタミンC、セファランチンなど各種の治療法が試みられているが無効の症例である。

5症例に対するパルス大量デキサメタゾン療法の結果を図1~5に示す。

症例1 (図1参照)

23歳の女性で罹病期間は2年、前治療はプレドニゾロンと摘脾、ビタミンCである。治療期間中の併用薬剤はプレドニゾロンとビタミンC。本療法開始とともに血小板数の上昇、PAIgG値の低下、徐々にCD4/8比の改善を認めた。血小板数が正常化したためプレドニゾロンを徐々に減量、中止した。治療中止1年後も血小板数は正常値を保っており、著効と判定した症例である。治療期間中、出血症状は認められなかった。副作用も認められなかった。

症例2 (図2参照)

44歳女性で罹病期間は3年、前治療はプレドニゾロンの症例である。本療法により血小板数は一過性の上昇を示したが次回投与前には前値に戻っていた。9カ月目、1年目は低値であり最終的に無効と判定した症例である。PAIgGは治療期間中低下していたが治療中止後は再上昇した。CD4/8比は経過中正常範囲で有意の変化はなかった。治療期間中、出血症状は認められなかった。副作用として頭痛、上腹部痛、便秘を認めたが投与を中止するほどのことはなかった。

症例3 (図3参照)

34歳の女性で罹病期間は6.5年、前治療はプレドニゾロン、摘脾、ガンマグロブリン大量療法、ダナゾールで、いずれも無効の症例である。治療期間中の併用薬剤はプレドニゾロン、ダナゾールであった。本例では治療開始後、血小板

Fig. 2 Clinical course of case 2. Transient elevation of platelet counts and decrease of PAlgG were observed during pulsed high-dose dexamethasone therapy. Normal range of PAlgG was 9.0~25.0 ng/10⁹ platelets.

Fig. 3 Clinical course of case 3. Transient increase of platelet counts and the decrease of PAlgM were observed after pulsed high-dose dexamethasone therapy. However, she experienced two episodes of common cold and PAlgG increased after then. Normal values (mean fluorescence intensity) of PAlgG and PAlgM were less than 3.6 and 3.0, respectively.

数の軽度の上昇, PAlgM 値の低下を認めたが, 3 クール終了後と 4 クール終了後に感冒に罹患した後は血小板数の低下, PAlgG 値の上昇を認めた. CD4/8 比は治療期間中正常範囲であり有意の変化を示さなかった. 最終的に無効と判定した症例である. 治療期間中, 出血症状は認められなかった. 副作用としてデキサメタゾン服用中の 4 日間, 全身倦怠感, 食欲不振を認めた.

症例 4 (図 4 参照)

40 歳の女性で罹病期間は 2.5 年, 前治療はプレドニゾン, 治療期間中の併用薬剤もプレド

ニゾンであった. 本例においてもデキサメタゾン投与後に一過性に血小板数の上昇を認めたが, 投与 2 週間後には投与前の値に戻っており, 無効であった. 治療期間中 PAlgG は陰性, PAlgM は軽度陽性で経過中有意の変化を示さなかった. CD4/8 比も正常範囲であり治療期間中有意の変化は認められなかった. 治療期間中, 出血症状は認められなかった. 副作用としては投与期間中に不眠を認めた.

症例 5 (図 5 参照)

36 歳の女性で罹病期間は 4.3 年, 前治療は摘

Fig. 4 Clinical course of case 4. Transient increase of platelet counts was observed after pulsed high dose dexamethasone therapy. Normal values (mean fluorescence intensity) of PAIgG and PAIgM were less than 3.6 and 3.0, respectively.

Fig. 5 Clinical course of case 5. Transient increase of platelet counts was observed during pulsed high-dose dexamethasone therapy.

脾，プレドニゾロン，ダナゾール，セファランチン，メテノロンである。治療期間中の併用薬剤は小柴胡湯，セファランチン，ビタミンCであった。本症例においても一過性の血小板数の上昇を認めたが，無効であった。治療前から2クール終了まで紫斑，歯肉出血を認めたが，その後は出血症状を認めなかった。治療終了後より再度，紫斑，歯肉出血の出現を認めた。副作用は顔の腫れぼったい感じであった。

表2に5症例のパルス大量デキサメタゾン療法前後の血小板数の推移を示す。症例1は著効，症例2, 3, 4, 5においては治療期間中，一過性

の血小板数の上昇を認めたが，治療終了3カ月，6カ月後には元の低値に戻っており無効であった。

パルス大量デキサメタゾン療法による副作用の一覧を表3に示す。感染症や糖尿病，ステロイド精神病など重篤な副作用は認められなかった。今回認められた副作用はいずれも軽度のもので治療の中止や副作用に対する処置をするほどのことはなかった。

治療期間中の検尿，血小板数を除く末梢血液検査および空腹時血糖，HbA1cを含む血液生化学検査は5症例とも正常範囲であり，また治療

Table 2 Platelet Counts before, during, and after Pulsed High-Dose Dexamethasone Therapy

Case	Before	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	9 M	12 M	Response
1	1.9	17.9	29.4	36.1	42.0	43.2	48.6	37.7	30.0	excellent
2	2.7	7.4	1.4	7.7	5.7	7.9	7.3	3.8	2.2	no response
3	1.1	3.0	4.8	5.5	3.3	7.7	16.9	2.9	2.2	no response
4	3.0	2.2	1.9	2.5	1.7	3.0	1.3	1.7	1.4	no response
5	0.4	n.d.	0.4	n.d.	0.6	14.0	2.2	0.5	0.5	no response

n.d. : not determined

Table 3 Side Effects

Case	Side Effects
1	no side effect
2	headache, epigastralgia, constipation
3	general fatigue, anorexia
4	sleep disturbance
5	moon face

期間中有意の変化は認められなかった。

考 案

パルス大量デキサメタゾン療法は多発性骨髄腫^{6,7)}や天疱瘡⁸⁾などでしばしば行われている治療法である。進行した多発性骨髄腫に対してデキサメタゾン単独あるいは他の抗腫瘍剤とともに用いられ有効と報告されている。ITPにおけるパルス大量デキサメタゾン療法は Andersen 以前にも報告⁹⁾されている。しかしながら、デキサメタゾンの投与法は 200 mg を 3 日間静注投与するというものであり、メチルプレドニゾロンパルス療法に類似した投与法である。Andersen が最近報告⁴⁾したデキサメタゾンの投与法は 40 mg を 4 日間経口投与する事を 1 クールとし 1 カ月毎に 6 クール施行する、より強力な治療法である。

Caulier らは 10 例の ITP 症例に Andersen が行ったと同一プロトコルでパルス大量デキサメタゾン療法を施行し、報告¹⁰⁾している。彼らの成績によると一部の症例で一過性の血小板数の上昇を認めたが、最終的にわれわれの基準で判定するとすべて無効の症例であった。Godeau ら¹¹⁾は 7 例に 試み 1 例 著効、Schiavotto ら¹²⁾は 4 例中 1 例 著効と報告している。われわれの今回の成績は 5 例中 1 例で著効を示した。他施設の追試成績と今回のわれわれの成績をまとめて表 4 に示すが、追試例 26 例

中 3 例 (12%) が著効で残る 23 例は無効という成績であった。Andersen の成績⁴⁾とわれわれや他施設の追試成績が大きく異なる原因を解析する目的で対象症例の詳細を比較したのが表 4 である。Andersen の症例とわれわれや他の追試症例間に平均年齢、男女比、治療前の血小板数、過去に何種類治療を行ったか、摘脾症例の比率、罹病期間のいずれにおいても大きな差を認めず、現在のところ成績が異なる原因は不明である。われわれの今回の報告は症例数が 5 例と少ないが他施設での追試成績も考慮に入ると治療抵抗性 ITP 症例に対するパルス大量デキサメタゾン療法の有効率は低く、Andersen が報告したような成績、すなわち 10 例全例に有効であったとする成績は期待できないと思われた。

われわれの症例では 5 例中 1 例 (症例 1) で著効を示した。症例 1 と他の 4 例間での臨床的な差異は、症例 1 は罹病期間が最も短いことと年齢が最も若いことの二点であろう。これらの要因と有効性の関係についてはさらに症例を重ね検討する必要がある。また、症例 1 では併用薬剤としてプレドニゾロンが 30 mg と中等量使用されていたことも著効をきたした要因かもしれない。無効と判断された症例 2-5 においてもデキサメタゾン投与後 1 週間目には一過性の血小板数上昇をきたし、2 週後にはもとの低値に戻っていた。症例 3-5 では 2 クール以後、投与開始後 1 週間目の採血を行っていないため一過性に血小板数が増加していたか否かは不明であるが、1 クール目と同様、上昇していたものと推測している。

デキサメタゾン大量療法により重篤な副作用を発生したとする報告¹³⁾もある。脊髄腫瘍に放射線療法と 96 mg のデキサメタゾンを静注、徐々に減量し 14 日間で中止する投与法を行っ

Table 4 Summary of Data Reported in Literature on Pulsed High-Dose Dexamethasone Therapy

Authors	Cases	mean age	male/female	platelet counts ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	previous therapy (numbers)	splenectomy	duration of disease (months)	responce	
								CR	NR
Andersen	10	41	5/5	1.2	4.4	6/10	46	10	0
Caulier et al.	10	39	4/6	1.4	5.5	9/10	149	0	10
Godeau et al.	7	43	2/5	1.2	4.7	5/7	37	1	6
Schiavotto et al.	4	37	1/3	3.7	2.3	2/4	20	1	3
Kurata et al.	5	35	0/5	1.8	2.8	3/5	44	1	4

CR: complete remission

NR: no remission

たところ、消化管の潰瘍からの出血や穿孔など重篤な副作用を認めたとするものである。デキサメタゾンの投与方法が少し異なっているため一概に比較は困難であるが投与にあたって十分副作用に注意する必要があることを示している成績であるといえよう。Caulier ら¹⁰⁾も10例のITP 症例中2例で重篤な副作用(脳卒中と糖尿病)を認めたと報告している。今回のわれわれの検討においては重篤な副作用は認められなかった。今回のプロトコールにおいては当初から対象症例を制限し、副作用発症の危険性が高い症例を除外した。本療法を行うにあたって症例を慎重に選択する必要があるものと思われた。

以上、Andersen が報告した治療抵抗性 ITP 症例に対するパルス大量デキサメタゾン療法を治療抵抗性の5例に試みた。本療法の効果は1例のみ著効で他の4例はすべて無効と Andersen の10例全例で有効であったという成績を確認できなかった。他施設よりの追試成績も考慮すると治療抵抗性 ITP 症例に対するパルス大量デキサメタゾン療法の有効率は低く、寛解がごく一部の症例のみで期待される治療法であると考えられた。

文 献

- 1) McMillan R: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **304**: 1135-1147, 1981.
- 2) von dem Borne AEGKr, Vos JJE, Pegels JG, Thomas LLM, van der Lelie H: High dose intravenous methylprednisone or high dose intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J* **296**: 249-250, 1988.
- 3) Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R: Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **100**: 192-196, 1984.
- 4) Andersen JC: Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* **330**: 1560-1564, 1994.
- 5) Kurata Y, Hayashi S, Kosugi S, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kanayama Y, Matsuzawa Y: Elevated platelet-associated IgG in SLE patients due to anti-platelet autoantibody: differentiation between autoantibodies and immune complexes by ether elution. *Br J Haematol* **85**: 723-728, 1993.
- 6) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* **105**: 8-11, 1986.
- 7) Friedenberg WR, Kyle RA, Knospe WH, Bennett JM, Tsatis AA, Oken MM: High-dose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Am J Hematol* **36**: 171-175, 1991.
- 8) Pasricha JS, Thanzama J, Khan UK: Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol* **119**: 73-77, 1988.
- 9) Dubbeld P, van der Heul C, Hillen HFP: Effect of high-dose dexamethasone in prednisone-resistant autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *Neth J Med* **39**: 6-10, 1991.
- 10) Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P: Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases.

- Br J Haematol **91** : 477-479, 1995.
- 11) Godeau B, Bierling P, Oksenhendler E, Castaigne S, Deconinck E, Wechsler B : High-dose dexamethasone therapy for resistant autoimmune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol **51** : 334, 1996.
- 12) Schiavotto C, Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F : High-dose dexamethasone in adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol **93** : 491-492, 1996.
- 13) Heimdal K, Hirschberg H, Slettebo H, Watne K, Nome O : High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. J Neuro-Oncol **12** : 141-144, 1992.
-