慢性透析患者にみられた 難治性遷延性血小板減少性紫斑病の1例

久間 知子 平尾 健谷 石田 正史 笠原 佳子 本宮 善恢

本宮医院

(昭和60年2月21日受付)

key words : 慢性透析, ITP, ヘパリン, 免疫複合体, 血漿交換療法

〈要旨〉

透析歴5年1カ月の慢性透析患者(42歳, 男性)にみられた3度の血小板減少性紫斑病症状に対し, 1度目は無ヘパリン化透析にて改善が得られたが2度目, 3度目は改善が得られず, 血漿交換療法にて改善が得られた。本例での血小板減少性紫斑病はステロイド反応性であったことより, 特発性血小板減少性紫斑病と考えられ, 本疾患に対する血漿交換療法の有効性を確認した。なお, 最後の血漿交換後18カ月の現在まで, ダナゾール 200 mg/day の単独投与にて血小板数は正常域を維持し得ている。

A case report of chronic thrombocytopenic purpura in a patient on maintenance hemodialysis

Tomoko Kyuma, M. D., Kenya Hirao, Masashi Ishida, Yoshiko Kasahara and Yoshihiro Motomiya, M. D.
Motomiya Clinic

Three onsets of bleeding manifestation associated with prolonged irreversible thrombocytopenia of less than $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ had been observed in a patient with chronic renal failure, who had been maintained on regular hemodialysis over 5 years.

The first occasion of thrombocytopenia was smoothly relieved merely by heparin-free dialysis using an EVAL (ethylene vinyl alcohol copolymer) KF1012 dialyzer, but in the later two occasions it did not ameliorate. Therefore, Medrol (methylpredonine) was prescribed at a dose of 8 mg/day and a remarkable response was recognized. Based upon this response to steroid, plasma exchange was reduced with the diagnosis of ITP. Improvement in platelet count and bleeding manifestation was prompt and remarkable. It remains to be determined how far the efficacy of plasma exchange in this case was permanent, although platelet count has been kept at a normal level under single medication with Danazol (200 mg/day) over 18 months since the last performance of plasma exchange.

緒言

透析中に白血球と同様に血小板の減少が一過性にみられることはよく知られているが, 持続的不可逆的な血小板減少がみられることはまれである。

慢性透析患者にみられる持続的血小板減少症の原因として, 1) EOG などのダイアライザーおよび回路の滅菌処理法, 2) ダイアライザーの物性, 3) ヘパリン, 4) uremic toxin(s), 5) 投与薬剤, 6) 透析中微量元素, 7) 原因不明, などが考えられる。

今回, 我々は, ステロイド剤使用により著効がみられたことから, 特発性血小板減少症と考えられた1症例に対し, 6カ月間血漿交換療法を施行し, 18カ月間の比較的長期に及ぶ寛解が得られた慢性型の血小板減少性紫斑病(以下 ITP と略す)を経験したので報告する。

症例および臨床経過(図1)

42歳, 男性。家族歴: 特記事項なし。既往歴: 気管支喘息, 尿路性器結核および左腎瘻造設術後。

現病歴および臨床経過: 昭和38年尿路性器結核症にて三者併用療法(SM, PAS, INAH)を2年間施行。昭和52年尿管狭窄による水腎症のため, 左腎瘻術施行。昭

久間 知子 本宮医院

〒634 橿原市葛本町 676-1(07442-4-3211)

RBC	308×10 ⁴ /mm ³	尿酸	10.4 mg/dl
Hb	8.8 g/dl	GOT	28 Iu/l
Ht	28%	GPT	26 Iu/l
WBC	4,601	γ-GTP	23 Iu/l
BUN	148 mg/dl	Al-p	28.0 K-A
Cr	16.0 mg/dl	TP	6.2 g/dl
Na	141 mEq/l	A/G	1.2
K	5.3 mEq/l	FDP	<10 μg/dl
Ca	4.3 mEq/l	fibrinogen	505 mg/dl
P	6.0 mg/dl	CRP	(-)

表 1 臨床検査成績

図 1

和 53 年ごろより高窒素血症がみられるようになり、昭和 54 年 12 月から奈良医大泌尿器科にて血液透析を開始す。昭和 55 年 2 月、維持透析継続のため当院へ転院。昭和 56 年 6 月ごろより皮下出血斑の多発を認めるようになったため、止血剤にて経過観察を行ったが、11 月ごろより血小板減少傾向が著しくなり、クラレ KF101 (EVA 膜) にて無ヘパリン透析を施行し、血小板数の回復を得た。その後、ヘパリン 1,000 単位の限定使用下に透析を継続するも、昭和 57 年 6 月ごろより再び皮下出血斑の出現および頻回の鼻出血と血小板数の減少 ($5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$) を認め入院。入院時一般臨床検査成績 (表 1) は腎機能不全による異常値以外は、特記すべきものもなく、慢性 DIC を思わせる所見も認めなかった。なお免疫学的検査所見は以下のごとくであった。IgG 1,240 mg/dl, IgM 54 mg/dl, IgA 116 mg/dl, C₃ 72 mg/dl, C₄ 38 mg/dl, リンパ球数 4,200/m³, 抗血小板抗体 (-)。

入院後ヘパリンを中止して一時経過をみたが血小板数の改善は得られず出血傾向も著明となったため、Medrol (8 mg/day) の投与を開始した。Medrol 投与 3 週目で血小板数は正常化した。高血圧および消化管出血の合併を認めステロイドの投与困難となり中止する。消化管出血に対し胃透視検査を行ったが明確な潰瘍像は認めず、ステロイドによるピラン性病変と判断した。昭和 57 年

	S 57	8 月	10 月	12 月	S 58	2 月	4 月	6 月
BUN mg/dl	90	91	87	92	85	93	99	
Cr mg/dl	15.7	17.0	14.0	14.7	12.7	13.5	12.7	
UA mg/dl	8.7	7.9	8.1	8.5	8.2	9.7	7.8	
P mg/dl	8.2	6.4	10.3	7.0	7.4	7.4	7.5	

表 2 検査成績

図 2 血小板数および免疫複合体値の変動

11 月より血漿交換を施行し、交換フィルターとして NY-3 (ニプロ) を用い、プラズマキュー (クラレ) による膜分離方式で行い、アルブミン濃度 5 % とする電解質溶液を 2~2.5 l 使用した。3 回隔日に行った後 2 週間に 1 度の血漿交換を継続し、無ヘパリン透析および Medrol 2 mg/day の隔日投与にて 4 カ月間、血小板数は正常値 ($10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上) を維持し得ていた。昭和 58 年 4 月ごろより再び血小板数減少および出血傾向が出現したため、4 回連続血漿交換を行い速やかに血小板数および出血傾向の改善を得た。以後、ダナゾール 200 mg/day の単独投与およびヘパリン透析で経過観察中であるが、最後の血漿交換施行後 18 カ月の現在しばしば皮下出血を認めるが、血小板数は $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上を維持し得ている。全経過を通してザイロリック、アルミゲル内服にもかかわらず尿酸および無機磷が軽度の高値を示していたが窒素代謝産物のコントロールは比較的良好であった (表 2)。なお全経過中、血小板減少を誘発するとされている薬剤の持続投与は行っていない。

血小板数および免疫複合体値の変動 (図 2) : 血漿交換は置換量 2,500 ml で、血小板数は血漿交換前 $4.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, 1 日後 $12.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, 2 週間後 $6.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と血漿交換後速やかな改善がみられたが、2 週間後には再び悪化を示した。また、免疫複合体値は血漿交換前 28.3 mg/dl, 1 日後 7.2 mg/dl, 2 週間後 27.6 mg/dl とまったく血小板数の変動と逆相関する変動を示した。

なお血小板抗体は混合凝集法にて、免疫複合体は

図3 IgG および C₃ 値の変動

Creighton の方法に準じて polyethylen glycol 沈澱法にて測定した（正常値：5.3±0.7 mg/dl, n=15）。

考察

一般に慢性透析に合併した血小板減少症ではヘパリンに起因するものが多いことから、本例においても当初まず無ヘパリン化透析を試み、一時的に血小板数の回復を得たが、その後の再発に対してはステロイド療法が必要となった。

ヘパリンの血小板減少作用に関しては Copley ら²⁾以来、犬においてはほぼ確認されている現象であるが、ヒトにおいては諸家³⁾により報告は一定せず、Gollub ら⁴⁾は急性かつ一過性の現象にすぎないと述べている。しかしながら、最近の Chong ら⁵⁾のヘパリン依存性血小板抗体の報告などを考慮すると本例の臨床経過は潜在していた ITP 予備状態が、ヘパリンを引きがねとして顕性化し発症した可能性を示している。

ITP の診断根拠となる抗血小板抗体は本例では、全経過を通して陰性であったが、抗血小板抗体の検出に関しては、未だ確立された方法もなく高久ら⁶⁾や Karpatkin⁷⁾の報告でも ITP 症例中陽性率は 20～40% にすぎず、したがって本例でも血小板抗体の陰性は ITP を否定する根拠とはなり得ないと考えられ、ステロイドへの著しい反応性、IgG, C₃, 免疫複合体レベルの血小板数推移との平行した変動は、本症の増悪寛解に免疫学的背景が存在することを示していると考えられた（図2, 図3）。

ITP には急速に経過し、予後が比較的良好な急性型と、本例の如く治療が困難な慢性型とがあり、臨床的に種々の variant が知られており病態は未だ不明な点が多い。しかしながら本疾患での血漿交換療法の有効性は従来のステロイド療法の有効性とならび、本疾患が自己免疫疾患の1つと考えられる circumstantial な evidence となっている。ITP における血漿交換療法の有効性は、Banda ら⁸⁾により、摘脾とのコンビネーションによる寛

解例が報告されており、最近 Blanchette ら⁹⁾も 8 例（慢性 3 例、急性 5 例）の ITP に血漿交換療法を行い、6 例に有効で血漿交換への反応がよければ摘脾はされらるゝと述べている。Tompson ら¹⁰⁾はステロイド療法によって完全寛解を得ることは少ないことを指摘しているが、本疾患に対する血漿交換療法の有効性が持続性であるか否かは今後の最も大きな課題である。

本症例においては、血圧上昇に伴う鼻出血および頭痛、吐気、さらに全身の化膿性湿疹の多発が出現したためステロイド剤の投与続行は困難となったが、最近大量免疫グロブリン療法と並んで報告されているダナゾールとの併用にて、最後の血漿交換療法後約 18 カ月の現在、血小板数は正常値を維持し得ており今後の経過に注目していきたいと考えている。

また Calabrese¹¹⁾ や Rossen ら¹²⁾は血漿交換療法の適応決定および治療効果判定に CIC（血中免疫複合体）の重要性を強調しており、本例においても治療効果と平衡した変動がみられ、血漿交換療法の monitoring index として価値のあることが確認された。

文献

- 1) Creighton, W. D., Lambert, P. H. and Miescher, P. A. : Detection of antibodies and soluble antigen-antibody complexes by precipitation with polyethylene glycol. *J. Immunol.*, 111 : 1219-1227, 1973.
- 2) Copley, A. L. and Robb, T. P. : Studies on platelets. III. The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am. J. Clin. Pathol.*, 12 : 563-570, 1942.
- 3) Davey, M. G. and Lander, H. : Effect of injected heparin on platelet levels in man. *J. Clin. Pathol.*, 21 : 55-59, 1968.
- 4) Gollub, M. D. and Ulin, A. W. : Heparin-induced thrombocytopenia in man. *J. Lab. & Clin. Med.*, 59 : 430-435, 1962.
- 5) Chong, B. H., Grace, C. S. and Rozenberg, M. C. : Heparin-induced thrombocytopenia : Effect of heparin platelet antibody on platelets. *Brit. J. Haematol.*, 49 : 531-540, 1981.
- 6) 高久史麿. : 量的異常一特発性血小板減少性紫斑病一. *医学のあゆみ*, 114 : 690-696, 1980.
- 7) Karpatkin, S. : Autoimmune thrombocytopenic purpura. *BLOOD*, 56 : 329-343, 1980.
- 8) Branda, R. F. : Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (Autoimmune) thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 1 : 688-690, 1978.

- 9) Blanchette, V., Hogan, V. and Rock, G. : Plasma exchange in immune thrombocytopenic purpura. Plasmapheresis : Therapeutic applications and new techniques. p. 363-365, Raven, 1983.
- 10) Thompson, R. L., Moore, R. A. and Hess, C. E. : Idiopathic thrombocytopenic purpura. Long term results of treatment and prognostic significance of response to corticosteroids. Arch. Int. Med., 130 : 730-734, 1972.
- 11) Calabrese, L. H., Clough, J. D., Krakauer, R. S. and Hoeltge, G. A. : Plasmapheresis therapy of immunologic disease. (Report of nine cases and review of the literature) Cleveland. Clin. Quart., 47 : 53-72, 1980.
- 12) Rossen, R. D., Hersh, E. M., Sharp, J. T., Mccredie, K. B., Gyorkey, F., Suki, W. N., Eknayan, G. and Reisberg, M. A. : Effect of plasma exchange on circulating immune complexes and antibody formation in patients treated with cyclophosphamide and prednisone. Am. J. Med., 63 : 674-682, 1977.