

## 症例報告

# 周期性血小板減少症に薬剤関連性小腸粘膜障害を合併した1例

西村達朗, 橋本真一, 河郷 亮, 白澤友宏, 横田恭之, 柴田大明, 岡本健志,  
西川 潤, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

**Key words** : 周期性血小板減少症, 薬剤関連性小腸粘膜障害, カプセル内視鏡

### 和文抄録

症例は70歳代男性。周期性血小板減少症に対して当院血液内科で加療中であり、血小板数は約1ヵ月で $5 \sim 30 \times 10^4 / \mu\text{l}$ の間を推移していた。2008年に血小板減少期に一致して黒色便を認めたため、上部・下部消化管内視鏡検査を施行したが出血源の同定には至らなかった。カプセル内視鏡検査では、小腸にびらんや潰瘍、出血を疑う所見を認めており、アスピリンによる薬剤関連性小腸粘膜障害が疑われた。レバミピド300mg/日とイルソグラジンマレイン酸塩4mg/日を投与開始し、約1ヵ月に1回の血小板減少期に合わせて、食事を半消化態栄養に変えることにより、約1年間貧血の進行を認めなかった。しかし、2012年に大量の黒色便を認めたため、濃厚赤血球製剤および濃厚血小板製剤の投与が必要となり、循環器内科と相談の上、アスピリンを中止しサルボグレラート塩酸塩のみ継続することとした。その後は貧血の進行を認めずに経過している。周期性血小板減少症は非常に稀な疾患であり、根治的治療法が明らかとなっておらず、薬剤関連性小腸粘膜障害に伴う消化管出血への対応に難渋した。

### 緒言

周期性血小板減少症 (Cyclic thrombocytopenia ; CTP) は血小板数の周期的な変動によって特徴づ

けられる稀な血液疾患である。本症は様々な病態を呈し、いくつかの原因からなる症候群と考えられている。今回我々はCTPに薬剤関連性小腸粘膜障害を合併したため、難治性の消化管出血が長期間継続した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例 : 70歳代, 男性。

主 訴 : 黒色便。

既往歴 : 1995年8月にCTPと診断。抗血小板抗体陽性を指摘。1999年にCTPに対して脾臓摘出術。2006年に狭心症に対して冠動脈ステント留置術。

家族歴 : 特記事項なし。

生活歴 : 喫煙4-5本/日, 飲酒なし, アレルギーなし。

内服薬 : アスピリン10mg/日, サルボグレラート塩酸塩200mg/日, エナラプリルマレイン5mg/日, レボチロキシナトリウム $125 \mu\text{g}$ /日, ファモチジン20mg/日。

現病歴 : CTPおよび陳旧性心筋梗塞, 慢性甲状腺機能低下症に対して当院で加療中であった。2008年10月に血小板減少期に一致して、黒色便を認めたため当科紹介となり、上部・下部消化管内視鏡検査を施行したが出血源の同定には至らなかった。2011年9月にも黒色便を認めたため当科紹介となり、上部消化管内視鏡検査にて出血源を認めなかったため、精査目的に当科入院となった。

入院時現症 : 身長169.2cm, 体重56.7kg, 体温 :

平成26年10月30日受理

36.8°C, 脈拍: 103回/分・整, 血圧121/79mmHg. 眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄染は認められなかった. 胸部聴診上, 異常呼吸音及び心雑音は聴取されなかった. 腹部診察上, 平坦・軟であり, 自発痛, 圧痛共になく, 腸蠕動音は正常であった.

**血液, 血液生化学検査所見 (表1):** Hbは12.7g/dlと軽度低下しており, 血小板数は $2.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで著明に減少していた.

1年前からのHb値と血小板数の推移を表2に示す. 血小板数は $5 \sim 30 \times 10^4/\mu\text{l}$ の間を推移していたが, Hb値の低下はこれまで認められなかった. 入院前に,  $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ を下回る血小板数の低下を認め, 同時期に黒色便を認めた.

入院後に施行したカプセル内視鏡検査 (図1) では, 小腸にびらんや出血, 潰瘍, 小発赤を認めており, 出血源と判断した. 血小板数の回復に伴い黒色便は認められなくなった. アスピリンによる薬剤関連性小腸粘膜障害が疑われたが, アスピリンとサルボグレラート塩酸塩は休薬による狭心症発作のリスク

が高いと判断し継続した. 薬剤関連性小腸粘膜障害への治療効果が期待されているレバミピド300mg/日とイルソグラジンマレイン酸塩4mg/日を内服開始し退院となった.

退院2ヵ月後に再度黒色便を認め, 再入院となった. カプセル内視鏡検査 (図2) では, 全小腸に小発赤の多発を認め, 活動性潰瘍も認められた. その後, 血小板数は自然に回復し速やかに黒色便は消失した. 退院後は, 約1ヵ月に1回の血小板減少期に合わせて, 食事を半消化態栄養に変えることにより, 黒色便は認めるものの貧血の進行は認められなかったが, 退院約1年後の2012年12月に, 再度貧血を認め入院となった (表3). これまでの入院時よりも出血が多量であり, 濃厚赤血球製剤を10単位と, 濃厚血小板製剤を10単位の投与が必要であった. 循環器内科と協議し, 現在心機能が安定していることから, アスピリンを中止し, サルボグレラート塩酸塩のみ継続することとした. その後は貧血の進行を認めなかった. 経過観察目的にカプセル内視鏡検査を施行したが (図3), 一部発赤やびらんを認めるものの, 活動性潰瘍は認めなかった. 現在に至るまで, 入院が必要な消化管出血認めていない.

表1 入院時血液, 血液生化学検査所見

TP	6.7	g/dl	RBC	378	$\times 10^4/\mu\text{L}$
Alb	4.2	g/dl	Ht	37.0	%
T.Bil	0.2	mg/dl	Hb	12.7	g/dl
AST	16	IU/l	MCV	97.9	fL
ALT	9	IU/l	MCH	33.6	Pg
LDH	198	IU/l	MCHC	34.3	%
ALP	293	IU/l	WBC	5460	$/\mu\text{L}$
$\gamma$ -GTP	25	IU/l	N. Band	3.0	%
CRP	0.12	mg/dl	N. Seg.	71.0	%
BUN	15	mg/dl	Eosiono.	1.0	%
Cre	0.69	mg/dl	Baso.	1.5	%
Na	140	mEq/l	Lympho.	17.0	%
K	4.2	mEq/l	Mono.	6.5	%
Cl	109	mEq/l	Plt	2.6	$\times 10^4/\mu\text{L}$
			PT-INR	1.08	

表2 ヘモグロビン値と血小板数の推移

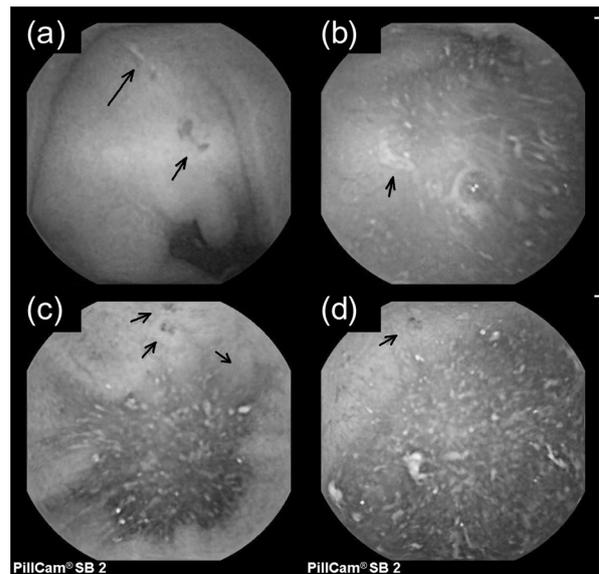
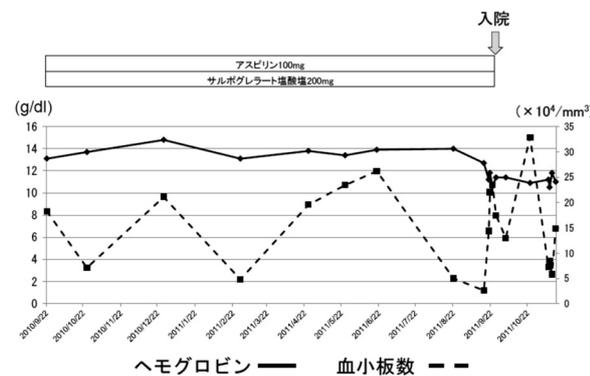


図1 入院後に施行したカプセル内視鏡検査 (a) びらんおよび出血を認める (矢印). (b) 潰瘍を認める (矢印). (c-d) 小発赤を認める.

考 察

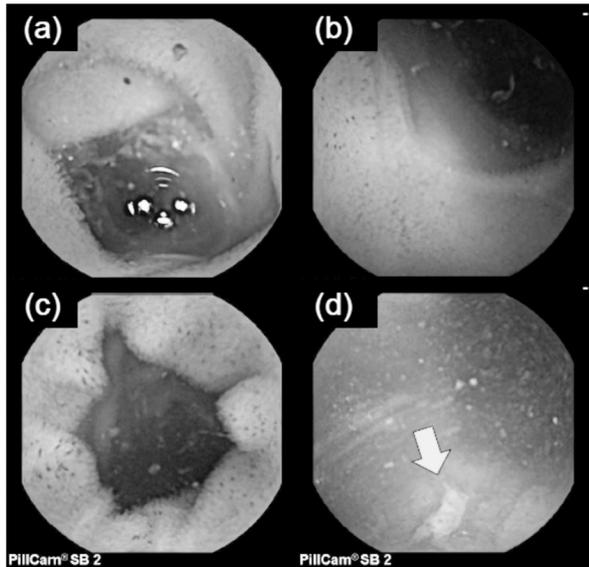


図2 再入院時に施行したカプセル内視鏡検査 (a-c) 全小腸に小発赤の多発を認める。(d) 活動性潰瘍を認める (矢印)。

表3 ヘモグロビン値と血小板数の推移

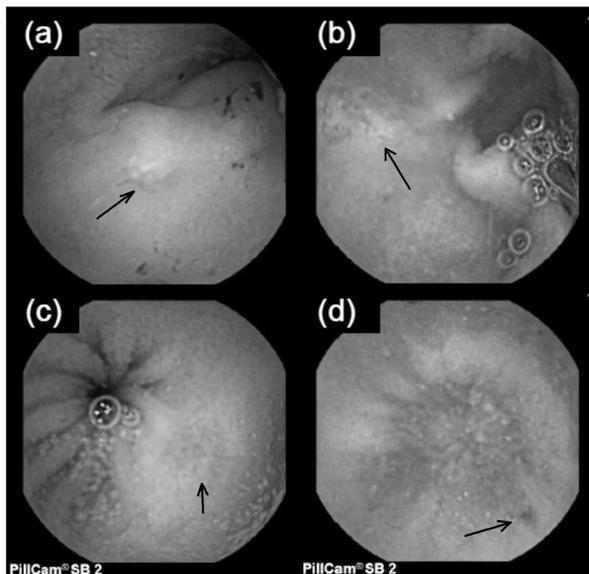
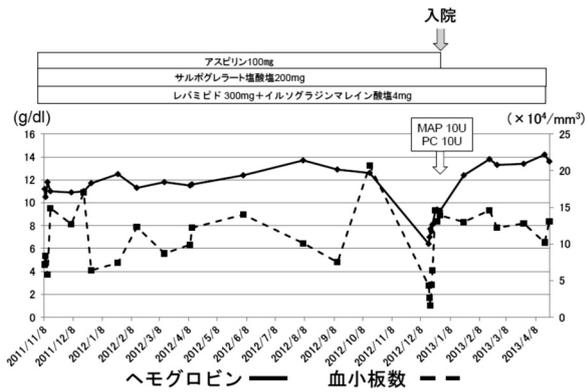


図3 退院後に施行したカプセル内視鏡検査 (a-b) びらんを認める (矢印)。(c-d) 発赤を認める。

CTPは周期的に血小板数の増減を繰り返す稀な疾患であり、1921年にDemmerにより報告された<sup>1)</sup>。本症の成因、病態、経過は様々であり、その本態は未だに不明な点が多い。CTPにおける血小板減少の原因としては、血小板産生の変動によるものと血小板自己抗体による血小板破壊の亢進によるものの2つが考えられている<sup>2)</sup>。前者における血小板産生低下の機序として、血小板減少時の血清中のIgG抗体が巨核球コロニー形成細胞 (CFU-Meg) へのGM-CSFの作用を選択的に抑制したとする報告や、末梢単核球がCFU-Meg形成を抑制したとする報告がある<sup>3, 4)</sup>。もう一方の原因である血小板破壊の周期的な亢進もその本態は単一ではなく、抗血小板自己抗体の周期的変動によるものとする報告もみられる<sup>5, 6)</sup>。

治療については、一般的にステロイドや免疫抑制療法に対し抵抗性であり、病態の解明や治療法の開発が望まれている<sup>7)</sup>。本症例でもCTPと診断がつく前は、血小板関連性IgGが高値であったため、特発性血小板減少性紫斑病として治療されており、ステロイド、シクロフォスファミド、摘脾、γグロブリン投与が施行されたが、いずれも無効であった。H.pylori菌は陰性であり除菌は施行していない。

薬剤関連性小腸粘膜障害に関しては、Leungらは低用量アスピリンの内服により小腸にも粘膜障害が起こることを初めて報告し、以後、NSAIDsと同様に低用量アスピリンによる小腸粘膜障害についての検討が進められている<sup>8)</sup>。薬剤関連性小腸粘膜障害の定義としては①発症前のNSAIDの使用歴、②発症前の抗生物質の使用歴がない、③便培養にて病原性細菌陰性および結核の否定、④病理組織学的に血管炎や肉芽腫などの特異的な腸炎の否定、⑤NSAIDの中止後の症状改善とされている<sup>9)</sup>。本症例では④は抗凝固薬内服中であり生検を施行出来ないが、①、②、⑤を満たしていた。

薬剤関連性小腸粘膜障害の治療法に関しては、現状ではプロスタグランジン製剤であるミソプロストール、防御因子増強剤であるレバミピドやイルソグラジンマレイン酸塩等が期待されている。プロスタグランジン製剤に関しては、Fujimoriらがジクロフェナクの小腸粘膜障害に対して有効であるという報告<sup>10)</sup>やWatanabeらがアスピリン腸溶錠投与中の小

腸粘膜障害に対して粘膜障害の有意な減少を認めたという報告<sup>11)</sup>をしているが、プロスタグランジン製剤は血圧の変動を伴う可能性があるため、冠動脈疾患を合併する症例に対しては慎重投与となっている。レバミピド投与時には有意にジクロフェナクによる小腸粘膜障害が少ないとされており<sup>12)</sup>、イルソグラジンマレイン酸塩も胃から小腸までの病変を有意に抑制するとされているが<sup>13)</sup>、現時点では薬剤関連性小腸粘膜障害に対する明確な治療指針は示されておらず、今後更なる検討を重ねる必要があると考える。

### 結 語

CTPに薬剤関連性小腸粘膜障害を合併したため、難治性の消化管出血が長期間継続した症例を経験した。出血は血小板減少期にのみ認めしたが、再出血の予防に難渋し、アスピリンの中止が必要となった。

### 引用文献

- 1) Demmer T. Morbus maculosus werlhofii in regelmässigen vierwöchentlichen schüben bei einem 60 jährigen mann, nebst untersuchungen über die blutplättchen. *Folia Hcrenzat* 1920 ; 26 : 74-86.
- 2) 松本 悟, 玉置俊治, 小杉 智, 他. 周期性血小板減少症の1例. *日常診療と血液* 1996 ; 6 (3) : 60-62.
- 3) Hoffman R, Briddell RA, van Besien K, et al. Acquired cyclic amegakaryocytic thrombocytopenia associated with an immunoglobulin blocking the action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Medicine* 1989 ; 321 : 97.
- 4) Dan K, Inokuchi K, An E, et al. Cell-mediated cyclic thrombocytopenia treated with azathioprine. *British Journal of Haematology* 1991 ; 77 : 365-370.
- 5) Menitove JE, Pereira J, Hoffman R, et al. Blood from healthy animals and humans contains nondiscocytic erythrocytes. *British Journal of Haematology* 1989 ; 73 : 561-564.
- 6) Tomer A, Schreiber AD, McMillan R, et al. Menstrual cyclic thrombocytopenia. *British Journal Hematology* 1989 ; 71 : 519.
- 7) 青木頼子, 藤沢康司, 池上真由美, 他. 免疫グロブリン大量静注療法が奏効した周期性血小板減少症の1例. *臨床血液* 1998 ; 29 (5) : 705-710.
- 8) Leung WK, Bjarnason I, Wong VW, Sung JJ, et al. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin therapy. *Lancet* 2007 ; 17 : 614.
- 9) Mitsuo Iida. 薬剤性腸炎 - 最近の話題. *胃と腸* 2000 ; 35 : 1115-1116.
- 10) Fujimori S, Seo T, Gudis K, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced smallintestinal injury by prostaglandin : a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 1339-1346.
- 11) Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol : a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 1279-1282.
- 12) Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects, a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008 ; 43 (4) : 270-276.
- 13) 倉本貴典. NSAIDs起因性小腸粘膜障害発生のメカニズムとその予防法, 基礎研究から臨床応用まで. *潰瘍* 2011 ; 38 : 11-15.

## A Case of Cyclic Thrombocytopenia Complicated by Drug-related Damage to the Small Intestinal Mucosa

Tatsuro NISHIMURA, Shinichi HASHIMOTO,  
Ryo KAWASATO, Tomohiro SHIRASAWA,  
Yasuyuki YOKOTA, Taimei SHIBATA,  
Takeshi OKAMOTO, Jun NISHIKAWA and  
Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal  
Medicine I.), Yamaguchi University Graduate  
School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube,  
Yamaguchi 755-8505, Japan

### SUMMARY

The patient was a 70-year-old man undergoing medical treatment in our hospital hematology department for cyclic thrombocytopenia whose platelet count had hovered between  $5\text{--}30 \times 10^4/\mu\text{l}$  for about 1 month. Because he was found to have black stools during the same period as the thrombocytopenia in 2008, he underwent upper and lower gastrointestinal endoscopy, but the

source of bleeding could not be identified. Capsule endoscopy showed findings suspicious of ulcer or erosion with bleeding, and drug-related damage to the small intestinal mucosa caused by aspirin was suspected. Administration of irsogladine maleate 4 mg/day and rebamipide 300 mg/day was begun, and then by changing to a low-residue diet to match the cyclic phase of the thrombocytopenia of about once per month, no progression of the anemia was seen for about 1 year. However, since he was admitted to our hospital immediately after he experienced a large amount of bloody bowel discharge, administration of packed red blood cell preparation and platelet concentrates was required, and in consultation with the Department of Cardiology, we stopped the aspirin and continued to administer only sarpogrelate hydrochloride. There has been no further progression of the anemia. Cyclic thrombocytopenia is a very rare disease, and a curative treatment is unclear. Therefore, it was difficult to respond to gastrointestinal bleeding associated with drug-related damage of the small intestinal mucosa.