

# 後天性疾患

## 1 | 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）

### ポイント

- 免疫性血小板減少症（ITP）は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板の破壊が亢進することによって血小板減少を来す自己免疫性疾患である。
- ITPにおいて一般的に皮下出血などの出血症状が明らかになるのは、血小板数5万/μL以下である。皮下出血以外の口腔内出血、鼻出血、下血、血尿などは、血小板数が1万/μL以下に減少した例で認められることが多い。
- 救急搬送を必要とするような重篤な出血症状を発症する例は比較的少ないが、血小板著減例では頭蓋内出血や消化管出血など重篤な臓器出血をきたすことがある。また血小板数が低値の慢性ITP患者が何らかの外傷、疾病などによって救急搬送され、その一部に出血症状が合併している場合がある。
- ITPには疾患特異的な診断法がなく、基本的には除外診断となる。
- 一般的なITPの診断と治療については、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「成人特発性血小板減少性紫斑病の参照ガイド 2019年改定版」が発行されている。  
→ [https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60\\_877/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60_877/_article/-char/ja/)
- 重篤な出血や観血的処置時には、迅速に血小板数を回復させるためにメチルプレドニゾンパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法が用いられる。
- 免疫グロブリン大量療法は、完全分子型免疫グロブリン400mg/kg/dayを5日間連続して点滴静注する。メチルプレドニゾンパルス療法は、1g/dayを3日間連続して点滴静注する。血小板輸血は10～20単位の濃厚血小板製剤を投与する。
- 血小板輸血は、血小板が減少する血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）やヘパリン起因性血小板減少症（HIT）においては、血栓症状を増悪させるため禁忌である。したがって、溶血所見（ビリルビンやLDHの上昇と貧血）の合併などTTPを疑う所見がある場合は、血小板輸血を安易に実施すべきではない。
- これらの急性期治療は、おおむね効果が一過性であるため、引きつづいて経口プレドニゾンを用いた維持療法を実施する。
- 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合、ヘリコバクター・ピロリ感染があれば除菌療法を実施する。ヘリコバクター・ピロリ感染がない場合、あるいは除菌によっても血小板数が2～3万/μL以上に回復しない場合は、まず副腎皮質ステロイド（プレドニゾン0.5～1mg/kg/day）を用いた治療を開始する。

### 1. 疾患概要

免疫性血小板減少症は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す自己免疫性疾患である。以前は特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていたが、最近では免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia：ITP）と呼ばれることが多い。

血小板減少をきたし得る他の原因や疾患が存在しない primary ITP と、薬剤や全身性エリテマトーデス (SLE) など何らかの原因により免疫的な血小板減少をきたしている secondary ITP に分類され、以前特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていた疾患は、primary ITP に該当する。

## 2. 主要症状

症状は出血症状であり、主として皮下出血 (点状出血又は紫斑) を認める。出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血しやすい。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数 5 万 / $\mu\text{L}$  以下である。皮下出血以外の口腔内出血、鼻出血、下血、血尿などは、血小板数が 1 万 / $\mu\text{L}$  以下に減少した例で認められることが多く、成人の 1% 程度、小児の 0.4% 程度において、致命的な脳出血も生じる。

ITP には発症後半年～1 年以内に自然寛解する急性型と、血小板減少が持続もしくは継続的な治療が必要である慢性型がある。しかし、急性型かどうかは後方視的にしか判断できないため、最近是新規診断 ITP (診断後 3 ヶ月以内)、持続性 ITP (3～12 ヶ月)、慢性 ITP (12 ヶ月以上) の 3 つに分類されている。

## 3. 救急搬送される可能性と搬送原因

ITP は点状出血又は紫斑が出現し、医療機関での検査で血小板減少を指摘されて診断される例が多く、初発時に救急搬送を必要とするような重篤な出血症状を発症する例は少ない。一方、成人 ITP の多くは慢性 ITP であり、その治療目標は重篤な出血を予防しうる血小板数 (3 万 / $\mu\text{L}$  以上) を維持することであるため、血小板数が低値の慢性 ITP 患者が何らかの外傷、疾病などによって救急搬送され、その一部に出血症状が合併している場合がある。

## 4. 診断

ITP には疾患特異的な診断法がなく、基本的には除外診断となる。すなわち、血小板減少は認めるが、赤血球系の異常 (鉄欠乏性貧血や急性出血による貧血を除く) および白血球系の異常がなく、凝固系異常や血小板減少きたす他の疾患 (表 9) も除外できる場合に ITP と診断する。ITP と既に診断されている例を除き、緊急時にこれらの鑑別診断をすべて実施するのは困難であるが、可能な範囲で他の疾患を除外する。

表 9. 血小板減少の原因

血小板減少の原因	主な疾患
産生障害	骨髄造血器腫瘍、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、薬剤性骨髄抑制、先天性産生不全
破壊	免疫性血小板減少症 (primary ITP、secondary ITP)
消費亢進	播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、血栓性微小血管症障害症、ヘパリン起因性血小板減少症
分布異常	脾機能亢進
喪失・希釈	大量出血

問診では、出血症状の経過、先行感染の有無、合併症や家族歴、服薬歴を確認する。

検査所見では、全血算 (CBC) および凝固系検査、生化学検査とともに、可能な限り迅速に末梢血塗抹標本を確認し、血小板凝集、異常細胞、破碎赤血球の有無を確認する。血小板凝集が存在する場合は、採血不良や EDTA 依存性血小板減少を考え、CBC の再検、ヘパリンあるいはクエン酸採血での血小板数を確認する。

破碎赤血球の確認は、止血治療に血小板輸血を使用可能 (ITP) か、禁忌 (血栓性血小板減少性紫斑病: TTP) かを判断する材料となるため、特に重要である。溶血所見の合併など TTP を疑う所見がある場合には、積極的に ADAMTS13 活性を測定する。

また、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) も同様に血小板輸血が禁忌であるため、ヘパリン使用の有無についても確認が必要である。

一部の自動血球測定器では網状赤血球とともに幼若血小板の比率 (IPF%) を測定できるため、IPF% によって骨髄における血小板産生の低下 (IPF% 低下) と血小板の消費あるいは破壊亢進 (IPF% 増加) の鑑別ができる場合があり、診断の参考となる。

これらに加え、腹部超音波検査や CT などにより脾腫の有無を確認する。

骨髄検査については、ITP に特徴的な所見はないため、他の血球に異常がなければ、救急医療現場で早急に実施する必要はない。ヘリコバクター・ピロリ感染がある場合に、これを除菌することによって軽快する ITP もあるが、血小板数の回復には時間がかかるため、これについての検査や治療も、出血症状が落ち着いてからで構わない。

なお、一般的な ITP の診断と治療に関しては、厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班から「成人特発性血小板減少性紫斑病の参照ガイド 2019 年改定版<sup>1)</sup>」が発行されている。→ [https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60\\_877/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/60/8/60_877/_article/-char/ja/)

また、ITP は小児慢性特定疾病および難病に指定されており、それぞれ小児慢性特定疾病情報センター ([https://www.shouman.jp/disease/details/09\\_13\\_023/](https://www.shouman.jp/disease/details/09_13_023/)) および難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/157>) の Web サイトにも診断・治療に関する詳細な情報が記載されている。

## 5. 出血・観血的処置時の対応

### 1) 概要

ITP の治療は、重篤な出血、観血的処置時の治療と、出血症状が軽微な場合とで選択肢が異なる。

重篤な出血や観血的処置時、あるいは血小板数が  $1 \sim 2$  万 / $\mu\text{L}$  以下で口腔粘膜などに粘膜下出血・血腫 (wet purpura) が認められる場合には、迅速に血小板数を回復させるためにメチルプレドニゾロンパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法が用いられる。

一方、出血症状が軽微、あるいは無症状の場合、ヘリコバクター・ピロリ感染があれば除菌療法を実施する。ヘリコバクター・ピロリ感染がない場合、あるいは除菌によっても血小板数が  $2 \sim 3$  万 / $\mu\text{L}$  以上に回復しない場合は、まず副腎皮質ステロイドを用いた治療がまず実施されるが、血小板数が  $3$  万 / $\mu\text{L}$  以上で出血傾向が見られない場合は無治療経過観察となる。(図 4)

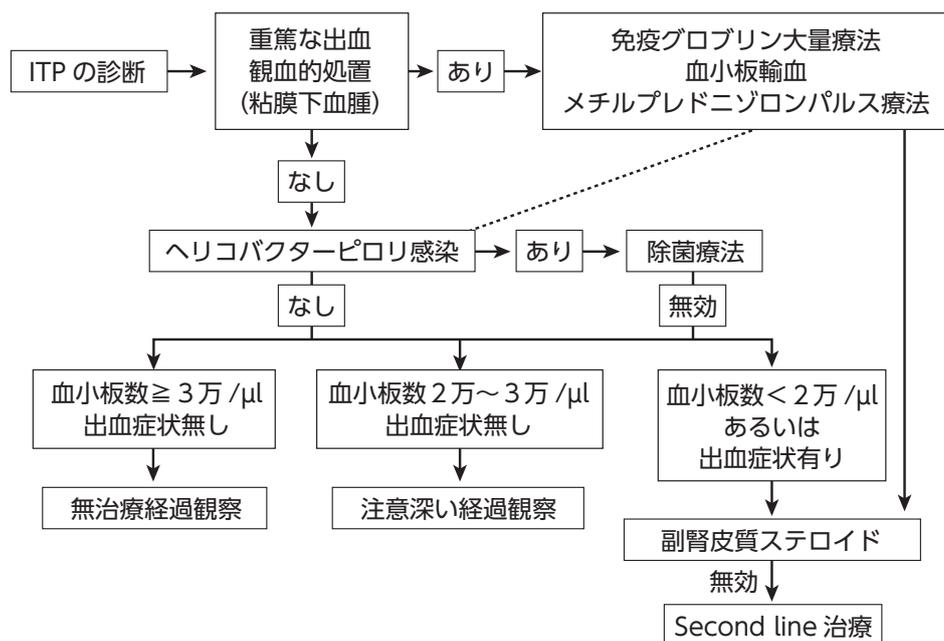


図4. 成人の免疫性血小板減少症 (ITP) 治療の流れ

慢性 ITP に対する治療の目標は、血小板を正常化することではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数 (通常 3 万 / $\mu\text{L}$  以上) を維持することである

## 2) 重篤な出血、観血的処置時の治療

血小板の著減により、消化管出血や脳出血などの重篤な出血をきたしている場合、あるいは合併疾患などにより緊急手術が必要な場合には、免疫グロブリン大量療法、メチルプレドニゾンパルス療法、血小板輸血、およびこれらの併用療法などが用いられる。これらの適応は、血小板数が 1 万 / $\mu\text{L}$  以下で主要臓器 (脳、肺、消化管、泌尿器系、胸腔・腹腔・骨盤腔内) などに出血がある、あるいはその恐れが強い場合、あるいは手術・観血的処置を実施する場合である。表 10 にこれらの緊急治療が必要な観血的処置・手術と、これらを実施する時に推奨される血小板数を示す。

表 10. 観血的処置・手術時に推奨される血小板数

処置	推奨血小板数
予防歯科的処置 (歯石除去等)	2~3 万 / $\mu\text{L}$ 以上
簡単な抜歯	3 万 / $\mu\text{L}$ 以上
複雑な抜歯	5 万 / $\mu\text{L}$ 以上
局所歯科麻酔	3 万 / $\mu\text{L}$ 以上
中心静脈カテーテル挿入	2 万 / $\mu\text{L}$ 以上
腰椎穿刺	5 万 / $\mu\text{L}$ 以上
小手術	5 万 / $\mu\text{L}$ 以上
大手術	8 万 / $\mu\text{L}$ 以上
中枢神経手術	10 万 / $\mu\text{L}$ 以上
脾摘	5 万 / $\mu\text{L}$ 以上
分娩	5 万 / $\mu\text{L}$ 以上
硬膜外麻酔	8 万 / $\mu\text{L}$ 以上

免疫グロブリン大量療法は、完全分子型免疫グロブリン 400mg/kg/day を5日間連続して点滴静注する。治療開始3日後ぐらいから血小板数は増加し始め、平均7日後に最大値に達するが、その後徐々に減少し、血小板数が治療開始前より増加している期間は2～3週である。

メチルプレドニゾンパルス療法は、ITPの標準的治療の第一選択薬であるプレドニゾン(1mg/kg/day)投与よりも早期に血小板増加を得られる可能性があり、通常メチルプレドニゾン1g/dayを3日間連続して点滴静注する。血小板数増加は投与3日目ぐらいから現れ、約80%の症例で血小板数の増加がみられる。

血小板輸血は10～20単位の濃厚血小板製剤を投与する。最も早く効果が得られる可能性があるが、抗血小板抗体が存在するので輸注された血小板の寿命は短く、血小板数の増加が見られたとしても一過性である。免疫グロブリン大量療法と併用すると血小板数増加効果が得られやすくなるので、緊急時にはしばしば併用される。

ただし、血小板輸血は、ITPと同様血小板が減少するTTPやHITにおいては、血栓症状を増悪させるため禁忌である。特にTTPの発症時は、血小板減少と溶血性貧血のみが認められ、腎機能障害や発熱、精神神経症状を伴わない場合もある。(実際にこれらの5徴候がすべてそろう症例は、後天性TTP全体の10%未満と非常に少ない)

症状が血小板減少と溶血性貧血のみのTTPは、しばしば自己免疫性溶血性貧血とITPの合併(Evans症候群)と診断され、血小板輸血が実施されてしまう場合があるので、溶血所見(ビリルビンやLDHの上昇と貧血)が合併しているITP疑い例には、血小板輸血を安易に実施するべきではない。

一方、ITP疑い例がHITである可能性は比較的低いと考えられるが、念のためヘパリン使用の有無については確認しておく方が良い。

ITPが基本的に除外診断であり、救急診療ではある程度の鑑別を行った後、ITPとみなして治療を開始しなければならない場合も多い。血小板輸血を実施する際には、必ずTTPとHITの可能性を吟味した上で、実施するべきと考えられる。

これらの急性期治療は、おおむね効果が一過性であるため、引きつづいて経口プレドニゾンを用いた維持療法を実施し、徐々に漸減していく。

### 3) 出血症状が軽微、あるいは無症状の場合

出血症状が軽微、あるいは無症状のITP患者が、救急医療機関に搬送されることは少なく、主に治療は小児科、血液内科等で実施される。

ヘリコバクター・ピロリ感染を合併しているITP症例は、これを除菌すると血小板数が増加するケースが多い。ヘリコバクター・ピロリの除菌療法は、治療期間が7日間に限られている上、副腎皮質ステロイドよりもはるかに副作用が少ないことから、ITPと診断後ヘリコバクター・ピロリ感染がある場合には、血小板数や出血症状の有無にかかわらず、積極的な除菌療法が推奨される。

ヘリコバクター・ピロリ非感染、あるいは除菌が無効のITPの治療第一選択肢は副腎皮質ステロイドであるが、その完全奏効率は成人では約25%と低いこと、様々な副作用があること、ITPは血小板数が3万/μL以上あれば生命予後には影響を与えないことなどから、慢性ITPの治療目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防する血小板数を維持することとされている。

血小板数<2万/μLあるいは出血症状がある場合には、初回治療としてプレドニゾン(PSL)0.5～1mg/kg/dayの投与を2～4週実施し、その後血小板数増加の有無にかかわらず、8～12週かけてPSLを10mg/kg/day以下にまで減量する。この治療によって血小板数を3万/μL以上に

維持できない場合は、トロンボポエチン受容体作動薬、リツキシマブ、あるいは脾臓摘出術などの second line の治療を考慮する。

## 6. ITP とは関連のない疾患・症状で搬送された場合

救急搬送時に出血症状がなく、観血的処置も不要な場合は、搬送の原因となった疾患の治療を通常通り実施すれば良いが、血栓性疾患を合併した場合の抗血栓療法（抗血小板療法および抗凝固療法）は、血小板数が低値の症例において出血傾向を増悪させる可能性がある。一般的には血小板数 5 万 / $\mu\text{L}$  以上の場合は、通常通りの抗血栓療法が行うことが推奨されるが<sup>2)</sup>、抗血栓療法の実施にあたっては、ITP の治療を行っている主治医または専門家と調整の上、抗血栓療法実施の可否や薬剤の投与量、および抗血栓療法中の ITP の治療方針を決定していく必要がある。

## 7. 参考文献

- 1) 柏木 浩和, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. 臨床血液 60 巻 8 号 Page877-896. 2019.
- 2) Swan D, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. Br J Haematol . 2021 Sep;194(5):822-834