

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産生され、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。
- 小児のITPの診断と治療については、日本小児血液・がん学会から「日本小児血液・がん学会2022年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン」が発行されている。
→ https://www.jspho.org/pdf/journal/20221214_guideline/20221214_guideline.pdf
- 成人の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」および「成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023年版」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/64/10/64_1245/_pdf/-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。
- 免疫グロブリン大量療法は、成人ITPの場合、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。小児ITPの場合、800mg～1000mg/kgを1回点滴静注投与することが推奨されるが、この投与方法は保険収載されていない。メチルプレドニゾロンパルス療法は、1g/day（小児では20～30mg/kg/day）を3日間連続して点滴静注する。成人ITPに対する血小板輸血は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、ヘパリン投与後の血小板減少などは、安易に血小板輸血を実施するべきではない。
- 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、引きつづいて副腎皮質ステロイドを用いた維持療法を実施する。
- 小児ITPの治療目的は血小板数を増加させることではなく、できる限り治療に伴う副作用を少なくしつつ重症出血を防止することである。したがって、治療適応は血小板数でなく、出血の重症度および健康関連の生活の質（HRQoL）を考慮して決定する。
- 成人ITPで出血症状が軽微、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。（小児ITPにおけるヘリコバクター・ピロリの除菌療法の有効性は確立していない）

- 成人 ITP においてヘリコバクター・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 (プレドニゾロン 0.5 ～ 1 mg/kg/day) を用いた治療を開始する。
- ITP には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度 (小児慢性特定疾病医療費助成制度または難病医療費助成制度: 指定難病 63) があり、一定の要件を満たせば自己負担額が軽減される。制度を利用するには申請が必要のため、早めに医療ソーシャルワーカー (MSW) などに相談しておく必要がある。

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産生され、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。

小児の ITP の診断と治療については、日本小児血液・がん学会から「日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン」が発行されている。

→ https://www.jspho.org/pdf/journal/20221214_guideline/20221214_guideline.pdf

成人 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¹⁾」および「成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版」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/64/10/64_1245/_pdf/-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/) 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。

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 / 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、過多月経などは、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。小児 ITP は 6 か月～1 年以内に自然寛解する例が多く、慢性化するのは約 25% である。一方、成人 ITP は慢性化する症例が多い。

急性型かどうかは後方視的にしか判断できないため、最近では新規診断 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 は点状出血または紫斑が出現し、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、小児、成人ともに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、小児、成人ともに、慢性 ITP の治療目標は血小板数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を維持することである。小児ではさらに血小板数よりも粘膜出血の有無を重視する。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。(HIT はヘパリン投与開始 5 ~ 14 日後に発症することが多い。)

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、「成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版」においては、診断基準に血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度や幼若血小板比率 (IPF%) が加えられているが、2024 年末現在、これらの検査は保険収載されていない。

ただし、一部の自動血球測定器では、網状赤血球とともに (保険未収載ながら) IPF% も測定が可能である。これにより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るので、診断の参考になる。

5. 出血・観血的処置時の対応

1) 概要

(慢性) ITP の治療目標は、小児の場合も成人の場合も血小板数を正常に戻すことではなく、小児の場合にはできる限り治療に伴う副作用を少なくしつつ、重症出血を防止すること、成人の場合は重篤な出血を予防しうる血小板数 (通常、3 万 / μ L 以上) に維持することである。したがって、重篤な出血、観血的処置時と、出血症状が軽微な場合とでは、治療の選択肢が異なる。

重篤な出血や観血的処置時、あるいは血小板数が 1 ~ 2 万 / μ 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、成人では、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。上記の場合、小児では、プレドニゾロンの点滴または内服、免疫グロブリン大量療法が用いられ、血小板輸血は主要臓器への重篤な出血に限られる。

小児の新規診断 ITP 患者は自然寛解することも多く、治療を要するのは 30 ~ 56% である。したがって、治療適応は血小板数でなく、出血の重症度および健康関連の生活の質 (HRQoL) を考慮して決定する。重症度については、主に粘膜出血の有無や程度を基準にした修正 Buchanan 出血重症度分類 (表 10) を用い、中等症以上で治療を実施する。

表 10. 修正 Buchanan and Adix 出血スコア

Grade	リスク	備考
0	無	新しい出血が全くない
1	軽微	少数の点状出血 (合計 100 以内) および / または 5 個以内の小さな出血斑 (直径 3 cm 以内)、粘膜出血なし
2	軽症	多くの点状出血 (合計 100 以上) および / または 5 個以上の大きな出血斑 (直径 3 cm 以上)、粘膜出血なし
3	低リスク中等症	低リスク中等症鼻孔の血痂、痛みのない口腔紫斑、口腔 / 口蓋の点状出血、臼歯に沿った頬側紫斑のみ、軽度の鼻出血 \leq 5 分
	高リスク中等症	鼻出血 $>$ 5 分、血尿、血便、痛みを伴う口腔紫斑、著しい月経過多
4	重症	重い粘膜出血または脳、肺、関節などの内出血の疑いがあり、直ちに医師の診察または介入が必要な場合
5	生命を脅かす / 致命的	確定された頭蓋内出血またはあらゆる部位での生命を脅かすか、または致命的な出血

成人 ITP では、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 / μ L 以上に回復しない成人 ITP の場合は、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 / μ 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)

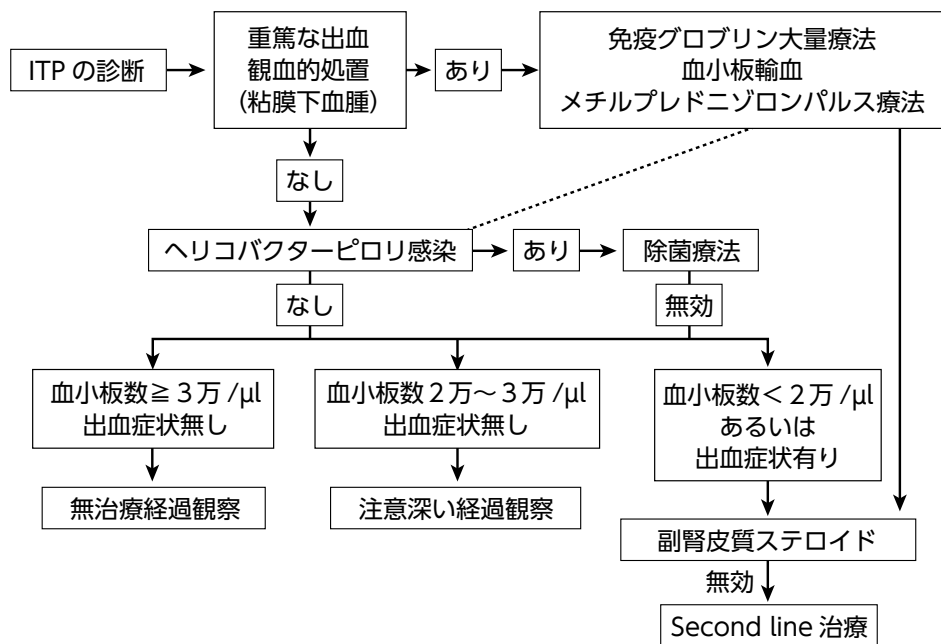


図 4. 成人の免疫性血小板減少症 (ITP) 治療の流れ

成人の慢性 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 / μL 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、小児、成人ともに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、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、あるいは血小板数が 1 万 / μL 以下で出血の恐れが強い場合、あるいは手術・観血的処置を実施する場合である。表 11 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 11. 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 / μL 以上
簡単な抜歯	3 万 / μL 以上
複雑な抜歯	5 万 / μL 以上
局所歯科麻酔	3 万 / μL 以上
中心静脈カテーテル挿入	2 万 / μL 以上
腰椎穿刺	5 万 / μL 以上
小手術	5 万 / μL 以上
大手術	8 万 / μL 以上
中枢神経手術	10 万 / μL 以上
脾摘	5 万 / μL 以上
分娩	5 万 / μL 以上
硬膜外麻酔	8 万 / μL 以上

免疫グロブリン大量療法は、成人 ITP の場合、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。小児 ITP の場合は、800mg ~ 1000mg/kg を 1 回静注投与することが推奨されるが、この投与方法は保険収載されていない。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。

成人 ITP の場合、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、十分な効果が得られないことが多い。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 徴候がすべてそろった症例は、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など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。

小児 ITP は、血小板数に関係なく、粘膜出血を伴う中等度以上の出血症状を認める場合に、プレドニゾン 2 mg/kg/ 日を 5 ~ 7 日間用い、血小板数が 3 ~ 5 万 / μ L 以上になったら速やかに減量し、最長 14 日までとする。

成人 ITP でヘリコバクター・ピロリ感染を合併している症例は、これを除菌すると約半数の症例で血小板数の増加が得られる。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。(小児 ITP におけるヘリコバクター・ピロリの除菌療法の有効性は確立していない)

ヘリコバクター・ピロリ非感染、あるいは除菌が無効の成人 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、成人の慢性 ITP の治療目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数を維持することとされている。

成人 ITP で、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 ~ 1 mg/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。

これらの治療によって、出血症状が改善しない小児 ITP や、血小板数が 3 万 / μL 以上に維持できない成人 ITP の場合は、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。最近では、脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害剤や Fc 受容体 (FcRn) 阻害剤などの新薬も成人慢性 ITP に対して保険適応となっている。

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 / μL 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⁵⁾、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. 医療費助成制度

ITP には、治療の経済的負担を軽減するための医療費助成制度 (小児慢性特定疾病医療費助成制度または難病医療費助成制度：指定難病 63) があり、一定の要件を満たせば自己負担額が軽減される。制度を利用するには申請が必要なため、早めに医療ソーシャルワーカー (MSW) などに相談しておく必要がある。

8. 参考文献

- 1) 石黒 精, 他. 日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン. 日本小児血液・がん学会雑誌 59 巻 1 号 Page50-57. 2022
- 2) 石黒 精, 他. 小児 ITP のセカンドライン治療. 日本血栓止血学会誌 35 巻 4 号 Page461-467. 2024
- 3) 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
- 4) 柏木 浩和, 他. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版. 臨床血液 64 巻 10 号 Page1245-1257. 2023
- 5) Swan D, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. Br J Haematol . 2021 Sep;194(5):822-834