

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

平成16年度 総括・分担研究報告書

血液凝固異常症に関する調査研究

主任研究者 池田 康夫  
慶應義塾大学医学部内科学 教授

平成17(2005)年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究  
(研究課題番号：H14-難治-002)

平成 16 年度  
総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

..... 研究組織 .....

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部内科

(分担研究者)

藤村欣吾 広島大学大学院病態薬物治療学  
倉田義之 大阪大学医学部附属病院輸血部  
桑名正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所  
宮田敏行 国立循環器病センター研究所  
村田満 慶應義塾大学医学部内科  
辻肇 京都府立医科大学附属病院輸血部  
坂田洋一 自治医科大学分子病態研究部  
小嶋哲人 名古屋大学医学部保健学科  
川崎富夫 大阪大学大学院医学研究科外科  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学

(研究協力者)

藤沢康司 東京慈恵会医科大学小児科学  
野村昌作 市立岸和田市民病院血液内科  
猪子英俊 東海大学医学部分子生物学系遺伝情報部門  
降旗謙一 エスアールエル

(特別協力者)

難治性疾患克服研究事業疫学班：杉田稔・伊津野孝（東邦大学医学部衛生学）

## 目 次

### 血液凝固異常症に関する調査研究

- I. 総括研究報告書 ... 池田康夫
- II. グループ研究報告
  - [1]. 特発性血小板減少性紫斑病グループ ... 藤村欣吾  
班 員：藤村欣吾・倉田義之・桑名正隆  
協力者：藤沢康司・野村昌作・降旗謙一
  - [2]. 特発性血栓症グループ ... 宮田敏行  
班 員：宮田敏行・村田満・辻肇・坂田洋一・小嶋哲人・川崎富夫  
協力者：猪子英俊
  - [3]. 血栓性血小板減少性紫斑病グループ ... 藤村吉博  
班 員：藤村吉博・宮田敏行・村田満  
協力者：和田英夫
- III. 分担研究報告
  1. 免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）におけるヘリコバクターピロリ菌除菌療法の有用性  
—ヘリコバクターピロリ除菌療法の成績をふまえて ... 藤村欣吾
  2. 血小板著減検体における正確な血小板数測定法の確立に関する研究 ... 倉田義之  
—血小板数測定への破碎赤血球の影響についての検討
  3. ITP の新しい診断基準の作成 ... 桑名正隆
  4. 蛍光ペプチド基質を用いた ADAMTS13 活性測定法の開発 ... 宮田敏行
  5. 先天性アンチトロンビン欠損症（血栓症の遺伝的背景） ... 辻肇
  6. 敗血症 DIC の病態と線溶系因子 ... 坂田洋一
  7. 血栓性素因プロテイン S 欠損症の遺伝子解析 ... 小嶋哲人
  8. 日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略 ... 川崎富夫
  9. 血栓性血小板減少性紫斑病の分子病態解析  
—TMA 患者における血漿 ADAMTS13 抗原解析 ... 藤村吉博
  10. ADAMTS13 と血栓症 ... 村田満
  11. TTP 症例の全国アンケート調査 ... 和田英夫
- IV. 研究成果の刊行に関する一覧表
- V. 研究成果の刊行物・別冊
- VI. その他

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成16年度 総括研究報告書

「血液凝固異常症に関する調査研究」

主任研究者 池田 康夫 慶應義塾大学医学部

(分担研究者)

藤村欣吾 広島大学大学院病態薬物治療学 教授  
倉田義之 大阪大学医学部附属病院輸血部 講師  
桑名正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 講師  
宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長  
村田満 慶應義塾大学医学部内科 講師  
辻肇 京都府立医科大学附属病院輸血部 助教授  
坂田洋一 自治医科大学分子病態研究部 教授  
小嶋哲人 名古屋大学医学部保健学科 教授  
川崎富夫 大阪大学大学院医学研究科外科 助手  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 助教授

(研究協力者)

藤沢康司 東京慈恵会医科大学小児科学 助教授  
野村昌作 市立岸和田市民病院血液内科 部長  
猪子英俊 東海大学医学部分子生物学系遺伝情報部門 教授  
降旗謙一 (株) エスアールエル 八王子ラボ 理事

(特別協力者)

難治性疾患克服研究事業疫学班：杉田稔・伊津野孝（東邦大学医学部衛生学）

---- 研究要旨 ----

本研究班では、血液凝固異常症に関する調査研究を目的に平成16年度も3つのグループに分かれ、それぞれの課題に取り組むと共にグループ間の interaction を活発に行う事によって出血性疾患・血栓性疾患の理解が深められるように計画された。対象とされた疾患は、特定疾患治療研究事業の対象とされている特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の他、血栓性微少血管障害症（TMA）、特発性血栓症である。

平成15年度までに本研究班では、以下に述べる研究成果をあげており、それ

らに基づき平成16年度の研究が展開された。

ITP については、抗血小板抗体の産生には血小板膜糖蛋白（主として GPIIb/IIIa 複合体）に対する自己反応性 T、B 細胞の協調作用が必須であり、これらの自己免疫応答が ITP の病態の中心をなしていることを明らかにし、除外診断に頼らない ITP 特異的診断基準作成を目指した。診断の為に信頼出来る基礎データを構築する為、血小板減少症例を多施設でエントリーし、診断に有用な臨床検査項目を抽出する為の前向き試験を行った。その結果、白血球数正常、貧血無し、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞数の増加、抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性、網状血小板比率増加、血漿 TPO 濃度正常/軽度上昇の 6 項目が抽出された。治療に関してはヘリコバクターピロリ菌（HP 菌）陽性 ITP に関する調査を行ったところ、全 ITP 症例の 69% が HP 菌陽性であり、それらに対して除菌療法を行うと、63% の症例で血小板数の持続的な増加がみられた事から、HP 菌除菌療法の位置づけを明らかにした ITP の新たな治療ガイドライン作成の作業が開始された。

TMA 研究グループでは、血漿輸注で血小板数増加がみられる特徴を有する先天性出血疾患である Upshaw-Shulman 症候群(USS)がフォンビルブランド因子切断酵素（vWF-CP または ADAMTS13）の先天性欠損であること、そして USS が独立した疾患単位である事を示した。20 家系 25 症例の臨床像の解析、9 家系 9 症例の遺伝子解析を行った。更に後天性 TTP 症例における ADAMTS13 インヒビターのエピトープの同定も行った。治療との関係では ADAMTS13 活性の著減例は血漿交換療法の high responder であるが、その活性が軽度・低下例は low responder であるとの観察結果を得た。

特発性血栓症のサブグループ研究では、一般住民におけるアンチトロンビン III、プロテイン C、プロテイン S などの凝固抑制因子の欠損症の頻度について調査を行い、欧米人との頻度の違いを明らかにし、これらのヘテロ接合体が 100 万人程度存在する事を報告した。

平成 14、15 年度の 2 年間で、深部静脈血栓症の他施設共同研究の為に患者エントリー基準が作成され、DNA 検体収集と、患者レジストリーが開始された。

以上が各研究グループで平成 14 年、15 年に行われた研究の概要であるが、

平成16年度は3年間の研究の最終年度にあたり、それらをまとめる形で研究が展開された。それぞれの研究グループの平成16年度の研究成果の詳細は別述するが、それらの要点は以下の通りである。

ITPに関しては、

新しい診断基準案を作成すると共にその妥当性を検討する多施設共同前向き調査を行った (Am J Med '04, Blood '04)

この診断基準にはこれまで本研究で行われた分子病態解析研究の成果をふまえて GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞数、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度、血小板結合 GPIIb/IIIa 抗体の4項目が加えられ、診断の特異性94%、感度96%と満足いく結果が得られた。

治療に関してはHP除菌療法の効果が検証出来た事に基づき、治療ガイドラインの改定案が新たに示された。全国調査により収集した430例のITPを解析したところ、HP菌の除菌療法により55%に血小板数の増加がみられ、血小板数増加は長期に持続した事、更にHP菌陰性ITP症例では除菌療法の血小板数に及ぼす効果が全くなかった事より、治療ガイドラインにHP菌感染の有無の検索と除菌療法の実施が明確に位置づけられた。

TMA研究グループでは、先天性ADAMTS13欠損を示すUpshaw-Shulman症候群の9例について責任遺伝子異常が明らかにされた (Blood '04)。ADAMTS13遺伝子にはP475Sという遺伝子多型があり、日本人の10%にそのヘテロ接合体が存在する。後天性TMAについては、381例中133例(34.1%)にADAMTS13の著減が見られ、これらはTTPと診断され、血漿交換療法によく反応する。それ以外の症例では、TTPとHUSの鑑別は必ずしも容易では無い(Semin Hematol '04)。ADAMTS13はこのようにTMAの診断・治療を考える際に最も重要な蛋白であり、その新しい活性/抗原量の測定法が開発され (Blood '04)、測定法の有用性の検討が開始されている。またADAMTS13は主として肝臓で産生され血中に放出されると考えられているが、血小板内にも存在する事が初めて明らかにされた (BBRC '04)。

特発性血栓症研究グループでは、血栓関連因子の日本人での遺伝子多型頻度が検討され幾つかの遺伝子で欧米との差異が明らかになった。多施設共同研究と

して深部静脈血栓症患者161例を収集し、そのデータベースを作成すると共に患者試料を用いて血栓症の発症に関わると考えられる5つの候補遺伝子多型のタイピングが行われた。地域一般住民3,650名のそれと比較したところ、プロテインS徳島変異（Lys 196 Gla 変異）の頻度が深部静脈血栓症患者で有意に高い事が明らかとなった。

因みにこの変異の地域一般住民でのアレル頻度は0.009であり、約55人に一人がヘテロ接合であった。

平成16年度の研究は最終年度のとりまとめとして行われ、既述した如くの成果を上げた。即ち、ITPにおいては、新たな診断基準・治療ガイドラインが作成され、TMA、特発性血栓症については、分子病態がより明確に理解されるようになった。

このように「血液凝固異常症に関する調査研究」班は3年間の研究期間でみるべき成果をあげたが、新たに作成されたITPの診断基準、治療ガイドラインについては、outcome researchと呼ぶべき検証作業が重要課題として残されており、TMA、特発性血栓症についても引き続き研究をすべき重要な課題が残っており、班として継続して取り組む必要がある。



## グループ研究報告書

## 平成 16 年度免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) サブグループ研究報告

藤村 欣吾	広島大学大学院病態薬物治療学講座	教授
倉田 義之	大阪大学医学部附属病院輸血部	講師
桑名 正隆	慶応義塾大学医学部先端医科学研究所	講師

### 研究要旨

ITP の診断基準の作成、治療ガイドラインの作成、疫学調査を 3 つの柱としている。診断基準に関しては白血球減少なく、貧血なく、血小板抗体産生 B 細胞の増加、抗血小板抗体 (GPIIb/IIIa 抗体) 陽性、網状血小板増加、トロンボポイエチン正常ないし軽度増加、の 6 つが診断基準項目として抽出された。多施設からの検体による検討では感度 96%、特異性 79% と良好な結果を得た。これに基づきこれらの検査がどこでも行えるように検査のセンター化を行うため現在精度管理を行っている。

治療ガイドラインに関しては本邦におけるピロリ菌除菌療法のレトロスペクティブの解析結果により無治療、既治療、難治症例にかかわらず有効例 (64%) が認められ治療ガイドラインに取り込むことが妥当、かつ必要でありことが明らかとなった。これに基づき早期にピロリ菌検査、除菌療法を組み入れた治療ガイドライン(案)を作成した。

ITP の疫学研究については計画した時期が遅く具体的なものはないが、今後特定疾患調査票を利用した解析を行うことを確認している。

### 研究目的：

1. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の新しい診断基準の作成
2. 新たな治療プロトコルの作成
3. ITP の疫学的研究

### 研究方法：

1. ITP 診断基準の作成  
単施設での前向き試験で抽出した 6 項目の内 3 項目以上を満たす場合を ITP とする基準の妥当性を多施設からの種々の血小板減少症例を対象に検討

した。

2. ITP 治療ガイドラインの作成  
多施設からのピロリ菌陽性 ITP 症例の除菌療法の長期的な有用性を検討し、除菌療法の位置付けを明らかにし治療ガイドラインへの組み込みを検討した。

3. ITP の疫学  
特定疾患調査票の参照を行い統計解析する。

### 結果：

### 1. 診断基準

多施設での前向き試験を行った。平成14年11月の登録開始から約1年間に小児を含む113例の患者が登録され解析した。その結果白血球数正常、貧血なく、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性、網状血小板増加、トロンボポエチン正常ないし軽度増加、の6つの診断基準項目について単施設の検討と同様に6項目中3項目以上陽性を満たす場合を ITP とすると感度 96%、特異度 79%となった。単施設での検討に対して特異度が低下したのは主として免疫性血小板減少症を合併した再生不良性貧血や骨髓異形成症候群症例に起因していた。従って免疫性の血小板減少の診断には十分な診断基準と考えている。

### 2. 治療ガイドライン

本邦における除菌療法の有用性が多施設の検討で明らかになり、この除菌効果は米国、北欧などでは認められず本療法を治療に組み入れるガイドラインは本邦で独自に作成される必要がある。

除菌療法を組み込んだガイドライン ITP 治療ガイドライン（2004年案）を資料1, 2に示すように作成した。

本ガイドラインの特徴は①ピロリ菌の検査、除菌療法を組み込み、②除菌無効例、ピロリ菌陰性例に対して First line, Second line 治療を示し、③それぞれに治療目標を設定し、④自覚症状、臨床症状、など臨床実態に即

したもので、⑤副腎皮質ステロイドの使用期間を極力短くして副作用の発現を少なくする、⑥緊急時、重篤な出血時にはガンマグロブリン療法を積極的に用いる、などである。

本ガイドラインを履行することにより QOL の改善、全体的な ITP 治療費の削減が可能になると期待される。

### 3. 疫学研究

調査項目として全国より集計された特定疾患調査表を基に、ITP の年間発症率、発生年齢、男女比、罹病期間、血小板数、通院状況、治療の有無、病態の推移の有無などを明確にし、今後の診断、治療への還元を考えている。

### 考案と結論及び今後の方針：

#### 1. 診断基準作成

単施設、及び今回は多施設でのしかも種々の血小板減少症例 113 例について初診時の検査所見による前向き試験の結果は、診断基準として満足の得られるものとなった。すなわち上記6つの診断基準項目の内3つ以上を満足する場合を免疫性血小板減少症とすると感度 96%、特異度 79%であり病態からの診断基準として充分満足の行くものとなった。特異度が若干低下したのは免疫性血小板減少はいわゆる ITP のみならずエリテマトーデスをはじめ他の自己免疫疾患に合併したり、或いは骨髓異形成症候群の血小板減少の中には自己免疫的機序で発症することもあり、さらには再生不良性貧血においては原疾患そのものが自己免疫的機序で発症する症例が多

いことが免疫抑制療法の効果から明らかとなっていることを考え合わせると、これらに伴う血小板減少においても本診断基準が合致する症例が存在することは当然と思われる。今後は診断基準項目の中の特殊検査についてはセンター化し、キットの開発、標準試薬の作成など全国どこからでも検査可能な精度と、再現性を持った検査システムの構築を目指している。それに伴ってこれらの検査の保険点数への収載もあわせて進めてゆく必要がある。

## 2. 治療ガイドラインの作成

ピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法が約 64% に有効であることが判明し、しかも既治療例、初回治療例、難治例を問わず効果が認められた。このことからピロリ菌の診断の結果、陽性であれば除菌療法を早い段階で行う治療プロトコールを提案した。これにより従来に比しステロイドの使用症例が約 40% 減少すると試算され、これに伴ってステロイドによる副作用症例の減少が可能になると思われる。

また多くの付記事項を設け臨床症状、経過観察、治療法など具体的に示し実地医家にも使用可能のように留意したつもりである。さらに各治療に治療目標を掲げ QOL の向上に主眼を置いた治療としている点も従来とは異なる。

っている。

また薬物療法の適応についても臨床症状に重きを置いて行うことにしており、ともすれば血小板数に頼りがちな治療開始や効果判定を見直している。従って漫然とした副腎皮質ステロイドの使用は減少すると思われる。よって本ガイドラインを履行することにより QOL の改善、全体的な ITP 治療費の削減が可能になると期待される。

本ガイドラインを履行するに当たってはピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法の保険適応拡大が必要である。今後この点に関して関係学会とも協力を得早期の適応拡大が課題である。

また本ガイドラインが実施可能になった時点で本ガイドラインの妥当性、不備、不都合な点、など定期的に点検すると共に、目的とした治癒率の向上、QOL の向上がどの程度認められるのかプロスペクティブ研究を行って評価し必要に応じ改善することが大切である。

## 3. 疫学研究

疫学研究を立案した時期が遅く緒に着いたばかりである。今後特定疾患調査票の利用についての詰めが必要と考えている。次期研究班でのメインテーマとなるよう期待されている。

## 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する (資料 1)

### 治療ガイドライン作成とその活用にあたって

#### 治療ガイドライン作成の目的：

1982 年に ITP 治療指針が発表され 20 年以上経過し、治療指針は定着した感があり一定の成果を挙げている。しかしこの治療指針による治療成績には限界が明らかとなってきた。

またこの間の基礎研究の成果が臨床へ応用可能となりつつあり、一方臨床疫学的解析からも新たな事実が報告されている。

今後より有効な治療を模索し治癒率の向上を目指すためにはこれらのエビデンスに基づいた新たな ITP 治療に対するガイドラインが必要である。

#### 治療ガイドライン作成の理由：

従来の ITP 治療計画による治療成績に限界が認められた来た。

- ・副腎皮質ステロイドによる完全寛解率は 10~30%に留まる
- ・治療不応性 ITP 症例が 20~30%生じる
- ・維持量の副腎皮質ホルモンを長期間服薬する症例が多く薬剤による副作用対策が重要となって来た。

ITP が免疫学的機序により発症することが再確認されると共に血小板抗体産生細胞を定量化することが可能となり、免疫性血小板減少症の診断が確立されてきた。これを背景に新たな免疫抑制療法が有用である事が示唆されている。

ピロリ菌陽性 ITP 症例に対してはまず除菌療法の有効性から、その治療の位置付けを考える必要がある。

- ・本邦の ITP 症例は中高年齢者が多くしかもヘリコバクタピロリ菌感染症例がその中の 70~80%を占める。厚生労働省の研究班でこれら症例に対するピロリ除菌療法の効果を検証した所 64%の症例に血小板増加効果を認め、また他の維持療法を中止しても増加効果は維持され、永続性があることが判明した。

従来より世界的に治療に関しての無作為臨床試験の成績はなく、米国における ITP 症例の生命予後を推計学的に検討した報告や、米国血液学会におけるエキスパートによる治療経験に基づいた治療計画を本邦でも検討する必要がある。

クリニカルパスに準拠した治療法が行われるようになり、クリニカルパス作成のための基本となるべき最新の情報に基づいた治療ガイドラインが必要である。

#### **新 ITP ガイドラインの特徴：**

本邦の ITP の多くを占めるピロリ菌陽性 ITP 症例の約 60%に副腎皮質ステロイド療法による副作用が回避可能となる。

また治癒症例頻度が増すと共に部分寛解症例においても維持療法を必要としない症例が増す。

血小板数と自覚症状、客観的所見、出血傾向増悪に関する因子、等から治療の必要性を選択することで臨床実態に即した適格な治療が行われる。

薬物療法による初回療法、維持療法をみ直し、特に副腎皮質ステロイド療法を極力短期間にし長期投与による副作用の軽減に努めた。

外科的、或いは出産時、重篤な出血傾向時などには積極的にガンマーグロブリン大量療法、血小板輸血を行い致死的出血を避けると共に出血による機能障害を出来る限り避ける様に務める。

全体として ITP 治療費の削減が期待できる。

#### **ガイドライン適応症例：**

原則として 18 歳以上の慢性 ITP 症例。

初診時に当たっては慢性、急性の区別は必ずしも容易ではなく、両者を区別することなく緊急療法、その他を行う。

小児 ITP に関しては、急性型が多い、ピロリ菌感染症例が少ない、血小板数と出血傾向が必ずしも相関せず軽微な例が多い、等の特徴があり本ガイドラインを適応しないものとする。

小児 ITP に関しては日本小児血液学会 ITP 委員会作成の「小児特発性血小板減少性紫斑病診断・治療・管理ガイドライン」日小血会誌 18: 210~218, 2004 を参照して頂きたい。

#### **ガイドライン使用に当たって：**

本ガイドラインは過去の治療データと臨床経験、研究論文に基づいて作成した平均的指針である。従って当該症例に画一的診療を規定するものではなく、個々の症例の臨床上、社会生活上の個別性を考慮した上で柔軟に用いるべきである。

### ガイドラインの保守、点検について：

本ガイドラインは変化する臨床情報に対応するため、また本ガイドラインの有用性を検証するために原則として3～5年に1度見直しを行う。  
また実情にそぐわない点が生じた場合には随時変更に努力する。

### 参考文献：

1. Portielje J.E.A, Westendorf R.G.J, Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97: 2549-2554, 2001
2. Cortelazzo ., Finazzi G., Buelli M., Molteni A., Viero P., Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 77:31-33,1991
3. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shamaï-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch. Intern. Med.* 160: 1630-1638. 2000
4. George J.M., Woolf S.H., Raskob G.E., Wasser J.S., Aledort L.K., Ballem P.J., Blanchette V.S., Bussel J.B., Cines D.B., Kelton J.G., Lichitin A.E., McMillan R., Okerbloom J.A., Regan D.H., Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society Hematology. *Blood* 88: 3-40, 1996.
5. Kuwana M., Nomura S., Fujimura K., Nagasawa T., Muto Y., Kurata Y., Tanaka S., Ikeda Y. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 103: 1229-1236, 2004.
6. 藤村 欣吾 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) におけるヘリコバクターピロリ菌除菌療法の有用性 —多施設共同研究報告—  
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
平成 15 年度 総括・分担研究報告書 血液凝固異常症に関する調査研究 (主任研究者 池田康夫) 平成 16 年 3 月

平成 16 年 9 月 30 日

厚生労働省 「難治性疾患克服研究事業」血液凝固異常症に関する調査研究

班長 慶應大学医学部 内科

池田 康夫

班員 広島大学 医歯薬総合研究科 血液・腫瘍科

藤村 欣吾

班員 大阪大学医学部附属病院 輸血部

倉田 義之

班員 慶應大学医学部先端医科学研究所

桑名 正隆



(資料2)

成人 ITP 治療ガイドライン (2004 年度)

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班

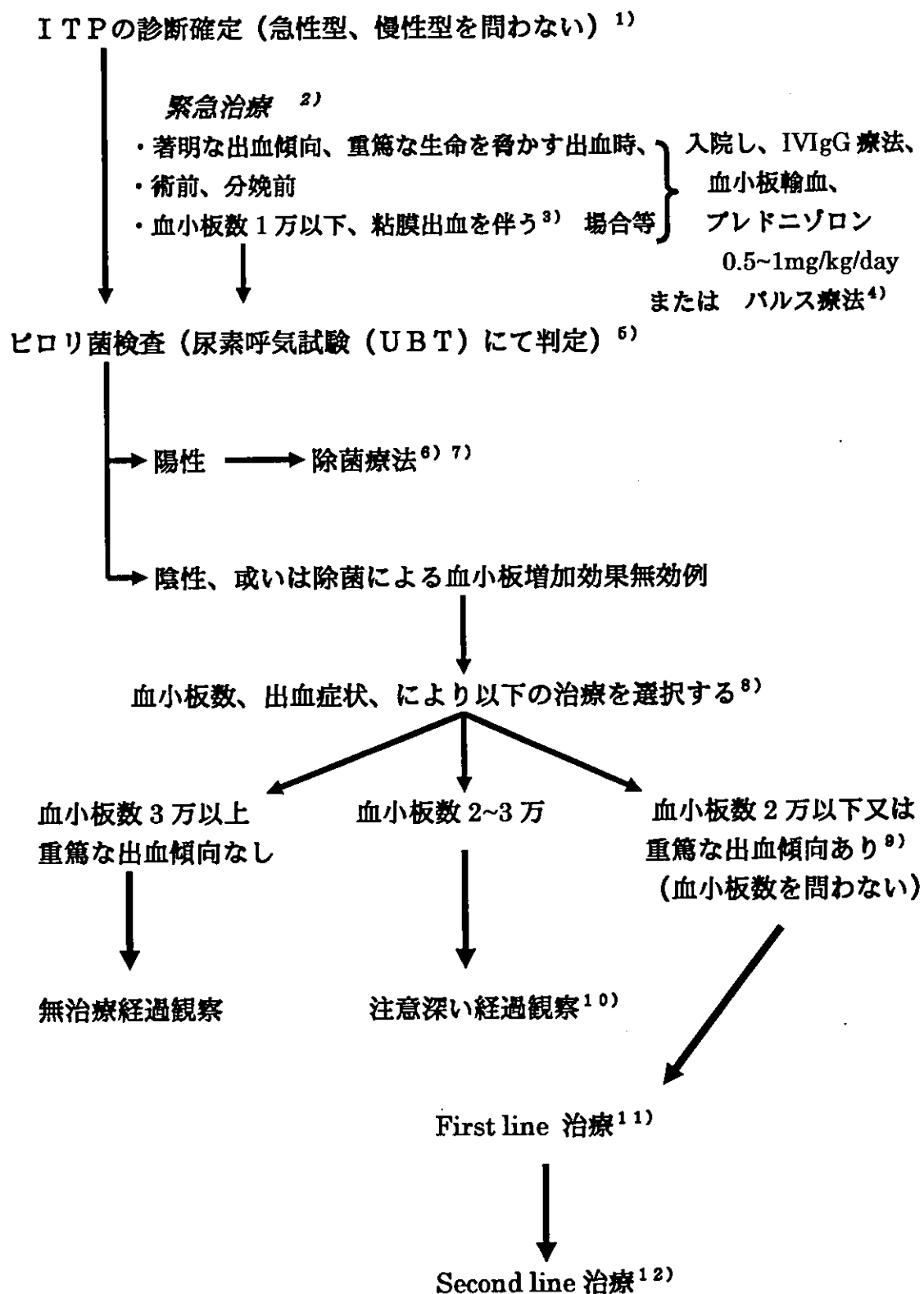
(班長 池田 康夫)

ITP 研究班

藤村 欣吾、倉田 義之、桑名 正隆、

藤沢 康司、降旗 謙一、野村 昌作、

# I T P 治療ガイドライン (2004 年試案改定版)



付記：

- 1) 診断時に慢性型、急性型の区別がつきにくい場合があり臨床症状、検査所見が該当すれば本ガイドラインを適応する。
- 2) 緊急に止血が必要時（脳内出血、胸腔内、腹腔内出血など）、重篤な出血のリスクが高い確率で予測される場合、には緊急治療を適応し出血による障害、生命危機を回避するように務める。具体的治療は“緊急治療”に記す。
- 3) 鼻出血、消化管出血、生理出血、口腔内出血、 など
- 4) これらの治療により一時的に血小板数を増加させ事態を終息させた後に以下の検査,治療に進む
- 5) UBT 以外に糞便中のヒロリ抗原、生検などでヒロリ菌の診断を行っても良い
- 6) 除菌療法の副作用（皮疹、消化器症状、出血傾向の悪化など）に注意  
血小板数>1万で除菌療法を行うことが望ましい  
除菌療法例：アモキシシリン 750mg/day,  
クラリスロマイシン 200mg/day,  
プロトンポンプ阻害剤(ランソプラゾール 30mg/day)の3剤を1日2回、  
同時併用7日間（各用量は1回量を示す）
- 7) 除菌4～6週間後に除菌効果を判定する（UBTによる）  
除菌不成功例では再除菌を行い血小板増加効果の有無を確認する
- 8) 血小板数は1回の測定ではなく数回の測定で判断する  
出血傾向は軽微な機械的刺激や、自然出血によるものを意味する。  
強力な外力によって生じたものは除く
- 9) 大きな血腫、溢血斑、鼻出血、消化管出血、生理出血、口腔内出血、多発する点状出血、など臓器障害や貧血、出血傾向の増悪をきたす恐れのある状態
- 10) 少なくとも1ヶ月に1回は診察を行い、連絡を密にする。
- 11)、12) 治療内容は以下に示す。

## First line 治療

### A 副腎皮質ステロイドホルモン療法

プレドニゾン 0.5~1mg/kg/day 2~4週間 経口

(但し 最大 70mg/body 以下とする)

以後血小板数にかかわらず漸減し

維持量 5~10mg/day とする。

#### 治療目標：

レベル1：血小板数正常化し無治療となる（期待値は30%以下）

レベル2：治療中止、或いは維持量で血小板数3万以上を目指すことが望ましい

レベル3：血小板数は3万以下であるが維持療法で出血傾向を減少させることを最低目標にせざるを得ない場合

#### 付記：

- 1) 高齢（70歳以上）、骨粗鬆症、コントロール不良高血圧症、糖尿病予備群、肥満、免疫機能低下状態、ウイルス性肝炎、慢性感染症など要注意群では投与量を1/2に減じて慎重に行うか、当面の出血傾向の軽減を目的にプレドニゾン維持量を最初から用いてもよい。  
このような状況下では摘脾、或いはSecond line 治療を選択する場合もありうる。
- 2) 活動性感染症保有状態や消化性潰瘍保有者ではこれら病態が完治した後或いは病態をコントロールしながら治療を行う。
- 3) 要注意群では併存疾患の治療を併用しながら行う。
- 4) 副腎皮質ステロイドによる副作用が問題となる治療法であるため、出現する副作用に対する対策を考慮しながら行う。  
レベル3で出血傾向の軽減が維持できれば副作用の点から無治療を選択する場合もありうる。