

- 敏行, 金倉 讓, 富山佳昭 (口演) インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 活性化変異、 $\alpha$  IIb (R990W) ノックインマウスの解析 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行)
- 7) 本田繁則, 池島裕子, 田所誠司, 富山佳昭, 宮田敏行 (ポスター) インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 機能発現における Integrin-linked kinase の役割 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行)
- 8) 清川知子, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地 寛, 永峰啓丞, 味村和哉, 木村 正, 高 陽淑, 福森泰雄, 富山佳昭 (口演) HPA5b 抗体に起因する NAIT 症例: 第 1 子と第 2 子の HPA 抗体の解析 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014. 5. 15-17, 奈良県文化会館, 奈良, 藤村吉博)
- 9) 柏木浩和, 富山佳昭 (教育講演) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓)
- 10) 柏木浩和, 清水一亘, 加藤 恒, 田所誠司, 森川陽一郎, 金倉 讓, 富山佳昭 (優秀ポスター) ITP 患者における血小板機能評価: フローサイトメトリーを用いた検討. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓)
- 11) 宮川義隆, 勝谷慎也, 矢野尊啓, 野村昌作, 西脇嘉一, 富山佳昭, 東原正明, 白杉由香理, 西川政勝, 尾崎勝俊, 阿部貴行, 菊地佳代子, 佐藤裕史, 金倉 讓, 藤村欣吾, 池田康夫, 岡本真一郎 (Oral) Investigator-initiated clinical trial of rituximab for chronic primary immune thrombocytopenia. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓)
- 12) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 讓, 富山佳昭 (一般口演)  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 活性化変異、 $\alpha$  IIb (R990W) ノックインマウスは巨大血小板減少症を伴う血小板無力症様の表現型を示す. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓)
- 13) 櫻木美基子, 林 悟, 丸山美保, 兜森 修, 清川知子, 永峰啓丞, 加藤恒, 柏木浩和, 金倉 讓, 富山佳昭 (一般口演) Diagnostic value of IPF% measured by XN-1000 analyzer for primary ITP is comparable with FCM method. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓)
- 14) 清川知子, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地 寛, 永峰啓丞, 味村和哉, 木村 正, 高 陽淑, 福森泰雄, 富山佳昭 (ポスター) NAIT due to anti-HPA5b in the first sibling confirmed by the analysis of the

- subsequent pregnancy. 第76回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 謙)
- 15) 富山佳昭 血小板血栓形成の分子機構: 血小板機能異常症からの解析. 千里ライフサイエンスセミナー (2014. 11. 6, 大阪)
- 16) 林 悟, 櫻木美基子, 丸山美保, 兜森 修, 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 謙, 富山佳昭 (一般口演) ITP 診断における IPF%測定機器の比較検討 ～新機種 XN-1000 と XE-2100 による自動測定～. 第61回日本臨床検査医学会学術集会 (2014. 11. 22-25, 福岡国際会議場, 福岡, 康 東天)
- 17) 桑名正隆: Cellular mechanisms for immune thrombocytopenic purpura - new insights and their relevance in treatment. 第36回日本血栓止血学会学術集会 (大阪). 2014. 5. (学術推進委員会 (SPC) シンポジウム 3: 血小板減少の病態と分子メカニズム～最新の知見～)
- 18) 桑名正隆. Immune thrombocytopenia: roles of immune regulatory mechanisms in autoimmune pathogenesis. 第43回日本免疫学会学術集会 (京都). 2014. 12. (C8: Clinical Seminar 8)
- 19) 羽藤高明 輸血ガイドラインの見直し 「血小板濃厚液使用指針の見直し」 第62回日本輸血細胞治療学会総会 2014. 5. 15 奈良
- 20) 羽藤高明 血栓症包囲網一多方面から血栓症を考えるー「最新の血栓形成機序から血栓症を考える」 第47回日本臨床衛生検査技師会中四国支部医学検査学会 2014. 9. 14 松山
- 21) 羽藤高明 最新の血栓形成機序から治療を考える 第34回日本静脈学会総会 教育講演 2014. 4. 18 名護
- 22) 羽藤高明 輸血医療の最近の進歩 第51回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 2014. 11. 30 松山
- 23) 山之内純、羽藤高明 クロピドグレル服用脳梗塞患者での VASP assay に対する CYP 遺伝子多型とシロスタゾール併用の影響 第36回日本血栓止血学会学術集会 2014. 5. 30 大阪
- 24) 山之内純、羽藤高明、中西英元、浅井洋晶、松原悦子、谷本一史、東太地、藤原弘、薬師神芳洋、安川正貴 Activation status of integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation 第76回日本血液学会総会 2014. 10. 31 大阪

#### 【メディア】

- 1) 宮川義隆、TBS テレビ報道特集、「難病女性 決意の出産」、2014年12月20日
- 2) 宮川義隆、産経新聞、「特発性血小板減少性紫斑病」、2014年4月22日
- 3) 宮川義隆、Medical Tribune、「ITP患者の妊娠・出産に20年ぶり新指針」、2014年12月18日
- 4) 宮川義隆、読売新聞、医療ルネサンス: シリーズ薬 妊娠と出産「持病ある女性支える指針」、2014年10月30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表. 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会名簿

専門分野	委員名 (所属)
血液内科	宮川義隆 (埼玉医大)、柏木浩和 (阪大)、高蓋寿朗 (国立病院機構呉医療センター)、藤村欣吾 (安田女子大)、桑名正隆 (日本医大)、倉田義之 (四天王寺大)、村田満 (慶大)、富山佳昭 (阪大)
小児科	今泉益栄 (宮城県立こども病院)、高橋幸博 (奈良医大)、松原康策 (西神戸医療セ)
産科	小林隆夫 (浜松医療センター)、木村正 (阪大)、安達知子 (愛育病院)、渡辺尚 (自治医科大学)
産科麻酔科	照井克生 (埼玉医大)

## 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド

宮川 義隆<sup>1</sup>, 柏木 浩和<sup>2</sup>, 高 蓋 寿朗<sup>3</sup>, 藤 村 欣 吾<sup>4</sup>,  
倉 田 義 之<sup>5</sup>, 小 林 隆 夫<sup>6</sup>, 木 村 正<sup>7</sup>, 安 達 知 子<sup>8</sup>,  
渡 辺 尚<sup>9</sup>, 今 泉 益 榮<sup>10</sup>, 高 橋 幸 博<sup>11</sup>, 松 原 康 策<sup>12</sup>,  
照 井 克 生<sup>13</sup>, 桑 名 正 隆<sup>14</sup>, 金 川 武 司<sup>7</sup>, 村 田 満<sup>15</sup>,  
富 山 佳 昭<sup>16</sup>

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 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会

Key words : Immune thrombocytopenia, Pregnancy, Clinical practice guide

### はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、血小板数が 10 万/ $\mu$ l 以下に減少する良性の血液疾患である。ITP は免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) と呼ばれることもある。ITP は血小板に対する自己抗体など免疫的機序による血小板の破壊亢進、および血小板産生障害により血小板が減少する自己免疫疾患である。国内に約 2 万人の患者がおり、毎年約 3,000 人の新規発症がある<sup>1)</sup>。男性と比べて、女性の患者が約 2 倍多い。20~40 歳代の女性に発症することも多く、安全な妊娠、出産と新生児の管理に

必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) に回答する形で診療の参照ガイドを作成した。

ITP 患者が安心して妊娠と出産をするためには、血液内科、小児科、産科、麻酔科の協力が必要である。このため診療の参照ガイドの作成においては各領域から ITP に詳しい専門家に協力を仰いだ。ITP は希少疾病であり、妊娠に関する前向きな臨床研究がない。このため、明確な科学的根拠に基づく推奨を行うことは困難であるが、広く検索した文献と専門家の経験をもとに日常診療の一助となる参照ガイドの作成を目指し、日本血液学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本麻酔科学会を通じて募集した本診療の参照ガイドに対するパブリックコメントも参考に作成した。

ITP 合併妊娠の診療に関し歴史的な変遷も加え、今回の診療の参照ガイドの要点を以下に説明する。1990 年代まで妊娠中の母体の出血を回避するために高用量のステロイドが投与され、新生児の脳出血を回避するため多くの場合、帝王切開が選択されていた<sup>2)</sup>。その後、ITP 患者の妊娠を維持するためには血小板数が 3 万/ $\mu$ l 以上あればよいこと、新生児の脳出血の頻度は約 1% と低く、さらに帝王切開で脳出血を回避できる科学的根拠がないことが報告された<sup>3~5)</sup>。現在は妊婦と妊娠していない患者を特別に区別する必要はなく、妊娠中の血小板数は 3 万/ $\mu$ l 以上を維持することを努め、自然分娩時には 5 万/ $\mu$ l 以上を目標とする<sup>5)</sup>。妊娠合併 ITP の予後は、基本的に良好である。多くの場合は治療の追加が不要であるが、分娩に備え必要に応じて副腎皮質ステロイドまたは免疫グロブリン大量療法を行う<sup>5)</sup>。

<sup>1</sup> 埼玉医科大学医学部総合診療内科

<sup>2</sup> 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科

<sup>3</sup> 呉医療センター血液内科

<sup>4</sup> 安田女子大学看護学部

<sup>5</sup> 四天王寺大学人文社会学部

<sup>6</sup> 浜松医療センター産婦人科

<sup>7</sup> 大阪大学大学院医学研究科産婦人科

<sup>8</sup> 総合母子保健センター愛育病院産婦人科

<sup>9</sup> 自治医科大学医学部産婦人科

<sup>10</sup> 宮城県立こども病院血液腫瘍科

<sup>11</sup> 奈良県立医科大学附属病院新生児集中治療部

<sup>12</sup> 西神戸医療センター小児科

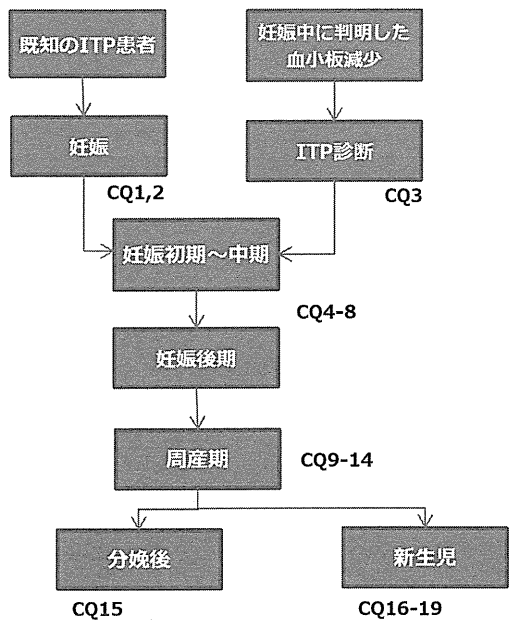
<sup>13</sup> 埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科

<sup>14</sup> 慶應義塾大学医学部リウマチ内科

<sup>15</sup> 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

<sup>16</sup> 大阪大学医学部附属病院

本論文は、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の助成を受けた。



- CQ1 ITP患者に妊娠の可否を尋ねられたら？
- CQ2 妊娠を希望するITP患者に脾臓摘出術を勧めるか？
- CQ3 妊娠時初発の血小板減少症の鑑別のために行うべき検査は何か？
- CQ4 妊娠中の血小板数の目標値は？
- CQ5 妊娠中の治療法は？
- CQ6 ヘリコバクター・ピロリ菌陽性患者に対する除菌療法の安全性と施行時期
- CQ7 妊娠中のトロンボエチン受容体作動薬の使用は可能か？
- CQ8 妊娠中における脾臓摘出術の適応
- CQ9 分娩時期をどのように計画するか？
- CQ10 分娩時に必要な血小板数と治療法は？
- CQ11 静脈血栓塞栓症（VTE）予防を行うべきか？
- CQ12 分娩様式はどのように選択するか？
- CQ13 分娩時の麻酔はどのように選択するか？
- CQ14 帝王切開時にはどのような点に注意すべきか？
- CQ15 ITP治療中の患者は授乳が可能か？
- CQ16 新生児の出血のリスクは？また分娩前に児の血小板数を予測する方法はあるか？
- CQ17 胎児血小板数を測定すべきか？
- CQ18 出生した児の評価はどのようにするのか？
- CQ19 新生児の血小板減少の治療は？

図1 妊娠合併ITP診療の参照ガイドにおけるクリニカルクエスチョンの流れ

表1 GRADEシステムによる推奨度

推奨度の強さ	
1: 強い推奨	ほとんどの患者において良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い
2: 弱い推奨	良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い
推奨のもとになったエビデンスの質	
A: 複数の無作為化比較試験において確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス	
B: 無作為化比較試験による限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス	
C: 重大な弱点のある無作為化比較試験によるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス	

なお、ITP患者から生まれてくる新生児のうち約10%が血小板数5万/ $\mu$ l以下、約5%が血小板数2万/ $\mu$ l以下となり、治療を必要とすることがある<sup>3-5)</sup>。新生児の脳出血を回避するため、国内では2000年頃まで積極的に帝王切開が行われていた。一部の施設では分娩前の経皮的臍帯穿刺（体表からエコーガイド下で臍帯に針を刺して採血）、あるいは分娩中の児頭採血法（頭皮に傷をつけて検体を採取する方法）により胎児の血小板数を測定し、血小板数が5万/ $\mu$ l以下であれば帝王切開が選択されていた<sup>2)</sup>。しかし、臍帯穿刺による子宮内胎児死亡または緊急帝王切開に至る割合が約5%と高いこと、児頭

採血法では採血中に検体が凝固しやすく実際の血小板数よりも低い値になることから現在は推奨されない<sup>3-5)</sup>。

なお、診療の参照ガイドは個々の状況に応じて柔軟に参考にすべきものであり、医師の裁量権を規制するものではない。ITPの病態は多彩であり、症状の軽重も症例により様々である。従って、主治医が個々の患者に最適と考える診療を医療者としての経験を基に、患者の価値観を加えて行うことが望まれる。本参照ガイドがITP合併妊娠に関する理解を深め、その日常診療に役立つことが妊娠合併ITP診療の参照ガイド作成委員会一同の願いである。

**CQ1. ITP患者に妊娠の可否を尋ねられたら？**

**推奨グレード：2C**

妊娠に必要な血小板数の基準は特に定められていないが、治療に抵抗性を示し血小板数2万~3万/ $\mu$ l以下で出血症状のコントロールが難しい、もしくは合併症がある場合は慎重な対応が望ましい。

**解説：**

妊娠と分娩を安全に管理するためには、母体の血小板減少に起因する出血症状が、種々の状況においてコントロールできることが条件となる。現在では妊娠中と分娩時の血小板数をコントロールする標準的な治療法が提案、経験されており、さらに妊娠時には生理的に血液凝固能が高まることから通常では妊娠継続が不可能になる出血症状は少ないと考えられる。また、ITP患者の妊娠

と分娩に関して禁忌となるような臨床病態は認められていない。従って多くの場合、健常人の妊娠と同様な経過で妊娠と分娩が可能である<sup>4~8)</sup>。

上記の理由で妊娠に必要な血小板数の基準は特に定められてはいないが、これまでの臨床報告や経験から以下の病態では注意を要し、妊娠を回避又は合併症に対する治療を検討する事が望ましい。

1. 治療に抵抗性を示し、血小板数 2 万~3 万/ $\mu$ l 以下で出血症状のコントロールが難しい場合
2. 糖尿病、高血圧症、脂質異常症、腎疾患、膠原病などの合併症、もしくは血栓症の既往がある場合

また、妊娠を希望する ITP 患者には以下の事をあらかじめ説明しておく必要がある。

1. 頻度は低いが、妊婦と子供に重篤な出血症状（特に児側の脳内出血）が発症する可能性がある。
2. 抗リン脂質抗体が認められる症例においては流産、動静脈血栓症の合併の可能性があり、さらに流産または血栓症の既往がある場合はヘパリン自己注射の検討が必要である<sup>9)</sup>。
3. 妊娠の進行に伴って血小板減少が進行し、治療を必要とする場合がある。
4. 治療に伴う合併症（高血圧症、糖尿病、脂質異常症など）を引き起こしやすい。

妊娠と出産は生理的現象であるが、通常でも予期せぬ事態に遭遇することが稀にあるために、合併症に対するこれらの心構えを患者と家族に説明して確認することが必要である。

### CQ2. 妊娠を希望する ITP 患者に脾臓摘出術を勧めるか？

**推奨グレード：2C**  
妊娠を希望する ITP 患者で、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法に抵抗性で血小板数が 2 万~3 万/ $\mu$ l 以下の場合、あるいは副腎皮質ステロイドによる副作用が強い時には脾臓摘出術を勧める。

#### 解説：

妊娠を希望する ITP 患者に、妊娠前に脾臓摘出術（脾摘）をしておいた方が良いかについて言及したガイドラインは見当たらない<sup>3~5, 8~10)</sup>。

ITP 患者が妊娠すると半数以上において、妊娠週数が進むにつれて血小板数が低下することが報告されている<sup>3, 11)</sup>。妊娠中に血小板数が 2 万~3 万/ $\mu$ l 以下に低下し、出血症状を伴った場合には積極的に治療する必要がある。しかしながら、CQ5 でも述べられているように妊娠中の治療法は胎児への催奇形性など安全性の観点か

ら副腎皮質ステロイド療法と免疫グロブリンの大量療法に限られている。さらに、これらの薬剤で治療を行っても一部の患者では無効のこともある。このように妊娠中の治療法は限られていることから、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法に抵抗性で血小板数が 2~3 万/ $\mu$ l 以下の場合、副腎皮質ステロイド投与による副作用が強い患者については妊娠前に脾摘を勧める。免疫グロブリン大量療法が有効な患者においても妊娠中、頻回に免疫グロブリン大量療法を行う可能性が高くなるため、妊娠前に脾摘をしておいた方がよい。

妊娠前に脾摘することにより血小板数が正常化しても、抗血小板抗体は体内に存在していることが多い。このため妊娠した場合には抗血小板抗体が胎盤を通過して胎児血小板を破壊し、胎児・新生児血小板減少症を引き起こす危険性は残る<sup>11, 12)</sup>。そのため、分娩後に臍帯血の血小板数を確認するとともに新生児の血小板減少症にも注意する必要がある。

### CQ3. 妊娠時初発の血小板減少症の鑑別のために行うべき検査は何か？

**推奨グレード：2C**  
妊娠時初発の血小板減少患者においては、以下の検査を行うべきである。

- 末梢血全血球計算と塗沫標本検鏡：血小板凝集塊、破碎赤血球、白血球の数と形態異常の有無の確認
- 肝機能検査
- 腎機能検査
- 血圧測定
- 尿検査（蛋白、潜血、沈渣）

#### 解説：

血小板減少は全妊婦の約 10% 程度に認められるが、約 70% と最も多い原因は妊娠性血小板減少症である<sup>8, 13)</sup>。妊娠性血小板減少症の病態は不明であるが、血小板数低下は軽度であり、通常 7 万/ $\mu$ l 以上である<sup>13)</sup>。出産後 1~2 ヶ月で自然寛解し、胎児・新生児血小板減少は起こさない。次に多いのが妊娠高血圧腎症であり、約 20% がこれに相当する。ITP による血小板減少は数% であり、その他に稀ではあるが HELLP 症候群、血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群 (TTP/HUS)、抗リン脂質抗体症候群などの血栓性微小血管障害症や播種性血管内凝固症候群 (DIC) が原因になることがある (表 2)<sup>9)</sup>。

ITP の診断は基本的には除外診断であり、また最も頻度の高い妊娠性血小板減少症の診断も臨床経過と除外診断によることから、妊娠時初発の血小板減少を確実に診

表2 妊娠時における血小板減少の原因とその頻度<sup>8)</sup>

妊娠特異的	
血小板減少のみ	
妊娠性血小板減少症	70~80%
全身症状を伴うもの	
妊娠高血圧腎症	15~20%
HELLP 症候群	<1%
妊娠性急性脂肪肝	<1%
妊娠非特異的	
血小板減少のみ	
一次性 ITP	1~4%
二次性 ITP	<1%
薬剤性 ITP	<1%
フォン・ヴィレブランド病 IIB 型	<1%
先天性血小板減少症	<1%
全身症状を伴うもの	
TTP/HUS	<1%
全身性エリテマトーデス	<1%
抗リン脂質抗体症候群	<1%
ウイルス感染症	<1%
骨髄系疾患 (白血病, 骨髄異形成症候群など)	<1%
栄養欠乏症	<1%
脾腫	<1%

備考：TTP (血栓性血小板減少性紫斑病), HUS (溶血性尿毒症症候群)

断するための検査はない。病歴と現症をもとに、鑑別すべき疾患および頻度を念頭において検査を行う。問診においては、家族歴、既往歴、薬剤治療歴、過去の妊娠における経過、血小板減少の発症時期、合併症の有無を確認することが推奨される。鑑別が困難で妊娠経過中に血小板数が  $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下に減少した場合は ITP 合併妊娠として対応する。

妊娠時初発の血小板減少患者においては、まず末梢血塗抹標本の詳細な観察を行い、偽性血小板減少症や先天性巨大血小板減少症、白血病、骨髄異形成症候群などを除外する。肝疾患を除外するため肝機能検査を行い、感染症 (ヘリコバクター・ピロリ菌, C 型肝炎ウイルス, B 型肝炎ウイルス, ヒト免疫不全ウイルス (HIV)) 関連の検査を行う。破碎赤血球を認める場合は、血栓性微小血管障害症あるいは DIC を疑い、止血、溶血に関する検査と腎機能検査を行う。高血圧、蛋白尿を認める場合は、妊娠高血圧腎症や HELLP 症候群の可能性を考慮する。症例により抗リン脂質抗体症候群および全身性エリテマトーデス関連の血清検査を行う。骨髄検査は白血球の数と形態異常、リンパ節腫脹などの症状を伴わない限り原則的に必要ない。

#### 他のガイドラインとの比較

- ・米国血液学会ガイドライン：妊婦の ITP 診断に特別な検査は必要ないが、肝機能検査、妊娠高血圧腎症鑑別のための血圧測定、HIV 感染のリスクが高い妊婦では HIV 抗体検査が推奨されている。抗血小板抗体、D-dimer, PT, APTT, ループスアンチコアグラントは症例によっては適切とされている<sup>9)</sup>。
- ・英国血液学会ガイドライン：臨床的および検査結果から、妊娠高血圧腎症、凝固異常、自己免疫疾患を鑑別する、骨髄検査は白血病あるいはリンパ腫が疑われない限り必要ないとしている<sup>3)</sup>。
- ・国際コンセンサス報告書：妊婦の ITP 診断は基本的には非妊婦と同様であるが、妊娠性血小板減少症、妊娠高血圧腎症、DIC、葉酸欠乏、産科的大量出血、急性脂肪肝、抗リン脂質抗体症候群を除外するとしている<sup>4)</sup>。

#### CQ4. 妊娠中の血小板数の目標値は？

##### 推奨グレード：2C

妊娠初期から中期の出血症状がない妊婦においては、血小板数を  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上に保つことを目標とする。

#### 解説：

妊娠中の血小板数の目標値について前向きに検討した報告はなく、また ITP 合併妊娠患者と通常の成人 ITP 患者で異なる目標値を設定する根拠も存在しない。従って、妊娠初期から中期の出血症状がない妊婦においては非妊婦の成人 ITP と同様に、血小板数  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上を維持するように努めることが妥当であると思われる。米国血液学会ガイドライン<sup>9)</sup>、英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>、国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>、アメリカ血液学会誌に掲載された Gernsheimer らによる総説<sup>8)</sup>においても同様の推奨がなされている。出産時の血小板数の目標値については CQ10 で述べる。

#### 他のガイドラインとの比較

1. アメリカ血液学会ガイドライン<sup>9)</sup>：妊娠初期から中期の血小板数  $3 \text{ 万} \sim 5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  の妊婦の治療は必要ない。
2. 英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：出産間近まで、血小板数  $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上の無症状の妊婦は治療する必要がない。
3. 国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：妊娠初期から中期の無症状妊婦は、血小板数  $2 \text{ 万} \sim 3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下で治療を開始する。
4. Gernsheimer et al による総説<sup>8)</sup>：出産間近まで血小板数  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上の無症状妊婦は治療する必要がない。



い。

### CQ5. 妊娠中の治療法は？

#### 推奨グレード：1C

治療を要する場合には、副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾロン）あるいは免疫グロブリン大量療法を行うべきである。

#### 解説：

妊娠中に比較的安全性が高く、各ガイドラインでも使用が推奨されている薬剤は副腎皮質ステロイドであるプレドニゾロンと免疫グロブリン製剤の2剤である。使用方法は、妊娠時期、その他の合併症なども考慮して決定すべきであるが、ここでは出血傾向に応じた使用例を提示する。

- 出血傾向が比較的軽微である場合は、妊娠前と同様に経過観察または維持量のステロイドを継続する。
- 出血傾向が明らかな場合は、プレドニゾロン10～20 mg/日の比較的低用量の内服で開始し、治療効果を見ながら維持量5～10 mg/日に漸減する。
- 妊娠前にITPと診断されておらず、妊娠中に著明な血小板減少と強い出血傾向を呈して発症したような症例に対しては、プレドニゾロン0.5～1 mg/kg/日の通常成人に対する初期投与量から開始することも考慮する。この場合、血小板数2万～3万/ $\mu$ l以上となり出血傾向も改善すれば、2週間程度で早期に漸減を検討する。
- 出血傾向が強く、即効性を期待する場合には、免疫グロブリン大量療法（0.4 g/kg/日、3～5日間）、あるいはメチルプレドニゾロンパルス療法（1,000 mg/日、3日間）、血小板輸血を考慮する。
- 副腎皮質ステロイド療法と免疫グロブリン大量療法の併用も可能である。

以上の治療法については、英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>、国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>、アメリカ血液学会ガイドライン<sup>5)</sup>、においても、ほぼ同様の推奨がなされている。

プレドニゾロンの投与量は、症例に応じた検討が必要と思われる。国内の妊娠合併ITPのアンケート調査の結果では、プレドニゾロン15 mg/日以上を投与した群において、母体の早産、妊娠高血圧腎症、児の体重異常、先天異常などが少数ながら認められた<sup>2)</sup>。薬剤との因果関係は不明であるが、高用量を長期に継続することは避けることが望ましい<sup>2)</sup>。

ヘリコバクター・ピロリ除菌療法とトロンボポエチン受容体作動薬についてはCQ6とCQ7、妊娠中における

脾臓摘出術についてはCQ8で解説する。その他、本邦の成人ITP治療の参照ガイド<sup>1)</sup>において、三次治療薬として取り上げられた薬剤のうち、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、シクロスポリン、リツキシマブの各薬剤については、添付文書において妊婦に対する投与は望ましくないとの記載があるため推奨しない。また、デキサメタゾン大量療法については、妊婦での使用もやむを得ない場合には可能であるが、エビデンスが乏しいため推奨しない。

#### 他のガイドラインとの比較

- 英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：免疫グロブリン大量療法について、1 g/kg/日を2日間投与する方法を提示している。
- 国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：抗D免疫グロブリン静注療法、アザチオプリン療法も推奨している。シクロスポリンを炎症性腸疾患合併妊娠で使用した場合に、母体や胎児に対する重大な毒性は報告されていないとしている。
- アメリカ血液学会ガイドライン<sup>5)</sup>：リツキシマブについては、妊娠中ITPに対する報告はないが、妊娠中のリンパ腫に対する治療に使用した報告があることを記載している<sup>14)</sup>。

### CQ6. ヘリコバクター・ピロリ菌陽性患者に対する除菌療法の安全性と施行時期

#### 推奨グレード：2C

ヘリコバクター・ピロリ除菌療法は除菌成功例の約半数に血小板増加反応が認められ安全に行える治療法であるが、妊娠時には薬剤が胎児に及ぼす影響を考慮する必要がある。

#### 解説：

ヘリコバクター・ピロリ菌陽性ITPにおいては除菌療法が成功すればイタリアと日本では約半数の症例で早期に永続的な血小板増加反応が認められることから、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性ITPにおいては除菌療法を行うことが医療経済的にも優れていると報告されている<sup>1, 15, 16)</sup>。しかしながら妊婦と胎児に対する除菌薬（クラリスロマイシン、アンピシリン、プロトンポンプインヒビターなど）の安全性と除菌による血小板増加効果が確立しておらず治療経験も乏しい。

このため、あらかじめヘリコバクター・ピロリ菌感染が確認されておれば、妊娠前に除菌療法を行っておくことが望ましい。妊娠中であればヘリコバクター・ピロリ菌検査が陽性であっても、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法などで血小板数や出血傾向のコント

表3 薬剤胎児危険度分類基準<sup>17)</sup>

種類	薬剤名	基準
プロトンポンプ阻害薬	ランソプラゾール	B
	オメプラゾール	C
ペニシリン系抗菌薬	アモキシシリン	B
マクロライド系抗菌薬	クラリスロマイシン	C

注釈：米国FDA基準においてBは胎児の危険性が少なく，Cは危険性を否定できないが治療上の有益性が危険性を上回る可能性があることを示す。

ロールは可能であることが多いために，除菌療法は分娩後に行う事が推奨される。しかし除菌療法を行うことの有益性が母親の妊娠継続の危険性，児の出血の危険性や生育危険性を上回ると判断した場合には，器官形成時期を過ぎた妊娠8～12週以降に行うことが望ましい。ちなみにアメリカ食品医薬局（FDA）の薬剤胎児危険度分類によると表3のようにカテゴリー分類されている（表3）<sup>17)</sup>。

#### CQ7. 妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬の使用は可能か？

##### 推奨グレード：1C

妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬は，治療上どうしても必要な場合を除き投与するべきではない。

##### 解説：

現在，国内で使用可能なトロンボポエチン受容体作動薬は，内服薬エルトロンボバグと注射薬ロミプラスチムの2剤である。いずれの薬剤も開発段階の動物実験において，母体に臨床用量と比べて過剰投与した場合に胎児に対する影響が認められている。したがって，添付文書上は「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されている。

現時点では妊婦に対して投与した十分なデータがなく，胎児への影響も不明であることから当診療の参照ガイドにおいては，妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬は，治療上どうしても必要な場合を除き投与するべきではないとした。国際コンセンサス報告書では「トロンボポエチン受容体作動薬は催奇形性を有する可能性があるため，妊娠中に投与するべきでない」と記載されており<sup>4)</sup>，Gernsheimerらはトロンボポエチン受容体作動薬を妊婦に投与した報告はなく，また胎児への影響は不明であるため推奨できないとしている<sup>9)</sup>。

非妊娠時の治療において，トロンボポエチン受容体作動薬を使用中の女性患者については妊娠を希望する際には中止し，副腎皮質ステロイド療法などによって血小板数が安定した時点で妊娠を許可することが望ましい。

#### CQ8. 妊娠中における脾臓摘出術の適応

##### 推奨グレード：1C

妊娠中の脾臓摘出術は，流産の危険性が高く避けたほうがよい。

##### 解説：

妊娠中の脾臓摘出術（脾摘）について，安全性と有効性を検討した無作為化比較試験はない。妊娠中に脾摘を行った症例報告は数例あるが，いずれも出血や流産などのトラブルなく無事に生児を得たという一例報告である<sup>18～23)</sup>。欧米のガイドラインでは，妊娠初期に脾摘をすると流産の危険性が高く，妊娠末期（29週以後）での脾摘は子宮が大きいため技術的に困難であるため妊娠中期に行うべきであるとしている<sup>3～5, 9)</sup>。術式としては腹腔鏡下の脾摘を勧めている<sup>3, 4)</sup>。妊娠中の脾摘の適応は，副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法を実施しても血小板数が1万/ $\mu\text{l}$ 以上に増加せず，出血症状も持続する妊婦となるが，実際に脾摘が必要になるのは極めて稀である。

#### CQ9. 分娩時期をどのように計画するか？

##### 推奨グレード：2C

原則的に自然経過を観察するが，頸管成熟との兼ね合いで妊娠37週以降であれば分娩のタイミングを計る。

##### 解説：

適切な分娩時期について検討した研究は特になく。米国と英国のガイドライン<sup>3, 5)</sup>と臨床研究<sup>7)</sup>に基づいて解説を行う。

標準的治療の下にITPがコントロールされている場合は，基本的に自然経過を観察し，通常の妊産婦と同じ管理を行う。すなわち，正期産（妊娠37週以上から42週未満）での自然陣痛発来を待つ。産科適応により，予定日超過や前期破水後に陣痛発来がなければ分娩誘発を行う。

ITP症例においては，血小板数は妊娠経過とともにさらに減少するケースが多い。特に妊娠末期（妊娠29週以後）に血小板が著しく減少するリスクが報告<sup>24)</sup>されていることから，頸管成熟との兼ね合いを見て，37週以降であれば分娩のタイミングを計る。

標準的治療に抵抗性で血小板減少が進行、もしくは出血症状を認める場合は、高次医療機関へ搬送して他科との連携のもと分娩時期を検討する。このような状況における基本的な考え方は、①妊娠週数が34週未満である時は児の未熟性を考え、ITPに対する保存的治療が可能であれば在胎週数を延長する、②34週以上であれば分娩時期と考えて分娩を誘導する。

なお、119症例のITP合併妊娠の後方視的検討では、分娩週数の中央値は38週台とされている<sup>7)</sup>。

**CQ10. 分娩時に必要な血小板数と治療法は？**

推奨グレード：2C

分娩時の血小板数について安全といえる血小板数の閾値は明確でないが、経膈分娩であれば5万/ $\mu$ l以上、区域麻酔下による帝王切開であれば8万/ $\mu$ l以上が目安となる。治療は副腎皮質ステロイド療法（プレドニゾロン）か、免疫グロブリン大量療法が推奨される。

解説：

分娩時の血小板数について、安全といえる血小板数の閾値は明確ではない<sup>5)</sup>。限られた症例数の観察研究をもとに、経膈分娩では他の小手術と同じように5万/ $\mu$ l以上を推奨する<sup>3,9)</sup>。胎児と母体の血小板数には相関がないため、分娩前に母体の治療をしても胎児の血小板数は増えない<sup>3,5,25)</sup>。このため分娩時には、母体の大量出血を回避するために必要な血小板数を目標とする<sup>3,5)</sup>。

理論的に血小板減少症の患者に脊髄くも膜下麻酔または硬膜外麻酔を行うと、硬膜外血腫や神経損傷を合併する恐れがある。帝王切開もしくは無痛分娩に必要な局所麻酔に際して、国内と米国の麻酔科学会のガイドラインでも安全な血小板数に関する規定はないが、海外の麻酔科医は血小板数8万/ $\mu$ l以上を安全な閾値と考えることが多い<sup>3,26)</sup>。ITP合併妊娠119件の観察結果によれば37%に硬膜外麻酔が行われ、血小板数7.5万/ $\mu$ l以下の患者7例が含まれていたが出血性の合併症はなかった<sup>7)</sup>。なお、英国のITP診療ガイドラインでは経膈分娩は5万/ $\mu$ l以上、帝王切開または硬膜外麻酔は8万/ $\mu$ l以上を推奨している<sup>3)</sup>。ITP国際コンセンサス報告書では産科麻酔科医が脊髄くも膜下麻酔または硬膜外麻酔は7.5万/ $\mu$ l以上を望ましいと考える一方、血液内科医は帝王切開には5万/ $\mu$ l以上あれば十分と考えることを紹介している<sup>4)</sup>。

出産予定日約2ヶ月前の時点で血小板数が5万/ $\mu$ l以下の場合、プレドニゾロン10mg/日を開始して必要に応じて増量、もしくは計画分娩であれば免疫グロブリン大量療法（0.4g/kg/日、5日間）をあらかじめ行うこと

が推奨される<sup>8)</sup>。妊婦において両治療法の有効性と安全性を直接比較した臨床研究はない。プレドニゾロンと免疫グロブリン大量療法のいずれも無効で分娩時に出血症状がある場合、必要に応じて血小板輸血を検討する<sup>3~5)</sup>。

なお、血小板数が5万/ $\mu$ l以下で経膈または帝王切開により安全に分娩した報告もあり<sup>27)</sup>、最終的には個々の症例毎に血小板数、出血症状、合併症の有無などを加味して産科主治医が麻酔科医、血液内科医と相談して判断することが推奨される<sup>3~5)</sup>。

**CQ11. 静脈血栓塞栓症（VTE）予防を行うべきか？**

推奨グレード：2C

ITPは静脈血栓塞栓症のリスク因子ではなく、妊産婦のリスク因子に基づく予防を行うべきである。

解説：

妊産婦の静脈血栓塞栓症（VTE）リスク因子<sup>28~33)</sup>を表4にまとめたが、国内外の予防ガイドライン<sup>29~33)</sup>をみてもITPそのものがリスク因子となるような記載はない。白血病のような悪性腫瘍はリスク因子であるので予防は必要であるが、ITPでは不要である。また、ITP自体が不妊症や不育症（習慣流産）の原因になるわけ

表4 妊産婦における静脈血栓塞栓症のリスク因子

1. 静脈血栓塞栓症の既往
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠（35歳以上）
4. 肥満妊婦（妊娠後半期のBMI 27kg/m<sup>2</sup>以上）
5. 長期ベッド上安静（重症妊娠悪阻、切迫流産、切迫早産、妊娠高血圧症候群重症、多胎妊娠、前置胎盤など）
6. 産褥期、とくに帝王切開術後
7. 習慣流産（不育症）、子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育不全、常位胎盤早期剥離などの既往（抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性）
8. 血液濃縮（妊娠後半期のヘマトクリット37%以上）
9. 卵巣過剰刺激症候群
10. 著明な下腿静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併（心疾患、腎疾患、代謝疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患、急性感染症など）
13. 悪性疾患合併など

はなく、通常の妊娠は可能である。ただし、ITPのような自己免疫疾患では抗リン脂質抗体症候群などを合併して習慣流産をきたすことがあるので、ITPでは抗リン脂質抗体のスクリーニングが必要である。抗リン脂質抗体陽性の場合には血栓性素因合併妊娠として妊娠中および分娩後のVTE予防対策が必要となることがあり、その場合はヘパリンカルシウム自己注射<sup>34)</sup>が推奨される。なお、重症のITPで極度に血小板数が減少した場合でも、他に原因があればVTEを発症することがあるので、血小板数の減少と過凝固による静脈血栓の形成とは切り離して考えるべきである。

#### CQ12. 分娩様式はどのように選択するか？

##### 推奨グレード：2C

ITP合併妊婦の分娩様式は、産科的適応に基づくべきである。

##### 解説：

歴史的にITP合併妊婦の分娩様式は、新生児の重篤な血小板減少と出血のリスクに対する懸念によって決定されてきた。1970年代には、すべてのITP患者に帝王切開が推奨されたが、それは主に出生時の外傷と頭蓋内出血の結果として起こる約10～20%と高い周産期死亡率の報告に基づいていた<sup>4)</sup>。また、児の血小板数が5万/ $\mu\text{l}$ 未満の場合に帝王切開術とすべきとされてきたのは、「児の血小板数5万/ $\mu\text{l}$ 未満の場合には経膈分娩により頭蓋内出血などの積極的な治療を要する重篤な出血性合併症が39例中11例(28%)と高率にみられたが、5万/ $\mu\text{l}$ 以上の59例では皆無であった」という総説<sup>35)</sup>が根拠となっている。しかしながら、その後の1990年代に発表された研究では、5万/ $\mu\text{l}$ 未満の新生児血小板減少の発生率は10%前後であり、頭蓋内出血は新生児血小板減少症と診断された児の1%弱で起こると記述されている<sup>4)</sup>。児の頭蓋内出血の頻度は、新生児血小板数5万/ $\mu\text{l}$ 以下の重症例に限っても、帝王切開例で1/28(3.8%)、経膈分娩例で2/41(4.9%)と分娩様式に依存しないという報告がある<sup>36)</sup>。帝王切開が経膈分娩より血小板数が減少している胎児にとって安全であるという科学的根拠はない<sup>4)</sup>。さらに新生児の出血合併症のほとんどは実際には血小板数が最も低値となる生後24～48時間に起こり、分娩時の外傷とは関連しない<sup>4, 8)</sup>。

以上の知見より、ITP合併妊婦の分娩様式は純粋に産科的適応で決定されなければならない。また、胎児の出血リスクを増加させる懸念がある頭皮電極、吸引分娩、鉗子分娩などの処置は回避することが望ましい。米国のガイドラインでは、「ITPの妊婦の分娩様式は、産科的

適応に基づくべきである」とされている(グレード2C)<sup>5)</sup>。英国のガイドラインでも同様である<sup>3)</sup>。

#### CQ13. 分娩時の麻酔をどのように選択するか？

##### 推奨グレード：2C

血小板数が安定して出血傾向のない妊婦では、分娩時の区域麻酔(脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔)を行ってもよいと考えられる血小板数は8万/ $\mu\text{l}$ 以上である。血小板数5万～8万/ $\mu\text{l}$ の場合は、個々の患者において区域麻酔と全身麻酔の危険性と利益とを比較検討して選択すべきである。

##### 解説：

帝王切開や無痛分娩においては、母体の安全性と児への影響の少なさの点から全身麻酔よりも区域麻酔に利点が多い。このため帝王切開では脊髄くも膜下麻酔が、分娩時の鎮痛では持続硬膜外鎮痛が頻用される。

区域麻酔の禁忌の1つに出血傾向があるが、これは穿刺時や硬膜外カテーテル抜去時の出血が脊髄内に血腫を形成して神経学的後遺症を来す恐れがあるからである。そこで区域麻酔を施行しても良いと考えられる血小板数が、産科患者を主な対象として検討されてきた。区域麻酔による血腫リスクと血小板数についての無作為化比較試験はないが、症例報告を系統的にまとめた報告がある<sup>37, 38)</sup>。それによれば、14編の論文において計324人のITP合併妊婦に区域麻酔が行われていたが合併症はなかった<sup>37)</sup>。ITP未診断例での麻酔前の最少血小板数が記載された3編での値は、2千、1.8万、2.6万/ $\mu\text{l}$ であった<sup>37)</sup>。一方、産科患者で脊椎硬膜外血腫を発症した報告5例は、すべて血小板数減少以外に出血傾向をもたらず病態を合併していた<sup>38)</sup>。これらの追加リスクのない血小板減少患者では、脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔に安全な血小板数は8万/ $\mu\text{l}$ であり、腰椎穿刺に安全な血小板数は4万/ $\mu\text{l}$ としている<sup>38)</sup>。

このような知見の蓄積から血小板数の安定しているITP患者では、血小板数8万/ $\mu\text{l}$ 以上の血小板数があれば、手技が円滑に施行されれば区域麻酔は安全と考えられる。さらに血小板数5万～8万/ $\mu\text{l}$ の場合、個々の患者で全身麻酔のリスク(挿管困難など)と区域麻酔のリスクを比較して、出血傾向をもたらず播種性血管内凝固症候群(DIC)やHELLP症候群などの病態がないことを確認した上で、麻酔法を選択することが推奨される。産科患者における硬膜外麻酔による脊椎硬膜外血腫の発生頻度は1:168,000であり<sup>39)</sup>、一般患者での脊髄くも膜下麻酔による硬膜外血腫の発生頻度は1:220,000と推定されていることから<sup>40)</sup>、血小板数が減少している患

者では脊髄くも膜下麻酔の方が望ましいと考えられる。

帝王切開術後や会陰切開を伴う経膈出産後の鎮痛に際しては、非ステロイド性抗炎症薬は血小板機能を低下させるため、血小板数が著明に減少している患者では使用を避けるべきである<sup>4)</sup>。

#### 他のガイドラインとの比較

- ・英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：血小板数が8万/ $\mu$ lより多く凝固能が正常なら、帝王切開術、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔は安全としている。
- ・国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：血小板数が急激に減少している患者では、低値だが安定している患者よりも厳密に観察することを推奨し、血小板数7万/ $\mu$ l以上では区域麻酔を考慮しても良いとしている。一方で、産科麻酔科医の中には5万/ $\mu$ l以上であれば、通常通り区域麻酔を行っても良いとの意見があることも紹介している。
- ・米国血液学会ガイドライン<sup>5)</sup>：Webertらの報告<sup>7)</sup>を引用し、分娩や硬膜外麻酔に安全な血小板数についてのエビデンスは見つけられなかったとしている。
- ・米国麻酔学会産科麻酔ガイドライン<sup>41)</sup>：出血リスクのある患者での麻酔前の血小板数測定を推奨しているが、区域麻酔施行に安全な血小板数は示していない。

#### CQ14. 帝王切開時にはどのような点に注意すべきか？

##### 推奨グレード：2C

易出血性であること、副腎皮質ステロイドを内服している場合には易感染性であることを認識して帝王切開を行う。

#### 解説：

ITPによる新生児血小板減少症の確率は低く、胎児の頭蓋内出血予防を目的とした帝王切開は児のリスクを低下させず、母の潜在的リスクを上昇させる。従って帝王切開は産科的適応に基づいて行われる（CQ12参照）。ただし、母体ITPを原因とする頭蓋内出血の児を出産した既往がある場合や、妊娠中の胎児頭蓋内出血の場合には帝王切開による分娩が考慮される。

ITP合併妊娠患者の少数例を対象とした帝王切開の報告では、出血量を含めて合併症が特に多くなるという報告は少ない<sup>42, 43)</sup>。一方で、ITP患者を対象とした外科手術に関する報告では、術後の出血、敗血症、肺炎の増加、集中治療室の入室率や死亡率の増加が報告されている<sup>44)</sup>。よって、ITP合併妊娠患者の場合、特別注意を払う点があるかどうか明らかではない。しかし、血小板数が少ない点から出血を抑えるための手技、また、副腎皮質ステロイドを長期にわたり内服していることが多く易

感染性の点から感染を抑えるための手技に重点を置いた帝王切開が望ましい。

- 血小板輸血：血小板数が5万/ $\mu$ l以下の場合には、血小板輸血後に帝王切開を行うことが多い。ITPを合併している場合は、血小板の消費が早いいため、なるべく術直前に、そして通常より多めに輸血（10～20単位）した方が良い。
- ステロイドカバー<sup>45)</sup>：副腎皮質ステロイドを長期内服している場合には、術中・術後のステロイドカバーを考慮する。
- 術前抗菌薬<sup>46～48)</sup>：副腎皮質ステロイドを長期間内服していることが多いため、感染には注意を払う必要がある。通常と同様に、術前の予防的抗菌薬投与は術後の感染を有意に減少させると考えられるため、皮切を加える30～60分前に、アンピシリンもしくは第一世代セフェム系抗菌薬の投与が推奨される。
- 腹部皮膚切開：皮膚切開には縦切開と横切開がある。縦切開は出血量が少なく、視野が確保できるため術操作がしやすい。横切開は術後のヘルニアが少なく、離開しにくいので美容的にも優れている。ITP合併妊娠患者の場合、どちらが良いかのエビデンスはない。
- 子宮切開<sup>49)</sup>：子宮切開の延長は、クーパーを用いる方法と用手的に行う方法がある。用手的に子宮切開を延長した方が、出血量が少ない。
- 胎盤の娩出方法<sup>49, 50)</sup>：用手的剥離と自然剥離の方法がある。自然剥離（子宮底マッサージをしながら臍帯の牽引による胎盤娩出）の方が出血は少なく、術後の感染も少ない。
- ドレーン：腹腔内出血が危惧される場合には、アラーム・ドレーンを挿入することが多い。ITP合併妊娠患者では、ドレーン挿入を考慮した方が良い。
- 皮下縫合<sup>49, 50)</sup>：皮下の厚みが2cm以上の場合には、埋没縫合を行った方が、創部離開、感染の合併症が減少する。

#### CQ15. ITP治療中の患者は授乳が可能か？

##### 推奨グレード：2C

副腎皮質ステロイドあるいは免疫グロブリン大量療法を受ける患者の授乳が児に与える影響は少なく、通常は授乳制限を必要としない。

#### 解説：

副腎皮質ステロイド投与（プレドニゾロン投与量50mg/日以下）時の母乳移行は少量であり、授乳による児への影響は少ないと考えられる<sup>51)</sup>。米国小児科学会においても、プレドニゾロンおよびプレドニゾンは通常授乳

と両立できる薬剤とされる<sup>52)</sup>。

免疫グロブリンは生理的な母乳含有成分の一つであり、少数サンプルにおける免疫グロブリン大量療法 (IVIG) 中の母乳免疫グロブリン検査では、IgG 濃度は正常～増加、IgM 濃度は正常～低下と報告されている<sup>52)</sup>。IVIG 治療 (0.4 g/kg/日を 5 日間連続投与後、分娩後 6 週と 12 週に 1 日ずつ投与) の多発性硬化症患者 69 名から授乳をうけた 108 名の児において、重篤な副作用が報告されていない<sup>53)</sup>。一方、IVIG 治療 (月 1 回 10 g 投与) 中の多発性硬化症 43 名の授乳児において IVIG 関連と考えられる一過性の皮疹を 1 例に認めたが、それ以外に重篤な副作用はなかった<sup>54)</sup>。

アザチオプリン、シクロスポリンは授乳を介した児への免疫抑制作用の可能性があり、成長や発がん性への影響が不明であるため、授乳の安全性は確認されていない。また、難治性 ITP に対して最近使用されるようになったトロンボポエチン受容体作動薬は、人の母乳移行の程度および授乳児への影響は不明である。しかし、動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が示唆されることから、現時点では授乳婦への投与は避けるか、投与中は授乳を避けることが望ましい<sup>55)</sup>。

#### 他ガイドラインとの比較

欧米の ITP ガイドライン<sup>3-5)</sup>において、治療を要する患者の授乳制限については言及されていない。その背景として、この問題が ITP に限らず、一般的な薬剤と授乳の安全性に関する課題であるためと考えられる。従って、この課題はその様な視点から判断されるべきである。

#### CQ16. 新生児の出血のリスクは？ また分娩前に児の血小板数を予測する方法はあるか？

##### 推奨グレード：2C

1. 新生児の血小板が 5 万/ $\mu$ l 未満に減少する頻度は約 10%、頭蓋内出血を合併する頻度は 1%弱と推定される。
2. 分娩前に新生児の血小板数を予測する方法として、前子と次子の血小板数の相関が高いことが有用である。

##### 解説：

ITP 合併妊婦から出生した児のうち出生後に、血小板数が 5 万/ $\mu$ l 未満、2 万/ $\mu$ l 未満に減少する割合は、各々約 10%、約 5%である<sup>6, 56)</sup>。

もっとも重大な出血症状は頭蓋内出血である<sup>43, 56)</sup>。通常は生後 1~3 日以内で発生するが、胎内発症の報告例<sup>57)</sup>もある。頻度は 1%弱<sup>56)</sup>と低いが一旦発症すると予

後は悪い<sup>43)</sup>。半数程度が死亡又は重篤な神経学的後遺症を残す<sup>7, 43)</sup>。帝王切開が経膈分娩と比較して、頭蓋内出血の危険を減らすというエビデンスはない。頭蓋内出血症例には、血小板数が 5 万/ $\mu$ l 以上の場合や無症候性の場合もある<sup>43)</sup>。

分娩前の予測因子については、母体側の因子 (ITP の発症時期、血小板数、治療の有無、脾摘の有無) について複数の研究で検討されてきた<sup>6, 56)</sup>。これらの因子の中で、母体血小板数<sup>43, 58)</sup>や、脾摘の既往<sup>2, 43)</sup> (特に脾摘後も血小板数が回復しない場合) が、出生児の血小板数と関連を示す論文もある。しかし同時にこれらの二つの因子の関連性を否定する報告も多い<sup>6, 56)</sup>。反復して確かめられている唯一の因子は、前子の血小板数と次子の血小板数がよい相関関係にあることである<sup>2, 7, 43, 59)</sup>。従って、分娩歴のある ITP 妊婦では、出産前に前子の出生時や出生後の血小板数をあらかじめ把握することが極めて重要である。第 1 子の場合には有用な予測因子は存在しない。

#### 他のガイドラインとの比較

- ・英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：母体の血小板数、抗血小板抗体の抗体価、脾摘の有無のいずれも新生児血小板数の予測因子にならないと記載されている。
- ・国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：英国血液学会ガイドラインと同様に、母体の血小板数、抗血小板抗体の抗体価、脾摘の有無のいずれも新生児血小板数の予測因子にならないと記載されている。

#### CQ17. 胎児血小板数を測定すべきか？

##### 推奨グレード：1C

経皮的臍帯穿刺を用いた胎児血小板数測定も、胎児頭皮からの血液採取による血小板数測定も推奨しない。

##### 解説：

経皮的臍帯穿刺を用いた胎児血小板測定は、1~2%の確率で胎児死亡が合併すると推定されている<sup>60)</sup>。この合併率は生後の死亡率と同等またはやや高く、利益より危険が上回るために、経皮的臍帯穿刺を用いた胎児血小板測定は実施すべきではない。また、胎児頭皮からの血液採取は手技的に困難であり<sup>61)</sup>、また採取途中の血液凝固や羊水混入などにより不正確な血小板数を示す<sup>62~64)</sup>ため、推奨されない。2000 年以降に発表されているガイドライン<sup>3, 4)</sup>と総説<sup>65, 66)</sup>においても、いずれも同様のコメントである。

#### 他のガイドラインとの比較

- ・英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：経皮的臍帯穿刺も胎児

頭皮からの血液採取も推奨しないと記載されている。  
・国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：経皮的臍帯穿刺も胎児頭皮からの血液採取も推奨しないと記載されている。

#### CQ18. 出生した児の評価はどのようにするのか？

##### 推奨グレード：2C

1. 臍帯血または新生児末梢血を用いて出生時に血小板数を評価する。出血症状の有無にかかわらず全児に推奨する。
2. 出生時の血小板数が 15 万/ $\mu$ l 未満に減少している場合には、反復して評価する。通常最低値は日齢 2~5 であるが、それ以降に遷延する場合もある。

##### 解説：

ITP 合併妊娠の妊婦から出生した児は、出生時から血小板数が減少している場合もあるが、出生数日後（通常最低値は日齢 2~5）に減少することもある<sup>6, 56, 65)</sup>。出血症状の有無にかかわらず全例、出生時に臍帯血を用いてまたは生後早期に末梢血を用いて、血小板数の評価を推奨する。15 万/ $\mu$ l 未満の血小板減少の場合には、反復採血して正常化するか少なくとも上昇傾向を確認する。経過中に血小板数が 5 万/ $\mu$ l 未満になった場合には、頭部エコーなどの画像検査を積極的に施行すべきである。

2013 年の米国血液学会誌に掲載された総説では、出生時の血小板数が正常の場合には反復採血を推奨していないが、両親に 1 週間以内の出血症状に注意して観察することを推奨している<sup>8)</sup>。わが国では、日齢 4~5 に実施する先天性代謝異常スクリーニング検査時に血小板数を再評価できる機会を利用して採血（ヒールカット法ではなく、静脈採血）をすることにより、退院の安全性をより客観的に判断することも可能である。

新生児血小板減少をきたす原因として、母体 ITP 以外にも付加的な因子がありうることに注意する。早産・低出生体重児では血小板減少症の頻度は高く、新生児集中治療室で管理する低出生体重児の 22~33% に認めるといふ報告がある<sup>66)</sup>。さらに、同種免疫性血小板減少症<sup>67)</sup>、Upshaw-Schulman 症候群、先天性血小板減少症<sup>68, 69)</sup>なども鑑別が必要になる場合もある。特に同種免疫性血小板減少症は頭蓋内出血の頻度が高く、次子では血小板減少が重篤化するため評価が重要である<sup>67)</sup>。

##### 他のガイドラインとの比較

・英国血液学会ガイドライン<sup>3)</sup>：ITP 合併妊婦から出生した新生児は、全例臍帯血または新生児末梢血を用いて、血小板数を評価することが推奨されている。最低値を確認するまで連日採血することが推奨されている。

・国際コンセンサス報告書<sup>4)</sup>：ITP 合併妊婦から出生した新生児は、全例臍帯血または新生児末梢血を用いて、血小板数を評価することが推奨されている。最低値を確認するまで反復採血することが推奨されている。

#### CQ19. 新生児の血小板減少の治療は？

##### 推奨グレード：2C

1. 出血症状のない場合、血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満であれば免疫グロブリン大量療法あるいは副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。
2. 出血症状がある場合、血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満であれば免疫グロブリン大量療法あるいは副腎皮質ステロイド薬の投与とともに、血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上を目標に血小板濃厚液の輸血を考慮する。

##### 解説：

ITP 合併妊婦から出生した新生児の血小板減少症の治療は、臍帯血および生後の 2~5 日の間での血小板数の推移と出血症状から治療の要否を判断する。血小板減少は、臍帯血より生後さらに減少する場合があることに留意する。治療は、免疫グロブリン大量療法あるいは副腎皮質ステロイド薬による薬物治療と血小板濃厚液の補充療法がある。

血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満の場合は、免疫グロブリン大量療法あるいは副腎皮質ステロイド薬を投与する。出血症状がある場合は、免疫グロブリン療法あるいは副腎皮質ステロイド薬に加え血小板濃厚液輸血を考慮する。なお、一次治療として免疫グロブリン療法、二次治療として副腎皮質ステロイド薬が推奨される。

免疫グロブリン療法の投与量は 1 回 1 g/kg で、投与後の出血症状や血小板数の推移から反復投与を考慮する。血小板数の増加が得られた場合でも、再度減少することがあることから注意深い経過観察が必要である。

副腎皮質ステロイド薬の投与量は、プレドニゾロンを 2 mg/kg/日で、血小板数の推移で適宜漸減する。血小板濃厚液の輸血開始基準は、血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満で考慮し、重篤な出血時は血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上を維持する。

その他、難治例では、同種免疫性血小板減少症や、他に血小板減少性疾患（先天性血小板減少症や Upshaw-Schulman 症候群等）を考慮する。

##### 他ガイドラインとの比較

免疫グロブリン大量療法と副腎皮質ステロイド薬の選択は、欧米のガイドラインにおいても一次治療として免疫グロブリン大量療法が推奨されている<sup>3, 8)</sup>。免疫グロブリン大量療法の投与量は、多くは 1 回 1 g/kg<sup>3)</sup>である

が他に 2 g/kg<sup>66)</sup>等が報告されている。多くは 1 回投与で改善が得られることから、1 回 1 g/kg を投与後、血小板数の推移から反復投与を考慮するとした。

副腎皮質ステロイド薬の投与量および投与期間は、欧米のガイドラインでも明確な記述は少ない<sup>70, 71)</sup>。わが国では 2 mg/kg/日の 2 週間投与が推奨されているが<sup>72)</sup>、多くは 1~2 週間で改善が得られることから<sup>2)</sup>、投与期間は適宜漸減するとした。

血小板濃厚液の補充療法開始時の目安は、「血液製剤の使用指針」では血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満とされている<sup>73)</sup>。英国のガイドラインでは、2 万/ $\mu$ l 未満とするものもあるが<sup>3)</sup>、合併症として頭蓋内出血が懸念されていることから、安全性を考慮し、「血液製剤の使用指針」の新生児への血小板輸血のガイドラインに準じて 3 万/ $\mu$ l 未満とした。

謝辞：本論文は、日本血液学会診療委員会の承認を受けた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：宮川義隆；報酬 (協和発酵キリン株式会社)、講演料 (協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社)、富山佳昭；講演料 (協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社)

## 文 献

- 藤村 欣吾, 宮川 義隆, 倉田 義之, 桑名 正隆, 富山 佳昭, 村田 満. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 ITP 治療の参照ガイド作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. 臨血. 2012; **53**: 433-442.
- Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 2002; **75**: 426-433.
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; **120**: 574-596.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; **115**: 168-186.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; **117**: 4190-4207.
- Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Sem Hematol.* 2000; **37**: 275-289.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; **102**: 4306-4311.
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013; **121**: 38-47.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996; **88**: 3-40.
- Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996; **95**: 21-26.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 995-1008.
- Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998; **103**: 397-401.
- McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; **2010**: 397-402.
- Herold M, Schohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol.* 2001; **19**: 3439
- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009; **113**: 1231-1240.
- Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori* positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 162-168.
- Briggs GG, Freeman RL, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* Revised edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
- Gottlieb P, Axelsson O, Bakos O, Rastad J. Splenectomy during pregnancy: an option in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; **106**: 373-375.
- Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JSL.* 2001; **5**: 63-67.
- Iwase K, Higaki J, Yoon H, et al. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001; **11**: 53-56.
- Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a single institutional experience with maternal and neonatal outcomes. *Ann Hematol.* 2003; **82**: 348-352.
- Felbinger TW, Posner M, Eltzschig HK, Kodali BS.



- Laparoscopic splenectomy in a pregnant patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Obstet Anesth.* 2007; **16**: 281-283.
- 23) 由良泰一郎, 竹村真紀, 金森崇彦, ほか. 免疫グロブリン大量療法後妊娠 14 週に脾摘を施行し, 健児を得た ITP 合併妊娠の一例. *日産婦会誌*, 1995; **47**: 665-668.
- 24) Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia during pregnancy. In: *Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynaecology*. Geer IA, Turpie AGG, Forbes Cd, eds. Chapman & Hall, London. 1992.
- 25) Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; **97**: 893-898.
- 26) van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2009; **148**: 15-25.
- 27) Burrows R and Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993; **329**: 1463-1466.
- 28) 小林隆夫(編著). 静脈血栓塞栓症ガイドブック 改訂 2 版. 東京, 中外医学社; 2010.
- 29) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編集・監修). 東京, 日産婦誌; **2011**: 12-15.
- 30) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン(2009年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)). Accessed 2014 July 2.
- 31) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; **141** (2 Suppl): e691S-e736S.
- 32) Hill J, Treasure T. Reducing the risk of thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart.* 2010; **96**: 879-882.
- 33) NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG92/chapter/introduction>). Accessed 2014 July 8.
- 34) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 日本血栓止血学会. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針 ([http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)). Accessed 2014 July 2.
- 35) Scott JR, Cruikshank DP, Kochenour NK, et al. Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; **136**: 495-499.
- 36) Cook RL, Miller RC, Katz VL, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991; **78**: 578-583.
- 37) Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg.* 2009; **109**: 648-660.
- 38) van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2009; **148**: 15-25.
- 39) Ruppen W, Derry S, McQuay H, Morre RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anaesthesia. *Anesthesiology.* 2006; **105**: 394-399.
- 40) Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro. *Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1993; **28**: 179-181.
- 41) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology.* 2007; **106**: 843-863.
- 42) ACOG practice bulletin: Thrombocytopenia in pregnancy. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *American college of obstetricians and gynecologists. Int J Gynaecol Obstet.* 1999; **67**: 117-128.
- 43) Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012; **87**: 15-21.
- 44) Chang CC, Chang HC, Wu CH, Chang CY, Liao CC, Chen TL. Adverse postoperative outcomes in surgical patients with immune thrombocytopenia. *Br J Surg.* 2013; **100**: 684-692.
- 45) Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust.* 2008; **188**: 409-413.
- 46) Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; **199**: 301.e1-6.
- 47) Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; **209**: 294-306.
- 48) Smaill FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; **20**: CD007482.
- 49) Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 16: CD004737.
- 50) Chelmon D, Rodriguez EJ, Sabatini MM. Suture closure of

- subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004; **103**: 974-980.
- 51) Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985; **106**: 1008-1011.
- 52) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001; **108**: 776-789.
- 53) Achiron A, Kishner I, Dolev M. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004; **251**: 1133-1137.
- 54) Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler.* 2000; **6 (Suppl 2)**: S18-S20.
- 55) 宮川義隆. 妊婦さんにトロンボポエチン受容体作動薬を処方できますか? 池田康夫(編集). トロンボポエチン受容体作動薬のすべて. 東京, 先端医学社; **2012**: 109.
- 56) Kadir RA, McLintock C. Thrombocytopenia and disorders of platelet function in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2011; **37**: 640-652.
- 57) Koyama S, Tomimatsu T, Sawada K, et al. Prenatal diagnosis of fetal intracranial hemorrhage in pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 2010; **30**: 489-491.
- 58) Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationship between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998; **103**: 397-401.
- 59) Christiens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts of first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol.* 1997; **90 (4 Pt 1)**: 546-552.
- 60) Scioscia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; **159**: 1066-1068.
- 61) Scott JR, Cruikshank DP, Kochenour NK, Pitkin RM, Warenski JL. Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; **136**: 495-499.
- 62) Adams DM, Bussel JB, Druzin ML. Accurate intrapartum estimation of fetal platelet count by fetal scalp samples smear. *Am J Perinatol.* 1994; **11**: 42-45.
- 63) Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; **177**: 149-155.
- 64) Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Growley JM, D'Alton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 1995; **15**: 439-445.
- 65) Sukenik-Halevy R, Ellis MH, Fejgin MD. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; **63**: 182-188.
- 66) Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008; **22**: 173-186.
- 67) Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1997; **337**: 22-26.
- 68) Kunishima S, Saito H. Congenital macrothrombocytopenias. *Blood Rev.* 2006; **20**: 111-121.
- 69) 笹原洋二. 先天性血小板減少症の診断と分子病態. *小児科.* 2014; **55**: 105-113.
- 70) Karpatkin M. Corticosteroid therapy in thrombocytopenic infants of women with autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1984; **105**: 623-625.
- 71) Ovah F, Samanci N, Ermiş B, Akdoğan Z, Dağoğlu T. Alternative therapies for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sanguinis.* 1998; **74**: 198-200.
- 72) 伊従秀章, 赤塚順一. ITPにおける妊娠・分娩の管理. *血腫瘍.* 1996; **32**: 452-460.
- 73) 日本赤十字社血液事業本部. 厚生労働省医薬食品局血液対策課 「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版)及び「血液製剤の使用指針」(改訂版)平成17年9月,平成24年3月一部改正 ([http://www.jrc.or.jp/vcms\\_lf/iyakuhin\\_benefit\\_guideline\\_sisin120827.pdf](http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_benefit_guideline_sisin120827.pdf)). Accessed 2014 July 3.

## ITP 診断における新機種を用いた IPF%の有用性および ITP 治療における 血小板機能測定の意味に関する検討

研究分担者：富山 佳昭 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者：柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

### 研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 診断において幼若な血小板である網状血小板の測定は有用である。しかし Flow cytometry を用いた網状血小板比率測定 (FCM 法) は手技が煩雑で標準化が困難であり、またシスメックス社製多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた幼若血小板分画 (IPF%) 測定は簡便であるがその精度が不十分であった。今回、新機種である XN-1000 を用いた IPF%の ITP 診断における有用性について、XE-2100 および FCM 法と比較検討を行ったところ、XN-1000 では FCM 法にほぼ匹敵する感度、特異度を得られることが明らかとなった。また血小板減少患者における血小板機能は通常血小板凝集能検査では評価が困難であったが、FCM を用いることにより血小板機能を検討することが可能となった。ITP 患者においては血小板機能は正常よりも低下している例が多く、またトロンボポエチン受容体作動薬が血小板機能に与える影響は少ないと思われた。

### A. 研究目的

ITP の診断の基本は除外診断であるが、特に再生不良性貧血との鑑別が問題になることが多い。網状血小板 (RP) は細胞内に RNA を豊富に含む幼若な血小板であり、網状血小板比率 (RP%) は血小板寿命を反映していると考えられている。我々は Flow cytometry を用いた RP%測定 (FCM 法) が ITP と再生不良性貧血の鑑別に有用であることを報告してきた (Kurata et al. *Am J Clin Pathol* 2001)。しかし、FCM 法は精度は高いものの高価な機器と煩雑な操作のため本法による網状血小板測定が実施可能な施設は限られている。近年、RP の自動測定が試みられ、シスメックス社製多項

目自動血球分析装置を用いて、RNA が含まれる血小板分画を幼若血小板分画 (immature platelet fraction, IPF) として簡便かつ迅速に測定する方法が開発されている。従来の XE-2100 を用いた IPF%測定は ITP 診断の感度と特異度に難点があったが (林ら、*臨床病理* 2009)、最新機器である XN シリーズにおいては IPF 専用チャンネルを設けたことによりその精度の改善が期待されていた。我々は ITP47 例、再生不良性貧血あるいは化学療法後の血小板減少患者 28 例の IPF%を XE-2100 および XN-1000 を用いて測定し、FCM 法と比較することにより、XN1000 を用いた IPF%の ITP 診断における有用性を検討した。

また ITP の治療は、重篤な出血を回避するため安全と思われる血小板数を維持することを目標になされるが、出血リスクには血小板数だけでなく血小板機能も関与する。ITP 患者において検出される抗血小板抗体の多くは血小板機能に必須の分子である GPIIb-IIIa ( $\alpha$  IIb  $\beta$  3) や GPIb-IX 複合体を標的していることから、ITP 患者の血小板機能は正常者と異なる可能性がある (Kiyomizu et al. *Blood*2012)。一方、ITP 患者では血栓症の合併が意外に多いこと、また最近、難治性 ITP で広く使用されてきているトロンボポエチン(TPO)受容体作動薬は血小板機能を亢進する可能性があることから、ITP 患者の血小板機能を把握することは重要である。しかし血小板機能検査のゴールドスタンダードとされる比濁法を用いた血小板凝集能検査は血小板減少患者においては信頼できるデータが得られない。我々は FCM を用いることにより血小板減少患者における血小板機能測定法を確立し、ITP 患者における血小板機能の評価を行った。

## B. 研究方法

1) IPF%測定に関する検討：ITP 症例47例(血小板数 $5.68 \pm 3.38$ 万/ $\mu$ l)、再生不良性貧血(AA)または化学療法による血小板減少例(CIT)(血小板数 $4.25 \pm 2.75$ 万/ $\mu$ l)、正常コントロール80例において、FCMを用いたRP%測定、XE-2100およびXN-1000を用いたIPF%測定を同一検体を用いて行い、各検査のITP診断における感度および特異度を検討した。また破碎赤

血球の影響をみるため、発作性夜間血色素尿症(PNH)患者10例においても検討した。

2) 血小板機能測定に関する検討：ITP 患者11例、血小板無力症患者2例およびP2Y<sub>12</sub>欠損症患者1例において、FCMを用いて $\alpha$  IIb  $\beta$  3の活性化を、PAC1結合、顆粒放出能をCD62P発現、およびFCMを用いた血小板凝集能検査(FCA法)にて、血小板機能測定を行った。

尚、本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ており、患者からは研究協力に関し、十分な説明の上で書面による同意書を得ている。

## C. 研究結果

1) IPF%測定に関する検討：FCM法、XE-2100あるいはXN-1000を用いたIPF%測定のいずれにおいてもITP症例では、正常コントロールに比べ有意に増加していた。一方、AAあるいはCIT症例においては、XE-2100では7例が基準値を上回っていたのに対し、XN-1000とFCM法では3例のみであった。この結果、XN-1000では感度・特異度ともにXE-2100よりも良好であり(感度：XE-2100 83.0%, XN-1000 85.1%, 特異度：XE-2100 75.0%, XN-1000 89.3%)、XN-1000の特異度はFCM法と同等であった(FCM法：感度 93.6%, 特異度 89.3%)。ROC解析においても、XN-1000の精度はFCMと同等であり