

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 小林隆夫, 木村正, 安達知子, 渡辺尚, 今泉益栄, 高橋幸博, 松原康策, 照井克生, 桑名正隆, 金川武司, 村田満, 富山佳昭	妊娠合併特発性血小板 減少性紫斑病診療の参 照ガイド	臨床血液	55(8)	934-947	2014
谷田部陽子, 村田満	血小板数と血小板形態	臨床検査	59(2)	173-179	2015
Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N	Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial.	JAMA	312 (23)	2510- 2520	2014
Kamoshita M, Matsumoto Y, Nishimura K, Katono Y, Murata M, Ozawa Y, Shimmura S, Tsubota K	Wickerhamomyces anomalous fungal keratitis responds to topical treatment with antifungal micafungin.	Journal of Infection and Chemother apy	21(2)	141-143	2015
Kiyokawa T, Koh Y, Mimura K, Nakayama K, Hosokawa M, Sakuragi M, Morikawa T, Nakao M, Aochi H, Fukumori Y, Kanagawa T, Nagamine K, Kimura T, Tomiyama Y.	A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the presence of both anti-HPA-4b and anti-HPA-5b antibody: clinical and serological analysis of the subsequent pregnancy.	Int J Hematol	100	398-401	2014
富山佳昭	自己抗体の標的抗原 —ITPを中心に—	日内会誌	103	1570- 1579	2014
柏木浩和, 富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑 病 (ITP) の治療	臨床血液	55	2087- 2094	2014

Kawaguchi K, Matsubara K, <u>Takafuta T</u> , Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T	Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia.	Int J Hematol	99	570-576	2014
<u>Kuwana M</u> , Okazaki Y, and Ikeda Y	Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia.	PLoS One	9(1)	e86943.	2014
<u>Kuwana M</u>	Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia.	ISBT Sci. Ser	9	217-222	2014
Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, and <u>Kuwana M</u> .	Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia.	Int. J. Hematol	100 (4)	341-344	2014
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , Niiya T, Sato Y, Onishi S, Yasukawa M	Development of exogenous FVIII-specific inhibitor in a mild hemophilia patient with Glu272Lys mutation	Haemophilia	20	e179-182	2014
Yamanouchi J, <u>Hato T</u> , Niiya T, Azuma T, Yasukawa M	Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIb/IX monoclonal IgM antibody	Ann Hematol	93	711-712	2014
Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, <u>Hato T</u> , Yasukawa M	Dramatic and prompt efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of severe	Ann Hematol	93	1779-1780	2014

	refractory iron deficiency anemia in adults				
<u>羽藤高明</u>	止血異常に対する輸血療法の基本－適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方－	Medical Practice	31	110-114	2014
Yada N, Fujioka M, Bennett C, Hayakawa M, <u>Matsumoto M</u> , Inoki K, Miki T, Watanabe A, Yoshida T, <u>Fujimura Y</u> .	The STEC-HUS followed by acute encephalopathy in a young girl was favorably treated on a basis of hemodiafiltration, steroid pulse, and soluble thrombomodulin, under plasma exchange.	Clinical Case Reports	In press		2015
Ogawa Y, <u>Matsumoto M</u> , Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, <u>Fujimura Y</u> .	A unique case involving a female patient with Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver.	Transfusion Med and Hematol	42	59-63	2015
Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, Ito M, Amano K, Toyoda H, Komada Y, Ohishi K, Katayama N, Yoshida Y, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , Ikejiri M, <u>Wada H</u> , <u>Miyata T</u> .	Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: Concentration of C3 p. I1157T mutation.	Int J Hematol	100	437-442	2014
Muroi C, Fujioka M, Mishima K, Irie K, <u>Fujimura Y</u> , Nakano T, Fandino J, Keller E, Iwasaki K, Fujiwara M.	Effect of ADAMTS13 on cerebrovascular microthrombosis and neuronal injury after experimental subarachnoid hemorrhage.	J Thromb Haemost	12	505-514	2014

Sorvillo N, Kaijen PH, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB.	Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13.	J Thromb Haemost	12	670-679	2014
<u>藤村吉博</u> , <u>松本雅則</u> , <u>石西綾美</u> , <u>八木秀男</u> , <u>小亀浩市</u> , <u>宮田敏行</u>	血栓性血小板減少性紫斑病	臨床血液	55	93-104	2014
<u>宮川義隆</u>	ITP と TTP に対するリツキシマブ	日本内科学会雑誌	103	1654-1659	2014
<u>宮川義隆</u>	特発性血小板減少性紫斑病	内科	114 (2)	209-213	2014
<u>宮川義隆</u>	TTP と非典型 HUS の最新治療	医学のあゆみ	251 (2)	149-156	2014
<u>宮川義隆</u>	血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験	血液内科	69(5)	688-692	2014
<u>宮川義隆</u>	妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド	Thrombosis Medicine	4(4)	388-394	2014
<u>Wada H</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Yamashita Y</u>	Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines	Journal of Intensive Care	2	15	2014
<u>Wada H</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Yamashita Y</u> , <u>Hatada T</u>	Disseminated Intravascular Coagulation: Testing and Diagnosis.	Clin Chim Acta	436C	130-134	2014
<u>Wada H</u> , <u>Matsumoto T</u> , <u>Yamashita Y</u> , <u>Hatada T</u>	Is early treatment of DIC beneficial in septic patients?	Crit Care	18	447	2014
<u>Wada H</u> , <u>Okamoto K</u> , <u>Iba T</u> , <u>Kushimoto S</u> , <u>Kawasugi K</u> , <u>Gando S</u> , <u>Madoiwa S</u> , <u>Uchiyama T</u> , <u>Mayumi T</u> , <u>Seki Y</u> , Japanese Society	Addition of recommendations for the use of recombinant human thrombomodulin to the "Expert consensus for	Thromb Res	134	924-925	2014

of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee	the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan”.				
<u>Wada H</u> , Matsumoto T, Yamashita Y	Natural History of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome.	Semin Thromb Hemost	40	866-873	2014
Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, <u>Wada H</u>	Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study: comment	J Thromb Haemost		In press	2015
Ota S, <u>Wada H</u> , Mastuda A, Ogihara Y, Yamada N, Nakamura M, Ito M	Anti-Xa activity in VTE patients treated with fondaparinux.	Clin Chim Acta	442	22-23	2015
<u>Wada H</u> , Aota T, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N	Antithrombin or thrombomodulin administration in severe pneumonia patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation: comment on two papers.	J Thromb Haemost		In press	2015
Yamashita Y, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Ikejiri M, Mastumoto T, Ohishi K, Hosaka Y, Nishikawa M, Katayama N	Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI (GPVI) in patients with thrombotic microangiopathy.	Thromb Res	133	440-444	2014
Yamashita Y, <u>Wada H</u> , Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, Asanuma K, Usui M, Kamimoto Y,	Elevated Fibrin-related Markers in Patients with Malignant Diseases Frequently Associated	Intern Med	53	413-419	2014

Matsumoto T, Ohishi K, Katayama N	with Disseminated Intravascular Coagulation and Venous Thromboembolism.				
Aota T, Naitoh K, <u>Wada H</u> , Yamashita Y, Miyamoto N, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Asanuma K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimokariya Y, Yamada N, Nishikawa M, Katayama N, Uchida A, Sudo A	Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban.	Int J Hematol	100	450-456	2014
Masanobu Morioka, <u>Masanori Matsumoto</u> , Makoto Saito, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , <u>Yoshihiro Fujimura</u>	A first bout of thrombotic thrombocytopenic purpura triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nulliparous female with Upshaw-Schulman syndrome	Blood Transfus	12 (S1)	s153-s155	2014
Hirokazu Tanaka, Chiaki Tenkumo, Nobuhiro Mori, <u>Koichi Kokame</u> , <u>Yoshihiro Fujimura</u> , Toshiyuki Hata	Case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy	J Obstet Gynaecol Res	40(1)	247-249	2014
Jacob Larkin, Baosheng Chen, Xiao-Hua Shi, Takuya Mishima, <u>Koichi Kokame</u> , Yaacov Barak, Yoel Sadovsky	NDRG1 deficiency attenuates fetal growth and the intrauterine response to hypoxic injury	Endocrinology	155 (3)	1099-1106	2014
<u>Reiko Neki</u> , <u>Toshiyuki Miyata</u> , Tomio Fujita, <u>Koichi Kokame</u> , Daisuke Fujita, Shigeyuki Isaka, Tomoaki Ikeda, Jun Yoshimatsu	Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes	Thromb Res	133 (5)	914-918	2014

樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 宮田敏行	ターゲット領域の異常 を見逃さないゲノム定 量 PCR 法の確立	日本血栓 止血学会 誌	25(5)	615-618	2014
小亀浩市	TTP の分子診断	日本血栓 止血学会 誌	25(6)	689-696	2014
小亀浩市	血栓性血小板減少性紫 斑病	血液フロ ンティア	25(1)	51-57	2015
Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Nakashima T, <u>Kojima T</u>	A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency and autoimmune disease-like symptoms.	Int J Hematol	100	200-205	2014
高木夕希, 小嶋哲人	新規血栓性素因アンチ トロンビン抵抗性の発 見と今後の展望	日本臨牀	72(7)	1320-13 24	2014
小嶋哲人	徹底ガイド DIC のすべ て 2014-15 (丸藤哲編) ヘパリン類似物質	救急・集中 治療	26 (5-6)	887-892	2014
Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, <u>Kojima T</u>	Antithrombin-resistan t prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation.	Thromb Res	134 (4)	914-917	2014
小嶋哲人	新たな血栓性素因:アン チトロンビンレジスタ ンス	日本検査 血液学会 雑誌	15(3)	289-296	2014
Eura Y, <u>Kokame K</u> , <u>Takafuta T</u> , Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, <u>Matsumoto M</u> , <u>Fujimura Y</u> , <u>Miyata T</u>	Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw- Schulman syndrome	Mol Genet Genomic Med	2(3)	240-244	2014

Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, <u>Neki R</u> , Araki T, Hamamoto T, Yoshimatsu J, <u>Miyata T</u>	Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin	Int J Hematol	Nov 23. [Epub ahead of print]		2014
<u>宮田敏行</u> , 丸山慶子	日本人における先天性血栓性素因 -欧米との比較 -	臨床血液	55(8)	908-916	2014
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	日本人に多い先天性凝固阻止因子欠乏症について教えてください. 特集/OC・LEP の静脈血栓塞栓症リスク Q&A	産科と婦人科	84(4)	印刷中	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	経口避妊薬と活性化プロテインC凝固制御系	Thrombosis Medicine	5(1)	印刷中	2015
<u>小林隆夫</u> , <u>杉浦和子</u>	女性ホルモン剤と血栓症の歴史	Thrombosis Medicine	4(4)	69-73	2014
<u>小林隆夫</u>	検査値のみかた D ダイマー	最新女性医療	1(1)	52-53	2014
<u>小林隆夫</u>	出血性疾患・血栓性疾患の妊娠・分娩管理	臨床血液	55(8)	925-933	2014
<u>小林隆夫</u>	わが国における静脈血栓塞栓症の最近の動向	産科と婦人科	81(8)	933-938	2014
<u>小林隆夫</u>	癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイドランス(再発血栓症と出血を含む)	International Review of Thrombosis	9(2)	48-51	2014
<u>小林隆夫</u>	静脈血栓塞栓症の予防対策	日本臨床	72(7)	1303-1308	2014
<u>小林隆夫</u>	特集 管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編 妊婦血栓塞栓症	周産期医学	44(3)	391-395	2014
<u>小林隆夫</u>	低用量ピルによる血栓症リスク	日本医事新報	No4690	60-61	2014
<u>森下英理子</u>	徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 VIII基礎病態と治療-血管性病変	救急・集中治療	26(5-6)	851-855	2014
<u>森下英理子</u>	徹底ガイド DIC のすべて 2014-15 IX治療薬-	救急・集中治療	26(5-6)	929-934	2014

	抗線溶薬（内科系）				
<u>森下英理子</u>	新しい経口抗凝固薬の モニタリング検査	臨床検査	58(8)	979-986	2014
<u>森下英理子</u>	遺伝子検査	日本臨床	72(7)	1237-12 42	2014
林朋恵, <u>森下英理子</u>	造血幹細胞移植後関連 TMA	日本血栓 止血学会 誌	25(6)	725-731	2014
Hayashi T, Nakagawa N, Kadohira Y, <u>Morishita E</u> , Asakura H	Rivaroxaban in a patient with disseminated intravascular coagulation associated with an aortic aneurysm: a case report,	Ann Intern Med	161 (2)	158-159	2014
Sekiya A, <u>Morishita E</u> , Maruyama K, Torishima H, Ohtake S	Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells.	J Atheroscler Thromb	in press		2015
Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, <u>Morishita E</u> , Ago T, Nakane H, Kitazono T	Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution.	Neurology and Clinical Neuroscie nce	in press		2015

<その他（メディア）>

発表者氏名		
<u>宮川義隆</u>	TBSテレビ 報道特集、「難病女性 決意の出産」	2014年 12月20日
<u>宮川義隆</u>	産経新聞、「特発性血小板減少性紫斑病」	2014年 4月22日
<u>宮川義隆</u>	中国新聞、「血液の難病「ITP」新診療指針：妊娠・出産 恐れなくて」	2014年 11月4日
<u>宮川義隆</u>	Medical Tribune、「TTPに対するリツキシマブの医師主導治験： 12月26日までに「あと3例」募集」	2014年 11月27日
<u>宮川義隆</u>	Medical Tribune、「ITP患者の妊娠・出産に20年ぶり新指針」	2014年 12月18日

研究成果の刊行物・別冊

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¹, 柏木 浩和², 高蓋 寿朗³, 藤村 欣吾⁴,
倉田 義之⁵, 小林 隆夫⁶, 木村 正⁷, 安達 知子⁸,
渡辺 尚⁹, 今泉 益栄¹⁰, 高橋 幸博¹¹, 松原 康策¹²,
照井 克生¹³, 桑名 正隆¹⁴, 金川 武司⁷, 村田 満¹⁵,
富山 佳昭¹⁶

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 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下に減少する良性的血液疾患である。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¹⁾。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²⁾。その後、ITP 患者の妊娠を維持するためには血小板数が $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 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^{3~5)}。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 $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上を維持することを努め、自然分娩時には $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上を目標とする⁵⁾。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⁵⁾。

- ¹ 埼玉医科大学医学部総合診療内科
- ² 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科
- ³ 呉医療センター血液内科
- ⁴ 安田女子大学看護学部
- ⁵ 四天王寺大学人文社会学部
- ⁶ 浜松医療センター産婦人科
- ⁷ 大阪大学大学院医学研究科産婦人科
- ⁸ 総合母子保健センター愛育病院産婦人科
- ⁹ 自治医科大学医学部産婦人科
- ¹⁰ 宮城県立こども病院血液腫瘍科
- ¹¹ 奈良県立医科大学附属病院新生児集中治療部
- ¹² 西神戸医療センター小児科
- ¹³ 埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科
- ¹⁴ 慶應義塾大学医学部リウマチ内科
- ¹⁵ 慶應義塾大学医学部臨床検査医学
- ¹⁶ 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。

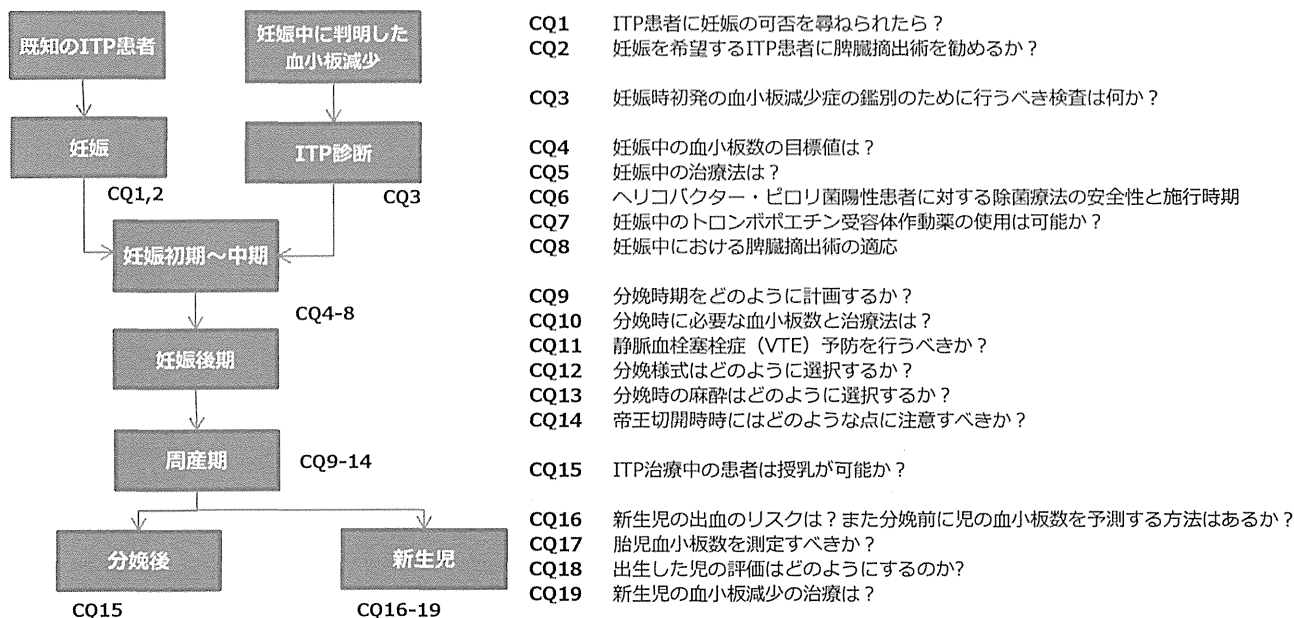


図1 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドにおけるクリニカルクエスチョンの流れ

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あきらかに勝っており、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/ μl 以下、約 5% が血小板数 2 万/ μl 以下となり、治療を必要とすることがある^{3~5)}。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/ μl 以下であれば帝王切開が選択されていた²⁾。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^{3~5)}。

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/ μl 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^{4~8)}。

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/ μl 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る、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⁹⁾。
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/ μl 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^{3~5, 8~10)}。

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^{3, 11)}。妊娠中に血小板数が 2 万~3 万/ μl 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/ μl 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^{11, 12)}。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抹標本検鏡：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^{8, 13)}。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/ μl 以上である¹³⁾。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)⁹⁾。

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⁸⁾

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⁹⁾。
- ・英国血液学会ガイドライン：臨床の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³⁾。
- ・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⁴⁾。

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娠の成人 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⁹⁾、英国血液学会ガイドライン³⁾、国際コンセンサス報告書⁴⁾、アメリカ血液学会誌に掲載された Gernsheimer らによる総説⁸⁾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⁹⁾：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³⁾：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⁴⁾：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⁸⁾：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/ μ 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³⁾、国際コンセンサス報告書⁴⁾、アメリカ血液学会ガイドライン⁵⁾、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²⁾。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²⁾。

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¹⁾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³⁾：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⁴⁾：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⁵⁾：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¹⁴⁾。

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^{1, 15, 16)}。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¹⁷⁾

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）¹⁷⁾。

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パ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，添付文書上はいずれの薬剤も「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⁴⁾，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⁸⁾。

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^{18～23)}。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^{3～5,9)}。術式としては腹腔鏡下の脾摘を勧めている^{3,4)}。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/ μ 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い。米国と英国のガイドライン^{3,5)}と臨床研究⁷⁾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場合が多い。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²⁴⁾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⁷⁾。

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/ μ l以上、区域麻酔下による帝王切開であれば8万/ μ 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⁵⁾。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/ μ l以上を推奨する^{3,9)}。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^{3,5,25)}。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^{3,5)}。

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/ μ l以上を安全な閾値と考えることが多い^{3,26)}。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/ μ 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⁷⁾。なお、英国のITP診療ガイドラインでは経膈分娩は5万/ μ l以上、帝王切開または硬膜外麻酔は8万/ μ l以上を推奨している³⁾。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/ μ 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/ μ l以上あれば十分と考えることを紹介している⁴⁾。

出産予定日約2ヶ月前の時点で血小板数が5万/ μ 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⁸⁾。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^{3~5)}。

なお、血小板数が5万/ μ 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²⁷⁾、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^{3~5)}。

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^{28~33)}を表4にまとめたが、国内外の予防ガイドライン^{29~33)}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）の原因になるわけで

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 27 kg/m²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³⁴⁾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⁴⁾。また、児の血小板数が5万/ μ 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/ μ 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/ μ l以上の59例では皆無であった」という総説³⁵⁾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/ μ 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⁴⁾。児の頭蓋内出血の頻度は、新生児血小板数5万/ μ 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³⁶⁾。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⁴⁾。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^{4, 36)}。

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)³⁾。英国のガイドラインでも同様である³⁾。

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/ μ l以上である。血小板数5万～8万/ μ 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椎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^{37, 38)}。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³⁷⁾。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/ μ lであった³⁷⁾。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³⁸⁾。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/ μ lであり、腰椎穿刺に安全な血小板数は4万/ μ lとしている³⁸⁾。

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/ μ 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/ μ 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³⁹⁾、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⁴⁰⁾、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膣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⁴⁾。

他のガイドラインとの比較

- ・英国血液学会ガイドライン³⁾：血小板数が8万/ μ 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⁴⁾：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/ μ 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/ μ 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⁵⁾：Webertらの報告⁷⁾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⁴¹⁾：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：

IIP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IIP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。

IIP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^{42, 43)}。一方で、IIP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⁴⁴⁾。よって、IIP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/ μ 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。IIP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⁴⁵⁾：副腎皮質ステロイドを長期間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^{46～48)}：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。IIP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⁴⁹⁾：子宮切開の延長は、クーパーを用いる方法と手行的に行う方法がある。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^{49, 50)}：手行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。
- ドレイン：腹腔内出血が危惧される場合には、アラーム・ドレインを挿入することが多い。IIP合併妊娠患者では、ドレイン挿入を考慮した方が良い。
- 皮下縫合^{49, 50)}：皮下の厚みが2 cm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. IIP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50 mg/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⁵¹⁾。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