

補体異常症の aHUS は病態と治療が大きく異なる。TMA 患者をみたら専門医への迅速な紹介が望ましい。

本稿が TMA の鑑別診断の役に立てば幸いである。なお、再発・難治例の TTP に対するリツキシマブの医師主導治験(厚生労働科学研究難治性疾患実用化研究事業)へのご支援もお願いしたい。

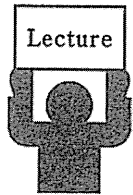
文献

- 1) Scully, M. et al. : Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.*, **158** : 323-335, 2012.
- 2) 松本雅則・藤村吉博 : 後天性 TTP に対するリツキシマブ療法, In Annual Review 血液, 中外医薬社, 2013, pp.201-208.
- 3) Scully, M. and Goodship, T. : How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br. J. Haematol.*, **164** : 759-766, 2014.
- 4) Cataland, S.R. and Wu, H.M. : How I treat : the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*, **123**(16) : 2478-2484, 2014.
- 5) 藤村吉博・他 : 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS), 臨床血液, **53** : 351-359, 2014.
- 6) Coppo, P. et al. : Predictive features of severe

acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies : the French TMA reference center experience. *PLoS One*, **5** : e10208, 2010.

- 7) Scully, M. et al. : A Phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **118** : 1746-1753, 2011.
- 8) Scully, M. et al. : Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br. J. Haematol.*, **136** : 451-461, 2006.
- 9) Froissart, A. et al. : Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit. Care Med.*, **40** : 104-111, 2012.
- 10) Tun, N. M. and Villani, G. M. : Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a systematic review with pooled data analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*, **34** : 347-359, 2012.
- 11) Legendre, C. M. et al. : Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **368** : 2169-2181, 2013.
- 12) Ardissino, G. et al. : Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome : a report of 10 cases. *Am. J. Kidney. Dis.*, 2014. doi : 10.1053/j. ajkd. 2014.01.434.

* * *



解説

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*

宮川 義隆**

Key Words : thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), rituximab, investigator-initiated clinical trial

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は、細血管障害性溶血性貧血と血小板減少を特徴とする良性疾患である¹⁾。後天性 TTP の標準的治療は血漿交換療法であり、約 8 割に有効である。初発例のうち約 2 割は血漿交換療法が無効な難治例であり、一度治療に成功しても約 3 割が再発する。また、血漿交換療法中に悪化する難治例もある。再発・難治例に対して、海外では脾臓摘出術 (脾摘)、免疫抑制剤のシクロスポリン、シクロホスファミドなどが経験的に使用されてきた¹⁾²⁾。いずれの治療も副作用が多く、治療効果も臨床試験間ではばらつきが大きい。

このため、再発・難治例に対して、より高い効果がある治療法の開発が望まれていた。約 10 年前から海外では、再発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが広く使われている³⁾⁴⁾。米国 Brooklyn 病院の Tun と Villani による系統的レビューによれば、特発性 TTP 患者 100 名に対して、リツキシマブの治療効果は完全寛解率が 98% と高く、再発率は 9% (観察期間中央値 13 か月) と低かった⁵⁾。血小板が正常化するまでの期間は 14 日 (中央値) と、効果発現までの期間が早いのが特徴である⁵⁾。

2012 年の英国血液学会による TTP 診療ガイド

ラインにおいても、リツキシマブの使用が強く推奨されている³⁾。あいにく、国内ではリツキシマブは TTP に対して未承認のため、再発・難治例に処方することができない。このため、私は本年 1 月から厚生労働科学研究班として、TTP に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験を進めている。本稿では Rituximab-TTP 医師主導治験の概要と、海外臨床試験の成績などを解説する。

疫学と病態

国内には TTP の疾病統計がないが、欧州の発症率が人口 100 万人あたり約 4 名であることから、国内患者数は約 500 名と推定される。TTP の病態は、フォンビルブランド因子切断酵素である ADAMTS13 酵素の欠損が原因である。TTP の約 5% は先天性で、遺伝子異常により ADAMTS13 を欠損している。残りの約 95% は後天性であり、ADAMTS13 に対する自己抗体が原因である。すなわち、後天性 TTP は自己免疫疾患である。ADAMTS13 の欠損により血管内に巨大なフォンビルブランド因子 (vWF) が蓄積し、細い血管内で血栓を形成する。狭くなった血管内を血球が無理に通過するため、破碎赤血球と血小板減少が出現する。なお、脳、心臓、腎臓など主要臓器で血栓症を起こすと、それぞれ意識障害、虚血性心疾患、腎機能障害を合併することになる。標準的治療である血漿交換療法は、

* Investigator-initiated trial of rituximab for TTP.

** Yoshitaka MIYAKAWA, M.D., Ph.D.: 埼玉医科大学総合診療内科・血液内科 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38] ; Department of General Internal Medicine and Hematology, Saitama Medical School, Saitama 350-0495, JAPAN

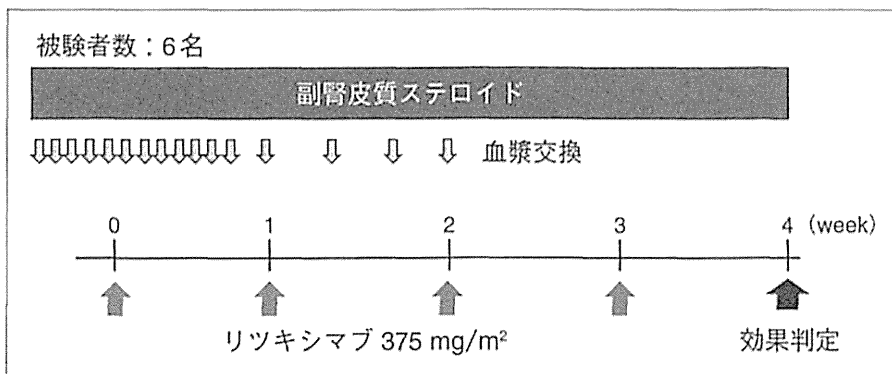


図1 TTPに対するリツキシマブの第II相医師主導治験

再発または難治例の後天性TTP患者に、治験薬リツキシマブ 375 mg/m²を週1回、合計4回投与する。血漿交換療法と副腎皮質ステロイド療法は併用し、治療開始4週間後に効果判定を行う。

ADAMTS13の補充、ADAMTS13自己抗体と巨大化したvWFの除去が目的である¹⁾³⁾。無治療では約9割が死亡するが、血漿交換療法により約8割が救命される。しかしながら、再発・難治例に対する標準的治療は、国内で確立されていない。

再発・難治例に対する リツキシマブの医師主導治験

適応拡大を目的にする医師主導治験は、国内で行われている全治験の約5%といわれる。企業治験と比べて、私たち医師は薬剤の臨床開発についてノウハウを持ち合わせていない。このため、私はTTP専門家、生物統計家、治験、薬事業務の経験者などを集め、厚生労働科学研究(難治性疾患実用化研究事業)の研究班を立ち上げた。

治験の成功の可否を握るのは、治験プロトコルの設計である。治験薬の開発対象とする被験者の選び方、効果と安全性の評価をどのように行うか、被験者の人数、シングルアーム試験か無作為化比較対照試験のどちらにするかなど、検討する課題は多い。2013年10月に医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を受けた。企業による第II相臨床試験の開始前相談には約300万円の費用がかかるが、大学・ベンチャー企業など一定条件を満たす場合、相談費用が約15万円と大幅に安くなるのが特徴である。薬事戦略相談において、TTPの国内患者数が約500名と少ない希少疾病であり、厚生労働省が指定した難治性疾患であること、急性かつ致死的で他に代わる治療

法がないことから、再発・難治例の被験者6名を対象にしたシングルアームの第II相臨床試験を行い、適応拡大の承認申請をすることで双方の合意を得た(図1)。

なお、治験に参加できる被験者は、再発例または難治例とした。再発例の定義は、前回の発症から少なくとも30日以上経過して再発した被験者である。一方、難治例の定義は、①血漿交換を5回以上施行しても血小板が5万/μl以下。または、②仮登録時に測定したADAMTS13インヒビターが、2 bethesda unit (BU)/ml以上とした。インヒビター2 BU/ml以上の設定根拠は、初発TTP患者376名を対象にした米国Oklahomaスタディにおいて、同インヒビターが2 BU/ml以上では生命予後が悪いことを参考にした⁶⁾。なお、今回の治験は特発性TTPを対象にしており、薬剤、造血幹細胞移植、臓器移植、膠原病、がん、妊娠などによる二次性TTP患者は除外した。

治験薬のリツキシマブは、ヒトBリンパ球に対するモノクローナル抗体である。投与法は海外臨床試験と海外ガイドラインと同様に、治験薬375 mg/m²を週1回、合計4回点滴静注する(図1)。治験薬の輸注に伴う発熱、じんま疹などのinfusion reactionを予防するため、治験薬投与の30分前に抗ヒスタミン剤と解熱鎮痛剤を投与する。

本治験の有効性を評価するための主要評価項目は、治験薬投与4週後に以下のすべての条件を満たし、有効と判定された患者の割合とする。

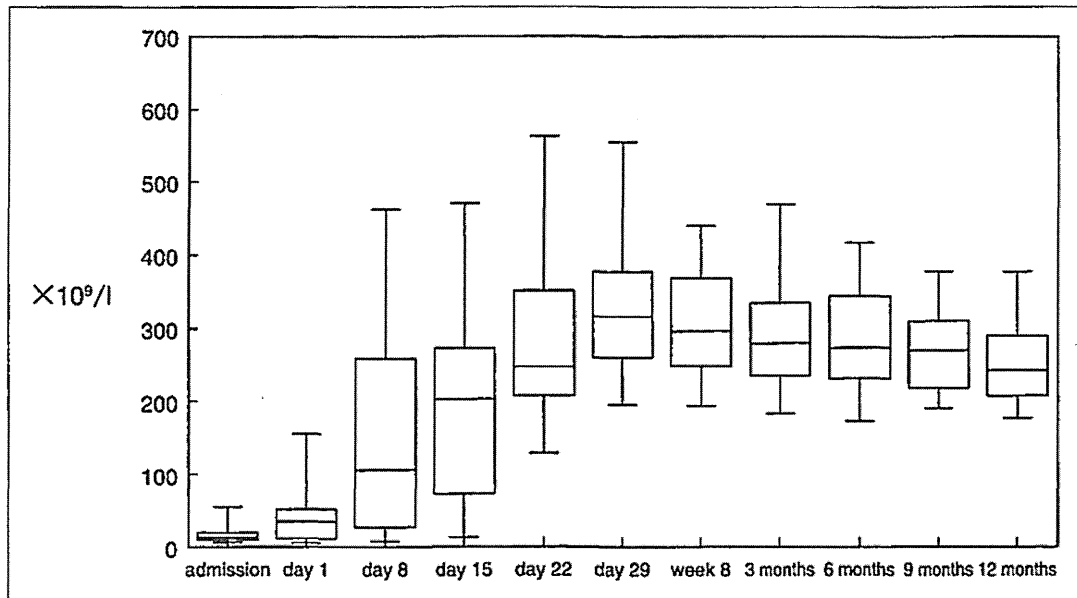


図2 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第II相臨床試験(海外) 被験者40名の血小板数の推移。血小板数が正常化したのは治療開始12日(中央値)であった。(文献⁷⁾より引用改変)

具体的には、①血小板数の正常化、②血漿交換の中止、③臨床症状の改善である。なお、治験施設の選定は、TTP治療の経験が豊富であること、治験の支援体制が整備されていることを条件にした。最も重視したのは、限られた予算と試験期間中に医師主導治験を成功させるため、治験施設の近隣から休診日も関係なくTTP患者の搬送を受け入れる熱意のある医師と支援者がいることである。支援者とは分担医師、臨床試験コーディネーター、治験事務室のスタッフなどである。彼らの支援なくして、医師主導治験の成功はない。なお、日本医師会治験促進センターの協力を得て治験施設の公募も行い、全国13施設で治験を実施している。該当患者がいる場合は、ぜひとも治験調整事務局(埼玉医科大学病院総合診療内科、電話:049-276-1111)までご相談いただきたい。

英国血液学会TTPガイドライン

2012年に英国のScullyらを中心に英国血液学会が、TTPガイドラインを発表した²⁾。後述する複数のTTPに対するリツキシマブの臨床試験成績をもとに、リツキシマブの積極的な処方推奨内容になっている。急性TTP患者において精神神経症状や虚血性心疾患を合併する場合は死亡率が高いため、リツキシマブを血漿交換療法

とステロイド療法を速やかに併用するよう強く推奨されている²⁾。また、再発・難治例に対してもリツキシマブが強く推奨されている²⁾。なお、寛解時にADAMTS13活性が10%未満、またはADAMTS13に対する自己抗体が陽性であれば、1年後の再発率が3倍高いことが紹介されている。さらに、寛解時にADAMTS13活性が5%未満に低下した時点でリツキシマブを投与すると、ADAMTS13活性の回復とTTPの再燃が予防できることが記載されている²⁾。

急性期TTPに対する リツキシマブの臨床試験

英国のScullyらが後天性TTPの急性期患者に対してはじめて、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁷⁾。被験者は18歳以上の成人であり、総数40名のうち34名が初発、残りの6名が再発例であった。入院3日以内にリツキシマブを投与し、血漿交換療法とステロイドを併用した。リツキシマブは375 mg/m²を週1回、合計4回点滴静注した。なお、ADAMTS13活性が基準値以下、もしくはADAMTS13に対する自己抗体を検出した場合、リツキシマブは最大8回まで投与した。観察期間は、治療開始12か月間であった。リツキシマブの効果は早く、血小板数が正常化するまで12日(中央値)であった⁷⁾(図2)。また、寛

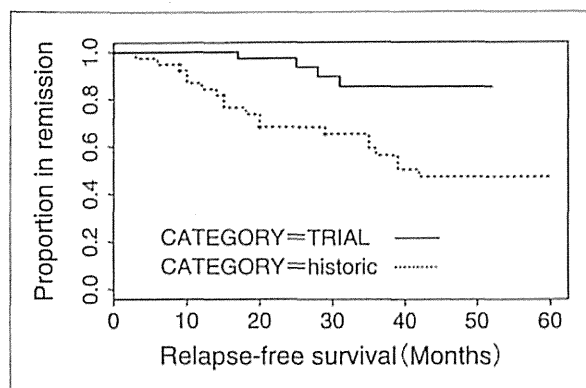


図3 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第II相臨床試験における無再発期間(海外)

リツキシマブと血漿交換の併用療法を受けた40名のうち4名(10%)が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率57%と比べて再発予防効果が確認された。(文献⁷⁾より引用改変)

解に至るまでに要した血漿交換の回数は16.5回であった。TTPは再発しやすいことが知られている。再発率はヒストリカルコントロール群では57%であったが、本試験では10%(中央値27か月間)に低下しており、リツキシマブの再発抑制効果を認めた⁷⁾(図3)。なお、感染症や重篤な有害事象もなく、リツキシマブの安全性が確認されている。

再発・難治例のTTPに対する リツキシマブの臨床試験

英国のScullyらは、再発・難治例のTTP患者25名に対して、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁸⁾。有効率は100%ときわめて高く、再発・難治例に対する治療に悩む医療関係者を驚かせた。再発例の定義は前回の発症から6か月以上であること、難治例の定義は血漿交換療法を7日行っても血小板が正常化しない、もしくは標準的治療中の悪化とした。試験ではステロイドパルス療法と血漿交換療法を併用し、リツキシマブは375 mg/m²を週1回、4回点滴静注した。なお、ADAMTS13活性が基準値以下、またはADAMTS13に対する自己抗体を認める場合、リツキシマブは最大8回投与した。被験者25名のうち14名が難治例、11名が再発例であった。リツキシマブ投与開始11日(中央値)で、被験者25名全員の血小板数が正常化し、血漿交換を中止することに成功した⁸⁾。リツキシマブ投与によ

り21名のADAMTS13活性は正常化し、23名では自己抗体が陰性化した。なお、感染症の合併もなく、再発もなかった⁸⁾。以上より再発・難治例に対するリツキシマブの効果と安全性が確認され、世界中でリツキシマブがTTPに対して使われるようになった。

リツキシマブの投与頻度を 上げた臨床試験

フランスTMAセンターのFroissartらは、血漿交換療法が無効なTTP患者22名を対象に、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁹⁾。他の海外試験と異なり、本試験ではADAMTS13活性が10%未満の患者を組入基準に採用している。TTPに対して行う血漿交換により治療薬リツキシマブが体外へ除去されることを懸念し、他の臨床試験ではリツキシマブを週1回、合計4回投与しているのに対し、本試験では治療開始2週間以内に集中的に4回投与したのが特徴である。あいにく1名が死亡したが、治療開始35日までに、生存者21名全員が寛解に到達した⁹⁾。ヒストリカルコントロール群と比べて、寛解に至るまでの期間が短縮している。なお、1年以内の再発はなく、重篤な有害事象も認めなかった⁹⁾。以上より、血漿交換療法が無効な難治例に対してリツキシマブは有効かつ安全であり、さらに再発を予防する効果があることを確認した。

おわりに

再発・難治例のTTPに対する標準的治療として、海外ではリツキシマブが約10年前前から広く使われ、英国のTTP診療ガイドラインでも強く推奨されている。国内では医師主導治験が進められており、TTPに対してリツキシマブが早期に承認されることが期待される。

文 献

- 1) 藤村吉博, 松本雅則, 石西綾美, ほか. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2014; 55: 93.
- 2) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2012; 158: 323.

- 3) Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014 ; 164 : 759.
- 4) 松本雅則, 藤村吉博. 後天性TTPに対するリツキシマブ療法. 高久史磨, 坂田洋一, 金倉 譲, ほか・編. *Annual Review血液* 2013. 東京 : 中外医薬社 ; 2013. pp. 201-8.
- 5) Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012 ; 34 : 347.
- 6) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrel DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010 ; 115 : 1500.
- 7) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011 ; 118 : 1746.
- 8) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2006 ; 136 : 451.
- 9) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 104.

*

*

*

妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド

宮川義隆

Miyakawa Yoshitaka

埼玉医科大学医学部総合診療内科

Summary

- ①特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の女性患者が安心して妊娠・出産できるよう国内外の最新情報を集め、妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドを作成した。
- ②より安全な妊娠と出産には、チーム医療が必要である。このため、血液内科、産科、小児科、麻酔科領域の ITP に詳しい医学専門家の協力を得た。
- ③ITP の専門家は少ない。このためクリニカルクエスチョンに回答する形で執筆し、専門家以外にも理解しやすい実践的な内容とした。

Key Words

特発性血小板減少性紫斑病, ITP, 妊娠, 新生児, 診療の参照ガイド

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、血小板が $10 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 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 : ITP) と呼ばれることもある。ITP は男性とくらべて、女性の患者が約 2 倍多く、若い女性に発症することも多い。血小板数が少ない ITP 患者が、より安全な妊娠と出産をするために必要な情報を、クリニカルクエスチョン (clinical question : CQ) に答える形式で、診療の参照ガイドを作成した¹⁾。最大の特徴は、診療科の垣根を越え、血液内科、産科、小児科、麻酔科領域の ITP に詳しい医学専門家の協力を得たことである。ITP は希少疾病であり、妊娠に関する前向きな臨床研究はない。このため明確な科学的根拠に

もとづく推奨をおこなうことは困難であるが、広く検索した文献と医学専門家の経験をもとに、日常診療の参考となる情報をまとめた。誌面の関係で、診療の参照ガイドの要点、作成経緯とおもな CQ を紹介する。詳しくは原著をご参照いただきたい¹⁾。

1 歴史的な変遷を加えた今回の診療の参照ガイドの要点

診療の参照ガイドの冒頭部分から抜粋する¹⁾。「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。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、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。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/ μ L以上維持することを努め、自然分娩時には5万/ μ L以上を目標とする。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、分娩に備えて必要な場合は副腎皮質ステロイドまたは免疫グロブリン大量療法をおこなう。

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/ μ L以下、約5%が血小板数2万/ μ L以下となり、治療を必要とすることがある。新生児の脳出血を回避するため、わが国では2000年頃まで積極的に帝王切開がおこなわれていた。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/ μ L以下であれば帝王切開が選択されていた。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。

なお、ITPの病態は多彩であり、症状の重さと医療環境も症例によりさまざまである。したがって、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。主治医が個々の患者に最適と考える診療を、経験をもとに患者の価値観を加えて選択することが望まれる。」

2 妊娠合併ITP診療の参照ガイド作成経緯

診療の参照ガイド作成にあたり、編集の独立性の担保、作成の厳密性、外部審査につき、以下のように対応して透明性の高いものとした。

作成委員会の設置

1. コアメンバーの決定：血液凝固異常症に関する調査研究班（以下、研究班）（厚生労働科学研究

難治性疾患克服研究事業）の2012年2月の会議にてコアメンバーとして、研究代表者（村田満）、ITP研究責任者（富山佳昭）、編集委員長（宮川義隆）、副委員長（柏木浩和、高蓋寿朗）を決定した。

2. 執筆者と査読委員（各領域3～5名）の決定：研究班の研究者を中心に産科、小児科、産科麻酔科の専門家にも協力を得る方針に則り、コアメンバーで案を作成した。2012年7月の班会議に提示し、意見を求め、それらを勘案してコアメンバーで協議のうえ2013年2月の班会議で決定した（表①）。
3. 評価委員の構成：委員長（桑名正隆）のもと、本ガイドラインの作成に関与しない研究班と外部の研究者から構成された。

編集の独立性の担保

1. 研究班の資金のみで、編集作業をおこなった。
2. 利益相反マネジメント：作成委員会の全員（作成委員、評価委員）が利益相反について参照ガイドに明示した。
3. 参照ガイドの各項目の査読は、評価委員会の指導のもと相互におこなった。作成途中の議論を作成委員会の全員がメーリングリストで閲覧した。参照ガイド作成途中の案は、作成委員会内で随時閲覧して討議するとともに、班会議に提示した。

作成の厳密性

1. 事前アンケートの実施：2009年の班会議で、研究者から作成方針にかかわる自由意見を収集した。
2. 系統的なエビデンスの検索と採択：英国ITP診療ガイドライン²⁾、ITP診療の国際コンセンサス³⁾、米国血液学会によるITP診療ガイドライン⁴⁾の引用文献に加え、MEDLINE、EMBASE、医学中央雑誌、Cochrane LibraryなどをITP、妊娠、新生児、血小板減少症などをキーワードに網羅的に検索した。エビデンスとしての採択は各領域の委員会がおこない、相互査読による評価課程にお

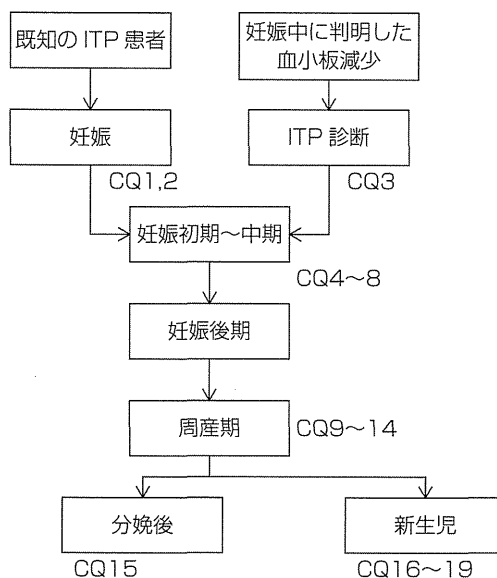
表① 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会

委員会名	役職	氏名	所属
血液凝固異常症に関する調査研究 (難治性疾患克服研究事業)	研究代表者	村田 満	慶應義塾大学医学部 臨床検査医学
	ITP 研究責任者	富山佳昭	大阪大学医学部附属病院 輸血部
編集委員会	委員長	宮川義隆	埼玉医科大学 総合診療内科
	副委員長	柏木浩和	大阪大学医学部 血液・腫瘍内科
		高蓋寿朗	呉医療センター 血液内科
血液内科	委員長	宮川義隆	埼玉医科大学 総合診療内科
	委員	藤村欣吾	安田女子大学 看護学部
		倉田義之	四天王寺大学 人文社会学部
		柏木浩和	大阪大学医学部 血液・腫瘍内科
		高蓋寿朗	西神戸医療センター 免疫血液内科
産科	委員長	小林隆夫	浜松医療センター 産婦人科
	委員	木村 正	大阪大学医学部 産婦人科
		安達知子	総合母子保健センター愛育病院 産婦人科
		渡辺 尚	自治医科大学医学部 産婦人科
小児科	委員長	今泉益栄	宮城県立こども病院 血液腫瘍科
	委員	高橋幸博	奈良県立医科大学附属病院 新生児集中治療部
		松原康策	西神戸医療センター 小児科
麻酔科	委員長	照井克生	埼玉医科大学総合医療センター 産科麻酔科
評価委員会	委員長	桑名正隆	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科
	委員	金川武司	大阪大学医学部 産婦人科

表② GRADE システムによる推奨度

<p>推奨度の強さ</p> <p>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</p> <p>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</p>
<p>推奨のもとになったエビデンスの質</p> <p>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きわめて強いエビデンス</p> <p>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</p> <p>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</p>

(宮川義隆ほか, 2014¹⁾ より引用)



- 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 妊娠中のトロンボポ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 クリニカルクエスチョン

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura (特発性血小板減少性紫斑病), VTE : venous thromboembolism (静脈血栓塞栓症)

(宮川義隆ほか, 2014¹⁾ より引用)

- いて作成委員会で合意が形成されるまで討議した。
- 3. 2013年の班会議において、医学専門家の意見を求め反映した。
- 4. 推奨の原則：GRADE システム (表②) を用いた。外部審査
 - 1. 日本血液学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児科