

学会、日本麻酔科学会を通じて案の全文を、2013年9~10月に学会ホームページで会員向けに公開して意見を公募した。寄せられた意見について作成委員会で検討し、適宜ガイドラインに反映させた。班会議で最終案をまとめ、日本血液学会診療委員会の承認を受けて日本血液学会誌「臨床血液」に掲載された<sup>1)</sup>。

### 3 クリニカルクエスチョン (CQ)

CQを19件用意した(図④)。内訳は、妊娠前の管理2件、妊娠中の診断1件、妊娠中の治療5件、周産期の管理6件、授乳1件、新生児の管理4件から構成される。誌面の関係ですべてを紹介することはむずかしいため、よく受ける質問について紹介する。詳しくは、原著を御覧いただきたい<sup>1)</sup>。

#### 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。

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が確立されており、多くの場合は健常人と同様な経過で妊娠と分娩が可能である。このため、妊娠に必要な血小板数の基準はとくに定められていない。

#### 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。

妊娠中の治療法は胎児への安全性の観点から種類が

ぎられてくるため、一定の条件下では妊娠前に脾摘を勧めてもよい。なお、脾摘を受けても新生児の血小板数が減少することがあるため、分娩後に臍帯血の血小板数を測定し、新生児の血小板減少症にも注意する必要がある。

#### 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3万/ $\mu$ L以上に保つことを目標とする。

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いが、妊娠合併ITP患者と妊娠をしていないITP患者で異なる治療目標値を設定する科学的根拠もない。このため非妊娠の成人ITPと同様の治療目標とした。

#### 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(プレドニゾン)あるいは免疫グロブリン大量療法を行うべきである。

海外においても妊娠中でも比較的安全性が高いとされるのは、副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)と免疫グロブリン製剤である。なお、トロンボポエチン受容体作動薬(エルトロンボパグ、ロミプロスチム)は、動物実験において胎児に対する影響を認めた。また、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。このため、妊婦に対して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(CQ7)<sup>1)</sup>。

#### 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。

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、通常の妊産婦と同様の管理をおこなう。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がこなければ分娩誘発をはかる。

**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（プレドニゾン）か、免疫グロブリン大量療法が推奨される。

出産予定日の 2 ヶ月前の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以下の場合、プレドニゾン 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をあらかじめおこなうことが推奨される。

**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。

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。このため分娩様式は、産科的適応で決定すればよい。なお、胎児の出血リスクを増加させる懸念がある吸引分娩や鉗子分娩などの処置は回避することが望ましい。

**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/ $\mu$ L 以上である。血小板数 5 万～8 万/ $\mu$ 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。

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。このため帝王切開に脊髄くも膜下麻酔が、分娩時の鎮痛には持続硬膜外麻酔が頻用される。区域麻酔の禁忌のひとつに出血傾向があるため、過去の臨床研究と海外ガイドラインを参考に、上記の推奨内容を決定した。

**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。

副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 50mg/日以下）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。米小児科学会においてもプレドニゾンは、通常授乳と両立できる薬剤とされる。

**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。

新生児の最も重大な出血症状は、頭蓋内出血である。通常は生後 1～3 日以内に発生する。頻度は 1%弱と低い。発症すると予後は悪い。なお、母体の血小板数、脾摘の有無、抗血小板抗体のいずれも新生児の血小板数の予後因子とはならない。

### 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。

経皮的臍帯穿刺により1~2%の確率で胎児死亡を合併する。この合併症による死亡率はITP合併妊娠の新生児死亡率と同等またはやや高いため、同検査は安全性の観点から実施すべきではない。胎児頭皮からの血液採取は手技的に困難で、検査結果も正確でないことがあるため推奨しない。

### 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。

出生時から血小板数が減少する場合もあるが、出生数日後（通常の最低値は日齢2~5）に減少することもある。出血症状の有無にかかわらず、全例採血をして血小板数を評価することが推奨される。

### 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。

臍帯血と生後2~5日の血小板数の推移と出血症状から治療の必要性を判断する。治療は免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド、血小板濃厚液の輸血がある。

## おわりに

医学の進歩により、血液難病であるITPをもつ女性患者でも適切な医療を受ければ、より安全に妊娠と分娩をすることができるようになった。この診療の参照ガイドが、ITP合併妊娠に関する医療関係者の理解を深め、その日常診療に役立つことを願う。診療の参照ガイドの作成に御協力いただいた委員の皆様へ深謝する。

## 文 献

- 1) 宮川義隆ほか：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 55：934-947, 2014
- 2) 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* 120：574-596, 2003
- 3) Provan D *et al*：International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115：168-186, 2010
- 4) Neunert C *et al*：The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117：4190-4207, 2011

# 報道特集



毎週土曜 午後5:30～ TBS系列で放送

Top

キャスター

特集アーカイブ

報道特集+plus

情報募集・お問合せ

## 特集アーカイブ

### 難病女性 決意の出産 (2014/12/20 放送)

血小板が減少するITPという難病がある。患者が女性の場合、大量出血のリスクから出産をあきらめるケースが多かった。しかし近年、医療の進歩もあり、病気をコントロールすることで、出産を果たす女性患者も出てきた。決意の出産を追った。

医療

血小板が減る希少疾患「ITP」

知らぬ間にあざができてきたり、鼻血が止まらなかつたり。血液中の血小板が減少する希少疾患「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）」は働き盛りの女性に多い良性難病だ。患者も情報も少なく、理解が得られにくい。ITP専門家の一人、埼玉医科大学病院総合診療内科の宮川義隆教授に話を聞いた。

(日野稚子)

新薬で重篤化回避

ITPはアトピー性皮膚炎などと同じ自己免疫疾患だ。赤血球や白血球の数に関係なく、血小板だけが減少。血小板を攻撃する抗体ができて脾臓での血小板破壊が活発化、血小板産生能力そのものも低下する。昭和49年、公費助成対象の特定疾患に指定された。

国内患者数は2万〜3万人で推移し、新規発症者は毎年2600人程度。「急性型」は子供に多く、8割が自然に治る。一方、成人の9割は「慢性型」に移行する。発症年齢は女性は20、30代と60代、男性は60代以上が多く、女性が男性の約2倍。「妊娠

出血が症状、妊娠で発症も

がきっかけで発症し、妊婦健診で発覚することもある」と宮川教授は話す。

通常、血小板は血液1割弱（容は100万分の1）中、15万〜40万個あるが、ITP患者では10万個以下。血液凝固に関わる血小板が失われるため、ITPは出血症状も表れる。血小板数が5万個以下で皮下出血によるあざ（紫



ITP女性患者の二の腕にできた紫斑と点状出血。本人はいつできたかも分からないという（宮川義隆・埼玉医科大学病院教授提供）

斑）や鼻血、3万個以下だと点状出血が、1万個以下で粘膜や体内深部で出血が起きる。患者の約1割は脳内出血や肺出血、消化管出血を起し、「止血方法がなくて手術もできず、亡くなる人もいる」（宮川教授）ため、重篤な出血を予防するための治療が行われる。

治療薬は副腎皮質ステロイドが第一選択で、約8割の患者で血小板増加効果がある。しかし、ステロイドを中止できると患者は1〜2割程度で、不眠や免疫低下、糖尿病などの副作用を新たに持つことになる。脾臓摘出術も選択肢で7割が完治する。

近年、血小板を作る細胞（巨核球）を刺激し、血小板産生能力を高める「トロンボポエチン受容体作動薬」が新薬として登場。約9割の患者で効果が見られ、ステロイドの副作用からも脱出できる。しかし、妊婦には使えず、薬価が高いなどの難点もある。

患者会発足、ネットにも意見交換の場

ITPの情報提供や患者同士の交流を図ろうと昨年9月、ITP患者会「なんくるないさー」（http://itp-n.jimdo.com/）が設立された。第1回の交流会が27日午後1時、東京都難病相談・支援センター（東京都渋谷区）で開かれる。患者会の大江和子代表は「症状に日々、振り回されている患者も多い。支え合うき

っかけになれば」と話す。インターネット交流サイト「フェイスブック」で患者と治療に携わる医師・医療従事者限定の「ITP患者のひろば」も登場。参加する愛知県在住の女性は「担当医はITPに詳しいわけではない。自分自身が病気のことを正しく理解することが大切だと分かった」と話している。

指針改定へ

妊娠・出産適齢期の患者が多く、妊娠出産時の治療ガイドラインもある。出血傾向のある血小板数5万以下の患者は避妊、もしくは人工流産を考慮するとし、出産時は帝王切開分娩を推奨してきた。

今回、厚生労働科学研究の一環で、20年ぶりのガイドライン改定に向けた作業が進んでいる。ITP専門家のほか、産科、小児、麻酔の専門医も加わり、関係4学会から意見も求めた。国内事例や他国ガイドラインも参照し、必要な血小板数を妊娠で2万〜3万、自然分娩で5万、帝王切開分娩で8万以上とする方針だ。

宮川教授は「治療ガイドライン自体も2年前に改定された。症状は患者ごとに異なり、一様ではない。ITPだからと妊娠出産を諦める必要はない」と話している。

# 血液の難病「ITP」新診療指針 妊娠・出産 恐れなくて

「特発性血小板減少性紫斑病」(ITP)は血を止める血小板が減り、出血しやすくなる難病だ。女性患者が安心して妊娠、出産できるよう血液内科と産科、小児科、麻酔科の専門家が結集して新しい診療ガイドラインを作り、公開した。

## 血液内科や産科 普及へネットで公開

ITPの国内の患者数は約2万人で若い女性に多い。健康な人の血小板数は血液1分球(マイクロは100万分の1)中に15万〜40万個。ITPの人は10万以下になる。

### ■専門家が少なく

原因は不明。異物から体を守るはずの免疫細胞が血小板を破壊してしまふことと、細胞で新たに生み出される血小板が減ることにより発症する。

ITPに詳しい埼玉医科大学大病院・総合診療内科の宮川義隆教授によると、1990年代までは「母体の出血し自然分娩できることが

### ■医学の進歩によって、

94年に厚生省(現厚生労働省) 研究班が作り、これまで使われてきたガイドラインは血小板数が5万以下で出血症状があれば「妊娠不可か妊娠継続不可」としていた。

「医学の進歩によって、より低い数値でも普通に妊娠し自然分娩できることが

東京都在住の伊敷善菜さん(28)は18歳でITPを発症。米国で暮らしていたが、妊娠し血小板数が減ったためステロイド服用を始め、5万になったところで帰国した。

ところが主治医に「血小板が5万では危険」といわれ、8カ月目に入り、ステロイドの量を約2倍に増やし、帝王切開で出産することになった。

薬の副作用で顔が腫れ体重が増え、肝機能も悪くなり大病院に入院した。「帝王切開でなければ駄目と言われました」

### ■自然分娩で出産

「どうなってしまうのか」と悩んでいた時、宮川さんが交流サイト「フェイスブック」に開いた「ITP患

者サポート・コミュニティ」を知った。「自然に産めるかもしれない」と教えられ、宮川さんが在籍していた慶応大病院に転院。ステロイドを減らし、自然分娩で無事出産した。

宮川さんら専門家が今回、新たに作ったガイドラインは、国内外の最新情報に基づき、診療の参考となる情報をQ&A形式にまとめたものだ。それによると、血小板数は妊娠初期〜中期で3万、後期で5万あれば問題はない。分娩時は約7万5千が目安となる。

新生児は胎盤を通じて母親から血小板を壊す抗体が体内に入り込んで2週間程度働くため、一過性のITPになることがあるが、自然に治る。

新生児で最も重大な出血症状は脳出血だ。発生頻度は1%弱と低いが発症するとその後の経過は悪い。帝王切開すれば脳出血を回避できるという説に科学的根拠はない。

宮川さんは「ガイドラインが普及すれば、今より安心して妊娠、出産ができるようになる」と話す。ガイドラインの正式名は「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」。ネットで無料公開されている。

### 新ガイドラインの主なポイント

妊娠初期〜中期の血小板数は3万以上、後期は5万以上を目標に
妊娠中の治療は副腎皮質ステロイドか免疫グロブリン大量療法による
自然分娩が可能
帝王切開に必要な麻酔をかけるには血小板数が7万5000必要
帝王切開で新生児の脳出血を回避できるという説に科学的根拠はない
新生児の血小板数が5万未満となる頻度は約10%
新生児が脳出血を起こす頻度は1%弱
副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法の治療中に授乳は可能

## 12月26日までに「あと3例」募集 TTPに対するリツキシマブの医師主導治験

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対するリツキシマブの有効性、安全性を検討する第Ⅱ相医師主導治験がわが国で進行中だ。試験責任医師を務める埼玉医科大学総合診療内科教授の宮川義隆氏は1日も早く症例登録、データ解析を進め、承認を得る必要性を訴えた。

### 海外の試験ではほぼ全例有効

TTPは有効な治療を行わなければ2週間以内に9割が死亡する。定型例的TTPでは、第一選択の血漿交換にステロイド療法を併用する。この治療により約80%が救命可能とされるが、半数近くが再発・難治化する。その場合は有効率が著しく低下する。

近年、抗CD20キメラ抗体であるリツキシマブがTTP再発・難治例に劇的な治療効果をもたらすことが明らかにされた。海外の第Ⅱ相試験では再発・難治25例全例で有効。系統的レビューでは再発・難治約100例で98%の有効率だった。英国のガイドライン(2012年)では、再発・難治例への使用を強く推奨しているが、わが国ではまだTTPに適応がない。

### 治験では現登録の6例全例が完治

現状を憂慮した宮川氏らは、厚生労働科学研究として、TTPに対するリツキシマブの第Ⅱ相医師主導治験を今年1月に開始した。全国13施設が参加する非対照オープンラ

ベル試験。症例選択基準は、日本人の後天的TTPの再発・難治例とした。薬剤、造血幹細胞移植、臓器移植、膠原病、がん、妊娠などに伴う続発性TTP患者やB型・C型肝炎ウイルス、HIVの感染者は除外される。目標症例数は8例。これまで4施設から6例が登録され、全例、後遺症なく完治した。重篤な有害事象は認められていない。

「この治験に失敗したら、おそらく日本でTTPにリツキシマブは永遠に使えなくなる。(解析不能例が出る可能性などを考慮して)あと3例募集しているので、ぜひご紹介いただきたい」と呼びかけた。症例登録は12月26日(金)まで。

治験施設の詳細、治験の背景などは「医師主導治験により救える命がある」または日本医師会治験促進センターの各公式サイトを参照。

今週の話題

# ITP患者の妊娠・出産に 20年ぶり新指針

## もう諦める必要はない

「妊娠・出産は諦めてください」。患者にそう告げなければならぬ病気が過去には少なくなかった。原因が分からず、血小板数が10万/μL以下に減少する特発性血小板減少性紫斑病(ITP)もその1つ。20年前に示されたわが国のガイドラインでは、血小板数5万/μL以下で出血症状のあるITP患者は妊娠不可または妊娠継続不可とされていた。妊娠後にITPと分かった場合、中絶せざるをえなかった。ところが、今年9月に発表された「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」で、対応の仕方が大きく塗り替えられた。妊娠に必要な血小板数の基準は特に定められておらず、分娩時に必要な血小板数は、経陰分娩の場合、他の小手術と同じ5万/μL以上が推奨された。妊娠中、推奨レベル以下で経過している症例でも、出産予定日に合わせて5万/μL以上にコントロールできることは多い。つまり、ITP患者は妊娠、出産を諦める必要がないことになる。同ガイド作成委員会委員長を務めた埼玉医科大学総合診療内科教授の宮川義隆氏に、同ガイドのポイントを聞いた。



埼玉医科大学総合診療内科教授 宮川 義隆氏

については触れられていない。ITP患者の妊娠は珍しいことではないのに、妊娠ITP患者を治療・管理するに当たって参照すべきガイドラインは20年前(1994年)のものしかない状況だった。

そこで、成人ITP治療の参照ガイドの作成委員会メンバーであった宮川氏が中心となり、医療従事者向けの「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」を作成した。

同氏は「古いガイドラインや慣習に基づいて、現在では不適切あるいは過剰としか思えない診療が少なからず行われてきた。欧米の診療との乖離も大きく、新しいガイドラインの必要性を痛感した」と、作成の理由を説明している。

### 関連4領域で作成委員会を組織

同ガイドの目的は「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」。この目的を果たすには、血液内科、小児科、産科、麻酔科の協力が必須と考えられた。そこで、作成委員会には、これら4領域からITP診療に詳しい専門家に参画してもらったという。また、作成に際しては、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パブリックコメントを参考にした。最終的に、日本血液学会診療委員会の承認を得た。

同ガイドは、妊娠から分娩後までの各段階に関わる19のクリニカルクエスチョン(CQ)で構成されている。CQは、ITPの診療現場から寄せられた意見、疑問を基に設定された。各CQごとに推奨内容、推奨度と解説が記されている(囲み記事参照)。

妊娠合併ITPの患者数そのものは決して多くない。妊婦1,000人当たり1~2人の頻度と推測されている。エビデンスレベルの高い研究は難しい。このため、各CQに対する回答の推奨度は、ほとんどがGRADEシステムで最も弱い「2C」となっているのはやむをえないといえよう。

なお、同ガイドは公益性の高さを鑑み、全文(PDFファイル)がWeb公開されている(臨床血液 2014; 55(8): 934-947, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55\\_934/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55_934/_pdf))。

### 「医師の意識改革が必要」

ITP患者会の顧問医師を務める宮川氏は「患者交流会に参加して、40歳以上の女性で子供のいない患者が多いことに気付いた」。これまで「妊娠・出産は難しい」とし、結果的に患者の人生を大きく変えてしまった医療関係者の責任を強く感じたという。

同ガイドは、「ITP患者がほぼ皆」なく妊娠・出産できることを提示したが、それだけでなく、結婚前のITP女性患者にも明らかな未来を開いたともいえる。

同氏は「ITP患者の妊娠・出産に関しては、血液内科医、産科医、小児科医、麻酔科医らの意識改革が必要だ。これら関連領域の医師に、本ガイドの存在を広く知っていただきたい」と訴えた。

### 妊娠可能年齢の女性患者が多い

ITPは、血小板のみが特異的に減少し、紫斑などの出血症状を来す後天性疾患。血小板に対する自己抗体が産生され、それにより血小板が網内系細胞に貪食される結果、血小板が減少すると考えられている。また、血小板自己抗体は骨髄中の巨核球にも結合するため、血小板産生障害も起きる。血小板自己抗体が産生される原因は明らかではない。

わが国の患者数は約2万人。年間約3,000人が新規に発症しているとされる。成人の場合、持続期間が6ヵ月以上に及ぶ慢性型ITPが中心となる。その好発年齢は20~40歳で、女性の発症率は男性の約2倍高い。したがって、妊娠可能年齢の女性患者が多い。

### 難治性ITPに有効な新薬が登場

一般に、危険な出血を防ぐのに必要な血小板数は約3万/μL。このレベルを下回るITP患者では死亡リスクが健康人に比べて約4倍高いとされ、より積極的な治療が求められる。

標準的治療である*Helicobacter pylori*(H. pylori)除菌療法、副腎皮質ステロイド療法、脾臓摘出術を行っても血小板数が3万/μLを下回る難治性ITPは約10%に認められる。こうした難治例には従来、有効な治療法がなかった。しかし最近、トロンボエチン(TPO)受容体作動薬やリツキシマブが高い有効性を発揮することが明らかとなった。わが国では現在、TPO受容体作動薬2剤が承認されている。リツキシマブに関しては、宮川氏が研究代表者を務める医師主導治験が進められている。

### 2012年に成人ITPの治療ガイド

有効な治療薬登場を機に、米国内血液学会は2011年、ITP診療ガイドラインを15年ぶりに改訂した。翌2012年4月にはわが国でも新たなガイドラインが発表された。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による「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012」だ。

この成人ITP治療の参照ガイドでは、治療の進め方が血小板数と出血症状の有無に基づいて分かりやすく示された。すなわち、血小板数3万/μL以上で出血症状がなければ、出血リスクが低いため経過観察。2万~3万/μLで出血症状がなければ、慎重な経過観察。2万/μL以下または出血症状があれば、治療を開始する。治療によって血小板数を正常化(15万~40万/μL)させる必要はなく、危険な出血を防ぐのに必要な3万/μL以上を保ち、出血症状が発現しないようにすることを治療目標とした。

### 少なくなかった不適切、過剰な診療

成人ITP治療の参照ガイドでは、ITPの治療・管理について幅広く取り上げられた。ただし、妊娠・出産

## 「妊娠合併ITP診療の参照ガイド」のポイント 分娩様式は産科的適応に基づいて

「妊娠合併ITP診療の参照ガイド」で特に重要性の高いCQについて、宮川氏は推奨内容の趣旨を次のように説明している。

### CQ1. ITP患者に妊娠の可否を尋ねられたら

治療により血小板数のコントロールが可能であり、また妊娠中に特に問題となる病態が生じることもない。したがって、ITP患者の多くは健康人と同様の経過で妊娠、分娩が可能であり、基本的には妊娠に必要な血小板数の基準はないと判断した。強いて言えば、血小板数2万~3万/μL以上あれば妊娠を制限する必要はないだろう。

### CQ2. 妊娠中の血小板数の目標値は

非妊娠ITP患者と異なる目標値を設定する根拠はなく、成人ITPと同じ3万/μL以上とした。欧米のガイドラインも同様の推奨となっている。

### 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

妊娠中の治療法は、有効性、安全性ともに高い副腎皮質ステロイド療法または免疫グロブリン大量療法を優先する。TPO受容体作動薬のヒト胎児への影響は不明だが、動物実験で影響が報告されていることから、どうしても必要な場合を除き投与すべきではないとした。

### CQ10. 分娩時に必要な血小板数と治療法は

経陰分娩で5万/μL以上、区域麻

酔による帝王切開で8万/μL以上を目安とした。地域や医療機関で医療環境が異なることを考慮してこのような目安と表現した。

### CQ12. 分娩様式はどのように選択するか

産科的適応に基づいて分娩様式を選択すべきとした。母体からの血小板抗体移行により、新生児も血小板減少を起こすことがあるが、新生児が5万/μL未満となる確率は10%前後。頭蓋内出血を起こす頻度は1%弱と報告されている。つまり、頭蓋内出血は妊娠ITP患者から生まれた新生児約100人に1人以下。分娩様式に依存しないという報告もある。見の頭蓋内出血リスクを考慮して、今なおITP患者全例で帝王切開を行っている施設もあるが、海外のガイドラインを見ても、その必要はないと考えられる。



REVIEW

Open Access

# Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines

Hideo Wada<sup>1\*</sup>, Takeshi Matsumoto<sup>2</sup> and Yoshiki Yamashita<sup>3</sup>

## Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is categorized into bleeding, organ failure, massive bleeding, and non-symptomatic types according to the sum of vectors for hypercoagulation and hyperfibrinolysis. The British Committee for Standards in Haematology, Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis, and the Italian Society for Thrombosis and Haemostasis published separate guidelines for DIC; however, there are several differences between these three sets of guidelines. Therefore, the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) recently harmonized these differences and published the guidance of diagnosis and treatment for DIC. There are three different diagnostic criteria according to the Japanese Ministry Health, Labour and Welfare, ISTH, and Japanese Association of Acute Medicine. The first and second criteria can be used to diagnose the bleeding or massive bleeding types of DIC, while the third criteria cover organ failure and the massive bleeding type of DIC. Treatment of underlying conditions is recommended in three types of DIC, with the exception of massive bleeding. Blood transfusions are recommended in patients with the bleeding and massive bleeding types of DIC. Meanwhile, treatment with heparin is recommended in those with the non-symptomatic type of DIC. The administration of synthetic protease inhibitors and antifibrinolytic therapy is recommended in patients with the bleeding and massive bleeding types of DIC. Furthermore, the administration of natural protease inhibitors is recommended in patients with the organ failure type of DIC, while antifibrinolytic treatment is not. The diagnosis and treatment of DIC should be carried out in accordance with the type of DIC.

**Keywords:** Disseminated intravascular coagulation (DIC), Bleeding type, Organ failure type, Massive bleeding type, Non-symptomatic type, Guidelines

## Introduction

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome characterized by the systemic activation of blood coagulation, which generates intravascular thrombin and fibrin, resulting in the thrombosis of small- to medium-sized vessels and ultimately organ dysfunction and severe bleeding [1,2]. DIC may result as a complication of infection, solid cancers, hematological malignancies, obstetric diseases, trauma, aneurysms, and liver diseases, etc., each of which presents characteristic features related to the underlying disorder. The diagnosis and treatment of DIC must therefore consider these underlying etiological

features. The type of DIC is related to the underlying disorder. Three guidelines for diagnosis and treatment of DIC [3-5] have been published in the literature by the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (JSTH), and Italian Society for Thrombosis and Haemostasis (SISST). Although these three guidelines are broadly similar, there are variations in several recommendations regarding DIC treatment. Therefore, the subcommittee for DIC of the Scientific and Standardization Committee (SSC)/International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) harmonized these three guidelines in a report entitled, *Guidance for the diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines* [6] (Table 1). The present review describes

\* Correspondence: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp

<sup>1</sup>Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article

**Table 1 Differences in recommendations among three guidelines from BCSH, JSTH, and SISET and harmonized ISTH/SSC guidance**

	BCSH	JSTH	SISET	ISTH/SSC
Scoring system for DIC	R; grade C	R <sup>a</sup>	R; grade C	R; high quality
Single test analysis for DIC	NR	NR <sup>a</sup>	NR; grade D	R high quality
Treatment of underlying disease	R; grade C	R; consensus	R; cornerstone	R; moderate quality
Platelet concentration	R; grade C	R; consensus	R; grade D	R; low quality
FFP	R; grade C	R; consensus	R; grade D	R; low quality
Fibrinogen, cryoprecipitate	R; grade C	Disregard	R; grade D	R; low quality
FVIIa	Disregard	Disregard	NR; grade D	NM
UFH (treatment)	R; grade C	R; level C	NR; grade D	R; low quality
UFH (prophylaxis for VTE)	R; grade A	Disregard	R	R; high quality
LMWH	Disregard	R; level B2	R; grade D	Preferred to UFH
Heparin sulfate	Disregard	R; level C		NM
Synthetic protease	Disregard	R; level B2	NR; grade D	NM
rhAPC	R; grade A	Disregard	R; grade D	Need for further Ed from RCT
AT	NR; grade A	R; B1	NR; grade D	Need for further Ed from RCT
rhTM	Disregard	Disregard	NR; grade B	Need for further Ed from RCT
Antifibrinolytic agents	R; grade C	NR; level D		R; low quality
Plasma exchange	Disregard	Disregard	NR; grade D	NM

R, recommendation; NR, not recommendation; R<sup>a</sup>, suggestive recommendation; NM, not mention; Ed, evidence; FFP, fresh frozen plasma; PCC, FVIIa, activated coagulation factor VII; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin; rh, recombinant human; APC, activated protein C; AT, antithrombin; TM, thrombomodulin; RCT, randomized control trial.

several recommendations for the diagnosis and treatment of DIC related to the type of DIC.

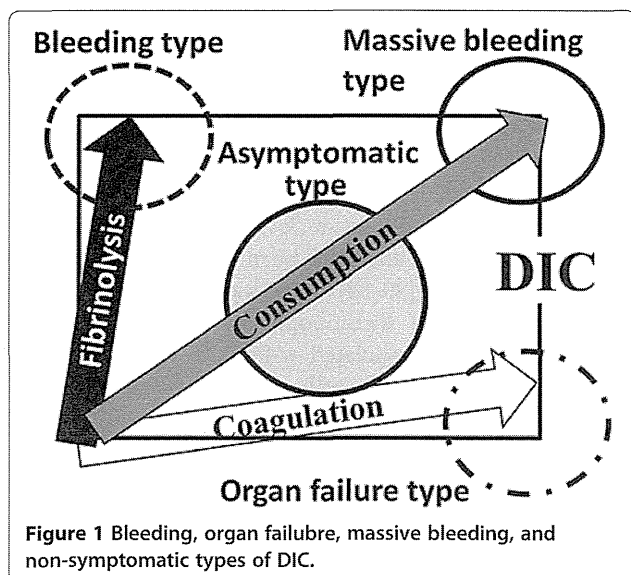
## Review

### Pathophysiology of DIC

Abnormalities of the hemostatic system in patients with DIC result from the sum of vectors for hypercoagulation and hyperfibrinolysis (Figure 1). When the vector for hyperfibrinolysis is remarkable and dominant, bleeding

is the primary symptom; this type is called the bleeding type or hyperfibrinolysis predominance type of DIC. This form of DIC is often seen in patients with leukemia, such as acute promyelocytic leukemia (APL), obstetric diseases, or aortic aneurysms [2,7]. On the other hand, when the vector for hypercoagulation is remarkable and dominant, organ failure is the main symptom; this type of DIC is called the organ failure type, hypercoagulation predominance type or hypofibrinolysis type of DIC. This form of DIC is often observed in patients with infection, particularly sepsis. An increase in the level of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) induced by markedly increased levels of cytokines [8,9] and lipopolysaccharide (LPS) [2,7] in the blood has been reported to a cause of hypofibrinolysis. Moreover, neutrophil extracellular traps (NETs) [10], which release DNA with histone, neutrophil elastase, and cathepsin G in order to trap and kill pathogens, are present in patients with sepsis. Histones promote the apoptosis of vascular endothelial cells and platelet aggregation [11], while neutrophil elastase and cathepsin G decompose tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in order to promote thrombus formation [12]. Moreover, high mobility group box 1 (HMGB-1) [13] is emitted from injured and dead cells in order to enhance the inflammatory reaction.

When both vectors for hypercoagulation and hyperfibrinolysis are remarkable and strong, major bleeding occurs, followed by death, if a sufficient amount of blood



**Figure 1** Bleeding, organ failure, massive bleeding, and non-symptomatic types of DIC.