

## 全身性エリテマトーデスにおける成人免疫性血小板減少症診断基準案の検討

研究分担者：桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授

### 研究要旨

本研究班では再現性・汎用性の高い臨床検査法が開発されたトロンボポエチン (TPO) および網状血小板比率 (RP%) を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人免疫性血小板減少症 (ITP) の診断基準案を作成した。本基準案は指定難病の特発性血小板減少性紫斑病の診断目的に作成されたが、全身性エリテマトーデス (SLE) を含めた二次性 ITP の病態評価にも役立つ可能性がある。そこで、血小板減少を伴った SLE 連続 41 症例の臨床・検査データを用いて、新診断基準の血小板減少症の病態鑑別における有用性を検討した。診断基準案の「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」以外の項目を当てはめると、基準を全て満たした例はわずか 4 例 (10%) であった。該当しなかった項目として、「貧血を認めない」が 63%、「白血球数は正常である」が 39%、「幼若血小板比率が増加する」が 61% と頻度が高かった。一方、診断フローチャートを用いて、他疾患を段階的に除外していくフローに従うと 24 例が ITP または ITP 疑いに分類され、臨床診断と完全に一致した。以上より、診断フローチャートは SLE を含めた二次性 ITP においても病態鑑別に役立つ可能性が示された。

#### A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病の診断には今なお 1990 年に厚生省研究班により作成された診断基準が用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり骨髓検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他疾患の除外が診断根拠となる。本研究班では平成 16 年度に多施設前向き研究を実施し、特発性血小板減少性紫斑病に感度、特異度の高い血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、網状血小板比率 (RP%)、トロンボポエチン (TPO) を組み合わせ特発性血小板減少性紫斑病を診断する診断基準案を作成した。本基準では侵襲性の低い血液検査のみで迅速に結果が得られ、感度 93%、特異度 75% と良好な結果を示したが、項目に含まれる検査は標準化さ

れてない上に保険診療で測定できないため一般診療で普及していない。そこで、昨年度にこれら検査項目の中で再現性・汎用性の高い臨床検査法が開発された血漿 TPO および RP% を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人免疫性血小板減少症 (ITP) の診断基準案を作成した。新しい診断基準案の普及にあたって、二次性 ITP の代表的疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) での評価が必要である。そこで、血小板減少を伴った SLE の臨床・検査データを用いて、新診断基準の血小板減少症の病態鑑別における有用性を検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象

本研究班で 2009 年度から 2012 年度に実施した研究のために収集した保存データを

用いた。このデータには2008年5月から2011年4月に慶應義塾大学病院を受診した血小板減少(10万/ $\mu$ L以下)を伴うSLE患者連続41例の臨床情報が収集されていた。全例が2019年に策定されたACR/EULAR分類基準を満たしていた。

## 2) 評価項目

データベースにはベースラインで収集された以下の情報が含まれていた: 偽性血小板減少症検査、末梢血検査(血算、塗抹)、生化学検査(間接ビリルビン、フェリチン、ハプトグロビンなど)、凝固機能検査

(APTT、PT、D-dimer、FDP)、抗リン脂質抗体(IgG抗カルジオリピン体、ループス抗凝固因子)、抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞(ELISPOT法)、RP%(フローサイトメトリー)、血漿TPO濃度(R&Dシステムキット)、抗TPO受容体抗体、ADAMTS13活性、ADAMTS13インヒビター。

## 3) 臨床診断

担当医が6ヶ月後に臨床経過を踏まえて後ろ向きに臨床診断を行った。

### (倫理面に対する配慮)

本研究ではヒト検体を使用することから学内倫理委員会で承認済みである(慶應義塾大学)。今回の検体使用に当たってはオプトアウトを行った。

## C. 研究結果

血小板減少を伴うSLE患者41例のベースラインでの年齢は $48.0 \pm 14.1$ 歳で、32例(78%)が女性であった。6ヶ月後の臨床診断は、偽性血小板減少症2例、骨髄異形成症候群(MDS)1例、血栓性微小血管障害症(TMA)2例、播種性血管内凝固症(DIC)3例、ITP24例、無巨核球性血小板減少症(AMT)2例、血球貪食症候群2例、薬剤性

血小板減少症5例(被疑薬アセトアミノフェン、アザチオプリン、ST合剤、ランソプラゾール、エポプロステノール)であった。

ITP診断基準案の各項目を満たす割合を調べると、「血小板減少を認める(10万/ $\mu$ L以下)」は41/41(100%)、「貧血を認めない(出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする)」は15/41(37%)、「白血球数は正常である(ただし軽度の白血球増減を示すことがある)」は25/41(61%)、「末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない」は41/41(100%)、「血漿TPO濃度は軽度上昇にとどまる( $<300$ pg/ml)」は33/41(80%)、「幼若血小板比率(RP%またはIPF%)が増加する」は16/41(39%)であった。「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」を除いたITP診断基準案を満たした割合はわずが4/41(10%)であったが、全例の臨床診断はITPであった。

ITP診断基準には診断フローチャートが含まれており、診療における他疾患の鑑別、除外のフローが示されている。今回対象とした41例のうち15例は偽性血小板減少症、MDS、TMA、DIC、血球貪食症候群などで、フローチャートでは最初に除外される。そこで、他疾患の除外後に残された26例(ITP24例、AMT2例)で血漿TPOとRP%での結果で層別化すると、 $TPO < 300$  pg/mlかつRP%上昇の「ITP」は9例、 $TPO < 300$  pg/mlまたはRP%上昇のいずれしか満たさない「ITP疑い」は15例、 $TPO < 300$  pg/ml、RP%上昇いずれも満たさない「低形成性血小板減少」は2例であった。「ITP疑い」とされた15例中13例でELISPOT法による抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞が上昇していた。一方、「低形成性血小板減少」に分類さ

れた2例はいずれも抗TPO受容体抗体陽性、骨髓巨核球がほぼ消失したAMTであった。以上より、血小板減少をきたす他疾患が除外された例に限れば、ITPとAMTの鑑別が可能なことが示された。

#### D. 考察

SLE患者では40%以上に多彩な機序で血小板減少を伴うことが知られている。ITPの頻度が高いが、それ以外にAMT、TMA、血球貪食症候群、免疫複合体による非特異的血小板破壊、抗リン脂質抗体症候群、DIC、門脈圧亢進症などによる血小板減少症がみられる。また、SLE患者では経過中に免疫抑制薬やST合剤などによる薬剤性、サイトメガロウイルス感染症などの感染などでも血小板減少を伴う。そのため、診療における血小板減少症の鑑別はきわめて重要である。

ITPの診断基準案で取り込む対象は指定難病の特発性血小板減少性紫斑病、あるいは原発性ITPを想定しており、二次性ITPは除外される。実際に診断基準案には「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」という項目が含まれ、SLE患者であれば除外される。

今回の検討では、対象がSLEであっても血漿TPOとRP%の測定によりITP、AMTの鑑別が可能なことが明らかにされた。成人ITP診断基準案は指定難病のITPの診断目的に作成されているが、SLEを含めた二次性ITPの病態評価にも役立つ可能性がある。

#### E. 結論

SLEに伴う血小板減少症の鑑別にITP診断フローチャートが有用であった。

#### G. 研究発表

論文発表  
該当なし

学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし