

## 疾患名

### 1. 疾患名ならびに病態

**疾患名:**免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP、小慢 23)

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP、指定難病 63)

**病態:**血小板に対する自己抗体により、血小板が主として脾臓の網内系細胞に捕捉・破壊される結果、血小板減少をきたす<sup>1-3)</sup>。抗血小板抗体は巨核球にも作用し血小板産生も低下させることが報告されている<sup>4)</sup>。抗血小板抗体が産生される機序は不明であるが、小児では先行感染を伴うことが多く、ウイルス感染などが契機となると推定されている。一方、制御性 T 細胞の機能破綻や細胞障害性 T 細胞が巨核球に作用し血小板産生を抑制する可能性も報告されている<sup>4-6)</sup>。

International Working Group (IWG)は、2009年に成人および小児における免疫性血小板減少症の用語、疾患定義および治療反応性の評価方法を標準化した<sup>7)</sup>。血小板減少があっても必ずしも紫斑病を伴わないため、疾患名から「紫斑病」が除かれ、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) の用語が推奨されている。ただし、略称は、従来と同様に英大文字で ITP と表記される。また、本疾患は、基礎疾患に続発する二次性免疫性血小板減少症 (secondary ITP) に対して、一次性免疫性血小板減少症 (primary ITP) との用語が使用されている<sup>7,8)</sup>。血小板減少の定義は、健常人血小板数が 10 年後に 10 万/ $\mu$ l 未満になる可能性が低いこと、血小板数に人種差があること、妊娠女性では生理的に血小板減少が起こることなどから、従来使用されていた 15 万/ $\mu$ l から 10 万/ $\mu$ l 未満に変更された<sup>7)</sup>。

小児期発症の ITP は自然寛解する例が多く、慢性化するのは約 20%である。2 年後の血小板数が 2 万/ $\mu$ l 未満であるのは 4%程度である<sup>9)</sup>。発症 2 年以後でも自然寛解する例もある<sup>10)</sup>。小児期発症の ITP が改善することなく成人へ移行するのは少数

である。

## 2. 小児期における一般的な診療

- ☆ **主な症状:**点状出血や出血斑などの軽い出血傾向が主体である。女児では過多月経を来すことがある。鼻腔、口腔などからの粘膜出血やまれに生命を脅かす消化管出血や頭蓋内出血をきたすことがある。頭蓋内出血の頻度は 0.3～0.5%程度と低い<sup>11, 12)</sup>。
- ☆ **診断の時期と検査法:**幼児期から思春期までのいずれの時期でも起こるが、発症のピークは 2 から 5 歳にある。急性は若年小児に多く、慢性は 10～11 歳以上の児に多い<sup>13, 14)</sup>。女性、先行感染やワクチン接種歴がない、発症時期が明らかではない、発症時の血小板減少が軽度、抗核抗体が陽性、副腎皮質ステロイドと大量免疫グロブリン療法 (IVIG) の併用が必要となった例では慢性化のリスクが高いとされている<sup>14)</sup>。

診断は、末梢血液検査において白血球系・赤血球系に異常所見がない血小板減少があり、血小板減少を来す他疾患の除外による。典型例では、骨髄検査は診断には必ずしも必要ではない<sup>1, 3)</sup>。血小板関連 IgG (PAIgG) と網状血小板は ITP に特異的ではなく、推奨されていない<sup>3)</sup>。

本邦では血小板減少の期間の長さにより急性と慢性に分類される。6 か月未満に寛解するものを急性とし、6 か月以上持続する場合を慢性としている。一方、IWG の報告を受けアメリカ血液学会 (American Society of Hematology, ASH) のガイドラインでは、診断から 3 か月以内を新規診断 (newly diagnosed)、3～12 か月までを移行期 (persistent)、12 か月以上血小板減少が持続する場合を慢性期 (chronic) と定義している<sup>3, 7)</sup>。

- ☆ **経過観察のための検査法:**経過観察の頻度は臨床症状、血小板減少の程度、

血小板数の変化により決まる。肝脾腫やリンパ節腫大などの ITP に非典型的な臨床所見の出現に注意しながら、定期的な血算、血液像の検査を行う。慢性 ITP の患者では抗甲状腺抗体が健康小児に比較して有意に高いこと報告されているが、甲状腺機能低下症を呈することは稀とされている<sup>15)</sup>。

- ◇ **治療法(外科的治療、内科的治療)**: 積極的な治療が必要な患者は少ない。血小板数のみでなく出血傾向の程度や患者の日常生活の活動性により治療法が異なる。また、新規診断例と慢性例でも対応が異なる。小児 ITP における質の高いランダム化比較研究は困難であり、本邦では 2004 年に小児血液学会からエキスパートオピニオンに基づいたガイドラインが作成された<sup>1)</sup>。また、2019 年には小児難治性 ITP ガイドラインが公開されている<sup>19)</sup>。

近年、CD20 に対する抗体であるリツキシマブやトロンボポエチン受容体作動薬(TPO-R 作動薬)が本邦でも成人 ITP 患者に使用可能となった。これらの薬剤は欧米ではすでに 1 歳以上の小児においても使用が認可されている。一方、本邦でも小児に対しては保険適応外ながら使用例があり、有効性が報告されている<sup>16-18)</sup>。このような状況をうけ、日本小児血液・がん学会血小板委員会は、「小児難治性 ITP 治療ガイド 2019」を委員会報告として公表した<sup>19)</sup>。さらに、2019 年には、新規薬剤使用基準・方法や脾摘の適応・時期を含め、小児 ITP の診断・治療・管理ガイドラインの全面的な改定を開始した。以下に 2004 年ガイドラインの概略を記載した。また、慢性 ITP については、「小児難治性 ITP 治療ガイド 2019」を参考とするべき状況を追記した。

治療の目標は血小板数を正常化することではなく、致命的な出血と著しい QOL の低下を避けることである<sup>19)</sup>。成人 ITP では、血小板数が 3 万/ $\mu$ l 以上あれば一般集団と生命予後に差がないことが疫学的に証明されている<sup>20)</sup>。2011 年に発表された ASH のガイドラインにおいて、血小板数にかかわらず出血症状が

軽ければ経過観察が推奨されている<sup>3)</sup>。広汎な紫斑あるいは(および)明らかな粘膜出血を認める場合は、血小板数 2 万/ $\mu\text{l}$  未満では IVIG あるいは副腎皮質ステロイドを経口投与とする。IVIG や副腎皮質ステロイドに抵抗性、一過性反応を示すのみ、あるいは不耐容である場合、「小児難治性 ITP 治療ガイド 2019」を参考にしてリツキシマブや TPO-R 作動薬などの新規薬剤を考慮する<sup>19)</sup>。

血小板数が 3 万/ $\mu\text{l}$  以上あるにもかかわらず広汎な紫斑あるいは(および)明らかな粘膜出血を認める場合には、血小板減少以外の出血素因も関与していることが考えられるので精査が必要である<sup>1)</sup>。

一方、慢性 ITP に対しては、無症状あるいは広汎でない紫斑のみの場合で、血小板数 1 万/ $\mu\text{l}$  未満は標準的な治療法はなく無治療観察を含めて個別に判断するとされている。血小板数が 1 万～2 万/ $\mu\text{l}$  の場合は無治療観察を原則し、血小板数 2 万/ $\mu\text{l}$  以上では無治療で観察する。しかし、血小板数のみで評価するのではなく、ライフスタイル、スポーツにおける外傷のリスク等の評価により QOL の低下が著しい場合は、「小児難治性 ITP 治療ガイド 2019」を参考にし、新規薬剤の使用も考慮されうる<sup>19)</sup>。

脾臓摘出(脾摘)は慢性 ITP の治療としては効果が高いことが示されている<sup>21)</sup>。しかし、新規診断例のうち慢性化するのは 20%以下であり、その多くも経年的に自然寛解するため、脾摘の適応は慎重に決める必要がある。また、脾摘の頻度は米国においても 2000 年台になり経年的に減少している<sup>22)</sup>。その理由として、手術は侵襲性が高く、脾摘後は長期にわたり敗血症を含む生命を脅かす重症感染症のリスクが増加することが報告されていること<sup>23)</sup>、血栓症のリスクが増加すること<sup>24)</sup>、リツキシマブや TPO-R 作動薬が使用できるようになったことなどが要因と考えられており<sup>22)</sup>、脾摘により得られる効果が、これらのリスクを上回る場合にのみ考慮すべきである。脾摘前には感染症のリスクを減らすために、莢膜を有する細菌

である肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型(保険適応外)、髄膜炎菌(保険適応外)に対するワクチンを接種して免疫を獲得しておくことが重要である。また、脾摘後はペニシリンなどの抗菌薬の予防投与、発熱時には医療機関へ早期に受診し抗菌薬投与を受けることなどが推奨されている<sup>25, 26)</sup>。

- ◇ **小児期の合併症および障がいとその対応:**小児 ITP 患者における最大の合併症は頭蓋内出血であるが、頻度は 0.3~0.5%程度である<sup>11, 12)</sup>。臨床症状や血小板減少の程度により頭部外傷や腹腔内出血のリスクとなりうる運動の制限が必要となる場合がある。運動制限は小児の心身の発達に影響を及ぼす可能性があり、一律に運動制限を課すべきではない。ライフスタイルや運動強度・競技の特性により、患者・家族と十分に相談のうえ制限範囲を具体的に決める<sup>27)</sup>。

血小板機能を減弱させる非ステロイド系抗炎症薬の使用を避ける。女兒において過多月経がある場合はプロゲステロン製剤の投与による月経の抑制と鉄剤補充を行うことも考慮される。

慢性 ITP 患者で感染症などを契機に血小板減数が変動し出血症状を来す場合は、症状に合わせて治療を行うことになる。副腎皮質ステロイドの高用量、長期投与は小児の骨の発育に影響するため、0.1 mg/kg/日以下の少量、または(および)隔日 1 回投与などの影響が少ない方法を考慮する必要がある。高用量ステロイドが出血症状の抑制、血小板数の維持に必要な場合は、新規薬剤の使用、脾摘の適応も考慮される<sup>19)</sup>。治療にあたり必要最小限の薬剤量の使用に留めるのが原則である。ただし、慢性 ITP の急性増悪や手術、外傷時などの出血時には血小板数を 5 万/ $\mu$ l 以上の安全な値まで増加させる目的で IVIG、副腎皮質ステロイドが使用される。生命を脅かす外傷では血小板輸血も考慮される。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

- ◇ **移行・転科の時期のポイント:**成人期への移行先としては血液内科が最適である。内科への移行の時期としては、大学への進学や就職などの節目に行われることが多い。
- ◇ **成人期の診療の概要:**成人期の診療について、本邦では「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 年版」に基づいて行われている<sup>2)</sup>。本ガイドラインでは、(1)ピロリ菌陽性 ITP 症例の取り扱い、(2)血小板数と臨床症状から治療の必要な ITP 症例の層別化、(3)治療目標、(4) TPO-R 作動薬の位置づけ、(5)保険適用と適用外使用治療薬、が明示されているのが特徴である。本ガイドでは、ASH ガイドラインと同様に、一次治療薬としてステロイド剤、二次治療として脾摘、三次治療として TPO-R 作動薬、リツキシマブ、デキサメサゾン大量療法、免疫抑制薬などを使用することになっている<sup>2, 3)</sup>。しかし、脾摘、TPO-R 作動薬、リツキシマブを二次治療として並立に考え、患者背景により三者より二次治療を選択していく考えも提案されている<sup>28)</sup>。

#### 4. 成人期の課題

- ◇ **医学的問題:**日常生活に影響するような出血傾向が認められる場合には、ライフスタイル、運動、就労制限につながり、QOL に影響をあたえる可能性がある。成人年齢に達すれば「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 年版」に基づいて加療される<sup>2)</sup>。成人においても、脾摘の時期や脾摘前後の肺炎球菌ワクチン接種、脾摘後の感染予防、発熱時の早期受診、血栓症の合併などの課題がある。
- ◇ **生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等):**男性では生殖に関する問題は少ない。女性では、出産に関して、血小板数、臨床的な易出血性の程度により分娩形式、出生後の児の管理に注意が必要である。「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病

診療の参照ガイド」が参考になる<sup>29)</sup>。

◇ **社会的問題(就学・就労等での課題)**: 上述。

## 5. 社会支援(小児期、成人期)

◇ **医療費助成**: 国の社会保障制度改革の一環として、「小児慢性特定疾病(小慢)」にかかわる「児童福祉法の一部を改正する法律」および「難病」にかかわる「難病の患者に対する医療等に関する法律」が平成 26 年5月に制定され、平成 27 年 1 月 1 日に施行された。新制度では医療意見書(小児慢性特定疾病の診断書)または臨床調査個人票(難病の診断書)を記載するためには、指定医となる必要がある。小慢および難病のいずれにも該当する疾患は、20 歳未満では原則小慢で申請し、20 歳以上で難病に切り替える。内科医師で未登録である場合は申請できないので、難病以外に小慢の指定医登録もしておく必要がある。

◇ **認定要件**: ITP の診断が確定したうえで、以下の要件を満たすもの。

1) 小児慢性特定疾患(20 歳まで): 治療でステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、再発予防法のうち、一つ以上を継続的に実施する(断続的な場合も含めておおむね6か月以上)場合。診断の手引きおよび申請用の医療意見書等は小児慢性特定疾病センターホームページから入手可能である<sup>30)</sup>。

2) 指定難病(20 歳以降): 研究班の ITP の重症度分類を用いて Stage II 以上を対象とする。Stage II は血小板数 5 万/ $\mu\text{l}$  未満か粘膜出血を伴うものとされている。詳細は難病情報センターホームページに記載がある<sup>31)</sup>。

## 〔参考文献〕

1. 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦, 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病—診断・治療・管理ガイドライン—. 日小児血液会誌 2004;18:210-218.
2. 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参

照ガイド 2019 年版. 臨床血液 2019;投稿(査読)中

3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
4. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-374.
5. Liu B, Zhao H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4+CD25+ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007;78:139-143.
6. Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-1124.
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
8. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: What are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol* 2013;50:S50-S54.
9. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013;121:4457-4462.
10. Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, et al. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr* 2012;101:761-766.
11. Iyori H, Bessho F, Ookawa H, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese study group on childhood ITP. *Ann Hematol* 2000;79:691-695.
12. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Paediatric Haematology Forum of the British Society of*



- Haematology. Arch Dis Child 1994;71:251-253.
13. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. Acta Paediatr 2005;94:178-184.
  14. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014;124:3295–3307.
  15. Giordano P, Urbano F, Lassandro G, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66:e27452.
  16. Matsubara K, Takahashi Y, Hayakawa A, et al. Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab. Int J Hematol 2014;99:429-436.
  17. 高橋俊行, 小林良二, 岸本健治, 他. 小児慢性特発性血小板減少性紫斑病に対するエルトロンボパグの使用経験. 日児誌 2014;118:1091-1097.
  18. 森麻希子, 加藤元博, 康勝好, 他. Eltrombopag から romiplostim への治療変更が有効であった小児難治性 ITP. 臨床血液 2015;56:511-513.
  19. 日本小児血液・がん学会 血小板委員会. 小児難治性 ITP 治療ガイド 2019. 日小血がん誌, 2019; 56:61-68.
  20. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans H C, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;97:2549-2554.
  21. Wood JH, Partrick DA, Hays T, et al. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr Surg 2010;45:140-144.
  22. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K, et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e27072.
  23. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2009;151:546-555.

24. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009;114:2861-2868.
25. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378(9785):86-97.
26. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: A prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;62:871-878.
27. Witmer CM. How I approach managing student athletes at risk for bleeding. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27523.
28. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120:960-969.
29. 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 他. 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* 2014;55:934-947.
30. 小児慢性特定疾病情報センター 免疫性血小板減少性紫斑病(小慢 23)  
[https://www.shouman.jp/disease/details/09\\_13\\_023/](https://www.shouman.jp/disease/details/09_13_023/) (May 3, 2019)
31. 難病情報センター 特発性血小板減少性紫斑病(指定難病 63)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/303> (May 3, 2019)

[文責] 日本小児科学会移行支援委員会、日本小児血液・がん学会

血小板委員会 東川正宗、宮川義隆、内山 徹、高橋幸博、石黒 精