

2022.10.13

山形大学難病診療連携センター研修会

特発性血小板減少性紫斑病の 診断と治療

山形大学医学部附属病院 第三内科

鈴木 琢磨

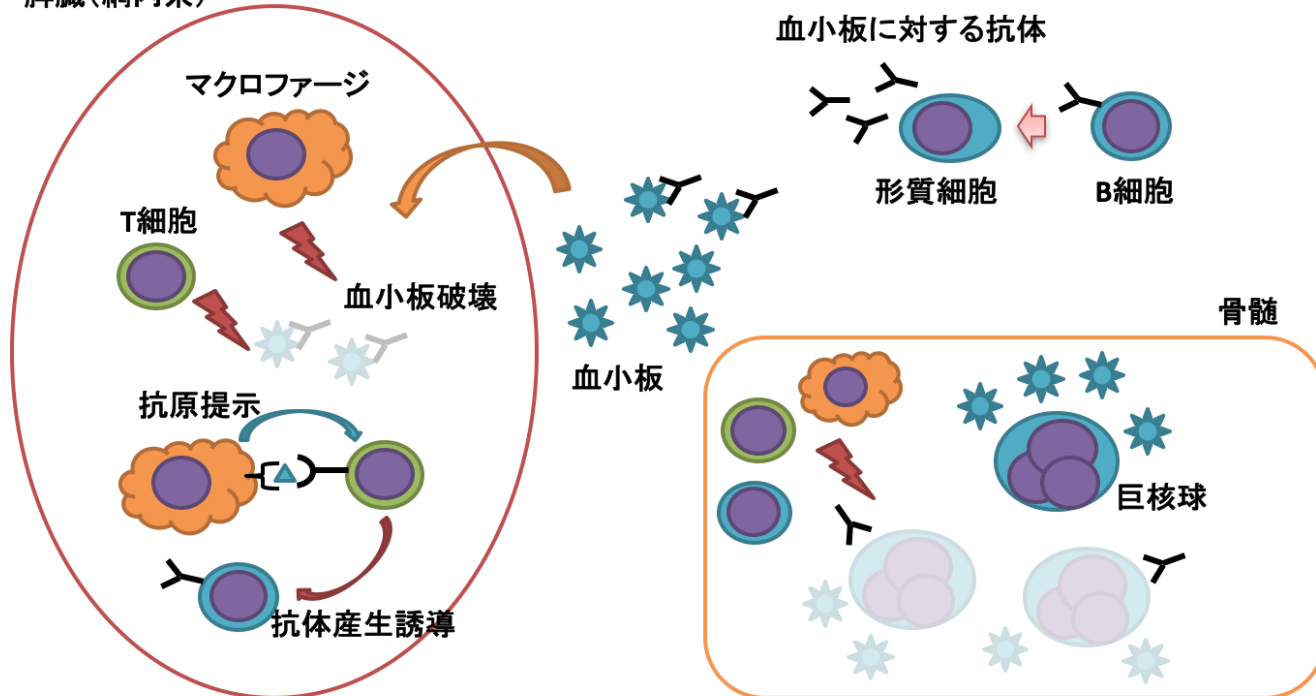
特発性血小板減少性紫斑病

Idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP

*従来は「特発性 idiopathic」→ 近年では「免疫性 immune」

【病態】

脾臓(網内系)



- 他の基礎疾患や薬剤などの原因が明らかではない
- **免疫学的機序によって血小板の破壊が亢進**
- 血小板(主に膜糖蛋白のGPIIb/IIIa, GPIb/IX)に対する**自己抗体**が結合
→脾臓でマクロファージなどに**捕捉・破壊**→抗原提示によって抗体産生が誘導
- 自己抗体は**巨核球**にも作用し、**成熟障害**や**細胞障害**を引き起こすと考えられている

特発性血小板減少性紫斑病

Idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP

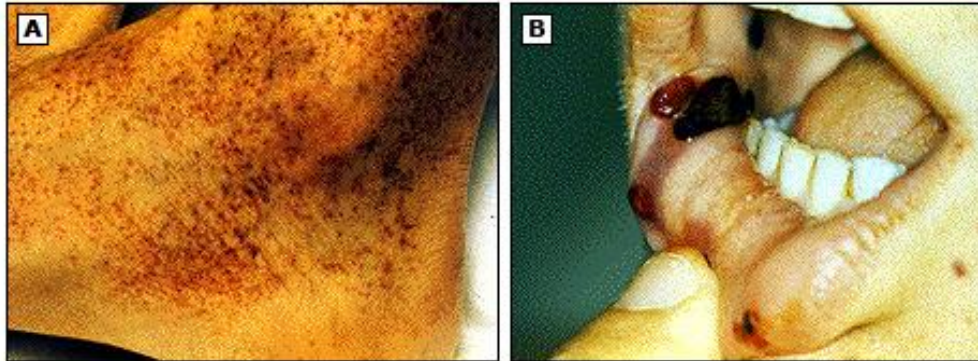
【疫学】

- 年間発症率2.16人/10万人→年間約3000人が発症
- 6ヶ月以内に自然寛解する急性型（小児，先行感染を伴うことが多い）と慢性型（若年女性と高齢者に多い）がある

	急性ITP	慢性ITP
好発年齢	2～5歳	20～40/60～80歳
性差	M:F=1:1	若年 M:F=1:3 高齢 性差なし
好発時期	冬～春	特になし
発症様式	急性発症 発症時期が明確	発症時期不明 検診で指摘
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
出血症状	強い	症状を欠く場合あり
経過	6ヶ月以内に寛解	慢性に経過し6ヶ月以上

特発性血小板減少性紫斑病の症候

Petechiae in immune thrombocytopenia (ITP)



Reproduced with permission from: Stein JH, Internal Medicine, 5th ed, Mosby, St. Louis, 1998.

UpToDate®

Immune thrombocytopenia (ITP)



Petechiae are present on the legs of this patient with ITP.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.

UpToDate®

【症候・身体所見】

- **皮下・粘膜出血が主**
- 皮下出血，歯肉出血，鼻出血，性器出血
- 血尿，消化管出血，頭蓋内出血 … 重症例

出血症状を伴う血小板減少

→ 緊急性が高いため，直ちに血液専門医へ紹介

紫斑 purpura

- 紫～鮮紅色の斑。皮内～皮下出血で生じる。
- 紅斑との鑑別：硝子圧法で消退しない
- 大きさによる表現の違い
 - <5mm：点状出血 petechia
 - <数cm：斑状出血 ecchymosis
 - それ以上：血腫 hematoma

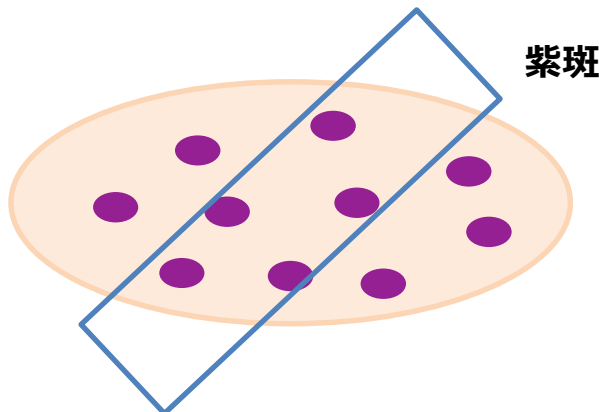
Immune thrombocytopenia (ITP)



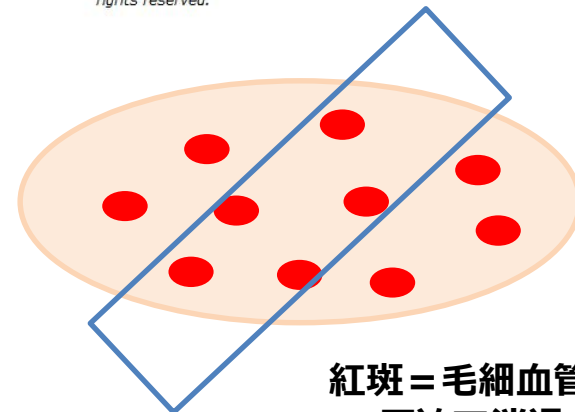
Petechiae are present on the legs of this patient with ITP.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.

UpToDate®



紫斑



紅斑

紅斑 = 毛細血管拡張
→ 圧迫で消退

特発性血小板減少性紫斑病の診断

【診断・検査】

- **血小板減少 (<10万/ μ l)**
- **貧血 (血小板減少に伴う出血を除く) , 白血球減少がない**
- **他疾患の除外**
(SLE, リンパ系腫瘍, HIV感染, 肝硬変, 薬剤性 etc.)
- **EDTA依存性偽性血小板減少症の除外**
- **骨髓検査 : 巨核球数は正常~増加, その他異常を認めない**
- **Platelet-associated IgG (PAIgG)の上昇 ; 特異度は低い**

《保険適応外, 開発中の検査》

- **GPIIb/IIIa or GPIb/IXに対する自己抗体の検出**
- **網血小板比率上昇, 血漿TPO濃度正常~軽度増加**

血小板数

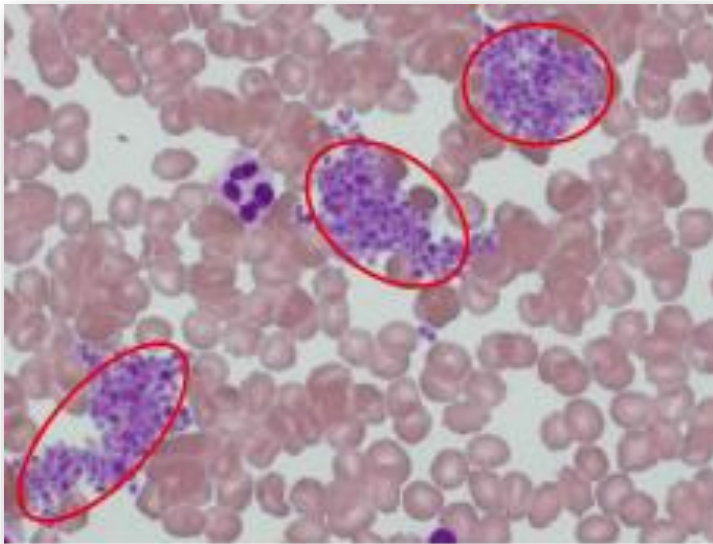
- 上昇：鉄欠乏性貧血, 慢性炎症, 骨髓増殖性腫瘍
- 低下：各種疾患（ITP, TTP/HUS, DIC, 再生不良性貧血, 骨髓異形成症候群, 白血病, SLE, 肝硬変, etc.）

【血小板低値の場合に行うこと】

- **クエン酸/ヘパリン管採血での再検査（血液像含む）**
 - EDTA依存性偽性血小板減少症の否定
- **IPF（幼若血小板比率）の測定**
 - 増加：**血小板消費**の病態（ITP, TTP/HUS, DIC, 脾機能亢進, 肝硬変）が示唆
 - 減少：病的意義不明

EDTAによる偽性血小板減少症

- 抗凝固剤のEDTAにより血小板が凝集するため、血球計算装置に認識されず実際の数値よりも低くカウントされてしまう。
- 1000人に1~2人の頻度で見られるが、病的意義はないとされる。
- ヘパリン管で測定すると正常な値となる。



出血症状のない血小板減少



まずは偽性の可能性を疑う

<http://www.labo.city.hiroshima.med.or.jp/wp-01/wp-content/uploads/2014/01/center200912-02.pdf>

特発性血小板減少性紫斑病の診断

【問診のポイント】

- **経過**
 - 慢性か急性か（過去の検診/検査との比較）
 - **先行感染/予防接種の有無**
 - 急性ITP発症/慢性ITP増悪の契機
 - **合併症**
 - ITP以外の疾患（感染/膠原病/肝硬変/DIC等との鑑別）
 - **服用薬剤**
 - 薬剤性血小板減少の除外
 - **家族歴**
 - 家族歴あり → 先天性血小板減少症を考慮
- ITPらしさがある場合
 - 血小板減少を説明する他疾患が想起できない場合
→ 緊急性がなくても専門医紹介を考慮

特発性血小板減少性紫斑病の治療

【治療目標】 重篤な出血イベントを起こさないことが重要

- 血小板数**3万/ μ l以上**を維持
(血小板数3万/ μ l以下だと死亡率が約4倍になると報告)

【治療方法】

- *H.pylori* 除菌療法 (陽性例のみ)
- 副腎皮質ステロイド
- TPO受容体作動薬 (エルトロンボパグ, ロミプロスチム)
- 抗CD20抗体 (リツキシマブ)
- 脾摘

《緊急時》

- 大量ガンマグロブリン療法(IVIg), ステロイドパルス療法
- 血小板輸血

特発性血小板減少性紫斑病の治療

除菌成功例: 奏効率約6割
奏効例では再発少ない

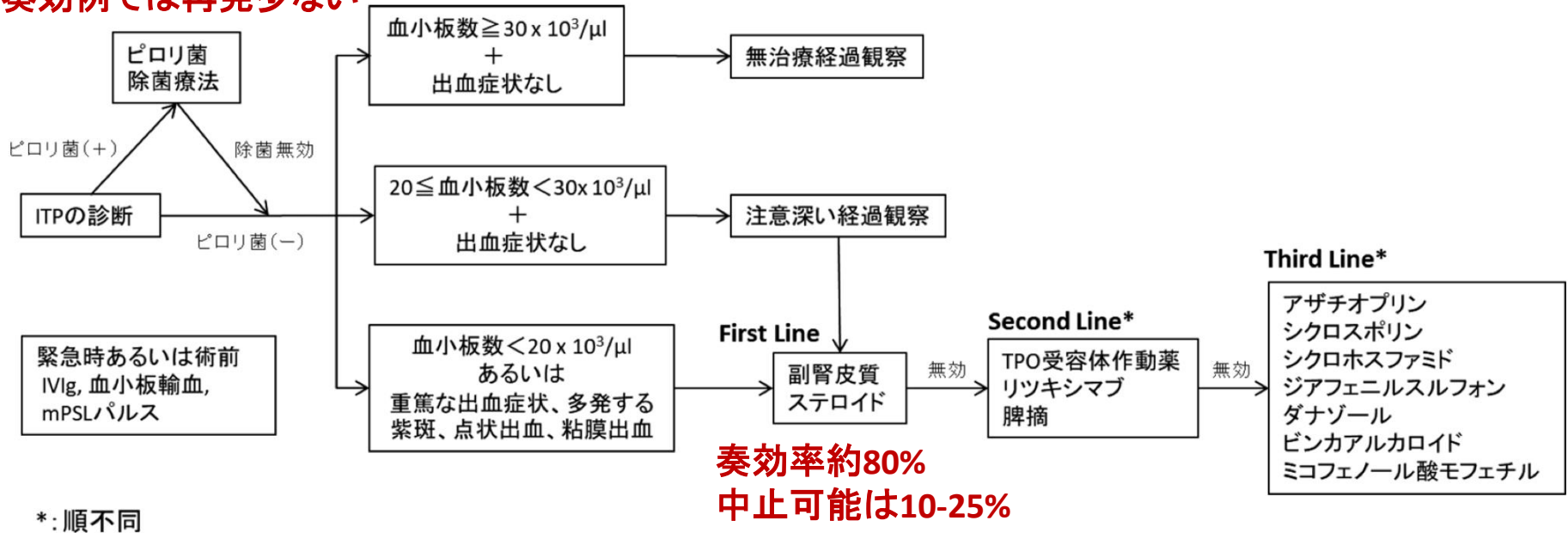


図1 成人 ITP 治療の流れ。

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版

**H. pylori*の有無:

抗*H. pylori*抗体測定, 尿素呼気試験, 便中抗原検査で判断

特発性血小板減少性紫斑病の治療

表2 セカンドライン治療の比較

	長 所	短 所
TPO-RA	<ul style="list-style-type: none">・ <u>高い奏効率 (>80%)</u>・ 多くの例で副作用は軽度・ <u>免疫抑制作用がない</u>・ 一部 (3~20%) で中止後も寛解を維持できる可能性がある	<ul style="list-style-type: none">・ <u>多くの例で継続的な治療が必要</u>・ <u>血小板数が大きく変動する症例がある</u>・ 食事や薬剤の影響を受ける (エルトロソパグ)・ 週1回の通院・注射が必要 (ロミプロスチム)・ 頭痛, 肝障害 (エルトロソパグ), 血栓症, 骨髄線維化を生じる可能性がある・ <u>長期的 (10年以上) な安全性が不明</u>・ 妊婦での安全性が確立されていない・ <u>高価である</u>
リツキシマブ	<ul style="list-style-type: none">・ <u>50~60%の奏効率</u>・ <u>4週間で治療を終了する</u>・ 多くの例で副作用は軽度・ 若い女性では有効率が高い可能性がある	<ul style="list-style-type: none">・ <u>長期的奏効率は低い (20~30%)</u>・ 重篤な infusion reaction を生じる可能性がある・ <u>免疫低下/感染症増悪の可能性</u>がある [ワクチンに対する反応性低下, HBV 再活性化, PML (極めて稀)]
脾摘	<ul style="list-style-type: none">・ <u>高い奏効率 (>80%, 長期的には 60~70%)</u>・ 即効性がある	<ul style="list-style-type: none">・ <u>手術関連合併症の可能性</u>がある (イレウス, 腹腔内出血, 門脈血栓症, 感染症など)・ <u>生涯にわたる重篤な感染症発症増加の可能性</u>がある・ <u>生涯にわたる静脈血栓症増加の可能性</u>がある

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版

2nd lineの治療：合併症や患者のライフスタイル・希望を考慮して選択

観血的処置・手術時の対応

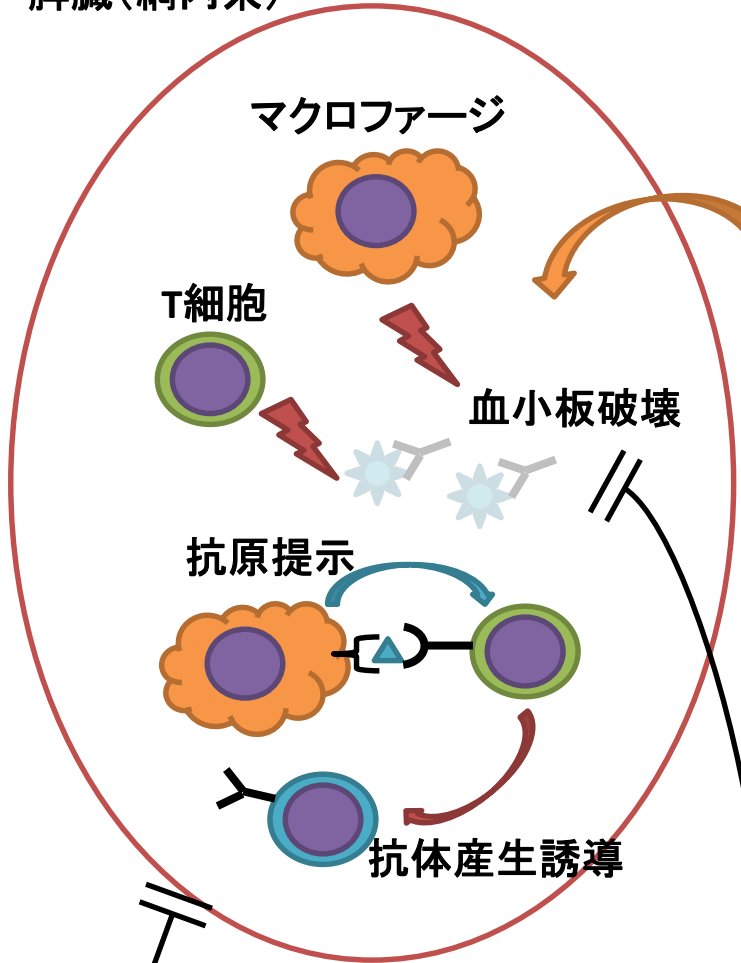
処置	推奨血小板数
予防歯科的処置（歯石除去等）	2～3万/ μl 以上
簡単な抜歯	3万/ μl 以上
複雑な抜歯	5万/ μl 以上
局所歯科麻酔	3万/ μl 以上
中心静脈カテーテル挿入	2万/ μl 以上
腰椎穿刺	5万/ μl 以上
小手術	5万/ μl 以上
大手術	8万/ μl 以上
中枢神経手術	10万/ μl 以上
脾摘	5万/ μl 以上
分娩	5万/ μl 以上
硬膜外麻酔	8万/ μl 以上

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版

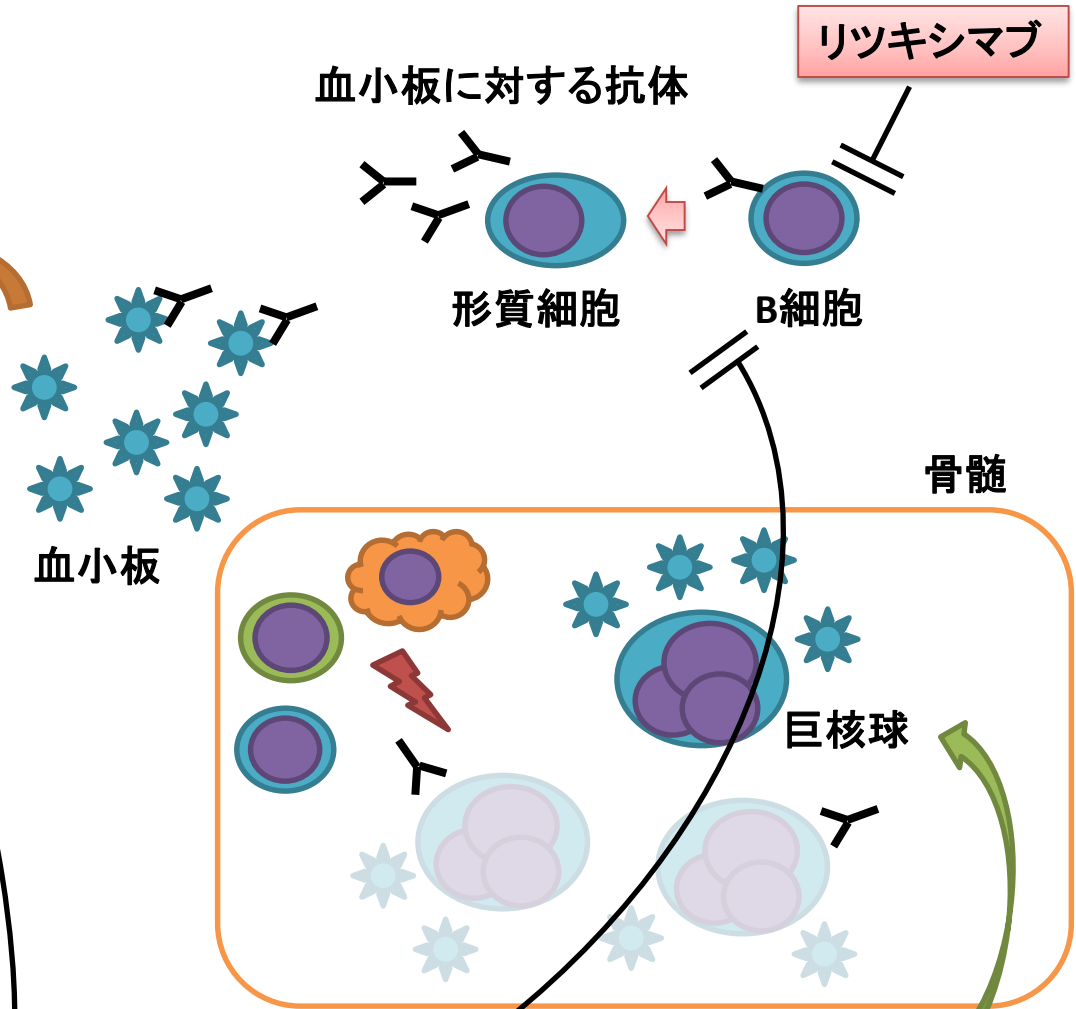
- 上記の値を目安にコントロール
- 待機的に実施する場合，IVIGを実施することが多い

まとめ：ITPの病態と治療

脾臓(網内系)



血小板に対する抗体



脾臓摘出

大量ガンマグロブリン療法

副腎皮質ステロイド

TPO受容体作動薬
エルトロンボパグ
ロミプロスチム

まとめ

- 出血症状を伴う血小板減少患者では、ITPをはじめとする血液疾患の可能性を考慮して直ちに血液専門医へ紹介する。
- 出血症状のない血小板減少患者ではクエン酸/ヘパリン管採血や血液像を追加しEDTA依存性偽性血小板減少症を否定することが重要である。
- ITPの治療目標は重篤な出血イベントを起こさせないことであり、近年は有効な治療選択肢が増えてきている。
- ITP患者に観血的処置や手術を予定する場合は、術前の対応について事前に専門医と相談する必要がある。