63 特発性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

本疾患は血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、primary immune thrombocutopenia と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下もみられない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/μＬ 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児急性 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。

3. 症状

急性型は小児に多く、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数カ月の経過にて自然治癒することが多い。慢性型は徐々に発症し、推定発病から6ヶ月以上、年余にわたって経過し、発症時期が不明なことが多い。臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑) を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血し易い。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数5万/μＬ 以下である。血小板数が１万～２万/μＬ 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する。これらの症状を呈した場合は入院の上、副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン大量療法に加え、血小板輸血も考慮する。一方、患者によっては血小板3万/μＬ 以下であっても、軽度の出血傾向しか呈さない症例もあり、この場合は外来での観察で充分である。

4. 治療法

ピロリ菌が陽性の場合、まず除菌療法を行なうことを推奨している。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘が無効の時、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤

な出血が疑われる場合には血小板輸血も考慮される。

さらに ITP の治療を行なう上における治療の目標は、危険な出血を防ぐことにある。薬の副作用用の観点から、血小板数を 3 万/μL 以上に維持するのに必要な最小限の薬剤量の使用に留めるべきであることを成人 ITP 治療の参照ガイドでは推奨している。

5. 予後

小児 ITP では、大部分が急性型で6ヶ月以内に自然に血小板数が正常に戻ることが多く、慢性型に移行するものは 10%程度。成人慢性型 ITP では、約 20%は副腎皮質ステロイドで治癒が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITP の約 60%がステロイドなしでも血小板数 10 万/μL 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約 5～20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する厳重な管理が必要。血小板数が3万/μL 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例は稀であり、重篤な出血は血小板数3万/μL 未満の症例に見られることがある(多くは 1 万/μL 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

24,100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(多くはステロイド依存性)

4. 長期の療養

必要(多くは長期のステロイド治療が必要)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

研究班の ITP の重症度分類を用いて StageⅡ以上を対象とする

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　村田　満

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

１．　自覚症状・理学的所見

　出血症状がある。出血症状は紫斑（点状出血及び斑状出血）が主で，歯肉出血，鼻出血，下血，血尿，月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され，受診することもある。

２．　検査所見

（1）末梢血液

①　血小板減少

血小板100,000／μl以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

②　赤血球及び白血球は数、形態ともに正常ときに失血性又は鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

（2）骨髄

①　骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

②　赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比（M/E比）は正常で、全体として正形成を呈する。

（3）免疫学的検査

　血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

３．　血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。※

４．　1及び2の特徴を備え、更に3の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

５．病型鑑別の基準

①　急性型：推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合

②　慢性型：推定発病又は診断から経過が6カ月以上遷延する場合

小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

※ 血小板減少をきたす他の疾患

薬剤又は放射線障害，再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，発作性夜間血色素尿症，全身性エリテマトーデス，白血病，悪性リンパ腫，骨髄癌転移，播種性血管内凝固症候群，血栓性血小板減少性紫斑病，脾機能亢進症，巨赤芽球性貧血，敗血症，結核症，サルコイドーシス，血管腫などがある。感染症については，特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める。

先天性血小板減少症としては，Bernard–Soulier症候群，Wiskott–Aldrich症候群，May–Hegglin症候群，Kasabach–Merritt症候群などがある。

6．参考事項

1．症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）鑑別のため骨髄検査を求める
- 「白血球数」が 3,000/μl 未満の場合、あるいは 10,000/μl 以上の場合は、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める
- 「MCV（平均赤血球容積）」が、110 以上の場合は骨髄検査を求める
- **「血小板数」は、10 万/μl 以下が ITP 認定のための絶対条件である**
- 「白血球分画」で好中球が 30%未満、あるいはリンパ球が 50%以上の場合は、骨髄検査を求める

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）認定に必須の検査ではない。検査成績が不明または未回答であっても認定可とする（抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため）
  - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合は、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする
  - 「網状血小板比率」が高値の場合は、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする
  - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする
  - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする
  - 「ヘリコバクタ・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする
- 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする
- 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない
- 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常（5q−、−7、+8、20q−）な

どを認めるときは、認定できない

２． 鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない

３． 現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない

＜重症度分類＞

StageⅡ以上を対象とする。

（血小板）

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

	臨床症状			
血小板数（×10⁴/μℓ）	無症状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
5≦ ＜10	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ
2≦ ＜5	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
＜2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ

＊1 皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

＊2 粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

＊3 重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分(注1)

Stage Ⅰ	経過観察のみ
Stage Ⅱ	外来治療のみ(注2)
Stage Ⅲ	外来治療(注2)・要注意
Stage Ⅳ	入院治療
Stage Ⅴ	入院・集中管理

（注 1） 高血圧、胃潰瘍など出血リスクの高い疾病を併発する患者ならびに重労働・スポーツ等にて外傷・出血の危険がある患者あるいは観血的処置を受ける患者においては、重症度をそれぞれ 1Stage あげることが望ましい。

（注 2） ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。