

こどものことを
もっと知ろう

第73回

免疫性血小板減少症
(ITP)長江 千愛
NAGAE, Chiai
聖マリアンナ医科大学 小児科

小児科医：ITPって何の略か知ってる？

研修医：特発性血小板減少性紫斑病ですね。特発性だから…… idiopathic thrombocytopenic purpura です！

小児科医：残念。今は免疫性血小板減少症 immune thrombocytopenia ← 5w → が正式な名称になりました。血小板が減少する機序がわかったから、特発性ではなくなったのです。

研修医：機序って？

小児科医：血小板に対する自己抗体ができて、血小板が脾臓のマクロファージなどに捕捉・破壊されるのです。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ました。

研修医：そうなのですね。でもどっちも略せば ITP だから……。

小児科医：病気の発症機序、病態を考えるのは大事なことです。

研修医：はい。

2022年に日本小児血液・がん学会血小板委員会から小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン¹⁾が発表された。2004年に策定された小児特発性血小板減少性紫斑病の診断・治療・管理ガイドライン²⁾をもとに、現在までのエビデンスにもとづき Minds の推奨に準じて改訂されており、非常に実用的なガイドラインである。本稿はこのガイドラインを中心に、ITP の治療に関する最新の考え方を中心に概説する。

主な改訂点は、疾患名が免疫性血小板減少症 (ITP) に変更されたこと、血小板減少の定義を $10 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満としたこと、病期を急性、慢性から、国際的な分類である新規診断、持続性、慢性に変更したことである。さらに、出血症状の評価に修正 Buchanan 出血重症度分類³⁾を導入し、血小板数によらず出血の重症度にもとづいて治療

の基準が示され、治療選択には患者の生活様式や生活の質、医療機関への通いやすさを考慮することが提示された。治療のファーストラインは副腎皮質ステロイドと免疫グロブリン静脈注射が同程度に推奨され、セカンドライン治療としてトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) とリツキシマブが位置づけられた。脾臓摘出は確立された治療法であるが、できるだけ脾臓は温存する方針が示された。

免疫性血小板減少症 immune thrombocytopenia (ITP) は、白血球や赤血球には異常なく、抗血小板抗体によって血小板が破壊され、さらに血小板の産生障害も生じ、血小板が減少する自己免疫性疾患である。抗血小板抗体が産生される機序は不明であるが、なんらかの原因により、血小板糖蛋白の潜在性ペプチドを認識した自己反応性 CD4+T 細胞が B 細胞からの抗血小板抗体産生を促進する自己免疫機序が想定されている⁴⁾。小児ではウイルス感染やワクチン接種後に発症することが多く、ウイルス感染やワクチン接種などが自己抗体産生の契機となると推定されている⁵⁾。また、制御性 T 細胞や制御性 B 細胞の機能破綻、補体の関与、細胞傷害性 T 細胞が巨核球に作用し血小板産生を抑制することも病因として報告されている^{6~11)}。

血小板減少は、従来使用されていた $15 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満から変更され、 $10 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満と定義された。

ITP の病期分類は、日本では従来から発症後 6 か月未満に寛解する急性型と 6 か月以上持続する慢性型に区分されてきたが、国際的には 2009 年以降発症からの期間で分類されるようになった。このため、日本でも発症後 3 か月未満を新規診断 ITP、発症後 3 か月から 12 か月未満を持続性 ITP、12 か月以上を慢性 ITP に分類するように変更された。

小児 ITP の罹患率は、欧米では $1.9 \sim 6.4 / 10$ 万人と報告されている¹²⁾。日本の 2017 年の日本小児血液・がん学会の疾患登録では 375 人が ITP として登録されており、学会登録患者数と 2017 年の 15 歳未満人口から推計した罹患率は $4.3 / 10$ 万人となるが、本邦日本の発症例全例が登録されているわけではないため、罹患率はさらに高いと考えられている¹³⁾。小児 ITP の発症は 0~7 歳に多く、7 歳までは男女比は $1.38 : 1$ と男児に多く、年齢が高くなるとともに男女差がなくなる¹⁴⁾。

症 状

症状は点状出血が中心で、打撲部位には斑状出血も認めるが、皮膚の出血斑が中心であり、出血症状は軽度であることが多い。女児では過多月経をきたすことがある。小児の新規診断 ITP 患者の多くは高度な血小板減少症を認めるが、頭蓋内出血など重篤な出血はまれである。緊急の加療や輸血を必要とする重症出血は約 3% に認められる¹⁵⁾ が、頭蓋内出血の頻度は $0.2 \sim 0.8\%$ 程度と低い^{8,9)}。ただし、頭蓋内出血患者の死亡または神経学的後遺症をきたす割合は $40 \sim 50\%$ と高い^{8,9)}。頭蓋内出血は血小板数が $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満の患者で頭部外傷や血尿を合併する例に多いとする報告や、皮膚出血以外の出血症状が合併した場合に頭蓋内出血のリスクが高まる傾向があるとも報告されてきたが、粘膜出血を伴う小児 ITP 患者と皮下出血だけの患者で重症出血に差があるかを比較した研究はなく、今後明らかにすべき課題と考えられている。

出血症状により重症度分類を行い、治療介入を考慮する。重症度分類は修正 Buchanan and Adix の重症度分類を用いる (表 1)³⁾。治療介入の必要性は、軽症は経過観察可能、中等症は治療介入が必要、重症は致死性的になる可能性があり緊急の治療介入が必要である。

こどものことをもっと知ろう

表 1 修正 Buchanan and Adix 出血スコア (文献 1, 3 より)

Grade	リスク	備考	治療介入の必要性
0	無	新しい出血がまったくない	
1	軽微	少数の点状出血 (合計 100 以内) および / または 5 個以内の小さな出血斑 (直径 3cm 以内)、粘膜出血なし	
2	軽症	多くの点状出血 (合計 100 以上) および / または 5 個以上の大きな出血斑 (直径 3cm 以上)、粘膜出血なし	経過観察可能
3	低リスク 中等症	鼻孔の血痂、痛みのない口腔紫斑、口腔 / 口蓋の点状出血、臼歯に沿った頬側紫斑のみ、軽度の鼻出血 ≤ 5 分	治療介入が必要
4	高リスク 中等症	鼻出血 > 5 分、血尿、血便、痛みを伴う口腔紫斑、著しい月経過多	
5	重症	重い粘膜出血または脳、肺、関節などの内出血の疑いがあり、直ちに医師の診察または介入が必要な場合	致死性になる可能性があり緊急の治療介入が必要
5	生命を脅かす / 致命的	確定された頭蓋内出血またはあらゆる部位での生命を脅かすか、または致命的な出血	

診 断

診断に特異的な検査はなく、白血病、骨髄不全症や MYH9 異常症、Bernard-Soulier 症候群、Glanzmann 血小板無力症、von Willebrand 病 2B 型、Wiskott-Aldrich 症候群、X 連鎖血小板減少症、灰色血小板症候群、先天性無巨核球性血小板減少症などの先天性血小板減少症を除外することによって診断される。詳細な家族歴と病歴の聴取、注意深い身体診察が必須であり、血算・末梢血液像、血小板サイズが重要である。典型的な小児 ITP の診断に骨髄検査は必須ではないが、肝脾腫がある場合や赤血球、白血球の数的、形態的異常を有する非典型例では骨髄検査を実施する。

治 療

小児の新規診断 ITP 患者は自然寛解することも多く、治療を要するのは $30 \sim 56\%$ である^{10~12)}。小児 ITP の治療目標は、必ずしも血小板数を正常化することではなく、できる限り治療に伴う副作用を少なくしつつ、自然寛解するまで重症出血を防止することである。小児の ITP 患者の病態と治療反応性は多様であり、出血を予測できるような因子は見つかっていないため、治療管理方針を決めるのは容易ではない。治療適応は血小板数

でなく、出血症状の重症度および健康に関連した生活の質（HRQoL）を考慮して決める。治療介入には出血症状や活動性、安静に対する理解度、最近の外傷歴、頭痛の有無、最近の薬物使用歴、医療施設へのアクセスの容易さ、精神的社会的要因（不安、経済面など）、スポーツ参加の程度などの生活様式を多面的に考慮する必要がある。画一的な治療は難しく、患者や病期ごとに個別化する。日常生活制限の緩和によって HRQoL が改善できるかにも配慮が必要である。無治療の場合は症状の変化を把握できる環境下で、患者と保護者が重症出血の危険性と症状について十分に理解したうえで、慎重に経過を観察する。以下に、新規診断 ITP 患者の治療について概説する。

**粘膜出血のない軽症出血 (Grade1および2)
または出血なし (Grade 0)**

血小板数にかかわらず無治療経過観察を推奨する
ただし、頭部外傷のリスクが高い乳幼児や
HRQoLの低下した患者には副腎皮質ステロイド療
法あるいは免疫グロブリン静脈注射治療 (IVIG)
を考慮してもよい。

粘膜出血あり (Grade 3 以上)

短期のファーストライン治療（副腎皮質ステロイド治療と IVIG）を推奨する。重症感染症や糖尿病の合併、水痘患者との接触歴など副腎皮質ステロイド治療が禁忌である場合、粘膜出血のある患者には IVIG を推奨する。緊急の外科手術前や重症出血（Grade 4 以上）などすみやかに血小板数を増加させたいときには IVIG を推奨する。

セカンドライン治療 \rightarrow $\approx 70\% + \approx 20\%$
ファーストライン治療に反応不良であり、粘膜出血またはHRQoLが低下したITP患者にはトロンボポエチン受容体作動薬 (TPORA) (エルトロンボパグの開始量は1日1回12.5 mg, ロミブロスチムの開始量は週1回1 μ g/kgが推奨。両者には有効性および安全性に差がないため、投与方法、合併症の出現有無、患者希望などを考慮して選択)あるいはリツキシマブ (375 mg/m²/週 \times 4回を推奨) が推奨される。脾臓摘出も推奨されるが、可能な限り薬物治療で出血リスクを低減させて自然寛解を待つ。脾臓摘出に優先してTPORAやリツキシマブの投与が推奨される。

生命を脅かす重大出血
(頭蓋内出血、消化管出血など)

IVIG とほかの治療法によるすみやかな止血と血小板数増加が求められる。症例によっては（例えば血小板数 $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満で出血のコントロールが困難な場合）IVIG に副腎皮質ステロイド療法を併用する。さらに血小板数 $1 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満でかつ出血のコントロールが困難な場合は血小板輸血を検討する。これらの治療で臨床的効果が得られない場合には症例ごとに TPORA の併用を検討する。IVIG や副腎皮質ステロイドパルス治療などでは臨床的効果が得られない場合に症例ごとに脾臓摘出の併用を検討するが、積極的推奨はしない。

慢性化した場合

血小板数を $3 \sim 5$ 万 / μL 以上に維持するのに必要な最小限の薬物剤量の使用に留める。ただし、手術や外傷などの出血時には血小板数を 5 万 / μL 以上まで増加させる必要がある。また、血小板数に合わせた生活を強いるのではなく、スポーツへの参加などの生活スタイルや HRQoL を考慮して加療する必要がある。

血小板数が7.5～10万/ μ L以下の場合には接触リスクの高いコンタクトスポーツへの参加を控えることが望ましい。血小板数が5万/ μ L未満の場合には、コンタクトスポーツに加えて、外傷リスクが中等度のスポーツへの参加も控えることが望ましい。ただし接触リスクが低いレクリエーションには2.5万/ μ L以上であれば参加を検討してもよい。血小板数にかかわらず、接触リスクの低いスポーツへの参加は制限をしないことが望ましい。

慢性・難治例に対して、脾臓摘出は60～80%の症例で有効である¹³⁾。しかし、脾臓摘出後の感染症、血栓症などのリスクがあること、小児ITPは慢性化しても長期にわたり自然寛解する例があること、近年、TPO-RA やリツキシマブが小児でも使用可能となったことから、米国では脾臓摘出症例は経年的に減少し、2005年の3.4%から2013年の1.6%へ半減している¹⁴⁾。

予 後

小児期発症の ITP は 6 か月～1 年以内に自然寛解する例が多く，慢性化するのは約 25% である^{15, 16)}。

2年後の血小板数が2万/ μ L未満であるのは4%程度である¹⁷⁾。発症2年以上経過してから自然寛解する例もある^{15, 16)}。新規診断小児ITPの慢性化の予測に共通している因子は年齢で、慢性化は10～11歳以上の患者に多い。慢性難治例では長期間薬物投与との副作用や出血リスクによる生活上の制限などでHRQoLの低下が問題となる。慢性ITPの治療において、ステロイド治療が長期間に及ぶ場合には、成長障害・大腿骨頭壊死などに注意する。脾臓摘出が選択された場合は肺炎球菌、インフルエンザ菌や髄膜炎菌などの莢膜を有する細菌に対するワクチン接種が推奨される。甲状腺疾患、全身性エリテマトーデスなど自己免疫性疾患の合併に注意する。ワクチン接種後に発症するワクチン関連ITPは小児では低年齢発症例が多く、予後はおおむね良好である。成人では慢性ITPに対してヘリコバクター・ピロリの除菌療法が有効であるが、小児ではその有効性は確立していない。

12.5a 見装ゴ MB 31
文献の色バタ

1. 石黒 精, 森 麻希子, 宮川義隆ほか. 日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン. 日小児血がん会誌 2022 ; 59 : 50-7.
2. 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦ほか. 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 : 210-8.
3. Schoettler M, Graham D, Tao W, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). *Pediatr Blood Cancer* 2017 ; 64 : doi : 10.1002/pbc.26303.
4. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults : A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010 ; 85 : 174-80.
5. Higashigawa M, Maeyama T, Yoshino A, et al. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Inter* 2015 ; 57 : 1041-3.
6. Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E, et al. A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 ; 31 : 27-32.
7. Neunet C, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe bleeding in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008 ; 112 : 4003-8.
8. Iyori H, Besso F, Ookawa H, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2000 ; 79 : 691-5.

9. Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP) : study of 40 cases. *Blood* 2009 ; 114 : 4777-83.
10. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, et al. Childhood immune thrombocytopenia : A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017 ; 64 : doi : 10.1002/pbc.26389.
11. Grainger JD, Rees JL, Reeves M, et al. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 8-11.
12. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia : Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2018 ; 65 : doi : 10.1002/pbc.26736.
13. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018 ; 181 : 183-95.
14. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K, et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2018 ; 65 : e27072.
15. Kubota M, Adachi S, Usami I, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children : a retrospective multi-center study. *Int J Hematol* 2010 ; 91 : 252-7.
16. 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 : 4457-62.
17. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the International Childhood ITP Study group. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 605-8.



今後の連載予定

企画：上村 友二 名古屋市立大学病院 麻酔科／集中治療部
田村 卓也 手稲深仁会病院 小児科／小児集中治療科
西迫 良 にしざこどもクリニック

●小児の糖尿病：四国中央病院 小児科 平井 洋生

●学校健診で何をみているか： 亀田ファミリークリニック館山 岡田 唯男

●**小児の白血病**：名古屋市立大学 小児科 血液・腫瘍グループ 亀井 美智

(以降も計画中)