

第 67 回日本産科婦人科学会・学術講演会 生涯研修プログラム

～周産期から一般内科への連携

3) 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド ～妊娠中の血小板減少の鑑別を含めて～

埼玉医科大学総合診療内科・血液内科

宮川 義隆

Consensus Report for the Management of Immune Thrombocytopenia in Pregnancy

Yoshitaka MIYAKAWA

Department of General Internal Medicine and Hematology, Saitama Medical University, Saitama

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、血小板数が10万/ μ L以下に減少する良性の血液疾患である。国内の患者数は約2万人おり、毎年約3千人が発症する¹⁾。妊娠と出産の機会が多い30歳代の女性に発症することが多いことから、ITP合併妊娠の管理に関する診療指針が必要とされていた。2014年に「妊娠合併ITP診療の参照ガイド」が、産婦人科、小児科、麻酔科、血液内科の専門医により新たに作られた²⁾。本稿では、ITP合併妊娠をより安全に管理するため当診療の参照ガイドを中心に解説する。

ITP 合併妊娠の歴史

1980年にアメリカのScottらが発表した論文が、当時の産科医に大きな影響を与えた³⁾。ITP合併妊婦の児を調べたところ、出生児の血小板数が5万/ μ L未満では経膣分娩により約3割が脳出血など重篤な出血を合併した。一方、5万/ μ L以上の児ではそのような出血は皆無であった³⁾。このこ

とから児の出生前の血小板数をあらかじめ調べるために、経皮的臍帯穿刺と児頭採血法が推奨された。妊娠中に悪化した場合は、母体の大量出血を懸念して高用量のステロイド療法が行われていた²⁾。1990年代後半になり、児の脳出血は1%未満と少なく、経皮的臍帯穿刺を行うと、かえって流産のリスクが高くなることが明らかとなり、同検査はされなくなった。国内では今でも新生児の脳出血を心配して、全例帝王切開を行っている施設があるが、分娩様式は産科的適応で決めることが推奨される²⁾。

妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの特徴

最大の特徴は、実際の診療に役立つために難しい総説ではなく、19件のクリニカルクエスチョンと回答を用意したことである²⁾。クリニカルクエスチョンのテーマは、妊娠前2件、妊娠中6件、周産期6件、授乳1件と新生児4件である。1994年に厚生労働省の研究班が作成した「妊娠合併ITP診療ガイドライン(案)」は血液内科医が作成したのに対し、今回は患者を中心に据え、産婦人

Key Words: Immune thrombocytopenia, Pregnancy, Neonates

今回の論文に関した利益相反状態：協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン

科, 小児科, 産科麻酔科, 血液内科の4領域からITPに詳しい専門家を集め執筆した。さらに, 日本産科婦人科学会, 日本小児科学会, 日本麻酔科学会, 日本血液学会を通じて, 会員から寄せられたパブリックコメントにも対応した点が新しい。診療の参照ガイドは, 日本血液学会 診療委員会で承認を受けた後, 同学会誌「臨床血液」に査読を受けて掲載された。ガイドの普及のため, インターネット上で無料公開されているのも特徴である。

妊娠の可否について

ITP患者は多くの場合, 健常人の妊娠と同様の経過で妊娠と分娩が可能である²⁴⁾。このため, 妊娠に必要な血小板数の基準は, 特に定められていない。但し, 治療に抵抗性を示し血小板数2万~3万/ μ L以下で出血症状のコントロールが難しい場合は慎重な対応が望ましい。なお, 頻度は1%弱と低いが児に脳出血が発症する可能性, 抗リン脂質抗体が陽性の患者では流産と血栓症合併の危険性があることを説明することが望ましい²⁾。

妊娠前に脾臓摘出術を勧めるか

ITP患者が入院すると半数以上において, 妊娠週数が進むにつれて血小板が減少する。さらに, 妊娠中に安全に使える薬剤は, 副腎皮質ステロイドと免疫グロブリン製剤と選択肢が少ない²⁾。脾臓摘出術(脾摘)は約7割と, 唯一高い根治率を期待できる治療法である¹⁾。これから妊娠を希望するITP患者で, 副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法に抵抗性で血小板数が2~3万/ μ L以下の場合, あるいは副腎皮質ステロイドの副作用が強い時には, 脾摘を勧める²⁾。なお, 脾摘で血小板数が正常化しても, 抗血小板抗体が体内に存在していることがある。このため妊娠した場合には, 抗血小板抗体が胎盤を通過して児の血小板減少をきたすことがあり注意を要する²⁾。

妊娠時に初めてみつかった血小板減少の鑑別診断

血小板減少は全妊婦の約10%に認める。妊婦の血小板減少の原因として約70%を占めるのは, 妊

娠性血小板減少である。血小板数は通常7万/ μ L以上であり, 児の血小板減少はなく, 出産後1~2か月で自然寛解する²⁴⁾。次に多いのが妊娠高血圧腎症であり, 約20%がこれに相当する。ITPによる血小板減少は有名であるが, 実際には数%に過ぎない。その他のHELLP症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)などの病名は有名であるが, 実際の頻度は約1%と稀である。ITPは除外診断により確定されるため, 問診, 家族歴, 薬剤治療歴, 血液検査などから総合的に判断する。

妊娠中の血小板数の目標値

妊娠中の血小板数の目標値について, 前向きに検討した研究報告はない。ITP合併妊婦と, 非妊娠時の成人ITP患者で異なる目標値を設定する医学的根拠もない²⁴⁾。このことから, 妊娠初期から中期の出血症状がない妊婦においては, 血小板数を3万/ μ L以上に保つことが推奨される²⁾。アメリカと英国でも同様である⁴⁾。

妊娠中の治療

妊娠中にITP治療を要する場合, 副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)または免疫グロブリン大量療法を行うべきである²⁴⁾。両剤とも妊娠中の安全性は高い²⁴⁾。なお, 出血傾向が軽微である場合, 妊娠前と同様に経過観察あるいはステロイドの維持量を継続する。出血傾向があきらかな場合, プレドニゾロン10~20mg/日と比較的低用量で開始し, 血小板が増えれば維持量5~10mg/日以下とする²⁾。妊娠前にITPと診断されておらず, 妊娠中に著明な血小板減少と出血症状を認める場合, プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日を検討する。なお, 緊急性が高い出血であれば, 血小板輸血, 免疫グロブリン大量療法(0.4g/kg/日, 5日間), メチルプレドニゾロンパルス療法(1g/日, 3日間)を考慮する²⁴⁾。

ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌療法

ITP患者のうちヘリコバクター・ピロリ除菌成功例の約半数において, 血小板が増加する¹⁾。妊娠時には薬剤が児に与える影響が不明であるため,

可能であれば妊娠前に除菌療法を行うことが望ましい²⁾。なお、除菌療法の有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合は、器官形成時期を過ぎた妊娠8～12週以降に行うことが望ましい²⁾。

妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬

巨核球造血を刺激して血小板を増やすトロンボポエチン受容体作動薬として、経口薬エルトロンボパグ(商品名：レボレード)と注射薬ロミプロスチム(商品名：ロミプレート)がある。両剤とも慢性ITPに対する適応があり、約8割の患者に有効性を示す¹⁾。ステロイド無効例にも効果があること、ステロイドの減量または中止を約8割に期待できること、さらに脾摘の回避も可能であることから広く使われている。齧歯類を用いた動物実験において、薬剤の過剰投与をしたところ薬剤には胎盤通過性があり児に影響が出た。このため、添付文書において「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されている。したがって、診療の参照ガイドとしては、妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬は、治療上どうしても必要な場合を除き投与するべきではない²⁾とした。

妊娠中における脾摘

妊娠中の脾摘は流産の危険性が高く避けた方がよい^{2,4)}。妊娠初期の手術は流産の危険性が高く、妊娠末期では子宮が大きい技術的に困難である。妊娠中期に無事に脾摘を行ったという古い症例報告は散見するが、実際に脾摘が必要になるのは極めて稀であり、他の治療による対応が望ましい²⁾。

分娩時期の計画

適切な分娩時期について検討した研究はない。原則的に自然経過を観察し、頸管成熟との兼ね合いで妊娠37週以降であれば分娩のタイミングを計る²⁾。ITPがコントロールされていれば、正期産での自然陣痛の発来を待つ。産科的適応により、予定日超過や前期破水後に陣痛発来がなければ分

娩誘発を行う²⁾。

分娩時の血小板数

分娩時の血小板数について安全といえる血小板数の閾値は明確でないが、経膈分娩であれば5万/ μ L以上、区域麻酔下による帝王切開であれば8万/ μ L以上が目安となる²⁾。治療はプレドニゾロンか、免疫グロブリン大量療法が推奨される^{2,4)}。帝王切開と無痛分娩に必要な局所麻酔について、国内外の麻酔科学会のガイドラインにおいて安全な血小板数の規定はないが、海外の麻酔科医は血小板8万/ μ L以上を安全な閾値と考えることが多い²⁾。出産予定日の約2か月前の時点で血小板数が5万/ μ L以下であればプレドニゾロン10mg/日の開始、もしくは計画分娩であれば約1週間前から免疫グロブリン大量療法を行うことが推奨される。あいにく、プレドニゾロンと免疫グロブリン大量療法の両者が無効な場合、分娩当日の血小板輸血を検討する²⁾。

分娩様式の選択

ITP合併妊婦の分娩様式は、産科的適応に基づくべきである²⁾。帝王切開が経膈分娩より血小板が減少している児にとり安全であるという科学的根拠はない^{2,4)}。1980年代は児の血小板数5万/ μ L未満では経膈分娩は危険とされていたが、その後の研究で血小板が5万/ μ L未満に低下するのは新生児の約10%、頭蓋内出血は1%弱であることが明らかにされている^{2,4)}。なお、胎児の出血リスクを増大させる可能性がある吸引分娩と鉗子分娩は、回避することが望ましい²⁾。

分娩時の麻酔

血小板が安定して出血傾向のない妊婦では、分娩時の区域麻酔を行ってもよいと考えられる血小板数は8万/ μ L以上である²⁾。血小板数5万～8万/ μ Lの場合、個々の患者において区域麻酔と全身麻酔の危険性と利益を比較検討して選択すべきである²⁾。

ITP 患者の授乳

副腎皮質ステロイドあるいは免疫グロブリン大量療法を受ける患者の授乳が児に与える影響は少なく、通常は授乳制限を必要としない²⁾。施設あるいは主治医により判断がわかれる課題であるが、海外の研究報告をもとに授乳制限を必要としないと判断した²⁾。

新生児の出血リスク

新生児の血小板が5万/ μ L未満に減少する頻度は約10%、2万/ μ L未満は約5%、頭蓋内出血は1%弱と推定される²⁾。なお、前子と次子の血小板数の相関が高いことが知られている²⁾⁴⁾。ITPの罹病期間、母体の血小板数、脾摘の有無と新生児の血小板数の関連性については、複数の論文で意見が割れている²⁾⁴⁾。

出生した児の評価

臍帯血または新生児末梢血を用いて出生児に血小板数を測定する。出血症状の有無にかかわらず全例に推奨する²⁾。出生時の血小板数が15万/ μ L未満に減少している場合、さらに日齢2～5に最低値となることが多いので反復して評価する²⁾⁴⁾。

血栓性微小血管障害症

血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy, TMA)は、非免疫性溶血性貧血、血小板減少、臓器障害を特徴とする。産科領域で有名なものは、妊娠中期～後期に発症する妊娠高血圧腎症・子癇とHELLP症候群がある。両者はともに分娩により改善することが多い。一方、血液疾患の血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は妊娠中期から後期に発症するが、先天性TTPであれば血漿輸注、後天性TTPの場合は血漿交換療法と免疫抑制療法が必要となる。近年注目されている非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)は補体の異常活性化により発症するTMAである⁵⁾。妊婦のaHUSの8割が

分娩後に発症する点が、分娩により改善する他のTMAと異なる。なお、aHUSの治療は、血漿療法と抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤となる⁵⁾。フランスのFakhouriらの研究によれば、腎障害を合併するHELLP症候群11名のうち4名(36%)に補体制御因子の遺伝子異常がみつまっている⁶⁾。今後、同領域の研究が進むことが期待される。

おわりに

20年ぶりに改訂新版として発表された妊娠合併ITP診療の参照ガイドの普及により、全国で安全かつ安心して妊娠と出産の管理ができるようになることを願う。

謝 辞

妊娠合併ITP診療の参照ガイド作成委員会、発表の機会をいただきました関係者の皆様に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 宮川義隆. 本邦における特発性血小板減少性紫斑病の診療. 臨床血液 2013; 54: 350—356
- 2) 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
- 3) Scott JR, et al. Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 495—499
- 4) Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190—4207
- 5) 宮川義隆. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 血栓止血誌 2014; 25: 697—705
- 6) Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. Blood 2008; 112: 4542—4545