





図1 妊娠中の血小板減少症の原因内訳

表1 妊娠中の血小板減少症の主な原因

偽血小板減少—EDTAによる血小板凝集
Gestational thrombocytopenia
妊娠高血圧症候群重症, HELLP 症候群
免疫性血小板減少症
特発性 (ITP)
SLE
抗リン脂質抗体
薬剤性
ウイルス感染
DIC
溶血性尿毒症 / 血栓性血小板減少症
葉酸欠乏
先天性血小板疾患
骨髄疾患

HELLP, hemolysis-elevated liver enzyme-low platelet; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; SLE, systemic lupus erythematoses; DIC, disseminated intravascular coagulation

分娩が終了した後に確定診断がなされるため、妊娠中に発症した特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) との鑑別は容易ではない。血小板数推移や出血傾向の有無を慎重に観察する必要がある。PAIgGや血清中抗血小板抗体検査が、その鑑別に役立つこともある。

妊娠高血圧症候群重症や HELLP (hemolysis-elevated liver enzyme-low platelet) 症候群に伴う血小板減少症の割合は21%である。ITPや全身性エリテマトーデス (systemic lupus

erythematoses, SLE) などの自己免疫性血小板減少は、およそ4%にすぎない<sup>2)</sup>。血栓性血小板減少症 / 溶血性尿毒症症候群の頻度は1/2500妊娠と低いが、生命予後が悪い。しかし、適切な診断と迅速な新鮮凍結血漿輸血や血漿交換療法によって予後が著しく改善される。

## 2. 新生児血小板減少症

ITP 合併妊娠の頻度は、1~2/1000妊娠とされる。ITP は、①出血症状、②血小板数10万/mm<sup>3</sup>以下、③骨髓巨核球数の正常ないし増加、および④表1にある他疾患の鑑別除外によって診断される。ITP 合併妊娠では、妊娠中および分娩時の出血リスクが増大する。また、抗血小板抗体の経胎盤移行によって、約14%の頻度で血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満の新生児血小板減少症 (neonatal thrombocytopenia, NT) を発症する<sup>3)4)</sup>。

ITP 合併妊娠における NT の予知因子に関連した論文のレビューによれば、NT は母体血小板数、PAIgG 値や母体治療法 (ステロイド、免疫グロブリン) とは関連せず、NT 発症の分娩既往がある場合や脾臓摘出術後では、NT 発症リスクが高いとされる<sup>2)</sup>。我々の検討において NT 発症は、母体の抗血小板抗体陽性、NT 発症の分娩既往、および母体の脾臓摘出術と関連が認められ、多変量解析では脾臓摘出術が NT

表2 妊娠中のITP治療と分娩管理方針

	妊娠中 ITP 治療方針	分娩管理方針
McMaster 大 <sup>2)6)</sup>	目標：出血傾向消失 治療開始基準： Pl <2万ないし出血傾向あり 治療法： ① Ig 1 g/kg/日, 1.5-2 週毎 ② PSL	分娩方法：原則経陰分娩 ・帝切分娩は産科的適応 ・帝切で Pl <1-1.5 万の時, 血小板製剤を準備し出血が多い時のみ輸血 ・臍帯穿刺や児頭採血はしない
北大	目標：出血傾向消失かつ出血時間 <5' 治療開始基準： Pl <3-5 万, 出血傾向あり, ないし出血時間 >7' 治療法： ① PSL ② Ig 400 mg/kg/d, 5 日間	分娩前準備：出血傾向消失, 出血時間 <5' かつ Pl ≥ 5 万を目標に治療 分娩方法：原則経陰分娩 ・帝切分娩は産科的適応 ・帝切で Pl <5 万の時, 血小板製剤と MAP を準備し出血が多い時に輸血 ・臍帯穿刺は施行しない

ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; Pl, platelet count ( $\mu$ l); Ig, immunoglobulin; PSL, prednisolone

発症のリスク因子であった<sup>3)4)</sup>。血清中フリーの抗血小板抗体が多い場合には、経胎盤移行により NT リスクが増大すると考えられる。網内系である脾臓の摘出術によって ITP 寛解が約 80% で得られるが、免疫複合体の除去機能が低下するために、血清中の抗血小板抗体が増加するものと推察される。

11 年間にわたる ITP 合併 1235 妊娠, 1243 新生児のレビューによれば、血小板数  $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満の NT 発症率は 9%,  $2 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満の NT 発症率は 4% と報告されている<sup>1)</sup>。このうち、新生児頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) は 11 例 (0.9%) あった。しかしながら、これら ICH 11 例のうち、もし児血小板数が  $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満の場合に帝王切開する方針で管理していたら ICH が回避できた可能性がある症例は、たった 2 例にすぎない<sup>1)</sup>。このように ITP 合併妊娠において、帝王切開によって新生児 ICH を回避できるというエビデンスは全く確認されていない。日本での報告では、ITP 合併妊娠で出生した 286 新生児中に ICH 例はなく<sup>5)</sup>、北大の 66 新生児中に ICH 例はない<sup>4)</sup>。

一方、同種免疫性の新生児血小板減少症は 1.5/1000-1/5000 新生児の頻度で発症する。抗 HPA 1a 抗体の経胎盤移行により、陣

痛発来前の胎児や新生児の ICH 例が相次いで報告されている。また、hidden autoimmune thrombocytopenia として、母体血小板数が正常で、GPIb/IX 抗原に対する自己免疫により、陣痛前、胎内で ICH をおこす例も報告されている。新生児 ICH の要因としては、ITP による NT よりもこれら疾患や早産、胎児機能不全の病態が強く関連すると考えられる。

ITP 合併妊娠において胎児血小板減少数を測定するために施行された臍帯穿刺に関する文献のレビュー<sup>1)</sup> では、臍帯穿刺によって 2.1% の頻度で胎児機能不全、緊急帝切、臍帯血腫、脳性麻痺などが起きている。胎児血小板数は正常だが、臍帯血腫を起し脳性麻痺になった症例も報告されている。したがって、ITP 合併妊娠での臍帯穿刺については、危険利益性から考えてもその妥当性は少ない。また、子宮口 2-3 cm 開大時に児頭から採血を行う児頭採血法 (fetal scalp sampling, FSS) は、凝血や母体血混入のため必ずしも正確な胎児血小板数の測定法とは言いがたい<sup>3)</sup>。

### 3. 妊娠中の ITP の治療方針

カナダの McMaster 大<sup>2)6)</sup> および我々の妊娠

中の ITP 治療方針を比較して表 2 に示す。治療を行う基準に関して、我々は血小板数 3-5 万/mm<sup>3</sup> 未満の場合、ないし血小板数にかかわらず出血傾向がある時、ないし出血時間が 7' を超える場合を目安にしている。日本ではプレドニゾロンが第一選択となることが多いが、緊急性が高い時には免疫グロブリン大量投与を行う。しかしながら、免疫グロブリン大量療法は慢性 ITP の合併妊娠では有効率 (5 万/mm<sup>3</sup> 以上の血小板数増加) は約 60% と低い。有効な場合、投与開始 3 日目には血小板数増加が確認でき、その効果は 5-7 日目にピークに達する。予定帝王切開の場合には、およそ 1 週間より大量投与を開始する。McMaster 大では、免疫グロブリン 1 g/kg/日 を第一選択の治療法としている。1.5~2 週ごとに繰り返すことによって高い有効性を認めている<sup>2)</sup>。しかしながら、日本ではこのような投与方法が保険適用可能かは不明である。

米国血液学会 (1996 年)<sup>7)</sup> では、ITP 合併妊娠では出血傾向がなければ 1 万/mm<sup>3</sup> 未満を血小板輸血の基準としている。慢性 ITP では、血小板数 1 万/mm<sup>3</sup> 前後でも出血傾向がないこともあり、逆に急性 ITP では、5 万/mm<sup>3</sup> 以上でも出血症状が出ることもある。妊娠中は出血傾向をなくすことが治療の主目的である。

近年、ピロリ除菌が ITP に有効であることが報告されている。尿素呼吸試験によるピロリ感染の有無を検査し、陽性の場合に除菌を行う治療方法も考えられる。

#### 4. ITP 合併妊娠の分娩管理方針

表 2 の分娩管理方針のように、北大では血小板数 3-5 万/mm<sup>3</sup> 以上、出血時間 <5' かつ出血傾向がないように分娩前にできる限り準備を行う。帝王切開によって胎児新生児 ICH を回避できるエビデンスがないため、北大や McMaster 大では帝王切開はあくまでも産科的適応で実施している。臍帯穿刺による胎児血小

板数測定は行っていない。しかし、実際に NT であった場合、早産や胎児機能不全の合併によって ICH リスクが高まるのが危惧される。したがって、これらの状況では、我々は帝王切開基準を甘くして実施している。

血小板数 5 万/mm<sup>3</sup> 未満の場合には血小板製剤と MAP を用意し、分娩時出血が多いときに輸血をする方針であるが、分娩前に出血傾向がない症例では実際には輸血をしなくて済むことが多い。しかしながら、輸血を開始する基準を施設間で統一することはできない。輸血部ないしセンターから血液製剤が何時間で入手可能か、休日や夜間に適切に対応できるか、緊急時に医師数は十分確保できるか、何分で帝王切開が可能か、などの条件が施設によって著しく異なるからである。また、製剤確保の準備をしたのに輸血を実施しなかった場合、コスト負担の問題が起こることも考えられる。我々の方針を標準化する意図もなく、参考にしていただければ幸いである。事故を起こさぬような慎重な管理が最も重要である。

#### 文 献

- 1) Karim R, Sacher RA : Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr Hematol Rep.* 3 : 128-133, 2004.
- 2) Gill KK, Kelton JG : Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 37 : 275-289, 2000.
- 3) Yamada H, Kato EH, Kishida T, Negishi H, Makinoda S, Fujimoto S : Risk factors for neonatal thrombocytopenia in pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 76 : 211-214, 1998.
- 4) Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Kishida T, Ebina Y, Kaneuchi M, Suzuki S, Fujimoto S : Passive immune thrombocytopenia in neonates of mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence and risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 25 : 491-496, 1999.
- 5) Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, Akatsuka J, Dan k, Omine M, Mizoguchi H : Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol.* 75 : 426-433, 2002.
- 6) Kelton JG : Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 16 : 43-46, 2002.
- 7) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I : Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88 : 3-40, 1996.