

## 症例報告

## 治療抵抗性妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病の2例

大崎 洋平<sup>1</sup>, 小川 孔幸<sup>2</sup>, 森田 晶人<sup>3</sup>, 日下田大輔<sup>3</sup>, 清水 啓明<sup>2</sup>, 柳沢 邦雄<sup>2</sup>,  
石埼 卓馬<sup>2</sup>, 齋藤 貴之<sup>4</sup>, 塚本 憲史<sup>1</sup>, 亀田 高志<sup>3</sup>, 半田 寛<sup>2</sup>

- 1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター  
2 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院血液内科  
3 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院産科婦人科  
4 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学

## 要旨

【症例1】 30歳代女性。20XX年2月に特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と診断され同年3月に妊娠が判明した。妊娠22週から副腎皮質ステロイド療法を開始したが治療抵抗性であった。血小板数維持のためおよそ2週間毎の免疫グロブリン大量療法（IVIg）を要した。妊娠34週1日に前期破水し血小板輸血を行い経膈分娩となった。【症例2】 20歳代女性。10歳でITPと診断され副腎皮質ステロイドなどの治療に抵抗性で20歳時に脾摘術を実施された。妊娠判明時には無治療で血小板数 $1-2 \times 10^{10}/L$ で推移していた。副腎皮質ステロイド療法には抵抗性で、妊娠25週から併用したIVIgでも効果は不十分であった。妊娠30週5日に常位胎盤早期剥離を発症し緊急帝王切開で出産となった。【結論】 妊娠中の血小板数維持は母児合併症を減らすために重要である。治療抵抗性の妊娠合併ITPに対して、症例を集積しての検討が必要である。

## 文献情報

## キーワード：

ITP,  
妊娠,  
治療抵抗性

## 投稿履歴：

受付 平成31年4月15日  
修正 令和元年5月25日  
採択 令和元年6月6日

## 論文別刷請求先：

大崎洋平  
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15  
群馬大学医学部附属病院腫瘍センター  
電話：027-220-7927  
E-mail: yosaki@gunma-u.ac.jp

## 緒言

特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP）は、血小板数が $10 \times 10^{10}/L$ 以下に減少する良性の血液疾患である。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、血小板減少を来す自己免疫性疾患であり、*Helicobacter pylori*が発症に関連することや形質細胞様樹状細胞の異常も関連することが報告されている。<sup>1,2</sup> 妊娠可能な女性の発症も多く、妊娠合併ITPでは、母児ともに合併症の増加が報告されている。<sup>3</sup> 本邦では「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病（妊娠合併ITP）診療の参照ガイド」が作成され、安全な妊娠、出産管理の一助となっている。<sup>4</sup> ガイドラインでは、妊娠中は血小板数 $3 \times 10^{10}/L$ 以上に保つことを目標とし、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン, PSL）、免疫グロブリン大量療法（IVIg）による治療が推奨されている。今回、副腎皮質ステロイド抵抗性で、妊娠経過中の血小板数維持に難渋した妊娠合併ITP 2例を経験した。当院での妊娠中血小板減少症例の検討と併せて報告する。

## 患者と方法

2010年1月から2017年5月までの期間に、当院で妊娠、出産した妊娠中血小板減少症例を対象とし、診療録を後方

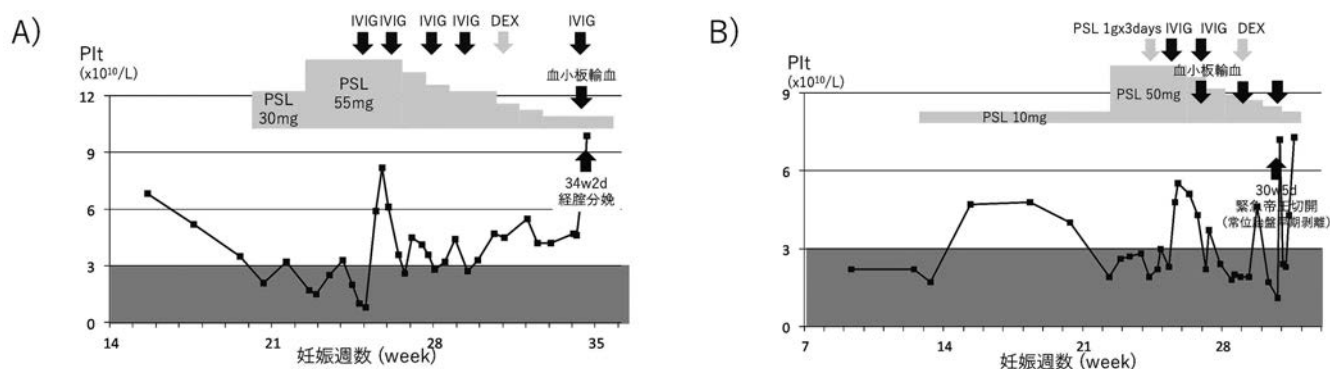


図 1 A) 症例 1 臨床経過, B) 症例 2 臨床経過

視的に検討した。妊娠血小板症例数は、延べ妊娠数とし、同一症例が複数回妊娠した場合にはそれぞれを 1 例として解析した。2 群間比較には Fisher の両側検定を用い、統計解析は、JMP®12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) で行なった。本研究は群馬大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得て実施し、患者から書面同意を取得した。

結果

**【症例 1】** 30 歳代女性。既往歴特記事項なし。ITP 診断以前に 1 児出産しているが妊娠経過中の血小板減少は指摘されなかった。20XX-1 年 10 月健康診断で血小板減少を指摘され、20XX 年 2 月に ITP と診断された。無治療で血小板数  $3-5 \times 10^{10}/L$  で推移していたが、翌 3 月に妊娠が判明した。図 1 に示すように、妊娠経過とともに血小板減少を認め、妊娠 18 週頃からは血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  維持困難となり、PSL 0.5 mg/kg 開始した。PSL 1 mg/kg に増量したが、血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  を維持できず、妊娠 25 週からは IVIG を併用した。IVIG の効果は 2 週間程度で、反復投与を必要とした。妊娠 31 週に胎児肺成熟促進のため dexamethasone (DEX) 10 mg/body 投与したところ、血小板数の増加を認めた。妊娠 34 週 2 日に血小板輸血を行い経膣分娩、低出生体重児ではあったが、母児ともに経過は良好で退院となった。

**【症例 2】** 20 歳代女性。既往歴は特記事項なし。10 歳で ITP と診断され、副腎皮質ステロイドなどの治療抵抗性で、20 歳時に脾摘術を実施された。20XX 年 4 月の妊娠判明時には、無治療で血小板数  $1-2 \times 10^{10}/L$  で推移していた。図 1 に示すように、妊娠経過とともに血小板数減少を認め、妊娠 14 週から PSL 0.5 mg/kg で開始、妊娠 22 週からは 1 mg/kg に増量した。一時的に血小板数は増加したが、再度  $3 \times 10^{10}/L$  を維持困難となり、妊娠 24 週には PSL パルス療法行ったが血小板数の増加を認めなかった。妊娠 25 週に IVIG 併用し血小板数  $5 \times 10^{10}/L$  に上昇したが、効果は 2 週間未満であり反復投与を必要とした。妊娠 27 週に切迫早産疑いとなったため、IVIG と血小板輸血を行い血小板の軽度増加を認めた。妊娠 29 週に胎児肺成熟促進の

表 1 妊娠中血小板減少症例の背景と治療

妊娠中血小板減少 ( $10 \times 10^{10}/L$ ) あり	26 例	(23 症例 26 妊娠)
年齢 (中央値)	32 歳	(19-38)
初産	14 例	(54%)
妊娠以前に ITP と診断	15 例	(58%)
妊娠時に ITP 治療有り	6 例	(23%)
妊娠時血小板数 ( $\times 10^{10}/L$ , 中央値)	9.0	(0.7-22.2)
妊娠中血小板数最低値 ( $\times 10^{10}/L$ , 中央値)	5.4	(0.7-13.2)
妊娠中血小板数 $3 \times 10^{10}/L$ 未満あり	8 例	(31%)

妊娠中血小板減少に対する治療 (n = 10)	
PSL	g
PSL $\leq 0.5$ mg/kg	6
PSL $\leq 1$ mg/kg	2
PSL 1 g x3days	1
DEX	4
IVIG	4
Platelet transfusion	6
PSL 抵抗性	2

ため DEX10 mg/body 投与したところ血小板数の増加を認めたが一時的であった。妊娠 30 週 5 日に常位胎盤早期剥離を発症し、血小板輸血を行い緊急帝王切開となった。低出生体重児ではあったが、母児ともに経過は良好で退院となった。

**【当院の妊娠中血小板減少症例の検討】** 解析期間中の妊娠中血小板減少は延べ 26 例 (23 症例, 26 妊娠) であった。26 例の背景因子および血小板減少に対する治療を表 1 に示す。年齢中央値は 32 歳で、妊娠時以前に ITP と診断されていた症例が 15 例、妊娠時に ITP の治療が行われていたのは 6 例であった。妊娠時血小板数は中央値で  $9.0 \times 10^{10}/L$ 、妊娠中の血小板数最低値は中央値で  $5.4 \times 10^{10}/L$ 、妊娠経過中に血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満となった症例は 8 例

表2 妊娠中血小板減少症例の母体合併症と分娩様式

母体合併症	症例数 (n=26)	割合 (%)
合併症無し	11	42
合併症有り	15	58
早期産	7	27
妊娠糖尿病 (GDM)	4	15
常位胎盤早期剥離	2	8
切迫早産	2	8
前期破水	1	4
妊娠中母体死亡	0	0
妊娠高血圧症候群	0	0
流産, 死産	0	0
その他	9	35

分娩様式	症例数 (n=26)	割合 (%)
経膈分娩	18	69
緊急帝王切開	6	23
選択的帝王切開	2	8

表3 妊娠中血小板減少症例の児合併症

出生児	27例 (単胎 25例, 双胎 2例)	
性別	男児 16例, 女児 11例	
身長 (中央値)	48.1 cm (36.0-50.7)	
体重 (中央値)	2,716 g (1053-3556)	

児合併症	症例数 (n=27)	割合 (%)
NICU 入室	11	41
児合併症あり	10	37
低出生体重児	9	33
Light for date (LFD)	7	26
Small for date (SFD)	4	15
高ビリルビン血症	6	22
血小板減少 (Plt < 10 × 10 <sup>10</sup> /L)	5	19
出血イベント	4	15
新生児重症仮死	1	4
先天異常	0	0
死亡	0	0

表4 A) 妊娠経過中の血小板数減少 (3 × 10<sup>10</sup>/L 未満) の母児への影響, B) 妊娠経過中の血小板数減少 (3 × 10<sup>10</sup>/L 未満) と関連する因子

A)

母体合併症	妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L あり (n=8) %		妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L なし (n=18) %		odds ratio [95% CI]	P value
妊娠合併症	5	62.5	10	55.6	1.3 [0.24,7.3]	1
早期産	5	62.5	2	11.1	13 [1.7,100]	0.01
妊娠糖尿病	3	37.5	1	5.6	10 [0.86,120]	0.07
常位胎盤早期剥離	1	12.5	1	5.6	2.4 [0.13,45]	0.52
緊急帝王切開	1	12.5	5	27.8	0.37 [0.04,3.8]	0.63

児合併症	妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L あり (n=8) %		妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L なし (n=18) %		odds ratio [95% CI]	P value
NICU 入室	4	50.0	7	38.9	1.7 [0.32,9.1]	0.68
児合併症	5	62.5	5	27.8	4.7 [0.80,27]	0.10
低出生体重児	4	50.0	5	27.8	2.8 [0.50,15]	0.37
Light for date	2	25.0	5	27.8	0.93 [0.13,6.2]	1.0
Small for date	1	12.5	3	16.7	0.76 [0.07,8.7]	1.0
血小板減少 (Plt < 10 × 10 <sup>10</sup> /L)	4	50.0	1	5.6	18 [1.6,200]	0.02
出血イベント	3	37.5	1	5.6	11 [0.91,120]	0.06

B)

	妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L あり (n=8) %		妊娠中 Plt < 3 × 10 <sup>10</sup> /L なし (n=18) %		odds ratio [95% CI]	P value
年齢 (35 歳以上)	1	12.5	5	27.8	0.37 [0.03,3.8]	0.63
初産婦	3	37.5	11	61.1	0.38 [0.06,2.1]	0.40
妊娠前に ITP と診断	6	75.0	9	50.0	3.0 [0.47,19]	0.40
妊娠時 ITP に対する治療	3	37.5	3	16.7	3.0 [0.45,20]	0.33
妊娠時血小板数 (< 5 × 10 <sup>10</sup> /L)	5	62.5	2	11.1	13 [1.7,100]	0.01

(31%) であった。妊娠中血小板減少に対して治療が行われたのは 10 例で、PSL, IVIG, DEX の投与および血小板輸血が行われていた。PSL 抵抗性 (PSL 投与にも関わらず、血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  維持できなかった症例は 2 例であった。

妊娠中血小板減少症例の母体合併症、分娩様式を表 2 に示す。母体合併症は 15 例 (58%) で認められ、最も多かったのは早期産 7 例 (27%) で、妊娠糖尿病を 4 例 (15%) に認めた。妊娠高血圧症、妊娠中母体死亡、流産、死産は 1 例も認めなかった。緊急帝王切開は 6 例 (23%) であった。

妊娠中血小板減少症例から出生した児は 27 例 (単胎児 25 例, 双胎児 2 例) で、児合併症を表 3 に示す。先天異常や死亡症例は認めず、児合併症を認めたのは 10 例 (37%) であった。最も多かったのは低出生体重児 9 例 (33%) で、light for date を 7 例 (26%), small for date (15%) を 4 例認めた。児血小板減少 (血小板数  $10 \times 10^{10}/L$  未満) が 5 例 (19%) あり、児出血イベントを認めたのは 4 例 (15%) であった。児血小板減少に関連する母体因子としては、妊娠中に血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満となること ( $p=0.017$ , odds ratio [95% CI], 18 [1.5, 200]), 特に妊娠後期に血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満となること ( $p=0.004$ , odds ratio [95% CI], 40 [2.8, 550]) で有意な差を認めた。妊娠時の ITP 治療、妊娠時血小板数、出産時血小板数は、有意な差を認めなかった。

妊娠中血小板減少が母児に与える影響を検討するため、妊娠中血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満となった群 ( $n=8$ ) と  $3 \times 10^{10}/L$  以上を維持した群 ( $n=18$ ) に層別化し検討を行った。結果を表 4 に示す。血小板  $3 \times 10^{10}/L$  未満になった群では、早期産の増加、児血小板減少で有意な差が認められた。母体出血イベントや、児出血イベント、緊急帝王切開は両群間に有意な差を認めなかった。また、妊娠中血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満と関連した因子を検討すると、年齢や初産婦、妊娠前に ITP と診断、妊娠時の ITP 治療の有無は有意な差を認めなかったが、妊娠時血小板数が  $5 \times 10^{10}/L$  未満の症例では有意な差を認めた。

## 考察

提示した 2 症例は、ガイドライン推奨治療では血小板数維持が困難で、いずれも早期産で、児は低出生体重児であった。厚生労働省の統計では、一般的に早期産 4.7%、低出生体重児 8.3%とされている。しかし、妊娠合併 ITP では早期産や低出生体重児の増加などが指摘されており、なかでも、治療抵抗性で高用量 PSL 投与 (15 mg/day 以上) を要した症例で、母児の合併症が増加することが報告されている。<sup>3,5</sup> 今回の我々の検討は、対象が妊娠合併 ITP に限定されていないが、早期産 27%、低出生体重児 33%で、妊娠中血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  維持困難であった症例は、早期産 62.5%、低出生体重児 50%と同様の傾向を認めた。

血小板数維持が困難である PSL 抵抗性妊娠合併 ITP の

治療に関して、本症例では PSL, IVIG の頻回投与、輸血で対応した。非妊娠時 ITP の治療として用いられている romiplostim, eltrombopag は妊婦では安全性が確立されていないが、妊娠後期に使用し、有効かつ安全であったとする数例の報告がある。<sup>6-8</sup> また、本邦では未承認であるが、recombinant human TPO 製剤を、31 例に投与し安全かつ有効であったとの報告もある。<sup>9</sup> 我々のデータでは、妊娠後期血小板減少と、児の血小板減少との関連が示唆されており、投与可能なタイミングを含め、症例の集積による安全性の確立が期待される。妊娠中の脾臓摘出は、流産のリスクがあることからガイドラインでは推奨されていない。<sup>4</sup> 妊娠前の脾摘に関しては、妊娠時血小板数、児の血小板数が有意に増加し、出血イベントや治療介入も有意に減少したとの報告がある。<sup>10</sup> 今回の我々のデータで、妊娠時血小板数  $5 \times 10^{10}/L$  未満である症例は妊娠中に血小板数  $3 \times 10^{10}/L$  未満となるリスクが高かったことから、妊娠前に副腎皮質ステロイドや IVIG に抵抗性の場合や、副腎皮質ステロイドの副作用が強い患者については、妊娠前の脾摘が安全な妊娠出産に寄与する可能性があり、選択肢となる。

今回の我々の解析では、症例数が 26 例と少数であること、対象が妊娠合併 ITP 症例単独ではないこと、同一症例の複数回妊娠を含むこと、また、双胎児を含むことなどの limitation が挙げられる。今後、症例の蓄積、層別化が必要と考える。

我々は、治療抵抗性妊娠合併 ITP の 2 例を経験した。緊急帝王切開となる症例もあり、注意深い妊娠経過の観察が必要である。妊娠中の血小板数維持は重要であるが、PSL 抵抗性妊娠合併 ITP での治療選択肢は少なく、今後、romiplostim, eltrombopag といった薬剤の妊娠週数に応じた安全性の確立などが期待される。

## 引用文献

1. Douglas C, Ines B, Lanchette S, et al. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
2. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2012; 88: 340-349.
3. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002; 75: 426-433.
4. 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗ら. 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.
5. Care A, Pavord S, Knight M, et al. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: A national cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2018; 125: 604-612.
6. Alkaabi JK, Alkindi S, Riyami N Al, et al. Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a preg-

- 
- nant patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21: 1571-1574.
7. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, et al. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 481-483.
  8. Purushothaman J, Puthumana KJ, Kumar A, et al: A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with elthrombopag. *Asian J Transfus Sci* 2016; 10: 155-158
  9. Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017, 130: 1097-1103.
  10. Rezk M, Masood A, Dawood R, et al. Improved pregnancy outcome following earlier splenectomy in women with immune thrombocytopenia: a 5-year observational study. *J Matern Neonatal Med* 2018, 31: 2436-2440.

## 2 Cases of Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy

Yohei Osaki<sup>1</sup>, Yoshiyuki Ogawa<sup>2</sup>, Akihito Morita<sup>3</sup>, Daisuke Higeta<sup>3</sup>, Hiroaki Shimizu<sup>2</sup>,  
Kunio Yanagisawa<sup>2</sup>, Takuma Ishizaki<sup>2</sup>, Takayuki Saitoh<sup>4</sup>, Norifumi Tsukamoto<sup>1</sup>,  
Takashi Kameda<sup>3</sup> and Hiroshi Handa<sup>2</sup>

1 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan

2 Department of Hematology, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8511, Japan

4 Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma, 371-8514, Japan

---

### Abstract

**Case 1:** A woman in her 30s was diagnosed with immune thrombocytopenic purpura (ITP) in February 20XX and her pregnancy was detected in March 20XX. Her platelet count decreased and prednisolone was started at gestational week 22. However, due to treatment resistance, intravenous immunoglobulin (IVIG) was used in combination. She required IVIG every two weeks to maintain an adequate platelet count. At 34 weeks and 1 day of gestation, preterm premature rupture of membranes occurred and the woman gave birth vaginally. **Case 2:** A woman in her 20 s was diagnosed with ITP at the age of 10 years, she underwent splenectomy at the age of 20 years. When her pregnancy was detected in April 20XX, platelet counts were  $1-2 \times 10^{10}/L$  with no medication. As her pregnancy progressed, her platelet count decreased despite corticosteroid treatment. Although a response to IVIG was observed, maintenance of platelet count was insufficient. At 30 weeks and 5 days of gestation, premature separation of the normally positioned placenta occurred, and the woman gave birth with emergency cesarean section. **Discussion:** It is important to keep platelet counts to reduce maternal and neonatal complications. Therefore further investigation is necessary to establish alternative therapies in pregnant women with ITP who are resistant to recommended treatments.

---

### Key words:

ITP,  
pregnancy,  
treatment resistance

---