



# ITPの新たな診断基準

## —成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド2023年版<sup>1</sup>のポイント

監修 柏木 浩和 先生 大阪大学医学部附属病院 病院教授 輸血部長

### Point!

- ▶ 本ガイドでは、ITPは免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) の略称とする。
- ▶ 新たな診断基準では、適切な症例に対して血漿TPO濃度\*および幼若血小板比率\*を測定することにより、従来鑑別が難しかった再生不良性貧血を含む低形成性血小板減少症を鑑別することが可能となる。

\*血漿TPO濃度および幼若血小板比率の測定は保険適用外です。

### 新たな診断基準作成の背景と概要

はじめに、本ガイドでは疾患の名称変更が提唱された。従来、本疾患は原因不明の血小板減少症として特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) として知られてきたが、その病態が抗血小板自己抗体を中心とする免疫異常によることが明らかにされてきたこと、また紫斑を認めない症例も多く存在することから、本ガイドではITPは免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) の略称とされた。

ITPの診断においては、本邦では1990年厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班により改訂された診断基準が主に用いられていた。しかし、この診断基準は除外診断が中心であり、ここで用いているPAIgG (Platelet-associated IgG, 血小板結合IgG) はその特異性の低さから診断的価値が低いこと、また必須とされている骨髓検査にはITPに特異的な所見を認めないこと、などから診断基準改訂の必要性が指摘されてきた。特に再生不良性貧血はITPと誤診される可能性があり、欧米よりも再生不良性貧血の頻度が多い本邦においてはその重要性はより高いと考えられる。そこで2006年には、抗GPIIb-IIIa抗体産生B細胞 (ELISPOT法)、血小板関連抗 (PA) GPIIb-IIIa抗体、血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度、網状血小板比率 (RP%) を取り入れた診断基準案が提唱された。今回、これらのバイオマーカーの中で血漿TPO濃度およびRP%を含む幼若血小板比率測定を用いた新たな診断基準が作成された。本診断基準においても多くの疾患の除外が重要ではあるが、再生不良性貧血を含む低形成性血小板減少症を明確に鑑別できることから、侵襲的な骨髓検査が必要な患者の選択および適切な治療の選択が可能となり、臨床上的大きな有用性があると考えられる。

### 血漿TPO濃度と幼若血小板比率 (RP%またはIPF%) について

新たな診断基準には、「ITPの血漿TPO濃度は正常～軽度上昇にとどまる (<カットオフ値)」および「幼若血小板比率 (RP%またはIPF%) が増加する (>ULN, upper limit of normal)」が追加された。

血漿TPO濃度に関しては、その測定がITPと低形成性血小板減少の鑑別に極めて有用であることが多く報告されている。TPOは主に肝臓から恒常的に産生されており、血中TPO濃度は血小板および巨核球に発現するTPO受容体 (c-MPL) による結合・分解により制御されている。血小板や巨核球が減少すればTPO受容体に結合し消費されるTPOが減少しTPO濃度が上昇し、血小板や巨核球が増加すればTPO濃度は低下する。したがって、再生不良性貧血に代表される骨髓低形成による血小板減少では著明な血中TPO濃度の上昇が認められる。一方、ITPでは巨核球数が比較的保たれていること、血小板破壊亢進に伴い血小板結合TPOの血中からの消失が

亢進していることにより血中TPO濃度は正常～軽度上昇に留まる。

幼若血小板比率 (RP%またはIPF%) に関しては、ITPでは免疫的機序により血小板破壊が亢進し血小板寿命が短縮するため、幼若血小板の比率が増加する。またITPにおいては健康人に比して、より大型の幼若血小板が末梢血に増加することも報告されている。幼若血小板は従来、網状血小板 (reticulated platelet, RP) として測定する方法が標準とされてきた。しかしRPの測定は煩雑かつ熟練を要し臨床検査としては不向きであった。近年、一部の自動血球測定機で幼若血小板分画 (immature platelet fraction, IPF) を測定する方法が開発され、新機器による測定では、IPF%はRP%と同程度の感度と特異度を有することが示されている。ただし、RP%、IPF%ともに標準化された正常値は存在しないため、施設基準値 (ULN) を超える場合に増加と判断する。

### ITP診断の手順

ITPの診断手順を図1に示す。本ITP診断基準に導入された血漿TPO値と幼若血小板比率は、ITPの病態を反映したバイオマーカーであるが、ITPに特異的な検査法ではなく、ITPと同様の結果になる疾患は多数存在する。血漿TPO値と幼若血小板比率は、その他の検査等で鑑別可能な各種疾患を慎重に除外した後に行うことが重要である。

#### 1) 偽性血小板減少の否定

血小板減少以外の異常を認めず、出血症状を全く認めない場合に最初に偽性血小板減少を除外する。

#### 2) 基本的評価

次に、病歴、家族歴、理学所見、血算 (CBC)、末梢血塗抹標本、生化学検査を評価する。問診では、血小板減少および出血症状の経過、先行感染の有無、合併症および服用薬剤、家族歴の有無を確認する。

#### 3) 次に行うべき検査

つづいて、止血系検査、溶血所見の確認 (ビリルビン、LD、ハプトグロビン、破碎赤血球)、画像検査 (脾腫の有無)、*H. pylori* 検査、HIV検査、B型肝炎ウイルス (HBV) 検査、C型肝炎ウイルス (HCV) 検査を行う。

#### 4) 血小板減少以外の明らかな異常を認めない場合に行うべき検査

以上の検査で、血小板減少以外の明らかな異常を認めない場合、血漿TPO濃度および幼若血小板比率 (RP%またはIPF%) を測定し、診断基準に基づいてITPを診断する。

## ITPと鑑別すべき疾患

ITPと鑑別すべき主な疾患としては以下のものが挙げられる。

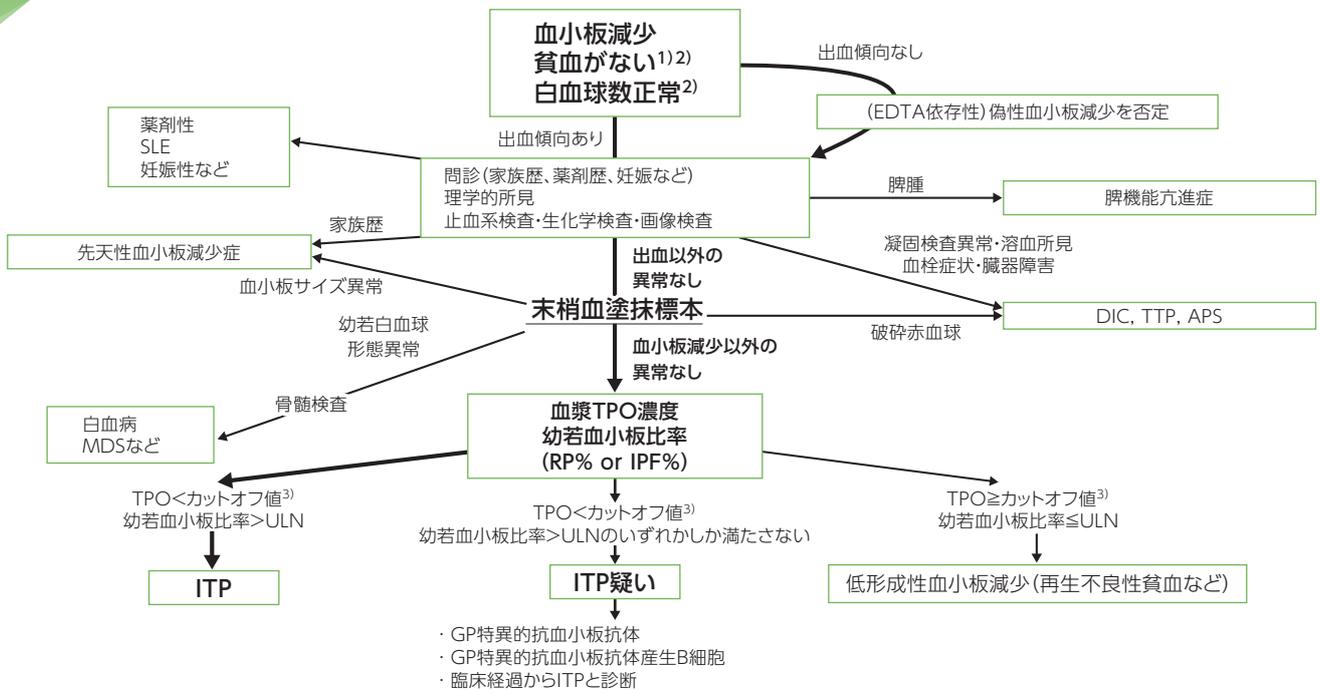
- ①先天性(遺伝性)血小板減少症  
先天性血小板減少症は稀な疾患であるが、難治性ITPと診断されている患者の中で15%程度を占めるとの報告もある。
- ②薬剤性血小板減少症  
薬剤性血小板減少症は、抗がん剤の骨髄抑制に代表される非免疫的機序のものと免疫的機序によるものに大別される。
- ③妊娠性血小板減少症  
血小板減少は全妊婦の約10%程度に認められ、その約70%が妊娠性血小板減少症である。
- ④再生不良性貧血  
再生不良性貧血の成人症例の多くは原因不明の特異性で骨髄低形成と汎血球減少をきたす疾患である。経過中にMDS、急性骨髄性白血病へと移行する場合があります、クローン性造血鑑別のため骨髄穿刺・生検が必要となる。一部の症例では病初期に血小板減少のみが認められるため、ITPとの鑑別が困難な場合があります、実際に難治性ITPと診断されている症例の約10%が再生不良性貧血を含む骨髄不全症候群であるとの報告もある。今回のITP診断基準で提唱している幼若血小板比率と血漿TPO濃度の測定も鑑別に有用で、再生不良性貧血では幼若血小板比率の増加は認めず、また血漿TPO濃度はITPと比べ大きく上昇している。
- ⑤骨髄異形成症候群  
MDSは高齢者に好発し、貧血が80~85%、血小板減少は30~

65%、好中球減少が40~50%程度の患者に生じる。2系統以上の血球減少を認める場合が多いが、血小板減少だけを認める症例が1~10%程度ありITPとの鑑別が問題になる。MDSにおいては時に著明なIPF%の増加を認める症例がある。このような症例では血小板サイズの大小不同が著明であり、7番染色体の異常を含む予後不良の染色体異常が検出される場合が多い。血漿TPO濃度に関しては、正常~高値まで様々である。留意すべき点として、血漿TPO濃度著明高値例はPNH血球陽性でcyclosporinの有効例が多く、再生不良性貧血と類似の病態が推測されている。

このように幼若血小板比率と血漿TPO濃度によりMDSとITPを鑑別することは困難であり、末梢血において、MCV高値、白血球数の異常、血球の形態異常、幼若血球の出現、好中球やリンパ球比率の異常などを認める場合、あるいは典型的なITPの経過をとらない場合は積極的に骨髄検査を行い、MDSを鑑別することを推奨する。

- ⑥血栓形成亢進を伴う血小板減少症: DIC、TTP、APSなど  
DIC、TTP、APSなどでは血栓形成亢進による血小板の消費亢進により血小板減少をきたす場合がある。
- ⑦二次性ITP  
二次性ITPをきたす基礎疾患として全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、シェーグレン症候をはじめとした膠原病、リンパ増殖性疾患、慢性肝炎、HIV感染症などが挙げられる。これら疾患に伴う二次性ITPの病態は一次性ITPと同様に抗血小板自己抗体を中心とする免疫異常であることから、診断基準の項目で鑑別することは困難である。したがって、問診、理学的所見、ウイルス検査など各疾患に特異的な検査所見により除外していく必要がある。

図1 ITP診断フローチャート(文献1より引用)



1) 出血性あるいは鉄欠乏による貧血は可とする。

2) WBC<3,000または $\geq 10,000$ 、MCV $\geq 110$ 、好中球<30%またはリンパ球 $\geq 50\%$ の場合は、骨髄検査にて他疾患を除外する必要がある。

3) R&Dシステムズ社ELISAキット(研究用試薬)を用いた場合、300pg/mL、MBL社TPO-CLEIAキット(体外診断用試薬として試験中)を用いた場合、70pg/mLをカットオフ値とする。

APS, 抗リン脂質抗体症候群; DIC, 播種性血管内凝固; GP, 膜蛋白; MDS, 骨髄異形成症候群; SLE, 全身性エリテマトーデス; TPO, トロンボポエチン; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病; ULN, 正常上限値。

[文献]

1. 柏木浩和, 他. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023年版. 臨血. 2023; 64(10): 1245-1257.

本記事は、「成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド2023年版」をもとに作成いたしました。