

Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study.

免疫性血小板減少症と妊娠: 暴露/非暴露コホート研究

Guillet S, Loustau V, Boutin E, Zarour A, et. al. *Blood*. 2023;141:11-21. Plenary Paper

免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia, ITP) は母児ともに出血リスクが高く、本学会における重要な疾患である。希少性ゆえに症例対象研究や後ろ向き研究でしかこれらのリスクの推定が行われてこなかった。本論文は、フランスの 32 施設が連携して前向きに ITP の周産期経過を追跡した世界初の前向きに研究である。

ITP は妊娠期に増悪することが知られているが、新生児 ITP (neonatal ITP, NITP) への影響は前向きに解析されていない。本論文では前向き多施設共同観察研究で妊娠 ITP 女性 180 名と非妊娠 ITP 女性 168 名を追跡した。妊娠 ITP 女性 131 名と非妊娠 ITP 女性 131 名を、脾臓摘出歴、治療効果判定 (無効、部分奏効、完全奏効)、治療期間 (1 年未満の持続例か慢性例) でマッチングさせた。各群を 15 か月間観察した。主要評価項目は初回 ITP 増悪であり、出血事象または重度血小板減少症 ($<30 \times 10^9/L$) または ITP 治療の変更を含む複合評価項目で定義した。また、ITP 増悪事象の再燃、NITP の発生件数もリスク因子として調査された。

観察期間において妊娠 ITP 女性と非妊娠 ITP 女性で初回 ITP 増悪に相違は認められず、妊娠例では年間 100 人あたり 53.4 人 (95%信頼区間 40.8-69.9 人) であったのに対して、非妊娠例では 37.1 人 (95%信頼区間 27.5-50.0 人) であった。ハザード比は 1.35 (95%信頼区間 0.89-2.03, P 値 0.16) であった。妊娠 ITP 女性は重度血小板減少症の再発と治療変更を来しやすい傾向にあり、重度再発のハザード比は 2.71 (95%信頼区間 1.41-5.23, P 値 0.003)、治療変更のハザード比は 2.10 (95%信頼区間 1.14-3.57, P 値 0.017) であった。しかし、重度出血事象に有意差は認められなかった (P 値 0.40)。

観察期間に 171 名の ITP 妊娠女性より 177 名の新生児が出生し、うち 171 名の新生児で経過を追跡できた。血球計測は 13 名の新生児で測定され、37 名 (27%) が NITP、うち軽症 18 名 (13.2%)、中等症 6 名 (4.4%)、重症 13 名 (9.6%)、を発症した。18 名 (10.5%) がガンマグロブリン療法を受けており、その時点での血小板数の中央値と範囲は $25.5 (6-56) \times 10^9/L$ であった。血小板輸血は 8 名 (4.7%) で受けており、その時点での血小板数は $13.5 (6-50) \times 10^9/L$ であった。出血事象は 2 名の新生児で出現し、いずれも発症時の血小板数は $10.0 \times 10^9/L$ 未満であった。うち 1 名は胎内発症の頭蓋内出血で死亡した。死亡例では母体の GPIIb/IIIa 抗体は検出されず、他の免疫性血小板減少症を来す疾患の除外は行われなかった。もう 1 名は軽微な出血症状であり、ガンマグロブリン療法と血小板輸血で改善した。多変量解析では、NITP は前児 NITP の既往 (調整

オッズ比 5.55、95%信頼区間 1.72-17.89、P 値 0.004)と分娩 3 か月以内の母体血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満(調整オッズ比 4.07、95%信頼区間 1.41-11.73、P 値 0.009)と関連していた。

本研究により、ITP 女性は妊娠中に重度出血事象のリスクは増加しないこと、NITP は NITP 既往と妊娠期の母体 ITP 重症度が関連することが示された。これらは挙児希望の ITP 女性に対する有用な助言となり得る。

わが国では厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究班より「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」が発刊されている。新生児出血リスクと NITP 予測因子に関する臨床的クエスチョンに対するアンサーでは、新生児の血小板 $50 \times 10^9/L$ 未満の頻度が約 10%で、その予測因子として前児と次児の血小板数との正の相関が示されている(GRADE システムによる推奨グレード 2C)。前向きの本研究によって明らかになった、NITP の頻度が過去の想定より高いこと、予測因子として母体の妊娠期の血小板数減少が有用であることが、わが国の「参照ガイド」の改訂の際にアンサーに盛り込まれ、結果としてアンサーの推奨グレードが上がることを期待される。

なお、わが国では新生児の血小板数 $30.0 \times 10^9/L$ でガンマグロブリン療法、副腎皮質ステロイド、出血リスクに応じて血小板輸血が検討される。本論文の解析結果からフランスではわが国とほぼ同様の新生児管理が行われていると推測されるが、副腎皮質ステロイドに関する記載がなく、フランスでは選択されていない可能性がある。

(2023 年 8 月 文責: 評議員・幹事 落合正行)