

図3 GPIIb/IIIaの構造

GPIIb/IIIaは分子量60~65 kDaで免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、FcR γ 鎖と複合体を形成し、コラーゲンからのシグナルを伝達し血小板を活性化させる。
(文献17より引用)

2. 非チエノピリジン系薬剤

最近になり、肝の代謝を必要とせず、直接活性体としてP2Y₁₂を可逆的に阻害する非チエノピリジン系薬剤が開発され臨床治験が行われている。可逆性阻害であるため、出血副作用の軽減が期待されている。

a. Ticagrelor (商品名)

クロピドグレル 600 mg 服薬にて8時間後に発揮される抗血小板作用をticagrelor 180 mg では30分以内

に到達でき、また中止後2~3日以内に抗血小板作用が消失する。

急性冠症候群に対してのticagrelorとクロピドグレルの前方視的無作為二重盲検法による比較試験が行われた(PLATO試験)¹¹⁾。PLATO試験においてticagrelorはクロピドグレルに対して血管イベントを約16%減少させた。注目すべきことに、重篤な出血イベントは増加しなかった。本剤は、薬剤代謝経路に依存しないた

め阻害効果の個人差が少なく、クロピドグレル抵抗性患者に対してでも有効であると考えられる。さらには冠動脈バイパス術など侵襲処置を必要とする患者の場合には、作用発現および消失が短時間であるため、より安全に観血的処置が行えることが期待される¹²⁾。

b. Cangrelor (特注)

Cangrelorは静注用の非チエノピリジン系薬剤であり、本剤の作用は即効性である。可逆的阻害のため作用消失時間も短い。

Cangrelorが有する即効性の作用に対して、現在までに急性冠症候群を中心に2つの臨床試験(CHAMPION試験)が行われている^{13) 14)}。冠インターベンション直前にcangrelorを投与し、終了後にクロピドグレルを開始する群とクロピドグレルのみの投与群での比較がされた。しかしながら予想に反して、cangrelor投与群でのイベント数の減少は証明されなかった。その原因は不明であるが、cangrelor使用の優位性が証明されていないのが現状である。

今後P2Y₁₂阻害に関してクロピドグレルやprasugrelなどの非可逆的阻害剤と新規の可逆的阻害剤の間での、対象疾患や使用のタイミングに関して差別化が必要であると考えられる。

PAR1 阻害薬

トロンビンは凝固反応の中核をなすとともに、主要な血小板活性化物質である。さらには血管平滑筋の増殖作用も有している。ヒト血小板にはトロンビン受容体として、PAR1

および PAR4 が発現している。PAR1, PAR4 は G 蛋白を共役しており, 特に PAR1 はトロンビンに対する高親和性の受容体である。さらに PAR1 は血管平滑筋にも発現し, その増殖にも関与している。蛇足ではあるが, マウス血小板では PAR1 は発現しておらず, PAR3 と PAR4 が発現しており, マウス血小板では PAR3 のみでは細胞内にシグナルを伝達することはできず, PAR3 は PAR4 の補助因子として機能している。

トロンビン阻害薬は抗血小板作用のみならず抗凝固作用を併せもつため, その副作用として出血が懸念される。この問題を軽減すべく, トロンビンの血小板作用や血管平滑筋の増殖のみを阻害する目的で, 経口薬である E5555 や SCH530348 などの PAR1 阻害薬が開発され, 治験中である^{15) 16)}。

GPVI 阻害薬

コラーゲン受容体である GPVI は, コラーゲン凝集のみが特異的に欠如した患者の血小板解析より同定された。GPVI は分子量 60~65 kDa で免疫グロブリンスーパーファミリーに属し, FcR γ 鎖と複合体を形成し, コラーゲンからのシグナルを伝達し血小板を活性化させる(図 3)¹⁷⁾。GPVI 欠損患者は軽度の出血症状を呈するのみである。興味深いことに正常マウスに抗マウス GPVI 抗体を投与すると, 血小板より GPVI が切断(shedding) および internalize されて消失することが明らかとなった¹⁷⁾。1 回の抗体投与にて少なくと

も 14 日以上は欠損状態となる。GPVI 欠損患者には抗 GPVI 自己抗体が存在しており, この抗体により GPVI が後天的に欠損すると考えられる。

抗マウス GPVI 抗体投与にて作製された GPVI 欠損マウスは出血時間の延長は軽度であるものの種々の血栓モデルにおいて血栓形成が抑制されるため, 抗 GPVI 抗体による抗血栓療法の可能性が示唆された。現在, 抗ヒト GPVI 抗体が作製され臨床応用に向けて霊長類を用いた研究がなされているが, GPVI の欠損を誘導する抗体と誘導しない抗体が作製されている^{18) 19)}。今後の展開を期待したい。

おわりに

本稿では現在治験中, あるいは開発中の新規抗血小板薬を紹介した。より安全でかつ効率的な抗血小板薬の開発が続けられている。

謝 辞

この研究の一部は厚生労働省科学研究費補助金事業, 文部科学省科学研究費補助金事業の助成を受けた。

References

- 1) Davi G, Patrono C : Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 357 : 2482-2494, 2007
- 2) 富山佳昭 : 血小板活性化と動脈硬化. *Annual Review 血液* 2009 (高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 他(編), pp193-198, 中外医学社, 東京, 2009
- 3) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et

- al : One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 297 (11) : 1197-1206, 2007
- 4) Meadows TA, Bhatt DL : Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 100 : 1261-1275, 2007
- 5) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 : 1329-1339, 1996
- 6) Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al : Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 360 : 363-375, 2009
- 7) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al : Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360 : 354-362, 2009
- 8) Umemura K, Furuta T, Kondo K : The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 6 : 1439-1441, 2008
- 9) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al : Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel : relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 119 : 2553-2560, 2009
- 10) O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al : Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor : an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374 : 989-997, 2009
- 11) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al : Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361 :

- 1045-1157, 2009
- 12) Cannon CP, Harrington RA, James S, et al : Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO) : a randomised double-blind study. *Lancet* **375** : 283-293, 2010
 - 13) Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al : Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* **361** : 2318-2329, 2009
 - 14) Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al : Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* **361** : 2330-2341, 2009
 - 15) Serebruany VL, Kogushi M, Dastros-Pitei D, et al : The in-vitro effects of E5555, a protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist, on platelet biomarkers in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* **102** : 111-119, 2009
 - 16) Cirino G, Severino B : Thrombin receptors and their antagonists : an update on the patent literature. *Expert Opin Ther Pat* **20** : 875-884, 2010
 - 17) 諸井将明 : 血小板 GPVI-最近の進歩. 坂田洋一, 小澤敬也(編) : 別冊・医学のあゆみ, 血液疾患-state of arts Ver.3, pp123-126, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2005
 - 18) Takayama H, Hosaka Y, Nakayama K, et al : A novel antiplatelet antibody therapy that induces cAMP-dependent endocytosis of the GPIIb/IIIa receptor gamma-chain complex. *J Clin Invest* **118** : 1785-1795, 2008
 - 19) Matsumoto Y, Takizawa H, Nakama K, et al : Ex vivo evaluation of anti-GPVI antibody in cynomolgus monkeys : dissociation between antiplatelet aggregatory effect and bleeding time. *Thromb Haemost* **96** : 167-175, 2006

5. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療戦略と血小板増加薬の適応

富山 佳昭
Tomiyama Yoshiaki

大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授

Summary ITP の治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することである。治療を開始すべき血小板数に関してのエビデンスは無いが、専門家の経験則として血小板数 3 万 / μL 未満を治療開始の 1 つの基準としている。新規薬剤であるトロンボポエチン受容体作動薬の ITP における高い有効性が示されているが、血栓症の発症や骨髄レチクリンやコラーゲンの増加、骨髄異常などの誘導に関する長期安全性はいまだ確立していない。難治症例に対して使用すべき薬剤と考えられる。

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、抗血小板自己抗体により血小板破壊が亢進し血小板減少を来す後天性の自己免疫疾患であり、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている。本邦では、いまだ特発性血小板減少性紫斑病という名称が一般的であるが¹、欧米では特発性 (idiopathic) というよりは、免疫性 (immune) あるいは自己免疫性 (autoimmune) という表現が用いられており、本邦においてもその名称を再考する必要がある。さらに、最近では国際作業部会が Primary ITP (Primary immune thrombocytopenia) と purpura (紫斑) の文字を省略した名

称を提唱している。一方、SLE や HIV に伴う ITP は、secondary ITP として区別するとしている¹⁻³⁾。本文でも述べるが、血小板が減少していても、必ずしも出血症状を伴うわけではないことが⁴ purpura を削除した理由であり³⁾、この考え方は本疾患の治療戦略とも関係する。

1. ITP の病態

本疾患の診断基準には、血小板数は 10 万 / μL 未満と明記されており、血小板数 10 万 / μL 以上は治療の対象外である³⁾。ITP における血小板減少の主たる病態は、血小板の破壊亢進である。慢性 ITP では自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージ

ITP (Idiopathic thrombocytopenic purpura ; 特発性血小板減少性紫斑病)

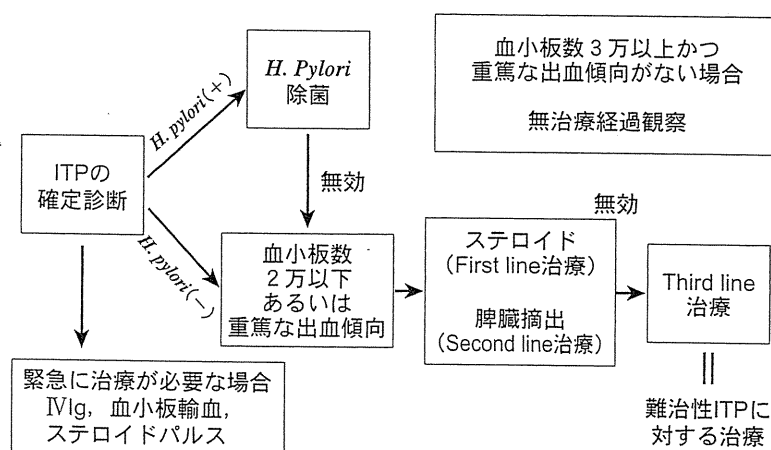


図1 ITP治療の参照ガイド案

「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成中のITP治療の参照ガイドの概要。トロンボポエチン受容体作動薬はThird line治療に位置する。

(筆者作成)

のFc受容体を介して捕捉され、破壊され、血小板減少を来す。血小板自己抗体の主要な標的抗原としては、血小板膜糖蛋白GP IIb-IIIaおよびGPIIb-IXが明らかにされている^{4,5)}。これらの自己抗体は、主として脾臓で産生される。このように、ITPでは脾臓が主要な血小板抗体の産生部位であると共に、血小板の破壊部位でもある。一方、以前よりITPの骨髄では血小板を豊富に含有する成熟巨核球の比率が減少し、未熟な巨核球の比率が増加することが知られていたが、ITP血漿により巨核球の増殖および成熟障害を来すことが実験的にも明らかにされている⁶⁾。このように、ITPにおいては血小板破壊亢進に加え、血小板産生も障害されている。

2. ITPにおける治療目標

ITPの治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することである。ITPでは血小板数が $3万/\mu\text{L}$ 以上では死亡率は正常コントロールと同じであるが、 $3万/\mu\text{L}$ 未満だと出血や感染が多くなり、死亡率が約4倍に増加

するとの報告があり⁷⁾、 $3万/\mu\text{L}$ 以上であれば比較的予後は良好であると考えられている。一方、ITPにおいて治療を開始すべき血小板数に関してのエビデンスは無い。アメリカ血液学会では、専門家の経験則として血小板数 $3万/\mu\text{L}$ 未満を治療開始の1つの基準としている⁸⁾。これらの情報に基づき、「血液凝固異常症に関する調査研究」班で現在作成中のITP治療の参照ガイドでは、初診時血小板が $3万/\mu\text{L}$ 以上あり出血傾向を認めない場合は無治療での経過観察、としている。血小板数を正常に維持するために高用量の副腎皮質ステロイドを長期に使用すべきではない。図1にITP治療の参照ガイドの概要を示す。

3. ITPにおける標準的治療法

1) H. Pylori 除菌療法

除菌療法は公知申請により、2010年6月よりITPに対して保険適応となっている。ITPにおいてH. Pylori感染陽性の場合、緊急時を除き血小板数に関係なくH. Pylori除菌療法を行う。除菌療法奏効例のうち、約60~70%において血小板増

加が認められる。*H. Pylori* 感染と ITP 発症の詳細はいまだ不明であるが³, 最近, *H. Pylori* 陽性 ITP ではマクロファージの血小板貪食能が亢進しており, 除菌療法が奏効した *H. Pylori* 陽性 ITP ではその貪食能が抑制され, 血小板が増加することが示されている⁹⁾。

蛇足ではあるが³, *H. Pylori* 除菌療法が奏効し, その結果血小板数が正常に改善した場合は, 正確に表現するならば, この血小板減少は *H. Pylori* 感染に起因する二次性 ITP であり, 国際作業部会が提唱している primary ITP とは異なる範疇と考えるべきである³⁾。なお, *H. Pylori* 除菌療法後に血小板が若干増加したものの, 依然として血小板数が 10 万/ μ L 未満である場合は primary ITP の範疇となる。

2) 副腎皮質ステロイド療法 (第一選択治療)

Primary ITP における第一選択薬は副腎皮質ステロイドである。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。血小板数 3 万/ μ L 以下の症例, 3~5 万/ μ L で出血症状を伴う症例が対象。特に口腔内や鼻腔内の出血を認める場合は積極的に治療を行う。50~75% において血小板が増加するが³, 多くは副腎皮質ステロイド減量に伴い血小板が減少し, 完全寛解を達成できるのは 30% 以下である¹⁰⁾。4~6 週間投与後, 血小板数の増加がなくても徐々に減量する。血小板数および出血症状を見ながら 5 mg の割合でゆっくり減量し, 10 mg/日で維持, 経過が良ければさらに減量する。

3) 脾臓摘出術 (第二選択治療)

発症後 6 カ月以上経過し, ステロイドの維持量にて血小板数 3 万/ μ L 以上を維持できない症例, ステロイドの副作用が顕著な症例は, 積極的に摘脾を行う。摘脾による寛解率は約 60% である¹⁰⁾。

4. ITP の治療薬としての TPO 受容体作動薬

ITP では, 血小板造血因子であるトロンボポエチン (TPO) の血漿濃度は, 正常ないしは軽度増加しているのみである。一方, 再生不良性貧血など造血障害による血小板減少では, 血漿 TPO 値が著増している¹¹⁾。ITP では血漿 TPO 値がほぼ正常, あるいは軽度上昇しているのみであることから, 本疾患の治療において血小板増加薬である TPO 製剤, あるいは TPO 受容体作動薬の有効性が期待されていた。1994 年に TPO が同定されたが³, その臨床応用を目指し, リコンビナント TPO (rhTPO) やペグ化リコンビナント MGDF (PEG recombinant megakaryocyte growth and development factor: PEG-rHuMGDF, TPO の N 末端 163 個のアミノ酸残基より構成されている) が開発された (第一世代)。これらの TPO 製剤は健常人に対し濃度依存性に血小板を増加させたが³, 残念なことに PEG-rHuMGDF において, 健常人に対する Phase I 臨床試験中に有害事象として遷延する血小板減少が発生した。その原因は, PEG-rHuMGDF に対して中和抗体が誘導され, その結果, 内因性 TPO の作用を抑制したためであった¹²⁾。この有害事象により, 1998 年にすべての第一世代製剤の開発が中止となった。

第一世代の開発は中止に終わったが³, その後も第一世代における中和抗体誘導の問題を克服し, さらに利便性のよい薬剤として, TPO と相同性が無く TPO 受容体を作動させる TPO 受容体作動薬が開発された (第二世代)¹¹⁾。本邦において TPO 受容体作動薬として, エルトロンボパグ (eltrombopag) およびロミプロスチム (romiplostim) がそれぞれ 2010 年 12 月 10 日および 2011 年 4

TPO (トロンボポエチン) rhTPO (リコンビナント TPO)

PEG-rHuMGDF (PEG recombinant megakaryocyte growth and development factor; ペグ化リコンビナント MGDF)

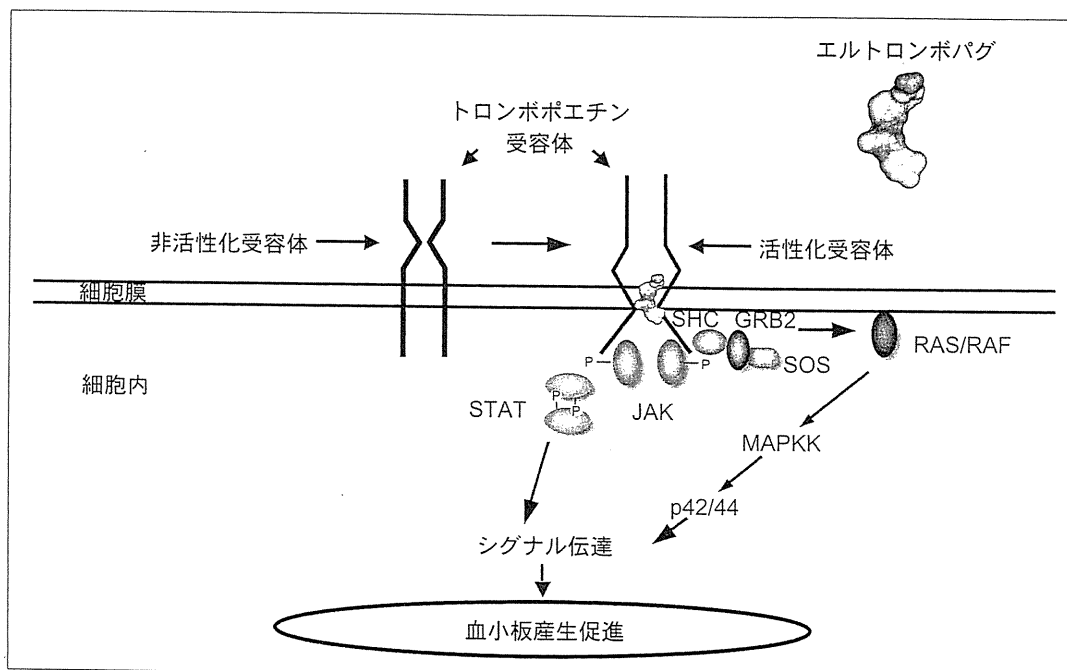


図2 エルトロンボパグの構造とTPO受容体(c-Mpl)への作用機序

エルトロンボパグは分子量546ダルトンの小さな非ペプチド化合物で経口製剤である。TPOはc-Mplの細胞外ドメイン(CRM1)に結合しその作用を発現するのに対し、エルトロンボパグは細胞膜貫通領域に結合し作用すると考えられている。(文献12より改変)

月13日に発売されている。

1) エルトロンボパグ(レボレード®)(図2)

エルトロンボパグは分子量546ダルトンの小さな非ペプチド化合物で、初めての経口製剤である。その吸収は食事やミネラルに影響されるため、空腹時に服用する必要がある。この化合物はTPO依存性の細胞株において、レポーターとしてSTATなどのリン酸化を誘導する非ペプチド化合物ライブラリーから同定され、TPOとの相同性は無い¹²⁾。

2) ロミプロスチム(ロミプレート®)(図3)

ロミプロスチムは、ヒト免疫グロブリンのFc領域にTPO様ペプチドを遺伝子組み換え技術で融合させ作製された分子量約59,000ダルトンの遺伝子組み換え融合タンパクであり、皮下注射製剤である¹³⁾。TPO様ペプチドのみでは不安定であるため、Fc領域と結合させることにより製

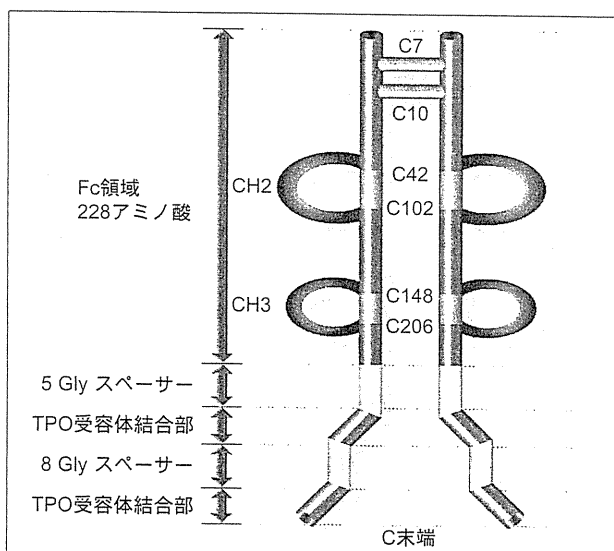


図3 ロミプロスチムの構造

ロミプロスチムは、ヒト免疫グロブリンのFc領域にGlycine スペーサー (Gly スペーサー) を介して同じ配列のTPO様ペプチド(TPO受容体結合部)を2個融合させた遺伝子組み換え融合タンパクであり、皮下注射製剤である。

(文献13より改変)

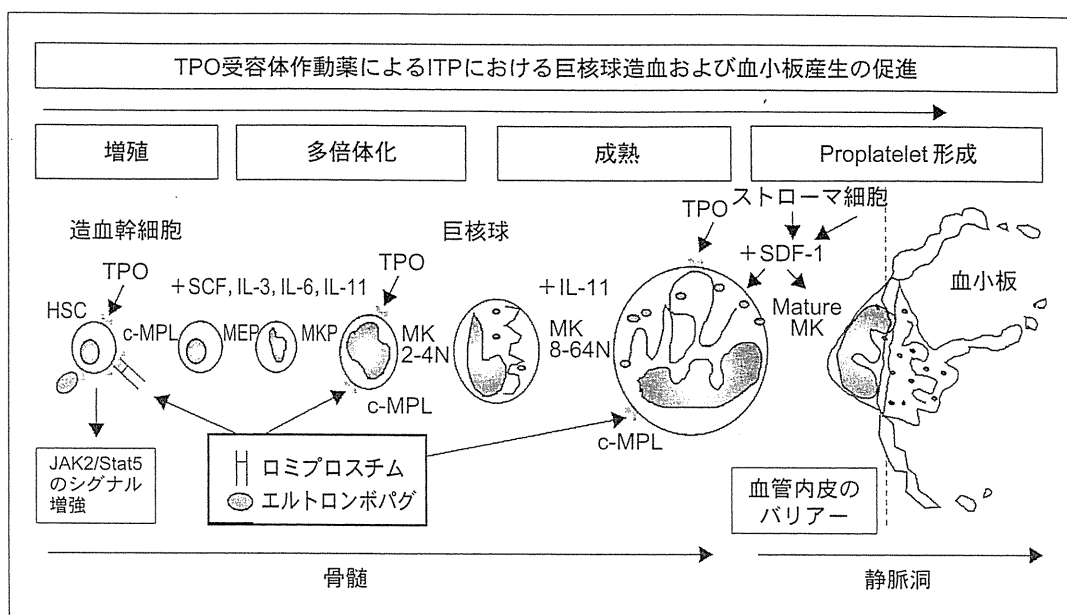


図4 トロンボポエチン受容体作動薬の作用点

TPO 受容体作動薬は、巨核球のみならず造血幹細胞にも作用し、巨核球分化を促進する。血小板数のピークは薬剤開始後、約 10 ~ 14 日で得られる。
(文献 14 より一部改変)

剤を安定化させ、1週間に1度のみの投与を可能にしている。TPO 様ペプチドと TPO とはアミノ酸配列上の類似性はない。

5. TPO 受容体作動薬の臨床成績

図4に示すように、TPO 受容体作動薬は巨核球のみならず造血幹細胞にも作用して巨核球分化を促進するため、血小板数の増加は薬剤開始後5~7日で認められ、血小板数のピークは約10~14日後に得られる特徴を有する¹⁴⁾。

エルトロンボパグは現在までに血小板数3万/ μL 以下の治療抵抗性ITP症例を対象に前向き二重盲検法での臨床試験が行なわれ、約80%と高い有効性(血小板数が1度でも5万/ μL 以上となった場合を有効と判断)が示されている^{15, 16)}。血小板数3万/ μL 以下の難治性ITP症例118例を対象に行なわれた前向き二重盲検法での用量設定試験では、6週間にわたるエルトロンボパグ服

用群(30 mg/日, 50 mg/日, 75 mg/日)およびプラセボ服用群において43日目の血小板数が5万/ μL 以上となることを一次エンドポイントとすると、その有効率はプラセボ群11%に対し、エルトロンボパグ30 mg群28%, 50 mg群70%, 75 mg群81%と良好な成績であった。一方、副作用の発生や程度はプラセボ群とほぼ同程度であったが、副作用としては頭痛が多かった¹⁵⁾。

興味深いことに、日本人を対象とした臨床試験において、エルトロンボパグは日本人では欧米人と比べ、より低用量で同等の効果を発揮することが明らかとなった¹⁷⁾。その結果、本邦における投与開始量は安全性を重視し12.5 mg/日に設定され、最大用量は50 mg/日までとなった(欧米では50 mg/日が開始量, 最大75 mg/日)。なお、12.5 mg錠は日本のみの発売となっている。

皮下注製剤のロミプロスチムにおいても、治療抵抗性ITPに対する優れた有効性が示されている^{18, 19)}。ロミプロスチムの開始量は1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であ

り、最大投与量は欧米と同様に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となっている。血小板数 3 万 / μL 以下の摘脾 ITP 患者 63 例、非摘脾 ITP 患者 62 例を対象に行なわれた臨床試験において、本剤の有効性は摘脾群 79%、非摘脾群 89% の有効性を示し、平均の投与量は摘脾群では約 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、非摘脾群では約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった¹⁸⁾。

6. ITP 治療における TPO 受容体作動薬の位置付け

TPO 受容体作動薬の ITP 治療における現時点での位置付けを考察する。繰り返しになるが、ITP における治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することである。残念ながら現時点において、TPO 受容体作動薬の長期安全性はいまだ確立していない。第一世代 TPO 製剤とは異なり、エルトロンボパグやロミプロスチム投与による内因性 TPO 阻害抗体の誘導は現在のところ観察されていない。しかしながら、TPO 受容体作動薬は血小板造血刺激剤であるため、血小板増多のみならず、血栓症が誘導される可能性がある。さらには TPO 受容体作動薬の副作用として、骨髄レチクリンやコラーゲンの増加、長期使用による血液幹細胞の枯渇、骨髄異常の誘導の可能性などが懸念されている¹²⁾。特に最近では、MDS などに対して異常細胞の増殖を誘導する可能性が指摘されており、ITP と MDS の鑑別の重要性とともに、MDS に対する使用は慎むべきである。

前述した長期使用における副作用の可能性を鑑み、現時点では TPO 受容体作動薬の使用はステロイド療法無効例で、脾摘が無効あるいはなんらかの理由で脾摘が禁忌または困難な症例に限定されるべきであり、第三選択との位置付けである。この TPO 受容体作動薬の ITP 治療における位置付けは、最近発表されたアメリカ血液学会のガイ

ドラインでも同様の位置付けである²⁰⁾。実際、本邦においては TPO 受容体作動薬に関する使用上の注意として、①他の治療にて十分な効果が得られない場合、または忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること、②血小板数、臨床症状からみて、出血リスクが高いと考えられる場合に使用することと記載されている。この他の治療とは、具体的には副腎皮質ステロイドおよび脾臓摘出術を意味している。さらに、本薬剤使用時には血小板数が大きく変動することがしばしば経験されるため、使用開始時には血小板数が安定するまで、最低週 1 回は血小板数を測定する必要がある。また、その用量も血小板数 3 万 / μL 以上を維持することを目標に、必要最小限の使用とすべきである。

おわりに

ITP の治療は、トロンボポエチン受容体作動薬の登場により大きく変化しようとしている。新規薬剤の長期安全性は今後の課題であり、その適正な使用が望まれる。

本稿の一部は厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患研究克服事業）、「血液凝固異常症に関する調査研究」の助成を受けた。

文 献

- 1) Cines DB, Blanchette VS : Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346 : 995-1008, 2002.
- 2) 富山佳昭 : 特発性血小板減少性紫斑病. *臨血* 49 : 1298-1305, 2008.
- 3) Rodeghiero F, et al : Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children : report from an international working group. *Blood* 113 : 2386-2393, 2009.

- 4) McMillan R, et al : Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* **70** : 1040-1045, 1987.
- 5) Tomiyama Y, Kosugi S : Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* **81** : 100-105, 2005.
- 6) McMillan R, et al : Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* **103** : 1364-1369, 2004.
- 7) Portielje JE, et al : Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **97** : 2549-2554, 2001.
- 8) George JN, et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* **88** : 3-40, 1996.
- 9) Asahi A, et al : Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ R II B in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* **118** : 2939-2949, 2008.
- 10) McMillan R : Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* **126** : 307-314, 1997.
- 11) Kurata Y, et al : Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycofibrin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* **115** : 656-664, 2001.
- 12) Kuter DJ : New thrombopoietic growth factors. *Blood* **109** : 4607-4616, 2007.
- 13) Kuter DJ : Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* **60** : 193-206, 2009.
- 14) Nurden AT, Viallard JF, Nurden P : New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* **373** : 1562-1569, 2009.
- 15) Bussel JB, et al : Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **357** : 2237-2247, 2007.
- 16) Cheng G, et al : Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE) : a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* **377** : 393-402, 2011.
- 17) Tomiyama Y, et al : Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* **114** : 541-542, 2009 (abstr).
- 18) Kuter DJ, et al : Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **371** : 395-403, 2008.
- 19) Bussel JB, et al : Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* **113** : 2161-2171, 2009.
- 20) Neunert C, et al : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* **117** : 4190-4207, 2011.



特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態と新規治療法

富山 佳昭

大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授

Summary

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、抗血小板自己抗体により血小板が早期に網内系で破壊される自己免疫疾患である。脾臓は主要な血小板破壊部位であるとともに、血小板抗体産生部位である。ITP の診断は、未だ他の疾患の除外診断が主体であるが、網状血小板比率と血漿トロンボポエチン (thrombopoietin : TPO) 値は補助診断として有用である。一部の症例では *Helicobacter pylori* 除菌療法が有効である。治療の第 1 選択は副腎皮質ステロイド療法、第 2 選択は脾臓摘出術である。難治例に対して新規薬剤として TPO 受容体作動薬 (エルトロンボパグ、ロミプロスチム) が市販され、新たな展開が期待される。

Key words

血小板自己抗体、網状血小板比率、*H. pylori* 除菌療法、脾臓摘出術、トロンボポエチン受容体作動薬

1. はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、抗血小板自己抗体により主として脾臓での血小板破壊が亢進し、血小板減少をきたす後天性の自己免疫疾患であり、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている¹⁾。一方、その自己免疫機序が明らかになるに従い、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (autoimmune thrombocytopenic purpura) や、慢性免疫性血小板減少性紫斑病 (chronic immune thrombocytopenic purpura) などの用語も用いられている。最近では専門家による国際作業部会 (International Working

Group : IWG) において、本疾患に対して primary ITP (primary immune thrombocytopenia) との名称が提唱されており、全身性エリテマトーデス (SLE) やヒト免疫不全ウイルス (HIV) に伴う ITP は secondary ITP として区別するとしている^{2,3)}。本稿では、ITP に関する最近の見解および新規治療法を中心に概説する。

2. ITP の疫学

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服事業の「血液凝固異常症に関する調査研究」班において各都道府県より提供を受けた 2004~2007 年の特定疾患個人調査票のデータを基に解析すると、わが国における ITP の有病者数は約 2 万人で、年間発症率は人口 10 万人あたり約 2.16 人 (男性約 1.72 人、女性約 2.58 人) と推計された⁴⁾。つまり年間約 3000 人が新規に発症している計算になる。慢性 ITP は従来 20~40 歳代の若年女性に発症することが多いとされていたが、最近の調査では 20~40 歳代の若年女性の発症ピークに加え 60~80 歳代でのピークが認められるようになってきている。高齢者の発症には男女比に差はない。急性 ITP は 5 歳以下の発症が圧倒的である (図 1、表 1)。この調査結果より、慢性 ITP の治療を考える上で、高齢者が多く存在すること

富山 佳昭



1981 年 大阪大学医学部卒業
 1989 年 米国南東ウィスコンシン血液センター研究所に留学
 1993 年 大阪大学医学部第二内科助手
 2006 年 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講師
 2007 年 大阪大学医学部附属病院輸血部長
 2008 年 大阪大学医学部附属病院輸血部病院教授 (現職)
 専門は血液学。特に血栓・止血学で血小板異常症が主たる研究テーマ。

を念頭に置くべきであり、骨髄異形性症候群などをきっちりと鑑別する必要がある。

ITPはその発症様式と経過より、6か月以内に自然寛解する病型は急性型、それ以後も血小板減少が持続する病型は慢性型と分類される。しかしながら、発症時に急性型か慢性型かを区別することは極めて困難であり、実際には発症後6か月経過した時点において、6か月以内に寛解したものを急性型、そうでないものを慢性型とし

て分類することになる。

小児ITPでは急性ITPが約75~80%を占め、ウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。急性ITPでは数週間で血小板が増加することが多いが、6か月以上かけて自然軽快する症例も経験されるため、6か月という期間が急性と慢性を分ける分岐点であるとはいえず、あくまで便宜上の期間といえる。

表1 ITPの分類

	急性ITP	慢性ITP
好発年齢	2~5歳	20~40歳、60~80歳 小児では10歳以上
性差	男1:女1	若年発症例では男1:女3 高齢者では性差なし
好発時期	冬~春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確なことが多い	発症時期が不明なことが多い 検診などでみつけることが多い
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
出血症状	強い	症状を欠く場合もあり
経過	6か月以内に寛解	慢性に経過し6か月以上

3. ITPの病態生理

1951年、Harringtonらは彼自身も含め健常者に対しITP患者血漿の輸注試験を行い、ITPの原因が血漿中の血小板減少因子であることを初めて示した²⁾。その後、血小板減少因子がIgG分画に存在することが示され、血小板減少は血小板に対する自己抗体に起因することが示唆された³⁾。血小板自己抗体の主要な標的抗原に関しては、1982年 von Leeuwenらは42例のITP患者血小板より自己抗体を解離し検討したところ、35例において血小板自己抗体は正常血小板と結合するが、血小板無力症血小板とは結合しないことを示した⁵⁾。血小板無力症では血小板膜糖蛋白(GP) IIb/IIIaが欠損していることから、GP IIb/IIIaが血小板抗体の主要な抗原であることを強く示唆する成績である。その後、血小板糖

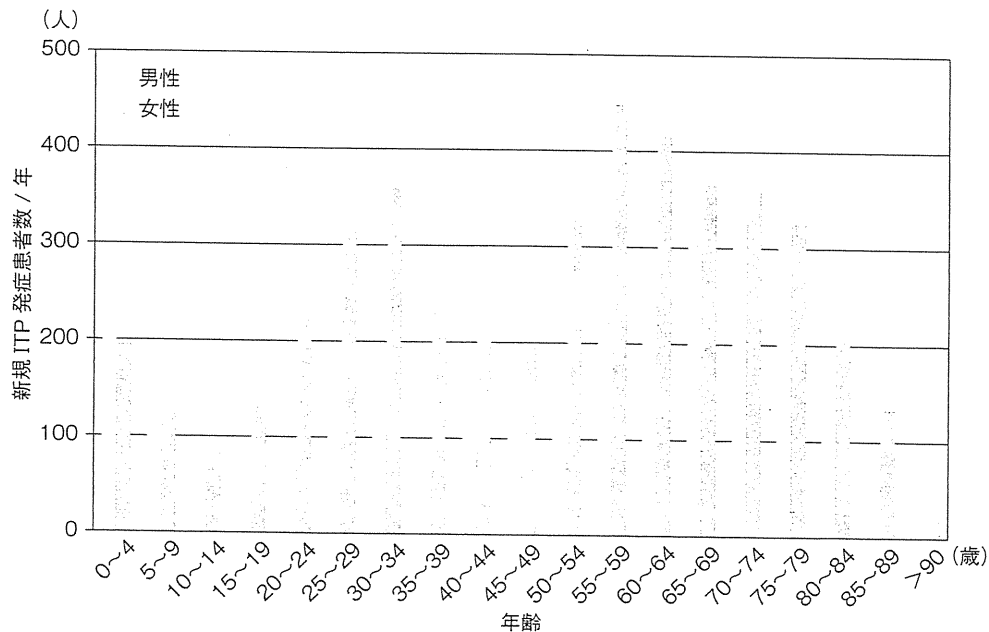


図1 2004~2007年度「血液凝固異常症に関する調査研究」班の調査結果
年間あたりの新規ITP発症患者数を年齢別に示している。

(文献4より引用)

蛋白特異的抗体を検出法の開発などにより、血小板抗体の多くが GP IIb/IIIa や GPIb/IX を標的としていることが明らかにされている⁶⁻⁸⁾。ITP において GP IIb/IIIa や GPIb/IX 以外の血小板糖蛋白に対する抗体も存在するが、これらの抗体は比較的稀である。特殊な例としては抗 GPVI 自己抗体に起因する ITP が報告されている。GPVI は血小板におけるコラーゲン受容体であるが、抗 GPVI 自己抗体により軽度血小板数が減少するとともに GPVI が internalize され、膜表面から欠損するため、血小板機能異常(コラーゲン惹起血小板凝集の欠如)をきたし、出血傾向を示すという極めてユニークな病態を呈する⁹⁾。

Harrington らの成績は患者血清(血漿)抗体が重要であることを示唆しているものの、ITP においては血小板自己抗体の大部分が既に患者血小板に結合しており、血清中には親和性の弱い抗体しか存在していないと考えられる。実際、血清抗体よりも血小板結合抗体の方が検出率は高く、さらに治療により血小板数が増加すると血小板結合抗体は減少するが、血清中の抗体はほとんど変化しない^{7,8)}。さらに血清中の抗体と血小板結合抗体は必ずしも同一ではなく、血清中には GP IIb/IIIa の細胞内

領域を認識する抗体や細胞内蛋白である vinculin に対する抗体が存在しており、これらは血小板破壊により二次的に誘導された可能性が考えられる⁸⁾。これらの成績から、血清抗体よりも血小板結合抗体が密接に ITP の病態と関連しており、血小板破壊に主要な役割を果たしていると考えられる。

ITP における血小板減少の主たる病態は、血小板の破壊亢進である。血小板の寿命は健常者において 8~10 日であるが、ITP 患者では正常の 1/10 以下に短縮している。慢性 ITP では血小板は抗血小板自己抗体(主に IgG)により感作されており、自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージの Fc 受容体を介して捕捉され、破壊され血小板減少をきたす。血小板自己抗体の主要な標的抗原は GP IIb/IIIa や GPIb/IX であることは既に述べたが、これらの標的抗原は抗原提示細胞であるマクロファージによりプロセッシングを受け、そのヒト白血球型抗原(HLA)上に表出され、抗体産生を誘導する。このように ITP では、脾臓が主な血小板破壊部位であるとともに、血小板抗体産生部位でもある^{1,2)}(図 2)。

血小板破壊亢進に加え、ITP においては巨核球の成

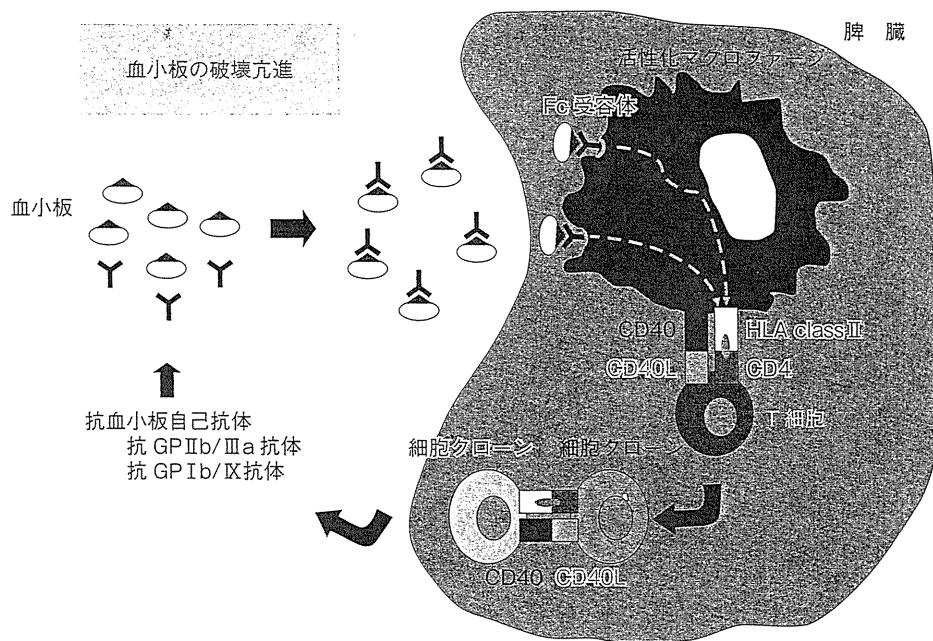


図2 ITP における病態

主に脾臓で産生された抗血小板自己抗体(主に IgG)は血小板膜 GPIIb/IIIa あるいは GPIb/IX に結合し、感作血小板は主として脾臓内でマクロファージ上の Fc 受容体を介して捕捉され、破壊される。血小板を取り込んだマクロファージは GPIIb/IIIa あるいは GPIb/IX の抗原ペプチドを HLA 抗原上に表出し、さらに抗体産生を誘導する。

(文献 1 より引用)

熟障害や細胞障害を生じており、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる¹⁰⁾。

4. ITPの臨床症状

個人差はあるものの、一般的には血小板数が5万/ μL 以上あれば出血傾向は明らかではなく、打撲時に四肢を中心に紫斑が出現する程度である。3~5万/ μL であれば易出血性を自覚することが多く、3万/ μL 未満であれば出血傾向が明らかとなる。症状は皮下出血、歯肉出血、鼻出血、性器出血など皮膚粘膜出血が主症状である。血小板数が1万/ μL 未満になると血尿、消化管出血、吐血、網膜出血を認めることもある。口腔内に高度の粘膜出血を認める場合は、消化管出血や頭蓋内出血をきたす危険があり、早急な対応が必要である。血友病など凝固因子欠損症では関節内出血や筋肉内出血を生じるが、ITPでは通常これら深部出血は認めない。

5. ITPの診断

ITPの診断に関しては、未だに他の疾患の除外診断が主体となる。血小板減少の基準は、10万/ μL 未満である。出血の持続により貧血を示すことがある。凝固検

査は正常である。骨髄検査は必須ではないが、高齢者(60歳以上)や骨髄異形性症候群などが疑われる場合は、積極的に行うべきである。

また、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)依存性偽性血小板減少症を除外することは極めて重要である(特に血小板数が3~5万/ μL の症例で無症状の場合や検査コメントに血小板凝集とある場合は積極的に疑うべき)。末梢血用のスピッツには抗凝固剤EDTA-2Kが含まれているため、EDTA依存性の抗体により血小板が採血後、時間とともに凝集し、自動血球計算器において白血球と認識され、血小板数低値となる(図3)。塗抹標本や抗凝固剤なしで採血直後に測定し、血小板数が正常であることを確認する。治療は不要である。

ITPと同様の免疫学的機序で血小板が減少する病態として、SLEなどの膠原病やリンパ系腫瘍、HIV感染などが挙げられるが、これらの疾患に伴う血小板減少は二次的ITPとして分類される。詳しい病歴の聴取や身体所見、検査成績などにより、先天性血小板減少症や薬剤性血小板減少症、さらには血小板産生障害に起因する骨髄異形性症候群や再生不良性貧血などの鑑別を行う。

血小板関連IgG(platelet-associated IgG: PAIgG)の測定は、2006年に保険適用された。ITPにおいては、その90%以上の症例においてPAIgGが上昇しており、その疾患感受性は高いが、PAIgGは血小板に結合した(あるいは付着した)非特異的なIgGも測定するため再生不

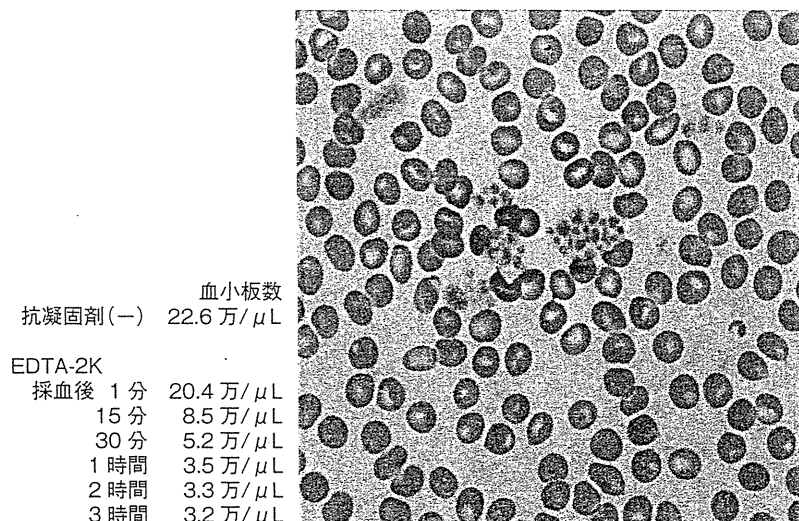


図3 EDTA依存性偽性血小板減少症

左：自験例における血小板減少の経時的変化
右：採血1時間後の末梢血塗抹標本

良性貧血などの血小板減少時にも PAIgG が高値になることがあり、その特異性は低く 27%とも報告されている。そのため ITP の診断において PAIgG の診断的意義は少ない¹³⁾。

6. ITP の病態に即した新たな診断法

ITP の病態に即した新たな診断法として以下のような検査が行われている。しかしながら、これらの検査の保険適用はなく日常臨床での使用には至っていない。

1) 網状血小板比率

新たに産生された幼若血小板の指標として、網状血小板比率が測定されており、ITP など血小板破壊亢進時には網状血小板比率が増加するが、再生不良性貧血など血小板造血障害においては増加しない。このように網状血小板比率は血小板減少の病態を解析する上で有力な検査法と考えられる(図 4)¹²⁾。

しかしながら、未だその検査法の標準化がなされてい

ないのが現状である。検査法としては大きく以下の 2 種類に分けられる。①血小板 RNA をチアゾールオレンジなどの蛍光色素で染色し、フローサイトメトリーにより測定する方法(flow cytometry 法: FCM 法)と、②多項目自動血球分析装置 XE-2100 や XE-5000(シスメックス)により幼若血小板比率(imature platelet fraction: IPF)を未熟血小板分画として測定する自動定量法である。筆者らは同一検体を用いて両法を ITP と再生不良性貧血の検体を用いて比較検討したが、ITP 診断に関して FCM 法が感度 82%、特異性 93%と良好であったのに対し IPF 法では感度 67%、特異性 63%と劣っていた¹³⁾。このように FCM 法は感度、特異性ともに IPF 法に比べ優れているが、操作が煩雑であるため、その汎用性には問題があり、いまだ研究室レベルでの検査である。一方、IPF 法は機器さえあれば簡便であるため汎用されているが、その精度に若干問題があり、再生不良性貧血など血小板造血障害時においても IPF が高値を示す場合があることに留意すべきである。

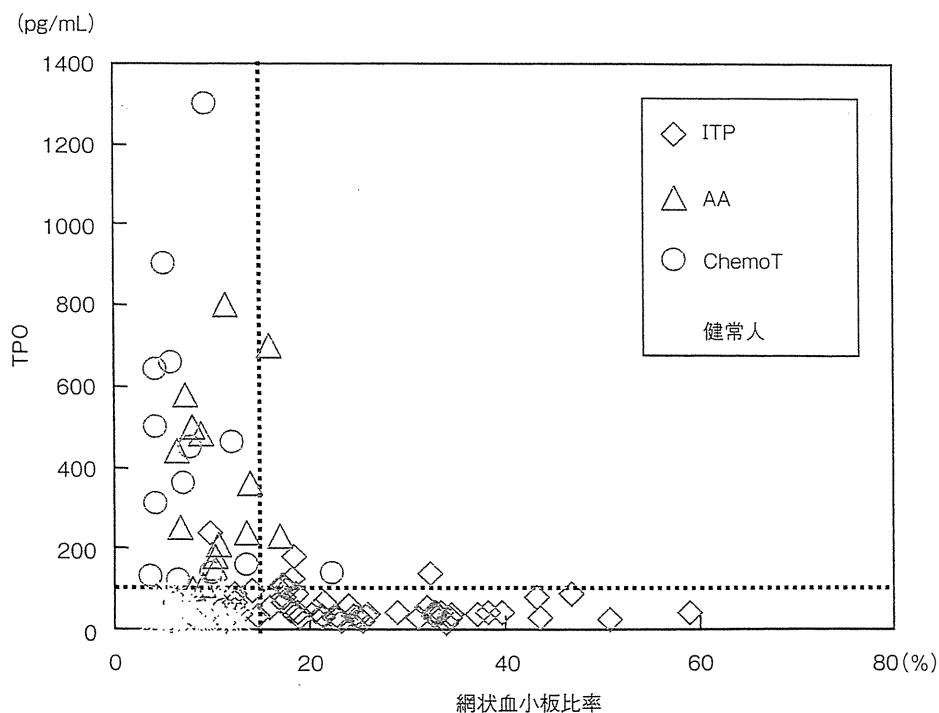


図 4 各種血小板減少症における網状血小板比率と血漿 TPO 値

ITP では網状血小板比率(%)は亢進し、血漿 TPO 値は正常から軽度上昇に留まるが、造血障害に起因する再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)や化学療法後血小板減少症(ChemoT)では網状血小板比率は正常範囲であり血漿 TPO 値は高値を示す。

(文献 12 より引用)

2) 血漿トロンボポエチン(thrombopoetin : TPO) 値

ITP では、血小板造血因子である TPO 値は正常ないしは軽度増加しているのみである。一方、再生不良性貧血など造血障害による血小板減少では血漿 TPO 値は著増する(図 4)¹²⁾。ITP においては巨核球の成熟障害や細胞障害が示されているが、巨核数は正常～増加していること、また ITP 血小板に結合した TPO は早期に血管内よりクリアされることなどにより、ITP では血小板減少にもかかわらず TPO 値が正常範囲ないしは軽度増加に留まると考えられる。

3) GP IIb/IIIa もしくは GPIb/IX に対する

自己抗体検出

GP IIb/IIIa もしくは GPIb/IX に対する自己抗体が検出されれば、その診断特異性は 80～90% と高いが、ITP の約 40～60% にしか検出されない点が問題である。またこれらの自己抗体の測定キットは市販されておらず、未だ研究室レベルでの検査法である。

7. ITP における治療

治療目標は、血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することである。ITP では血小板数が 3 万/ μ L 以上では死亡率は正常コントロールと同じであるが、3 万/ μ L 以下だと出血や感染が多くなり死亡率が約 4 倍に増加すると報告されており¹⁴⁾、3 万/ μ L

以上であれば比較的予後は良好であると考えられる。一方、初診時血小板が 3 万/ μ L 以上あり出血傾向を認めない場合は、無治療での経過観察とする。血小板数を正常に維持するために高用量の副腎皮質ステロイドを長期に使用すべきではない。図 5 に「血液凝固異常症に関する調査研究」班で現在作成中の ITP 治療の参照ガイドの概要を示す。

1) *Helicobacter pylori* 除菌療法

ITP において *H. pylori* 感染陽性の場合、緊急時を除き血小板数に関係なく、*H. pylori* 除菌療法を行う。除菌療法奏功例のうち約 60～70% において血小板増加が認められる。2010 年 6 月より保険適用となっている。興味深いことに、わが国およびイタリアでは ITP における *H. pylori* 除菌療法の有効性は高いが、米国やスペインでは除菌療法の ITP への有効性は低く、除菌療法の効果は一定ではない。*H. pylori* 感染と ITP 発症の詳細は未だ不明であるが、最近 *H. pylori* 陽性 ITP ではマクロファージの血小板貪食能が亢進しており、除菌療法が奏効した *H. pylori* 陽性 ITP ではその貪食能が抑制され、血小板が増加することが示されている¹⁵⁾。

2) 副腎皮質ステロイド療法(第 1 選択治療)

ITP は血小板に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患であるため、その治療には副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)が有効であり、治療の第 1 選択薬である。

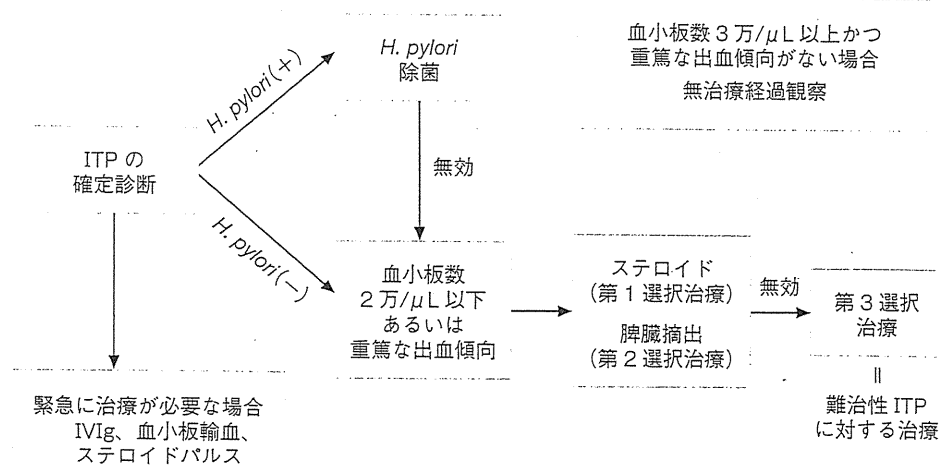


図 5 ITP 治療の参照ガイド案

「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成中の ITP 治療の参照ガイドの概要。TPO 受容体作動薬は第 3 選択治療に位置する。

副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。血小板数3万/ μL 以下の症例、3~5万/ μL で出血症状を伴う症例が対象である。特に口腔内や鼻腔内の出血を認める場合は積極的に治療を行う。50~75%において血小板が増加するが、多くは副腎皮質ステロイド減量に伴い血小板が減少する。4~6週間投与後、血小板数増加がなくても徐々に減量する。血小板数および出血症状をみながら5mgの割合でゆっくり減量し、10mg/日で維持する。経過がよければさらに減量する。

3) 脾臓摘出術(第2選択治療)

ITPにおいて脾臓は主たる自己抗体産生の部位であるとともに、血小板破壊の場である。発症後6か月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板数3万/ μL 以上を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に摘脾を行う。寛解率は約60%である。Vianelliらは、ITPでの摘脾施行402例に関して長期間の有効性と安全性を検証している。彼らは、摘脾により約86%の症例は一時的に血小板が5万/ μL 以上に増加するが、そのうちの23%が再発したとし、再発例の多くは摘脾後4年以内に起こるとの成績を示している。

しかしながら、摘脾後再発ITPにおいては、治療に対する反応性も改善していることが多く、再発例の約68%が副腎皮質ステロイド投与などにより血小板数3万/ μL 以上を維持でき、さらに摘脾が無効であった57例においても、約50%の症例が治療に反応していると報告している¹⁶⁾。同様の成績はMcMillanらによっても報告されている¹⁷⁾。一方、懸念される感染症に関しては、Vianelliらの解析症例では認めなかったものの、文献的考察にて摘脾後ITP785例のうち5例(0.6%)が重症感染症によって死亡しているとの成績を紹介している。

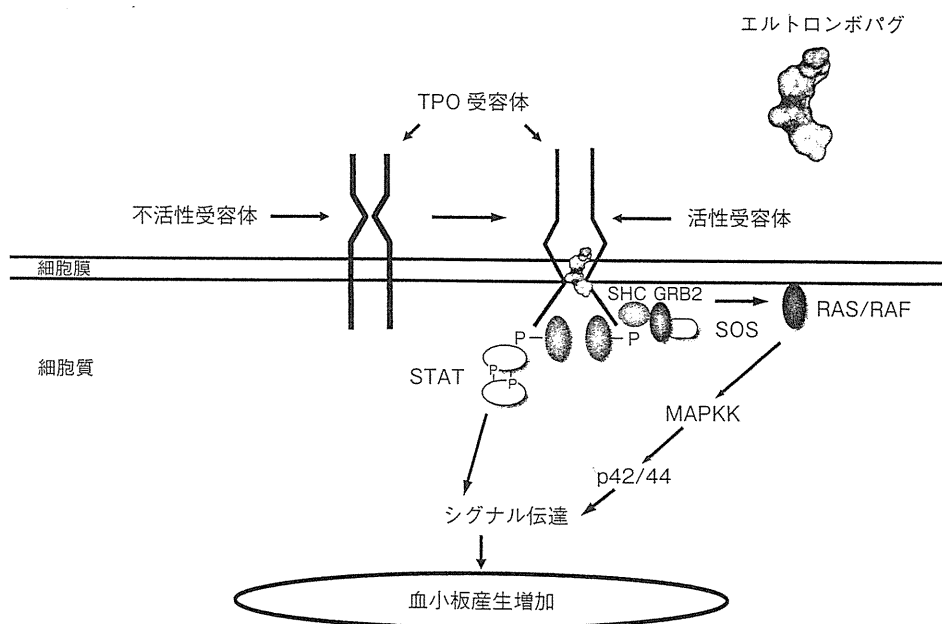
4) 難治ITP症例への新規治療法(第3選択治療)

本項で述べる薬剤は、ステロイド療法無効例で、摘脾が無効あるいは何らかの理由で摘脾困難な症例が対象となる。最近注目されている治療法を述べる。

■ TPO受容体作動薬

① TPO受容体作動薬の種類と作用機序

ITPでは血小板造血が障害されていること、また血漿TPO濃度が正常~軽度上昇に留まることから、治療薬としてTPOが期待されていた。しかしながら、リコンビナントTPO投与により血小板は増加したものの、投



【図6】 エルトロンボバグの構造とその作用点

エルトロンボバグは分子量546Daの小さな非ペプチド化合物であり、TPO受容体の膜貫通領域に結合しその作用を発揮すると考えられる。

(文献18より引用)

与を繰り返すと TPO に対する抗体が産生され内因性 TPO も抑制され、血小板減少をきたす有害事象が発生し、その開発が中止となった。この有害事象を克服するため、新たに TPO 受容体作動薬、エルトロンボパグ(レボレード[®]錠[経口薬])、およびロミプロスチム(ロミプレート[®][皮下注])が開発され¹⁹⁾、最近わが国においても承認、市販された。

a) エルトロンボパグ(レボレード[®]錠) (図 6)

エルトロンボパグは分子量 546 Da の小さな非ペプチド化合物で、血小板増加薬では初めての経口製剤である。その吸収は食事やミネラルに影響されるため空腹時に服用する必要がある。この化合物は TPO 依存性の細胞株においてレポーターとして STAT などのリン酸化を誘導する非ペプチド化合物ライブラリーから同定され、TPO との相同性はない。

エルトロンボパグをはじめとする非ペプチド化合物 TPO 受容体作動薬の特徴として、種特異性があること、TPO とは異なる機序で c-Mpl を活性化させること、TPO に相加的作用を有すること、が挙げられる¹⁹⁾。エルトロンボパグはヒトおよびチンパンジーには作用を有するが、マウス、ラット、カンクイザルに対する作用は有さない。ヒトとカンクイザルの c-Mpl の swapping 実験にて、膜貫通領域をカンクイザルの構造に変えるとエルトロンボパグの作用は消失し、逆にカンクイザルの膜貫通領域をヒト型にするとエルトロンボパグに反応するようになることが示されている。この反応性の違いは主として膜貫通領域における 1 アミノ酸の相違により規定されている。ヒトおよびチンパンジーの c-Mpl の 499 番目はヒスチジンであるが、他の種ではロイシンであり、このアミノ酸を入れ替えることにより、エルトロンボパグへの反応性を変化させることができる。これらの成績より、TPO がその受容体である c-Mpl の細胞外領域の CRM1 (cytokine receptor homology module 1) がその作用点であるのに対して、エルトロンボパグは膜貫通領域がその結合部位である、あるいはその作用を発現させるのに極めて重要な部位であると考えられる¹⁹⁾ (図 6)。

b) ロミプロスチム(ロミプレート[®]) (図 7)

ロミプロスチムは、ヒト免疫グロブリンの Fc 領域に TPO 様ペプチドを遺伝子組換え技術で融合させ、作製された分子量約 59 kDa の遺伝子組換え融合蛋白であり、皮下注射製剤である¹⁹⁾。TPO 様ペプチドのみでは不安定であるため、Fc 領域と結合させることにより製

剤を安定化させ、1 週間に 1 度のみの投与を可能にしている。TPO 様ペプチドと TPO とはアミノ酸配列上の類似性はない。

② TPO 受容体作動薬の臨床成績

図 8 に示すように、TPO 受容体作動薬は巨核球のみならず造血幹細胞にも作用し巨核球分化を促進するため、血小板数の増加は薬剤開始後 5~7 日で認められ、血小板数のピークは約 10~14 日後に得られる特徴を有する²⁰⁾。

エルトロンボパグは現在までに血小板数 3 万/ μ L 以下の治療抵抗性 ITP 症例を対象に前向き二重盲検法での臨床試験が行われ、約 80% と高い有効性(血小板数が 1 度でも 5 万/ μ L 以上となった場合を有効と判断)が示されている²¹⁾。血小板数 3 万/ μ L 以下の難治性 ITP 症例 118 例を対象に行われた前向き二重盲検法での用量設定試験では、6 週間にわたるエルトロンボパグ服用群(30 mg/日、50 mg/日、75 mg/日)およびプラセボ服用群において 43 日目の血小板数が 5 万/ μ L 以上となることを一次エンドポイントとすると、その有効率はプラセボ群 11% に対し、エルトロンボパグ 30 mg 群 28%、50 mg 群 70%、75 mg 群 81% と良好な成績であった。一方、副作用の発生や程度はプラセボ群とほぼ同程度であったが、副作用としては頭痛が多かった²¹⁾。

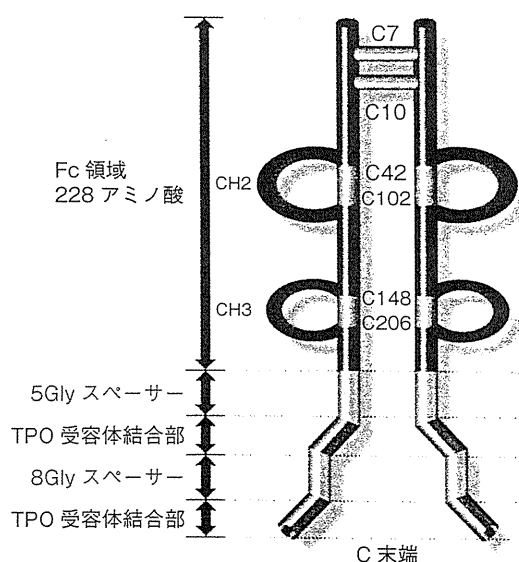


図 7 ロミプロスチムの構造

(文献 19 を引用改変)

興味深いことに日本人を対象とした臨床試験において、エルトロンボパグは日本人では欧米人と比べ、より低用量で同等の効果を発揮することが明らかとなった。その結果、わが国における投与開始量は安全性を重視し12.5 mg/日に設定され、最大用量は50 mg/日までとなった(欧米では50 mg/日が開始量、最大75 mg/日)。なお、12.5 mg錠はわが国のみの発売となっている。

皮下注射剤のロミプロスチムにおいても、治療抵抗性ITPに対する優れた有効性が示されている²²⁾。ロミプロスチムの開始量は1 μg/kgであり、最大投与量は欧米と同様に10 μg/kgとなっている。血小板数3万/μL以下の摘脾ITP患者63例、非摘脾ITP患者62例を対象に行われた臨床試験において、本剤は摘脾群79%、非摘脾群89%の有効性を示し、平均の投与量は摘脾群では約3 μg/kg、非摘脾群では約2 μg/kgであった²²⁾。

現在のところ、エルトロンボパグやロミプロスチムの投与による内因性TPO阻害抗体の誘導は観察されていない。しかしながら、TPO受容体作動薬は血小板造血刺激剤であるため、血小板増多のみならず血栓症が誘導される可能性がある。さらには骨髓レチクリンやコラーゲンの増加、幹細胞の枯渇などの骨髓異常誘導の可能性についての長期的な安全性はまだ確立しておらず、今後注意深い検討が必要である¹⁸⁾。

■ 抗CD20抗体(リツキシマブ)(保険適用外)

ITPでは抗血小板自己抗体がその病態の中核をなしているため、抗CD20抗体の有効性が期待される。抗CD20抗体はB細胞性リンパ腫に対して開発されたが、自己抗体産生B細胞に対しても細胞傷害作用を有することから現在までに種々の自己免疫疾患に対してその有効性が示されている。ITPに対しては、わが国では保険適用外であるが、欧米における後方視的解析では、48%に完全寛解(血小板数15万/μL以上)、60%に部分寛解以上(5万/μL以上)の効果を誘導し得るとされている。しかしながら、ウイルスの再活性化や進行性多巣性白質脳症などの発症が問題となっている²³⁾。わが国においては、医師主導型治験において難治性ITPに対するリツキシマブの有効性と安全性を検討する第Ⅲ相試験が2011年10月より計画されている。

5) 緊急時の治療

診断時消化管出血や頭蓋内出血などの重篤な出血を認める症例や摘脾など外科的処置が必要な症例には、γグロブリン大量療法やメチルプレドニゾロン療法にて血小板数を速やかに増加させ、出血をコントロールする必要がある。血小板輸血は一般には行わないが、急性ITPの重症例では治療抵抗性であることもあり、このような場合には血小板輸血も考慮する。

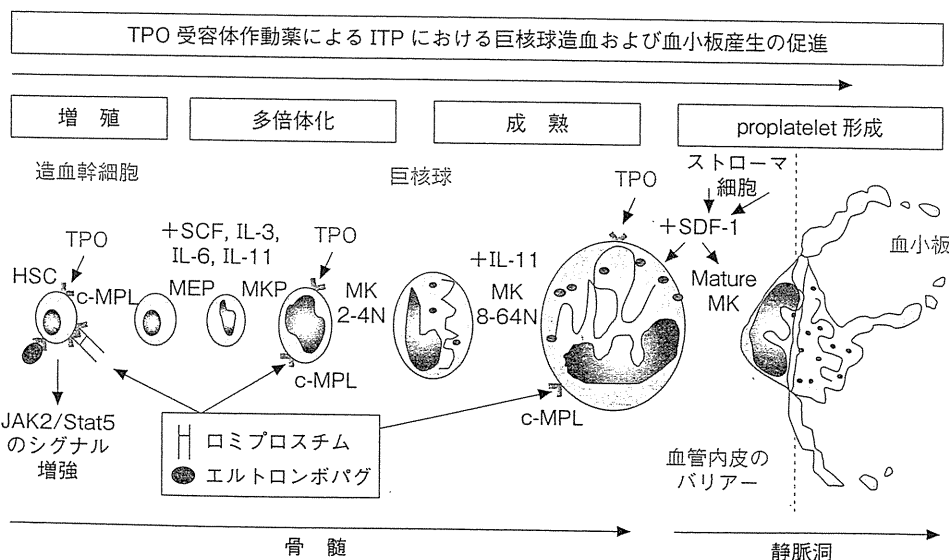


図8 TPO 受容体作動薬の作用点

(文献 20 より一部引用改変)

8. おわりに

ITP の病態が明らかにされ、さらにその治療は TPO 受容体作動薬の登場により大きく変化しようとしている。新規薬剤の長期安全性の確立は今後の課題であり、

安易な使用は避けるべきであり、その適正な使用が望まれる。

本稿の一部は厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患研究克服事業)「血液凝固異常症に関する調査研究」の助成を受けた。

文献

- 1) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2008; 49: 1298-305.
- 2) Cines DB, et al. Medical Progress: immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008.
- 3) Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113: 2386-93.
- 4) Kurata Y, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. Int J Hematol 2011; 93: 329-35.
- 5) van Leeuwen EF, et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood 1982; 59: 23-26.
- 6) McMillan R, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. Blood 1987; 70: 1040-45.
- 7) 富山佳昭ほか. 自己免疫性血小板減少性紫斑病における抗 GP IIb-IIIa 抗体の検出とその臨床的意義. 臨床病理 1997; 45: 934-41.
- 8) Tomiyama Y, et al. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. Int J Hematol 2005; 81: 100-5.
- 9) Akiyama M, et al. Presence of platelet-associated anti-glycoprotein(GP) VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. J Thromb Haemost 2009; 7: 1373-83.
- 10) McMillan R, et al. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. Int J Hematol 2005; 81: 94-99.
- 11) Kelton JG, et al. A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1982; 60: 1050-53.
- 12) Kurata Y, et al. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycolalycin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. Am J Clin Pathol 2001; 115: 656-64.
- 13) 林悟ほか. 網状血小板測定法 2 法の比較検討と臨床的有用性の検討—フローサイトメトリー (FCM) 法と多項目自動血球分析装置 XE-2100 による自動測定 (IPF) 法—. 臨床病理 2009; 57: 1039-44.
- 14) Portielje JEA, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001; 97: 2549-54.
- 15) Asahi A, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest 2008; 118: 2939-49.
- 16) Vianelli N, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. Haematologica 2005; 90: 72-77.
- 17) McMillan R, et al. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. Blood 2004; 104: 956-60.
- 18) Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007; 109: 4607-16.
- 19) Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. Annu Rev Med 2009; 60: 193-206.
- 20) Nurden AT, et al. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. Lancet 2009; 373: 1562-69.
- 21) Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237-47.
- 22) Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 395-403.
- 23) Arnold DM, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007; 146: 25-33.