

## トロンボポエチン受容体作動薬による難治性 ITP の治療

富山佳昭

Key words : Eltrombopag, Romiplostim, Thrombopoietin, Splenectomy

### はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, 以下 ITP と略す) は、抗血小板自己抗体により脾臓での血小板破壊が亢進し血小板減少を来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。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いるが、最近では国際作業部会が Primary ITP (Primary immune thrombocytopenia) との名称を提唱している<sup>1-4)</sup>。本稿では、難治性 ITP に関する分子標的治療薬として新たに開発、発売された2種類のトロンボポエチン受容体作動薬 (以下 TPO 受容体作動薬と略す) につき紹介する。

### 1. ITP の病態

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としては、血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa および GPIb-IX が明らかにされている<sup>5,6)</sup>。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 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共に、血小板抗体産生部位でもある。一方、血小板破壊亢進に加え、ITP においては巨核球の成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<sup>7)</sup>。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 (図1)。

ITP では、新たに産生された幼若血小板の指標である網状血小板比率 (%) は増加しており、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<sup>8)</sup>。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、本疾患の治療における TPO 製剤の有効性が期待されていた。

### 2. 第一世代 TPO 製剤

TPO はアミノ酸 332 残基よりなる分子量 95 kDa の蛋白であり、1994 年にクローニングされた。一方その受容体である c-Mpl は 1991 年に同定され、その細胞外領域には 2 つの CRM (cytokine receptor homology module 1 and 2) が存在する典型的なサイトカイン受容体の構造を有している。TPO は c-Mpl の細胞膜より遠位に位置する CRM1 にて TPO : c-Mpl が 1 : 2 の比率にて結合し、c-Mpl の二量体化を引き起こし JAK2-STAT5 のリン酸化や MAPK の活性化を誘導し、血小板の産生を増加させることが明らかにされている<sup>9)</sup>。TPO の同定後、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、その増加は投与 5 日目より観察され、10 日から 14 日でピークに達することが示されている。しかしながら、残念なことに PEG-rHuMGDF を健常人に 28 日ごとに 3 回投与した臨床治験において、528 名中 13 名に

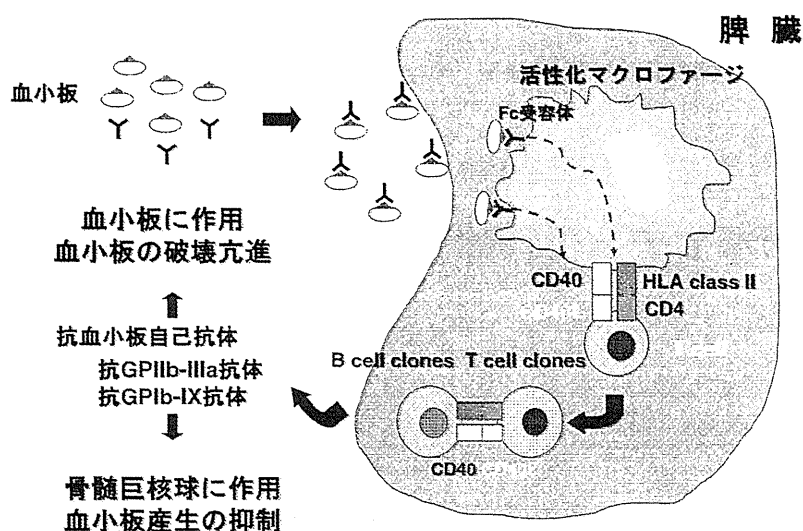


図1 ITPの病態生理

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、HLA classII-CD4 に加え副刺激経路（ここでは CD40-CD40L を提示）などを介して自己反応性ヘルパー T 細胞を活性化し、さらには B 細胞を活性化し抗体産生を誘導する。一方では、これらの抗体は巨核球の成熟障害などを誘導し、血小板産生を抑制する。

血小板減少を認める有害事象が発生した。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<sup>9,10)</sup>。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。

### 3. 第二世代 TPO 受容体作動薬

第一世代の開発は中止に終わったが、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 TPO 受容体作動薬が開発されている（第二世代<sup>11)</sup>）。本項で取り上げるエルトロンボパグ (eltrombopag) およびロミプロスチム (romiplostim) は、代表的な第二世代 TPO 受容体作動薬であり ITP 治療薬として、本邦ではそれぞれ 2010 年 12 月 10 日および 2011 年 4 月 13 日に発売されている。

#### A. エルトロンボパグ (レボレード<sup>®</sup>) (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。

エルトロンボパグを始めとして非ペプチド化合物 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<sup>11)</sup>。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、カニクイザルに対する作用は有さない。ヒトとカニクイザルの c-Mpl の swapping 実験にて、膜貫通領域をカニ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、逆にカニ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 c-Mpl の CRM1 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 (図2)<sup>11)</sup>。

B. ロミプロスチム (ロミプレート<sup>®</sup>) (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<sup>12)</sup>。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

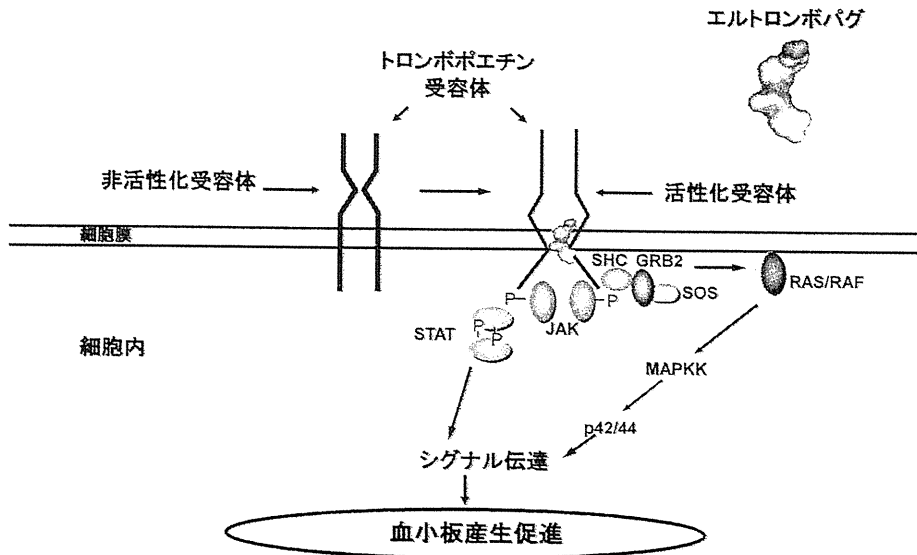


図2 エルトロンボパグのTPO受容体(c-Mpl)への作用機序(文献11より改変し引用)  
TPOはc-Mplの細胞外ドメイン(CRM1)に結合しその作用を発現するのに対し、エルトロンボパグは細胞膜貫通領域に結合し作用すると考えられている。

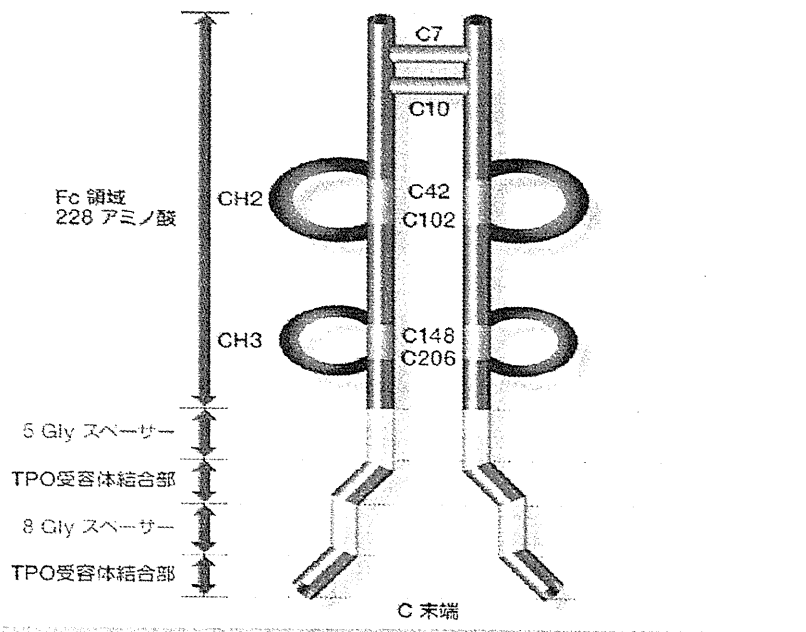


図3 ロミプロスチムの構造(文献12を改変し引用)  
ロミプロスチムは、ヒト免疫グロブリンのFc領域にGlycineスペーサー(Glyスペーサー)を介して同じ配列のTPO様ペプチド(TPO受容体結合部)を2個融合させた遺伝子組み換え融合タンパクである。

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。

#### 4. 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<sup>13)</sup>。

エルトロンボパグは現在までに血小板数 3 万/ $\mu$ 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なわれ、約 80% と高い有効性（血小板数が一度でも 5 万/ $\mu$ l 以上となった場合を有効と判断）が示されている<sup>14~16)</sup>。血小板数 3 万/ $\mu$ l 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/ $\mu$ 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<sup>14)</sup>。

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<sup>17)</sup>。

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）。尚、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<sup>18~20)</sup>。ロミプロスチムの開始量は 1  $\mu$ g/kg であり、最大投与量は欧米と同様に 10  $\mu$ g/kg となっている。血小板数 3 万/ $\mu$ l 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  $\mu$ g/kg、非摘脾群では約 2  $\mu$ g/kg であった<sup>18)</sup>。

現在のところ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。さらには骨髄レチクリンやコラーゲンの増加、幹細胞の枯渇などの骨髄異常などの誘導の可能性などに関する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<sup>13)</sup>。

#### 5. 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。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

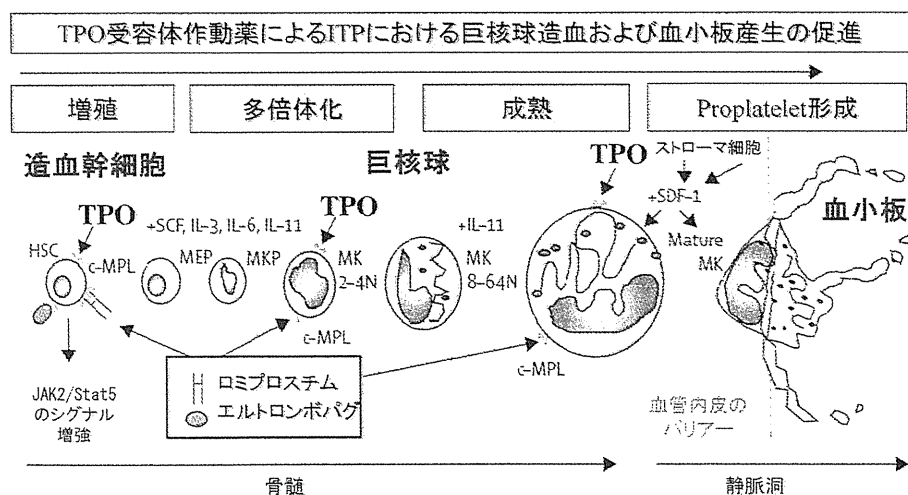


図 4 トロンボポエチン受容体作動薬の作用点（文献 13 より引用し一部改変）  
TPO 受容体作動薬は巨核球のみならず造血幹細胞にも作用し巨核球分化を促進する。血小板数のピークは薬剤開始後、約 10~14 日で得られる。  
HSC: Hematopoietic stem cells, MEP: Megakaryocyte and erythroid progenitors, MKP: Megakaryocyte-committed progenitors, MK: Megakaryocytes, SDF-1: Stromal-derived factor-1

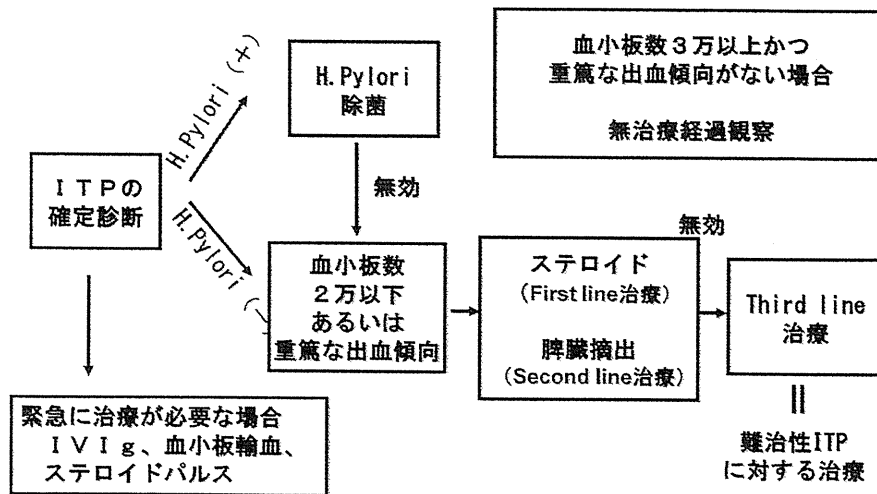


図5 ITP治療の参照ガイド案

「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。  
トロンボポエチン受容体作動薬はThird line治療に位置する。

とである。一般的には血小板数 $3万/\mu\text{l}$ 以上を維持するように努める。一方、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する<sup>21, 22)</sup>。図5に「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を示すが、*H. Pylori*感染を伴う場合は、緊急性を要さない時は血小板数に関係なく、まず*H. Pylori*除菌療法を試みる。無効な場合、第一選択薬として副腎皮質ステロイドが挙げられる。しかし、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く、1ヶ月程度で減量する。副腎皮質ステロイドが無効の場合、第二選択として脾臓摘出が挙げられる。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ため、両薬剤とも、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あるいは困難な症例が対象であり、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<sup>23)</sup>。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、又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。

#### 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」の助成をうけた)。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 富山佳昭; 講演料(グラクソ・スミスクライン株式会社)

#### 文 献

- 1) Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 995-1008.
- 2) Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1997; **349**: 1531-1536.
- 3) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *臨血.* 2008; **49**: 1298-1305.
- 4) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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**: 2386-2393.
- 5) McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshow L, Woods VL Jr. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood.* 1987; **70**: 1040-1045.
- 6) Tomiyama Y, Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 100-105.
- 7) McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 94-99.
- 8) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, et al. Diagnostic value of tests

- for reticulated platelets, plasma glycofibrinogen, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2001; **115**: 656-664.
- 9) Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood.* 2002; **100**: 3457-3469.
- 10) Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood.* 2001; **98**: 3241-3248.
- 11) Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007; **109**: 4607-4616.
- 12) Kuter DJ. Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2009; **60**: 193-206.
- 13) Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 2009; **373**: 1562-1569.
- 14) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 2237-2247.
- 15) Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; **373**: 641-648.
- 16) Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011; **377**: 393-402.
- 17) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) [abstract]. *Blood.* 2009; **114**: 541-542. Abstract1324.
- 18) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; **371**: 395-403.
- 19) Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009; **113**: 2161-2171.
- 20) Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 1889-1899.
- 21) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996; **88**: 3-40.
- 22) Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001; **97**: 2549-2554.
- 23) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; **117**: 4190-4207.

## 新規抗血小板薬の開発

富山 佳昭

**要 旨：**血小板は動脈血栓形成の中核をなすだけではなく、動脈硬化の初期病変形成にも関与する。このように動脈硬化と血栓症は相互に関連しあっておりアテローム血栓症として理解されている。血栓形成は血小板粘着，血小板活性化と放出反応，血小板凝集といった過程により構成されており，それぞれの過程に必須である分子を標的に抗血小板薬が開発されている。本稿では，血栓形成の分子機構と新規抗血小板薬の作用を中心に概説する。(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 301-307)

**Key words:** atherothrombosis, P2Y<sub>12</sub>, CYP2C19, GPVI,  $\alpha_{IIb}\beta_3$

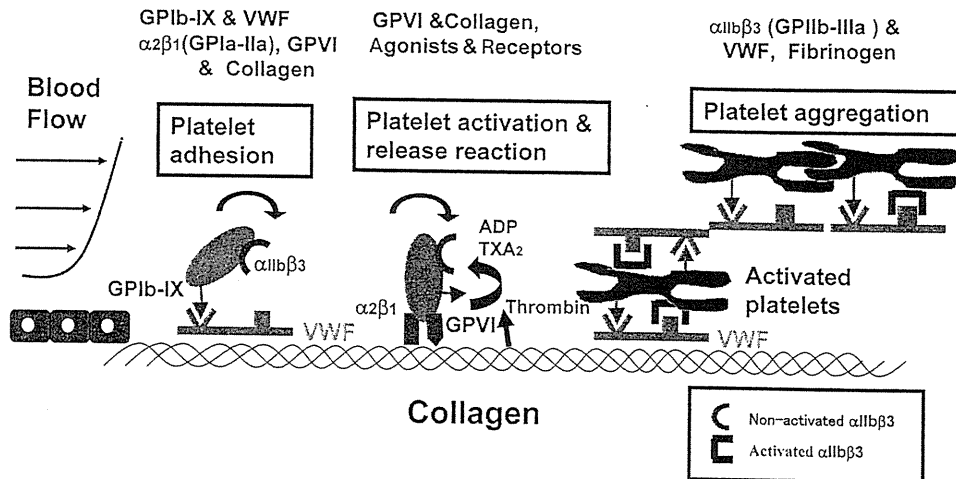
### はじめに

動脈硬化を基盤とした心筋梗塞や脳梗塞などの血栓症の罹病率は増加の一途を辿っており，本邦および世界における死因の約3割を占めるにいたっている。これらの疾患は血小板を主体とした動脈血栓がその原因であり血小板が病態形成の中心的な役割を果たしているため，出血の副作用が少なく，より効果的な抗血小板薬の開発が望まれている。最近，内皮細胞の機能障害を基盤として動脈硬化が発症・進展することが明らかとなり，動脈硬化プラークの破綻を契機とし，その終焉像として閉塞性の動脈血栓が形成される。一方では，血小板が動脈硬化の初期病変形成に重要であることも明らかとなってきた。このように動脈硬化と血栓症は双方向に関連しあっており，これらの病態はアテローム血栓症(atherothrombosis)と呼ばれている。本稿では，最近明らかとなってきたアテローム血栓症の分子機構を踏まえ現在開発中の新規薬剤を中心に，抗血小板薬の作用機序を紹介する。

### 血小板と動脈硬化

正常な血管内皮はNOやプロスタサイクリンあるいは組織プラスミノゲンアクチベーターなどを産生・発現し抗血栓性に作用するとともに，血小板などの細胞成分

の活性化を抑制している。しかしながら，高脂血症や糖尿病さらにはメタボリックシンドロームなどの種々のリスクファクターが存在すると，これらの異常に伴う炎症性，免疫性機転を基盤として上記の内皮細胞機能が障害され，血小板の粘着や活性化，単球/マクロファージの血管内膜への遊走および酸化LDLの蓄積によるマクロファージの泡沫化をきたし動脈硬化の初期像を呈するようになる。動脈硬化の発症・進展には，血流変化による速度の変化も大きく関与している。とくに血管の分岐部や動脈硬化病変部に生じる血流の乱れは，ずり速度を変化させ，血小板を含む細胞活性化を引き起こし，動脈硬化病変をさらに進展させる。最終的には動脈硬化プラークの破綻をきたし病的血栓を形成するわけであるが，最近では，血小板粘着を含む微小血栓形成と動脈硬化の発症・進展が相互に作用しあっていることが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。血管内皮の炎症時や機能障害時には，血管内皮が脱落しなくても血管内皮上において血小板が粘着する。これらの粘着血小板はIL-1 $\beta$ ，CD40L，RANTESなど種々の炎症性メディエーターを放出し，血管の炎症性，免疫性機転をさらに誘導し動脈硬化の初期像形成に関与すると考えられるが，実際ヒト動脈硬化発症モデルであるApoE欠損マウスにおいて，血小板粘着を抗GPIIb $\alpha$ 抗体にて抑制すると動脈硬化病変形成が抑制されることが示されている<sup>2)</sup>。このように血栓形成と



**Figure 1** Molecular mechanisms for arterial thrombus formation (adapted from ref. 3). Platelets adhere to exposed subendothelial matrices, then become activated, change shape, secrete granule content, and aggregate to form thrombi. Critical molecules and proteins involved in these processes are shown.

動脈硬化発症・進展は双方向に密接に関係しているため血小板機能を抑制することは、血栓形成を直接抑制するのみならず間接的に血管病変の進展を抑制することが期待される。

### 動脈血栓形成機序

アテローム血栓症を予防する目的で種々の抗血小板薬が開発されているが、その作用機序を理解するには、まず血栓形成過程を理解する必要がある。血管内皮が脱落する、あるいは動脈硬化プラークが破綻すると、流血中の血小板は血管内皮を裏打ちしている血管内皮下組織(とくにコラーゲン線維)に曝露され活性化し血栓を形成する。また血栓形成のメカニズムは血流速度(ずり速度)に大きく依存しており、静脈血栓と動脈血栓の形成はおのずとその形成メカニズムは異なる。致命的な心筋梗塞や脳梗塞の予防・制御には、細動脈での高いずり速度下で形成される血小板血栓の形成過程の理解が極めて重要となる<sup>3)</sup>。

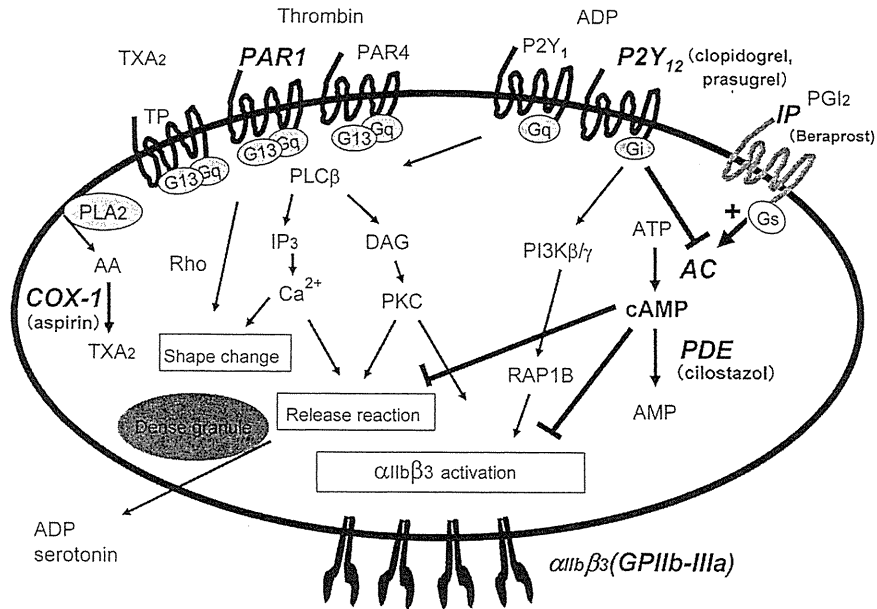
細動脈で形成される病的血栓形成過程は大きく①血小板粘着→②血小板活性化と放出反応→③血小板凝集、の段階により構成されており、それぞれの過程において中核をなす接着蛋白とその受容体である血小板膜蛋白、さらには重要なアゴニストを **Fig. 1** に示す<sup>3)</sup>。以下にそれぞれの過程における分子機構ならびに新規阻害薬を中心に述べる。抗血小板薬全般に関しては他の優れた総説も参照されたい<sup>4)</sup>。

### 1. 血小板粘着

血小板は直接コラーゲンに粘着しうるが、その結合は強いものではなく、とくに細動脈など高いずり速度下での血小板粘着においては、コラーゲンに結合したフォンビルブランド因子(von Willebrand factor; VWF)が重要な役割を果たす。VWFは血管内皮細胞および巨核球で産生され血中には約 10 μg/ml 存在している。血管内皮により産生された VWF や血中の VWF は血管傷害時にはコラーゲンと直ちに結合するわけであるが、高分子 VWF マルチマーほどその活性は高い。固相化された VWF は、血小板 VWF 受容体である GPIb-IX-V と結合し、血管内皮下組織上に血小板が粘着する<sup>3)</sup>。この現象は tethering とも呼ばれている。しかしながら GPIb-IX を介して VWF に結合した血小板は、血流に抗して留まるだけの結合力はなく、これだけでは粘着は一過性である。血小板が強固に粘着するには、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb-IIIa) の活性化が必要である<sup>3)</sup>。血栓形成の初期段階である血小板粘着を抑制すべく GPIb を分子標的として抗 GPIb 抗体などが開発されている。

粘着した血小板は、直ちにコラーゲンに対する受容体を介して活性化する。血小板コラーゲンの受容体として  $\alpha_2\beta_1$  および GPIIb/IIIa が明らかにされているが、 $\alpha_2\beta_1$  はコラーゲンとの粘着反応に関与し、GPIIb/IIIa は Fc 受容体  $\gamma$  鎖と複合体を形成し、コラーゲンによる血小板活性化シグナルを細胞内に伝達する。





**Figure 2** Mechanisms for platelet activation and molecular targets for anti-platelet drugs. Molecular targets for anti-platelet drugs are indicated in *italic and bold letters*.

2. 血小板活性化

血小板活性化は、血小板表面に存在する種々の血小板活性化物質(アゴニスト)に対する受容体が存在している。生理的なアゴニストとしては、すでに述べたコラーゲン(この場合はGPVIおよびFc受容体γ鎖を介した活性化である)以外にトロンビン、アデノシンニリン酸(ADP)、トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)などがある。受容体の多くはG蛋白共役型の7回膜貫通型であり、トロンビンに対する受容体としてはPAR1とPAR4が知られており、ADPの受容体としてP2Y<sub>1</sub>とP2Y<sub>12</sub>が知られている。

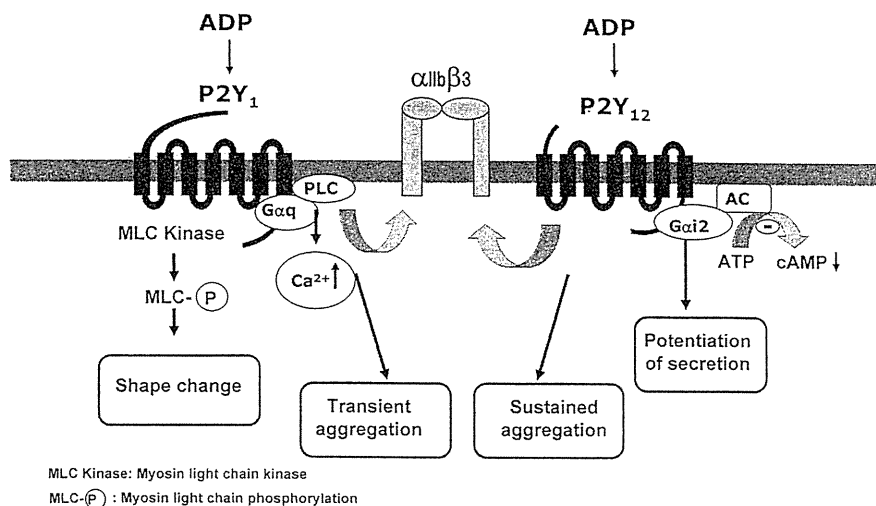
現在開発されている抗血小板薬の多くは、この血小板活性化の段階を抑制している。**Fig. 2**に各種抗血小板薬の作用点を示す。アラキドン酸代謝阻害薬としてはアスピリン(アセチルサリチル酸)やオザグレル(TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤)が挙げられるが、これらはTXA<sub>2</sub>の産生を阻害する。一方、血栓形成を抑制する分子としてはcAMPが知られており、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)はその受容体を介して血小板内cAMPを上昇させ、α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub>活性化や放出反応などの血小板機能を抑制する。このため、血小板内のcAMP濃度を上昇させ血小板機能を抑制するベラプロストナトリウムやシロスタゾールなどのcAMP代謝作用薬が使用されており、血小板機能抑制作用に加え血管拡張作用および平滑筋増殖抑制作用を有している。これらの薬剤の血小板機能抑制は軽微であり血管への作

用がその主たる作用と考えられ、そのため出血の副作用は少ない。最近シロスタゾールに関しては、その適応拡大に向けて多くの治験が進行中であり、日本人を対象にした非心原性脳梗塞患者の脳卒中再発予防に関するCSPS 2(Cilostazol Stroke Prevention Study 2)試験では、シロスタゾールのアスピリンに対する非劣性が証明されたのみならず、シロスタゾール群で脳卒中再発リスクがアスピリン群に較べ26%有意に低下し、出血リスクが54%有意に低下するなど、その有効性および安全性が示された<sup>5)</sup>。

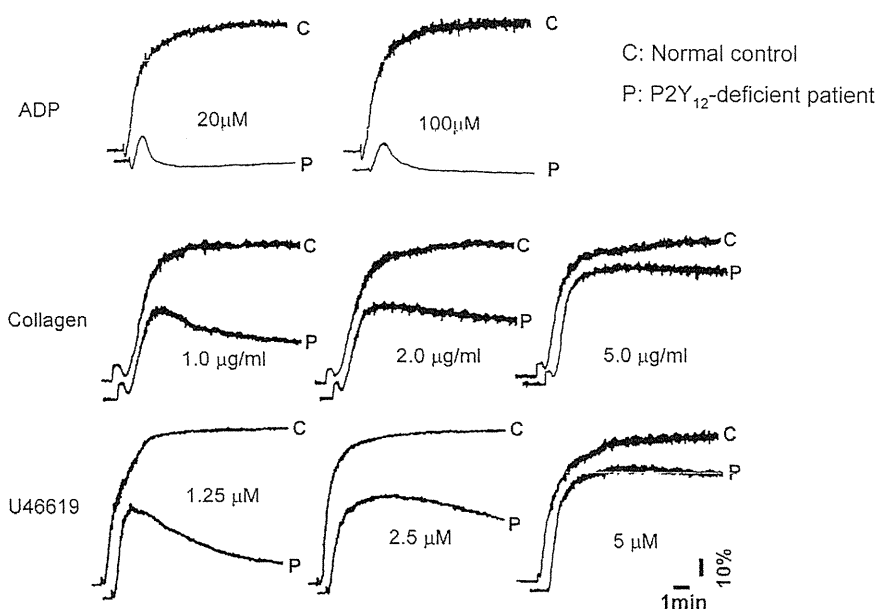
次に現在脚光をあびているP2Y<sub>12</sub>阻害薬および現在開発されつつあるGPVI阻害剤につき、その欠損患者の病態も含めその分子機構を述べる。

(1)P2Y<sub>12</sub> 阻害薬

ADPは血小板内の濃染顆粒に存在し、血小板活性化時に外部に放出される。ADPはin vitroの血小板凝集惹起作用に関してその活性は強力ではないものの、最近になり生体内での血栓形成における重要性が明らかとなってきた。ADP受容体としてP2Y<sub>1</sub>とP2Y<sub>12</sub>が存在するが、P2Y<sub>12</sub>受容体はG<sub>ai</sub>を共役しており、ADP刺激による細胞内cAMPの低下を惹起するとともに、血小板凝集の安定化に必要である(**Fig. 3**)<sup>6)</sup>。筆者らは本邦初のP2Y<sub>12</sub>欠損患者を同定しているが、臨床症状としては出血時間の延長と軽度の出血傾向を示すのみである<sup>7)</sup>。



**Figure 3** Platelet ADP receptors (from ref. 6 with modification). Platelets possess at least two G-protein coupled receptors, P2Y<sub>1</sub> and P2Y<sub>12</sub>, as ADP receptors.

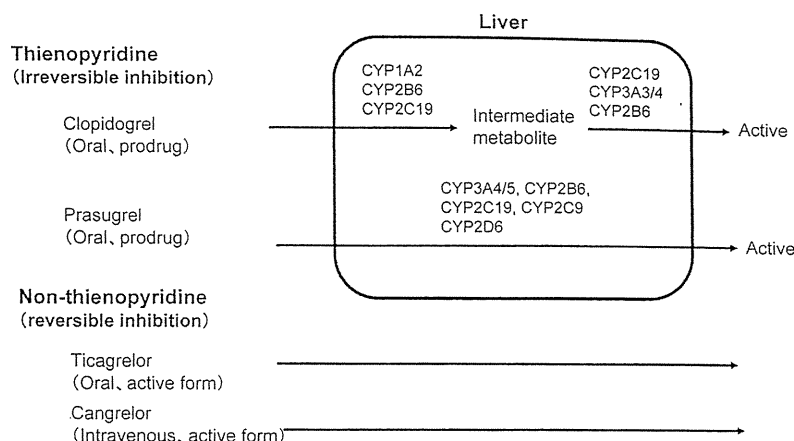


**Figure 4** Impaired platelet aggregation in a patient with P2Y<sub>12</sub> deficiency (from ref. 7 with modification). ADP-induced platelet aggregation was markedly impaired even at high concentrations of ADP. In addition, impaired platelet aggregation was evident in response to low concentrations of collagen and U4419 (TXA<sub>2</sub> analogue) in a patient with P2Y<sub>12</sub> deficiency.

**Fig. 4** に P2Y<sub>12</sub> 欠損患者の血小板凝集能を示すが、ADP 以外にも、コラーゲンや U46619(TXA<sub>2</sub> のアナログ) に対しても血小板凝集が障害されており、この障害は血小板から放出された ADP が P2Y<sub>12</sub> に作用できないことに起因している。さらなる解析にて P2Y<sub>12</sub> は後述する α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> 活性化を持続させるために必須であることが明らかと

なった<sup>8)</sup>。このように P2Y<sub>12</sub> が欠損すると血小板凝集反応が障害されるため血栓形成が脆弱となる。

P2Y<sub>12</sub> 阻害剤としてはチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジン、クロピドグレルやプラスグレルが知られており、これらの薬剤の優れた抗血栓作用は周知のとおりである<sup>9)</sup>。これらの薬剤はプロドラッグであり肝臓



**Figure 5** Classification of P2Y<sub>12</sub> inhibitors. Thienopyridine P2Y<sub>12</sub> inhibitors are prodrugs and irreversibly inhibit P2Y<sub>12</sub>, whereas newly developed drugs are active and reversibly inhibit P2Y<sub>12</sub>.

で代謝され活性体となり作用するが、最近クロピドグレルの代謝にチトクローム P450 遺伝子 CYP2C19 が影響しており、CYP2C19 の機能欠失変異を有する患者ではその作用が減弱し治療成績が悪いことが明らかにされた<sup>10)</sup>。この成績はクロピドグレル抵抗性の一因を明らかにした点で興味深い。クロピドグレルと較べより効果発現が早くより強力な作用を有する P2Y<sub>12</sub> 阻害剤、プラスグレルの作用には CYP2C19 の遺伝子多型は関係しないことが示されている。クロピドグレルとプラスグレルとの二重盲検比較試験 (TRITON-TIMI38 試験) においては、血管性イベントは約 19% 減少したものの (プラスグレル群 9.9%, クロピドグレル群 12.1%), 出血合併症は約 32% 増加した (プラスグレル群 2.4%, クロピドグレル群 1.8%)<sup>11)</sup>。これらの成績は、より強力な P2Y<sub>12</sub> 阻害は血管イベントの抑制効果は増強するが、一方では出血の合併症も増加させることを示している。

上記チエノピリジン系薬剤は P2Y<sub>12</sub> を非可逆的に阻害するが、最近プロドラッグではなく P2Y<sub>12</sub> を可逆的に阻害する薬剤として Ticagrelor (経口) (PLATO 試験)<sup>12)</sup> や Cangrelor (静注) (CHAMPION 試験)<sup>13)</sup> が開発されている (Fig. 5)。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% 減少させたが、重篤な出血イベントは増加しなかった。一方、静注剤である Cangrelor に関しては CHAMPION 試験にて血管イベントの抑制効果がみられなかった。今後 P2Y<sub>12</sub> 阻害に関してクロピドグレルやプラスグレル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。

### (2) GPVI 阻害剤

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 は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、Fc 受容体 (FcR)  $\gamma$  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<sup>14)</sup>。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。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<sup>14)</sup>。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。また抗マウス 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。今後の展開を期待したい。

### (3) その他の阻害剤

血栓形成および血管平滑筋増殖においてトロンビンが重要な役割をはたしているが、トロンビンの高親和性受容体である PAR1 の阻害剤 (E5555 など) が開発されている。

### 3. 血小板凝集

血小板の活性化に伴う劇的な機能変化としては、VWF およびフィブリノーゲンの受容体である  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が活性化型に構造変化し、その受容体としての機能を発揮することが挙げられる。この変化は強固な血小板粘着および血小板どうしが結合して大きな凝集塊を形成する上で必要不可欠である。 $\alpha_{IIb}\beta_3$  は接着蛋白受容体ファミリーであるインテグリンに属しており、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  の先天性な欠損（あるいは機能異常）が血小板無力症の原因である。本疾患では著明な出血傾向を呈するとともにすべてのアゴニストによる血小板凝集が欠如することより、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  の重要性は明らかである<sup>3)</sup>。

$\alpha_{IIb}\beta_3$  は血小板凝集の共通の最終経路に位置するため、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  を分子標的として抗血栓薬が開発されているが、残念ながら  $\alpha_{IIb}\beta_3$  インヒビターは本邦では承認されなかった。 $\alpha_{IIb}\beta_3$  インヒビターの血小板凝集抑制作用は、アスピリンや塩酸チクロピジンなど他の抗血小板薬に較べて極めて強力である。キメラモノクローナル抗体 (Abciximab) などの静注  $\alpha_{IIb}\beta_3$  インヒビター製剤は冠動脈インターベンション時や急性冠動脈症候群に対してその有効性が示されている<sup>15)</sup>。一方、長期にわたる  $\alpha_{IIb}\beta_3$  機能抑制を目指し低分子経口  $\alpha_{IIb}\beta_3$  インヒビターが開発された。これらはすべてプロドラッグで吸収後活性化型に変化する。残念ながら、大規模臨床試験において経口  $\alpha_{IIb}\beta_3$  インヒビターが心筋梗塞発症抑制に有効であるとの成績は得られなかった。このように、 $\alpha_{IIb}\beta_3$  阻害により急性期における血栓形成は極めて強力で抑制されるが、アテローム血栓症の発症予防には  $\alpha_{IIb}\beta_3$  の阻害は有効ではない。動脈硬化の進展には血小板から放出される種々の生理活性物質が重要な役割を担っているため、血小板の活性化を抑制する薬剤がより効果的に血栓形成を予防しうると考えられる。

### おわりに

血小板は動脈病変の発症・進展およびその終焉に深く関わっている。本稿では抗血小板薬の新たな分子標的に関して概説した。冠動脈ステント血栓症の予防にはアスピリンとクロピドグレルの併用が標準治療であるが、脳血管障害を対象とした MATCH 試験<sup>16)</sup>においてアスピリン単独群とアスピリンとクロピドグレル併用群を比較すると、2剤を併用してもその有効性の改善はなく、逆に併用群においては出血の副作用の増加がみられた。この

ように、アテローム血栓症の制圧に関して臓器別の治療戦略が必要であると考えられる。アテローム血栓形成の分子病態のさらなる解明は、血栓形成の分子機構を明らかにするのみならず、より安全でかつ効率的な抗血栓療法の開発に寄与するものと確信する。

### 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。

### 文 献

- 1) Davi G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2482–2494
- 2) Massberg S, Brand K, Grüner S, et al: A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002; **196**: 887–896
- 3) 富山佳昭: 先天性血小板機能異常症－受容体異常症. 別冊・医学のあゆみ 血液疾患—state of arts Ver. 3(坂田洋一, 小澤敬也編), 医歯薬出版, 東京, 2005, 728–732
- 4) Meadows TA, Bhatt DL: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; **100**: 1261–1275
- 5) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 959–968
- 6) Gachet C: ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 222–232
- 7) Shiraga M, Miyata S, Kato H, et al: Impaired platelet function in a patient with P2Y<sub>12</sub> deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 2315–2323
- 8) Kamae T, Shiraga M, Kashiwagi H, et al: Critical role of ADP interaction with P2Y<sub>12</sub> receptor in the maintenance of  $\alpha_{IIb}\beta_3$  activation: association with Rap1B activation. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 1379–1387
- 9) CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**: 1329–1339
- 10) Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; **360**: 363–375
- 11) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2001–2015
- 12) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N*

- Engl J Med 2009; **361**: 1045–1157
- 13) Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al: Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2318–2329
- 14) 諸井将明：血小板 GPVI —最近の進歩。別冊・医学のあゆみ 血液疾患— state of arts Ver. 3(坂田洋一, 小澤敬也編), 医歯薬出版, 東京, 2005, 123–126
- 15) Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; **353**: 227–231
- 16) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 331–337

## Newly Developed Anti-platelet Drugs

Yoshiaki Tomiyama

Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Osaka, Japan

Key words: atherothrombosis, P2Y<sub>12</sub>, CYP2C19, GPVI,  $\alpha_{IIb}\beta_3$

Platelets play a crucial role in arterial thrombus formation. Atherosclerosis is initially triggered by dysfunctional endothelial cells via inflammatory processes. Recent studies have shown that platelets also play an important role in the initiation of atherosclerotic lesions by releasing inflammatory mediators. Thus, atherosclerosis and thrombosis are interdependent, and these processes are designated as atherothrombosis. As an initial step in thrombogenesis, platelets adhere to altered vascular surfaces or exposed subendothelial matrices. Following adhesion, they become activated, change shape, secrete granule content, and aggregate to form thrombi and provide catalytic surfaces to enhance blood coagulation. A number of adhesive proteins [e.g., von Willebrand factor (VWF), collagen], cell-adhesion receptors (e.g., GPIIb-IX,  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ), and platelet receptors (e.g., P2Y<sub>12</sub>, GPVI, PAR1) are involved in thrombus formation. This review describes molecular mechanisms for thrombus formation and the targets of newly developed anti-platelet drugs.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2011, **51**: 301–307)

# 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する ヘリコバクターピロリ菌除菌療法

ふじむらきんご  
藤村欣吾\*

\* 広島国際大学薬学部病態治療学講座 ☎737-0112 広島県呉市広古新開 5-1-1

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は後天性の血小板減少症で、皮膚や粘膜の紫斑を主体とする出血症状を主徴とする疾患である。血小板膜に対する抗体が関与して発症する自己免疫疾患の一つで、慢性に経過するいわゆる慢性型は成人に多く、特に女性が男性の 2.5 倍多い。わが国における最近の調査では年齢分布は男女とも 20 歳頃から増加し始め、51~70 歳にピークを認めている。

新患発生率は人口 10 万人当たり 2.2 人 (2007 年度) で、発症機序の解明、診断・治療法の確立を目指して厚生労働省の難病指定を受けている疾患である。

治療として副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法や血小板破壊場所、ならびに抗体産生の中心的役割を果たす脾臓の除去 (摘脾療法) が定着している。これらによる全体的な治療成績は、約 40% が完全寛解、日常生活にはなんら支障がないが軽度の血小板数減少が持続する部分寛解と考えられる症例が約 40%、血小板減少や出血傾向に対するなんらかの治療介入が必要ないいわゆる難治症例が約 20% であり難治性疾患の所以である。

1998 年 Gasbarrini ら<sup>1)</sup>によって、ヘリコバクターピロリ菌 (以下、ピロリ菌) 陽性 ITP 症例は除菌療法群において未除菌群に比し有意に血小板数が増加することが報告された。以来、ピロリ菌陽性 ITP 症例に対して除菌療法が世界各地で行

われるようになり、わが国でも今年 6 月から本疾患に対する除菌療法が保険適用になっている。以下、ITP とピロリ除菌療法について述べる。

## ITP におけるピロリ菌感染頻度

慢性 ITP におけるピロリ菌感染率も一般人口と同様に加齢とともに上昇し、イタリア、ならびにわが国からの報告では、中高年症例の 70~90% と先進国でも頻度が高く、年齢をマッチさせた一般人口との間では感染率に差はなく、また性差はない。

したがって、ITP にピロリ菌感染率が高い訳ではなく、ピロリ菌感染者の一部に ITP が発症したものと考えられる。また、ピロリ菌陽性 ITP 症例に胃を中心とした消化器症状や消化器病変が多い事実は報告されていない。

## ピロリ菌陽性 ITP と 陰性 ITP の臨床病態

ピロリ菌陽性 ITP 症例群と陰性 ITP 症例群との臨床的背景については、性差、ITP 罹病期間、出血症状を中心とする臨床症状、において両群間で差は認められない。ただし、年齢はピロリ菌感染が中高年齢者に多いことを反映してピロリ菌陽性群が陰性群に比し有意に高い。また、ピロリ菌陽性 ITP では有意に初診時血小板数が激減している症例は少なく、骨髓巨核球数は増加している症例が多く、ITP の病態としては重症例は少ない傾向がある。ピロリ菌感染による胃腸障害の頻

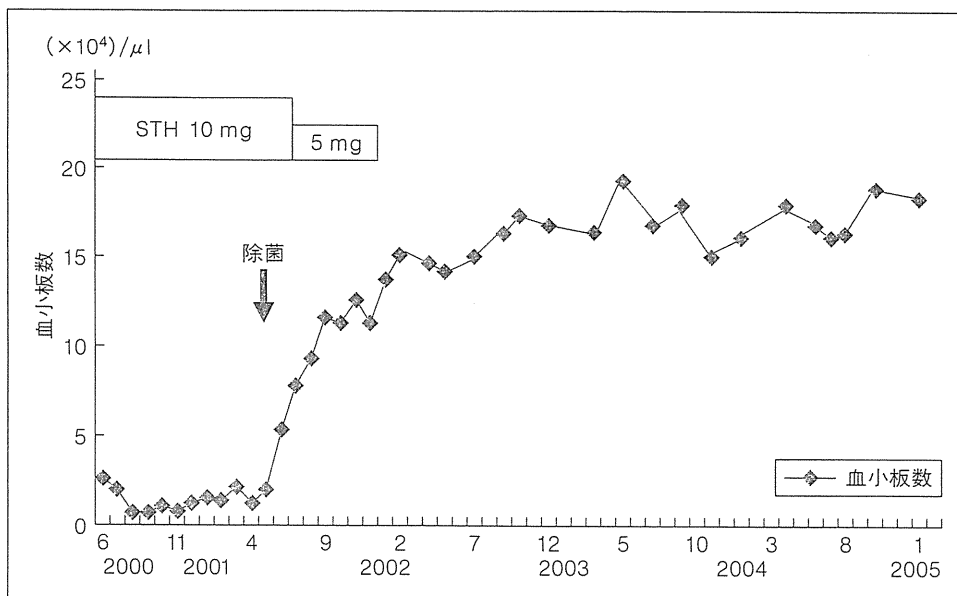


図1 ピロリ菌除菌後に血小板増加を示した症例  
 1991年に発症したITP症例(49歳, 女性). 副腎皮質ステロイドに反応せず, イムラン®併用にて血小板1~2万/μl. 2000年6月に来院し, 2001年の5月中旬に8日間のピロリ菌除菌治療を行った.

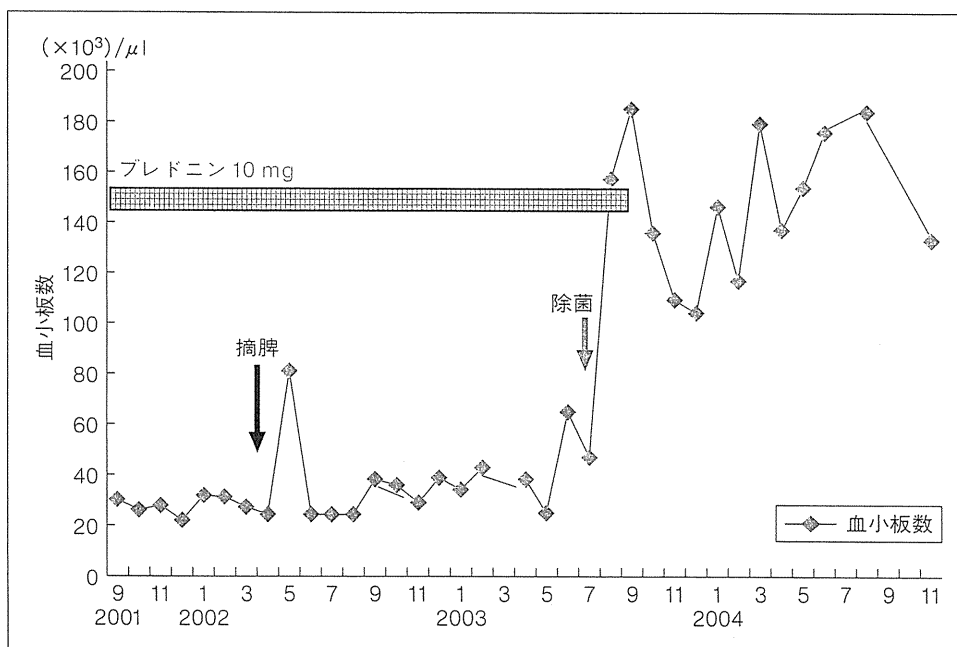


図2 プレドニン®, 摘脾無効, 除菌有効例  
 患者は40歳, 女性. 2001年1月にITPと診断された.

度や程度は非感染ITPと同等で, ピロリ菌陽性ITPは消化器症状の面からも区別することはできない.

### ● ピロリ菌感染ITPにおける除菌療法による血小板増加について

1998年のGasbarriniらの報告に触発され, 筆者らはそれまで難治性ITPとして種々の治療を

長期にわたって行ってきた症例に対してピロリ菌陽性症例を選択し除菌療法を行った. 除菌療法は通常のアモキシシリン, クラリスロマイシン, プロトンポンプインヒビターの3剤, 7日間併用療法である. その結果, 図1に示すように除菌後今までにない血小板増加効果を示し, その効果は摘脾無効症例に対しても同様に認められることを経験した(図2).

## 1. わが国のレトロスペクティブ共同研究による ピロリ菌陽性 ITP に対する除菌療法の血小板 増加反応について<sup>2)</sup>

厚生労働省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によって 2002 年 7 月～2003 年 12 月の 18 か月間に血液専門 11 施設の協力の下にレトロスペクティブ共同研究が行われた。その結果、通常の 3 剤、7 日間併用療法により、ピロリ菌陽性 ITP 207 例中 161 例(78%)が除菌に成功している。

除菌後 12 か月以上経過観察された 155 例(除菌成功群 122 例、除菌不成功群 33 例)の長期予後は、除菌成功群のうち 79 例は血小板数増加を維持し、このうち 28 例(23%)は除菌後無治療で血小板数 15 万/ $\mu$ l 以上となり完全寛解の症例である。残り 51 例(42%)の多くは血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上となりほとんどが無治療観察となっている。43 例(35%)は除菌に成功したものの血小板数の増加が認められない症例で、除菌後の血小板数は除菌前値と変わりなく軽微な増減にとどまっている。すなわち、除菌成功群では 65%の症例が 12 か月以上の間血小板増加を維持していることになる。これらの結果ピロリ除菌療法がピロリ陽性 ITP における血小板増加と関連していることがわが国においても確認された。

さらにピロリ除菌療法による血小板増加反応はピロリ菌陽性 ITP に特異的な現象で、かつ血小板増加反応に直接的に関係していることは以下の報告からも支持されている。

- ①全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)に伴う血小板減少においてはピロリ菌陽性であっても、除菌による血小板増加反応は認められない<sup>3)</sup>。
- ②ピロリ菌陰性 ITP 症例に無作為的に除菌を試みた報告では血小板増加反応を示した症例は認められず、したがってピロリ菌陽性 ITP に認められる除菌療法による血小板増加反応は非特異的血小板増加作用ではない<sup>4)</sup>。
- ③ピロリ菌陽性 ITP 症例を無作為的に除菌療法を行う群(13 例)と行わない群(12 例)の 2 群に分け血小板増加反応を検討した報告では除菌群のみに血小板増加が認められる<sup>5)</sup>、などである。

以上より、ピロリ菌陽性 ITP のなかにはピロリ菌感染と臨床的に密接な関係を示す症例が多いことから、このような ITP 症例をピロリ菌関連 ITP と呼称する根拠としている。

## 2. 除菌による血小板増加反応の特徴

わが国での臨床研究から、性差、年齢、除菌直前の血小板数、除菌直前の ITP 治療の有無、治療の内容などいわゆる ITP の臨床病態や過去の治療経過は除菌による血小板増加効果に影響しない結果を得た。すなわち、ステロイド療法や摘脾に対して不応性の症例に対しても除菌療法により血小板増加が認められる点は今までの治療にない作用機序によるものと推測された。

しかし、血小板数が 1 万/ $\mu$ l 以下と極度に少ない症例では血小板増加反応が認められても軽度である傾向があり、さらに ITP としての罹病期間が短い群(6.52 $\pm$ 4.67 年)が長い群(9.85 $\pm$ 7.77 年)に比し有意に除菌成功後の血小板増加を示し、罹病期間が血小板増加反応に影響している可能性がある<sup>6)</sup>。

以上のように、除菌後の血小板増加効果は従来の ITP に対する副腎皮質ステロイドホルモン療法や摘脾療法を凌駕し、これらの治療よりもはるかに副作用も少なく、除菌後 1 週間から 1 か月には効果が出始め、再発がみられない特徴がある(図 3)。

## 3. ITP に対する除菌療法効果の世界の現状

Gasbarrini らの報告以来、世界的にも ITP に対するピロリ除菌療法が注目され、表に示すように多くの報告がなされている。除菌による血小板増加効果は国によって有効率に差があり、スペイン、英国、米国からの報告ではピロリ菌感染頻度も低く、除菌による増加反応を示す症例が少ない。スペインの報告では 13%が増加反応を示したに過ぎない。一方、イタリアやわが国からの報告では、一部を除き約 40%以上に血小板の増加反応が認められている(33～100%)。

このように、除菌後の血小板増加効果が地域によって異なる原因は不明で、①対象者の免疫学的背景に差がある、②地域的に感染したピロリ菌株によって発現している抗原性の程度が異なる[Cag, Vag がコードする蛋白抗原, Lewis(Le)抗原など]などが推測されている。



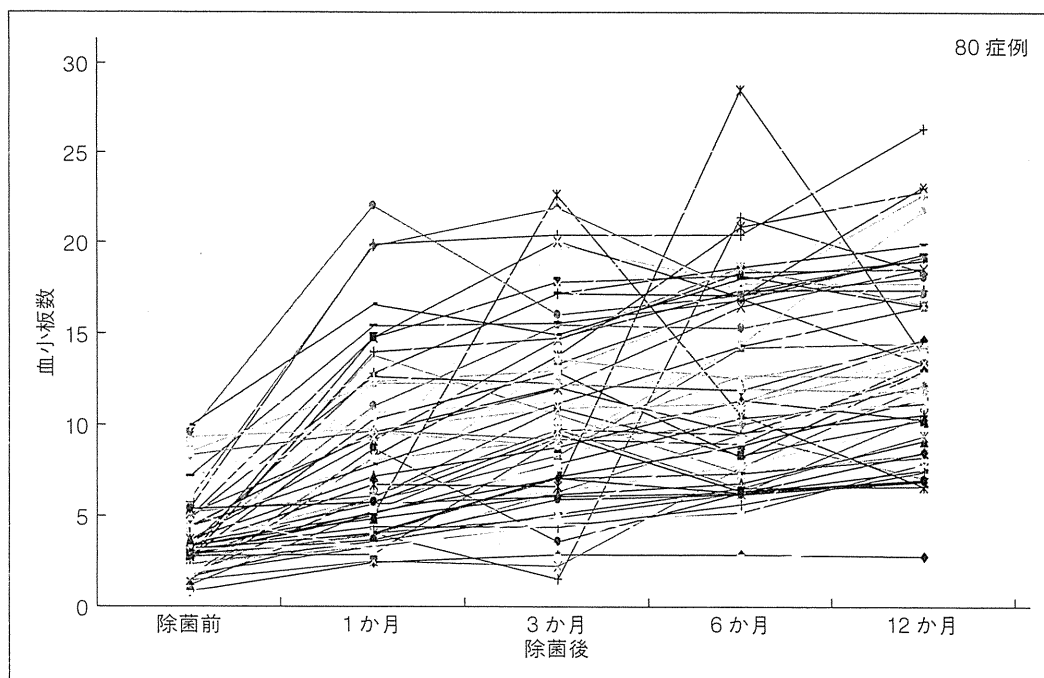


図3 除菌成功・血小板増加例の経過

(文献2から転載)

表 成人慢性ITPにおけるピロリ陽性率と除菌による血小板増加効果

報告者(国)	報告年	症例数	ピロリ菌感染症例数 (%)	除菌成功症例数	血小板増加症例数 (%)	平均観察期間(月)
Gasbarrini, et al(伊)	1998	18	11( 61 )	8	8(100 )	4
Emilina, et al(伊)	2001	30	13( 43 )	12	6( 50 )	8.3
Jarque, et al(スペイン)	2001	56	40( 71 )	23	3( 13 )	24
Kohda, et al(日)	2002	48	27( 56 )	19	12( 63 )	14.8
Hino, et al(日)	2003	30	21( 70 )	18	10( 56 )	15
Hashino, et al(日)	2003	22	14( 64 )	13	5( 39 )	15
Ando K, et al(日)	2003	61	50( 82 )	27	16( 59 )	11
Michel, et al(米)	2004	76	16( 21 )	14	0( 0 )	11.5
Takahashi, et al(日)	2004	20	15( 75 )	13	7( 54 )	4
Fujimura, et al(日)	2004	435	300( 69 )	155	88( 57 )	12<
Ando T, et al(日)	2004	20	17( 85 )	17	15( 85 )	24
Sato, et al(日)	2004	53	39( 74 )	27	15( 56 )	6
Inaba, et al(日)	2005	35	25( 71 )	25	11( 44 )	6
Veneri, et al(伊)	2005	43	43(100 )	41	20( 49 )	31.2
Stasi, et al(英, 伊)	2005	137	64( 47 )	52	17( 33 )	12<
Suzuki, et al(日)	2005	36	25( 69 )	23	10( 44 )	6
Suvajdzic, et al(英)	2006	54	39( 72 )	23	6( 26 )	18
Satake, et al(日)	2007	38	26( 68 )	23	13( 57 )	25.8
Campuzano-M(南米)	2007	32	29( 91 )	26	21( 81 )	12.2
計		1,244	814( 65.4)	559	282( 50.4)	13.7<

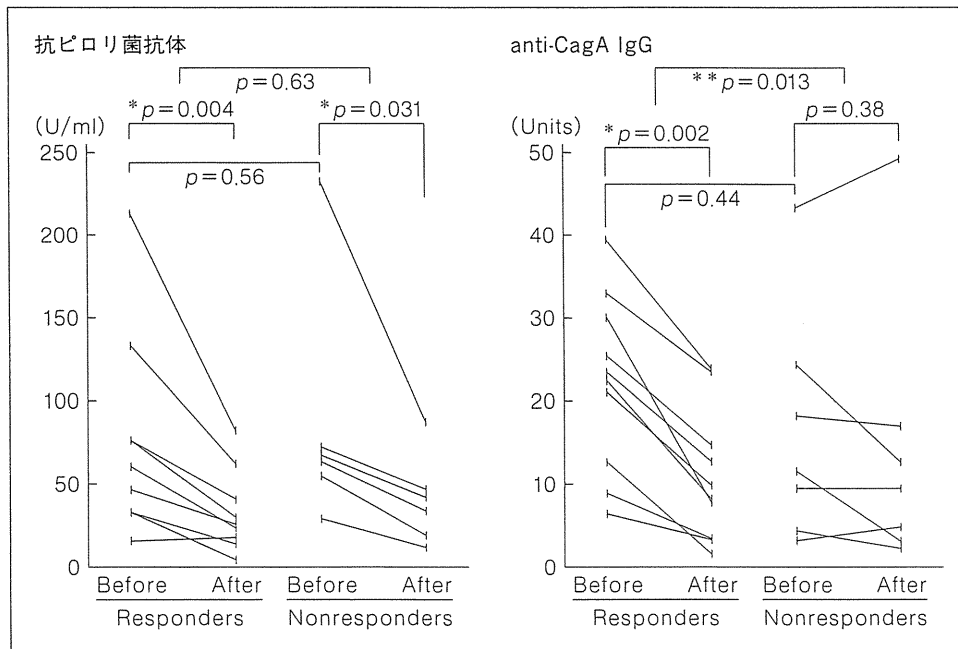


図4 除菌療法前後での抗ピロリ菌抗体抗 CagA IgG 抗体価の変動 (文献9から転載)

このうち、わが国の報告では感染菌株は血小板減少を伴わない単なる胃・十二指腸潰瘍症例と ITP 症例とは同様で、Cag A, Vac A, ice A, IL-8 の発現なども他のピロリ菌感染消化器疾患と差はないとされている。したがって、わが国では血小板減少を引き起こす特有の菌株や菌の性状は認められていない<sup>5)</sup>。

## ピロリ菌感染による血小板減少機序

ピロリ菌感染部位である胃を中心とした病変、ないしその病変に誘導される疾患については、ピロリ菌感染による発症機序は理解可能であるが、そのような関連が見いだせない ITP の発症機序については種々の臨床的研究がなされてきた。

除菌により血小板が増加した ITP 症例では Th1/Th2 の比が除菌後上昇することは、ピロリ菌感染が全身的な免疫反応の不均衡を引き起していることを裏付けており興味深い。また、最近ピロリ菌陽性 ITP 症例においては、末梢血において特異的な T-cell のクローナルな増殖が認められ除菌効果に伴ってクローンが消失することが報告され、ピロリ菌に対する全身的な免疫反応が血小板減少と関連していることが示されている<sup>7)</sup>。しかし、局所感染から血小板減少を引き起こす機序として種々の説が提示されているが、定まった

ものはない。

これらのなかで、微生物由来のリポポリサッカライドや DNA などはアジュバントとして働き、無関係の抗原に対して容易に免疫反応を起こす結果、自己抗原に対しても異種抗原と同じように T-cell の反応を引き起こしやすい素地を作るといわれている。これに加え、抗原分子相同性 (molecular mimicry) により微生物由来の抗原ペプチドと自己抗原ペプチドの間に交差性があれば自己抗体として認識され自己免疫疾患が発症すると推測される分子相同説が受け入れられやすい。

すなわち、Cag A 抗原と血小板膜抗原(この場合 GPIIb/IIIa と考えられている)の間の分子相同性を示した報告もある<sup>8)</sup>。また、Cag A IgG 抗体価が高い症例には除菌による血小板増加反応を示す症例が有意に多いとの報告や、除菌後血小板増加反応を示す症例では、抗 CagA IgG 抗体価が抗ピロリ IgG 抗体価とともに低下することも明らかにされ(図4)、Cag A 抗原が ITP 発症の免疫反応にかかわっていることを別の角度から示唆したものである<sup>9)</sup>。いずれにしても Cag A 抗原とこれに反応する抗体が血小板減少の発症に関連している報告が集積されつつあるのが現状である。

一方では血小板増加反応が除菌後早期に認められることから、除菌による抗原の低下、消失のみでは血小板増加機序を説明できない。この点につ

いて貪食細胞のFcγRに着目した研究がある。それによると、除菌により貪食能を抑制するFcγRIIBが増加することが早期の血小板増加反応と関連することが示され、FcγRのバランスが変化することが血小板減少を引き起こす可能性を示唆している<sup>10)</sup>。

ピロリ菌感染者は非常に多いにもかかわらずITPを発症する症例はそのごく一部で、多くはITPを発症しない。これについては、例えばCagAと交叉反応する血小板抗原を認識する免疫反応の個体差が関係していると考えられ、HLA系を検索した報告があるが、HLA系の頻度は人種によって差があり普遍化には問題があり、今後各々の人種間で検討し結論を出す必要がある<sup>6)</sup>。

## 除菌療法の副作用

除菌の副作用に関してわが国の集計では、222例中39例(17.6%)になんらかの副作用が認められた<sup>2)</sup>。多くは消化器症状で25例(64%)に認められ、その内訳は軟便、下痢胃部不快感などであった。このほか、蕁麻疹などの皮疹9例(23%)が認められている。重篤な症例は血小板減少が増悪した1例のみで安全に行える治療と思われる。ただし、血小板数が1万/ $\mu$ l以下の症例に関しては消化管出血、その他出血傾向の増悪など慎重な判断が必要である。

### 文 献

- 1) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al : Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 352 : 878-878, 1998
- 2) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al : Is eradication therapy useful as the first line of

treatment in *Helicobacter pylori* - positive idiopathic thrombocytopenic purpura ? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. Int J Hematol 81 : 162-168, 2005

- 3) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Brit J Haematol 118 : 584-588, 2002
- 4) Michel M, Cooper N, Christelle J, et al : Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura ? Blood 103 : 890-896, 2004
- 5) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al : Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura - A randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 100 : 1265-1270, 2005
- 6) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al : *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 118 : 414-419, 2005
- 7) Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, et al : Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. Int J Hematol 83 : 147-151, 2006
- 8) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al : Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* Cag A protein may be involved in the pathogenesis of pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Brit J Haematol 124 : 91-96, 2004
- 9) Kodama M, Kitadai Y, Ito M, et al : Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Helicobacter 12 : 36-42, 2007
- 10) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al : *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest 118 : 2939-2949, 2008

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 婦人科病理診断トレーニング

What is your diagnosis?

編集 清水道生

●B5 頁364 2010年  
定価12,600円(本体12,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00734-4]

外科病理(診断病理:surgical pathology)という学問が日本でも見直され、その重要性が再認識されつつある。臨床においては、病理診断は最終診断であり、それに携わる者には広範な知識と判断力が要求される。近年、婦人科領域の病理においては新しい概念が次々と提唱されている。本書では、婦人科臨床においてよく遭遇する疾患を中心に、その病理所見をわかりやすく解説する。

# 日本人の血栓性素因、 特にプロテインS欠損症を中心に

Thrombophilia in Japanese population  
with special reference to protein S K196E mutation

宮田敏行<sup>1)</sup>  
Toshiyuki MIYATA

川崎富夫<sup>2)</sup>  
Tomio KAWASAKI

坂田洋一<sup>3)</sup>  
Yoichi SAKATA

村田 満<sup>4)</sup>  
Mitsuru MURATA

小嶋哲人<sup>5)</sup>  
Tetsuhito KOJIMA

## 要 旨

多因子疾患である静脈血栓塞栓症は、環境因子と遺伝因子が絡んで発症する。最近の研究から、静脈血栓塞栓症の遺伝因子には人種による違いが存在することが明らかになってきた。日本人の静脈血栓塞栓症患者には、白人には存在しないプロテインS K196E 変異の保有者が多く見られる。本変異のヘテロ接合体は、日本人約55人に1人である。また、本変異はプロテインS活性の低下を伴うことが明らかにされた。プロテインS遺伝子の発現は、妊娠や経口避妊薬などの高エストロゲン状態で低下する。プロテインS活性は30～50歳の女性では同年齢の男性より20%程度低い。プロテインS K196E 変異保有者に、プロテインS活性を低下する環境因子が重なると、血栓を誘発する可能性が高くなるので、そういった環境因子に曝露しないことが重要であろう。

## ABSTRACT

We recently evaluated the genetic contribution to venous thromboembolism and found that protein S mutation K196E is a genetic risk factor for venous thromboembolism in the Japanese population. This mutation has not been identified in Caucasian population, indicating an ethnic specific thrombosis-prone mutation. The heterozygous carriers have been identified in about one out of 55 Japanese. Accordingly, a substantial proportion of the Japanese population carries the mutant E allele and is at risk of developing venous thromboembolism. It may be valuable to advise concerned persons to avoid environmental risk factors known to be associated with venous thromboembolism.

*Key words; protein S, thrombophilia, venous thromboembolism*

1) 国立循環器病研究センター分子病態部: Department of Molecular Pathogenesis, National Cerebral and Cardiovascular Center

2) 大阪大学医学部心臓血管外科: Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

3) 自治医科大学分子病態治療研究センター: Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University

4) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学: Department of Laboratory Medicine, Keio University

5) 名古屋大学医学部保健学科: Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences

著者連絡先: 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 宮田敏行

TEL: 06-6833-5012 内線 2512, 8123 FAX: 06-6835-1176 e-mail: miyata@ri.ncvc.go.jp