

## 5) アザチオプリンあるいは

## シクロホスファミド (保険適用外)

アザチオプリン 50 ~ 100 mg/day あるいはシクロホスファミド 50 ~ 100 mg/day が維持量の副腎皮質ステロイドと併用投与される。効果発現には少なくとも4週から8週が必要であり、これらの期間投与しても効果がなければ副作用が問題となるために中止する。副作用として、アザチオプリンでは肝障害、シクロホスファミドでは出血性膀胱炎に注意するとともに、両薬剤に共通した副作用として造血障害、感染症などがある。

海外における脾摘後の治療抵抗性 ITP に対する治療の系統的レビューによると、アザチオプリンでは血小板数 5 万 /  $\mu\text{L}$  以下の症例では 17% (18/109 例) が CR となり、47% (51/109 例) が PR、シクロホスファミドでは 27% (22/83 例) が CR、35% (29/83 例) が PR との報告があり有効率が高いが、本邦でのデータはない。

なお、デキサメタゾン大量療法とビンクリスチンは紙面の関係で省略する。

## おわりに

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 版を概説した。ITP の治療は、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の保険適用や TPO 受容体作動薬の登場により大きく変化した。今後、現在医師主導型治験中であるリツキシマブが保険適用されれば、さらに治療選択肢が増えることになり、ITP 患者には福音となると考えられる (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) 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* **113** : 2386-2393, 2009.
- 2) 富山佳昭 : ITP に関する用語の標準化 : 国際作業部会からの報告. *日本血栓止血学会誌* **21** : 278-282, 2010.
- 3) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之ほか : 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 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」. *臨床血液* (印刷中)
- 4) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods of American Society of Hematology. *Blood* **88** : 3-40, 1996.
- 5) British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force : Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* **120** : 574-596, 2003.
- 6) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al : International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* **115** : 168-186, 2010.
- 7) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* **117** : 4190-4207, 2011.
- 8) Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al : Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura : long-term results of 402 cases. *Haematologica* **90** : 72-77, 2005.
- 9) McMillan R, Durette C : Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* **104** : 956-960, 2004.
- 10) 富山佳昭 : トロンボポエチン受容体作動薬による難治性 ITP の治療. *臨床血液* **52** : 627-632, 2011.

## 11. 特発性血小板減少性紫斑病

idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

大阪大学医学部附属病院輸血部 富山佳昭

診断の要点	<ul style="list-style-type: none"><li>● 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断に関しては、いまだ除外診断が主体である。</li><li>● 薬剤性や、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE), 抗リン脂質症候群, 肝炎などに伴う血小板減少を鑑別する。</li><li>● 骨髓異形性症候群や再生不良性貧血などの鑑別には骨髓検査が必要となる。</li><li>● ITP の治療の第一目標は、血小板数を正常化させるのではなく危険な出血を予防することであり、血小板数 3 万/<math>\mu</math>l 以上が一つの目安である。</li></ul>
治療の要点	<ul style="list-style-type: none"><li>● 本邦では、<i>H. pylori</i> 感染者にはまず除菌療法が推奨される。</li><li>● 第一選択薬は副腎皮質ステロイドである。</li><li>● 新たな分子標的治療薬としてトロンボポエチン受容体作動薬が登場した。本剤の有効性は高いが、その長期安全性に関しては今後の課題である。</li></ul>

### 歴史と定義

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、他の基礎疾患や薬剤などの原因が明らかではないにもかかわらず、血小板の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る<sup>1,2)</sup>。欧米では特発性(idiopathic)より、免疫性(immune)あるいは自己免疫性(autoimmune)という表現が用いられることが多く、最近では primary immune thrombocytopenia(primary ITP)という用語が新たに提唱されている。血小板減少は、血小板数 10 万/ $\mu$ l 未満と定義されるが、血小板減少が軽微の場合は紫斑を伴わないため、新用語では病名から紫斑が削除された<sup>3)</sup>。本邦において ITP は特定疾患治療研究事業の対象疾患(いわゆる特定疾患)であるため、本稿では従来の病名を用いる。

1951 年、Harrington らは彼自身も含め健常人に対し 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はじめて示した。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抗体に起因することが示唆された。一方、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結果、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。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が強く示唆された。その後、GP 特異的抗体の検出法の開発などにより血小板抗体の多くが GP IIb-IIIa および GP I b-IX を標的としていることが明らかにされた。しかしながら、これらの GP に対する抗体が検出されるのは ITP の約 40~60% と低い<sup>1,2)</sup>。

ITP はその発症様式と経過より、急性型と慢性型に分類され、6ヵ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。急性型は小児に多くみられ、ウイルス感染を主とする先行感染を伴うことが多い。一方、慢性型は成人に多い。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きわめて困難である。最近では、12ヵ月経過したものを慢性型とする意見もある<sup>2,3)</sup>。

## 臨床の実際

### 1. 疫学・病因・病態

「血液凝固異常症に関する調査研究」班の調査では、2004～2007年におけるITPの年間発症率は人口10万人当たり約2.16人と推計される。また年間有病数は約2万人であった。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、従来のピークに加え、60～80歳での発症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<sup>4)</sup>。

血小板の寿命は健常人において8～10日であるが、ITP患者では血小板寿命は正常に比べ短縮している。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などに存在する免疫グロブリンのFc部分に対する受容体(Fc受容体)を介して捕捉、破壊され血小板減少をきたす。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。

一方では、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示されている。血小板抗体は骨髓巨核球にも結合し、これらの障害を引き起こしていると考えられる。

### 2. 症状・徴候

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。血尿、消化管出血、吐血、網膜出血を認めることもある。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みられる関節内出血や筋肉内出血は、ITPでは通常認めない。

### 3. 検査所見・鑑別診断

ITPの診断に関しては、いまだに他の疾患の除外診断が主体となる。血小板数は10万/ $\mu$ l未満としているが、出血傾向が明らかになるのは血小板数が約5万/ $\mu$ l以下の場合である。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。骨髓検査では、巨核球数は正常あるいは増加してお

り、その他にとくに異常を認めない。

ITPと同様に免疫学的機序で血小板が減少する二次的ITPとして、全身性エリテマトーデスなどの膠原病やリンパ系腫瘍、ウイルス肝炎、HIV感染などがあげられる。詳しい病歴の聴取や身体所見、ときには骨髓穿刺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髓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年に保険収載された。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<sup>2)</sup>。

### 4. 治療・予後

ITPでは血小板数が3万/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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、3万/ $\mu$ l以上であれば比較的予後は良好である。したがって治療目標としては、血小板数3万/ $\mu$ l以上、できれば5万/ $\mu$ l以上を維持するように努める。このようにITPでは血小板数を正常に維持する必要はなく、正常を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。Fig. 1に「血液凝固異常症に関する調査研究」班のITP治療の参照ガイドの概略を示す<sup>5)</sup>。

#### 1) 第一選択治療

① *H. pylori* 除菌療法(2010年6月より保険適用): 本邦においては、ITPに関して *H. pylori* 除菌療法の有効性が示されている。*H. pylori* 感染ITPにおいて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* 感染患者には、第一選択として試みる価値がある。出血症状を伴う例に対しては、ステロイド療法をまず選択し、血小板数が比較的安定した時点で除菌

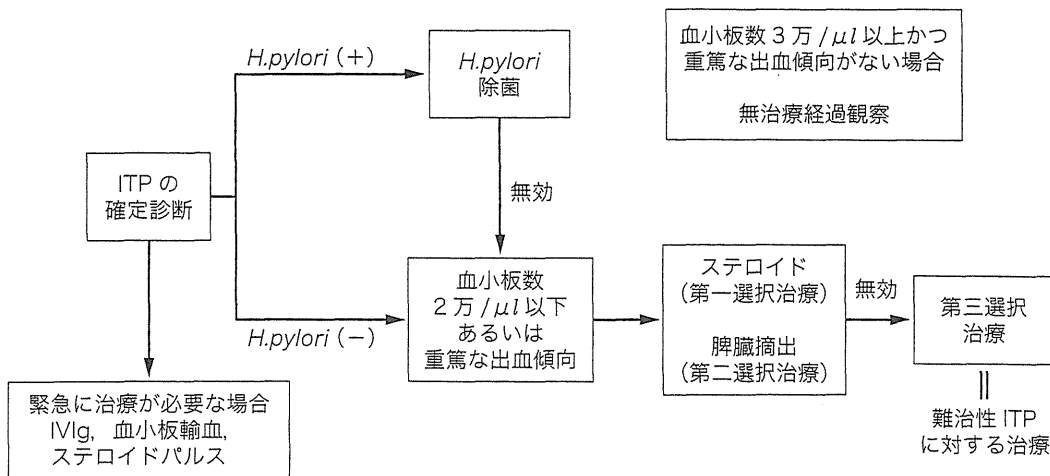


Fig. 1. ITP 治療の参照ガイド 2012 年版の概要

療法を試みる。

② 副腎皮質ステロイド療法：*H. pylori* 陰性患者や除菌無効例には，副腎皮質ステロイド (prednisolone) が第一選択となる。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  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下の症例で出血症状を伴う症例が対象。とく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。初期投与量としては  $0.5\sim 1 \text{ mg/kg/day}$  を 2～4 週間投与後，血小板数の増加がなくても徐々に減量。血小板数および出血症状をみながら  $5 \text{ mg}$  の割合でゆっくり減量し  $10 \text{ mg/day}$  で維持。経過がよければさらに減量する。

## 2) 第二選択治療

① 脾臓摘出 (脾摘)：発症後 6 ヶ月以上経過し，ステロイドの維持量にて血小板数  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  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。寛解率は約 60%。摘脾の 1 週間前より免疫グロブリン大量療法 (後述) にて血小板を増加させる。

## 3) 難治 ITP 症例への治療法 (第三選択治療)

本項で述べる薬剤は，ステロイド療法無効例あるいは忍容性が低く，摘脾が無効あるいは困難な症例に限定すべきである。

① トロンボポエチン受容体作動薬：ITP では血小板造血が障害されているものの，血清トロン

ボポエチン (TPO) 濃度は正常～軽度上昇にとどまる。この成績より，血小板造血を促進する治療薬として TPO 受容体作動薬が開発され 2011 年より市販されている。薬剤としては，romiplostim (皮下注) や eltrombopag (経口薬) があり，血小板数  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下の ITP 症例を対象に治験が行われた結果，その有効率 (血小板数が  $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上となった場合を有効と判断) は，両薬剤とも 80% と良好であった。しかしながら，両薬剤とも血小板造血刺激薬であるため，骨髓異常などの誘導の可能性などに関し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。

② その他の薬剤 (保険適用外)：薬剤としては，cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine などの免疫抑制薬や danazol, ビンカアルカロイドなどがあげられる。しかしながら，これらの薬剤の中でどれがもっとも有効であるか，またどの順番に用いるべきか，に関しては比較試験がないため不明である。いずれの薬剤も完全寛解率 (血小板数  $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上) は 50% 以下である。danazol では，肝障害を高率に認めるため定期的な肝機能のチェックが必要。danazol, azathioprine は妊婦には禁忌である。

③ 抗 CD20 抗体 (rituximab) (保険適用外)：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より，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、本邦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/ $\mu$ l以上)、60%に部分寛解以上(5万/ $\mu$ l以上)の効果を誘導しうるとされている。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の発症などの発症が問題となっている。本邦においては、医師主導型治験において難治性ITPに対するrituximabの有効性と安全性を検討する第Ⅲ相試験が2011年10月より開始されている。

#### 4) 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脾摘など外科的処置が必要な症例には、免疫グロブリン大量療法やメチルプレドニンパルス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。

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 et al : N Engl J Med 346 : 995, 2002
- 2) 富山佳昭 : 臨血 49 : 1298, 2008
- 3) Provan D et al : Blood 115 : 168, 2010
- 4) Kurata Y et al : Int J Hematol 93 : 329, 2011
- 5) 藤村欣吾ほか : 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド : 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」. 臨血 2012(印刷中)

## トピックス

血小板増加薬としてのトロンボポエチン  
受容体作動薬とその使い方

富山佳昭\*

## 要 旨

新規薬剤としてトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬が、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の実地診療において使用されている。臨床試験のみならず実地診療においても、難治性 ITP に対してその有効性が明らかにされつつあるが、一方では血栓症などの有害事象も散見される。TPO 受容体作動薬は ITP を治癒させる薬剤ではないため、長期の使用が必要となってくる。本稿では、ITP 治療における TPO 受容体作動薬使用の位置づけについて考察する。

## はじめに

トロンボポエチン (TPO) はアミノ酸 332 残基よりなる分子量 95kD のタンパク質であり、1994 年にクローニングされた。一方、c-Mpl はそのリガンドが未知であるオーファン (孤児) 受容体として 1991 年にすでに同定されていたが、その後 c-Mpl が TPO 受容体であることが明らかになった。c-Mpl の細胞外領域には、2 つの cytokine receptor homology module (CRM: CRM1 および CRM2) 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た。TPO は、c-Mpl の細胞膜より遠位に位置する

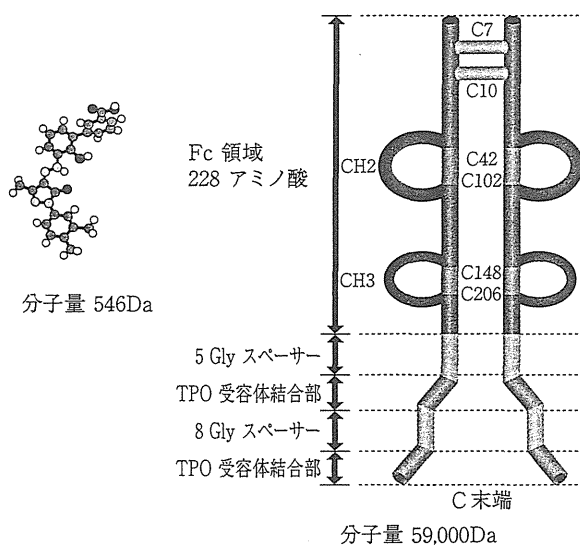
CRM1 にて TPO : c-Mpl が 1 : 2 の比率にて結合し、c-Mpl の 2 量体化を引き起こして JAK2-STAT5 のリン酸化や MAPK の活性化を誘導し、血小板の産生を増加させることが明らかにされている<sup>1)</sup>。TPO の同定後、その臨床応用を目指してリコンビナント TPO (rhTPO) やペグ化リコンビナント MGDF (PEG recombinant megakaryocyte growth and development factor : PEG-rHuMGDF, TPO の N 末端 163 個のアミノ酸残基より構成されている) が開発された (第 1 世代製剤)。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る。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 人中 13 人に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>1)2)</sup>。この有害事象により、第 1 世代製剤の開発は直ちに中止となっている。

中和抗体誘導の問題を克服し、さらに利便性の良い血小板増加作用を有する薬剤として、TPO との類似性を有さず TPO 受容体を活性化させる TPO 受容体作動薬が開発された (第 2 世代製剤)<sup>3)</sup>。現在、エルトロンボパグ (eltrombopag) およびロミプロスチム (romiplostim) が、難治性特発性血小板減少性紫斑病 (難治性 ITP) に対する血小板増加薬として認可されている。本稿では ITP を中心とした血小板減少症に関して、TPO 受容体作動薬

\* 大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授

キーワード：特発性血小板減少性紫斑病，  
トロンボポエチン，エルトロンボパグ，  
ロミプロスチム

図1 トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬,  
 エルトロンボパグとロミプロスチムの構造  
 (文献<sup>3)9)</sup>より改変引用)



左：エルトロンボパグの構造。エルトロンボパグは経口薬であり，1日1回服用。その吸収は食事やミネラルに影響されるため，食後2時間以上あけて就寝前が服用しやすい。

右：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領域にグリシンスペーサー（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型融合タンパク質である。

使用の位置づけに関して考察する。

### ITPの病態

ITP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。最近では，国際作業部会より Primary ITP (primary immune thrombocytopenia) との名称が提唱されている<sup>4-6)</sup>。

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

来す。血小板自己抗体の主要な標的抗原としては，血小板膜糖タンパク質 GPIIb-IIIa および GPIIb-IXが明らかにされている<sup>4)5)</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って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ともに，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>5)7)</sup>。血小板自己抗体が骨髓巨核球にも結合し，血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

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，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。

### TPO受容体作動薬の種類

現在市販されている製剤は，以下の2種類である(図1)。

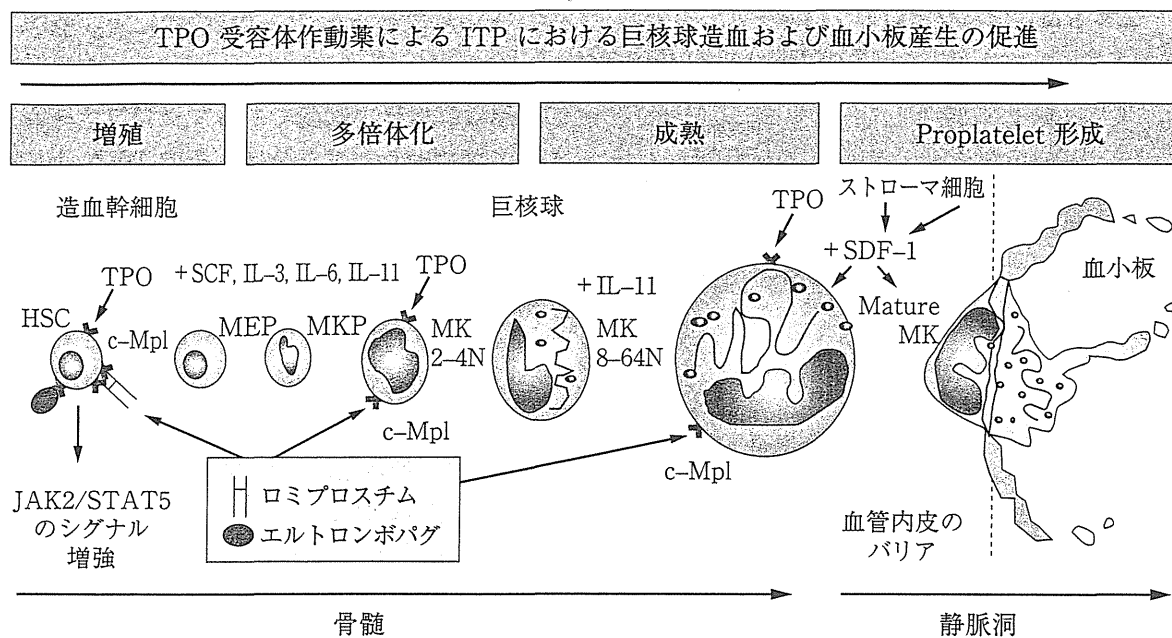
#### 1. エルトロンボパグ (レボレード<sup>®</sup>)

エルトロンボパグは分子量546Da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との相同性はない<sup>3)</sup>。

#### 2. ロミプロスチム (ロミプレート<sup>®</sup>)

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

図2 トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬の作用点 (文献<sup>10)</sup>より改変引用)



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

他の略語 : 巻末の「今月の略語」参照

技術で融合させ、作製された分子量約 59,000 Da の遺伝子組み換え融合タンパク質であり、皮下注射製剤である<sup>9)</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って製剤を安定化させ、1 週間に一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。

### TPO 受容体作動薬の臨床成績

図 2 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<sup>10)</sup>。

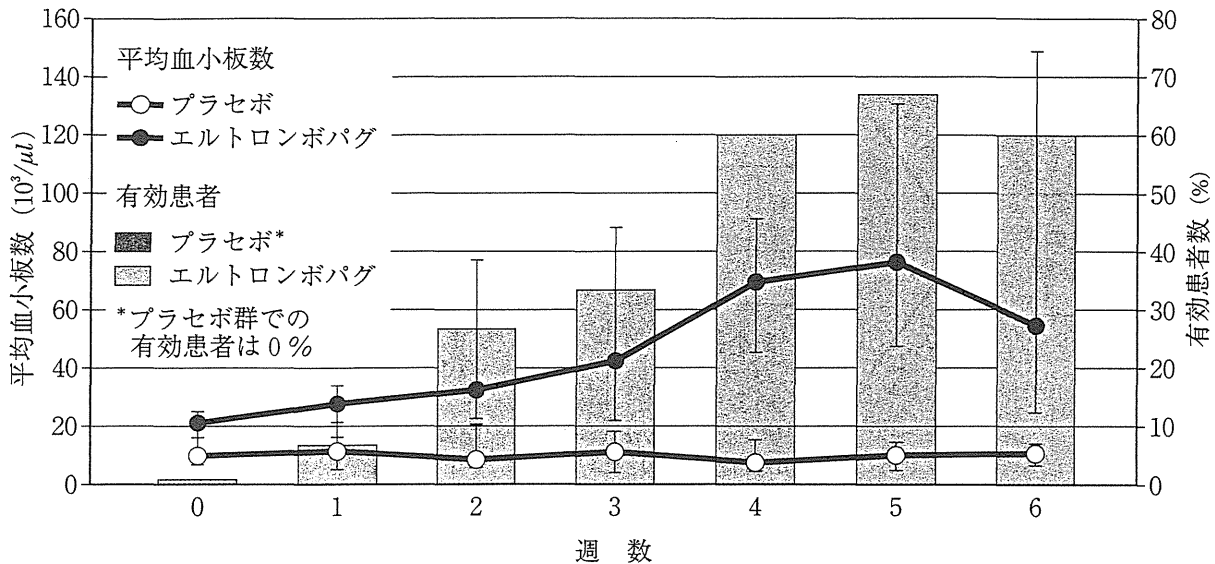
エルトロンボパグは現在までに、血小板数 3 万/ $\mu$ l 以下の治療抵抗性 ITP 症例を対象に前向き二重盲検法での臨床試験が行われ、約 80% と高い有効性 (血小板数が一度でも 5 万/ $\mu$ l 以上となった場合を有効と判断) が示されてい

る<sup>11~13)</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 (30mg/日, 50mg/日, 75mg/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 30mg 群 28%, 50mg 群 70%, 75mg 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>11)</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て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 (図 3)<sup>14)</sup>。その結果、本邦における投与開始量は安全性を重視して 12.5mg/日に設定され、最大用量は 50mg/日までとなった (欧米では 50mg/日が開始量、最



図3 日本人を対象としたエルトロンボパグの臨床試験成績 (文献<sup>14)</sup>より改変引用)



血小板数 3 万/μl 以下の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象とし、一次エンドポイントを血小板数 5 万/μl 以上へと増加とした。初めの 3 週間はエルトロンボパグ 12.5mg の使用とした。低用量エルトロンボパグにおいても、約 30% の有効性が示された。

大 75mg/日)。なお、12.5mg 錠は日本のみの発売となっている。

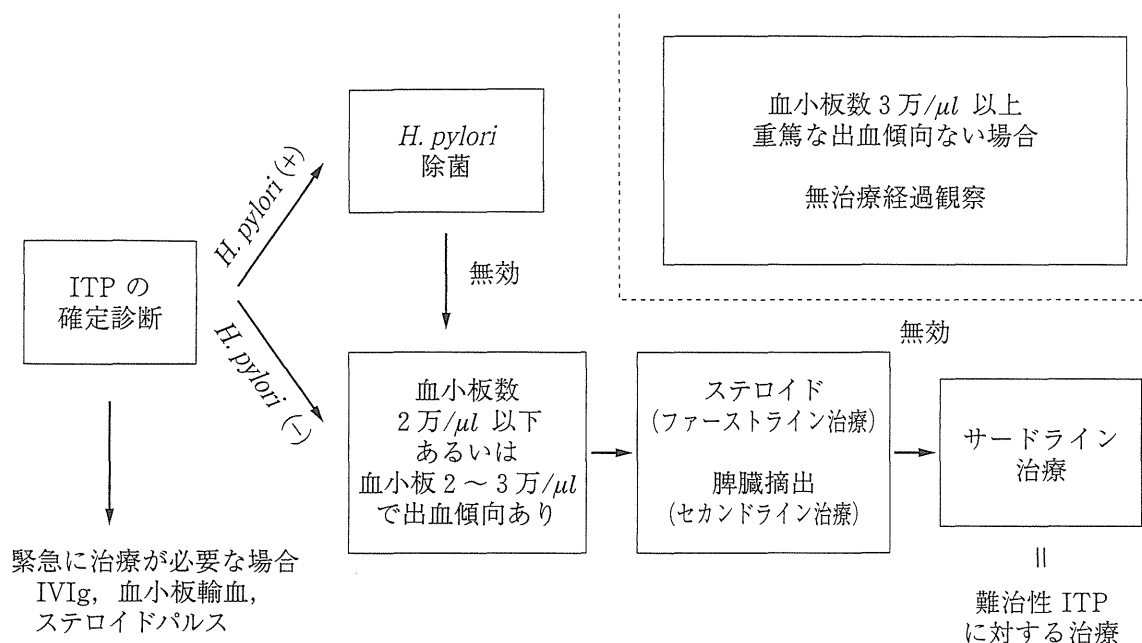
皮下注製剤のロミプロスチムにおいても、治療抵抗性 ITP に対する優れた有効性が示されている<sup>15-17)</sup>。ロミプロスチムの開始量は 1μg/kg であり、最大投与量は欧米と同様に 10μg/kg となっている。血小板数 3 万/μl 以下の摘脾 ITP 患者 63 例、非摘脾 ITP 患者 62 例を対象に行われた臨床試験において、本剤は摘脾群 79%、非摘脾群 89% の有効性を示し、平均の投与量は摘脾群では約 3μg/kg、非摘脾群では約 2μg/kg であった<sup>15)</sup>。

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薬であるため、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、幹細胞の枯渇や骨髄異常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>3)</sup>。

### ITP 治療における TPO 受容体作動薬の位置づけ

TPO 受容体作動薬の ITP 治療における現時点での位置づけを考察する。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とである。一般的には、血小板数 3 万/μl 以上を維持するように努める。一方、初診時血小板が 3 万/μl 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>5)18)</sup>。図 4 に「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成した ITP 治療の参照ガイドの概要を示すが、*Helicobacter pylori* 感染を伴う場合は、緊急性を要さないとき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 1 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 2 選択として脾臓摘出が挙げられる。現時点

図4 成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療の参照ガイド 2012年版



「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成した成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版の概要。TPO 受容体作動薬はサードライン治療に位置する。

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、TPO 受容体作動薬はステロイド療法無効例で、脾摘が無効あるいは何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3選択との位置づけである<sup>18)</sup>。この TPO 受容体作動薬の ITP 治療における位置づけは、最近発表された米国血液学会のガイドラインでも同様である<sup>19)</sup>。使用に際しては、繰り返しになるが、以下の点に留意すべきである。① 血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用する。② 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症、血栓塞栓症を起こすことがある。③ 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓などの血栓症の既往のある症例や抗リン脂質抗体を有する症例には、血栓症を生じる可能性があるため慎重投与する。④ ITP 以外の血小板減少症には使用が認められていない。つまり再生不良性貧血、骨髄異形成症候群 (MDS) には適用はない。⑤ 腎機能障害あるいは肝機能障害のある症例に対しては慎重投与が必要。⑥ 妊娠 ITP への適用はない。

上記のように、現時点では TPO 受容体作動

薬は ITP 以外の血小板減少症には適用はない。血小板減少を伴う低リスク MDS (Low/Int-1) を対象に高用量のロミプロスチムを用いた臨床試験が行われたが、血小板減少の改善効果は認められたものの白血病への移行がロミプロスチム群で多く認められたため、外部評価委員会の判断でこの臨床試験は中止となっている。最近の ITP の発症年齢は高齢化しており、70 歳以上の男女においてその発症のピークが観察されている。かかる高齢者に侵襲的な脾摘術を施行することは必ずしも容易ではなく、また禁忌である症例も存在するため、TPO 受容体作動薬の使用頻度が増すことが予想される。上記のように MDS に対してはその病態増悪の危険性が指摘されているため、ITP と MDS の鑑別は慎重に行うべきであると考えられる。

#### おわりに

ITP 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」の助成を受けた。

#### 文 献

- 1) Kuter DJ, et al: Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 100 (10): 3457-3469, 2002.
- 2) Li J, et al: Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 98 (12): 3241-3248, 2001.
- 3) Kuter DJ: New thrombopoietic growth factors. *Blood* 109 (11): 4607-4616, 2007.
- 4) Cines DB, et al: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346 (13): 995-1008, 2002.
- 5) 富山佳昭: トロンボポエチン受容体作動薬による難治性 ITP の治療. *臨床血液* 52 (8): 627-632, 2011.
- 6) 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 (11): 2386-2393, 2009.
- 7) McMillan R, et al: The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 81 (2): 94-99, 2005.
- 8) Kurata Y, et al: Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycolocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 115 (5): 656-664, 2001.
- 9) Kuter DJ: Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 60: 193-206, 2009.
- 10) Nurden AT, et al: New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 373 (9674): 1562-1569, 2009.
- 11) Bussel JB, et al: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357 (22): 2237-2247, 2007.
- 12) Bussel JB, 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* 373 (9664): 641-648, 2009.
- 13) Cheng G, et al: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377 (9763): 393-402, 2011.
- 14) Tomiyama Y, et al: A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 10 (5): 799-806, 2012.
- 15) Kuter DJ, et al: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371 (9610): 395-403, 2008.
- 16) Bussel JB, et al: Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113 (10): 2161-2171, 2009.
- 17) Kuter DJ, et al: Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363 (20): 1889-1899, 2010.
- 18) 藤村欣吾, 他: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. *臨床血液* 53 (4): 433-442, 2012.
- 19) Neunert C, et al: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117 (16): 4190-4207, 2011.

## 教育講演

### 13. 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療

富山 佳昭

**Key words** : トロンボポエチン, エルトロンボパグ, ロミプロスチム

#### はじめに

血小板減少は日常診療において比較的高頻度に遭遇する血液異常である。なかでも自己免疫性疾患である特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : 以下ITPと略す) は診療する機会が最も多い疾患の一つである。ITPは、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患 (特定疾患) に認定されている疾患であり、その病態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る<sup>1,2)</sup>。本邦では、特定疾患に認定されていることもあり、いまだ特発性 (idiopathic) という名称が一般的であるが、欧米では本疾患に対し免疫性 (immune) あるいは自己免疫性 (autoimmune) という表現が用いられている。最近では専門家による国際作業部会が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 (systemic lupus erythematosus) や HIV (human immunodeficiency virus)

など基礎疾患に伴う immune thrombocytopenia は secondary ITP として区別するとしている<sup>3)</sup>。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 purpura を削除した理由であり<sup>3)</sup>、この考えかたは本疾患の治療戦略とも密接に関連する。

ITP に関して、従来の薬剤とは異なり血小板造血を刺激し血小板を増加させる新規薬剤として TPO (thrombopoietin) 受容体作動薬が登場し、ITP 治療における新たな展開が期待されている。本邦においては、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 月 13 日に発売され、日常診療において使用可能となった。本稿では ITP の病態およびその治療法を概説すると共に、TPO 受容体作動薬の有効性と安全性を勘案しその治療薬としての現時点での位置付けを考察する。

#### 1. ITP の病態

本疾患の診断基準には、血小板数は 10 万/ $\mu$ l

大阪大学医学部附属病院輸血部

109<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 13. TPO receptor agonist in the treatment of primary immune thrombocytopenia.

Yoshiaki Tomiyama : Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Japan.

本講演は、平成 24 年 4 月 15 日 (日) 京都市・みやこめっせにて行われた。

未満と明記されており、血小板数 10 万/ $\mu\text{l}$ 以上は治療の対象外である<sup>3)</sup>。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>4,5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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ことが明らかとなってきた。図1にITPにおける血小板減少の概要を図示する<sup>7)</sup>。

血小板は、巨核球造血の最終産物として産生されるが、巨核球の分化・成熟にはトロンボポエチン (TPO) を中心に様々なサイトカインが関与している。TPOの血中濃度に関しては、再生不良性貧血など造血障害による血小板減少では著増しているが、これと対照的にITPではTPOの血中濃度は正常ないしは軽度増加しているのみであった<sup>8)</sup>。この成績はTPO受容体作動薬がITPに対して有効であることを示唆している。

## 2. ITPにおける治療目標

ITPにおいて治療を開始すべき血小板数に関しては、明確なエビデンスは無く、米国や英国のガイドライン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<sup>9,10)</sup>。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<sup>11)</sup>、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。

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」班で作成した「成人ITP治療の参照ガイド 2012 年版」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との立場である。図2に「成人ITP治療の参照ガイド 2012 年版」の概要を示す<sup>12)</sup>。

繰り返しになるが、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。具体的には血小板 3 万/ $\mu\text{l}$ 以上かつ出血症状が無い状態にすることが当面の治療目標となる。

## 3. ITPにおける標準的治療法

### 1) *H.pylori*除菌療法 (本邦において優先される治療法)

ITPの治療ガイドラインは、その国の特性が反映されてしかるべきである。ITPにおける*H.pylori*除菌療法は、本邦において 2010 年 6 月によりやく保険適応となった。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<sup>13)</sup>。興味深いことに、本邦ではITPにおける*H.Pylori*除菌療法の有効性が高いため、*H.pylori*感染検査およびその除菌は優先的に行うべき治療となっている。一方、アメリカやスペインでは除菌療法の有効性は低く、除菌療法のITP治療ガイドラインにおける位置づけは国によって一定ではない<sup>14)</sup>。

### 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

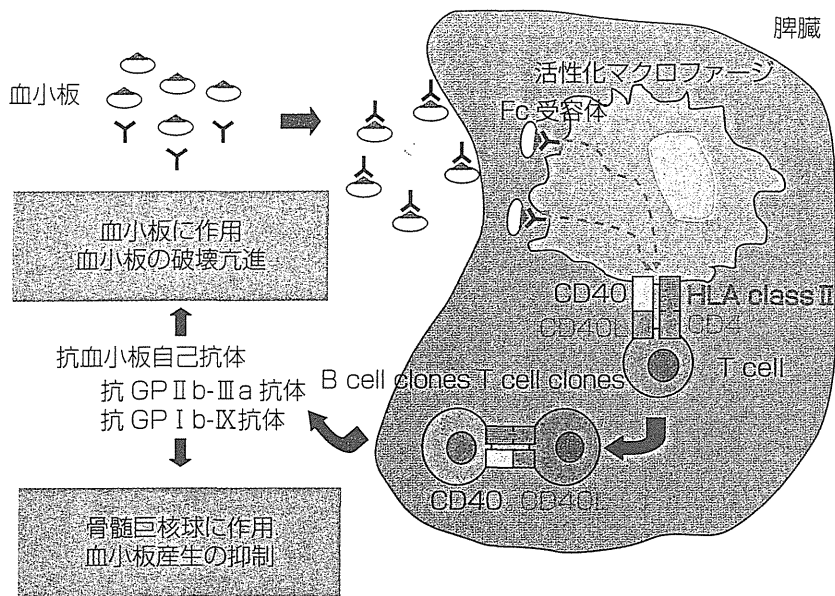


図 1. ITPの病態生理

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GP II b-III aあるいはGP I b-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GP II b-III aあるいはGP I b-IXの抗原ペプチドをHLA抗原上に表出し、HLA class II-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と結合し、その成熟障害などを誘導し血小板産生を抑制する。（文献7より引用）

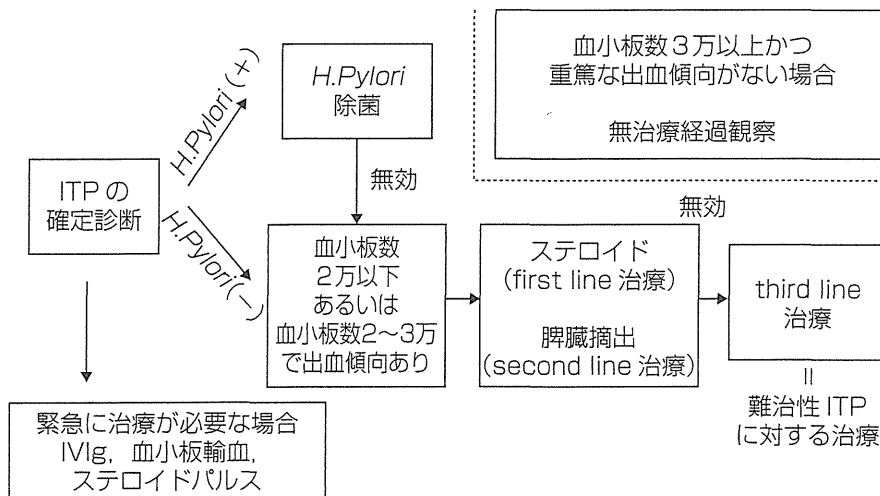


図 2. 成人ITP治療の参照ガイド 2012年版

「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成した成人ITP治療の参照ガイドの概要。TPO受容体作動薬はthird line治療に位置する。

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以下の症例あ

るいは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、多くは副腎皮質ステロイド減量に伴い血小板が減少し、副腎皮質ステロイド内服中止後に完全寛解を達成できるのは30%以下である<sup>15)</sup>。4～6週間投与後、血小板数増加なくとも副作用を考慮し徐々に減量すべきである。血小板数および出血症状を見ながら5mgの割合でゆっくり減量し10mg/日で維持し、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/ $\mu$ 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脾摘を行う。脾摘による寛解率は約60%である<sup>15, 16)</sup>。

## 4. ITPの治療薬としてのTPO受容体作動薬

ITPでは血漿TPO値が正常あるいは軽度上昇のみであるため、本疾患の治療においてTPO製剤、あるいはTPO受容体作動薬の有効性が示されている。TPOは1994年に同定され、リコンビナントTPO (rhTPO) やTPOのN末端部分163個のアミノ酸残基より構成されるペグ化リコンビナントMGDF (PEG (polyethylene glycol) recombinant megakaryocyte growth and development factor : PEG-rHuMGDF) が開発されたが (第一世代)、phase I臨床試験中に有害事象としてTPO中和抗体誘導による遷延する血小板減少が発生し、1998年に開発が中止となった。その後、第一世代における中和抗体誘導の問題を克服するため、TPOと相同性が無くTPO受容体を活性化させるTPO受容体作動薬が開発された (第二世代)<sup>17)</sup>。現在以下の2製剤が市販されている (図3)。

### 1) エルトロンボパグ (レボレード®)

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、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 (Signal Transducers and Activator of Transcription) 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<sup>17, 18)</sup>。

### 2) ロミプロスチム (ロミプレート®)

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>17, 18)</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

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>19)</sup>。つまり投与を開始して約2週間後に最大効果が発揮される。

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>20～22)</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 (30mg/日, 50mg/日, 75mg/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30mg群28%、50mg群70%、75mg群81%と良好な成績であった。一方、副作用

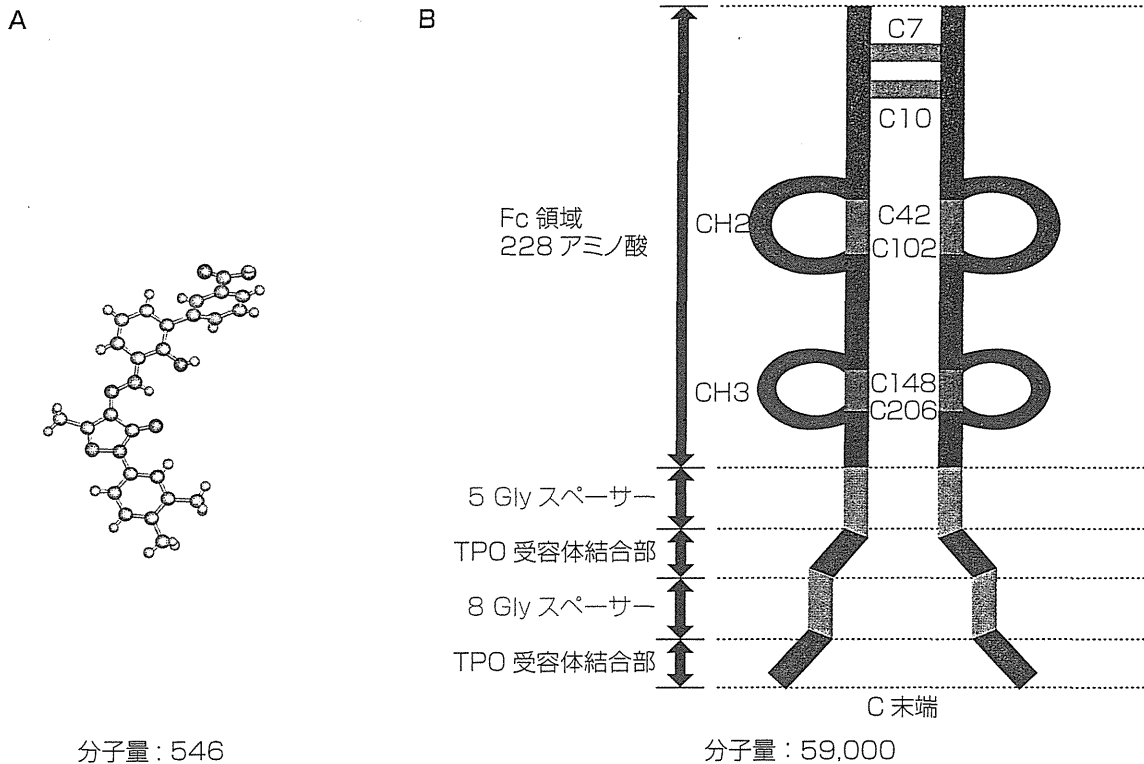


図3. エルトロンボパグとロミプロスチムの構造（文献17, 18を改変し引用）  
 A) エルトロンボパグは分子量546ダルトンの小さな非ペプチド化合物で経口製剤である。  
 B) ロミプロスチムは分子量59,000ダルトンで、ヒト免疫グロブリンのFc領域に同じ配列のTPO様ペプチド（TPO受容体結合部）を2個融合させた遺伝子組み換え融合タンパクで皮下注製剤である。

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>20)</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(図4A)<sup>23)</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>24~26)</sup>。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、本剤の有効性（投与2週~25

週目の間に4週以上で5万/μl以上を維持した比率)は摘脾群79%、非摘脾群89%であり、平均の投与量は摘脾群では約4~5 μg/kg、非摘脾群では約3 μg/kgであった(図4B)<sup>24)</sup>。

## 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。TPO受容体作動薬の短期投与に関しては比較的安全に使用できるものの、残念ながら現時点においてその長期安全性はいまだ確立していない。注意すべき副作用や可能性のある副作用を表に示す。第一世代TPO製剤とは異なり、エ



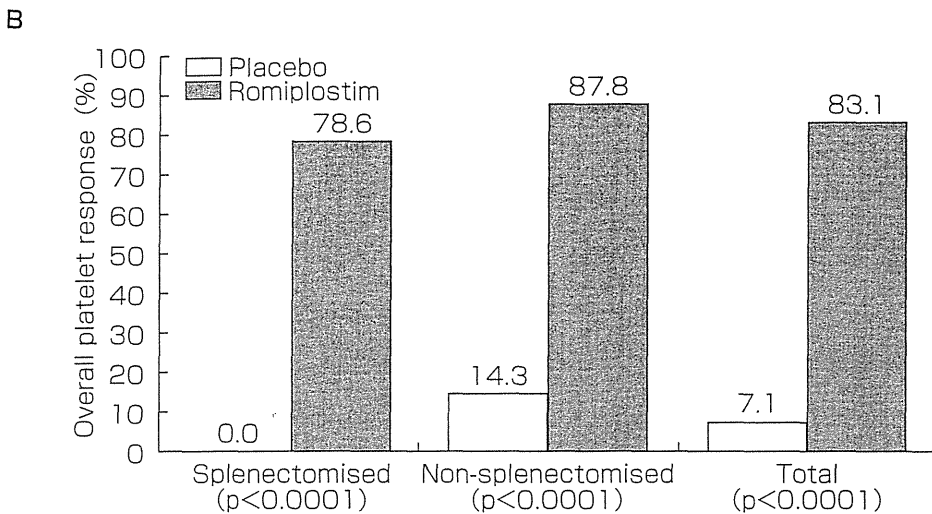
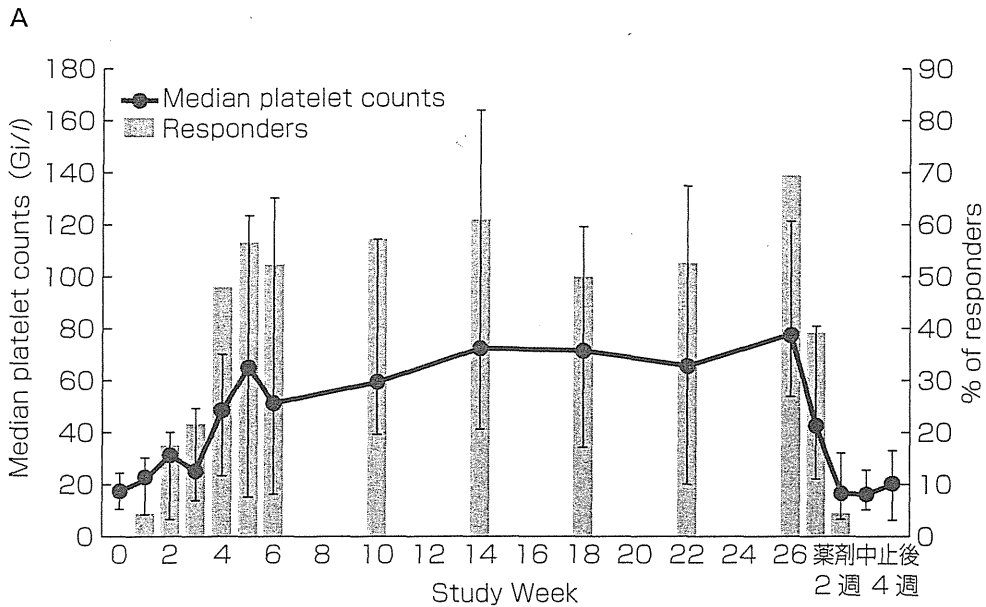


図4. トロンボポエチン受容体作動薬の治療成績 (文献23および24より引用)

A) エルトロンボパグの日本人患者を対象とした治療成績. 血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満の ITP 症例に対してエルトロンボパグを 26 週間投与した. 図は各週数において血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上となった比率 (%) と平均血小板数を示している. エルトロンボパグは 12.5 mg, 25 mg, 50 mg の用量設定となっている.

B) ロミプロスチムの治療成績. 血小板数 3 万/ $\mu$ l 以下の ITP 症例に対して, ロミプロスチムを 24 週間投与した. 2 週目~25 週目の間にすくなくとも 4 週において血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上を維持できた比率 (%) を示している. 有意差検定は Cochran-Mantel-Haenszel 検定にて施行.

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薬であるため, 血小板増加のみならず血栓症が誘導される可能性がある. さらに 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<sup>17,27)</sup>. 特に最近では, MDS (myelodysplastic syndrome) 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

表. TPO受容体作動薬の懸念される副作用

1. 血栓症の誘発
2. 治療中止時の反撥性血小板減少および出血傾向の増悪
3. 骨髓線維症の誘発 (reticulin, collagenの増加)
4. MDSにおける白血病の誘導
5. サイトカインとの相互作用
6. 長期使用時における幹細胞の枯渇

る使用は慎むべきである。また、小児ITPへの投与はいまだ承認されていないが、最近小規模臨床研究ではあるがロミプロスチムの小児ITPへの有効性が示された<sup>28)</sup>。しかしながら、TPO受容体作動薬はITPを完全寛解させる薬剤ではなく、長期使用により病態をコントロールする薬剤であるため、上記副作用を考慮し小児への使用は慎重を期すべきと考える。

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あるい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2011年版ガイドラインでも同様の位置付けである<sup>29)</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。この場合の「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/ $\mu$ l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。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：富山佳昭；講演料(協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン)

## 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, Nugent D: The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 81: 94-99, 2005.
- 7) 富山佳昭：トロンボポエチン受容体作動薬による難治性ITPの治療. *臨血* 52: 627-632, 2012.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 120: 574-596, 2003.
- 11) Portielje JE, et al: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97: 2549-2554, 2001.

- 12) 藤村欣吾, 他 : 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版. 臨血 印刷中.
- 13) Fujimura K, 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.
- 14) Stasi R, et al : Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 113: 1231-1240, 2009.
- 15) McMillan R : Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 126 : 307-314, 1997.
- 16) Vianelli N, et al : Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura : long-term results of 402 cases. *Haematologica* 90 : 72-77, 2005.
- 17) Kuter DJ : New thrombopoietic growth factors. *Blood* 109 : 4607-4616, 2007.
- 18) Kuter DJ : Thrombopoietin and thrombopoietin mimetics in the treatment of thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 60 : 193-206, 2009.
- 19) Nurden AT, et al : New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 373 : 1562-1569, 2009.
- 20) Bussel JB, et al : Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357 : 2237-2247, 2007.
- 21) Bussel JB, 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* 373 : 641-648, 2009.
- 22) Cheng G, et al : Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE) : a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377 : 393-402, 2011.
- 23) Tomiyama Y, et al : Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Hemost* 2012, in press.
- 24) 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.
- 25) Bussel JB, et al : Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 113 : 2161-2171, 2009.
- 26) Kuter DJ, et al : Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 363 : 1889-1899, 2010.
- 27) Kuter DJ, et al : Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 114 : 3748-3756, 2009.
- 28) Bussel JB, et al : A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 118: 28-36, 2011.
- 29) Neunert C, et al : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117 : 4190-4207, 2011.

## 基礎編

# 血栓形成の分子機構； 血小板機能異常症の 解析からみた最近の進歩

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科 柏木 浩和  
大阪大学医学部附属病院輸血部 富山 佳昭

## KEY WORDS

- 血小板機能異常症
- 血栓形成
- 分子機構
- 抗血小板療法

Recent progress in our understanding of the molecular mechanism of thrombus formation and platelet function disorders.

Hirokazu Kashiwagi (講師)  
Yoshiaki Tomiyama (病院教授)

## 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は、日本および世界における死因の約3割を占めている。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ことから、血小板機能の分子メカニズムを明らかにすることが、血栓症の予防および効果的な治療薬剤の開発のためにきわめて重要である。動脈血栓形成における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いる(図1)<sup>1)</sup>。本稿では、それぞれの過程における分子機構および機能異常症について、筆者らの経験した症例を含めて最近の知見を紹介する。

## I. 血小板粘着の異常

血小板が血管損傷部位に露出されたコラーゲン線維や動脈硬化巣などに接触すると、血小板は接着し活性化される(Adhesion)。この過程においては、von Willebrand因子(von Willebrand factor; VWF)と血小板GP I b/IX/V複合体の結合が重要であり、特に細動脈などの高ずり速度下における血小板接着には必須である。しかしGP I b/IX/V複合体とVWFの結合は比較的弱いものであり、血小板は血管壁上に短時間つなぎとめられた状態(tethering)あるいは転がるような動態(rolling)を示す。この間に血小板のコラーゲン受容体であるGP VI/FcR $\gamma$ 複合体およびインテグリン $\alpha 2\beta 1$ (GP I a/II a)との結合が進行することにより、血管