

図1. 動脈血栓形成過程とその異常症  
 主要な血小板膜蛋白とその異常症および責任遺伝子 (Italic) を示す。

(文献<sup>1)</sup>より改変)

壁に強固に粘着することができる。

ている<sup>3)</sup>。

## Bernald-Soulier症候群

Bernald-Soulier症候群 (Bernald-Soulier syndrome ; BSS) はGPIIb/IIIa/V複合体の異常により巨大血小板減少症とVWFを介した血小板粘着障害をきたす疾患である。成熟巨核球内で形成されたGPIIb, GPIIb, GPII, GPVの複合体は, GPIIb細胞内領域でフィラミンを介してアクチンに結合する<sup>2)</sup>。GPIIb, GPIIbおよびGPIIにおける変異は, この複合体の形成あるいは細胞内輸送を阻害しBSSの原因となりうる。最近CranmerらはGPIIbとフィラミンの結合は, GPIIbとVWFの結合やαIIbβ3の活性化には影響を与えないが, 高ずり応力下での血小板粘着および血小板膜の安定性維持に重要であることを報告し

## II. 血小板活性化および顆粒放出反応の異常

血小板表面には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。これら受容体から生じる活性化シグナル(inside-out signal)により, 最終的にはαIIbβ3が活性化型に構造変化する。また血小板内顆粒の放出反応は, 血小板凝集反応の増幅および血栓の安定化に寄与している(図2)。

### 1. 血小板アゴニスト受容体異常症

#### 1) コラーゲン受容体欠損症

血小板の主要なコラーゲンの受容体は, インテグリンα2β1(GPIIaIIa)とGPIIである。α2β1は血小板粘着

反応に関与し, GPIIは複合体を形成するFcRγ受容体を介して血小板活性化シグナル伝達に関与する。GPIIは免疫グロブリンスーパーファミリーに属しており, 抗GPII抗体結合や血小板活性化に伴い細胞外領域の切断(shedding)や細胞内への内包化(internalization)を生じる<sup>4)</sup>。筆者らは特発性血小板減少性紫斑病(idopathic thrombocytopenic purpura ; ITP)に合併した後天性GPII欠損例を経験した。患者は軽度の血小板減少と出血傾向を示し, コラーゲン凝集能が欠如していた。血小板解離液中に抗GPII抗体が検出され, 抗体結合によるGPII内包化によりGPII欠損になったと推測された。興味深いことに数年の観察の後に, GPII発現の回復および出血傾向の改善を認めた(図3A)<sup>5)</sup>。現在まで10数例のGPII欠損症が報告されてお

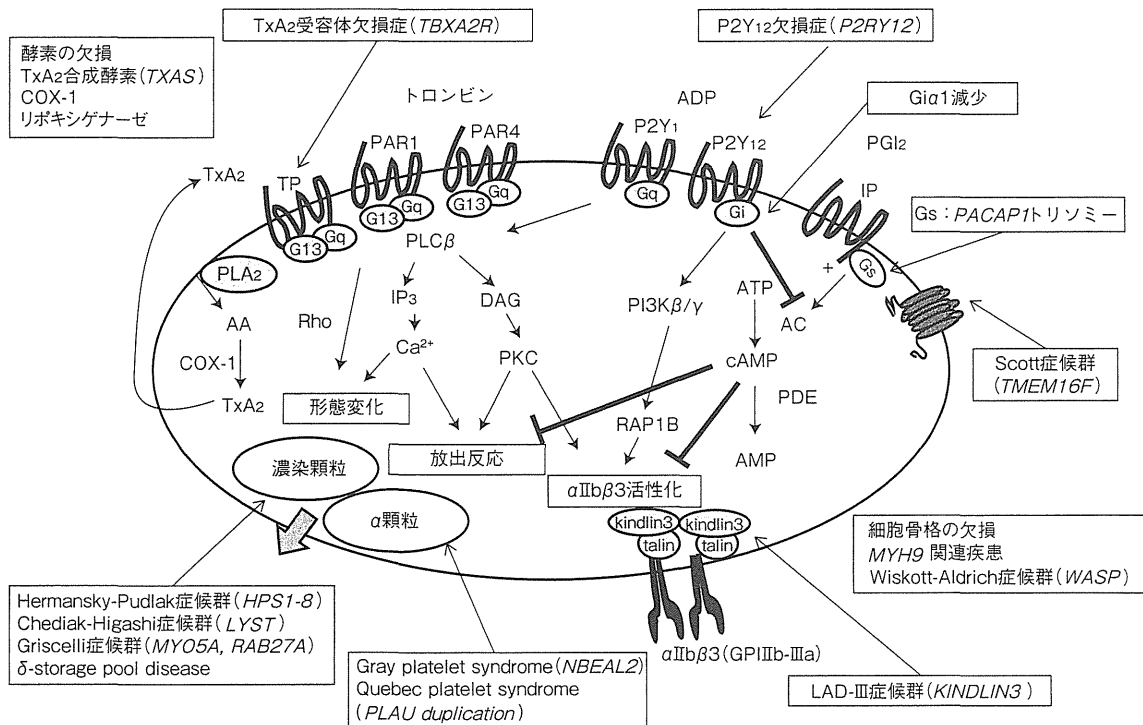


図2. 血小板活性化機構およびその異常症  
血小板活性化に関する主要な受容体およびシグナル分子, さらにその異常症を示す。

り, 多くはITPなどの自己免疫疾患に合併した後天性欠損であるが, 近年になり2例の先天性GPVI欠損例が報告されている<sup>9)</sup>。

### 2) ADP受容体欠損症

ADPは血小板内の濃染顆粒に存在し, 血小板活性化とともに外部に放出される。血小板には2種類のADP受容体, P2Y<sub>1</sub>とP2Y<sub>12</sub>が存在する。P2Y<sub>12</sub>受容体にはG<sub>i</sub>が共役しており, ADP刺激により細胞内cAMPを低下させる。筆者らは日本初の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り, 患者血小板ではアゴニスト刺激後の $\alpha$  IIb $\beta$ 3活性化が持続せず, また血小板凝集塊が脆弱であった(図3B)<sup>7)</sup>。以上の結果から, P2Y<sub>12</sub>は $\alpha$  IIb $\beta$ 3の活性化を持続し血

栓を安定化するために必要であると考えられる<sup>7)</sup>。実際, P2Y<sub>12</sub>を標的とするパナルジン, クロピドグレルの優れた抗血栓作用は臨床的に明らかにされている。

P2Y<sub>1</sub>受容体に関しては, ノックアウトマウスでは重篤な出血傾向が生じるが<sup>8)</sup>, ヒトにおける異常症は報告されていない。

### 3) TxA<sub>2</sub>受容体異常症

TxA<sub>2</sub>は血小板活性化とともに, 細胞膜アラキドン酸から合成され血小板外に分泌される。TxA<sub>2</sub>受容体はGq/G13に共役しており, 血小板内に活性化シグナルを惹起する。TxA<sub>2</sub>受容体異常症はわが国において最初に報告された(Arg60Leu)<sup>9)</sup>。われわれは幼児期より粘膜出血を繰り返した女兒の解析から, 新たな変異を有する

TxA<sub>2</sub>受容体異常症を見いだした(図3C)<sup>10)</sup>。患児および父親においてはTxA<sub>2</sub>類似物質であるU46619による血小板凝集が著明に抑制されていた。血小板TxA<sub>2</sub>受容体の蛋白発現は正常の50%程度に低下しており, 遺伝子解析の結果, TxA<sub>2</sub>受容体の一塩基挿入によるframeshift変異(c.167dupG)のヘテロ接合体であった。さらに患児血小板においてはTxA<sub>2</sub>受容体からの顆粒放出反応, 特にADP分泌が障害されていることが出血傾向の一因であることを明らかにした<sup>10)</sup>。その他, 重篤な鼻出血の既往のある男児において, TxA<sub>2</sub>受容体のAsp304Asn変異が報告されている<sup>11)</sup>。

## 2. 細胞内シグナル伝達異常症

多くの分子が血小板活性化シグナル

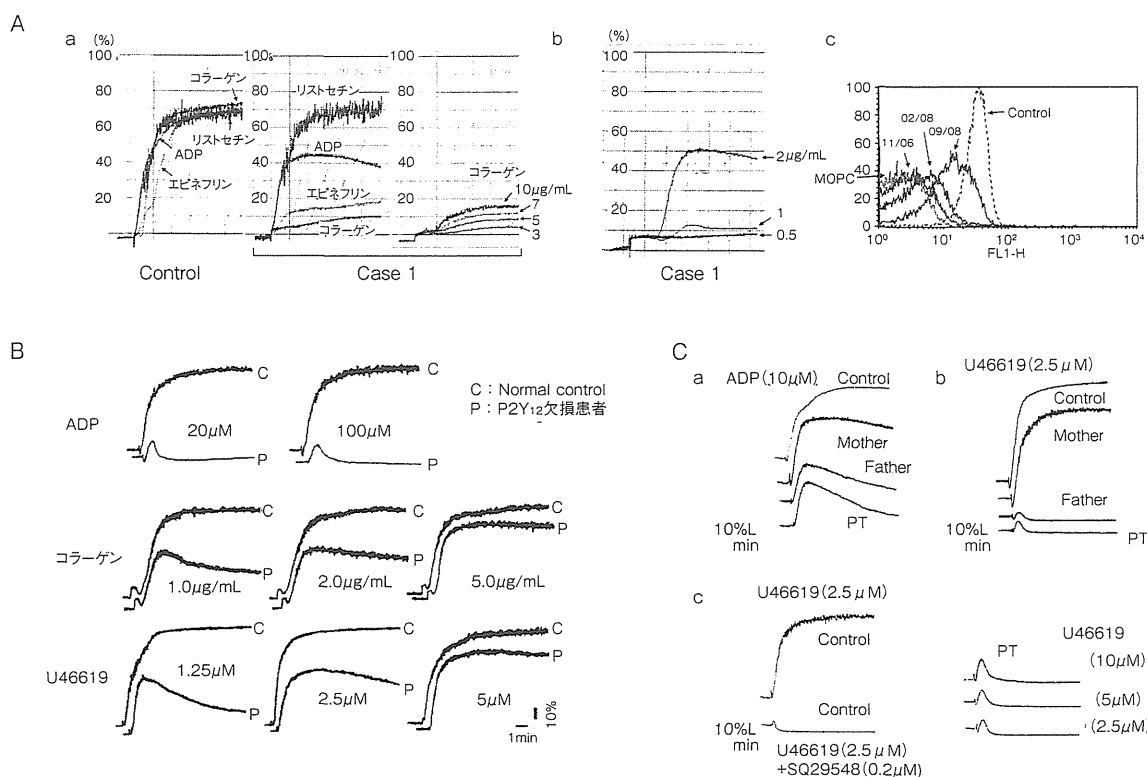


図3. 血小板受容体異常症における血小板凝集

A: 後天性GPIIb/IIIa欠損症<sup>5)</sup>。発症当初(2006年11月)にはコラーゲン凝集の著明な低下を認められたが(a), 発症約2年後にコラーゲン凝集の改善が認められ(2008年9月)(b), またGPIIb/IIIa発現の改善が認められた(c)。

B: 先天性P2Y<sub>12</sub>欠損症<sup>7)</sup>。ADP凝集反応が高濃度(100 $\mu$ M)においても認められない。また低濃度のコラーゲンおよびU46619(TxA<sub>2</sub>類似物質)に対する反応が低下していた。

C: 先天性TxA<sub>2</sub>受容体異常症<sup>10)</sup>。患児および父親においては, ADPによる二次凝集が低下しており(a), U46619による血小板凝集反応は高濃度(10 $\mu$ M)においても著明に障害されていた(b, c)。また, U46619刺激直後に認められる一過性の凝集反応は, TxA<sub>2</sub>受容体阻害薬SQ29548により完全に阻害された(c)。

に参与していることは, 特異的な阻害薬やノックアウトマウスを用いた検討から明らかにされてきているが, ヒトの異常症として報告されているものは多くない。small G蛋白異常症としてGi<sub>1</sub>発現の低下により出血傾向を示した症例や血小板特異的Ga<sub>q</sub>欠損により粘膜出血を示した症例が報告されている<sup>12)</sup>。また, PACAP遺伝子トリソミーにより重篤な神経障害とともに血小板cAMPの上昇から出血傾向を示す症候群が報告されている<sup>13)</sup>。

### 3. 顆粒分泌の異常

#### 1) $\alpha$ 顆粒欠損症(Gray platelet syndrome; GPS)

$\alpha$ 顆粒内にはVWFやフィブリノゲンのなどの止血, 炎症, 損傷治癒などに必要な蛋白成分が蓄積されている。 $\alpha$ 顆粒には多様性があり, 実際, 巨核球で産生されるVWFと血漿中から取り込まれるフィブリノゲンは主に異なる $\alpha$ 顆粒に蓄えられているが, 最近, Italianoらは, 血管新生促成分子であるVEGFや $\beta$ FGFと血管新生抑制分子であるトロンボスポンジン-1やエンドスタチンは異なる $\alpha$ 顆粒に存在

し, それぞれ異なるメカニズムで放出反応が生じることを報告している<sup>14)</sup>。

$\alpha$ 顆粒欠損症(gray platelet syndrome; GPS)は,  $\alpha$ 顆粒を欠損した巨大血小板を特徴とする常染色体劣性遺伝を示す出血性疾患である。その責任遺伝子は長い間不明であったが, 昨年, 3つのグループからNBEAL2(neurobeachin-like 2)変異がGPS家系において同定されたことが報告された。NBEAL2の機能は不明であるが, 顆粒生成に関与する分子ファミリーに属しており, 今後,  $\alpha$ 顆粒生成過程の解明が大いに進展することが期待さ

れる<sup>15)-17)</sup>。

## 2) 濃染顆粒欠損症 ( $\delta$ -storage pool disease; $\delta$ SPD)

濃染顆粒には、セロトニン、カルシウムイオン、ADP、ATPなどが蓄えられている。 $\delta$ -storage pool disease ( $\delta$ SPD)として知られる濃染顆粒欠損症においては、主にADP放出の低下の影響から、二次凝集の異常をきたすことが多い。 $\delta$ SPDはHermansky-Pudlak症候群やChediak-Higashi症候群のように皮膚の色素障害 (albinism) を合併することがあり、それらの責任遺伝子は明らかにされつつあるが、多くはそのような合併する異常を認めず、またその責任遺伝子も明らかにされていない。

## III. 血小板凝集の異常

血小板活性化反応の最も重要なアウトプットは、 $\alpha$ IIb $\beta$ 3の活性化型への構造変化である。これにより $\alpha$ IIb $\beta$ 3はそのリガンドであるフィブリノゲンやVWFと結合できるようになり、血小板凝集塊が形成される。この $\alpha$ IIb $\beta$ 3の活性化にはその細胞内領域に結合するtalinsおよびkindlin-3が必須であることが明らかにされている。

### 1. Glanzmann血小板無力症

$\alpha$ IIb $\beta$ 3の質的、量的異常により出血傾向をきたす先天性疾患である。Glanzmann血小板無力症 (Glanzmann's thrombasthenia; GT) には $\alpha$ IIb $\beta$ 3発現が5%以下に低下しているタイプIと5~20%であるタイプIIおよび機能異常であるvariant typeがあり、すでに多くの遺伝子異常が報告され、データベース化されている (Glanzmann

Thrombasthenia Database : <http://sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu>)。

GT患者の出血に対しては血小板輸血にて対処されることが多いが、血小板輸血により抗 $\alpha$ IIb $\beta$ 3同種抗体が産生され、血小板輸血無効となる症例がある。筆者らは胃癌を発症した同種抗体を有するタイプI症例において、血小板輸血と活性化FVIIa (ノボセブ®) を併用することにより無事に腫瘍摘出術を行った症例を経験した。本例は $\beta$ 3遺伝子のフレームシフト変異とナンセンス変異の複合ヘテロ接合体であった<sup>18)</sup>。興味深いことに、文献的に抗 $\alpha$ IIb $\beta$ 3同種抗体の産生が報告されている症例はすべてタイプI症例であり、しかもほとんどがフレームシフトあるいはナンセンス変異であった。 $\alpha$ IIb $\beta$ 3発現の完全欠損が予想される変異を有する症例は、同種抗体産生のハイリスク群と考えて対応する必要がある。

### 2. Kindlin-3異常症

ヒトにおけるtalins異常症は報告されていないが、kindlin-3異常症はLeukocyte adhesion deficiency III (LAD-III) 患者において見いだされている<sup>19)-21)</sup>。LAD-III患者では $\alpha$ IIb $\beta$ 3発現は正常であるにもかかわらず、各種アゴニストによる血小板凝集反応は欠如しており、GT variant typeと同様の所見を呈する。また好中球におけるPMA刺激後の $\beta$ 2インテグリン活性化反応も欠如しており、kindlin-3は血球系におけるインテグリンの機能発現に必須の分子であることが示されている。

## IV. 凝固反応促進の異常

### Scott症候群

血小板は活性化されると細胞膜内層に存在するphosphatidylserine (PS) が細胞膜外層に移動し、PSにFVaやFXaが結合することにより、凝固系の効率的な活性化を生じる。Scott症候群はこのリン脂質の細胞膜外層への移行が障害されることに出血傾向を生じるきわめてまれな疾患である。2010年Suzukiらは、発現クローニングの手法を用いて血小板におけるTMEM16F (transmembrane protein 16F) がCa<sup>2+</sup>イオン依存性の血小板外層へのPS移行に関与していること、またこの分子の欠失によりScott症候群は生じることを明らかにした<sup>22)</sup>。その詳細なメカニズムは今後明らかにされることであろう。

## おわりに

血小板機能異常症の解析から明らかにされてきた血小板活性化分子機構における最近の報告を紹介した。なお、本稿には記載できなかった細胞骨格系や酵素異常などに関しては他の総説をご参照いただきたい<sup>6)</sup>。これらの解析が出血性疾患の理解、および抗血小板療法のさらなる発展に寄与することを期待する。

## 文 献

- 1) 富山佳昭：新規抗血小板薬の開発。脈管学 51 : 301-307, 2011
- 2) Nakamura F, Pudas R, Heikkinen O, et al : The structure of the GPIIb-IIIa complex. Blood 107 : 1925-1932, 2006
- 3) Cranmer SL, Ashworth KJ, Yao Y, et al : High shear-dependent loss of

- membrane integrity and defective platelet adhesion following disruption of the GPIIb/IIIa-filamin interaction. *Blood* 117 : 2718–2727, 2011
- 4) 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
  - 5) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, et al : Presence of platelet-associated anti-glycoprotein (GP) VI autoantibodies and restoration of GPIIb/IIIa expression in patients with GPIIb/IIIa deficiency. *J Thromb Haemost* 7 : 1373–1383, 2009
  - 6) Nurden A, Nurden P : Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost* 9(Suppl. 1) : 76–91, 2011
  - 7) 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* 4 : 1379–1387, 2006
  - 8) Fabre JE, Nguyen M, Latour A, et al : Decreased platelet aggregation, increased bleeding time and resistance to thromboembolism in P2Y<sub>1</sub>-deficient mice. *Nat Med* 5 : 1199–1202, 1999
  - 9) Hirata T, Kakizuka A, Ushikubi F, et al : Arg60 to Leu mutation of the human thromboxane A<sub>2</sub> receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J Clin Invest* 94 : 1662–1667, 1994
  - 10) Kamae T, Kiyomizu K, Nakazawa T, et al : Bleeding tendency and impaired platelet function in a patient carrying a heterozygous mutation in the thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *J Thromb Haemost* 9 : 1040–1048, 2011
  - 11) Mumford AD, Dawood BB, Daly ME, et al : A novel thromboxane A<sub>2</sub> receptor D304N variant that abrogates ligand binding in a patient with a bleeding diathesis. *Blood* 115 : 363–369, 2010
  - 12) Salles II, Feys HB, Iserbyt BF, et al : Inherited traits affecting platelet function. *Blood Rev* 22 : 155–172, 2008
  - 13) Freson K, Hashimoto H, Thys C, et al : The pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is a physiological inhibitor of platelet activation. *J Clin Invest* 113 : 905–912, 2004
  - 14) Italiano JE Jr., Richardson JL, Patel-Hett S, et al : Angiogenesis is regulated by a novel mechanism : pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 111 : 1227–1233, 2008
  - 15) Gunay-Aygun M, Falik-Zaccari TC, Vivoux T, et al : NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet  $\alpha$ -granules. *Nat Genet* 43 : 732–734, 2011
  - 16) Albers CA, Cvejic A, Favier R, et al : Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for gray platelet syndrome. *Nat Genet* 43 : 735–737, 2011
  - 17) Kahr WH, Hinckley J, Li L, et al : Mutations in NBEAL2, encoding a BEACH protein, cause gray platelet syndrome. *Nat Genet* 43 : 738–740, 2011
  - 18) Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, et al : Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- $\alpha$ IIb $\beta$ 3 alloantibodies. *Int J Hematol* 93 : 106–111, 2011
  - 19) Moser M, Bauer M, Schmid S, et al : Kindlin-3 is required for  $\beta$ 2 integrin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells. *Nat Med* 15 : 300–305, 2009
  - 20) Svensson L, Howarth K, McDowall A, et al : Leukocyte adhesion deficiency-III is caused by mutations in KINDLIN3 affecting integrin activation. *Nat Med* 15 : 306–312, 2009
  - 21) Malinin NL, Zhang L, Choi J, et al : A point mutation in KINDLIN3 ablates activation of three integrin subfamilies in humans. *Nat Med* 15 : 313–318, 2009
  - 22) Suzuki J, Umeda M, Sims PJ, et al : Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. *Nature* 468 : 834–838, 2010



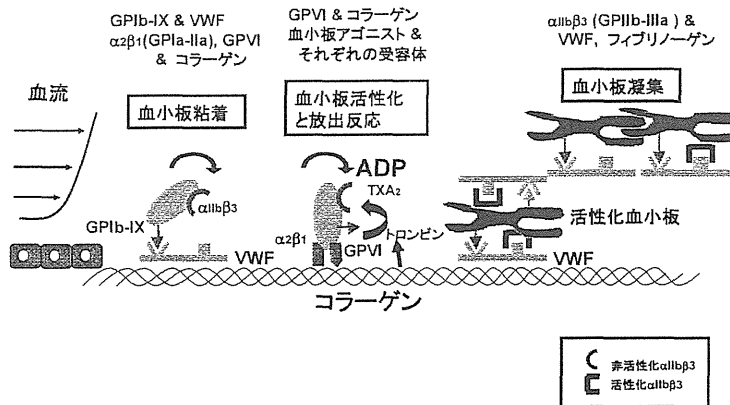


図1 動脈血栓形成の分子機構 (文献7より引用)

動脈における病的血栓の形成過程は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。血小板粘着には GPIb-IX が、血小板凝集にはインテグリン  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb-IIIa) が必須であるが、血小板から放出される ADP は血小板活性化反応および  $\alpha_{IIb}\beta_3$  の活性化を維持する上で極めて重要である。

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。

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ような大きなイベントがあると、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、主としてコラーゲン線維、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。

細動脈で形成される病的血栓形成過程の主要な分子機構を図1に示す<sup>5)~7)</sup>。特に P2Y<sub>12</sub> 阻害剤の優れた臨床成績からも、血栓形成において P2Y<sub>12</sub> を介した ADP の作用が重要な役割を担っていることが認識されている。

### 3. P2Y<sub>12</sub> 欠損症の遺伝子異常

ADP は赤血球内にも存在するが、血小板内においては濃染顆粒内に貯蔵されている。血小板 10<sup>11</sup> 個あたり約 2.5  $\mu$ mol 存在し、血小板の活性化に伴い細胞外に放出されるがその濃度は血栓形成局所においては数  $\mu$ M に達することが、最近

コンピューターシミュレーションを用いた血栓モデルで示されている<sup>8)</sup>。放出された ADP はさらなる血小板の活性化を促す。ADP は *in vitro* の血小板凝集惹起作用に関してその活性は決して強力ではないものの、生体内での血栓形成において極めて重要な役割を担っている。血小板は2種類の ADP 受容体を有しており、1996年に P2Y<sub>1</sub> が、2001年に P2Y<sub>12</sub> が同定された<sup>9)</sup>。どちらも7回膜貫通型の受容体であり G 蛋白が共役している(図2)。ヒトではこれらの遺伝子は3番染色体の長腕に存在し、P2Y<sub>1</sub> は 373 個の、P2Y<sub>12</sub> は 342 個のアミノ酸から構成されている。ADP 刺激により同時にこれら2つの受容体が作働するが、P2Y<sub>1</sub> 受容体は G 蛋白質の G $\alpha_q$  を共役しており、ホスホリパーゼ C (PLC) を活性化し、細胞内 Ca イオンの上昇、血小板の形態変化 (shape change) や一過性の血小板凝集を惹起する。一方、P2Y<sub>12</sub> 受容体は G $\alpha_i$  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共に、放出反応の増強や血小板凝集の安定化に必要である(図2)<sup>10)~11)</sup>。

筆者らは本邦初の P2Y<sub>12</sub> 欠損患者 (OSP-1) を同定しているが、この患者では P2Y<sub>12</sub> の翻訳開始コドン ATG が AGG に変異するホモ接合体異常であった。患者の息子はこの異常のキャリアーであったが、出血傾向は認めなかったことより、

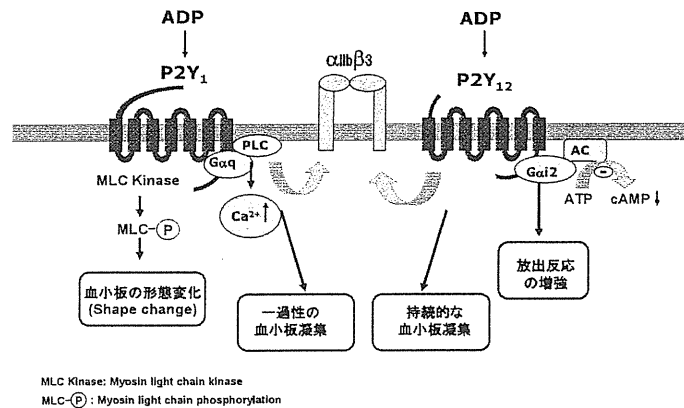


図2 血小板におけるADP受容体(文献10を一部改変し引用)

血小板は2種類のADP受容体(P2Y<sub>1</sub>およびP2Y<sub>12</sub>)を有しており、P2Y<sub>1</sub>受容体はGαqを介して、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化し、細胞内Ca<sup>2+</sup>イオンの上昇、血小板の形態変化(shape change)や一過性の血小板凝集を惹起し、P2Y<sub>12</sub>受容体はGαiを介して、アデニル酸シクラーゼ(AC)を抑制し、細胞内cAMPの低下を惹起すると共に、血小板の持続的な凝集に必要である。

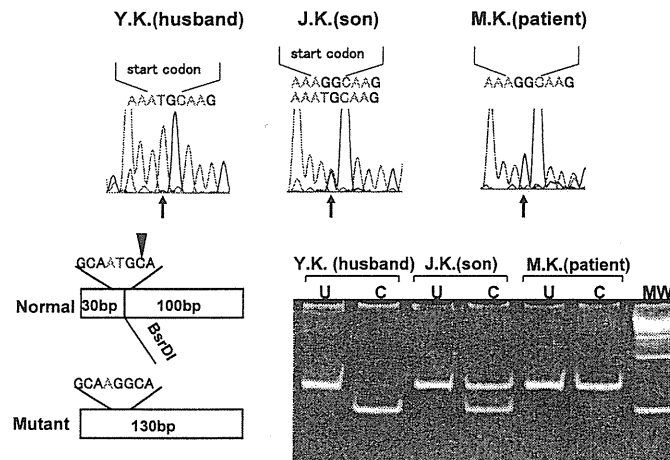


図3 P2Y<sub>12</sub>欠損患者(本邦例)における遺伝子異常

患者OSP-1(M.K.)ではスタートコドンATGがAGGに変異しているホモ接合体であり、息子(J.K.)は変異アレルのキャリアーであった。正常アレルのPCR産物は制限酵素BsrDIにより切断されるが、変異アレルのPCR産物は切断されない。

P2Y<sub>12</sub>欠損症は常染色体劣性遺伝形式であることが確認された(図3)<sup>12)</sup>。発現実験の結果やP2Y<sub>12</sub>阻害剤添加によっても血小板機能のさらなる抑制が誘導されないことよりこの遺伝子異常により本例ではP2Y<sub>12</sub>が完全に欠損することが示された。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った。過去に出産2回、中絶1回を経験しているが、出血量は多かったものの輸

血するほどの多量出血ではなかった。この患者の血小板凝集能検査を図4に示す<sup>12)</sup>。ADP惹起血小板凝集が極端に障害されているのが解る。さらに興味深いこととして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いた。このように、ADP以外の血小板活性化物質の刺激により血小板が凝集する場合においても放出されたADPは血小板凝



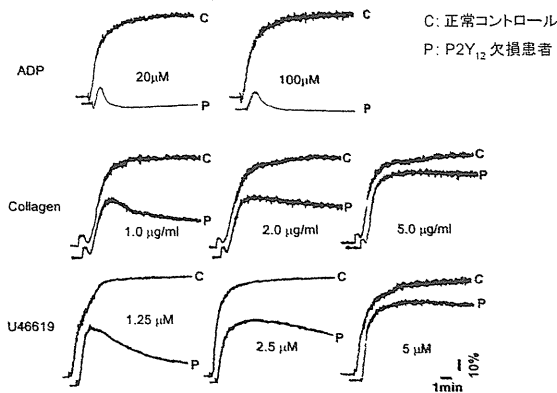


図4 ADP 受容体 P2Y<sub>12</sub> 欠損患者における血小板凝集異常 (文献 12 より引用)

ADP 受容体 P2Y<sub>12</sub> が欠損すると、ADP 以外にも、コラーゲンや TXA<sub>2</sub> アナログである U46619 に対しても血小板凝集が障害され、血小板凝集塊は極めて脆弱となる。

集に重要な機能を担っていることが理解できる。言い換えると、P2Y<sub>12</sub> を 100% 阻害すると図 4 のように ADP のみならず種々の低濃度アゴニスト刺激に対する血小板凝集が障害される。現在までに、筆者らの P2Y<sub>12</sub> 完全欠損例 (OSP-1) を含め P2Y<sub>12</sub> 欠損症 (機能欠損例も含む) としては 6 家

系が報告されているのみである<sup>13)</sup>。P2Y<sub>12</sub> 機能欠失症は、P2Y<sub>12</sub> の発現は正常であるが、その機能が大きく障害される異常である。P2Y<sub>12</sub> 機能欠失症 (AC 例) の分子異常として、6 番目の膜貫通領域 (TM6) 内の Arg256→Gln 置換および 3 番目の細胞外ループ (EL3) 内の Arg265→Trp 置換を生じるヘテロ接合体であることが明らかにされている。この症例の解析により、P2Y<sub>12</sub> 受容体の機能発現には TM6 や EL3 の構造が重要であることが示された<sup>14)</sup>。

血小板凝集には血小板膜上の接着分子受容体であるインテグリン  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb-IIIa) の活性化が必要不可欠である。 $\alpha_{IIb}\beta_3$  はフィブリノゲンおよびフォンビルブラント因子の受容体であり、活性化型となって初めてその機能を発揮する。この  $\alpha_{IIb}\beta_3$  活性化は活性化型の  $\alpha_{IIb}\beta_3$  のみを認識するユニークな PAC1 抗体の結合で解析可能である。図 5 に示すように、強力な血小板活性化物質であるトロンビンで血小板を活性化させると  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が活性化すると共に、 $\alpha$  顆粒放出の指標である P セレクチンが発現してくる。筆者らは、P2Y<sub>12</sub> 阻害剤を添加しない状態で血小板をトロンビンで活性化させ、活性化が完了した時点で

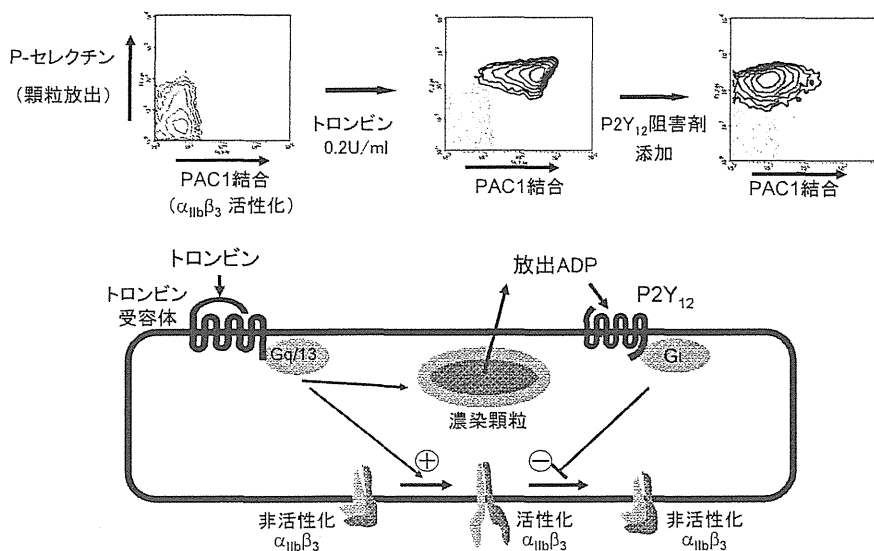


図 5 P2Y<sub>12</sub> のインテグリン  $\alpha_{IIb}\beta_3$  活性化維持機構 (文献 16 より引用)

トロンビンで血小板を活性化させると  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が活性化 (= PAC1 の結合) すると共に、 $\alpha$  顆粒放出の指標である P セレクチンが発現するが、P2Y<sub>12</sub> 阻害剤を加えると、P セレクチンの発現は変化しないが PAC1 抗体の結合が低下し  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が非活性化状態に戻る。このように P2Y<sub>12</sub> を阻害すると  $\alpha_{IIb}\beta_3$  の安定した活性化が障害される。

において P2Y<sub>12</sub> 阻害剤を加えると、P セレクションの発現は変化しないが PAC1 抗体の結合が低下し  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が非活性化状態に戻ることを明らかにした<sup>15)</sup>。この成績は、トロンビン刺激による  $\alpha_{IIb}\beta_3$  活性化の持続には血小板から放出された ADP と P2Y<sub>12</sub> の反応が必須であり、この反応が阻害されると  $\alpha_{IIb}\beta_3$  が非活性化型に戻ることを示している (図 5)<sup>15)</sup>。生体に近い条件にすべく、血流下での血栓形成実験を行うと、P2Y<sub>12</sub> 欠損血小板では血栓形成能が悪く、また形成された血栓も極めて脆弱であることが明らかとなった<sup>12)</sup>。このように P2Y<sub>12</sub> が欠損すると  $\alpha_{IIb}\beta_3$  の安定した活性化が阻害される結果、血小板凝集反応が障害され血栓形成が脆弱となり、また血栓サイズも減少することが示された。

#### 4. P2Y<sub>12</sub> 阻害薬の臨床成績

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>10)</sup>。チクロピジンはその作用部位が長らく不明であったが、その作用部位が P2Y<sub>12</sub> であることが示されたが、肝障害や血栓性血小板減少性紫斑病の誘発などの危険性があるため、より安全性の高いクロピドグレルに変更されつつある。クロピドグレル 75mg/日は、アスピリン 325mg/日との二重盲検比較試験においてハイリスク患者における血管性イベント (脳梗塞, 心筋梗塞, 末梢動脈疾患) を約 8.7% 減少させた (CAPRIE 試験)<sup>17)</sup>。さらに、クロピドグレルと比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, プラスグレルとの二重盲検比較試験が行われた (TRITON-TIMI38 試験)<sup>18)</sup>。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>18)</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。特に脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往を有する患者, 60kg 以下の低体重者や 75 歳以上の高齢者では、プラ

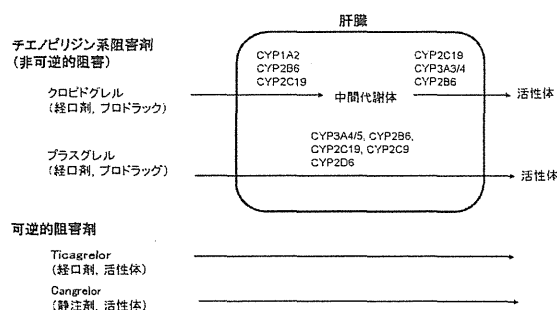


図 6 P2Y<sub>12</sub> 阻害剤の分類と活性体への代謝経路

P2Y<sub>12</sub> 阻害剤はプロドラッグであるチエノピリジン系阻害剤 (P2Y<sub>12</sub> の非可逆的阻害剤) と Ticagrelor や Cangrelor など肝での代謝を必要としない P2Y<sub>12</sub> の可逆的阻害剤に大別される。クロピドグレルの活性体産生には主として肝チトクローム P450 遺伝子 CYP2C19 が制御する 2 段階の代謝過程が必要である。

スグレルの使用は慎重を期すべきとの結果であった。一方、興味深いことに TRION-TIMI38 において心血管イベント再発のハイリスク群である糖尿病合併患者に対するサブグループ解析では、プラスグレルは重篤な出血イベントを増加させず血管イベントを約 30% 減少させることが示されている<sup>19)</sup>。両薬剤の層別化は今後の課題であると言える。

上記の薬剤は P2Y<sub>12</sub> を非可逆的に阻害するが、プロドラッグであるためその作用発現には肝臓で代謝され活性体に変化する必要がある。クロピドグレルの活性体産生には主として肝チトクローム P450 遺伝子 CYP2C19 が制御する 2 段階の代謝過程が必要である (図 6)。CYP2C19 の遺伝子多型として CYP2C19\*2 (exon5 における G→A 変異) や CYP2C19\*3 (exon4 における G→A 変異) などにより CYP2C19 の機能が欠失することが知られているが、心筋梗塞患者や PCI 予定の急性冠症候群を対象とした臨床研究にて、これらの機能欠失変異を有する患者ではクロピドグレルの活性体への代謝が減弱し治療成績が悪いことが明らかにされた<sup>20)</sup>。欧米人の約 2% では CYP2C19 が完全に機能欠失しているのに対し、邦人を含めアジア人では 18~23% に見られており、アジア人ではクロピドグレルに対する反応性により大きな個人差が見られる可能性があると考えられる<sup>22)</sup>。上記以外の CYP2C19 遺伝

子多型で機能欠失あるいは低下するものとしては CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, \*8 など同定されているが、これらの頻度は低い。クロピドグレルの活性体への代謝障害 (poor metabolizer) に関しては、欧米人の poor metabolizer の 85% が、アジア人では 99% が CYP2C19\*2 と \*3 の多型に起因することが明らかにされている<sup>24)</sup>。一方、プラスゲレルの活性体への代謝には CYP2C19 の遺伝子多型に影響されないことが示されている<sup>25)</sup>。これらのクロピドグレルに関する成績は、CYP2C19 遺伝子多型による個別治療の可能性を示唆している。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は 2009 年 5 月さらには 2010 年 3 月 12 日付で、クロピドグレルの poor metabolizer に関しては、その薬効を充分発揮できないこと、およびその判別には CYP2C19 の遺伝子多型解析を推奨することをクロピドグレルの添付文書に boxed warning として追加記載した<sup>24)</sup>。一方この推奨に対し、アメリカ心臓学会 (AHA および ACC) は、まだエビデンスが充分ではなく、CYP2C19 の遺伝子多型のみでクロピドグレルの治療効果を予測できるとは言い切れないとの見解を示しており、議論中である。その後のメタ解析において、これら CYP2C19 の機能欠失遺伝子多型は冠インターベンション (PCI)、とくにステント血栓症の発症に関与していることが確認されたが<sup>26)</sup>、一方 PCI 施行例のみならず PCI 非施行例を含め心血管イベントをメタ解析すると、CYP2C19 の機能欠失遺伝子多型と心血管イベント発症には関連性は無いとの成績が報告されている<sup>27)</sup>。このように CYP2C19 の機能欠失遺伝子多型解析が臨床研究の域を超えて、実地医療にまで応用できるかに関してはいまだ論争中である<sup>28) 29)</sup>。

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>30)</sup> や Cangrelor (静注) (CHAMPION 試験)<sup>31)</sup> が開発され臨床試験が行われている。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見られなかった<sup>31)</sup>。今後 P2Y<sub>12</sub> 阻害に関してクロピドグレル

やプラスゲ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。

## 5. おわりに

本稿では、「血栓止血分野における遺伝子解析と遺伝子関連検査の現状とその展望」に関して、血小板における ADP 受容体 P2Y<sub>12</sub> に焦点をあてて概説した。特に CYP2C19 の機能欠失遺伝子多型解析によるクロピドグレルの poor metabolizer の同定とその予後に関する臨床研究結果は、アテローム血栓症、特にステント血栓症に関する病態解明に大きなインパクトとなった。実地医療への応用に関しては、新規薬剤の位置づけとも関連して極めてホットな領域であり、さらなる議論や解析が進むことが期待される。

## 謝 辞

この研究の一部は文部科学省科学研究費補助金事業および循環器病研究開発費の助成を受けた。

## Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

## 文 献

- 1) Fuster V, Corti R, Fayad ZA, Schwitzer J, Badimon JJ: Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 1: 1410-1421, 2003.
- 2) Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Müller I, Bergmeier W, Richter T, Lorenz M, Konrad I, Nieswandt B, Gawaz M: A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 196: 887-896, 2002.
- 3) Gawaz M, Langer H, May AE: Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 115: 3378-3384, 2005.
- 4) 富山佳昭: 血小板活性化と動脈硬化。【Annual Review 血液 2009】(高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉謙, 小島勢二, 編), 中外医学社, 東京, 2009. 193-198.
- 5) Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM: Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 94: 657-666, 1998.
- 6) Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, Heel KA, Street A, Harper IS, Lanza F, Jackson SP: A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 105: 783-791, 2000.
- 7) 富山佳昭: 血栓形成のメカニズム up-to-date. *Angiology Frontier* 6: 11-17, 2007.
- 8) Flamm ML, Colace TV, Chatterjee MS, Jing H, Zhou S, Jaeger

- D, Brass LF, Sinno T, Diamond SL : Multiscale prediction of patient-specific platelet function under flow. *Blood* **120** : 190-198, 2012.
- 9) Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB : Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* **409** : 202-207, 2001.
  - 10) Gachet C : ADP<sub>2</sub> receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* **86** : 222-232, 2001.
  - 11) Dorsam RT, Kunapuli SP : Central role of the P2Y<sub>12</sub> receptor in platelet activation. *J Clin Invest* **113** : 340-345, 2004.
  - 12) Shiraga M, Miyata S, Kato H, Kashiwagi H, Honda S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y : Impaired platelet function in a patient with P2Y<sub>12</sub> deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost* **3** : 2315-2323, 2005.
  - 13) Cattaneo M : Molecular defects of the platelet P2 receptors. *Purinergic Signal* **7** : 333-339, 2011.
  - 14) Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB, Ware J, Ruggeri ZM : Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 1978-1983, 2003.
  - 15) Kamae T, Shiraga M, Kashiwagi H, Kato H, Tadokoro S, Kurata Y, Tomiyama Y, Kanakura Y : 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* **4** : 1379-1387, 2006.
  - 16) Tomiyama Y, Shiraga M, Kashiwagi H : Positive and negative regulation of integrin function, in Tanaka K, Davie EW (eds) : *Recent advances in thrombosis and hemostasis 2008*, Japan, Springer, 2008, 243-252.
  - 17) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* **348** : 1329-1339, 1996.
  - 18) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM : TRITON-TIMI 38 Investigators : Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **357** : 2001-2015, 2007.
  - 19) Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM : TRITON-TIMI 38 Investigators : Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* **118** : 1626-1636, 2008.
  - 20) Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quetein L, Drouot E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L : French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators : Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* **360** : 363-375, 2009.
  - 21) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS : Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* **360** : 354-362, 2009.
  - 22) 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.
  - 23) Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, Tazaki J, Tada T, Akao M, Ono K, Hoshino K, Naruse Y, Takahashi K, Watanabe H, Kita T, Kimura T : Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J* **73** : 1498-1503, 2009.
  - 24) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm>
  - 25) Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS : Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel : relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* **119** : 2553-2560, 2009.
  - 26) Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS : Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI : a meta-analysis. *JAMA* **304** : 1821-1830, 2010.
  - 27) Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP : CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **306** : 2704-2714, 2011.
  - 28) Gurbel PA, Tantry US : Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents? : platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents. *Circulation* **125** : 1276-1287, 2012.
  - 29) Krishna V, Diamond GA, Kaul S : Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with anti-thrombotic agents? : the role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven. *Circulation* **125** : 1288-1303, 2012.
  - 30) Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA : PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M : Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **361** : 1045-1157, 2009.
  - 31) Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL : Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* **361** : 2318-2329, 2009.

## 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

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：  
ITP 治療の参照ガイド作成委員会

藤村 欣吾<sup>1</sup>, 宮川 義隆<sup>2</sup>, 倉田 義之<sup>3</sup>, 桑名 正隆<sup>4</sup>,  
富山 佳昭<sup>5</sup>, 村田 満<sup>6</sup>

Key words: ITP, Management, Reference guide, Refractory

### 成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の「治療の参照ガイド」の作成と公表に当たって

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究班では研究事業の一環として特発性血小板減少性紫斑病の治療ガイドライン作成にあたってきたが<sup>1</sup>, 今回の改訂版をガイドラインとするには下記のような問題点があり、「治療の参照ガイド」として公表することにした。

すなわち ITP の治療は, すでに本邦を含め諸外国でも認識されているように, 高いエビデンスに基づいた治療法は少なく, 多くが専門家の経験を背景に進められており, エビデンスの高い治療ガイドラインとするには問題がある。さらに新たな治療法については臨床研究段階であり, それに加え保険適用のない治療も含まれており, 臨床の現場で制約なしに広く適応するにも問題がある。そこで現時点における世界の情報を取り入れ, 研究班の研究成果と専門家の知見を踏まえ, 本邦の実状に即した「ITP 治療の参照ガイド」として発表することにした。なお「ITP 治療の参照ガイド」は, 同作成委員会が起案し, 血液凝固異常症に関する調査研究の分担研究者, 研究協力者の意見を反映させた上で, 日本血液学会の学術雑誌である臨床血液に投稿した。

この治療の参照ガイドは, 「血液凝固異常症に関する

調査研究班」がこれまで活動してきた成果を, 臨床現場に還元する方策として作成したもので, 有益かつ参考になると考えているが, 勧告といった制約力を有するものではないことをご理解いただいた上で, 実地診療に活用していただければ幸いである。

### はじめに

本邦における特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療指針 (ガイドライン) は, 1989 年に「特発性造血器障害調査研究班」により「特発性血小板減少性紫斑病診断・治療の手引き」として初版が発表された。この治療指針では, 血小板数よりも出血症状の有無によって治療の適応を決め<sup>1)</sup>, 治療としてはまず副腎皮質ステロイド療法を選択し, これに不応の症例に対して脾臓摘出 (脾摘) 療法を推奨しており, 以来この流れが標準的治療として定着してきた。

このガイドラインに基づく治療成績のまとめでは, 最終的に治療抵抗症例が約 30% 存在することがあきらかとなっている<sup>2)</sup>。

近年臨床症状と血小板数に基づいた予後に関する解析が進み, 治療開始基準に血小板数と臨床症状の両者に重きを置く傾向が見られる。また疫学調査により, ITP の罹病年齢が本邦を始め世界的に若年から中・高齢にシフトしていることがあきらかにされている<sup>3~6)</sup>。さらに, 本邦においてはヘリコバクター・ピロリ菌陽性 ITP 症例の約半数が<sup>7</sup>, 除菌療法により血小板増加を示す臨床研究, 基礎研究が多く報告されてきた<sup>7~10)</sup>。

これらの点を踏まえ, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症の調査研究班」(以下血液凝固異常症研究班) では, 平成 14 年より本邦 ITP に対する病態に立脚した診断基準の作成や<sup>11)</sup>, 臨床疫学調査を行い,

<sup>1</sup> 広島国際大学薬学部 病態薬物治療学

<sup>2</sup> 慶應義塾大学医学部 血液内科

<sup>3</sup> 四天王寺大学 人間福祉学科

<sup>4</sup> 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科

<sup>5</sup> 大阪大学医学部附属病院 輸血部

<sup>6</sup> 慶應義塾大学病院 臨床検査医学

これらを基に本邦に則した、新たな治療ガイドラインを作成することを目標の一つにしてきた。この度、従来の治療指針を基本に、今回認可された新たな治療薬であるトロンボポエチン受容体作動薬を組み込んだ、ITP 診療に関する治療参照ガイドを作成した。

なお、ITP はその成因に免疫異常が関与することから、最近では免疫性血小板減少性紫斑病 (primary immune thrombocytopenia) と名称が変更され日常的となっている。しかし、特定疾患治療研究事業の対象疾患 (56 疾患) には特発性血小板減少性紫斑病の名称が使用され、さらに難治性疾患克服事業においても特発性血小板減少性紫斑病の名称が用いられている。このため、本論文でも従来通り、本疾患の名称を特発性血小板減少性紫斑病とした。

### ITP 治療に対する基本概念

ITP 治療経験の蓄積や長期的な臨床経過の追跡による科学的な検証により、ITP における血小板減少がすべて治療の対象ではないことが世界的に一致した意見となりつつある。すなわち無治療でも 5~10% の症例は自然に血小板数が回復することや、出血傾向を主体とする臨床症状や血小板数によって ITP を層別化し正常健康人との予後を比較した結果、血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上では、一般人口と比較して生命予後に大きな差がないことが疫学的見地からあきらかにされた<sup>3,4)</sup>。また現在の治療法による反応性、副作用を勘案すると ITP に因る出血死と治療による副作用死亡がほぼ同じであるなど、長期予後を考えると血小板 3 万/ $\mu$ l 以上の症例については無治療経過観察が必ずしもマイナス要因ではないことが示されている<sup>12~14)</sup>。

すでに 1996 年に血液専門医の治療経験に基づいて作成された米国の ITP 治療ガイドライン<sup>15)</sup>や、これを基に疫学的エビデンスを加えて 2003 年に発表された英国のガイドライン<sup>16)</sup>、また最近発表された国際的な共通認識に基づいた治療指針<sup>17)</sup>、さらには昨年米国血液学会による EBM に基づいた ITP の診療ガイドライン<sup>18)</sup>などでは治療対象症例を血小板数、出血症状の程度により層別化し治療対象症例を明確化している。

以上より当面の治療目標は、血小板数を正常化するのが治療の目標ではなく、出血を防ぐレベルに血小板数を維持することになる。

一方、ITP の治療はその病態から、大きく 3 種類の治療戦略が挙げられる：1) 抗血小板抗体の産生抑制、2) 抗血小板抗体が結合した血小板の貪食部位の除去或いは貪食能の抑制、3) 血小板産生能低下の改善、である。歴史の長い副腎皮質ステロイドホルモンを中心とした免疫抑制療法と脾臓摘出 (脾摘) 療法は、現在でも重要な治療

である。また血小板産生を刺激するトロンボポエチン受容体作動薬による治療も新しい選択肢となっている。

これらの ITP 治療は、トロンボポエチン受容体作動薬を除き無作為化比較試験から得られた知見は少ない。多くは経験的蓄積や後方視的臨床研究から得られた治療法である事を念頭に置き、一般的には個々の症例に応じた治療を行うことが基本となる。従って以下に述べる治療の参照ガイドは、あくまでも現時点における平均的な治療の方向性を示したものである。

### 本邦 ITP の特徴に基づいた治療参照ガイド作成の経緯と特徴

本研究班で行った臨床研究「成人 ITP に対するピロリ菌感染率と除菌療法後の血小板増加効果」から得た知見では、ITP 436 症例中ピロリ菌陽性は 301 例 (69%) で、性差はないが加齢と共に陽性率は高くなり、中高年 ITP の 70% 以上がピロリ菌陽性で、ITP としては特異な一群を形成している<sup>9)</sup>。すなわち西欧に比し本邦の一般中高年齢者にピロリ菌陽性者の頻度が高く、これを反映して中高年齢の ITP にピロリ菌陽性率が高いことが本邦 ITP の特徴である。これら陽性症例に対する除菌による血小板増加反応は約 60% に認められる。その効果は長期間 (1 年以上) 持続し、他の ITP 治療の中止が可能となり、再発がほとんど認められない特徴がある。

このような背景に基づき血液凝固異常症研究班では、2004 年にピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法の位置づけを含む、本邦の現状に合った ITP 治療ガイドライン (案) を作成した<sup>19)</sup>。その後、世界的に除菌療法の有効性を示すエビデンスが蓄積され、2010 年 5 月ピロリ菌陽性 ITP に対する除菌療法が保険適応となった。さらに国際的な共通認識に基づいた ITP 治療指針と米国血液学会 ITP 診療ガイドラインに採用された、トロンボポエチン受容体作動薬が最近国内でも承認を受けたのを機に、今回再改訂を行い ITP 治療の参照ガイドを作成した (図 1)。

この ITP 治療の参照ガイドは以下の特徴を持っている。

(1) ピロリ菌陽性 ITP 症例の取り扱いを定めた、(2) 血小板数と臨床症状から治療の必要な ITP 症例を層別化した、(3) 治療目標を定め漫然とした治療を避けることを示した、(4) トロンボポエチン受容体作動薬の位置づけを定めた、(5) 保険適用と適用外使用を明示した、などである。

### 治療目標

下記の 2 つの目標を設定した。

① 無治療で血小板数が 10 万/ $\mu$ l 以上維持できる。

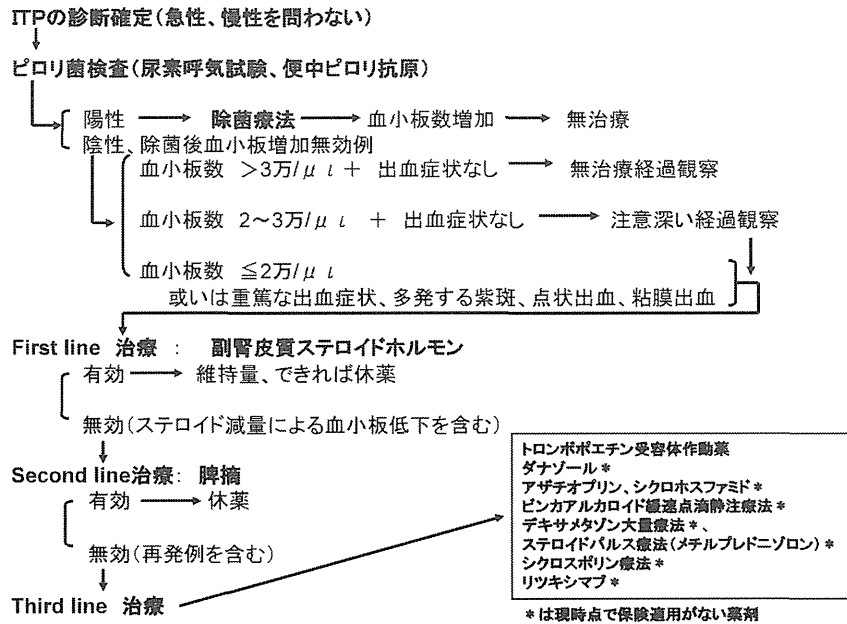


図 1 成人 ITP 治療の流れ (2012 年版)<sup>1)</sup>

②治療中止 (休薬), あるいは維持量で血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上でかつ出血症状がない。  
必ずしも①への導入に固執するものではない。  
すなわち止血に十分な血小板数を維持することが大切で、実際には副作用が少ない最少必要量の薬物治療、ないし治療中止 (休薬) で②の基準を維持することを治療の目標とする場合が多い。  
やむを得ず②を維持できない症例に対しては、出血症状を減少させることを治療の最低目標とする。

治療効果の判定基準

種々の治療による効果を、国際的な共通認識に基づいた治療指針と同じ以下の基準に従い判定する。これにより、他施設、海外との治療効果の比較を可能とした。  
血小板数は少なくとも 1 週間以上あけて 2 回以上測定した値を用いる (2 回の測定値がいずれも基準を満たす必要がある)。  
完全奏効 (CR) : 血小板数が 10 万/ $\mu$ l 以上で出血症状がない。  
部分奏効 (PR) : 血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上かつ治療前値の 2 倍以上で出血症状がない。  
無効 (NR) : 血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満または治療前値の 2 倍未満の増加, あるいは出血症状がある。

推奨度

各治療の推奨度は文献 18 を参考にした。推奨度は

表 1 GRADE system による推奨度

推奨度の強さ
1: 強い推奨 殆どの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い
2: 弱い推奨 良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い
推奨の基になったエビデンスの質
A: 複数の RCTs において確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス
B: RCTs による限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス
C: 重大な弱点のある RCTs によるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

註: RCT; ランダム化比較試験

GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) を用いており、その具体的な内容は表 1 に示した。

ITP 治療の参照ガイド (図 1, 2, 表 2)

対象: 成人 ITP で急性型、慢性型を問わない。

1. ITP とヘリコバクター・ピロリ菌 (ピロリ菌) の関連について
  - 1) ピロリ菌に関する検査

**緊急時或いは外科的処置などに対する対応**

入院管理下で行う

- ・血小板輸血
- ・免疫グロブリン大量療法
- ・ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン)

**再発、急性増悪ITP症例に対する治療**

- ・緊急性がある場合：緊急時の治療で対応
- ・緊急性を要さない場合：副腎皮質ステロイド量の増量、あるいはThird line治療を行う

図2 成人ITP治療の流れ(2012年版)<sup>2)</sup>

ピロリ菌の感染に関する検査をまず行う(緊急処置により小康状態が得られた症例を含む)。方法としては①尿素呼気試験(UBT)、あるいは②便中ピロリ抗原など侵襲の少ない方法で検索する。健康保険上は、この2つを併用することが認められている。血清中のピロリ菌抗体の検索は、かならずしも現時点での感染を示すものではなく不向きである。

胃生検は的確にピロリ菌の診断が出来るが、血小板減少による出血の危険があるので避ける。

2) ピロリ菌陽性ITPに対する除菌治療(推奨度:1B)

陽性例に関しては、通常の3剤併用の除菌療法(プロトンポンプ阻害薬、クラリスロマイシン、アモキシシリン)を行う。

除菌療法:

アモキシシリン	1,500 mg
クラリスロマイシン	400 mg
プロトンポンプ阻害薬	60 mg (ランソプラゾール換算)

(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウムのいずれかを選択)

の3剤を1日2回(朝食後、夕食後)に分服、7日間同時服用

- ・除菌療法の副作用として皮疹、下痢、嘔気などの消化器症状、出血傾向の悪化などに注意(これらの頻度は低い)。
- ・血小板数1万/ $\mu$ l以上の症例に行い、それ以下であれば、副腎皮質ステロイド療法や免疫グロブリン大量療法などで、血小板数を1万/ $\mu$ l以上に増加させてから行う(1万/ $\mu$ l未満の症例に除菌療法を行い出血症状が増悪した症例がある)。
- ・除菌終了後4~8週間に尿素呼気試験、あるいは便中ピロリ抗原検査を行い、除菌が成功か否かを判定する。

除菌不成功例については、日本ヘリコバクター学会が推奨する2次除菌療法を行い、除菌に努める<sup>20)</sup>。

表2 ITP治療及び使用薬剤一覧  
(薬剤は使用順序を示しているわけではない)

緊急時と外科的処置時
血小板輸血
免疫グロブリン大量療法(HIVG)(推奨度:2B)
ステロイドパルス(メチルプレドニゾン)療法*
除菌療法(推奨度:1B)
3剤併用療法
アモキシシリン
クラリスロマイシン
プロトンポンプ阻害薬
First line 治療薬
副腎皮質ステロイド(推奨度:2B)
Second line 治療
脾摘(推奨度:1B)
Third line 治療 脾摘無効例、脾摘回避例
トロンボエチン受容体作動薬(推奨度:1B)
ダナゾール*
アザチオプリン*
シクロホスファミド*
ピンカアルカロイド緩速点滴静注療法*
デキサメタゾン大量療法*
ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン)*
シクロスポリン療法*
リツキシマブ*

\*は現時点で本邦において保険適用がない薬剤

治療成績:本邦研究班の成績では除菌成功例の63%に、世界的には約50.3%に血小板増加反応が認められている<sup>9,21)</sup>。

2. ITP症例(ピロリ菌陰性、あるいは除菌効果無効症例)に対する治療

血小板数と出血を主体とする臨床症状から治療の必要性を選択し、治療効果判定を行う。

1) 治療対象症例の層別化

- ・血小板数3万/ $\mu$ l以上で重篤な出血症状がない場合には無治療経過を観察する。
- ・血小板数2~3万/ $\mu$ lで出血症状がなければ、1ヶ月に1回程度の注意深い経過観察を行い、治療がいつでも行える状態にあることが必要である。
- ・以下の症例では、積極的治療対象となる。

①重篤な出血症状(脳内出血、下血、吐血、血尿、多量の性器出血、止血困難な鼻出血、口腔内出血、外



傷部位の止血困難など)、多発する紫斑、点状出血を伴う症例。

②血小板数 2 万/ $\mu$ l 以下の症例。

③血小板数 2~3 万/ $\mu$ l であっても出血傾向の有無にかかわらず、60 歳以上、高血圧症例、あるいは活動性の高い症例 (肉体労働者、激しい運動する方など)。

## 2) 一般的対応

出血症状がある場合は、肉体労働や運動などを避け安静を保つ。

高血圧症などの合併症がある場合は、合併症のコントロールも平行して行う。

出血症状を増悪させる抗血小板薬、抗凝固薬の服用については、症例毎に慎重に対応する。

## 3) 治療

### (1) First line 治療

副腎皮質ステロイド療法 (推奨度: 2B)

本治療を行うに当たっては事前に高血圧、糖尿病、活動性感染症、慢性感染症、骨粗鬆症、高脂血症、免疫能低下状態、消化性潰瘍、などの合併症の有無を把握し、また副腎皮質ステロイド治療による副作用の発症に注意する。合併症のある場合には合併症のコントロール下で、副腎皮質ステロイド療法を行う。

上記合併症のために本治療が選択出来ない場合は、脾摘 (Second line 治療) や、難治例に対する治療 (Third line 治療) を選択し、出血の危険性の回避に努め QOL の向上を目指す。

#### ・投与量

初回使用量は、プレドニゾロン換算 0.5~1 mg/kg/day を 2~4 週間用いる。

その後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8~12 週かけてプレドニゾロン 10 mg/day 以下にまで漸減し、維持量とする。

維持療法中あるいは治療中止後に出血傾向や症状が増悪する場合には、ステロイドの増量や再投与、緊急時の治療を行う。

骨粗鬆症、コントロール不良な高血圧症、糖尿病、及び予備群、肥満、慢性感染症を合併している症例や 60 歳以上の高齢者では、初回副腎ステロイド投与量は 0.5 mg/kg/day から開始することを推奨する。

#### ・治療の目標

副腎皮質ステロイド療法により CR となった症例に対しては、副腎皮質ステロイドを減量し、可能であれば中止する。CR に到達しない症例については生命予後に影響を与えない血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上を維持できる状態に、副腎皮質ステロイドを減量する。すなわち最低の維持量で経過を観察し、薬剤による副作用の軽

減を含めた QOL を良好に保つことを目標にする。ステロイド無効例 (NR) では、出血症状の軽減が維持できれば、副作用の点から休薬してもよい。

#### ・治療成績

約 80% の症例が血小板数 3 万/ $\mu$ l 以上に増加し、中でも約 50% 以上の症例が血小板数 10 万/ $\mu$ l 以上となる。しかしステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は 10~20% とされる。

### (2) Second line 治療

脾臓摘出療法 (脾摘) (推奨度: 1B)

#### 対象

・副腎皮質ステロイド治療効果が無効 (NR) ないし部分寛解 (PR) の一部で無治療、維持量で血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満の症例が目安となる。

・副腎皮質ステロイドによる副作用が強く、十分な治療が行えない症例 (副腎皮質ステロイド不耐症例)

#### 時期

脾摘を行う場合は、診断から 6~12 カ月以上経過した症例が望ましい。

#### 有効性を的確に予知する因子

種々の因子が検討されたが推奨できる因子はあきらかでない。

#### インフォームドコンセント (必須である)

脾摘の必要性、術前対応の方法、術式、予後、有効率、手術時、術後の合併症、等を十分に説明する。

#### 術式

開腹手術に比し、手術侵襲が少なく、術後の回復も早く、医療経済的にも安価である腹腔鏡下での脾摘が推奨される。但し術式は外科医の判断にゆだねる。

再発の原因となりうる副脾の除去に努める。

#### 術前管理

血小板数を 5 万/ $\mu$ l 以上にコントロールする。

方法として、

①免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、

②血小板輸血などを、手術日を勘案し計画的に用いる。

具体的には術前 5~7 日前より IVIg 療法を開始し、血小板数増加が不十分な症例に対しては血小板輸血 10~20 単位を手術直前あるいは手術中に輸血する。

#### 合併症

消化管癒着によるイレウス、血栓症 (門脈血栓など)、感染症など

#### 副作用としての感染予防、注意点

脾摘により肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌などに対して防御能が低下する。したがって予防的にこれらに対するワクチン接種を脾摘 4 週間前までに行うことが望ましい。

本邦では肺炎球菌ワクチンのみが保険適用となっている。

脾摘後の感染症は重篤化することがあり早期の対応が必要である。発熱など感染症が疑われる場合には早めにペニシリン系、ニューキノロン系等の抗生剤の投与を行い、重症化に注意し経過観察を行う。

#### 治療成績

80%に血小板増加反応が認められるが、約20%が再発し、永続的効果は約60%である<sup>22)</sup>。本邦の研究班の報告では、5年以上の最終観察時点で56.1%が寛解を維持している<sup>23)</sup>。

#### 脾摘後治療法

脾摘無効例に対して、脾摘後血小板数を3万/ $\mu$ l以上に維持する目的で、維持量の副腎皮質ステロイドを継続使用する場合もある。

#### (3) Third line 治療：各種薬物療法（表2）

##### 対象

- ・ First line 及び Second line 治療が無効（NR）の症例
- ・ 脾摘の了解が得られない症例もしくは合併症により脾摘が困難な症例。
- ・ 副腎皮質ステロイド不耐容症例

##### 治療概念

多くは難治性 ITP 症例が対象となる。

難治性 ITP については定義の問題があり、その頻度については各報告によってまちまちで5~30%とされている。本研究班の調査では、副腎皮質ステロイド療法、あるいは脾摘療法、その他の治療にも反応せず2万以下の血小板減少が6ヶ月以上続く症例と定義すると、ITP の約5%が難治症例と推計された<sup>24)</sup>。

Third line の治療に使用される薬剤の多くは（表2）、健康保険未収載あるいは治験段階の薬剤が多く、特異な副作用が出現する可能性がある。中にはエビデンスレベルが低いものもあり、1~2クール後、あるいは1~2ヶ月で効果と副作用を評価し、効果がなければ他の薬剤を選択する。

さらに Third line の治療を2~3種類試みた後、無効であれば副腎皮質ステロイド維持量（プレドニゾロン換算5~10 mg/day）のみで経過観察する場合もある。

（以下は使用順序を示すものではない）

#### ① トロンボポエチン受容体作動薬<sup>25~28)</sup>（推奨度：1B）

ロミプロスチム：1~10  $\mu$ g/kg、毎週1回、皮下注射  
エルトロンボバグ：12.5~50 mg/day、1日1回、毎日内服（空腹時服用）

巨核球・血小板産生刺激因子であるトロンボポエチンの受容体に結合し、巨核球の成熟を促進し血小板産生を亢進させる薬剤である<sup>25, 26)</sup>。

いずれも用量依存的に血小板増加反応を示す。一定用量投与により5~7日目から血小板数が増加し始め、12~16日目くらいに最大の血小板数となる。継続使用により血小板数の増加効果を維持することができる。難治症例の80%以上が血小板数5万/ $\mu$ l以上に増加し、出血が回避される。

Third line 治療の中では唯一保険適用のある薬剤であるが、作用機序からITPを治癒させる根本治療ではなく、出血症状をコントロールすることに主眼を置いた治療薬剤で、長期に使用し続ける必要がある。

使用に際しては、以下の基本的注意事項が掲載されている。①血液疾患の治療に十分な経験をも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慎重投与する。④ITP以外の血小板減少症には使用が認められていない（急性ITP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。

これらの点を考慮すると共に、長期の安全性が確立されていない現状で本薬剤の有用性を高めるためには、以下の使用対象、使用法が推奨される。

対 象 例：多発する、あるいは重篤な出血症状、ないし血小板数が3万/ $\mu$ l未満の症例。

妊産婦への安全性は確立していないので使用しない。

用量の目安：出血症状の軽減や血小板数が3~5万/ $\mu$ l以上に維持される最少量が適切な投与量となる。日常生活においては、血小板数を正常化させる必要はない。

エルトロンボバグに関しては、血中濃度が併用薬や食事の影響を受けやすく、使用については服薬時間、併用薬などの注意点を確認し処方する。

現時点ではトロンボポエチン受容体作動薬投与によるトロンボポエチンに対する阻害抗体の出現の報告はなく、1年以上の長期投与においても比較的安全に用いられている<sup>28)</sup>。しかし一般的な副作用として、①使用中後に血小板数は治療前値よりも低下し、その際出血傾向が増悪する例がある、②骨髄でレチクリン（細網）線維が増加する症例がある（投与を中止すれば回復するとの報告がある）、③白血病細胞の増殖を刺激する可能性、④重篤な血栓症の発症などがある。長期投与を余儀なくされる難治性ITPに関しては、長期使用による安全性の検証が必要である。

#### ② ダナゾール療法（保険適用外）

ITPの血小板増加反応に対する詳細な作用機序は、不明である。

通常は 200~400 mg/day で治療するが、副作用を勘案し 200 mg/day が推奨される。

最近ではダナゾール少量療法も試みられており (50~100 mg/day), 反応には時間を要するが (6~8 週), 副作用が少ない利点がある。

一方 600 mg/day で開始し, 経過と共に減量する方法で脾摘無効例の 63% (17/27 例) が平均 119±45 ヶ月寛解を維持し, 多くは治療が中止可能との報告がある<sup>29)</sup>。しかしこの量では肝機能障害, 男性化など副作用も多く認められ治療継続が困難となる症例が多い。

副作用として肝障害, 男性化作用による嗄声, 多毛, 血栓症, 低エストロゲン症状などが起こる。

本邦では血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上の増加が 43% (24/56 例) に認められたとの報告があり<sup>30)</sup>, 海外において長期の反応良好例が 41% (51/125 例) に認められたと報告されている<sup>31)</sup>。

### ③リツキシマブ療法<sup>32~36)</sup> (保険適用外)

CD20 陽性 B リンパ球に対するヒトマウスキメラ抗体で, 主として B 細胞を障害し抗体産生を低下させる目的で使用される。

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>を週 1 回, 4 週間点滴静注する。

ITP においては 1998 年の症例報告以来各国で散発的に成人の治療抵抗性 ITP に使用されているが, この内評価可能な 19 報告, 313 例についてレビューされた<sup>32)</sup>。それによると血小板数 5 万/ $\mu$ l 以上に増加した症例は 62.5%, この内完全寛解は 46.3% に認められている。治療効果は 4~6 週にかけて現れ, 15~20% は部分寛解が 2 ヶ月から 5 年以上に渡って認められている。平均血小板増加反応期間は 10.5 ヶ月で, 10.5% が再発している。一般に完全寛解症例は再発が少ないのに対し, 部分寛解例は再発が多く, ITP としての罹病期間の長い症例 (15 年以上) では反応が悪い傾向にある。

一方, 脾摘の適応がある血小板数 2 万/ $\mu$ l 以下の難治症例に, 脾摘を行わずリツキシマブを用いた前方視的研究では, 本剤のみの治療で 1 年後 40% (24/60 症例), 2 年後 33% (20/60 症例) の症例が, 血小板数 3 万以上かつ治療前値の 2 倍以上を維持している<sup>33)</sup>。

副作用として軽微なものが 306 例中 66 例 (21.6%) に, 生命に関する重篤例 (grade 3~4) が 10 例 (3.7%) に, 9 例 (2.9%) が死亡 (grade 5) している。死因の多くは ITP 治療に起因した肺感染症による呼吸不全や出血であるが, 治癒に近い症例も多いので, 副作用に対する対策を考慮した上で今後使用する価値があると考えられる<sup>33)</sup>。B 型肝炎ウイルス既感染症例, キャリアなどすでにウイルス感染症があきらかな症例には, 劇症肝炎の発症につながる危険性があり, 原則禁忌である。

最近リツキシマブ療法を受けた悪性リンパ腫, 全身性エリテマトーデスなどで, 50 例以上の進行性多巣性白質脳症 (PML) の報告がなされた。シクロホスファミドなど強力な免疫抑制療法を併用すると本症の発症リスクが高まる懸念があり, 今後長期の経過観察が必要である<sup>36)</sup>。

本邦では難治例を対象に保険適用外で使用され, 治療効果が認められているが, まとまった研究報告はない。本剤の難治性 ITP に対する有効性, 安全性を明らかにする目的で, 本邦では現在医師主導型の臨床試験が進行中で, その結果が待たれている。

### ④シクロスポリン (保険適用外)

3 mg/kg/day を経口投与し血中トラフ値を 100~200 ng/ml になるように調節する。

血小板増加反応が 80% 以上 (12 症例中 10 例) に見られ, また 60% 以上が治療を中止しても血小板増加反応を維持しているとの報告がある<sup>37)</sup>。

本邦でのまとまった成績の報告はない。

副作用として腎障害, 高血圧, 全身倦怠, 肝障害, 多毛, 易感染性などがあり, 腎障害例や高齢者には不向きである。

### 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/ $\mu$ 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<sup>38)</sup>。

### ⑥デキサメタゾン大量療法<sup>39, 40)</sup>, ステロイドパルス療法 (保険適用外)

デキサメタゾンを 40 mg/day, 連続 4 日間, 経口服用し, 2~4 週間ごとに合計 1~4 サイクル続ける。

10 例の治療抵抗性症例に行われ, 全例に血小板増加反応が認められ, 少なくとも最終サイクル 6 ヶ月以内では血小板数が 10 万/ $\mu$ l 以上維持されているとの報告があるが追試がない<sup>39)</sup>。新規の ITP 症例に使用する試みもあるが, その効果は世界的に認知されていない<sup>40)</sup>。

副作用は副腎皮質ステロイド療法に準ずる。

ステロイドパルス療法は後述。

⑦ビンカアルカロイド緩速点滴静注療法（保険適用外）  
ビンクリスチン（VCR）や、ビンブラスチン（VBL）  
が用いられる。

*in vivo* で自己の血小板にビンカアルカロイドを取り  
込ませる目的で VCR 0.02~0.04 mg/kg/day または VBL  
0.1~0.2 mg/kg/day を 4~8 時間かけて点滴する緩速点  
滴静注法を毎週 1 回、4~6 週繰り返す（点滴ビンをアル  
ミ箔などで遮光して行う）。

本療法開始 5~10 日後に血小板数が増加し始める。

副作用として末梢神経障害（主に知覚障害）、麻痺性  
イレウス、骨髄抑制がある。

本邦では治療終了時点で著効 11%（3/27 例）、血小板  
数 2 万/ $\mu$ l 以上の増加が 44.4%（12/27 例）に認められ  
ている<sup>41</sup>。外国では難治性症例 59 例中 17 例（28.8%）  
に CR、31 例（52.5%）に PR を得たとの報告や<sup>31</sup>、血  
小板数 3 万/ $\mu$ l 以下の 34 症例中 6%が CR、50%が PR  
との報告がある<sup>38</sup>。

### 3. 再発、急性増悪 ITP 症例に対する治療

ITP の治療中あるいは経過観察中に急性増悪（急激な  
血小板減少による出血症状の出現など）、再発症例に対  
する治療。

重篤な出血や出血症状の頻度が多くなった場合には、  
副腎皮質ステロイドの増量、免疫グロブリン大量療法、  
血小板輸血などを適宜行う。すなわち

- ①緊急性がある場合：緊急時の治療項目のいずれかで対  
応する。
- ②緊急性に乏しい場合：副腎皮質ステロイドの再開、或  
いは増量を行うか、Third line 治療の中から副作用を  
考慮し、症例に適切と考えられる治療薬を適宜選択す  
る。

### 4. 緊急時あるいは外科的処置などに対する対応

血小板数 1 万/ $\mu$ l 以下で粘膜出血を伴う場合や、主要  
臓器内への出血（脳、肺、消化管、泌尿器系、腹腔内な  
ど重篤な出血症状）や血小板数 5 万/ $\mu$ l 以下の手術時に  
は、一時的にでも血小板数を増加させることが必要であ  
る。

具体的な出血症状として、脳内出血、下血、吐血、血  
尿、多量の性器出血、止血困難な鼻出血、口腔内出血、  
外傷部位の止血困難な出血などが挙げられる。

ちなみに外国では、手術時の血小板数は可能であれば  
10 万/ $\mu$ l 以上が望ましいとされている。通常の大手術で  
は 8 万/ $\mu$ l 以上、小手術では 5 万/ $\mu$ l 以上、脳外科手術  
では 10 万/ $\mu$ l 以上が経験に基づき推奨されている（表

表 3 成人 ITP の各種外科的処置時に推奨される血小板数  
（文献 17 を引用し一部改変）

外科的処置	推奨血小板数
予防歯科的処置 （歯石除去など深部クリーニング）	$\geq 2 \sim 3$ 万/ $\mu$ l
簡単な抜歯	$\geq 3$ 万/ $\mu$ l
複雑な抜歯	$\geq 5$ 万/ $\mu$ l
局所歯科麻酔	$\geq 3$ 万/ $\mu$ l
小手術	$\geq 5$ 万/ $\mu$ l
大手術	$\geq 8$ 万/ $\mu$ l
主要脳神経手術	$\geq 10$ 万/ $\mu$ l
脾摘	$\geq 5$ 万/ $\mu$ l
分娩（経陰分娩）	$\geq 5$ 万/ $\mu$ l
（帝王切開）	$\geq 8$ 万/ $\mu$ l

（Provan D. et al. International consensus report on  
the investigation and management of primary immune  
thrombocytopenia Blood 2010; 115: 168-186）

3)<sup>17</sup>。

#### 1) 一般的対応

- ・入院加療
- ・高血圧があれば血圧のコントロール
- ・抗血小板薬、抗凝固薬の中止
- ・安静、物理的刺激を避ける
- ・必要に応じて月経を一時的に止める（経口避妊薬、プ  
ロゲステロン等）

#### 2) 治療

##### (1) 血小板輸血

1 回あたり 10~20 単位の製剤を用いる。

緊急時に止血効果を得るには有用であるが、抗血小板  
抗体が存在するので輸注された血小板の寿命は短い。し  
たがって免疫グロブリン大量療法を併用すると血小板増  
加効果が上がる。

##### (2) 免疫グロブリン大量療法（IVIg）（推奨度：2B）

完全分子型免疫グロブリン 400 mg/kg/day を 5 日間  
連続して点滴静注する。

治療開始 3 日後位より血小板は増加し始め、平均 7 日  
後に一過性に最大値に達するが、血小板数が治療前値よ  
り増加している期間は 2~3 週間である。

64%の症例は血小板数が 10 万/ $\mu$ l 以上となり、5 万/  
 $\mu$ l 以上に増加を示す例は 83%と、有用性が高い<sup>42</sup>。

最近ではより早い血小板数の増加を目的に欧米と同じ  
ように 1,000 mg/kg/day、2 日間の投与方法も行われてい  
るが、この投与方法に関する保険適用はない。

##### (3) ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾン 1 g/day、点滴静注、連続 3