

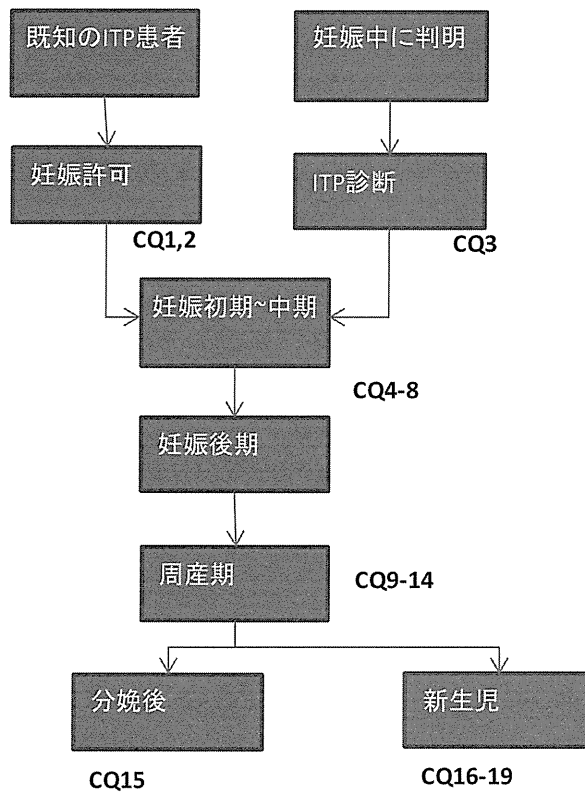
- 2013 (高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 讓, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2013, pp195-200
- 29) 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床に直結する血栓止血学(朝倉英策編) 中外医学社, 東京, 2013, pp98-102
- 30) 宮川義隆. 本邦における特発性血小板減少性紫斑病の診療. 臨床血液 54:350-356, 2013
- 31) 倉田義之. 抗血小板抗体. 臨床検査ガイド 2013~2014 (和田功、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義編), 文光堂, 東京, 2013, pp690-691
2. 学会発表
- 1) Tomiyama Y, Kiyomizu K, Kashiwagi H. (Oral) Autoantigenic epitopes on GPIIb-IIIa in ITP. SSC Meeting. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 2) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 3) Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X, Woodard P. (Poster) Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients ≥ 65 Years With Immune Thrombocytopenia. The 18th Congress of European Hematology Association (2013. 6. 13-16, Stockholm, Sweden, Sierra J)
- 4) Miyakawa Y, Ktasutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Kikuchi K, Abe T, Sato Y, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Rituximab as second-line treatment for chronic immune thrombocytopenia: investigator-initiated clinical trial in Japan. The 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2013. 12. 7-10, New Orleans, USA,)
- 5) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 血小板減少症の病態と治療. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会 (2013. 3. 7-9, 石川, 中尾眞二)
- 6) 富山佳昭. (教育講演) 血小板減少症の病態と診断. 平成 25 年日本検査血液学会静岡支部学術集会 (2013. 3. 23, 静岡, 石橋孝文)
- 7) 富山佳昭. (講演) 血小板減少症の病態・鑑別と治療: ITP を中心として. 豊中市医師会平成 25 年度第 1 回学術講演会 (2013. 4. 13, 大阪, 伊藤直人)
- 8) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) ITP の病態と TPO 受容体作動薬の位置づけ. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)

- 9) 柏木浩和, 清水一亘, 田所誠司, 富山佳昭, 金倉 讓. (口演) α IIb β 3 細胞内活性化変異と血小板顆粒放出異常. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 10) 加藤 恒, Sanford J. Shattil, 富山佳昭. (口演) 腫瘍細胞インテグリン β 1 活性化の転移における重要性. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 11) 清水一亘, 柏木浩和, 加藤 恒, 田所誠司, 本田繁則, 金倉 讓, 富山佳昭. (ポスター) Primary ITP 患者の血小板関連抗 α IIb β 3 抗体のエピトープの同定と臨床経過に関する検討. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 12) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と診療の最前線. 第 14 回日本検査血液学会学術集会 (2013. 7. 27-28, 東京, 福武勝幸)
- 13) 林 悟, 柏木浩和, 清水一亘, 西口修平, 金倉 讓, 富山佳昭. (ポスター) Pathophysiology of thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- 14) 宮川義隆, 菊池佳代子, 藤村欣吾, 富山佳昭, 倉田義之, 岡本真一郎, 桑名正隆, 阿部貴行, 村田満, 佐藤裕史, 金倉讓, 池田康夫: 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の調整管理研究 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- 15) 宮川義隆, 勝谷慎也, 矢野尊啓, 野村昌作, 西脇嘉一, 富山佳昭, 東原正明, 安藤潔, 西川政勝, 尾崎勝俊, 菊地佳代子, 金倉讓, 藤村欣吾, 池田康夫, 岡本真一郎: 慢性型特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの R-ITP 医師主導治験. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- 16) Yamaguchi M, KFujimura K, Kanegane H, Toga H, Okamura N: Molecular characterization of mutated SBDS gene products. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表. 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド作成委員会名簿

専門分野	委員名 (所属)
血液内科	宮川義隆 (埼玉医大)、柏木浩和 (阪大)、高蓋寿朗 (呉医療センター・中国がんセンター)、藤村欣吾 (安田女子大)、桑名正隆 (慶大)、倉田義之 (四天王寺大)、村田満 (慶大)、富山佳昭 (阪大)
小児科	今泉益栄 (宮城県立こども病院)、高橋幸博 (奈良医大)、松原康策 (西神戸医療セ)
産科	小林隆夫 (浜松医療センター)、木村正 (阪大)、安達知子 (愛育病院)、渡辺尚 (自治医科大学)
産科麻酔科	照井克生 (埼玉医大)

Clinical Questionのフローチャート



- CQ1 妊娠前のITP患者に妊娠を許可する基準はあるか？
 CQ2 妊娠を希望するITP患者に脾臓摘出術を勧めるか？
- CQ3 妊婦の血小板減少症の鑑別のために行うべき検査は何か？
- CQ4 妊娠中の血小板数の目標値は？
 CQ5 妊娠中の治療法は？
 CQ6 ヘリコバクター・ピロリ菌陽性患者に対する除菌療法の安全性と施行時期
 CQ7 妊娠中のトロンボポエチン受容体作動薬の使用は可能か？
 CQ8 妊娠中における脾臓摘出術の適応
- CQ9 分娩時期をどのように計画するか？
 CQ10 分娩時の血小板数の目標値は？また治療方法は？
 CQ11 静脈血栓塞栓症(VTE)予防を行うべきか？
 CQ12 分娩様式はどのように選択するか？
 CQ13 分娩時の麻酔はどのように選択するか？
 CQ14 帝王切開時にはどのような点に注意すべきか？
- CQ15 ITP治療中の患者に授乳は可能か？
- CQ16 新生児の出血のリスクは？また分娩前に児の血小板数を予測する方法はあるか？
 CQ17 胎児血小板数を測定すべきか？
 CQ18 出生した児の評価はどのようにするのか？
 CQ19 新生児の血小板減少の治療法は？

血小板減少患者における血小板機能解析

研究分担者：富山 佳昭 大阪大学医学部附属病院輸血部

研究協力者：柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は抗血小板自己抗体による血小板破壊および産生障害に基づく血小板減少がその主たる病態であるが、自己抗体の結合部位によっては血小板機能が障害され、出血症状を増悪させる可能性がある。しかしながら血小板減少患者の血小板機能を把握することは従来の血小板機能検査では困難であった。本研究ではフローサイトメトリーを用いた血小板機能の多角的な評価方法を確立し、インテグリン α IIb β 3 変異に起因する遺伝性血小板減少症患者における血小板機能異常を解析した。今後、ITP 患者を含めた血小板減少患者における血小板機能を評価することにより、出血傾向に対してより適切な対応が可能となることが予想される。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) [primary ITP (primary immune thrombocytopenia)] に代表される血小板減少症患者においては、紫斑や粘膜出血などの出血症状が临床上問題となるが、血小板数と出血傾向が必ずしも相関しないことがしばしば経験される。これには血小板機能の異常が関与している可能性がある。

我々は前年までの研究で、ITPの病態において主要な役割を果たしている血小板結合 (PA) 抗 α IIb β 3 抗体のエピトープのほとんどが α IIb の β プロペラドメイン内の限定された領域に存在することを明らかにした (Kiyomizu K et al. *Blood* 120:1499-1509, 2012)。 β プロペラドメ

インはリガンド結合部位でもあることから、自己抗体の結合が血小板機能に影響する可能性が示唆された。

また我々は本邦の遺伝性血小板減少症例の解析から、 α IIb β 3 の主に細胞内領域における遺伝子変異を複数見出すことに成功した (Kashiwagi H, et al. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 1:77-86, 2013)。興味深いことにこれらの変異は発現細胞においては α IIb β 3 の恒常的活性化を誘導した。しかし患者は無症状のものから、軽度～中等度の出血症状を認める例があり、それぞれの変異が血小板機能に与える影響が異なっている可能性が示唆されていた。

従来、臨床的に使用される血小板機能

検査は出血時間測定および比濁法を用いた血小板凝集能検査であるが、いずれの検査も血小板減少患者においては正確な測定ができない。このことがITPなどの血小板減少患者における出血傾向を把握する際の障害となっている。

フローサイトメトリー (FCM) は従来より血小板機能異常症の診断・解析に使用されてきた。FCMでは少数の血小板で解析を行うことが可能であることから、本研究ではFCMを用いることにより血小板減少患者における血小板機能測定法を確立することを目的とし、遺伝性血小板減少患者やITP患者における血小板機能評価を試みた。

B. 研究方法

1) 症例

$\beta 3$ (L718P) 変異をヘテロで有する一家系 (母、息子および娘)、 α IIb (R995W) 変異ヘテロ患者、およびITP患者の血小板を使用した。 $\beta 3$ (L718P) 変異をもつ母は紫斑、鼻出血に加え、46歳時に月経止血困難からHb 4g/dlまで低下し、子宮内膜焼却術を受けた。息子は16歳時に頭部外傷後の硬膜下血腫、脳ヘルニアにて手術を受けるも術中止血困難、術後創部出血が持続した。いずれも血小板数は4-7万/ μ l程度であった。一方、 α IIb (R995W) ヘテロ患者では血小板数は7-10万程度であり、出血症状はほとんど認め

なかった。

本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ており、患者からは研究協力に関し、十分な説明の上で書面による同意書を得ている。

2) 方法

FCMを用いて、以下の解析を行った。

a) α IIb $\beta 3$ 活性化：未刺激および血小板アゴニスト刺激後、活性化 α IIb $\beta 3$ を特異的に認識するPAC1の血小板への結合を検討した。

b) α 顆粒放出：血小板膜上のCD62P発現にて評価した。

c) 濃染顆粒放出：メパクリンは濃染顆粒に特異的に取り込まれる。アゴニスト刺激前後のメパクリン取り込みの変化にて濃染顆粒放出能を評価した。

d) 血小板凝集能：血小板を蛍光色素CFSEまたはPKH26で染色した後、混合しアゴニストで刺激して凝集塊の形成を経時的にFCMを用いて評価した (FCM-based platelet aggregation assay; FCA, De Cuyper et al. *Blood* 2013; 121:e70-80)。

C. 研究結果

$\beta 3$ (L718P) ヘテロ患者の細胞表面 α IIb $\beta 3$ 発現は正常の50-60%程度であった。未刺激時に軽度のPAC1結合を認めたが、ADPあるいはPAR1p刺激後のPAC1結合は著明に障害されていた。更にADP、

PAR1p刺激後の α 顆粒放出、およびPAR1p刺激後の濃染顆粒放出も著明に障害されていた(図1)。一方、 α IIb(R995W)ヘテロ患者における顆粒放出障害は軽度であった。

FCA法を用いることにより、血小板数2-3万程度の血小板減少患者においても、経時的にPMA, ADP, PAR1pおよびコラーゲン刺激後の血小板凝集能を検討することが可能となった。ITPの一例においてはFCA法およびPAC1, CD62P発現を検討し、血小板機能の軽度の低下が示唆された(図2)。

D. 考察

血小板機能検査として、臨床的には出血時間測定あるいは比濁法を用いた血小板凝集能検査が行われるが、血小板減少患者では正確に評価することが困難であった。今回、我々は各種アゴニストに対する血小板の反応を、1) α IIb β 3活性化: PAC1結合、2) α 顆粒放出: CD61P発現、3) 濃染顆粒放出: メバクリン染色、4) 血小板凝集能: FCA法、というFCMを利用した4つの方法を用いることにより多角的に評価することが可能であることを示した。これらの方法では、血小板数が2万あるいはそれ以下であっても検討することが可能である。

β 3(L718P)変異は α IIb(R995W)と同様に血小板減少をきたすが、 β 3(L718P)ヘ

テロ患者においては α IIb(R995W)ヘテロ患者よりもより強い出血傾向をきたす傾向にあった。今回、FCMを用いた血小板機能評価を行うことにより、 β 3(L718P)ヘテロ血小板では α IIb(R995W)ヘテロ血小板に比して血小板機能、特に顆粒放出がより強く障害されていることが示された。

また今回、新たな血小板機能評価法であるFCA法が血小板減少患者における血小板機能評価に有用であることをITP患者血小板を用いて確認することができた。我々はITP患者におけるPA抗 α IIb β 3抗体の多くがリガンド結合部位の近傍を認識することを明らかにしているが、これらの抗体の一部は血小板機能に影響を与える可能性が示唆されている。今後、これらの方法を用いてITP患者血小板の血小板機能の評価し、その臨床症状との相関を明らかにすることは、ITPの病態理解の一助になると考える。

E. 結論

FCMを用いた血小板機能解析により、血小板減少患者における血小板機能の詳細な評価が可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiya Y. Thrombopoietin receptor agonists. In **Current & Emerging Treatments for Immune Thrombocytopenia**. (Salama A edit) Future Medicine, UK, 2013, pp88-106
- 2) Kashiwagi H, Tomiya Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 98:24-33, 2013
- 3) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiya Y. Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 1:77-86, 2013
- 4) Katsutani S, Tomiya Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol* 98:323-330, 2013
- 5) Kato H, Uruma M, Okuyama Y, Fujita H, Handa M, Tomiya Y, Shimodaira S, Kurata Y, Takamoto S. Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan. *Am J Clin Pathol* 140:219-224, 2013
- 6) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiya Y, Miyata T. The Integrin-Linked Kinase- PINCH-Parvin complex supports Integrin α IIb β 3 activation. *PLoS One* 8:e85498, 2013
- 7) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 今日の治療指針 2013 年版 (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編), 医学書院, 東京, 2013, pp621-623
- 8) 富山佳昭. 序 ~血小板/巨核球研究の新たな展開~. 血液フロンティア 23:17-20, 2013
- 9) 富山佳昭. 急性特発性血小板減少性紫斑病. 血液症候群 (第 2 版) II -その他の血液疾患を含めて- 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.22:338-340, 2013
- 10) 富山佳昭. 難治性特発性血小板減少性紫斑病. 血液症候群 (第 2 版) II -その他の血液疾患を含めて- 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.22:351-354, 2013
- 11) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病の病態と診断. 臨床血液 54:343-349, 2013
- 12) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 免疫性血小板減少性紫斑病の免疫病態. 臨床免疫・アレルギー科 59:649-657, 2013
- 13) 富山佳昭. 血液製剤の適正使用と安全確保. 公衆衛生 77:630-634, 2013
- 14) 富山佳昭. 血小板数, MPV, PDW. 臨床に直結する血栓止血学 (朝倉英策編) 中外医学社, 東京, 2013, pp70-72
- 15) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 検査と技術 41:1114-1119, 2013
- 16) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病

- (ITP). *medicina* 50(11 増刊号):310-314, 2013
- 17) 富山佳昭. 自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. *血液内科* 65:832-837, 2012
- 18) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と新規治療法. *血液フロンティア* 23:357-366, 2013
- 19) 柏木浩和, 富山佳昭. ステロイド紫斑. 別冊日本臨床 血液症候群 (第2版) II, 日本臨床社, 大阪, 2013, pp475-47
- 20) 加藤 恒, 富山佳昭. インテグリン活性化とその制御～腫瘍細胞のコントロールにむけて. *日本血栓止血学会誌* 24:507-515, 2013
- 21) 清水一亘, 柏木浩和, 富山佳昭. Primary ITP における抗 α IIb β 3 自己抗体のエピトープ解析: 抗 α IIb β 3 抗体は β プロペラドメイン内の高度に限定された領域を認識する. *日本血栓止血学会誌* 24:392-395, 2013
2. 学会発表
- 1) Tomiyama Y, Kiyomizu K, Kashiwagi H. (Oral) Autoantigenic epitopes on GPIIb-IIIa in ITP. SSC Meeting. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 2) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster) Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. The 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2013. 6. 29-7. 4, Amsterdam, Netherland, Rosendaal F)
- 3) Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X, Woodard P. (Poster) Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients \geq 65 Years With Immune Thrombocytopenia. The 18th Congress of European Hematology Association (2013. 6. 13-16, Stockholm, Sweden, Sierra J)
- 3) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 血小板減少症の病態と治療. 第35回日本造血細胞移植学会総会 (2013. 3. 7-9, 石川, 中尾眞二)
- 4) 富山佳昭. (教育講演) 血小板減少症の病態と診断. 平成25年日本検査血液学会静岡支部学術集会 (2013. 3. 23, 静岡, 石橋孝文)
- 5) 富山佳昭. (講演) 血小板減少症の病態・鑑別と治療: ITP を中心として. 豊中市医師会平成25年度第1回学術講演会 (2013. 4. 13, 大阪, 伊藤直人)
- 6) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) ITP の病態と TPO 受容体作動薬の位置づけ. 第35回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)
- 7) 柏木浩和, 清水一亘, 田所誠司, 富山佳昭, 金倉 讓. (口演) α IIb β 3 細胞

内活性化変異と血小板顆粒放出異常. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会

(2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)

8) 加藤 恒, Sanford J. Shattil, 富山佳昭. (口演) 腫瘍細胞インテグリン $\beta 1$ 活性化の転移における重要性. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)

9) 清水一亘, 柏木浩和, 加藤 恒, 田所誠司, 本田繁則, 金倉 譲, 富山佳昭.

(ポスター) Primary ITP 患者の血小板関連抗 $\alpha IIb \beta 3$ 抗体のエピトープの同定と臨床経過に関する検討. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (2013. 5. 30-6. 1, 山形, 一瀬白帝)

10) 富山佳昭. (ランチョンセミナー) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と診療の最前線. 第 14 回日本検査血液学会学術集会 (2013. 7. 27-28, 東京, 福武勝幸)

11) 林 悟, 柏木浩和, 清水一亘, 西口修平, 金倉 譲, 富山佳昭. (ポスター)

Pathophysiology of thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C. 第 75 回日本血液学会学術集会

(2013. 10. 11-13, 札幌, 澤田賢一)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. ADP刺激後のPAC1結合およびCD62P発現。

標記する濃度のADPで刺激後、PAC1結合およびCD62P発現をFCMを用いて検討した。
 $\beta 3$ (L718P)ヘテロ血小板においては、コントロールに比べ α IIb $\beta 3$ の活性化および α 顆粒放出の低下が認められた。

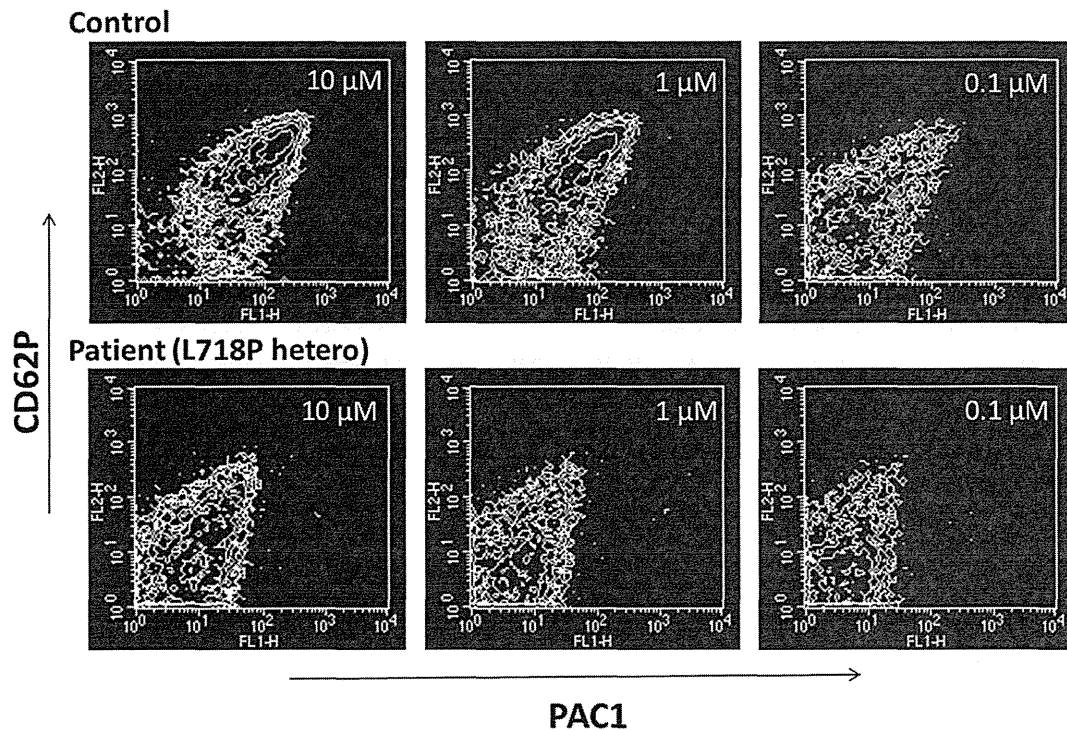
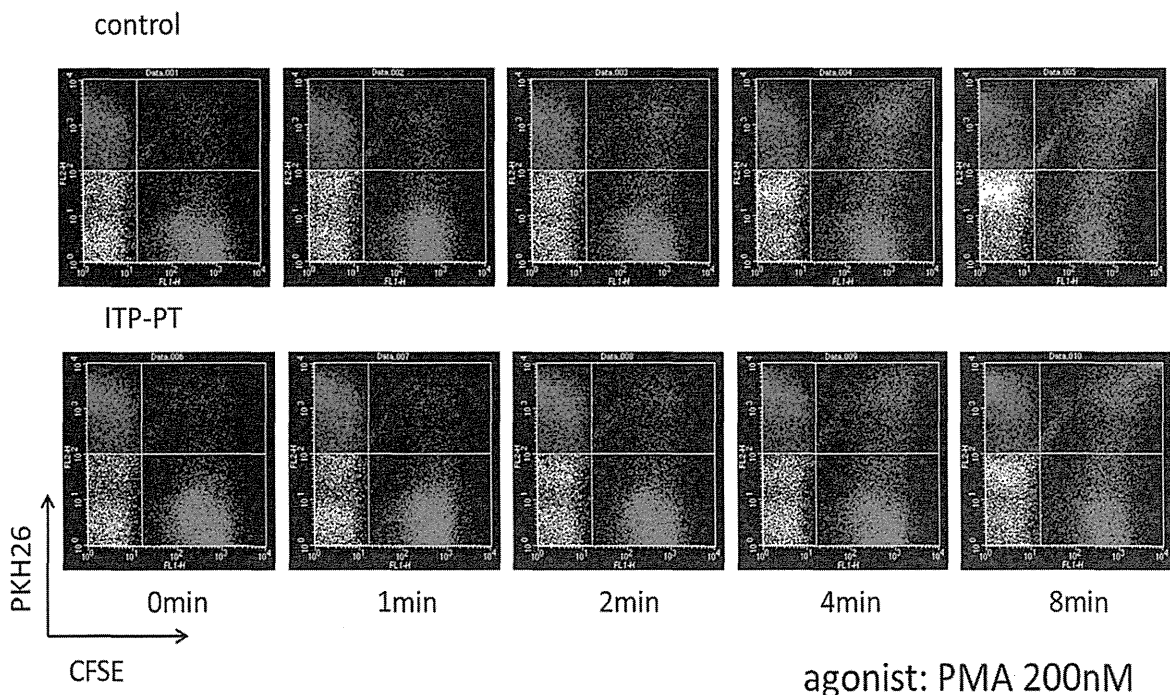


図2. FCMを用いた血小板凝集能検査(FCA)

CFSEまたはPKH26で染色した血小板を混合後、PMAで刺激し、血小板凝集形成をFCMを用いて検出した。本ITP患者では血小板凝集形成の軽度の低下を認めた。



トロンボポエチン受容体作動薬の有効性と有害事象 —エルトロンボパグの使用経験から—

○高蓋 寿朗 呉医療センター・中国がんセンター 血液内科 科長
○藤村 欣吾 安田女子大学 薬学部 教授

研究要旨

トロンボポエチン受容体作動薬 (TRAs) として、2010 年に経口製剤エルトロンボパグ、2011 年に注射製剤のロミプロスチムが本邦でも発売され、難治性 ITP の治療薬として使用されている。2012 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド」が公表されたが、この中では、third line の治療薬として取り上げられ、現在多くの患者で使用されている¹。最近、TRAs による治療によって血小板数が回復した症例の中に、治療を中断しても長期寛解が得られる症例の報告がある。一方、海外で再生不良性貧血に対する TRAs による治療研究が行われており、少数ではあるが染色体異常を伴う異常クローンが出現した症例があるとの報告がある。今回我々の経験した ITP 症例の中から、TRAs 投与中止後も血小板数が維持された症例と投与開始後数ヶ月で急性骨髄性白血病へと進展した症例を提示した。これらの経験を基に、TRAs の有効性と有害事象についてさらに検討する必要性を明らかとした。

A. 研究目的

TRAs は発売後数年しか経過しておらず、適応症例の選択、投与量の調整、中止は可能か、どのような有害事象があるかなど、いまだ評価の定まらない部分も残されている。これまでの治療経験を再検討することによって、TRAs の適応、使用法の問題点を明らかにしたい。

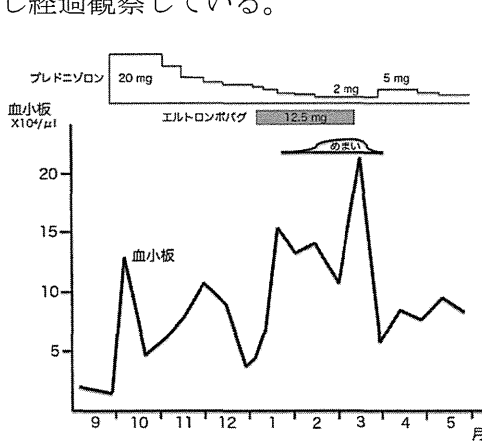
B. 研究方法

これまでの使用例の中から、TRAs が有効であり中止後も血小板数がある程度維持できた症例と、TRAs 開始後に芽球が急増した症例を取り上げて、今後の課題を検討した。

C. 研究結果 (症例提示)

【症例 1】80 歳台、女性
経過：3 年前に他院にて ITP と診断され、ピロリ除菌により軽快していた。201X 年 8 月血小板数 $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ に減少し、当科紹介受診となった。9 月よりプレドニゾロン (PSL) 20 mg にて治療開始。11 月血小板数 $6 \text{ 万}/\mu\text{l}$ で安定していたため、PSL 漸減開始。2013 年 1 月 PSL 6 mg とした後、血小板数 4 万前後に減少し出血傾向も出現したため、エルトロンボパグ 12.5mg の内服を開始した。2 週間後には血小板数 $15 \text{ 万}/\mu\text{l}$ まで増加し PSL 漸減を開始した。3 月に入り、PSL 2mg まで減量しても血小板数は $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 前後で推移していたが、「めまいが強い」ため、自己判断でエル

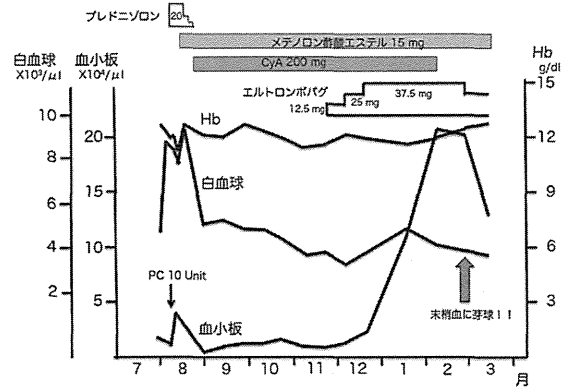
トロンボパグを中止した。中止1週間後の受診時にはめまいは消失し、血小板数25万/ μ lに維持されていた。以後、血小板数は一旦5.7万/ μ lまで減少したが、PSL少量維持のみで血小板数は8~9万/ μ lで安定し、PSLは現在2mgまで減量し経過観察している。



【症例2】70歳台、女性

経過: 20XX年7月血小板減少精査のため、当院紹介受診。WBC 4600/ μ l (St 3、Seg 54、Eo 1、Ly 37、Mo 5)、Hb 12.7 g/dl、Plt 1.7万/ μ l、骨髓(腸骨)は低形成で、顆粒球系の顆粒減少など軽度異型性を認めるが、染色体異常は認めなかった。ITPと診断しプレドニゾロンを使用したが反応悪く、再生不良性貧血の初期のような病態も疑われ、8月中旬よりメテノロン酢酸エステル+サイクロスポリンの投与を開始した。しかし、血小板数の増加はみられず、紫斑、眼底出血などをきたし、11月エルトロンボパグ12.5mg内服を開始した。当初は血小板数の増加が緩徐であり、12月初旬に25mg、12月中旬に37.5mgに増量したところ、1月10万/ μ l、2月20万/ μ lと血小板数は増加し、出血症状も消失した。しかし、2月下旬の末梢血目視分類にて芽球3%を指摘され、骨髓検

査を施行したところ、芽球が40%以上と増加しており、表面マーカー検査から急性骨髄性白血病(AML)と診断された。染色体検査では47,XX,+21が認められた。以後、家庭の事情で他県の病院にて白血病に対する治療を継続中である。



D. 考案

トロンボポエチン受容体作動薬 (TRAs) は中断することによって、急速に血小板数が減少することに注意が必要とされているが、症例1のように、急に中断しても血小板数が5万以上に維持される症例があることは興味深い。GhadakiらはTRAsによって、血小板数が上昇した31例のうち、9例でTRAs中止後も血小板数が維持されたと報告している²。TRAsによる血小板増加によって、血小板抗原に対する免疫寛容が誘導される可能性も考えられている。これには調節性T細胞 (Treg) が増加することが関係しているのではないかとする報告もある。今後このような症例を蓄積することによって、TRAsの服薬中止の可能性を検討する必要があると思われる。

症例2は、短期間で芽球が増加し、急性骨髄性白血病を発症したことを考慮すると、再生不良性貧血あるいは骨髓異形成

症候群(MDS)の初期であった可能性は否定できない。しかし、本例ではTRAs開始前に貧血はみられず、芽球の増加もとらえられなかった。このような症例の診断が問題となるが、臨床症状、検査データからは現在の診断基準に照らしてITPに最も近い疾患と言わざるを得ないと考えた。またプレドニゾロンによる血小板増加効果が不十分であり、重要臓器への出血が認められエルトロンボパグの使用に踏み切った症例である。おそらく今後も本例のような症例が、難治性ITPと判断されてTRAsが使用される可能性はあると考えられる。問題はITPの診断の難しさにあり、やはり除外診断に加え、ITPに比較的特徴的な現象、例えば網状血小板数、血漿TPO値などを今後取り入れた診断基準が必要である。本例では結果的に、エルトロンボパグが芽球増加に関与した可能性があり、このような症例ではTRAsの使用は問題であったと思われる。最近、海外において、再生不良性貧血に対して、TRAsを使用して血小板以外の血球も増加させる可能性が示されているが、やはり投与例の中に染色体異常を持つクローンが出現する症例が存在することが明らかとなっている^{3,4}。本邦で再生不良性貧血に対する適応が検討される場合には注意が必要である。

E. 結論

TRAsは難治性ITPに対して、症例によっては非常に有効な薬剤であるが、継続内服が必要であることが問題となっている。症例によっては中止後も寛解が維持される可能性があり、今後前向きな臨床研究

が望まれる。また、難治性ITPと考えられる症例の中に、再生不良性貧血あるいはMDSが含まれる可能性があり、TRAs投与による異常クローンの増加には注意が必要であると考えられた。

【参考文献】

1. 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, 433-442, 2012
2. Ghadaki B et al.: Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 53, 2807-2812, 2013
3. Olnes MJ et al.: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 367, 11-19, 2012
4. Desmond R et al.: Eltrombopag restores tri-lineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia which can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2013 (published online December 17)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 高蓋寿朗：特発性血小板減少性紫斑病-病態と診断のすすめかた-. *Medical Practice* 31, 53-57, 2014
2. Asano J., Ueda R., Tanaka Y.,

- Shinzato I., Takafuta T. Effects of Immunosuppressive Therapy in a Patient with Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (AA-PNH) Syndrome during Ongoing Eculizumab Treatment. Internal Med. 53: 125-128, 2014
3. 藤村欣吾: V. *H. pylori* 感染症関連疾患と除菌治療の意義 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 日本臨床 71、8 : 1436-1441、2013
 4. 藤村欣吾: 内科 Q. 特発性血小板減少性紫斑病で *H. pylori* 陰性例の除菌治療 A. *H. pylori* 陰性 ITP 症例に対する除菌療法について6つの報告を基にした系統的レビュー報告によると、血小板増加反応が認められた頻度は有意に *H. pylori* 陽性 ITP 症例に高い
日本医事新報 No4634 : 56-57、2013
- ## 2. 学会発表
1. 宮川義隆、菊池佳代子、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、阿部貴行、村田満、佐藤裕史、金倉譲、池田康夫
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の調整管理研究
第75回日本血液学会学術集会 2013、10 札幌市
 2. Masafumi Yamaguchi, Kingo Fujimura, Hirokazu Kanegane, Hanae Toga, Naoki Okamura
Molecular characterization of mutated SBDS gene products The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013. 10. 11-13 Sapporo city
 3. Yoshitaka Miyakawa, Shinya Katutani, Takahiro Yano, Shosaku Nomura, Kaichi Nishiwaki, Yoshiaki Tomiyama, Masaaki Higashihara, Kiyoshi Ando Masakatu Nishikawa, Katsutosi Ozaki, Kayoko Kikuchi, Takayuki Abe, Yuji Sato, Yuzuru Kanakura, Kingo Fujimura, Yasuo Ikeda, Shinichiro Okamoto, R-ITP study group. Rituximab as second-line Treatment for Chronic Immune Thrombo-cytopenia: Investigator-initiated Clinical Trial in Japan. 55th ASH Annual Meeting and Exposition Dec. 7-10, 2013 New Orleans
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

臨床調査個人票（平成 23 年度）集計による特発性血小板減少性紫斑病の 全国疫学調査及び平成 23～25 年度の研究のまとめ

研究分担者 倉田 義之 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科教授

研究要旨

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の発症頻度、年齢分布、患者の病状や治療、生活状況を平成 23 年度の臨床調査個人票をもとに解析した。

平成 23 年度における新規患者数は 10 万人あたり 2.8 人であった。日本全体では 3,567 人が発症したと推計された。更新患者数は 10 万人あたり 15.0 人で日本全体では 19,201 人の患者がいたと推計された。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）は、しばしば治療に難渋し、長期間にわたって治療を必要とする難治性疾患である。厚生労働省も ITP を特定疾患に指定し、患者への支援を実施してきている。今後の ITP 患者への治療計画、支援計画をたてるにあたりわが国における ITP 患者の実態を把握することは非常に重要であると考え。本研究では ITP 患者より厚生労働省へ提出された臨床調査個人票をもとに平成 23 年度における ITP 患者の実態を解析したので報告する。

B. 研究方法

厚生労働省健康局疾病対策課より平成 23 年度の ITP 症例の臨床調査個人票をもとに入力されたデータの提供を受けた。データの提供を受けた時点（平成 25 年 11 月）では一部の県のデータが厚生労働省に届いていなかった。新規申請分でデータが届いていなかった県は新潟県、滋賀県、奈良県、徳島県、福岡県、佐賀県の 6

県であった。更新申請分で届いていなかった県は福島県、滋賀県、奈良県、広島県、徳島県、香川県、福岡県、佐賀県の 8 県であった。

C. 研究結果および考察

1. ITP 患者発生数

平成 23 年度に発症した患者数を表 1、表 2 に示す。新規患者登録数は男女合わせて 3,235 名であった。3,235 名を調査都道府県の人口（115,919 千人）で除し人口 10 万人あたりで計算すると発症頻度は 10 万人あたり 2.79 人であった。3,235 名は調査都道府県での発症数であるので日本の総人口（127,799 千人）をもとに推計するとわが国では 3,567 名の患者が発症したと推計された。

表 3 に平成 17 年度～23 年度の 7 年間の新規患者発生数の推移を示す。推定患者発生数はこの 7 年間で多少の変動は認められるが約 3,000 人前後で推移していた。

2. 新規患者年齢分布

急性型の年齢分布を図 1 に示す。男女と

も 56～85 歳に幅広いピーク（最大ピークは男女とも 71～75 歳）があり、加えて女子では 31～35 歳に小さなピークがあった。男女とも 5 歳以下にも小さなピークがあった。

慢性型の年齢分布を図 2 に示す。男女とも 51～85 歳に大きなピーク（男では 76～80 歳、女では 71～75 歳に最大ピーク）を認めた。女では更に 16～40 歳に幅広いピーク（26～30 歳に最大ピーク）を認めた。16～75 歳で女は男の約 1.3～5.9 倍多かった。一方、76 歳以上では男女差を認めなかった。

従来認められた小児 ITP のピークは平成 23 年度も殆ど認められなかった。小児 ITP においては、小児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業が行われている。これらの制度や研究事業に申請すると特定疾患に申請するよりも一部負担金の免除など有利との考えで、小児 ITP 症例は特定疾患に申請せず、小児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業のほうへ申請が行われていると推測された。そのため従来認められた小児における発症のピークが消失したものと考えられた。

3. ITP 更新患者数

平成 23 年度に更新申請があった患者数を表 4、表 5 に示す。更新患者数は男女合わせて 16,894 名であった。16,894 名を調査都道府県の人口（112,444 千人）で除して求められる人口 10 万人あたりの ITP 更新症例数は 15.02 名であった。また 16,894 名は調査都道府県での更新数であるので日本の総人口（127,799 千人）でもって推計するとわが国では平成 23 年度に

19,201 名の患者が更新申請をしたと推計された。

表 6 に更新申請症例の平成 17 年度～23 年度の症例数の推移を示す。推定患者数はこの 7 年間、18,000 人前後で推移しているものと思われた。

4. 更新・慢性型患者の年齢分布

慢性型の更新患者の年齢分布を図 3 に示す。女では 51～85 歳に大きなピーク（61～65 歳に最大ピーク）があり、21～50 歳にも小さなピークがあった。男では 56 歳より増加傾向を示し、56～80 歳にピークを認めた。女が男の 2.46 倍多かった。

5. 身体障害者手帳、介護認定、日常生活の不自由度

身体障害者認定の有無を表 7 に示す。身体障害者手帳を交付されている症例は 4.4～8.0%のみで、大多数の症例は身体障害者の認定を受けていなかった。身体障害者の認定が ITP によるものか、他の身体的要因によるものかは不明であった。介護認定の有無を表 8 に示す。要介護、要支援認定者もごく一部の症例のみであった。

日常生活不自由度を表 9 に示す。28～35%の症例がやや不自由あるいは介護を要するとの回答であったが ITP 症例が非常に高齢化しているため高齢による身体の不自由さを反映しているのではないかと推測された。

6. 生活状況

生活状況を表 10 に示す。新規・急性型症例では 55%の症例が就労、就学、家事など社会生活を保っていた。一方、新規・慢性型や更新・慢性型では 72～79%の症例が社会生活を保っていた。

7. 受診状況

受診状況を表 11 に示す。新規・急性型症例では 53%の症例が入院していた。新規・慢性型症例においても 20%の症例が入院していた。一方、更新・慢性型症例では入院中の症例は 1%とごく一部で大半の症例は主に通院であった。

8. 出血症状

出血症状を図 4~6 に示す。新規・急性型では出血症状を示す症例が多く、紫斑を 88%の症例において認めた。その他、歯肉出血 (35%)、鼻出血 (22%) など、粘膜出血の頻度も高かった。新規・慢性型においても紫斑を 88%に認めたが、急性型に比べ粘膜出血の頻度は 22%、16%と低かった。更新・慢性型においても紫斑を 89%に認めたが粘膜出血はいずれも 15%と新規申請症例に比べると頻度は低かった。治療の結果、出血症状が軽減しているためと思われた。

9. 血小板数

血小板数を図 7 に示す。新規・急性型症例においては血小板数 1 万以下の症例が 67%と多かった。新規・慢性型においても血小板数 1 万以下の症例を 32%に認められたが、2 万~5 万を示す症例も多く認められた。一方、更新・慢性型症例においては血小板数が 5 万以下の症例は少なく、52%の症例で 5 万以上であった。

10. 特殊検査

新規症例における骨髓検査、PAIgG、抗血小板自己抗体検査、網状血小板検査の実施率を表 12 に示す。骨髓検査は急性型で 90%、慢性型で 87%とほぼすべての症例で実施されていた。ITP に特異的な検査である抗血小板自己抗体検査は 5~6%、網

状血小板検査は 11~14%と実施率は非常に低かった。

表 13 に最近の 7 年間における特殊検査の実施率の推移を示す。骨髓検査は 90%前後、PAIgG は約 60%の症例で実施されていた。一方、自己抗体検査は 6%前後、網状血小板検査は増加の傾向を示しているが 11~14%の症例で実施されているのみであった。これらの特殊検査は一部の施設を除き施行できないためと思われた。早急に検査センターなどで可能となることが必要と考えられた。

11. 治療

新規症例において選択された治療法を図 8、9 に示す。新規・急性型ではプレドニゾロン治療が 84%の症例において選択されていた。次いで大量 IgG 療法が 31%、ピロリ除菌が 30%の症例で施行されていた。また新規・慢性型においてもプレドニゾロン治療が 62%の症例で選択されていた。次いでピロリ除菌、大量 IgG 療法が実施されていた。ピロリ除菌療法は、平成 22 年度から保険適用されるようになった治療法である。

新規症例におけるピロリ除菌療法の年度別の推移を図 10 に示す。この数年間は 35%前後で推移していた。

図 11 が更新症例でこの 1 年間に試みられた治療法、図 12 が全経過で実施された治療法を示している。更新症例においてもこの 1 年間ではプレドニゾロン治療が最多で 56%の症例で実施されていた。各種治療法に抵抗性で、プレドニゾロンによる維持療法が行われていたものと推察された。一方、全経過でみるとプレドニゾロン治療が 78%、次いでピロリ除菌療法、

大量 IgG 療法、摘脾など各種の治療が行われていた。

その他の薬剤の使用状況を表 14 に示す。平成 22 年 12 月～平成 23 年 4 月に発売された新規薬剤（レボレード、ロミプレート）である TPO アゴニストが一部症例で投与開始されていた。表 15 にその他の薬剤の年度別推移を示す。セファランチン、ビタミン C、加味帰脾湯などに変化はなかったがレボレード、ロミプレートは平成 23 年度には顕著な増加を示していた。

1 2. この 1 年間の経過

この 1 年間の経過を表 16 に示す。更新・慢性型症例では、この 1 年間、不変であった症例が 71%、軽快した症例が 20%、徐々に悪化した症例が 5%などであった。ITP は良性疾患ではあるが治癒する疾患でもないことがうかがわれた。

1 3. 罹病期間

更新症例（慢性型）における罹病期間を図 13 に示す。罹病期間は 1 年未満の症例から 50 年以上に及ぶ症例まで幅広く分布していた。ITP が慢性疾患であることを示しているとともに基本的には予後良好な疾患であることを意味しているものと思われた。

1 4. 合併症

ITP は罹病期間が長期にわたることが多い。その間には多くの合併症を併発することが懸念される。特にプレドニゾン治療が長期にわたって行われるためプレドニゾンによる副作用が懸念される。調査表に記載されていた合併症を図 14 に示す。

プレドニゾンの影響と考えられる糖尿病の頻度が高い。またプレドニゾンや

免疫抑制剤の長期投与が原因ではないかと考えられる脊椎骨折、重症感染症、悪性腫瘍の合併も報告されていた。最も重篤な合併症である脳出血は、この 1 年間で 68 例、全経過では 313 例報告されていた。その他の合併症として高血圧症、脂質異常症（高脂血症）、大腿骨頭壊死などが報告されていた（図 15 参照）。

1 5. 難治症例の頻度

難治症例の定義は明確ではないが、摘脾を含む各種治療を行っても血小板数が低く（血小板数 2 万以下）、出血傾向を示している症例と考え、臨床調査個人票から上記条件にて絞り込み、難治症例数を推計した。

更新申請症例で慢性型 14,992 例を対象とした（表 17）。まず血小板数 2 万以下の症例に絞り込むと 2,783 例（18.6%）の症例が対象となった。血小板数 2 万以下の症例を、さらには出血傾向を示していた症例に絞り込むと 2,204 例（14.7%）が対象となった。出血傾向を示している症例のうちプレドニゾン治療をされていた症例は 1,641 例（10.9%）であった。各種治療に抵抗性であるとの考えに従い、摘脾済み症例に絞り込むと大幅に減少し、420 例（2.8%）が難治例に相当すると考えられた。

表 1 8 に難治症例頻度の年度別推移を示す。難治症例頻度は 2.5～2.8%で推移していた。

D. 結語

1. 新規症例数は 3,567 人と推計された。この 3 年間は 3,000 人前後で推移していた。

2. 更新症例数 19,201 人と推計された。
この3年間は18,000人前後で推移していた。
3. 特殊検査では、骨髄検査実施率 90%前後、PAIgG 60%前後、自己抗体検査 6%、網状血小板 14%前後であった。この3年では網状血小板検査が増加傾向を示していた。
4. 治療では TPO アゴニスト（レボレード、ロミプレート）が登場した。ピロリ除菌療法はこの3年間は35%程度であった。
5. 難治症例頻度は2.8%であった。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Uruma M, Okuyama Y, Fujita H, Handa M, Tomiyama Y, Shimodaira S, Kurata Y, Takamoto S: Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan. Am J Clin Pathol, 140; 219-224, 2013.
- 2) 倉田義之: 抗血小板抗体。臨床検査ガイド 2013~2014。P690-691、文光堂

2. 学会発表

- 1) 宮川義隆、菊池佳代子、藤村欣吾、富山佳昭、倉田義之、岡本真一郎、桑名正隆、阿部貴行、村田 満、佐藤裕司、金倉 譲、池田康夫：特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の調整管理研究。第75回日本血液学会学術集会一般演題。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし