

follow-up in this study (10.5%) was consistent with that reported for an earlier Japanese study (7.6%) with a similar design, but a shorter follow-up period.<sup>24</sup> This earlier study, the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) study<sup>24</sup> among patients with type 2 diabetes, also had lower than planned power (because of low event rates). It is possible that the low incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events is due to the characteristics of Japanese patients. Compared with other relevant studies (eg, JPAD, the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes [POPADAD] study,<sup>25</sup> and the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial [AAAT]<sup>26</sup>), baseline characteristics in the JPPP study are broadly similar, except for an apparent lower prevalence of current smoking in JPPP (13.1% in JPPP vs 21%-32% in the other studies) and a lower mean BMI compared with POPADAD (24.2 in JPPP vs 28.7-29.2 in POPADAD), although this is likely to reflect a Japanese population compared with a Western population, because BMI was similar in JPPP and JPAD.<sup>25,26</sup>

The PROBE study design could be considered a limitation, because it does not have all the advantages of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. However, adjudication of end points was performed centrally by an expert committee blinded to treatment assignments. The PROBE design does not control for lack of ascertainment.

Because the study participants were unblinded, it is possible that patients receiving aspirin were more likely to report adverse events believed to be related to aspirin treatment than those not receiving treatment. In addition, it is possible that enrollment in the study led to patients having more physician contact, resulting in better control of risk factors than the general population; if so, this might account for the low observed event rates.

It is likely that some deaths occurred among participants lost to follow-up. However, the potential effect of this underascertainment on the study outcomes is likely to be small. Similarly, although exclusion of nonadherent persons after randomization could have biased the findings away from the null (in either direction), the magnitude of any such bias would be expected to be small.

Hemorrhagic stroke is more common in Japanese populations than in Western populations.<sup>27</sup> In this study, no increase was observed in fatal hemorrhagic strokes (intracerebral and subarachnoid) for aspirin vs no aspirin. However, more patients treated with aspirin had nonfatal intracerebral hemorrhage (23 patients) or subarachnoid hemorrhage (8 patients) than those not receiving aspirin (10 patients for nonfatal intracerebral hemorrhage and 4 patients for subarachnoid hemorrhage).

More recent meta-analyses than the ATTC,<sup>4</sup> not using patient-level data, also included studies completed since 2009 (JPAD, POPADAD, and AAAT)<sup>28-30</sup> and suggested beneficial effects for aspirin in the primary prevention of cardiovascular events. In the meta-analysis performed by Raju and colleagues,<sup>29</sup> primary prevention with aspirin, compared with nonuse of aspirin, was associated with a reduction in all-cause mortality (relative risk [RR], 0.94 [95% CI, 0.88-1.00]), myocardial infarction (composite of fatal and nonfatal; RR, 0.83 [95% CI, 0.69-1.00]), ischemic stroke (RR, 0.86 [95% CI, 0.75-0.98]), and the composite of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death (RR, 0.88 [95% CI, 0.83-0.94]). Bartolucci and colleagues<sup>28</sup> reported in their meta-analysis that aspirin significantly decreased the risk of total cardiovascular events (odds ratio [OR], 0.87 [95% CI, 0.80-0.93];  $P = .001$ ) and nonfatal myocardial infarction (OR, 0.81 [95% CI, 0.67-0.99];  $P = .042$ ), compared with no aspirin. In the third meta-analysis, conducted by Seshasai and colleagues,<sup>30</sup> the association of aspirin (compared with no aspirin) with a significant reduction in the risk of cardiovascular events (OR, 0.90 [95% CI, 0.85-0.96]) was primarily accounted for by a large reduction in the risk of nonfatal myocardial infarction (OR, 0.80 [95% CI, 0.67-0.96]). No effect on fatal myocardial infarction was observed, but a modest nonsignificant reduction was apparent for all-cause mortality.

Despite inconsistent evidence for the benefit of aspirin in primary prevention of cardiovascular events, the benefits in secondary prevention are well documented, including in Japanese patients.<sup>31-33</sup> There is also a growing body of evidence to suggest benefits for aspirin in the prevention of colorectal and other cancers,<sup>34,35</sup> and the prevention of cancer recurrence, including in the Japanese population.<sup>36</sup> Reduction in the incidence of colorectal cancer may influence the overall benefit-risk profile of aspirin. Further analyses of the JPPP study data are planned, including analysis of deaths associated with cancers, to allow more precise identification of the patients for whom aspirin treatment may be most beneficial. In addition, other primary prevention studies using aspirin, such as ARRIVE,<sup>37</sup> ASCEND,<sup>38</sup> ASPREE,<sup>39</sup> and ACCEPT-D,<sup>40</sup> are in progress; however, these are being conducted in predominantly Western populations.

## Conclusions

Once-daily, low-dose aspirin did not significantly reduce the risk of the composite outcome of cardiovascular death, nonfatal stroke, and nonfatal myocardial infarction among Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors.

### ARTICLE INFORMATION

**Published Online:** November 17, 2014.  
doi:10.1001/jama.2014.15690.

**Author Affiliations:** Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, Tokyo, Japan (Ikeda); Department of Cardiology, Shin-Oyama City Hospital, Tochigi, Japan (Shimada);

Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, Tokyo, Japan (Teramoto); Clinical Research Center for Medicine, International University of Health and Welfare, Tokyo, Japan (Uchiyama); Clinical Research Support Center, Center for Epidemiology and Preventive Medicine, The University of Tokyo Hospital, Japan (Yamazaki); Diabetes and Lifestyle Disease Center, Fukujuji

Hospital, Tokyo, Japan (Oikawa); Department of Internal Medicine, Sugawara Medical Clinic, Tokyo, Japan (Sugawara); Department of Internal Medicine, Kitamura Memorial Clinic, Tokyo, Japan (Ando); Department of Laboratory Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (Murata); Department of Hematology, Tokai University Hachioji Hospital, Tokyo, Japan

(Yokoyama); Clinical Trial Department, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan. (Ishizuka).

**Author Contributions:** Dr Ishizuka had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study concept and design:** Ikeda, Shimada, Teramoto, Uchiyama, Yamazaki, Oikawa, Sugawara, Ando, Ishizuka.

**Acquisition, analysis, or interpretation of data:** Shimada, Uchiyama, Yamazaki, Murata, Yokoyama, Ishizuka.

**Drafting of the manuscript:** Ikeda, Teramoto, Sugawara, Murata, Ishizuka.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Ikeda, Shimada, Uchiyama, Yamazaki, Oikawa, Sugawara, Ando, Yokoyama, Ishizuka.

**Statistical analysis:** Yamazaki, Ishizuka.

**Obtained funding:** Ikeda, Shimada, Sugawara.

**Administrative, technical, or material support:** Ikeda, Oikawa, Sugawara, Murata, Yokoyama.

**Study supervision:** Shimada, Teramoto, Uchiyama, Oikawa, Ando.

**Conflict of Interest Disclosures:** All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Ikeda reports receiving fees for medical advice from AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, and sanofi-aventis. Dr Shimada reports receiving personal fees from Bayer, Daiichi Sankyo, Dainihon-Sumitomo, MSD, Novartis, Omron, and Takeda. Dr Teramoto reports receiving grant support and personal fees from Amgen, Aska, Astellas, Bayer, Daiichi Sankyo, Kissei, Kobayashi, MSD, and Pfizer. Dr Uchiyama reports receiving grant support and honoraria from Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Otsuka, and sanofi-aventis for consultancy and participating in advisory boards. Dr Yamazaki reports receiving grant support from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kowa, Kyowa Hakko Kirin, MSD, Mitsubishi Tanabe, Pfizer, and Takeda and other fees from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kowa, Merck Sharp & Dohme, Mitsubishi Tanabe, Mochida, Novartis, sanofi-aventis, Shionogi, Pfizer, and Takeda. Dr Ando reports receiving grant support from Boehringer Ingelheim and Daiichi Sankyo, and fees for participating in speaker bureaus for Astellas, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, J-Milk, Mochida, and Pfizer. Dr Murata reports receiving grant support from Daiichi Sanko and sanofi-aventis and personal fees from Pfizer. Dr Yokoyama reports receiving grant support from Bristol-Myers Squibb, Chugai Seiyaku, Nihon Shinyaku, and Pfizer, and personal fees from Celgene, Chugai Seiyaku, Janssen, Nihon Shinyaku, and Novartis. Dr Ishizuka reports being a former employee of sanofi-aventis. No other disclosures were reported.

**Funding/Support:** The Japanese Primary Prevention Project (JPPP) was sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare and the Waksman Foundation of Japan. Enteric-coated 100 mg aspirin tablets were provided free of charge by Bayer Yakuhin.

**Role of the Funder/Sponsor:** The Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare and the Waksman Foundation of Japan had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the

manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

**Additional Contributions:** We thank Takuro Shimbo, MD (Ohta Nishinouchi Hospital, Fukushima), for his advice throughout this study. Dr Shimbo did not receive any compensation. Editorial assistance was provided by Tom Potter, MSc, and Jesse Alderson, PhD (both from Oxford PharmaGenesis Ltd, Oxford), with funding from the JPPP study office.

## REFERENCES

- World Health Organization. Atlas of heart disease and stroke. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/). Accessed May 29, 2014.
- Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 2013;128(11):1198-1205.
- Ministry of Health Labour and Welfare Japan. Ministry of Health, Labour, and Welfare report: 2014 [in Japanese]. <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/>. Accessed October 6, 2014.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-189.
- Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al; REACH Registry Investigators. Prevalence, awareness, and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J*. 2007;71(7):995-1003.
- Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)—a randomized, open-label, controlled trial of aspirin vs no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J*. 2010;159(3):361-369.e4.
- Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res*. 2006;29(suppl):S1-S105.
- Japan Atherosclerosis Society. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. [http://www.researchgate.net/publication/246586151\\_1FS03-4\\_Japan\\_atherosclerosis\\_society\\_\(JAS\)\\_guidelines\\_for\\_diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_atherosclerotic\\_cardiovascular\\_diseases](http://www.researchgate.net/publication/246586151_1FS03-4_Japan_atherosclerosis_society_(JAS)_guidelines_for_diagnosis_and_treatment_of_atherosclerotic_cardiovascular_diseases). Accessed October 23, 2014.
- The Japan Diabetes Society. *Evidence-Based Practice Guideline for the Treatment of Diabetes in Japan* [in Japanese]. Tokyo: Nankodo Co Ltd; 2004.
- Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res*. 2006;29(suppl):S1-S105.
- Matsumoto M, Nishimura T, Mersenne Twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. <http://diyhl.us/~bryan/papers2/paperbot/Mersenne%20twister%3A%20a%20623-dimensionally%20equidistributed%20uniform%20pseudo-random%20number%20generator.pdf>. Accessed November 4, 2014.
- Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective Randomized Open Blinded End Point (PROBE) study: a novel design for intervention trials: Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press*. 1992;1(2):113-119.
- Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al; AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108(20):2543-2549.
- Baba S; J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54(3):191-201.
- Ishii M, Goto Y. The Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients [in Japanese]. *Junkankika*. 2004;55:471-476.
- Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb*. 2000;7(2):110-121.
- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-390.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2002;66(12):1087-1095.
- National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension*. 1999;34(5):1129-1133.
- Ogihara T; PATE-Hypertension Study Group in Japan. Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens*. 2000;13(5 pt 1):461-467.
- Takishita S, Kawano Y, Omae T. Results of Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly (JATE) and the Survey of Physician's Attitude to JATE and Large-Scaled Clinical Trials [in Japanese]. *Rinshou-iyaku*. 2000;16:1363-1376.

23. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension—the GLANT study. *Hypertens Res*. 1995;18(3):235-244.
24. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134-2141.
25. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
26. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841-848.
27. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*. 2008;118(25):2702-2709.
28. Bartolucci AA, Tendra M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):1796-1801.
29. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;124(7):621-629.
30. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209-216.
31. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized noninferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):959-968.
32. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al; Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1308-1313.
33. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded end point analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098.
34. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):77-85.
35. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of 5 randomized trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1741-1750.
36. Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumors in Asian patients: a randomized trial. *Gut*. 2014;63(11):1755-1759.
37. clinicaltrials.gov. A study to assess the efficacy and safety of enteric-coated acetylsalicylic acid in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00501059?term=ARRIVE+aspirin&rank=1>. Accessed October 9, 2014.
38. clinicaltrials.gov. ASCEND: a study of cardiovascular events in diabetes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135226?term=ascend+aspirin&rank=1>. Accessed October 9, 2014.
39. clinicaltrials.gov. Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01038583>. Accessed October 9, 2014.
40. ISRCTN Register. Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention trial in diabetes. <http://www.controlled-trials.com/isrctn48110081/48110081>. Accessed October 9, 2014.

## 2 免疫性血小板減少性紫斑病

■ 富山佳昭

### 疾患の概説

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : 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) に認定されており、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きたす後天性の自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。わが国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、欧米では免疫性血小板減少性紫斑病との名称が一般的であり、最近では primary ITP (primary immune thrombocytopenia) との名称が提唱されている。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 (紫斑) が削除された理由であり、この考え方は本疾患の治療戦略とも密接に関連する。

ITP における血小板減少の主たる病態は、血小板の破壊亢進である。ITP では血小板膜 GP IIb-IIIa や GPIIb-IX などに対する自己抗体に感作された血小板が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。これらの自己抗体は主として脾臓で産生されており、脾臓が主要な血小板抗体の産生部位であるとともに、血小板の破壊部位でもある。さらに ITP では、血小板抗体により巨核球成熟障害をきたしており血小板産生も正常コントロールと比べ障害されていることが明らかにされている<sup>1)</sup>。

### 治療のための検査・診断

本疾患の診断基準には、血小板数は 10 万/ $\mu\text{L}$  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り ITP とはいえない。また、出血傾向が明らかになるのは一般的に血小板数が約 5 万/ $\mu\text{L}$  以下の場合である。本疾患の診断はいまだ除外診断が主体となっており、薬剤性や C 型肝

炎など血小板減少をきたす他の疾患を鑑別しなければならない。EDTA 依存性偽性血小板減少症を除外することは重要である。特に、血小板数が 3 万~5 万/ $\mu\text{L}$  以下の症例で無症状の場合や、検査コメントに血小板凝集とある場合は積極的に疑うべきである。末血用のスピッツには抗凝固薬 EDTA-2K が含まれているため、EDTA 依存性の抗体により血小板が凝集塊を形成し自動血球計算器において白血球と認識され、血小板数低値となる。塗抹標本や抗凝固薬なしの採血直後に測定し血小板数が正常であることを確認する。治療は不要である<sup>1)</sup>。

PAIgG (platelet-associated IgG, 血小板関連 IgG) は 2006 年に保険収載されたが、ITP における疾患感受性は 90% 以上と高いが、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

## TOPICS

### 日本人におけるレボレードの用量

経口薬である eltrombopag (レボレード) の吸収は、人種間で差があることが明らかにされている。日本人を対象とした臨床試験において、eltrombopag 服用後の薬物動態試験 (PK 試験) により、その血中濃度は同量を服用した欧米人に比べ約 1.8 倍高いこと、そのため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。この成績より、わが国における eltrombopag の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、必要に応じて 25 mg に減量)。なお、12.5 mg錠は世界において、わが国のみでの発売となっている。

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* 10 : 799-806, 2012

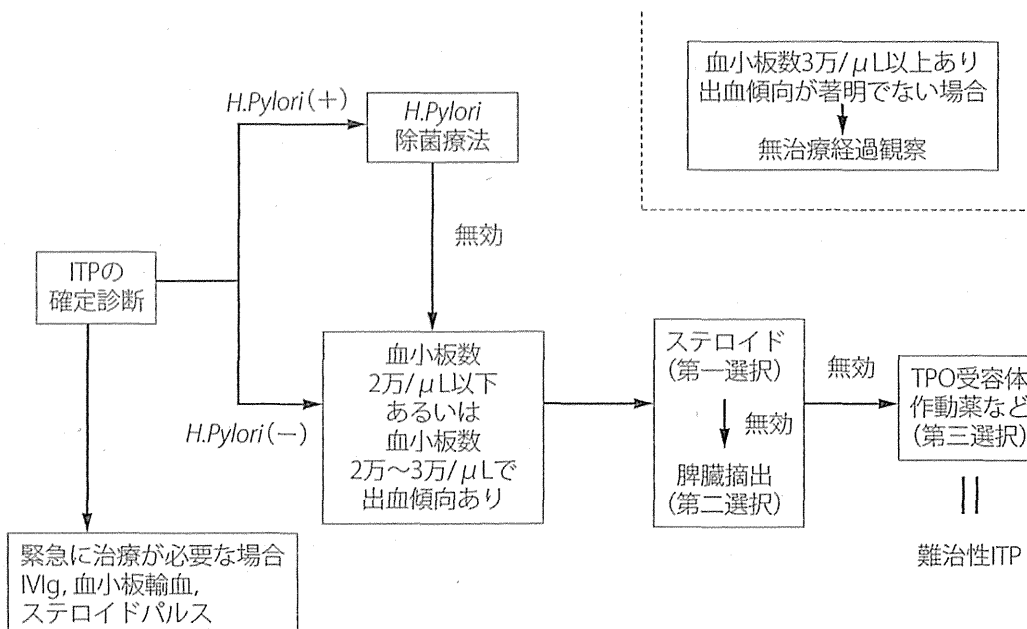


図1 「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」の概要

め ITP の診断において PAIgG の診断的意義は少なく、PAIgG が高値であっても ITP とは診断できない。一方、PAIgG に代わる検査として、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度測定が有用である。網状血小板は、巨核球から産生された直後の RNA 豊富な幼若血小板であり、ITP ではその比率が増加する。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するが、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り、両者の鑑別に有用である。このように、網状血小板比率、血漿 TPO 濃度測定は補助診断として有用であるが、現在のところ保険適用とはなっていない<sup>1)</sup>。

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「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) では、初診時血小板が  $30,000/\mu\text{L}$  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ステロイド薬を長期に使用すべきではないとの立場である。図1に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」の概要を示す<sup>4)</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  $30,000/\mu\text{L}$  以上かつ出血症状がない状態にすることが当面の治療目標となる。

## 治療の一般方針

### a 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ないが、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  $30,000/\mu\text{L}$  未満を治療開始の一つの基準としている<sup>2,3)</sup>。ITP では血小板数が  $30,000/\mu\text{L}$  以上では死亡率は正常コントロールと同じだが、 $30,000/\mu\text{L}$  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、 $30,000/\mu\text{L}$  以上であれば

### b ITP における標準的治療法

#### ① *H. pylori* 除菌療法 (わが国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、わが国において 2010 年 6 月に保険適用となった。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。除菌療法奏効例のうち約 60~70% において血小板増加が認められる<sup>4)</sup>。興味深いことに、わが国では 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、米国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。

## ②ステロイド療法（第一選択）

*H. pylori* 陰性症例あるいは除菌無効症例に対する第一選択は、ステロイド薬である。ステロイド薬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2万/ $\mu\text{L}$ 以下、あるいは血小板数2万~3万/ $\mu\text{L}$ で出血症状を伴う症例が対象。特に口腔内や鼻腔内の出血を認める場合は積極的に治療を行う。50~75%において血小板が増加するが、多くはステロイド薬減量に伴い血小板が減少し、ステロイド薬内服中止後に完全寛解を達成できるのは30%以下である。

### 処方例

- プレドニン: 0.5~1 mg/kg, 分1~2 (朝または朝・昼)

初回使用量は、prednisolone 換算0.5~1 mg/kg/日を用いる。4~6週間投与後、血小板数の増加がなくて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みながら5 mgの割合でゆっくり減量し10 mg/日で維持し、経過がよければさらに減量する。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、ステロイド薬の増量や再投与、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、消化性潰瘍、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、初回ステロイド薬投与量は0.5 mg/kg/日から開始する。ステロイド薬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ステロイド療法を行う。

## ③脾臓摘出術（第二選択）

発症後6ヵ月以上経過し、ステロイド薬の維持量にて血小板数2万/ $\mu\text{L}$ 以下あるいは血小板数2万~3万/ $\mu\text{L}$ で出血症状を伴う症例、ステロイド薬の副作用が顕著な症例は積極的に脾臓摘出術（脾摘）を行う。脾摘により約80%に血小板増加反応が認められるが、約20%が再発し、寛解率は約60%である。再発例の多くは摘脾後4年以内に起こる。

術前には血小板数を5万/ $\mu\text{L}$ 以上に増加させる

ことが望ましい。具体的には、術前5~7日前より免疫グロブリン大量療法 (IVIg) を開始し (後述)、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。

脾摘の合併症としては、消化管癒着によるイレウス、血栓症 (門脈血栓など)、感染症などがあげられる。また、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。わが国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十分なペニシリン系、ニューキノロン系などの抗菌薬の投与を行い、重症化に注意し経過観察を行う。

## ④ 難治ITPの治療薬

第一選択、第二選択治療が無効の症例、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、ステロイド薬不耐用症例が対象となる。第三選択の治療に使用される薬剤の多くは、TPO受容体作動薬以外は保険未記載の薬剤である。

### ① TPO受容体作動薬

巨核球・血小板産生刺激因子であるTPO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り、2011年より保険適用となった。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日目で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/ $\mu\text{L}$ 以上に増加し、出血が回避される<sup>5)</sup>。

第三選択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。長期の安全性が確立されていない現状では、本薬剤の使用は出血症状の軽減や血小板数が3万~5万/ $\mu\text{L}$ 以上に維持しうる必要最小量とすべきである。

現時点では数年間の投与においても比較的安全に用いられている。しかし留意すべき副作用とし



### 処方例

- レボレード (12.5 mg) : 1~4錠, 分1, 毎日経口投与 (空腹時服用)
- ロミプレート : 1~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 毎週1回, 皮下注  
レボレードに関しては, 食事やミネラル摂取, 制酸剤などにより吸収が影響されるため, 夕食には乳製品などを摂取せず, 食後2時間は間食を禁止し就寝前の服用が一般的. レボレードは12.5 mg から, ロミプレートは1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  から開始し, 血小板数を確認しながらゆっくり増量する.

て, ①血栓塞栓誘発 (特に脳梗塞, 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陽性症例, がん患者などの血栓合併症のハイリスク患者に対して), ②骨髄でのレチクリン (細網) 線維の増生 (投与を中止すれば回復するとの報告がある), ③使用中止後のリバウンドによる血小板減少, などがあげられる. 小児および妊婦には使用を避けるべきである<sup>4,5)</sup>.

#### ② その他の薬剤

danazol (ボンゾール) や ciclosporin (ネオオーラル), azathioprine (イムラン) などが使用されるが, これらの薬剤の保険適用はなく, それらの有効性も高くはない. ボンゾールでは, 肝障害を高率に認め, ボンゾール, イムランは妊婦には禁忌. rituximab (リツキサン) (抗 CD20 抗体, 保険適用外) は現在医師主導型治験中であり, 保険収載を目指している.

#### d 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, IVIg 療法や methylprednisolone 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, 活動性の出血が認められる場合には血小板

輸血を積極的に行う.

### 処方例

下記のいずれか, または併用して用いる.

- ① 献血ベニコロン-I 注, 献血グロベニン-I 注, 献血ヴェノグロブリン-IH 注など : 400 mg/kg/日, 連続5日間
- ② ソル・メドロール : 1 g/日, 点滴静注3日間, 以後500 mg/日, 点滴静注1日, 250 mg/日, 点滴静注1日, 以後経口投与

### 生活指導

生活に関しては, ①血小板数のみにとらわれず, 口腔内や皮膚の点状出血の増減を観察すること, ②鎮痛薬, 解熱薬は血小板機能を障害するためできる限り服用を避けること, ③風邪などウイルス感染を契機に出血症状が増悪する可能性があるため, 出血症状が増悪する場合は主治医に連絡すること, ④軽い運動は許可するが, サッカーや野球など打撲する可能性のある運動は避けること, などを指導する.

### 文献

- 1) 富山佳昭 : 特発性血小板減少性紫斑病. 臨血 49 : 1298-1305, 2008
- 2) Provan D et al : International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 115 : 168-186, 2010
- 3) Neunert C et al : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 117 : 4190-4207, 2011
- 4) 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 2012年版. 臨血 53 : 433-442, 2012
- 5) 富山佳昭 : 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療. 日内科会誌 101 : 2725-2732, 2012

## VII-5 特発性血小板減少性紫斑病

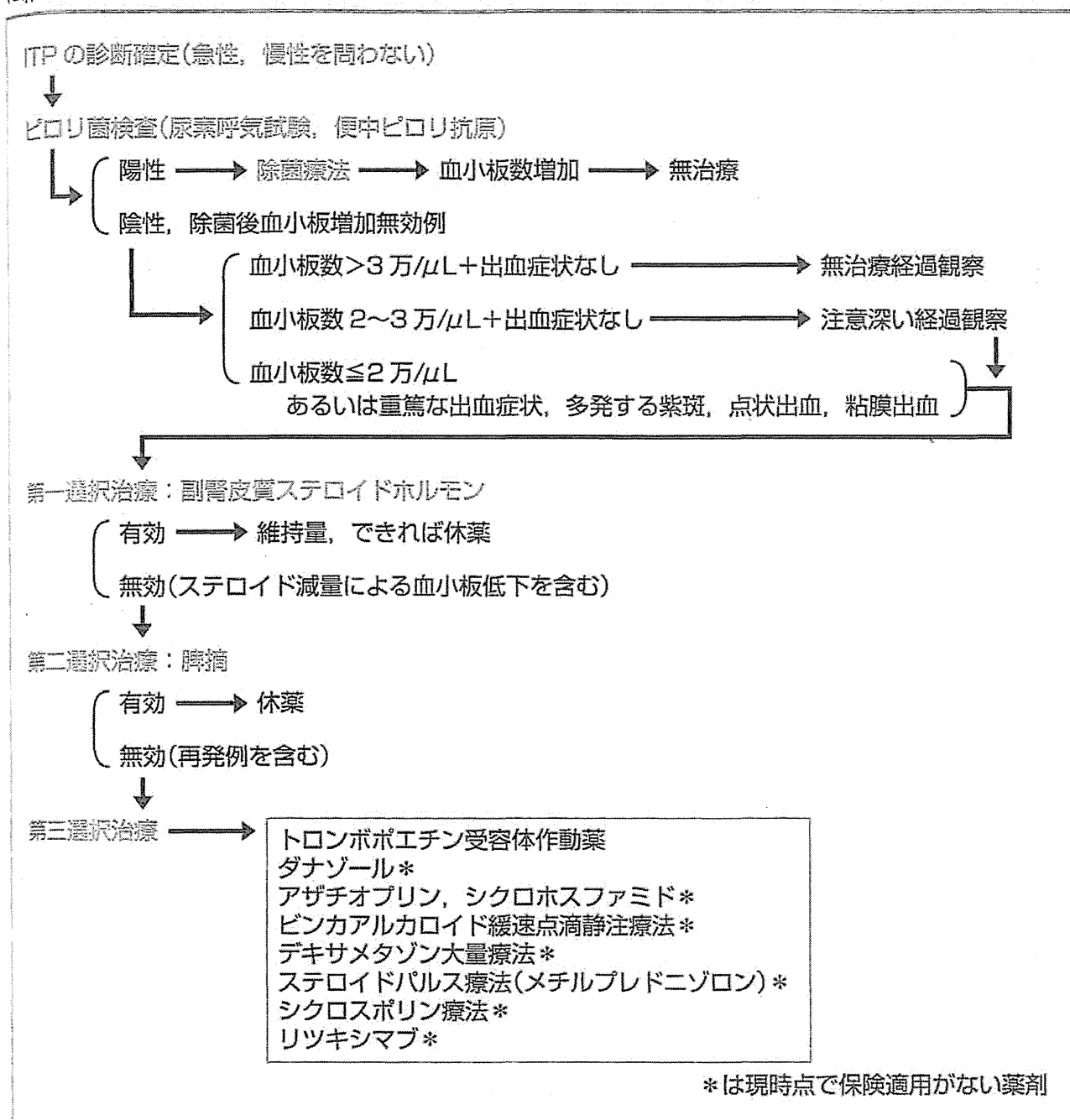
成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版(2012)

大阪大学医学部附属病院輸血部病院教授 富山 佳昭

### アルゴリズム

#### 慢性期の治療アルゴリズム

治療目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数に維持することである。過剰な薬剤の長期投与による患者 QOL の低下を予防する。



ITP: 特発性血小板減少性紫斑病

(ITP 治療の参照ガイド作成委員会 編: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド, 臨血 53: 433-442, 2012)



## ②急性期・急性増悪期の治療アルゴリズム

血小板減少が著明で活動性出血がある，あるいは出血傾向が著明な場合は，上記とは異なり緊急時の対応に準じて血小板数を正常化すべく最大限の治療を行う。

### 緊急時ある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)

(ITP 治療の参照ガイド作成委員会 編：成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド，臨血 53：433-442，2012より改変)

## 総説

### 定義

- ①他の基礎疾患や薬剤などの原因がなく，抗血小板自己抗体により血小板の破壊が亢進し血小板のみが減少する(10万/ $\mu$ L以下)後天性の自己免疫疾患。
- ②厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患(特定疾患)。
- ③本邦では特発性(idiopathic)という名称が一般的。英語名として Primary ITP(primary immune thrombocytopenia)との病名が提唱されている。
- ④急性型と慢性型あり。急性型は6ヵ月以内(あるいは1年以内)に自然寛解する。
- ⑤保険収載されている血小板関連IgG(PAIgG)は診断特異性が低く，PAIgG高値のみではITPとは診断できない。
- ⑥EDTA依存性偽性血小板減少症を除外する(特に血小板数が3~5万/ $\mu$ L以下の症例で無症状の場合や検査コメントに血小板凝集とある場合は積極的に疑うべき)。

### 治療指針

#### 診断(図1)

- ①他の疾患の除外診断が主体。薬剤性やC型肝炎，HIV，抗リン脂質抗体症候群など血小板減少を来す他の疾患を鑑別。
  - ②特発性血小板減少性紫斑病(ITP)においては，基本的には赤血球系や白血球系において，形態異常や数の異常を認めない。
  - ③持続出血のため鉄欠乏性貧血を認め
- ることあり。
- ①慢性ITP に対する治療の目標は，血小板数を正常に戻すことではなく，重篤な出血を予防しうる血小板数に維持することである(具体的には血小板数3万/ $\mu$ L以上，可能なら血小板数5万/ $\mu$ L以上)。血小板数を正常化すべく過剰な薬剤を長期投与することは，その副作用のため患者QOLを低下させるため避けるべきである。

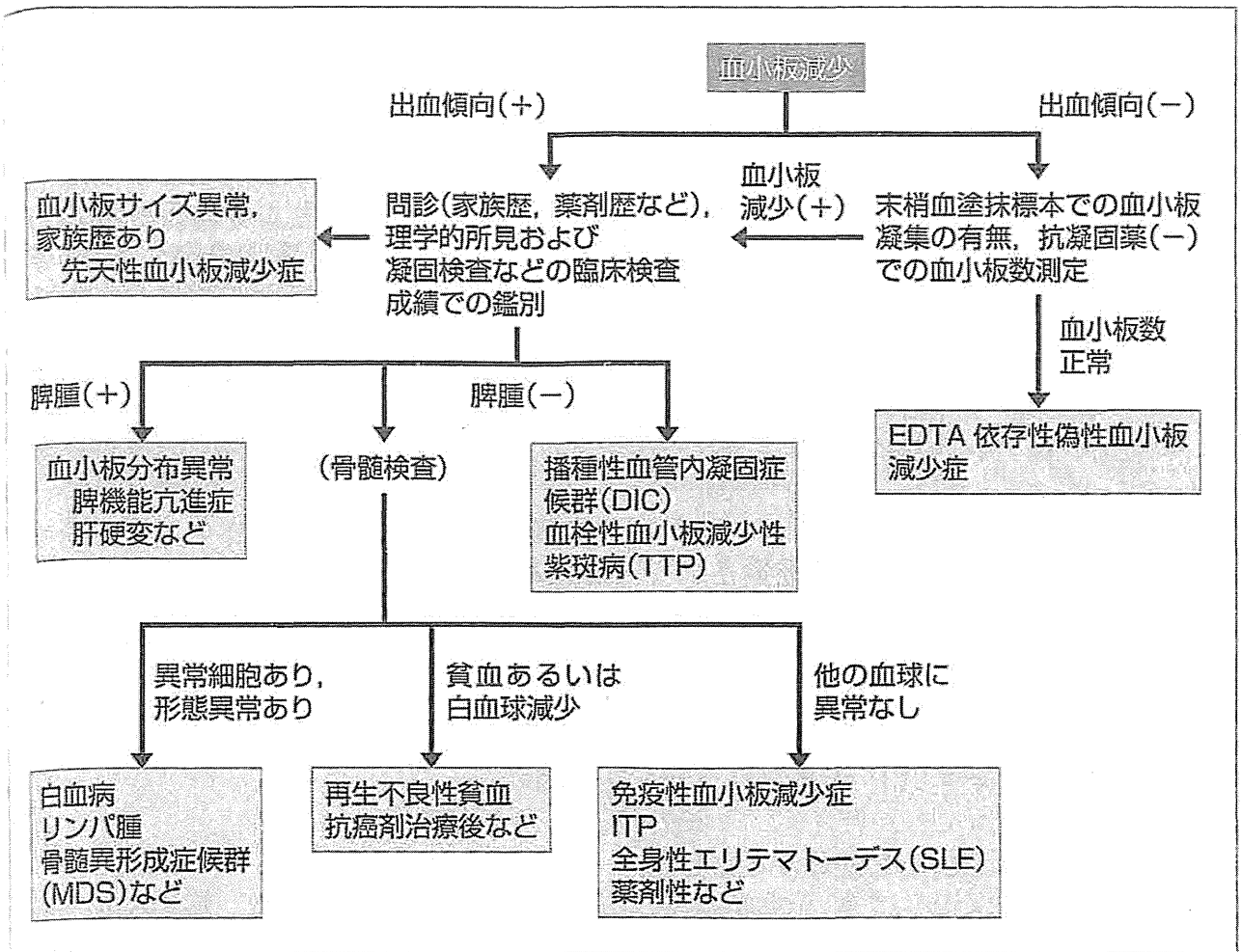


図1 血小板減少の診断フローチャート(筆者作成)

- ②成人において致死的な出血の大部分は血小板数3万/ $\mu$ L未満で起こっている。特に血小板数1万/ $\mu$ L以下の重症型では消化管出血や頭蓋内出血を呈することがあり注意を要する。
- ③血小板数3万/ $\mu$ L以上で出血症状がない、あるいは軽微な場合には無治療で経過観察。
- ④ヘリコバクター・ピロリ感染陽性の場合、緊急時を除き血小板数に関係なく、除菌療法を推奨。
- ⑤第一選択治療は副腎皮質ステロイド。初回使用量は、プレドニゾン換算0.5~1 mg/kg/日を2~4週間用いる。50~75%の症例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(副腎皮質ステロイド依存性)。
- ⑥副腎皮質ステロイド投与4週間後、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ン10 mg/日以下にまで漸減し、維持量とする。
- ⑦副腎皮質ステロイドの維持量で血小板数3万/ $\mu$ L未満の症例や、副腎皮質ステロイドによる副作用が強い症例(副腎皮質ステロイド不耐容症例)には第二選択治療として脾臓摘出術(脾摘)を推奨。
- ⑧ステロイド療法無効例で、脾摘が無効あるいは施行困難な症例には第三選択治療を行う。

## 最近の話題

ITP に対するリツキシマブ投与に関して、その保険収載に向けた医師主導治験「慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験」が 2011 年 10 月より施行され 2013 年 7 月に終了している (治験調整医師 慶應義塾大学血液内科 宮川義隆)。2013 年 12 月現在、保険収載に向けて準備中である。リツキシマブが保険収載になった場合、脾摘との位置づけに関しては今後の検討課題である。



POINT

## ガイドライン活用のポイント

▶ ITP の治療において、高いエビデンスに基づいた治療法は少なく、その多くが専門家の経験を背景に推奨されているため、その名称をエビデンスの高い治療ガイドラインではなく、意図的に「治療の参照ガイド」とした。本参照ガイドのポイントは以下の点である。

- ① 治療目標を定め漫然とした治療を避けることを示した。
- 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 ピロリ菌陽性 ITP 症例の取り扱いを定めた。
- 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。

▶ ITP の治療は決して血小板数のみで決定しうるものではなく、個々の症例の病勢 (安定期か増悪期か)、出血症状やさらには合併症の有無など多くの要因にて決定されるべきものである。本参照ガイドは、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。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うえで、実地診療に活用していただければ幸いである。

## 専門医へのコンサルト

以下の場合には専門医への紹介が望ましい。

- ① 血小板数 5 万/ $\mu$ L 未満の症例
- ② 診断に苦慮する症例
- ③ ステロイド依存性あるいは抵抗性の症例
- ④ 挙児希望の症例



病型分類	処方例	ポイント
▶ 第三選択治療薬(難治性 ITP)	①レボレード 12.5~50 mg×1回/日, 就寝前, 連日 ②ロミプレート 1~10 μg/kg×1回/週, 皮下注	①②トロンボポエチン受容体作動薬。血栓症の既往のある症例, 血栓症のリスクの高い症例には慎重投与。低用量から開始する。 ①食事やミネラル摂取が吸収に影響するため, 夕食には乳製品などを摂取せず, 食後2時間は間食を禁止し就寝前の服用とする。  ダナゾールやシクロスポリンなどの薬剤はITPの保険適用はなく, 有効性に関し一定の評価はされていない。ダナゾールでは肝障害を高率に認め, ダナゾール, アザチオプリンは妊婦には禁忌。
▶ 緊急時の治療	①献血ベニロン-I, 献血グロベニン-I, 献血ヴェノグロブリン IH など 400 mg/kg/日, 連続5日間 ②ソル・メドロール 1 g/日, 点滴静注, 3日間, 以後500 mg/日, 1日間, 250 mg/日, 1日間と漸減, 以後経口投与 ③人血小板濃厚液 10~20 単位	血小板輸血は一般には行わないが, 急性ITPの重症例や出血症状が著明な症例は適応である。

## ITP の治療指針

### A 序論

ITP はわが国では idiopathic thrombocytopenic purpura (特発性血小板減少性紫斑病) として、厚生労働省の特定疾患に認定されている。一方その自己免疫機序が明らかになるに従い、海外では autoimmune thrombocytopenic purpura (自己免疫性血小板減少性紫斑病) や chronic immune thrombocytopenic purpura (慢性免疫性血小板減少性紫斑病) などの用語が使用され、最近では国際作業部会 (International Working Group: IWG) による primary immune thrombocytopenia (primary ITP) の名称が定着してきた<sup>1,2)</sup>。

治療に関しては、本邦においてのみ保険適用となったヘリコバクター・ピロリ除菌療法、さらにはトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬に代表される新規薬剤の登場により、ITP の治療法が大きく変化してきた。これらの変化に対応すべく、新たな ITP 治療の指標が必要と考え、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」班において成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版を作成した。治療の参照ガイドは「臨床血液」誌に掲載されているため、詳細はそちらを参照されたい (臨床血液, 2012; 53: 433-42)<sup>3)</sup>。本稿ではその概要を紹介する。

### B 指針

ITP 治療の参照ガイド 2012 年度版の要約を図 1 に示す。

本参照ガイドの特徴として、

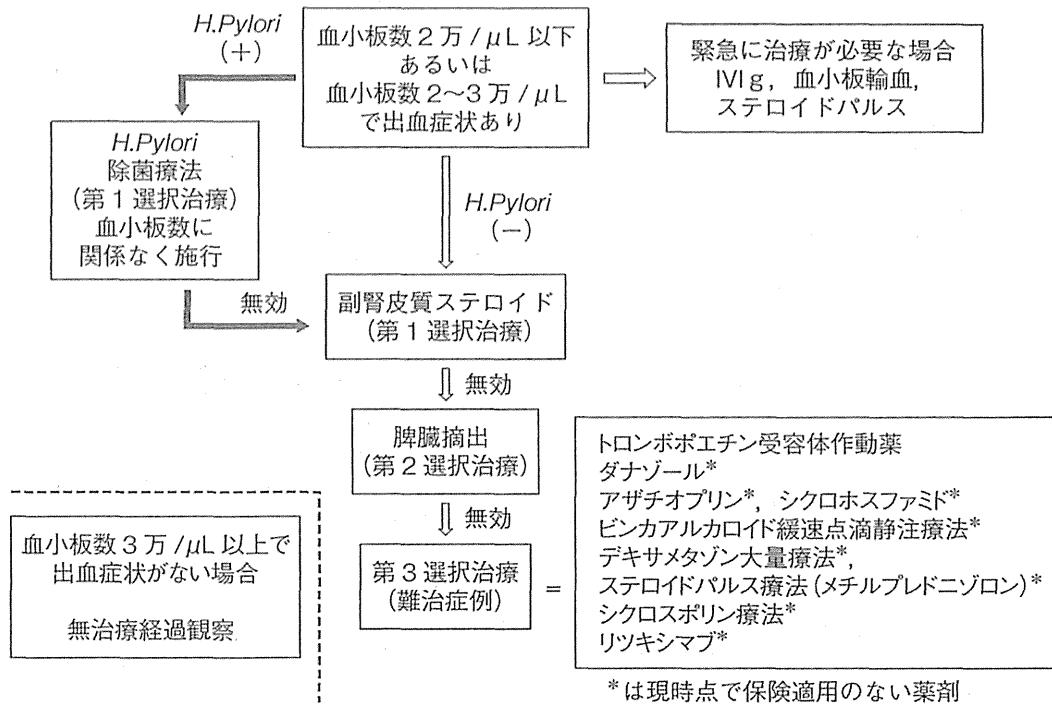
- 1) 治療目標を定め漫然とした治療を避けることを示した、
- 2) 血小板数と臨床症状から治療の必要な ITP 症例を層別化した、
- 3) ピロリ菌陽性 ITP 症例の取り扱いを定めた、
- 4) トロンボポエチン受容体作動薬の位置づけを定めた、
- 5) 保険適用と適用外使用を明示した、ことがあげられる。

ITP の治療の目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防する血小板数に維持することである。治療効果の基準を表 1 に示しているが、具体的には血小板数 3 万/ $\mu\text{L}$  以上 (PR), 可能なら血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以上に維持する。血小板数を正常化すべく薬剤を長期にわたり多量に投与することは、その副作用のため患者 QOL を低下させるため、避けるべきである。

#### 1. 治療開始時期

治療開始時期に関しては、現行の欧米のガイドライン<sup>4,7)</sup>においては、出血症状を伴う場合に治療を開始するとされている。血小板数で治療開始を決定するのは議論の分かれるところであ





**図1** 成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版の概要

成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版の概要をフローチャートで示す。治療の目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防する血小板数（血小板数 3 万/μL 以上）に維持することである。本邦において、ヘリコバクター・ピロリ感染 ITP 患者における除菌療法は緊急時や妊娠合併 ITP 症例を除くすべての症例において、最優先される治療である。TPO 受容体作動薬は、第 3 選択治療の位置づけとした。

**表 1** 治療効果の基準

- ・完全寛解 (CR): 血小板数が 10 万/μL 以上で出血症状がない。
- ・部分寛解 (PR): 血小板数 3 万/μL 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/μL 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。

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)。

るが、成人においてはガイドラインの多くは血小板数 3 万/μL 未満で治療を開始するとしており、今回の参照ガイドでもこの数値を採用した。以下に具体的に示す。

- 1) 血小板数 3 万/μL 以上で重篤な出血症状がない場合には無治療で経過を観察する。
- 2) 血小板数 2~3 万/μL で出血症状があれば治療開始。出血症状がなければ、1 カ月に 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。
- 3) 以下の症例では、積極的治療対象となる。
  - a) 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。
  - b) 血小板数 2 万/μL 以下の症例。
  - c) 血小板数 2~3 万/μL 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,

あるいは活動性の高い症例（肉体労働者、激しい運動をする方など）。

## 2. 治療目標血小板数

当然、血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  以上を維持でき出血症状がない完全寛解（CR）状態が理想であるが、CR 到達が困難な症例には、治療中止（休薬）、あるいは維持量で血小板数 3 万/ $\mu\text{L}$  以上でかつ出血症状がない状態（PR）への改善を目指す。

## 3. ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の位置づけ（推奨度：1B）（第 1 選択治療）

ITP におけるピロリ除菌療法は 2010 年 6 月より保険適用となっており、今回の改訂では ITP においてピロリ菌感染陽性の場合、緊急時を除き血小板数に関係なく、除菌療法を最優先治療として推奨した。後方視的解析ではあるが、本邦では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。

## 4. 副腎皮質ステロイド（第 1 選択治療）（推奨度：2B）

ピロリ菌陰性症例あるいは除菌無効症例に対する第 1 選択薬としては、副腎皮質ステロイドが推奨される。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。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できない場合は脾摘（第 2 選択治療）や、難治例に対する治療（第 3 選択治療）を選択し、出血の危険性の回避に努め QOL の向上を目指す。

副腎皮質ステロイド投与により 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。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、治療目標を PR に変更し、副腎皮質ステロイドを減量する。

## 5. 第 2 選択治療としての脾臓摘出療法（脾摘）（推奨度：1B）

副腎皮質ステロイドが無効（NR）の症例、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容症例）が対象となる。寛解率は約 60% である<sup>8)</sup>。

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十分なペニシリン系、ニューキノロン系などの抗生剤の投与を行い、重症化に注意し経過観察を行う。

## 6. 第 3 選択治療

副腎皮質ステロイドおよび脾摘療法で 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用症例が難治症例であり、血小板は 3 万/ $\mu\text{L}$  未満であり出血症状を伴う症例である。このような症例には第 3 選択治療を行うが、保険収載されているのは現時点ではトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬のみである（図 1）。

TPO 受容体作動薬はその作用機序から 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。発売から4年が経過し、比較的安全な薬剤であることが示されつつあるが、長期の安全性を今後検証する必要がある。懸念される副作用としては、①血栓症、血栓塞栓症を誘発する可能性があり、血小板数が正常以下でも起こる場合がある。そのため脳梗塞、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べきである。②肝障害（特にエルトロンボパグ）、③使用中止後に血小板数は治療前値よりも低下する可能性、④骨髄でレチクリン（細網）線維が増加する可能性（投与を中止すれば回復するとの報告がある）、⑤白血病細胞の増殖を刺激する可能性、などがあげられている。

TPO 受容体作動薬の投与量に関しては、初めに記載したように血小板数を正常化することを目標とせず、出血症状の軽減や血小板数が3~5万/ $\mu\text{L}$ 以上に維持されるように、投与量を最少にすべきである。エルトロンボパグに関しては、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。

## C エビデンス

ITP の治療薬に関しては、TPO 受容体作動薬以外には無作為比較試験にて評価されている薬剤がほとんどないため、ガイドラインはエキスパートのコンセンサスレポートとして報告されているものがほとんどである。唯一、「ASH 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia」が各治療の推奨度を GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) を用いて評価している。その具体的な基準を表2に示す<sup>7)</sup>。今回の「ITP 治療の参照ガイド」もこの GRADE system を採用した。

表2 GRADE system による推奨度

推奨度の強さ
1: 強い推奨 ほとんどの患者において、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きわ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

## D (本邦) の患者に適応する際の注意点

ITP に対するヘリコバクター・ピロリ除菌療法に関して本邦およびイタリアではその有効性は高いが、アメリカやスペインでは有効性は低く、除菌療法の効果は一定ではない。このため、本邦での第1選択治療としてのヘリコバクター・ピロリ除菌療法の位置づけは、本邦独自であ

りきわめてユニークである。ピロリ除菌により完全寛解となる症例は、厳密には“特発性”ではなく、ピロリ菌感染に伴う二次性 ITP であるが、両者を区別することは除菌前には不可能である。

## ■ コメント

エキスパートコンセンサスの形で「ITP 治療の参照ガイド」を作成した。重篤な出血を予防しうる血小板数（具体的には 3 万/ $\mu\text{L}$ 以上）を維持できる最少の薬剤維持量で経過を観察し、その副作用の軽減を含め患者の QOL を良好に保つことが肝要である。

## ■ 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*. 2009; 113: 2386-93.
- 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*. 2010; 21: 278-82.
- 3) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 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*. 2012; 53: 433-42.
- 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*. 1996; 88: 3-40.
- 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*. 2003; 120: 574-96.
- 6) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.
- 7) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190-207.
- 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*. 2005; 90: 72-7.

〈富山佳昭〉

### 血小板の異常

# 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

- ▶ 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) では、抗血小板自己抗体による血小板破壊亢進が主体である。同時に、抗体による巨核球の成熟障害などにより血小板産生も抑制されている。
- ▶ 診断は除外診断が主体である。病態に即した検査法として網状血小板比率や血漿トロンボエチン濃度が有用であるが、いまだ保険適用外である。
- ▶ 治療目標は、血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数に維持することである。
- ▶ 治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。 *Helicobacter pylori* 感染例の場合は除菌療法を試みる。
- ▶ トロンボポエチン受容体作動薬の使用は難治症例に限定すべきである。

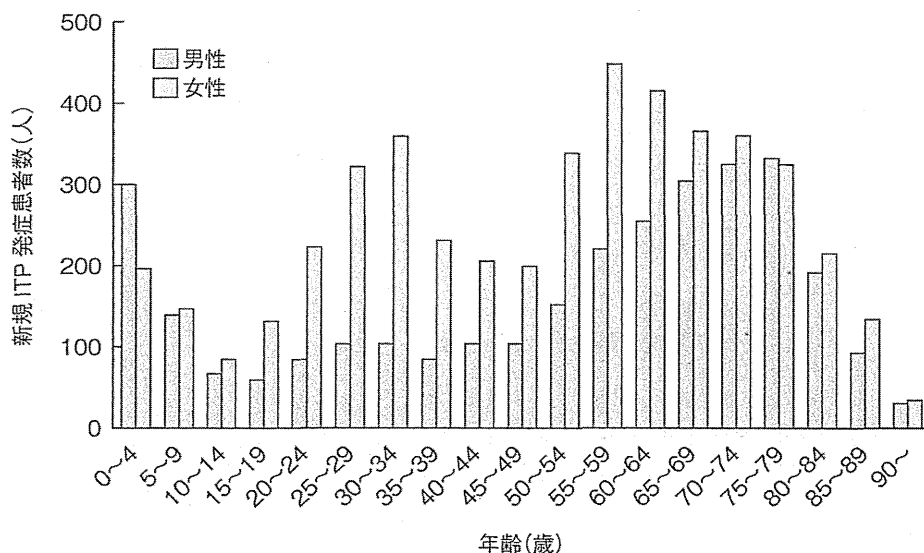
## 疾患の名称

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は、抗血小板自己抗体により主として脾臓での血小板破壊が亢進し血小板減少をきたす後天性の自己免疫疾患であり<sup>1,2)</sup>、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。autoimmune thrombocytopenic purpura (自己免疫性血小板減少性紫斑病) や、chronic immune thrombocytopenic purpura (慢性免疫性血小板減少性紫斑病) などの用語も用いられているが、2009年に国際作業部会 (International Working Group ; IWG) が本疾患に対して primary ITP (primary immune thrombocytopenia) との名称を提唱している。全身性エリテマトーデス (SLE) や HIV 感染など基礎疾患に随伴する ITP は、二次性 (secondary) ITP として区別する<sup>1)</sup>。

## 疫学

### 患者数

ITP の臨床個人調査票 (2004~2007年) をもとに解析すると、わが国における ITP の有病者数は約 2 万人で、年間発症率は人口 10 万人あたり約 2.16 人と推計される。つまり、年間約 3,000 人が新規に発症・登録されている計算になる。慢性 ITP は、従来 20~40 歳代の若年女性に発症することが多いとされていたが、最近の調査では 20~40 歳代の若年女性の発症ピークに加え、60~



### ① 新規登録 ITP 症例の年齢分布

血液凝固異常症に関する調査研究班による2004~2007年度臨床調査個人票の解析結果の平均を示している。従来の20~40歳代の若年女性での発症に加え、60~80歳代での発症ピークが認められる。10万人あたり年間2.16人が新規に発症している(男性10万人あたり1.72人、女性10万人あたり2.58人)。

(Kurata Y, et al. Int J Hematol 2011<sup>3)</sup>より)

80歳代でのピークが認められるようになってきている。高齢者の発症には男女比に差はない(①)<sup>3)</sup>。急性ITPは5歳以下の発症が圧倒的である。この調査結果から、慢性ITPの治療を考えるうえで、高齢者が多く存在することを念頭に置くべきであり、骨髄異形成症候群などをきっちりと鑑別する必要がある。

### 急性型と慢性型

ITPはその発症様式と経過から急性型と慢性型に分類され、6か月以内に自然寛解する病型は急性型、それ以後も血小板減少が持続する病型は慢性型と分類される(②)。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り、実際には発症後6か月经過した時点において、6か月以内に寛解したものを急性型、そうでないものを慢性型として分類することになる。

### 小児ITPの特徴

小児ITPでは急性ITPが約75~80%を占め、ウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。急性ITPでは数週間で血小板が増加することが多いが、6か月以降でも(多くは1年以内)自然軽快する症例も経験されるため、上記の6か月という期間は急性と慢性を分ける明確な分岐点というよりは、あくまで便宜上の期間である。