

- 6) Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001; **276**: 41059-41063.
- 7) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the *ADAMTS* gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001; **413**: 488-494.
- 8) Soejima K, Mimura N, Hirashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* 2001; **130**: 475-480.
- 9) von Willebrand EA. Hereditär pseudohemofili. *Fin Läkarsällsk Handl.* 1926; **67**: 7-112.
- 10) Nilsson IM, Blombäck M, Jorpes E, Blombäck B, Johansson SA. V. Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. *Acta Med Scand.* 1957; **159**: 179-188.
- 11) Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965; **273**: 1443-1447.
- 12) van Mourik JA, Mochtar IA. Purification of antihemophilic factor (factor VIII) by gel chromatography. *Biochim Biophys Acta.* 1970; **221**: 677-679.
- 13) Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease: with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest.* 1971; **50**: 244-254.
- 14) Bouma BN, Wiegerinck Y, Sixma JJ, van Mourik JA, Mochtar IA. Immunologic characterization of purified antihemophilic factor A (factor VIII) which corrects abnormal platelet retention in Von Willebrand's disease. *Nat New Biol.* 1972; **236**: 104-106.
- 15) Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, et al. Molecular cloning of cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature.* 1984; **312**: 342-347.
- 16) Vehar GA, Keyt B, Eaton D, et al. Structure of human factor VIII. *Nature.* 1984; **312**: 337-342.
- 17) Sadler JE, Shelton-Inlose BB, Sorace JM, Harlan JM, Titani K, Davie EW. Cloning and characterization of two cDNAs coding for human von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; **82**: 6394-6398.
- 18) Verweij CL, Diergaarde PJ, Hart M, Pannekoek H. Full-length von Willebrand factor (vWF) cDNA encodes a highly repetitive protein considerably larger than the mature vWF subunit. *EMBO J.* 1986; **5**: 1839-1847.
- 19) Ginsberg D, Handin RI, Bonthron DT, et al. Human von Willebrand factor (vWF): Isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science.* 1985; **228**: 1401-1406.
- 20) Shelton-Inloes BB, Titani K, Sadler JE. cDNA sequences for human von Willebrand factor reveal five types of repeated domains and five possible protein sequence polymorphisms. *Biochemistry.* 1986; **25**: 3164-3171.
- 21) van Mourik JA, Bouma BN, LaBruyère WT, De Graaf S, Mochtar IA. Factor VIII, a series of homologous oligomers and a complex of two proteins. *Thromb Res.* 1974; **4**: 155-164.
- 22) Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand's disease: characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. *J Clin Invest.* 1980; **65**: 1318-1325.
- 23) Berkowitz SD, Dent J, Roberts J, et al. Epitope mapping of the von Willebrand factor subunit distinguishes fragments present in normal and type IIA von Willebrand disease from those generated by plasmin. *J Clin Invest.* 1987; **79**: 524-531.
- 24) Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; **87**: 6306-6310.
- 25) Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood.* 1996; **87**: 4223-4234.
- 26) Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996; **87**: 4235-4244.
- 27) Böhm M, Vigh T, Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving metalloprotease (ADAMTS13). *Ann Hematol.* 2002; **81**: 430-435.
- 28) Gerritsen HE, Turecek PL, Schwarz HP, Lämmle B, Furlan M. Assay of von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded vWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost.* 1999; **82**: 1386-1389.
- 29) Furlan M, Robles R, Galbuseram M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1578-1584.
- 30) Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1585-1594.
- 31) Cruz MA, Whitelock J, Dong JF. Evaluation of ADAMTS-13 activity in plasma using recombinant von Willebrand Factor A2 domain polypeptide as substrate. *Thromb Haemost.* 2003; **90**: 1204-1209.
- 32) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood.* 2004; **103**: 607-612.
- 33) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13

- assay. *Br J Haematol.* 2005; **129**: 93-100.
- 34) Muia J, Gao W, Haberichter SL, Dolatshahi L, Zhu J, Westfield LA, Covill SC, Friedman KD, Sadler JE. An optimized fluorogenic ADAMTS13 assay with increased sensitivity for the investigation of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2013; **11**: 1511-1518.
- 35) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion.* 2006; **46**: 1444-1452.
- 36) Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost.* 2006; **4**: 333-338.
- 37) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol.* 2002; **75**: 25-34.
- 38) 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. *日腎会誌.* 2013; **55**: 91-93.
- 39) 藤村吉博. Upshaw-Schulman 症候群—仮面血小板減少症. *日小児会誌.* 2006; **110**: 1491-1504.
- 40) Schulman I, Pierce M, Likens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; **14**: 943-957.
- 41) Upshaw JD Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978; **298**: 1350-1352.
- 42) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2001; **74**: 101-108.
- 43) Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Hamos-taseologie.* 2013; **33**: 131-137.
- 44) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost.* 2012; **107**: 1003-1005.
- 45) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on *ADAMTS13* gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.
- 46) Pos W, Crawley JT, Fijnheer R, Voorberg J, Lane DA, Luken BM. An autoantibody epitope comprising residues R660, Y661, and Y665 in the ADAMTS13 spacer domain identifies a binding site for the A2 domain of VWF. *Blood.* 2010; **115**: 1640-1649.
- 47) Pos W, Sorvillo N, Fijnheer R, et al. Residues Arg568 and Phe592 contribute to an antigenic surface for anti-ADAMTS13 antibodies in the spacer domain. *Haematologica.* 2011; **96**: 1670-1677.
- 48) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol.* 2004; **41**: 68-74.
- 49) Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2012; **34**: 347-359.
- 50) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012; **40**: 104-111.

## IV. 最近の話題

## 2. ITPとTTPに対するリツキシマブ

宮川 義隆

## 要 旨

抗体医薬リツキシマブは、Bリンパ球に対する分子標的治療薬である。国内では永らくB細胞性の悪性リンパ腫に対する抗がん剤として使われてきたが、海外では約10年前から難治性の自己免疫性疾患に対する免疫抑制剤としても広く使われている。本稿では、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診療ガイドライン、リツキシマブの海外臨床試験と国内の医師主導試験について解説する。

〔日内会誌 103:1654~1659, 2014〕

**Keywords** 特発性血小板減少性紫斑病, 血栓性血小板減少性紫斑病, リツキシマブ, ADAMTS13

## はじめに

自己免疫疾患に対する標準的治療である副腎皮質ステロイドには高い有効率が期待できるが、糖尿病、感染症、精神神経症状、骨粗鬆症など、副作用が多いのが問題である。欧米ではBリンパ球に対する抗体医薬リツキシマブが、自己免疫性疾患に対して約10年前から広く使われている<sup>1)</sup>。リツキシマブには副腎皮質ステロイドと同等の治療効果を期待でき、ステロイド特有の副作用がないことが特徴である。本稿では、血液難病の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診療ガイドラインにおけるリツキシマブの臨床的位置づけと、国内外の臨床試験などについて紹介する。

## 1. 特発性血小板減少性紫斑病

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は血小板が10万/ $\mu$ l以下に減少する血液難病であり、国内に約2万人の患者がいる<sup>2)</sup>。病態は自己抗体による血小板の破壊亢進と、巨核球の造血不全である。標準的治療は自己免疫異常を抑えるための副腎皮質ステロイドである。ステロイド製剤が無効な患者には、血小板破壊臓器である脾臓の摘出術が根治療法として検討される<sup>3)</sup>。約3年前に巨核球造血を刺激して血小板を増やすトロンボポエチン受容体作動薬が臨床応用され、再発・難治例に対する治療は大きく進歩した<sup>4)</sup>。国内では約6割の患者に安定した治療効果を期待できる脾臓摘出術 (脾摘) が広く行われているが、欧

埼玉医科大学総合診療内科

Recent Progress of Diagnosis and Treatment for Immune-mediated Hematological Diseases, Topics: IV. Recent Topics: 2. Rituximab for ITP and TTP.

Yoshitaka Miyakawa: Department of General Internal Medicine, Saitama Medical School, Japan.

表 1. 成人ITPに対する治療

	日本	米国
1次治療	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド, 免疫グロブリン大量療法
2次治療	脾臓摘出術	脾臓摘出術, トロンボポエチン受容体作動薬, リツキシマブ
3次治療	トロンボポエチン受容体作動薬, ダナゾール, アザチオプリン, シクロホスファミド, ビンカルカルカロイド, デキサメタゾン大量療法, ステロイドパルス療法, シクロスポリン, リツキシマブ	

参考：成人ITP治療の参照ガイド 2012年版（国内），アメリカ血液学会によるITP診療ガイドライン 2011年版

米では約10年前から脾摘に代わる治療法として、リツキシマブが積極的に使われている<sup>2,3)</sup>。一方、我が国ではITPに対してリツキシマブは承認されていない。

## 2. ITPの診療ガイドライン

厚生労働省の研究班が2012年に発表した成人ITP治療の参照ガイドでは、リツキシマブは副腎皮質ステロイドと脾摘が無効、または脾摘の適応がない症例に推奨されている（保険適用外）（表1）<sup>3)</sup>。アメリカ血液学会は最新の診療ガイドラインにおいて、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン大量療法、脾摘のうち1種類以上の治療が無効な患者に、リツキシマブを推奨している（表1）<sup>3)</sup>。脾摘はITPに対する根治療法として約100年前から確立した治療法であり、特に妊娠・出産を控えた若い女性患者に国内では推奨されている。但し、脾摘の有効率は約6割であることから欧米では手術を回避する傾向が本邦より強く、リツキシマブが選択されることが多い<sup>3)</sup>。

再発・難治例に対してトロンボポエチン受容体作動薬として、経口薬エルトロンボパグと注射薬ロミプロスチムがあり、両者の有効率は約8割と高い。長期間にわたり安定した治療効果と、約6割にステロイドを減量できる効果を期待できる。一方、これらの新薬は薬剤費が年間約300万円と高く、根治を期待できる脾摘との使い分

けが必要である。

## 3. ITPに対するリツキシマブの海外臨床試験

海外から難治例と未治療例に対するリツキシマブの臨床試験の成績が発表された。フランスのGodeauらは、血小板数3万/ $\mu$ l未満で脾摘を受けていない慢性型ITP患者60名を対象に、リツキシマブの第II相臨床試験を行った<sup>4)</sup>。リツキシマブ投与1年後に血小板数が5万/ $\mu$ l以上かつ治療前値の2倍以上に増加した患者の割合は40%であった<sup>4)</sup>。有効例における血小板数の推移を見ると、約4週間で血小板数が5万/ $\mu$ l以上に増えており（図1）<sup>4)</sup>、アザチオプリン、ダナゾールなど他の免疫抑制剤より効果発現までの期間が短い。

がんと同様、自己免疫性疾患においても再発・難治例の治療反応性は、未治療例と比べて低いことが多い。そこで、イタリアのZajaらは、血小板数2万/ $\mu$ l以下の未治療ITP患者103名を対象に、副腎皮質ステロイドのデキサメタゾンに対するリツキシマブの上乗せ効果は無作為化比較試験（第III相）で検討した<sup>5)</sup>。治療開始6カ月後に血小板数が5万/ $\mu$ l以上に増えた割合は、デキサメタゾン群36%に対して、デキサメタゾンとリツキシマブ併用群では63%となり、リツキシマブの有効性が確認された（表2）<sup>5)</sup>。なお、デキ

## トピックス

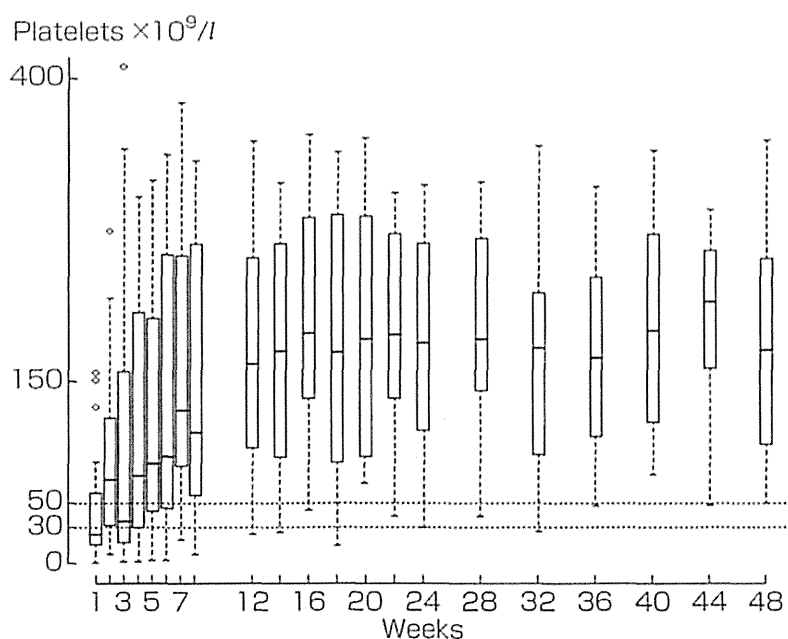


図 1. 慢性型ITPに対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）有効例における血小板数の変化を示す。血小板数が5万/ $\mu$ lを超えるまでの期間は、約4週間であった。

表 2. 未治療の成人ITPに対するデキサメタゾン単剤療法とデキサメタゾン+リツキシマブ併用療法の無作為化比較試験（第III相）

	デキサメタゾン (52 例)	デキサメタゾンとリツキシマブ併用 (49 例)	
有効例	19 例 (36%)	31 例 (63%)	P=0.004

治療開始6カ月後に血小板が5万/ $\mu$ lを超えた被験者を有効と判定した。

サメタゾン群が無効な患者に、デキサメタゾンとリツキシマブの併用療法を行うと56%に治療効果を認めた<sup>5)</sup>。新たな重篤な有害事象はなく、未治療例に対しても高い治療効果と安全性が期待される。

#### 4. ITPに対するリツキシマブの医師主導治験

海外の動向を受け、国内でも慢性型ITPに対するリツキシマブの適応拡大を目標に、再発・難治例のITP患者を対象にしたリツキシマブの第II相臨床試験を平成23年10月～平成25年7月に

かけて、日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業として行った（研究代表者：埼玉医科大学 宮川義隆<sup>1,2)</sup>。発症から1年以上経過し、標準的な前治療が無効かつ血小板数3万/ $\mu$ l以下の患者26名が治験に参加した。リツキシマブ375 mg/ $m^2$ は週1回、連続4週間、点滴静注をした。罹病期間が約6年と長く、前治療が多い難治例の被験者が多く参加したにもかかわらず、海外の臨床試験と同様の治療効果を認めた。現在、ITPに対する適応拡大の承認申請に向けた準備を医薬品医療機器総合機構と相談しながら進めている。

## 5. 血栓性血小板減少性紫斑病

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、止血に必要なフォンビルブランド因子を切断するADAMTS13酵素活性の低下により発症する血液難病である<sup>6)</sup>。国内の患者数は約400名と推定される。後天性TTPは、ADAMTS13酵素に対する自己抗体が原因である。未治療では発症から2週間以内に9割が死亡するが、早期に診断して血漿交換療法を行えば死亡率は2割に低下する<sup>6)</sup>。一方、再発・難治例に対する血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの治療効果は限定的で、これまで免疫抑制作用をもつシクロホスファミド、ビンクリスチン、アザチオプリンが経験的に用いられてきた。しかし、抗がん剤であるシクロホスファミドとビンクリスチンの副作用は強く、有効率も約3割と低いことから、約10年前から海外ではリツキシマブが使われている<sup>6)</sup>。一方、本邦ではTTPに対するリツキシマブの適応はない。

## 6. TTPの診療ガイドライン

英国血液学会が2012年に発表した診療ガイドラインによれば、後天性TTPは致死性の疾患であることから診断後速やかに、可能であれば4～8時間以内に血漿交換療法を開始することが推奨されている<sup>7)</sup>。また、血漿交換は血小板数が15万/ $\mu$ l以上に増加して、少なくとも2日以上安定してから中止することを勧めている<sup>7)</sup>。血漿交換で寛解に到達しても、約3～5割が再発する。再発または難治例に対して血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの有効性は低く、リツキシマブが強く推奨されている<sup>7)</sup>。同ガイドラインにおける難治例の定義は、血漿交換を7日以上行っても血小板数が正常化しない、あるいは血漿交換療法中に臨床症状の悪化を示すものとされる。

なお、初発例であっても精神神経症状または心疾患を合併する場合は死亡する危険性が高いため、血漿交換療法とステロイドにリツキシマブを併用すること、さらに治療で病勢が安定してもADAMTS13活性が5%未満に低下した場合、再発予防のためにリツキシマブ投与を推奨している<sup>7)</sup>。国内では、厚生労働省の研究班が診断基準（案）を作成しており、今後は治療ガイドラインを整備する予定である。

## 7. 後天性TTPに対するリツキシマブの海外臨床試験

英国のScullyらは、再発・難治例の後天性TTP患者25名に対してリツキシマブを投与する第II相臨床試験を行い、全例が完全寛解に到達したことを報告した<sup>8)</sup>。再発・難治例に対する既存の治療法の有効率が約3割であることを考えると、非常に高い有効率である。同試験では、治療開始11日で臨床症状が消失し、検査値も正常化した<sup>8)</sup>。また、感染症の合併もなく、リツキシマブの安全性が確認されている。

米国ニューヨークのTunらは、リツキシマブ治療を受けた後天性TTPの再発・難治例100名の系統的レビューを行い、98%において血小板数が正常化し、治療効果を認めるまでの日数が14日であること、治療後の再発率が9%であることを報告している<sup>9)</sup>。

さらに、Scullyらは後天性TTP患者の急性期におけるリツキシマブの有効性を第II相臨床試験で検討した<sup>10)</sup>。40名の急性期患者を対象に、入院3日以内に従来の治療法である血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブを加えた。同様の患者背景をもつ過去の臨床試験成績と比較したところ、リツキシマブ投与により再発率が57%から10%に低下しており、再発の予防効果が高いことが注目されている<sup>10)</sup>。薬理機序は、リツキシマブが自己抗体を産生させるBリンパ球を破壊

トピックス

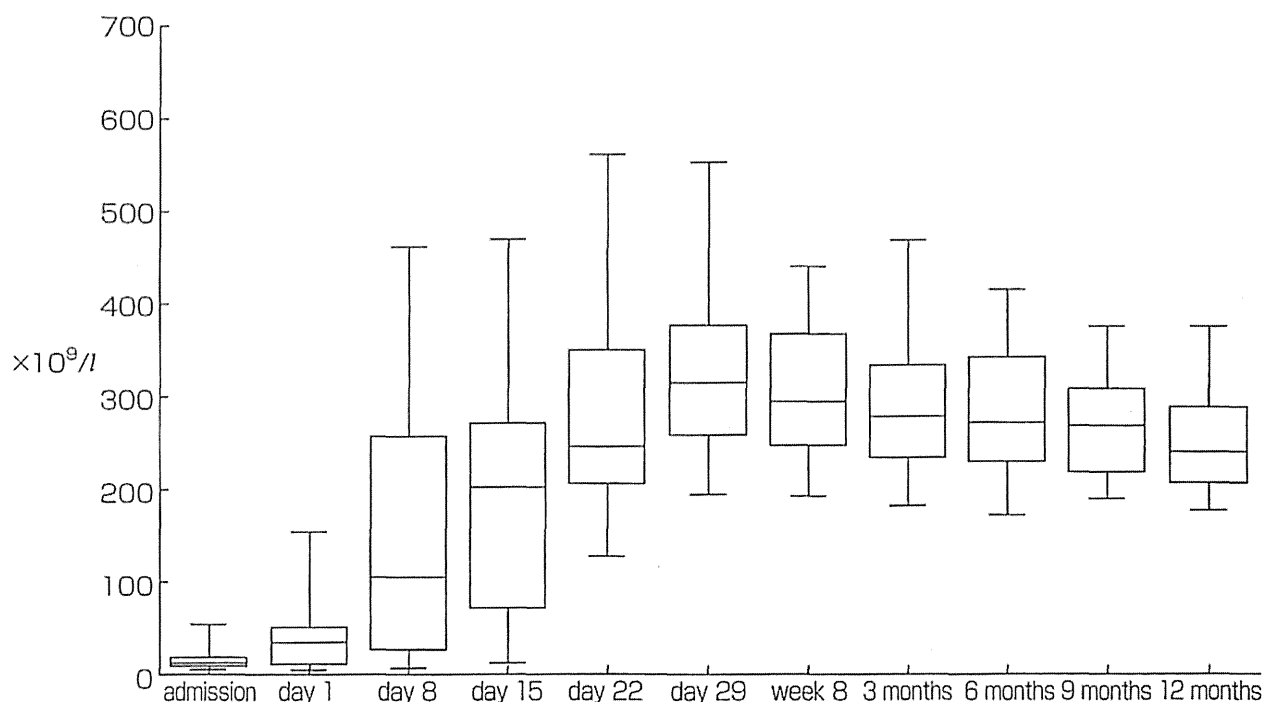


図2. 後天性TTPの急性期に対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）

診断後3日以内に血漿交換とリツキシマブの併用療法が40名に対して行われた。血小板数が正常化するまでの中央値は12日であった。観察期間12カ月における血小板数の変化を示す。

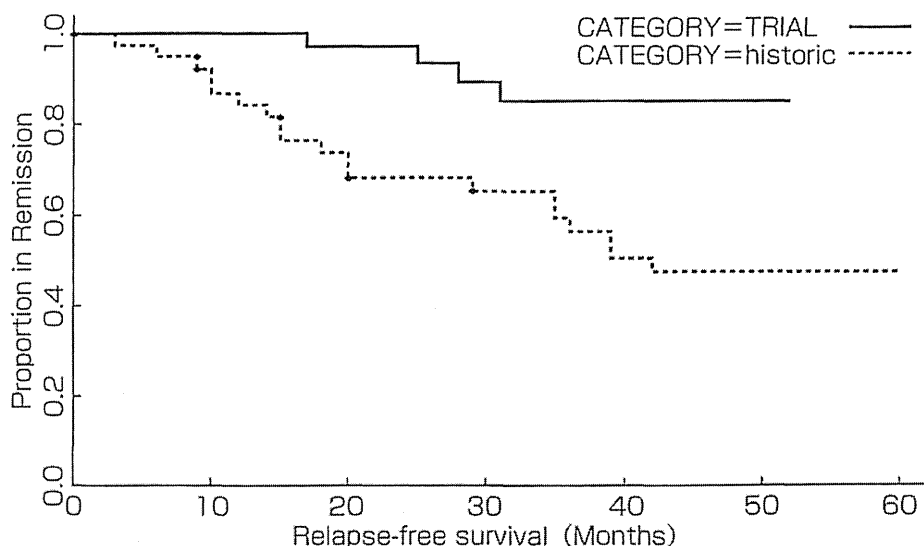


図3. 後天性TTPの急性期に対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）

リツキシマブ治療群（40名）では10%が再発した。一方、同様の患者背景をもつヒストリカルコントロール群（40名）の再発率は57%であった。このことから急性期にリツキシマブを投与すると、再発を予防できることがあきらかにされた。

してADAMTS13インヒビターを減らし、の血栓傾向が緩和される<sup>6)</sup>。  
ADAMTS13活性を正常化することにより、体内

## 8. 後天性TTPに対するリツキシマブの医師主導治験

国内でも後天性TTPの再発・難治例の救命目的にリツキシマブ投与が適応外使用され、治療の成功例について研究報告がされている<sup>6)</sup>。この適応外使用の問題を解決するため、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業として、再発・難治例に対するリツキシマブの第II相医師主導治験を平成26年1月から開始した。再発例、または血漿交換が無効あるいはADAMTS13インヒビター活性が高い難治例を対象にした前向きオープンラベル試験である。治験の対象となる再発・難治例の国内患者数は約100~200名と推定され、被験者を集めるのに苦勞が予想される。TTPの医師主導治験は平成26年12月まで被験者の参加を全国11施設の治験施設で募集している。TTP患者が入院したら、研究代表者の埼玉医科大学病院 宮川義隆（電話：049-276-1111）まで御連絡いただければ、近隣の治験施設をご紹介します。

### おわりに

本稿では、自己免疫性血液疾患であるITPとTTPの病態、診療ガイドライン、リツキシマブの海外臨床試験と、国内で進められている医師主導治験について解説した。従来の治療法と比較して効果と安全性が高いリツキシマブが、国内でも速やかにITPとTTPに適応拡大され、再発・難治例の救命につながることを切に願う。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：宮川義隆：報酬(協和発酵キリン)、講演料(協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン)

### 文 献

- 1) 宮川義隆：特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. 血液・腫瘍科 61:714-718, 2010.
- 2) 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.
- 3) 宮川義隆：国内外のITPガイドラインの特徴と課題, Annual Review血液 2013. 高久史磨, 他編. 初版, 中外医薬社, 東京, 2013, 195-200.
- 4) Godeau B, et al: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 112:999-1004, 2008.
- 5) Zaja F, et al: Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Blood 115:2755-2762, 2010.
- 6) 松本雅則, 藤村吉博：後天性TTPに対するリツキシマブ療法, Annual Review血液 2013. 高久史磨, 他編. 初版, 中外医薬社, 東京, 2013, 201-208.
- 7) Scully M, et al: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 158:323-335, 2012.
- 8) Scully M, et al: Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS13. Br J Haematol 136:451-461, 2006.
- 9) Tun NM, Villani GM: Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. J Thromb Thrombolysis 34:347-359, 2012.
- 10) Scully M, et al: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 118:1746-1753, 2011.



## ■ 血小板減少を生じる主な疾患の診断と治療

# 特発性血小板減少性紫斑病

宮川義隆

### Summary

- ・「ぶつけていないのにアザ！」を外来でみかけた場合、血小板減少をまず疑う。
- ・血小板減少として、一般臨床でもっとも多く遭遇するのは、薬剤性血小板減少とウイルス感染症である。ほかには、がん、血液疾患、膠原病、凝固異常症などがある。
- ・特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態は、自己抗体による血小板破壊と巨核球の造血不全である。
- ・治療は巨核球造血因子トロンボポエチンの受容体を刺激する新しい薬剤の登場により、大きく進歩した。
- ・欧米で約 10 年前から広く使われている抗体薬 rituximab の適応拡大に向けた国内開発が進められている。

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、血小板が  $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下に減少する自己免疫疾患である。国内の患者数は約 2 万人で、毎年約 3 千人が発症している<sup>1,2)</sup>。発症年齢は 5 歳以下の子供、ならびに成人男性は 60 歳以上、成人女性は 30 歳代と 60 歳以上に多い<sup>1)</sup>。女性が男性より約 2 倍多いのも特徴である<sup>1)</sup>。国内では 1973 年に難病に指定され、翌年から特定疾患治療研究事業の対象疾患 (56 種類) として、医療費の公費助成を受けている。国内では、難病申請の際に提出する臨床個人調査票をもとに、詳細な臨床疫学データが集められ、診療の現状分析と研究に活用されている。

## 診 断

血小板数が  $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下に低下し、血小板減少をきたす明らかな基礎疾患がないことを

表 1 特発性血小板減少性紫斑病の診断

- ・血小板数が  $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下
- ・血小板減少をきたす明らかな基礎疾患がないこと

[文献 1, 2) より引用]

確認して、ITP と診断する (表 1)<sup>1)</sup>。たとえば、基礎疾患として全身性エリテマトーデス (SLE) がある場合、二次性 ITP と診断される<sup>3)</sup>。なお、小児と青年においては、臨床経過、理学的所見、血算から容易に ITP と診断ができる場合が多い (コラム参照)<sup>3)</sup>。一方、高齢者では急性白血病、骨髄異形成症候群、がんの骨髄転移などを鑑別する必要があるため骨髄検査を行う<sup>3)</sup>。血小板数が少なくても骨髄穿刺は可能であるが、血小板数が  $3 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下、もしくは凝固異常症を合併している場合は、出血の合併を回避するため骨髄生検を行わない。

キーワード：特発性血小板減少性紫斑病, ITP, 血小板, *Helicobacter pylori*, トロンボポエチン受容体作動薬  
みやかわよしたか：埼玉医科大学総合診療内科

表2 特発性血小板減少性紫斑病の治療目標

・血小板数を必ずしも正常化させる必要はない  
 ・致死的出血を避けるため、血小板数  $3 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以上を維持するのに必要最少量の薬物治療、または経過観察を行う

[文献1, 2)より引用]

## 治療

### 1. 治療の目標

ITP の治療の目標は、血小板数を正常化させることではない。致死的出血を回避するのに必要な血小板数を維持すればよい(表2)<sup>1,2)</sup>。具体的には、血小板数  $3 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以上を目標に、経過観察もしくは必要最少量の薬物療法を行う<sup>2~4)</sup>。また、同じ血小板数であっても高齢者では出血傾向が強い。このため血小板数だけではなく、年齢、合併症、服用している薬剤(とくに抗血小板薬、抗凝固薬)を加味して、治療方針を決めることが望ましい。なお、外科的処置時に推奨される血小板数を表3にまとめた<sup>2)</sup>。

### 2. 診療ガイドライン(表4)

国内では成人ITPに対する治療の参照ガイドが2012年に発行され<sup>2)</sup>、国内のゴールドスタンダードになっている。海外では、アメリカ血液学会のITP診療ガイドライン(2011年)<sup>3)</sup>、欧米諸国が中心に作成したITPの国際コンセンサス報告書(2010年)<sup>4)</sup>がある。国際コンセンサス報告書は、薬価が高く新薬の保険適用がない国々にも配慮する形で、幅広い治療法を紹介

表3 成人ITPの各種外科的処置時に推奨される血小板数

外科的処置	推奨血小板数(/ $\mu\text{L}$ )
簡単な抜歯	$\geq 3 \times 10^4$
小手術	$\geq 5 \times 10^4$
大手術	$\geq 8 \times 10^4$
主要脳神経手術	$\geq 10 \times 10^4$
脾臓摘出術	$\geq 5 \times 10^4$
分娩(経膈分娩)	$\geq 5 \times 10^4$
(帝王切開)	$\geq 8 \times 10^4$

[文献2)より引用]

している。これと対照的なのが、アメリカのITP診療ガイドラインであり、原則として前向き比較試験など科学的根拠の高い臨床試験で効果と安全性が確認された治療のみを推奨し、従来から使われている免疫抑制薬については言及していない<sup>5)</sup>。国内では班会議が臨床疫学データと海外の治験をもとに作成した治療の参照ガイドを活用すると良い。

### 3. 実際の治療

a) *Helicobacter pylori* (*H. P*) 除菌療法：欧米と異なり、国内の高齢者には、*H. P* 感染による二次性ITPが多い<sup>1,2)</sup>。このため、成人ITP患者を診たら、まず*H. P* 菌感染症の検査を行う。なお、ITPでは血小板数が少ないので胃生検による診断は避ける。また、血清中の*H. P* 菌抗体の検索は、必ずしも現時点の感染を示すものではないので、尿素呼気試験と便中*H. P* 抗原検査が推奨される<sup>1,2)</sup>。*H. P* 除菌成功例の約6割において血小板が増加する<sup>1,2)</sup>。なお、*H.*

Column

#### 特発性血小板減少性紫斑病の診断における骨髄検査の必要性

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断は、血小板が  $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下であり、血小板減少をきたす疾患がほかにないことによる。すなわち、白血病、骨髄異形成症候群などの除外が必要である。国内では特定疾患の認定取得に骨髄検査が必要とされていることもあり、同検査が広く行われている。しかし、アメリカ血液学会のITP診療ガイドライン2011年版によれば、小児と成人の患者ともITP診断に骨髄検査は不要であり、病歴聴取、診察、血算と末梢血塗沫標本の評価が診断の要とされている<sup>3)</sup>。ただし、ITPが疑われる患者の血算において、血小板減少以外の異常が認められた場合、骨髄検査が必要であるので症例ごとに適切に判断することが望ましい<sup>3)</sup>。

表4 特発性血小板減少性紫斑病の治療

	日本	アメリカ
一次治療	・副腎皮質ステロイド	・副腎皮質ステロイド
二次治療	・脾臓摘出術	・脾臓摘出術 ・トロンボポエチン受容体作動薬 ・rituximab
三次治療	・トロンボポエチン受容体作動薬 ・danazol ・azathioprine ・cyclophosphamide ・ビンカアルカロイド ・dexamethasone 大量療法 ・ステロイドパルス療法 ・ciclosporin ・rituximab	なし
緊急時	・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	・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

日本における診療の参照ガイドが推奨する三次治療のうち、健康保険の適用があるのはトロンボポエチン受容体作動薬のみである。

[文献1~3)より引用]

P菌の感染がないITP症例に除菌療法を行っても無効である。除菌が不成功の場合、二次除菌療法で除菌に成功すれば、約6割の患者で血小板が増える。

b) 副腎皮質ステロイド：ITPの主な病態は、自己免疫疾患である。血小板に対する自己抗体が、脾臓における血小板の破壊を亢進している。ほかの自己免疫疾患と同様に、ITPに対しても副腎皮質ステロイドの有効率は約8割と高いが、さまざまな副作用がある。開始用量は、prednisolone 0.5~1.0 mg/kgを2~4週間用いる。その後、8~12週かけて1日量として10 mg以下に漸減する<sup>2)</sup>。欧米ではステロイドを中止するのが原則であるが、国内では再燃を回避するため必要最小限の維持量を処方していることが多く、ステロイドを中止している患者の割合は約1~2割と推定される<sup>1,5)</sup>。高用量のステロイドを長期に処方すると、消化性潰瘍、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、感染症、精神症状などを合併することが多く、注意が必要である。

c) 脾臓摘出術：約100年前にドイツの外科

医がITPの治療法として、脾臓摘出術(脾摘)の有効性を報告した。約6割の患者に根治を期待できることから、国内の成人ITP治療の参照ガイドでも強く推奨されている<sup>1,2)</sup>。脾摘の対象は、ステロイドが無効、または副作用が強く治療の継続が難しい症例である。なお、成人患者でも発症から12ヵ月以内に約1割が自然治癒する可能性があることから、脾摘は12ヵ月以上経過してから行うことが望ましい<sup>1,2)</sup>。小児患者の9割は自然軽快することから、少なくとも中学生までは脾摘を避ける<sup>1~4)</sup>。

なお、脾摘の効果を事前に確実に予測する検査はなく、有効率が約6割に留まることから同手術を医師に提案された患者は悩むことが多い。これから妊娠・出産の予定がある女性患者には、根治を期待して脾摘を勧めるケースが多い。術式は外科医が決定するが、手術の侵襲が少なく、術後の回復が早い腹腔鏡下手術が主流となっている。なお、脾摘後の肺炎球菌感染症は重篤化することがあるので、脾摘前に肺炎球菌ワクチンの予防接種を行う。

d) トロンボポエチン受容体作動薬：約3年前に巨核球造血を刺激するトロンボポエチン受容体作動薬が実用化され、ITP診療は大きく進歩した。それまで、脾摘無効例の約1割に重篤な出血を合併していたが、新薬の登場により脳・消化管など深部出血で死亡するケースは非常にまれになった<sup>1)</sup>。トロンボポエチン受容体作動薬には、経口薬 eltrombopag (レボレード) と注射薬 romiplostim (ロミプレート) の二種類があるが、有効率はともに約8割と同等であり、それぞれに次の特徴があるので患者のライフスタイルを参考に選択すればよい。

トロンボポエチン受容体作動薬は国内と欧州では三次治療であるが、アメリカでは脾摘とならび二次治療として推奨されている<sup>5)</sup>。メリットとしては、難治例でも約8割と高い治療効果があること、脾摘を回避できること、ステロイドの中止または減量を約8割の患者に期待でき、生活の質(QOL)を改善することである<sup>1)</sup>。一方、デメリットは、根治を期待できず、薬剤費が年間約300万円と高いこと、さらに血栓症の既往がある、もしくは抗リン脂質抗体陽性例においては血栓症を合併する懸念があることが指摘されている<sup>1,5)</sup>。

1) eltrombopag：12.5～50 mg/日を1日1回内服する。開始用量は12.5 mgとし、血小板数  $5 \times 10^4 \sim 20 \times 10^4 / \mu\text{L}$  を目標に用量を調整する。日本人の平均用量は、約30 mgである<sup>6)</sup>。食事前後の2時間を避けて内服する必要がある。また、鉄剤やマグネシウムを含む胃腸薬と併用すると、効果が減弱するので注意を要する。安定期には、1～2ヵ月に1回の通院が可能になる。海外では、インターフェロン治療を行うHCV感染による血小板減少にも適応がある。

2) romiplostim：1～10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、毎週1回、皮下注射する。開始用量は1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  とし、血小板数  $5 \times 10^4 \sim 20 \times 10^4 / \mu\text{L}$  を目標に用量を調整する。日本人の平均用量は、約4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である<sup>7)</sup>。eltrombopagと比較して、毎週注射の

ために通院する欠点があるが、食事と併用薬剤の制限がない利点が高い。

e) 緊急時の対応：血小板数  $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下で粘膜出血を伴う、もしくは主要臓器の出血を合併する場合は、入院を含めた緊急対応が必要となる<sup>1,2)</sup>。もっとも即効性があるのは血小板輸血であり、1回あたり10～20単位の製剤を用いる<sup>2)</sup>。ITPでは自己抗体があるため血小板数の増加は限定的であり、免疫グロブリン大量療法を併用する。免疫グロブリン製剤は、400 mg/kgを5日間点滴静注する<sup>2)</sup>。治療開始3日後から血小板は増加するが、効果は約2週間と短い。なお、欧米では、より早く治療効果を期待できる高用量の1,000 mg/kgが推奨されている。

f) 抗体医薬 rituximab：rituximabはBリンパ球に対する抗体医薬で、国内ではB細胞性リンパ腫、一部の膠原病に適応がある。慢性ITPに対するrituximabの効果は、約300例の系統的レビューによれば約6割である<sup>8)</sup>。また、慢性ITPの難治例に対するrituximabの有効性を前向きに確認した海外試験もある<sup>9)</sup>。用法・用量は375  $\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回、合計4回点滴静注するのが標準的である<sup>2-4)</sup>。欧米と比べて約10年のドラッグラグを解消するため、厚生労働科学研究(治験推進研究事業)として、成人の慢性ITPに対するrituximabの第Ⅲ相医師主導治験を2011～2013年にかけて実施した<sup>10)</sup>。海外で行われた臨床試験と同等の効果と安全性を確認したので、慢性ITPに対する適応拡大の承認申請を行う予定である。

## まとめ

ITPは希少疾病であるが、「ぶつけてないのにアザ！」をみつけたときには、鑑別診断にあげる必要がある。診療の参照ガイドの整備、新薬の登場により治療が進歩しており、本稿を参考に適切な治療が行われることを願う。なお、

妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドを 20 年ぶりに改訂する作業が進められている。

#### 文 献

- 1) 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. 臨血 54 : 350-355, 2013
- 2) 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
- 3) Neunert C et al : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practical guideline for immune thrombocytopenia. Blood 117 : 4190-4207, 2011
- 4) Provan D et al : International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 115 : 168-186, 2010
- 5) 宮川義隆：国内外の ITP ガイドラインの特徴と課題. Annual Review 血液 2013, 高久史磨ほか(編), 中外医学社, 東京, p195-200, 2013
- 6) Tomiyama Y et al : A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia (ITP). J Thromb Haemost 10 : 799-806, 2012
- 7) Shirasugi Y et al : An open label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). Int J Hematol 95 : 652-659, 2012
- 8) Arnold DM et al : Systematic review : efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 146 : 25-33, 2007
- 9) Godeau B et al : Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura : results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 112 : 999-1004, 2008
- 10) 宮川義隆：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. 血液フロンティア 23 : 86-90, 2013

## TTPと非典型HUSの最新治療

Current therapies for TTP and atypical HUS



宮川 義隆

Yoshitaka MIYAKAWA

埼玉医科大学総合診療内科

◎血栓性微小血管障害症(TMA)は、破碎赤血球の出現を伴う溶血性貧血、血小板減少、血栓による臓器障害を特徴とする。TMAを起こす代表的な疾患として血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)と非典型HUS(aHUS)がある。子供に多いHUSは腸管出血性大腸菌(O157など)の感染がおもな原因であり、予後良好である。一方、TTPは未治療では致死性であるが、正しく診断して血漿交換を行えば救命率は8割に達する。TTPの再発・難治例に対して海外では抗体医薬リツキシマブが広く使われている。あいにく国内では適応外使用されており、ドラッグラグ解消のため厚生労働省の研究班を立ちあげ、医師主導治験を進めている。aHUSは病気そのものが広く知られておらず、これまでTTPまたはHUSの亜型として血漿療法が行われ、死亡率が約1割、末期の腎不全に至る割合が約5割と予後不良であった。aHUSの新規治療薬として補体第5因子(C5)に対する抗体医薬エクリズマブが2013年に登場し、aHUSの治療が大きく進歩した。本稿では、TTPとaHUSの最新治療について解説する。



血栓性血小板減少性紫斑病, 非典型溶血性尿毒症症候群, ADAMTS13, エクリズマブ, リツキシマブ

約10年前まで、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、非典型HUS(aHUS)は病理組織学的に同じ血栓性微小血管障害症(TMA)であることから、ひとつの疾患群と扱われていた。医学の進歩により分子病態が解明され、新しい分子標的治療薬が登場することにより疾患概念、さらに診断と治療法が大きく変わった。

HUSは腸管出血性大腸菌(O157など)の感染が原因となり、血便と急性腎不全を特徴とし、おもに小児に発症する<sup>1)</sup>。9割以上は保存的治療で対応が可能であり、基本的に予後良好である<sup>1)</sup>。一方、TTPは未治療では全身に血栓ができて、2週間以内に9割が死亡する致死性疾患である。近年、TTPは血漿交換と免疫抑制療法の併用により死亡率が2割に低下している<sup>1)</sup>。海外ではTTPの再

発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが約10年前から広く使われており、イギリスのTTPガイドラインにおいてもリツキシマブの処方強く推奨されている<sup>1)</sup>。一方、国内では再発・難治例のTTPに対してリツキシマブが適応外使用されており<sup>2)</sup>、平成26年1月から厚生労働省の研究班として医師主導治験による臨床開発を全国13個所の医療機関で進めている。

aHUSは従来、腎障害が強いTTPまたは下痢を伴わないHUSの亜型と診断されていた<sup>3,4)</sup>。血漿療法(血漿輸注、血漿交換)を行っても効果は乏しく、約1割が死亡、約5割が末期腎不全になっていた。また、aHUSの患者に腎移植を行っても過半数がTMAの再燃により移植腎を喪失していた。約10年前にaHUSの原因が補体経路の恒常的な活性化であることが明らかになった。補体第

5因子(C5)に対する抗体医薬エクリズマブが2013年に国内でaHUSに対する適応を取得し、治療法が大きく進歩した<sup>3,4)</sup>。

TTPの国内発症者数は、欧米の疫学データをもとに年間約400名、aHUSは半数の約200名と想定されるが、国内は疾病統計がなく正確な患者数は不明である。また、疾患そのものが広く知られておらず、両者をいかに鑑別して適切な治療を速やかに開始するかが臨床現場の課題である。

### TTPとaHUSの診断

かつて、TTPは5徴候(血小板減少、細血管障害性溶血性貧血、精神神経症状、発熱、腎障害)をもとに診断されていた。一方、HUSは腸管出血性大腸菌の感染と下血を伴う急性腎不全をもとに臨床的に診断されていた。下痢がないHUSをaHUSと診断していた時代もあった。現在はTMAのうち、ADAMTS13活性が5%以下に低下していればTTP(海外では10%とする場合もある)、下痢と腎不全があり志賀毒素産生の大腸菌感染があるものをHUSと診断する。なお、TMAがあり急性腎不全かつADAMTS13活性が5%以上の場合、aHUSを検討する必要がある(図1)。

血栓性微小血管障害症(TMA)の診断は、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血、血栓による臓器障害を基本とする。細血管障害性溶血性貧血は臨床的には末梢血中に破碎赤血球が出現する溶血

性貧血で、Coombs試験陰性である。TMAの検査所見は、血小板減少、貧血、間接ビリルビンとLDHの上昇、血清ハプトグロビンが低下するのが特徴である。

救急医療の現場で、意識障害、虚血性心疾患、血小板減少症の患者に遭遇した場合、TTPの鑑別診断が必要となる。TTPの約1割は気管内挿管と人工呼吸器を要する。臨床的診断がつき次第、翌日まで待たずに速やかに血漿交換療法を行う。あるいは同治療を行える専門医のいる医療機関に搬送することが望ましい(図1)<sup>3,4)</sup>。

### aHUSの病態と診断基準のゆらぎ

aHUSの約半数に先天的な補体経路の異常がある<sup>3)</sup>。補体の活性化経路には古典的経路、第2経路(副経路ともよぶ)、レクチン経路の3種類あるが、aHUSは第2経路がつねに活性化することが発症のおもな原因とされる<sup>5)</sup>。これまでに補体経路を抑制する制御因子(H因子、I因子、MCP、トロンボモデュリン)の変異と、補体活性化因子(C3、B因子)の遺伝子変異による恒常的な活性化が報告されている<sup>5)</sup>。なお、aHUSの約1割はH因子に対する自己抗体が原因で発症する<sup>3)</sup>。

医学研究の進歩が早く、国内外でaHUSの診断基準の見直しがされ、一部に混乱が生じている<sup>3,4)</sup>。当初、薬剤、感染症、移植、妊娠を契機に発症するTMAを二次性aHUSとする診断基準と総説もあったが、最近はこれらをaHUSとは扱わないのが海外の主流である<sup>3,4)</sup>。たとえば、造血幹

サイド  
メモ  
1

#### ADAMTS13

von Willebrand 因子(vWF)を切断する酵素。2001年に海外の研究者により遺伝子クローニングされ、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の疾患遺伝子であることが明らかにされた。後天性TTPはADAMTS13に対する自己抗体が原因で発症する。先天的にADAMTS13を欠損するUpshaw-Shulman症候群は小児に多く、成人であれば妊娠を契機に発症することが多い。TTPと非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の鑑別において、ADAMTS13活性が5%未満(海外では10%未満とすることもある)であればTTPと診断する(保険適応外)。

サイド  
メモ  
2

#### エクリズマブ

補体第5因子(C5)に対する完全ヒト型モノクローナル抗体。国内では2010年に発作性夜間血色素尿症(PNH)、2013年にaHUSに対する適応を取得した。PNHに対する効果は貧血の改善、輸血依存からの離脱とQOLの改善である。一方、aHUSに対しては、血漿交換と血液透析からの離脱、aHUSの再燃予防、QOLを改善することが報告されている。副作用として免疫力の低下が懸念されるため、治療開始前に髄膜炎菌ワクチン(保険適応外)の接種が必要である。

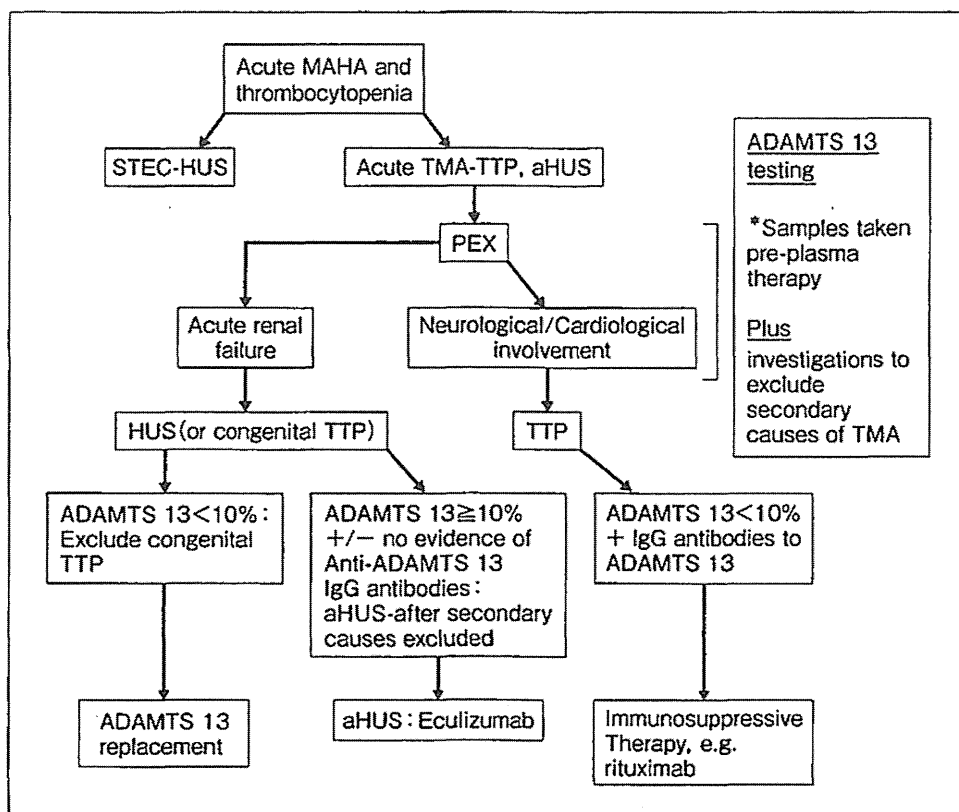


図 1 イギリス血液学会誌に掲載されたTTPとaHUSの診断と治療の流れ<sup>3)</sup>

MAHA: 細血管障害性溶血性貧血, STEC-HUS: 腸管出血性大腸菌(志賀毒素産生) HUS, PEX: 血漿交換.

表 1 非典型HUSの診断(イギリス)

<b>【除外基準】</b>
・志賀毒素関連 HUS
・二次性の原因
・薬剤
・感染症(HIV, 肺炎球菌)
・移植(造血幹細胞, 肝, 肺, 心臓, 腎移植は除く)
・コバラミン欠損症
・全身性エリテマトーデス
・抗リン脂質抗体症候群
・強皮症
・ADAMTS13 抗体陽性, または ADAMTS13 欠損症
<b>【適格基準】</b> (下記的一方または両者を満たす)
・血栓性微小血管障害を示す腎生検結果
・古典的 3 徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少症, 腎不全)

表 2 aHUS診断のために必要なTMAをきたす疾患の除外

疾患名	検査法
TTP	ADAMTS13 活性
STEC 陽性 HUS	便培養
	大腸菌エンドトキシン抗体 (IgM)
抗リン脂質抗体症候群	抗リン脂質抗体
全身性エリテマトーデス	抗 dsDNA 抗体
HIV 感染症	HIV 検査
強皮症	抗核抗体
	抗 SCL-70 抗体
コバラミン C 欠損症	血漿ホモシステイン濃度
	血漿と尿中のメチルマロン酸濃度

TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病, STEC: 志賀毒素産生大腸菌, HUS: 溶血性尿毒症症候群, HIV: ヒト免疫不全ウイルス.

細胞移植後の TMA は aHUS ではなく, 造血幹細胞移植関連 TMA と診断する<sup>3,4)</sup>.

本稿ではイギリスの aHUS 専門家が作成した診断基準(<http://rarerenal.org>)を紹介する(表 1). aHUS の診断にはまず腸管出血性大腸菌(志賀毒素産生型)による HUS とさまざまな基礎疾患による TMA を除外する必要がある(図 1)<sup>3)</sup>. すなわち, 薬剤, 感染症, 移植, 膠原病, TTP などを除

外する(表 1, 2)<sup>3)</sup>. つぎに, 腎生検で TMA の病理所見を認めるか, 古典的 3 徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少, 腎不全)があれば, aHUS の診断に至る(表 1)<sup>3)</sup>.



## TMAの鑑別診断におけるADAMTS13検査

国内では保険適応外ではあるが、ADAMTS13活性とADAMTS13インヒビターを測定することが望ましい。ADAMTS13活性が5%未満であれば、TTPと診断する<sup>2)</sup>。インヒビターが陽性であれば、後天性TTPと考える。なお、インヒビターが陰性の場合、家族歴があれば先天性、家族歴がなければADAMTS13活性を抑制しない自己抗体の存在が疑われる。ADAMTS13検査は血漿交換により活性が上昇するため、血漿療法前の検体を測定に用いることが望ましい<sup>3,4)</sup>。なお、海外ではADAMTS13活性10%未満をTTPと定義することもある(図1)<sup>3,4)</sup>。診断基準における検査値にばらつきがあるのは検査法が標準化されていないこと、前向き試験がなく専門家意見に基づくためとされる<sup>3,4)</sup>。

aHUSではADAMTS13活性が正常、または30~40%に低下することが多い<sup>3,4)</sup>。なお、悪性高血圧、膠原病、臓器移植関連のTMAにおいても同様にADAMTS13活性が低下することが知られており、鑑別診断において留意する。

## TTPとaHUSの鑑別診断

ADAMTS13活性が5%未満であればTTPと診断できるので、同検査の結果があれば鑑別診断は容易であるが、保険適応外の検査であり、さらに結果が手元に届くまで数日かかる。そこで両者を臨床的に鑑別する必要がある。たとえば、乏尿、あるいは透析が必要であればaHUSを疑う。検査値からADAMTS13活性の低値(<10%)を予想する方法がフランスのTMAセンターから報告されている<sup>6)</sup>。血小板が3万/ $\mu\text{L}$ 未満、あるいは血清クレアチニンが2.2 mg/dL未満であれば、ADAMTS13活性の低下によるTTPの可能性が高い<sup>4,6)</sup>。かつて精神神経症状があればTTP、急性腎不全があればaHUSと診断していたが、aHUS患者にも精神神経症状を認め、TTPにも比較的まれではあるが、急性腎不全を合併することがあるため、臨床所見のみで両者を鑑別診断するのは難しい。このためADAMTS13検査と可能であれば補体遺伝子の検査を行うことが望ましい<sup>3)</sup>。ADAMTS13検査は国内において民間の検査会社

(保険適応外)または奈良医科大学の輸血部などが臨床研究として測定を行っている。補体関連遺伝子の解析はイギリスでは2カ月以内に判明するが<sup>3)</sup>、国内では限られた医療機関が臨床研究として行っており、結果が出るまで3~6カ月かかる。

## 治療

急性期のTMAと診断した場合、血漿交換を行える専門の医療機関に迅速に搬送することが望ましい。

## TTPの治療

TTPと診断したら速やかに血漿交換を行う必要がある(図1)<sup>3,4)</sup>。同治療を行わず、翌日まで経過観察をするのは好ましくない。病院の体制の関係で血漿交換を行えない、あるいは搬送ができない場合は新鮮凍結血漿の輸注を行う。血漿交換の目的は、①不足しているADAMTS13の補充、②ADAMTS13インヒビターの除去、③巨大化したvon Willebrand(vWF)因子の除去である。後天性TTPでは自己抗体の産生を抑制するため、副腎皮質ステロイド療法(ステロイドパルス、またはプレドニゾロン1 mg/day)の併用を検討する。

なお、血漿交換の用法と用量は医療機関により異なる。イギリスのScullyらはカナダの臨床研究をもとに最初の3日間は血漿1.5容量に相当する新鮮凍結血漿(FFP)を用い、以後血小板が2日連続して15万/ $\mu\text{L}$ を超えるまで血漿1容量のFFPを用いた血漿交換療法を推奨している<sup>3)</sup>。国内においては健康保険で血漿交換療法が1カ月当り毎週3回、合計12回が上限にされている。このため、一部の医療機関では血漿1容量のFFPによる血漿交換療法を血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ に回復するまで連日行い、5万/ $\mu\text{L}$ を超えたら隔日に減らして15万/ $\mu\text{L}$ を2日連続で超えるまで行っている。

## TTPに対するリツキシマブ

海外では約10年前から抗体医薬リツキシマブが広く使われている。リツキシマブはB細胞に対する分子標的薬であり、強力な免疫抑制作用がある。副腎皮質ステロイドよりも効果が高く、副作用が少ない<sup>2,3)</sup>。

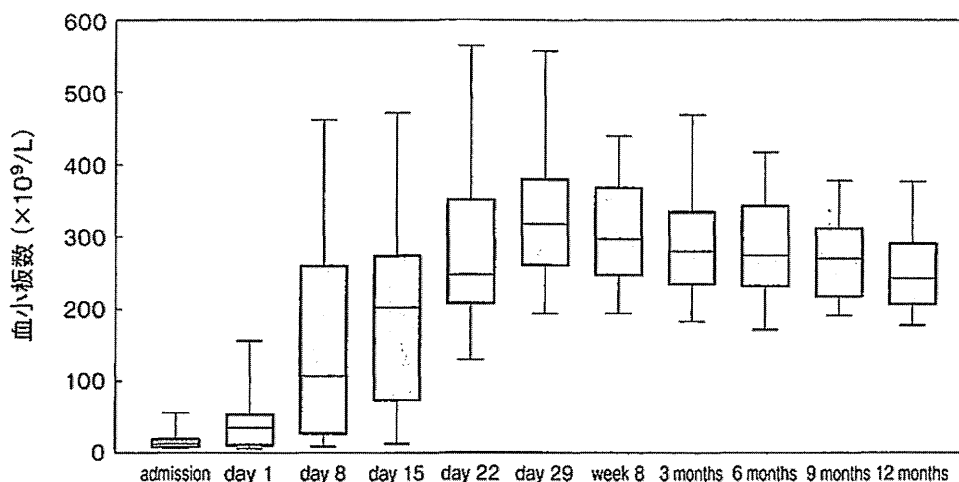


図2 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第Ⅱ相臨床試験(海外)<sup>7)</sup> 被験者40名の血小板数の推移。血小板数が正常化したのは治療開始12日(中央値)であった。

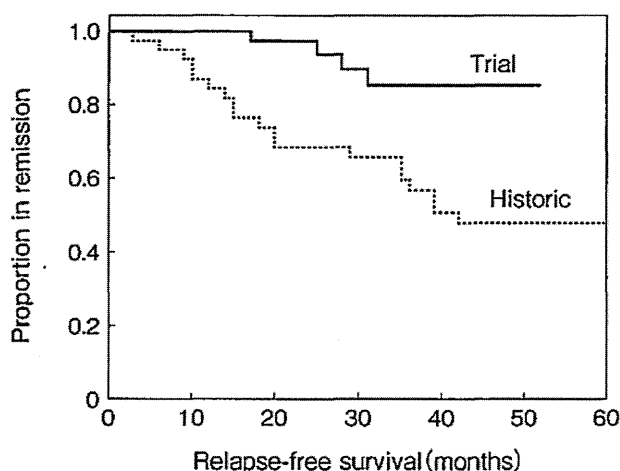


図3 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第Ⅱ相臨床試験における無再発期間(海外)<sup>7)</sup>  
リツキシマブと血漿交換の併用療法を受けた40名のうち4名(10%)が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率57%と比べて再発予防効果が確認された。

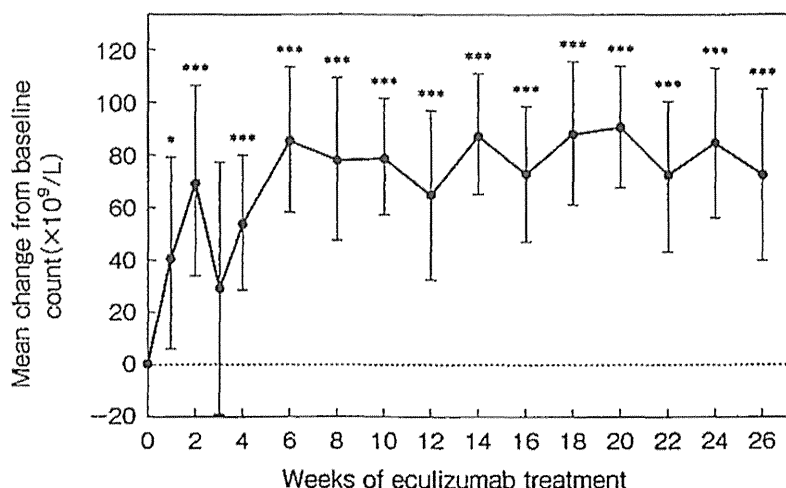
イギリスで行われた急性期TTPに対する第Ⅱ相試験では、血漿交換療法との併用により12日(中央値)で血小板数が正常化し、1年以内の再発を認めなかった(図2)<sup>7)</sup>。長期観察により27カ月(中央値)で約10%が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率60%と比べて再発の抑制効果を認めた( $p=0.0011$ )(図3)<sup>7)</sup>。なお、再発・難治例の25名を対象にした海外第Ⅱ相試験でも全員が寛解に到達した<sup>8)</sup>。多くの研究者は、リツキシマブ $375\text{ mg/m}^2$ を毎週1回、合計4回投与しているが、フランスのグループは血漿交換療法で

リツキシマブの血中濃度が下がることを想定し、治療開始2週間以内にリツキシマブを4回投与するプロトコルを採用した<sup>9)</sup>。被験者22名のうち生存した21名全員は寛解に到達し、1年以内の再発を認めなかった<sup>9)</sup>。

なお、リツキシマブ治療を受けた後天性TTP患者100名の系統的レビューにおいても完全寛解率は98%と高く、13カ月(中央率)の観察期間における再発率は9%であった<sup>10)</sup>。一連の研究によりADAMTS13活性低値と同インヒビター陽性であれば、リツキシマブの有効性が高いことが明らかにされている。なお、海外では完全寛解到達後に、ADAMTS13インヒビターを測定し、インヒビター力価が上昇した時点でリツキシマブを投与して再発を予防する試みもされている<sup>3)</sup>。

### 再発・難治性のTTPに対する リツキシマブの医師主導治験

平成26年1月から12月末まで、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業として再発・難治性のTTPに対するリツキシマブの医師主導治験を行っている。治験調整事務局を埼玉医科大学におき、全国13施設で行っている。被験者数6名のシングルアーム試験であり、再発例または難治例を対象とする。難治例の定義は、血漿交換を5回以上施行しても血小板数が $5\text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下、あるいはADAMTS13インヒビターが2 bethesda unit (BU)/mL以上である。治験薬リツキシマブ $375$



No. of Patients 17 16 14 16 16 15 15 14 15 15 15 15 14 15

図4 aHUS患者に対するエクリズマブの第II相臨床試験(海外C08-002試験)<sup>11)</sup>

4回以上の血漿療法が無効なaHUS患者(12歳以上)17名が対象。エクリズマブ投与1週間後に、53%の患者の血小板数が正常化した。治療開始26週後に、87%の患者の血小板数は正常であった。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ .

mg/m<sup>2</sup>を毎週1回、合計4回投与し、治療開始4週間後に効果と安全性を評価する。現在、全国で被験者を募集している(<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02-04/JMACTRE02-04.aspx?kbn=3&seqno=4042>)。

### aHUSに対する初期治療

以前に補体経路の遺伝子異常をもとにaHUSと診断されている症例を除き、発症当初にTTPとaHUSを鑑別するのは難しいことがある。このため、TMA患者が入院したら、まず志賀毒素産生大腸菌の検査を行い、HUSを除外診断する(図1)<sup>3)</sup>。つぎに、血漿交換を3~5日ほど行う。ADAMTS13検査結果が届いた時点で、ADAMTS13活性が5%未満(イギリスでは10%未満)であればTTPと診断して血漿交換を継続する。なお、ADAMTS13に対する自己抗体が陽性であれば副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法を同時に行う(図1)<sup>3)</sup>。なお、ADAMTS13活性が5%以上であれば、aHUSの可能性が高くなり、血漿交換を中止してエクリズマブへの変更を検討する(図1)<sup>3,4)</sup>。

### aHUSに対するエクリズマブ

補体C5に対する抗体医薬エクリズマブは2013年に国内で発作性夜間血色素尿症(PNH)に加えて、aHUSに適応拡大された。それまで、aHUSは小児腎臓内科医など限られた専門家にのみ知られていたが、新薬の登場で生命予後と患者の生活の質(QOL)が大きく改善したことから、急に注目されることになった<sup>3,4)</sup>。従来、血漿交換か血漿輸注で対応していたが、死亡率が約1割、慢性腎不全になるのが約5割と予後不良であった<sup>3,4)</sup>。エクリズマブの登場により血漿療法をほぼ100%中止し、多くの患者に腎機能の改善、血液透析の回避を期待できるようになった。

Legendreらが2013年に『*N. Engl. J. Med.*』誌に発表した論文は、2つの第II相試験(37名)からなる<sup>11)</sup>。C08-002試験は12歳以上かつ血漿療法が無効で進行性のaHUS患者(17名)を対象にした。エクリズマブにより治療開始26週間後に、治療開始前と比べて血小板が7.3万/ $\mu$ L増加した(図4)<sup>11)</sup>。血小板数の回復は早く、被験者の約半数は1週間以内に血小板数が正常化し、治療開始26週間後には87%が正常化した(図4)<sup>11)</sup>。なお、血小板数の速やかな回復に比べて緩やかであるが、eGFRも時間依存的に改善した(図5)<sup>11)</sup>。透析を

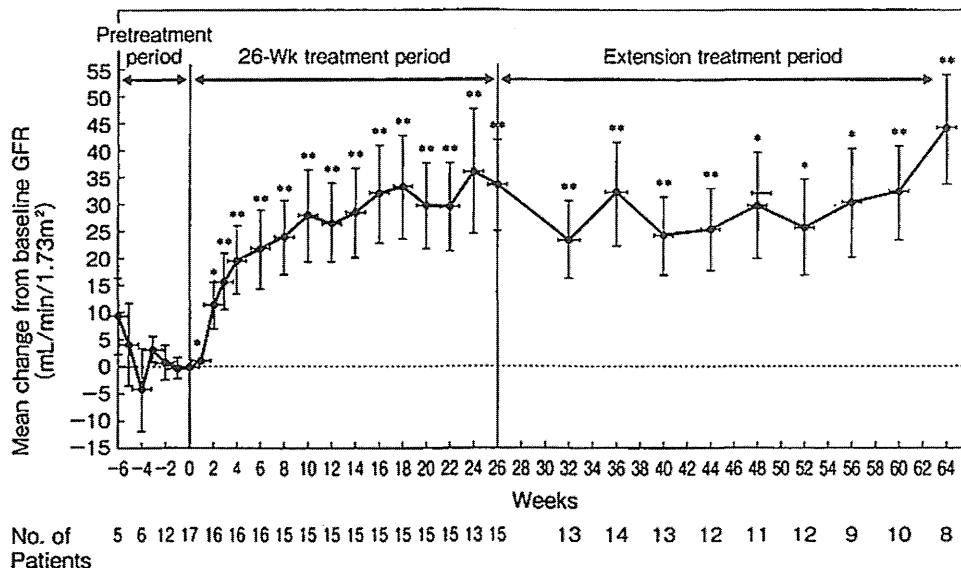


図5 aHUS患者に対するエクリズマブの第Ⅱ相臨床試験(海外C08-002試験)<sup>11)</sup>  
 エクリズマブ投与により治療開始26週後に、eGFRは32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>改善した。  
 なお、5名中4名(80%)が透析から離脱した。  
 \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ .

必要とした患者5名のうち4名(80%)が透析を離脱しており、腎機能の回復の観点から、すくなくとも約半年間の治療継続が望ましい。C08-003試験は血漿交換に依存性の被験者(20名)を対象に行い、観察期間(26週)中、80%の患者がTMAイベントフリー(25%以上の血小板減少、血漿療法と透析開始のすべてなし)を達成した<sup>11)</sup>。また、両試験とも被験者のQOLの改善を認め、約60週(中央値)の治療期間中に死亡と重篤な有害事象を認めなかった。なお、被験者の約7割に補体遺伝子の変異を認めたが、有効性との関連はなかった<sup>11)</sup>。

### || aHUS発症の不思議

aHUSの約半数に補体経路の遺伝子異常、約1割に補体経路を抑制するH因子に対する自己抗体がある<sup>3,4)</sup>。aHUSを発症した患者の家族を調べると、遺伝子異常があっても約3割だけ発症することが明らかになっている。さらに、補体関連遺伝子に異常のあるaHUS患者の約半数において補体の遺伝子異常を複数認める<sup>3,4)</sup>。このことから、aHUSの発症には先天的な補体経路の異常に加えて補体関連因子の2つ目の異常、あるいは感染症など補体を活性化させるきっかけが必要と考えられている。

### || aHUSに対するエクリズマブを中止できるか

aHUSに対するエクリズマブの治療効果は高いが、年間の薬剤費が約6,000万円(成人の場合)ときわめて高額であること、髄膜炎菌に対する予防接種をしても他の感染症にかかる懸念があること、さらに年余にわたり点滴のために隔週で通院することは患者のQOLを低下させることもあり、海外ではエクリズマブを安全に中止できるか研究が進められている<sup>3,4)</sup>。Legendreの第Ⅱ相試験と後ろ向き試験のうち、エクリズマブを中止した18名中5名(27%)にTMAが再燃した<sup>11)</sup>。さらに、Ardissinoらはエクリズマブで寛解に到達したaHUS患者のうち、同治療の中止について同意を得られた被験者10名については自宅において簡易尿検査で潜血の有無を確認する方法で慎重に経過を観察した<sup>12)</sup>。その結果、6週間以内に3名(33%)が再発したが、治療再開で完全に病勢を抑えられたことを報告した<sup>12)</sup>。現時点で安全にエクリズマブを中止できる方法は確立していないが、今後臨床研究が進めば、予後が良好なMCP異常、H因子に対する自己抗体陽性例にはエクリズマブを中止できる可能性が明らかにされるかもしれない。

### || まとめ

ADAMTS13酵素欠損により発症するTTPと