

日本人の一次予防における アスピリンの位置づけ： JPPPの経験から

慶應義塾大学医学部臨床検査医学 村田 満

KEY WORDS

- 心血管病
- 抗血栓療法
- 一次予防
- アスピリン

I. アスピリンによる 心血管病の予防

アスピリンは抗血小板薬として心血管イベントの一次予防や二次予防に用いられている。二次予防については多くの報告があり、これまでのエビデンスの集積から、現在では世界各国のガイドラインで第1選択薬とされている¹⁾。動脈硬化性疾患を有する患者での血栓症再発率を20～30%低下させること、糖尿病患者、高血圧患者など血栓症発症の危険性が高い患者群での血栓症発症予防に有効であることが証明された。その結果に基づき、欧米でのアスピリンによる抗血小板療法に関するガイドラインが作成されている。一方、一次予防については、有効と考えられる報告も多いが、いまだ議論の余地は多い²⁾。前向きランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)の最近のメタアナリシス(図1)³⁾によれば、14研究、107,686人を対象とした

解析で、アスピリン群で心血管イベントが10%、心筋梗塞と虚血性脳血管障害がそれぞれ14%低下した。男性で心筋梗塞の減少、女性で虚血性脳血管障害の減少が明らかであったが、全体で脳出血が34%、重大な出血が55%増加している。

動脈硬化性疾患が全死亡率の約30%を占めるわが国でも、各学会で抗血小板療法のガイドラインが作成され、血栓症治療および予防目的でアスピリンが広く使用されている。アジア系米国人では白人に比し脳出血の頻度が高いこと、日本人ではアスピリン使用による出血性梗塞、消化管出血の合併が多いと考えられること、などが報告されており、アスピリン投与の適応を考える際に海外の臨床試験の結果をそのまま日本人にあてはめるのは妥当ではない。特に一次予防に対するわが国でのエビデンスは限られている。

Role of aspirin in the primary prevention of atherothrombosis -what did we learn from JPPP?
Mitsuru Murata (教授)

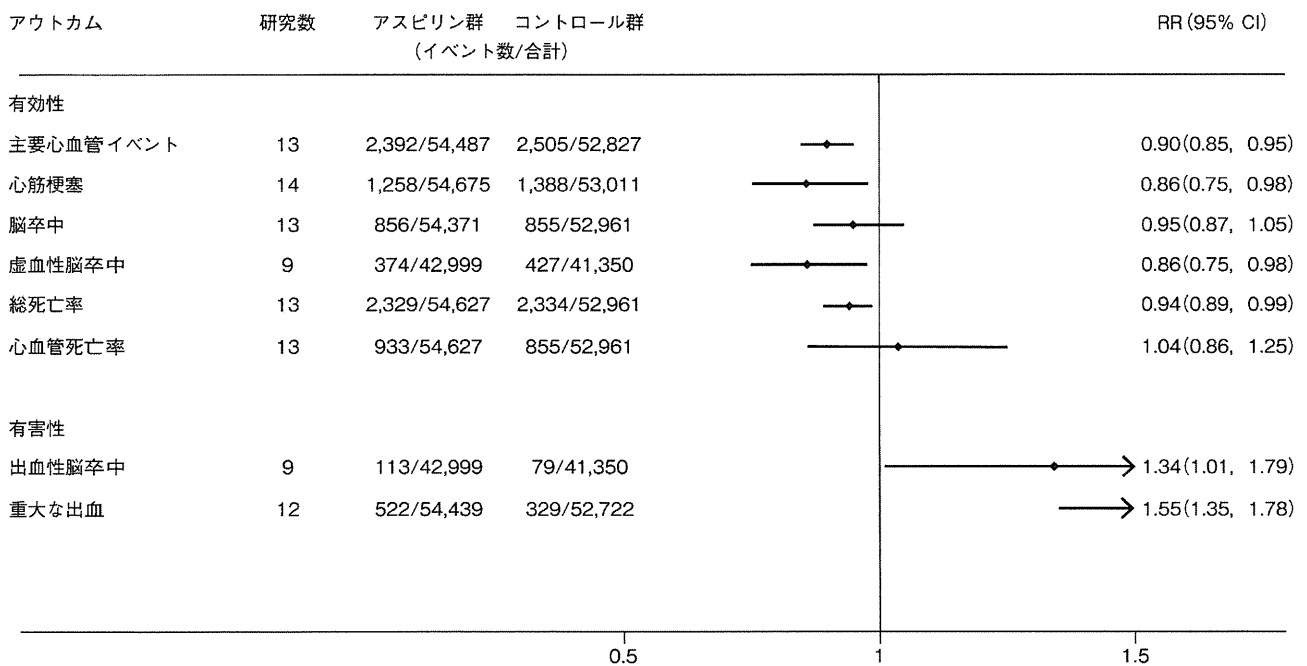


図1. 心血管病に対するアスピリン一次予防効果のメタアナリシス³⁾

II. JPPP とは

Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more risk factors of vascular events (JPPP)は日本人の高血圧、脂質異常症、糖尿病患者において、低用量アスピリン腸溶錠1日1回投与は非投与に比べ、アテローム動脈硬化性イベント発症までの時間を延ばすという仮説を検討した研究である⁴⁾。アスピリン投与群と非投与群に振り分けた前向きランダム化比較試験であり、脳血管障害、虚血性心疾患発症などのイベントおよび有害事象を両群間で比較した。アスピリン投与量は100mg/日であり、2005年3月から症例登録が開始された。有効性の主要評価項目としては心血管死(心筋梗塞、脳卒中、その他)、非致死性脳卒中(虚血性または出血性、未確定の脳血管イベントを含む)、非致死性心筋梗塞の複合であり、安全性の主要

評価項目は輸血または入院を要する重篤な頭蓋外出血とされた。具体的には14,464例を対象とし、年齢は60～85歳、アテローム動脈硬化性疾患の診断を受けておらず、高血圧[収縮期血圧(SBP)≥140mmHgまたは拡張期血圧(DBP)≥90mmHg]、脂質異常症(総コレステロール≥220mg/dL、LDL-C≥140mg/dL、HDL-C<40mg/dL、トリグリセリド≥150mg/dL)、糖尿病(空腹時血糖値≥126mg/dL、75g糖負荷試験にて全血糖値または2時間血糖値≥200mg/dL、糖化ヘモグロビン≥6.5%)のいずれかを有する患者である。除外基準として、冠動脈疾患または脳血管疾患[一過性脳虚血発作(transient ischemic attacks; TIA)を含む]既往、手術もしくはインターベンションを必要とするアテローム動脈硬化性疾患、心房細動、消化性潰瘍、出血関連疾患、重篤な血液異常、アスピリン感受性喘息、アスピリンまたはサリチル酸過敏、抗

血小板薬/抗凝固薬/非ステロイド性抗炎症薬服用中、が設定された。スクリーニング時および原則として試験期間を通して高血圧、脂質異常症、糖尿病の治療は日本のガイドラインに従って行われ、スクリーニング時から約1ヵ月後、アテローム動脈硬化性疾患リスク因子(高血圧、脂質異常症、糖尿病)により層別化後2群に無作為割り付けされた。登録後の抗血小板薬、抗凝固薬の使用は禁止された。同じくわが国で施行されたJapanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)試験⁵⁾と比較すると、糖尿病患者のみならず、高血圧患者、脂質異常症患者も対象としており、高齢であることと合わせて複数の冠動脈疾患発症危険因子を有する患者集団を対象とする臨床試験であることが特徴とされた。

Ⅲ. JPPP が教えたこと

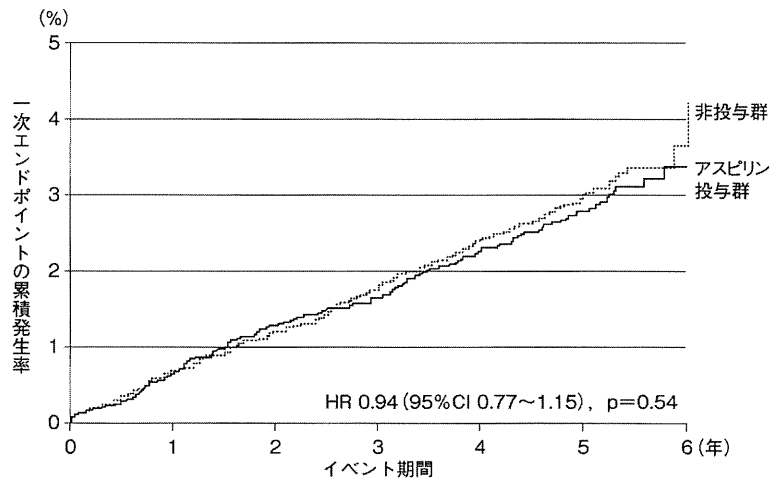
JPPP ではアスピリン群に7,220 例が、非投与群に7,244 例が割り付けられ、5.02 年追跡が行われた。一次エンドポイントは心血管死亡、非致命的脳卒中、非致死的心筋梗塞の複合。二次エンドポイントは一次エンドポイントの項目に TIA、狭心症、外科的治療またはインターベンションを要した動脈硬化性疾患を加えた複合、輸血または入院を要した重篤な頭蓋外出血などである。

一次エンドポイントはアスピリン群で193 件、非投与群で207 件であった。5 年間の累積発生率はアスピリン群で2.77%、非投与群で2.96%となり、アスピリンによる有意なリスク減少は認められなかった[ハザード比(HR)0.94, $p=0.54$] (図2)⁶⁾。一方、二次エンドポイントの非致命的心筋梗塞と TIA はアスピリン群で有意に低率であった(HR 0.53, $p=0.02$ と HR 0.57, $p=0.04$)。しかしながら、輸血もしくは入院を要し

た重篤な頭蓋外出血はアスピリン群で有意に高率であった(HR 1.85, $p=0.004$)。また非心血管死亡もアスピリン群で有意な減少はみられず、アスピリンに癌の予防効果を認めないことを間接的に示す結果となった(図3)⁶⁾。

JPPP 試験の結果で特筆すべき点は、

一次エンドポイント発生率の低さにある。当初、発生率を年1.5~2.0%と見積もり、1万人を4年間追跡することでアスピリン投与による20%のリスク減少を検出できると考えられていたが、実際の発生率がこれよりはるかに低く、1万5千人を6.5年追跡することに



評価例数	7,220	7,021	6,771	6,583	6,322	3,639	169
アスピリン投与群	7,244	7,073	6,861	6,645	6,359	3,711	182

図2. JPPP 試験における一次エンドポイントの累積発生率⁶⁾

エンドポイント	アスピリン投与群 (n=7,220)		非投与群 (n=7,244)		ハザード比 (95% CI)	アスピリン投与群が優れる	非投与群が優れる	p 値
	イベント数	5年間の累積発生率, % (95% CI)	イベント数	5年間の累積発生率, % (95% CI)				
一次エンドポイント	193	2.77 (2.40~3.20)	207	2.96 (2.58~3.40)	0.94 (0.77~1.15)			0.54
二次エンドポイント								
動脈硬化性または心血管イベント	280	4.00 (3.55~4.50)	319	4.59 (4.11~5.13)	0.89 (0.75~1.04)			0.14
総死亡	297	4.29 (3.83~4.82)	303	4.11 (3.66~4.62)	0.99 (0.85~1.17)			0.93
心血管死亡	58	0.86 (0.66~1.12)	57	0.78 (0.60~1.02)	1.03 (0.71~1.48)			0.89
非心血管死亡	239	3.46 (3.04~3.94)	246	3.36 (2.94~3.83)	0.99 (0.82~1.18)			0.87
非致命的脳卒中 (虚血性もしくは出血性)	117	1.65 (1.37~1.99)	114	1.64 (1.36~1.98)	1.04 (0.80~1.34)			0.78
非致命的心筋梗塞	20	0.30 (0.19~0.47)	38	0.58 (0.42~0.81)	0.53 (0.31~0.91)	■		0.02
TIA	19	0.26 (0.16~0.42)	34	0.49 (0.35~0.69)	0.57 (0.32~0.99)	■		0.04
狭心症	46	0.66 (0.49~0.89)	54	0.81 (0.61~1.07)	0.86 (0.58~1.28)		■	0.46
外科的治療またはインターベンションを要した動脈硬化性疾患	75	1.08 (0.86~1.36)	85	1.24 (0.99~1.55)	0.89 (0.65~1.21)		■	0.46
輸血もしくは入院を要した重篤な頭蓋外出血	62	0.86 (0.67~1.11)	34	0.51 (0.37~0.72)	1.85 (1.22~2.81)		■	0.004

図3. 相対リスク (アスピリン投与群対非投与群)⁶⁾

更された。しかしなお十分なイベント数に達せず、かつアスピリンによる出血リスクの増大が明らかであったことから、5.02年で試験は終了となった。

もともと JPPP は高齢、複数の心血管リスク保有者など、アスピリンの有効性が現れやすい集団を対象とした試験であったが、それでも一次予防効果が証明されない結果となったわけである。したがって今回の結果で、全体のイベント発生率が低いことによってアスピリンの効果がみえにくくなったことは否めないものの、少なくとも今回の対象患者集団に一律に低用量アスピリンを一次予防として使用することは勧められない。ただ、年齢に加えリスクが重積している患者やすでに無症候性の心血管疾患に罹患している患者などで効果が認められる可能性は残されている。この点については今後の詳細な分析が必要と思われる。

JPPP は海外で施行された一次予防の臨床試験と比肩しうる規模の臨床試験であり、外国人に比し脳出血が多い

とされる日本人で血栓症発症の一次予防の効果を検証した質の高い研究である。本試験で有用性が見いだされなかったことで、「複数の冠危険因子を有する高齢者」においてもアスピリンによる一次予防は一概には推奨されないことになろう。欧米においてもアスピリンによる一次予防ははまだ議論のあるところであり、わが国においても個々の症例に合わせて慎重に検討されるべき、と考えられる。

文 献

- 1) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration ; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al : Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373 : 1849 - 1860, 2009
- 2) Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al : Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention : a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 64 : 319

- 327, 2014

- 3) Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al : Aspirin for primary prevention of cardiovascular events : meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One* 9 : e90286, 2014
- 4) 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 versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J* 159 : 361 - 369, 2010
- 5) 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* 300 : 2134 - 2141, 2008
- 6) Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al : Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors : a randomized clinical trial. *JAMA* 312 : 2510 - 2520, 2014

International Review of Thrombosis

Vol. 10
No. 2

「座談会」

ROUND TABLE DISCUSSION

血栓症治療薬の歴史・進歩・展望

池田康夫/永井良三/後藤信哉/村田 満/内山真一郎/古森公浩

「血栓症研究のブレイクスルー」

BREAKTHROUGHS IN THROMBOSIS-RELATED STUDIES

浅田祐士郎/池田康夫/内山真一郎/後藤信哉/古森公浩/
副島弘文・小川久雄/永井良三・相澤健一/橋本一哉・江藤浩之/村田 満
Dominick J. Angiolillo / Kenneth A. Bauer / Alan Dardik /
J. Donald Easton / Bruce Furie / John Michael Gaziano /
Philippe Gabriel Steg / Steve P. Watson

「血栓症をめぐる将来展望」

FUTURE OUTLOOK OF THROMBOSIS

循環器内科の立場から	永井良三・相澤健一
神経内科の立場から	阿部康二
血管外科の立場から	古森公浩
基礎(血小板)の立場から	井上克枝
基礎(凝固)の立場から	宮田敏行

2015. 12

Medical Review

「血栓症研究のブレイクスルー」

BREAKTHROUGHS in thrombosis-related studies

Japanese Page 16 ~ 25

浅田祐士郎 / 池田康夫 / 内山真一郎 / 後藤信哉 / 古森公浩 / 副島弘文・小川久雄 / 永井良三・相澤健一 / 橋本一哉・江藤浩之 / 村田 満

English/Japanese Page 26 ~ 43

Dominick J. Angiolillo / Kenneth A. Bauer / Alan Dardik / J. Donald Easton / Bruce Furie / John Michael Gaziano / Phillippe Gabriel Steg / Steve P. Watson

「血栓症をめぐる将来展望」

Page 44 ~ 65

Future outlook of thrombosis

Japanese

永井良三・相澤健一 / 阿部康二 / 古森公浩 / 井上克枝 / 宮田敏行

血栓症研究のブレイクスルー



過去10年間で最もブレイクスルーであると評価する論文 >>>

Burkhardt JM, et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood* 2012; 120: e73-82.

村田 満 Mitsuru Murata

慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授

評価理由

血小板は骨髄巨核球から産生される無核の細胞質断片であるが、その機能は多様である。止血に重要な働きを持つことは130年以上も前に認識されていたが、近年になって血小板は多くの病態に関係することが判明し、その生理学的、病態学的役割が脚光を浴びている。炎症、動脈硬化の進展、免疫、感染防御、腫瘍の転移発育、器官発生などにも関与しており、その研究対象は大きな広がりを見せている。

Burkhardtらの本研究では血小板のプロテオーム解析が質量分析にて初めて定量的に行われ、血小板に約4,000種類の蛋白質が同定された。これまで血小板には2,000～3,000種類の蛋白質が存在することが予想されていたが、今回の結果からこの予想を大きく上回る種類の蛋白質が同定されたことになる。さらに個体内変動や個体間のvariationが解析され、約85%の蛋白質は個体内や個体間で保存されていることが示された。それぞれの蛋白質はdatabaseとして定量的に記載されている。

疾患プロテオーム解析は、近年多くの分野で病態解明や治療標的の解明に貢献している。蛋白質の定性的な解析、蛋白質複合体や機能蛋白質のネットワークの解析を推進することが、病気の発症や生命現象のダイナミクスの理解に貢献する。血小板に存在する蛋白質の網羅的解析が、血小板の基礎的研究や血栓症/造血器疾患をはじめとする病態研究にどれほどの意義があるかは今後の研究に委ねられるが、少なくとも本研究は血小板の先天的、後天的異常、薬物による血小板機能の修飾、血小板活性化状態の検出、抗血小板薬の薬効評価のみならず、器官発生、炎症、癌転移など、現時点での血小板研究の主軸となる課題に対し、基盤となる情報を与えたという点でインパクトが大きい。

論文の要約

血小板は心血管疾患や炎症性疾患の病態形成に重要な役割を演じている。無核の細胞である血小板の機能修飾は、ほとんどの場合、血小板に存在する蛋白質の翻訳後に起こる変化によってもたらされる。よって血小板のプロテオーム解析は血小板の機能や病態解析を行う上で極めて重要と考えられる。本論文ではドナーからの新鮮血を用い、通常問題となる白血球、赤血球、血漿成分のコンタミネーションを無視できるレベルまで低減した血小板を作製し、定量的質量分析にて初めて包括的プロテオーム解析が行われた。

はじめに約3,700種類以上の蛋白質が同定された。続いて量が少ないために見逃されたであろうphosphopeptideの2段階濃縮にて263種類の蛋白質(リン酸化部位として1,000以上)が同定された。膜蛋白質に対しては負のバイアスがかかることが予想されたため、これらについては著者ら自身の先行研究(*Blood* 2009; 114(1): e10-e19.)の結果から約200種類の蛋白質が追加され、総計で約4,200種類の蛋白質データが提示された(<http://www.bloodjournal.org/content/120/15/e73.figures-only>)。ここではコピー数の順に4,191種類が提示されている。これまでの研究で報告されてきた主要な蛋白質のコピー数との比較が示されているが、最多コピー数を示すactinはほぼこれまでと同数(218.6万コピー/血小板)と推定された一方、例えばVASPは約半数に留まり、糖蛋白Ibbは約2倍、GPVIは約3倍量存在することが示されている。本プロテオームデータベースを血小板トランスクリプトームデータ、SAGE RNA データと比較すると、3つのデータベース全てに共通する蛋白質はわずか8%であった。さらにHeLaやU2OSといった細胞株との比較、ドナー間でのプロテオーム比較なども示されている。本プロテオミクスデータでの血小板蛋白質の約85%は個体内の変動がないものであることから、本研究は疾患プロテオーム解析に重要な基本情報を与える。

25 特発性血小板減少性紫斑病

定義／病態生理

定義

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^{1),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)に認定されている。自己免疫性血小板減少性紫斑病(autoimmune thrombocytopenic purpura)や、慢性免疫性血小板減少性紫斑病(chronic immune thrombocytopenic purpura)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)との名称を新たに提唱した³⁾。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)やHIV感染症など基礎疾患に随伴するITPや薬剤に起因するITPは二次性(secondary)ITPとして区別する。

ITPにおける血小板数に関しては、100,000/ μ L未満であることがコンセンサスとなっている³⁾。紫斑などの出血傾向は、一般的に血小板数50,000/ μ L未満に減少しないと明らかにはならないため、新たな病名では紫斑(purpura)を病名から除いている。

発症様式

ITPはその発症様式と経過より、急性型と慢性型に分類され、6カ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(表1)。

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カ月経過した時点において、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。このように急性型、慢性型の分類は

表1 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の分類

	急性 ITP	慢性 ITP
好発年齢	幼児(2~5歳)	20~40歳, 60~80歳
性差	男1:女1	若年発症例では男1:女3 高齢者では性差なし
好発時期	冬~春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確な ことが多い	発症時期が不明なことが多い 検診などで見つかることあり
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
出血症状	強い	症状を欠く場合もあり
経過	6カ月以内に寛解	慢性に経過し6カ月以上

あいまいであり、その分類の見直しも提唱されているが³⁾、「急性型」との表現はITPが自然寛解する場合があることを示している点で意義深いと考えられる。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。

病態生理

ITPの病態生理に関しては、1951年Harringtonらが彼自身も含め健常者に対しITP患者血漿の輸注試験を行い、ITPの原因が血漿中の血小板減少因子(後に抗血小板自己抗体と判明)であることを初めて示した⁴⁾。抗血小板自己抗体の主要な標的抗原に関しては、1982年von Leeuwenらの論文に端を発し⁵⁾、現在では巨核球/血小板系に特異的に発現している血小板膜糖蛋白(glycoprotein: GP) IIb/IIIaおよびGP I b/IXがITPの主要な標的抗原であることが明らかにされている^{6),7)}。

Harringtonらの成績は患者血清(血漿)抗体が重要であることを示唆しているものの、ITPにおいては血小板自己抗体の大部分がすでに患者血小板に結合しており、血清中には親和性の弱い抗体しか存在していないと考えられる。実際、血清抗体よりも血小板結合抗体の方が検出率は高く、さらに治療により血小板数が増加すると血小板結合抗体は減少するが、血清中の抗体はほとんど変化

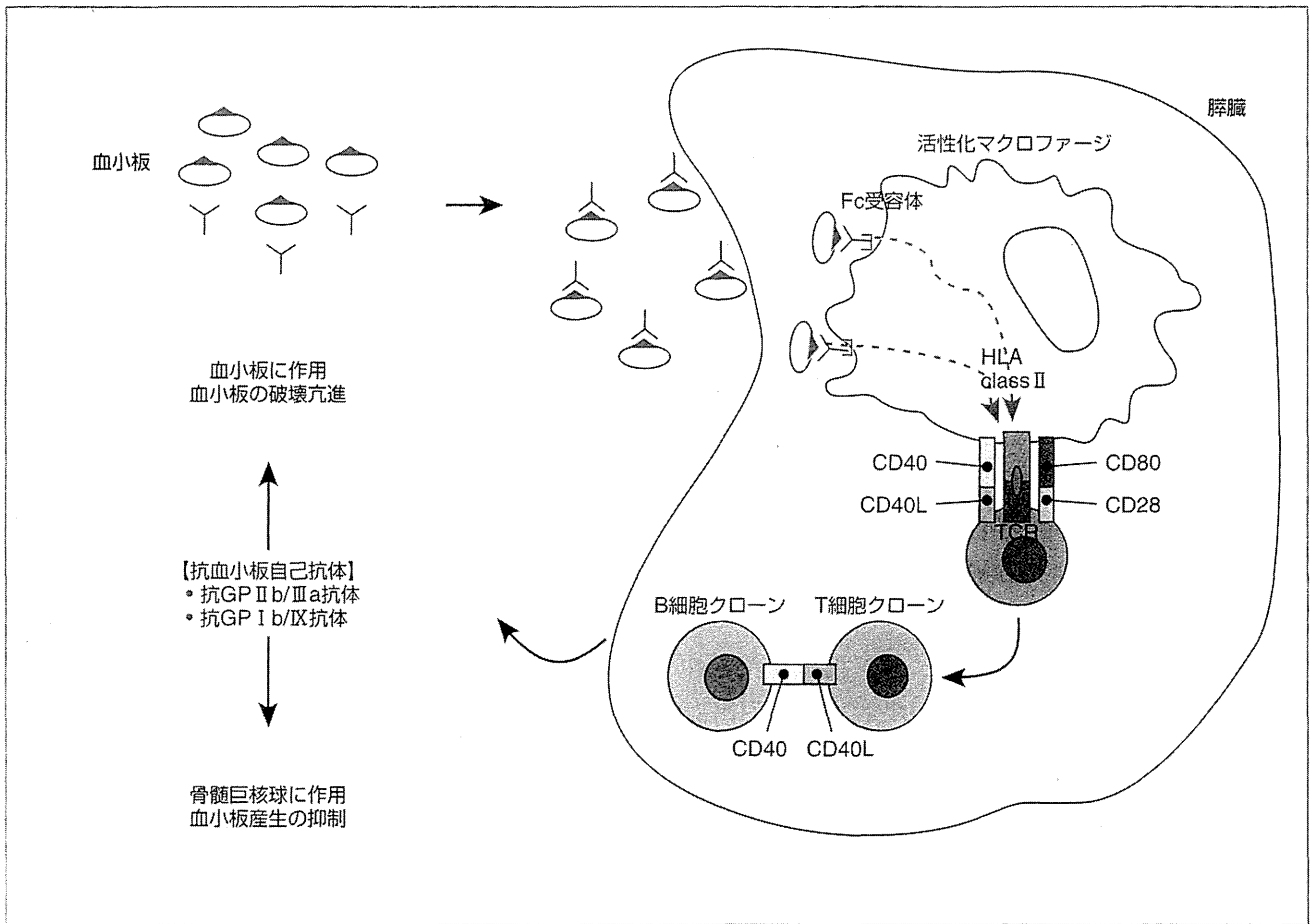


図1 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の病態生理

主に脾臓で産生された抗血小板自己抗体(主にIgG)は血小板膜GP II b/III aあるいはGP I b/IXに結合し、感作血小板は主として脾臓内でマクロファージ上のFc受容体を介して捕捉され、破壊される。血小板を取り込んだマクロファージはGP II b/III aあるいはGP I b/IXの抗原ペプチドをHLA抗原上に表出し、HLA class II-TCRに加え副刺激経路(CD40-CD40LやCD80-CD28)を介して自己反応性ヘルパーT細胞を活性化し、さらにはB細胞を活性化し抗体産生を誘導する。一方では、これらの抗体は巨核球の成熟障害などを誘導し、血小板産生を抑制する

HLA: ヒト白血球抗原, TCR: T細胞受容体

しない。これらの成績より、血清抗体よりも血小板結合抗体が密接にITPの病態と関連しており、血小板破壊の主要な役割を果たしていると考えられる⁷⁾。

このように、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。血小板の寿命は健康者において8~10日であるが、ITP患者では、血小板数が減少するに従い血小板寿命は著明に短縮する。慢性ITPでは血小板は抗血小板自己抗体(主にIgG)により感作されており、自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージの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。

抗血小板自己抗体の主要な標的抗原はGP II b/III aおよびGP I b/IXであることは前述したが、これらの標的抗原は抗原提示細胞であるマク

ロファージによりプロセッシングを受け、そのHLA(ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen))上に表出され、自己反応性のCD4⁺T細胞を活性化し、そのヘルパー活性により自己抗体産生B細胞を刺激し抗体産生を誘導する。このようにITPでは、脾臓が主な血小板破壊部位であるとともに、血小板抗体産生部位でもある⁸⁾。

血小板破壊亢進に加え、ITPにおいては巨核球の成熟障害や細胞傷害が生じており、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髓巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる(図1)⁹⁾。

臨床(症状, 鑑別診断)

症状は皮膚粘膜出血が主症状である。具体的に

は皮下出血，歯肉出血，鼻出血，性器出血などであり，血小板数が $10,000/\mu\text{L}$ 未満となると，血尿，消化管出血，吐血，網膜出血を認めることもある。口腔内に高度の粘膜出血を認める場合は，消化管出血や頭蓋内出血をきたす危険があり，早急な対応が必要である。

血小板減少は，自覚症状が乏しいために，健康診断や術前検査などで指摘されることが多い。個人差はあるものの，一般的には血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 以上あれば出血傾向は明らかではなく，打撲時に四肢を中心に紫斑が出現する程度である。 $30,000\sim 50,000/\mu\text{L}$ であれば易出血性を自覚することが多く， $30,000/\mu\text{L}$ 未満であれば出血傾向が明らかとなる。

出血症状での鑑別に関して，血友病に代表される凝固因子異常症では，関節内出血や筋肉内出血を生じ広範囲に紫斑や血腫が出現するが，ITPでは通常筋肉内出血などの深部出血は認めず，皮膚粘膜出血が主体であることである程度鑑別できる。

診断

● ITP と除外診断

ITPの診断に関しては，いまだに他の疾患の除外診断が主体となる。血小板減少の基準は， $100,000/\mu\text{L}$ 未満である。出血の持続により貧血を示すことがある。凝固検査は正常。骨髓検査は必須ではないが，高齢者(60歳以上)や白血球異常，大球性貧血などを認める場合は，積極的に行うべきである。

また，血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 未満の症例で出血傾向がまったくみられない場合や末血の検査コメントに血小板凝集(+)とある場合は，EDTA(エチレンジアミン四酢酸)依存性偽性血小板減少症を疑う。

ITPと同様の免疫学的機序で血小板が減少する病態として，SLEなどの膠原病やリンパ系腫瘍，HIV感染などがあげられるが，これらの疾患に伴う血小板減少は二次的ITPとして分類される。

詳しい病歴の聴取や身体所見，検査成績などにより，先天性血小板減少症や薬剤性血小板減少症，さらには血小板産生障害に起因する骨髓異形

成症候群や再生不良性貧血などの鑑別を行う。

● PAIgG の ITP 診断における臨床的意義

PAIgG(血小板関連IgG(platelet-associated IgG))は，ITPの補助診断として2006年に保険収載された。ITPにおいては，その90%以上の症例においてPAIgGが上昇しておりその疾患感度は高いが，PAIgGは血小板に結合した(あるいは付着した)非特異的なIgGも測定するため，ITPのみならず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多い。そのためITPの診断においてPAIgGの診断的意義は少ない¹⁰⁾。その理由は，PAIgGは血小板に結合したIgGを測定しているため，血小板自己抗体のみならず血小板に結合した(あるいは付着した)非特異的なIgGも測定しているためである。

● ITP の病態に即した新たな診断法

ITPの病態に即した新たな診断法として以下のような検査が行われている。しかしながら，これらの検査の保険適用はなく(2014年現在)，日常臨床での使用には至っていない。

網状血小板比率

網状血小板比率(%)は，新たに産生された幼若血小板の指標として用いられる。ITPなど血小板破壊亢進時では網状血小板比率が増加するが，再生不良性貧血など血小板造血障害においては増加しない²⁾。このように網状血小板比率は血小板減少の病態を解析するうえで有力な検査法と考えられる(図2A)。

血漿トロンボポエチン濃度

ITPでは，血小板造血因子であるTPO(トロンボポエチン(thrombopoietin))値は正常ないしは軽度増加しているのみである。一方，再生不良性貧血などの造血障害による血小板減少では，血漿TPO値は著増する²⁾。

ITPにおいては巨核球の成熟障害や細胞傷害が示されているが，巨核数は正常～増加していること，またITP血小板に結合したTPOは早期に血管内よりクリアされることなどにより，ITPでは血小板減少にもかかわらず，TPO値が正常範囲ないしは軽度増加にとどまると考えられる(図2B)。

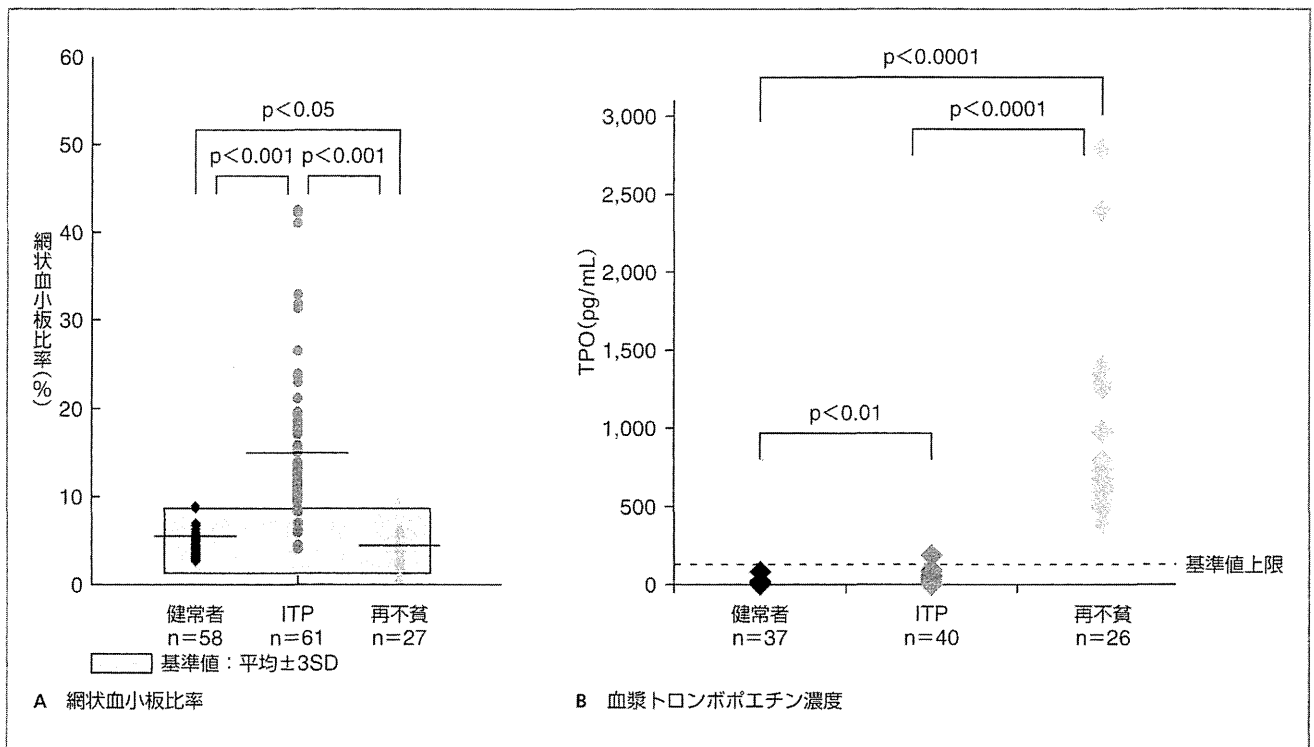


図2 ITPおよび再生不良性貧血(再不貧)における血漿トロンボポエチン濃度および網状血小板比率の比較検討²⁾

A: 網状血小板 (reticulated platelets: RP) はリボ核酸 (ribonucleic acid: RNA) が豊富に存在する大型血小板で、巨核球から新たに産生された幼若血小板である。患者血小板あたりの網状血小板比率 (RP%) を検討すると、ITP では RP% は著明に増加しているが、再不貧ではそのような増加はみられない

B: トロンボポエチン (TPO) はその大部分が肝臓で産生されており、血小板数の変動に関係なくその産生量は一定に保たれている。TPO 受容体である c-Mpl は血小板/巨核球系に発現しており、c-Mpl による TPO 吸着が血漿 TPO レベルを制御している。再不貧では巨核球が減少し血小板産生が低下しているため、血漿 TPO 濃度は著増する。一方、ITP においては血小板減少にもかかわらず、血漿 TPO 濃度は正常ないしは軽度増加しているのみであることが特徴である

ITP: 特発性血小板減少性紫斑病

GP II b/III a もしくは GP I b/IX に対する自己抗体検出

PAIgG に代わり血小板抗体をより特異的に検出する測定系として、ITP の標的抗原 (GP II b/III a や GP I b/IX) をモノクローナル抗体で捕捉し ELISA (固相酵素結合免疫測定法) にて検出する MAIPA (monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens) 法や、MACE (modified antigen capture ELISA) 法などが開発されている。これらの感度は 50~60%、特異度は 80~90% であるが、いまだ研究室レベルでの検査法である。

治療

治療目標

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。ITP では血小板数が 30,000/μL 以上では死亡率は正常

コントロールと同じであるが、30,000/μL 未満だと出血や感染が多くなり死亡率が約 4 倍に増加すると報告されており、30,000/μL 以上であれば比較的予後は良好であると考えられる。そのため当面の目標は血小板数 30,000/μL 以上であり、可能なら 50,000/μL 以上を目指す。

一方、初診時血小板が 30,000/μL 以上あり出血傾向を認めない場合は、無治療での経過観察とする。血小板数を正常に維持するために、高用量の副腎皮質ステロイドを長期に使用すべきではない。図 3 に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」の概要を示す¹¹⁾。

● *H. pylori* 除菌療法

ITP において *H. pylori* (*Helicobacter 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¹¹⁾。2010 年 6 月より保険適用となっている。興

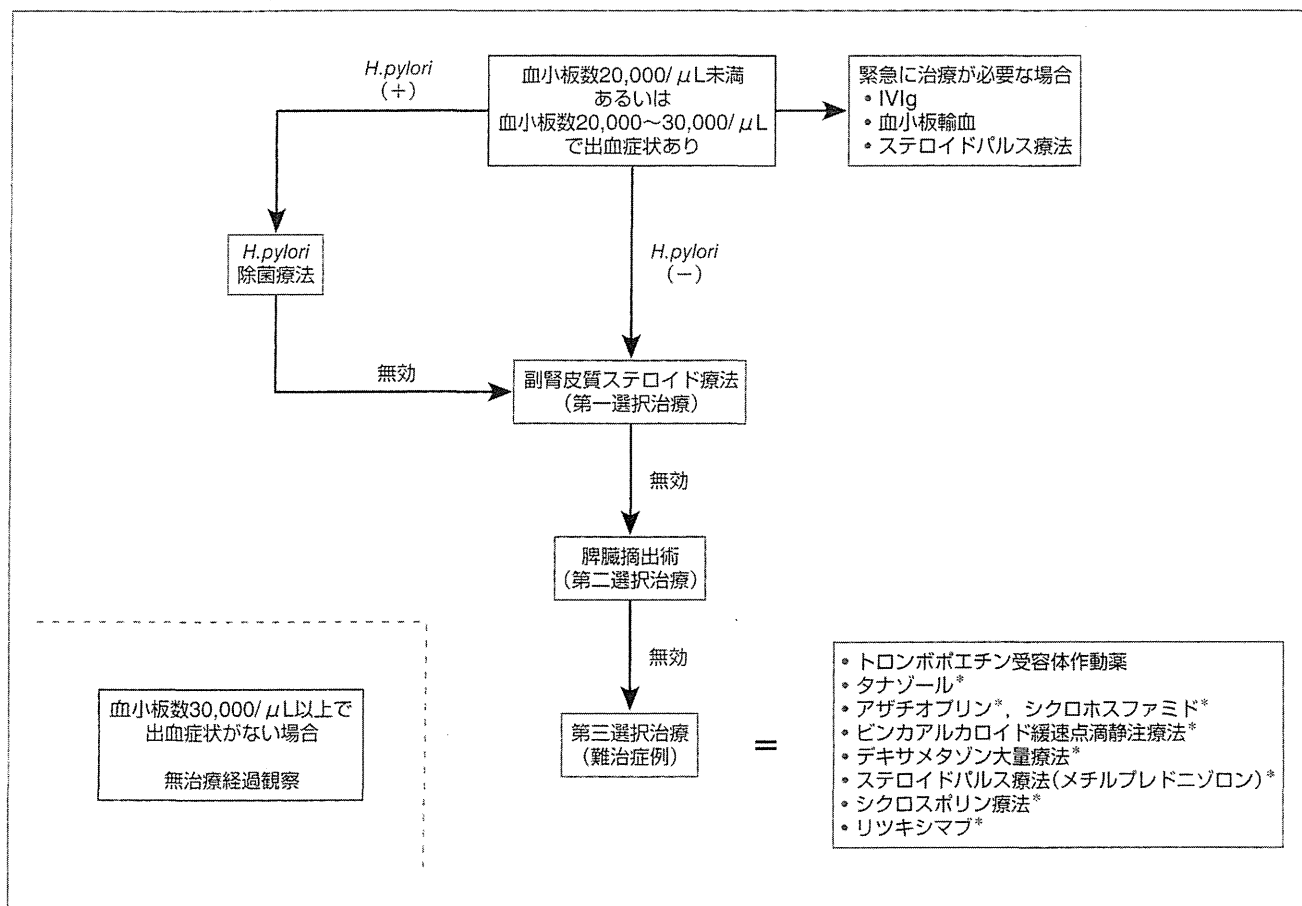


図3 「成人ITP治療の参照ガイド 2012年版」の概要

「血液凝固異常症に関する調査研究」班で作成した「成人ITP治療の参照ガイド 2012年版」の概要

*：現時点で保険適用のない薬剤

ITP：特発性血小板減少性紫斑病，IVIg：免疫グロブリン大量点滴静注療法

味深いことに、日本およびイタリアではITPにおける*H. pylori*除菌療法の有効性は高いが、米国やスペインでは除菌療法のITPへの有効性は低く、除菌療法の効果は一定ではない¹²⁾。*H. pylori*感染とITP発症の詳細はいまだ不明であるが、*H. pylori*陽性ITPではマクロファージの血小板貪食能が亢進しており、除菌療法が奏効した*H. pylori*陽性ITPではその貪食能が抑制され、血小板が増加することが示されている。

*H. pylori*除菌にてITPが寛解すれば、正確には*H. pylori*感染に起因する二次性ITPということになるが、治療前にprimary ITPか二次性ITPかを予測することは困難である。

② 副腎皮質ステロイド療法(第一選択治療)

ITPは血小板に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患であるため、その治療には副腎皮質ステロイド(プレドニゾン)が有効であり、治療の

第一選択薬である。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

血小板数 $20,000/\mu\text{L}$ 未満の症例、 $20,000\sim 30,000/\mu\text{L}$ で出血症状を伴う症例が対象となる。特に口腔内や鼻腔内の出血を認める場合は積極的に治療を行う。50~75%において血小板が増加するが、多くは副腎皮質ステロイド減量に伴い血小板が減少する。4~6週間投与後、血小板数の増加がなくても徐々に減量する。血小板数および出血症状をみながら、5mgの割合でゆっくり減量し、10mg/日で維持し、経過がよければさらに減量する。

③ 脾臓摘出術(第二選択治療)

ITPにおいて脾臓は主たる自己抗体産生の部位であるとともに、血小板破壊の場である。発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小

板数 30,000/ μL 以上を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾臓摘出術(脾摘)を行う。寛解率は約 60%である。

Vianelli らは脾摘後 ITP 402 例に関して長期間の有効性と安全性を検討している¹³⁾。脾摘により約 86%の症例が一時的に血小板数 50,000/ μL 以上に増加するが、そのうちの 23%が再発し、再発例の多くは脾摘後 4 年以内に起こっていた。しかしながら、脾摘後再発 ITP においては、治療に対する反応性も改善していることが多く、再発例の約 68%が副腎皮質ステロイド投与再開などにより血小板数 30,000/ μL 以上を維持でき、さらに脾摘が無効であった 57 例においても、約 50%の症例が治療に反応したとの成績であった。

一方、懸念される感染症に関しては、上記 402 例での解析では認めなかったものの、文献的考察にて脾摘後 ITP 785 例のうち 5 例(0.5%)が重症感染症で死亡したと報告している¹³⁾。

● 難治 ITP 症例への治療法(第三選択治療)

以下に示す薬剤は、副腎皮質ステロイドおよび脾摘療法が無効の症例、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、副腎皮質ステロイド不耐容症例で、血小板数 30,000/ μL 未満で出血症状を伴う症例が対象となる。

このような症例には第三選択治療を行うが、保険収載されているのは現時点では TPO 受容体作動薬のみである。

TPO 受容体作動薬^{14)~16)}

TPO 受容体作動薬の種類と作用機序: ITP では血小板造血が障害されていること、また血漿 TPO 濃度が正常~軽度上昇にとどまることより、治療薬として TPO が期待されていた。しかしながら、健康者を対象にしたペグ化リコンビナント MGDF (PEG recombinant megakaryocyte growth and development factor: PEG-rHuMGDF) (TPO の N 末端 163 個のアミノ酸残基より構成されている)の治験にて、血小板は増加したものの、投与を繰り返すと TPO に対する抗体が産生され内因性 TPO も抑制された結果、血小板減少をきたす重篤な有害事象が発生し PEG-rHuMGDF および

リコンビナント TPO の開発が中止となった。

上記の有害事象を克服する薬剤として TPO とは構造的に異なる TPO 受容体作動薬が開発され、難治性 ITP に保険適用となっている。経口薬のエルトロンボパグ(毎日内服(空腹時服用))と皮下注射剤のロミプロスチム(週 1 回投与)の 2 種類がある。図 4 に両剤の TPO 受容体(c-Mpl)への結合部位を示す。TPO 受容体作動薬は c-Mpl に結合し、巨核球の成熟を促進し血小板産生を亢進させる薬剤である。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はじめ、12~16 日目に最大の血小板数となる。継続使用により血小板数の増加効果を維持することができる。難治症例の 80%以上に有効であり、血小板数が 50,000/ μL 以上に増加し、出血が回避される。

● **エルトロンボパグ** エルトロンボパグ(レボレード[®])は分子量 546 ダルトンの小さな非ペプチド化合物で、経口製剤である。その吸収は食事やミネラルに影響されるため、空腹時に服用する必要がある。この化合物は TPO 依存性の細胞株においてレポーターとしてシグナル伝達兼転写活性化因子(signal transduction and activator of transcription: STAT)などのリン酸化を誘導する非ペプチド化合物ライブラリーから同定され、TPO との相同性はない。

● **ロミプロスチム** ロミプロスチム(ロミプレート[®])は、ヒト免疫グロブリンの Fc 領域に TPO 様ペプチドを遺伝子組換え技術で融合させ作製された分子量約 59,000 ダルトンの遺伝子組換え融合蛋白で、皮下注射剤である。TPO 様ペプチドのみでは不安定であるため、Fc 領域と結合させることにより製剤を安定化させ、1 週間に 1 度のみの投与を可能にしている。TPO 様ペプチドと TPO とはアミノ酸配列上の類似性はない。ロミプロスチムの開始量は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、最大投与量は欧米と同様に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、日本人への投与量の平均は 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

TPO 受容体作動薬使用の留意点: TPO 受容体作動薬は効果発現まで約 2 週間を要することに注意すべきである。即効性はない。第三選択治療のな

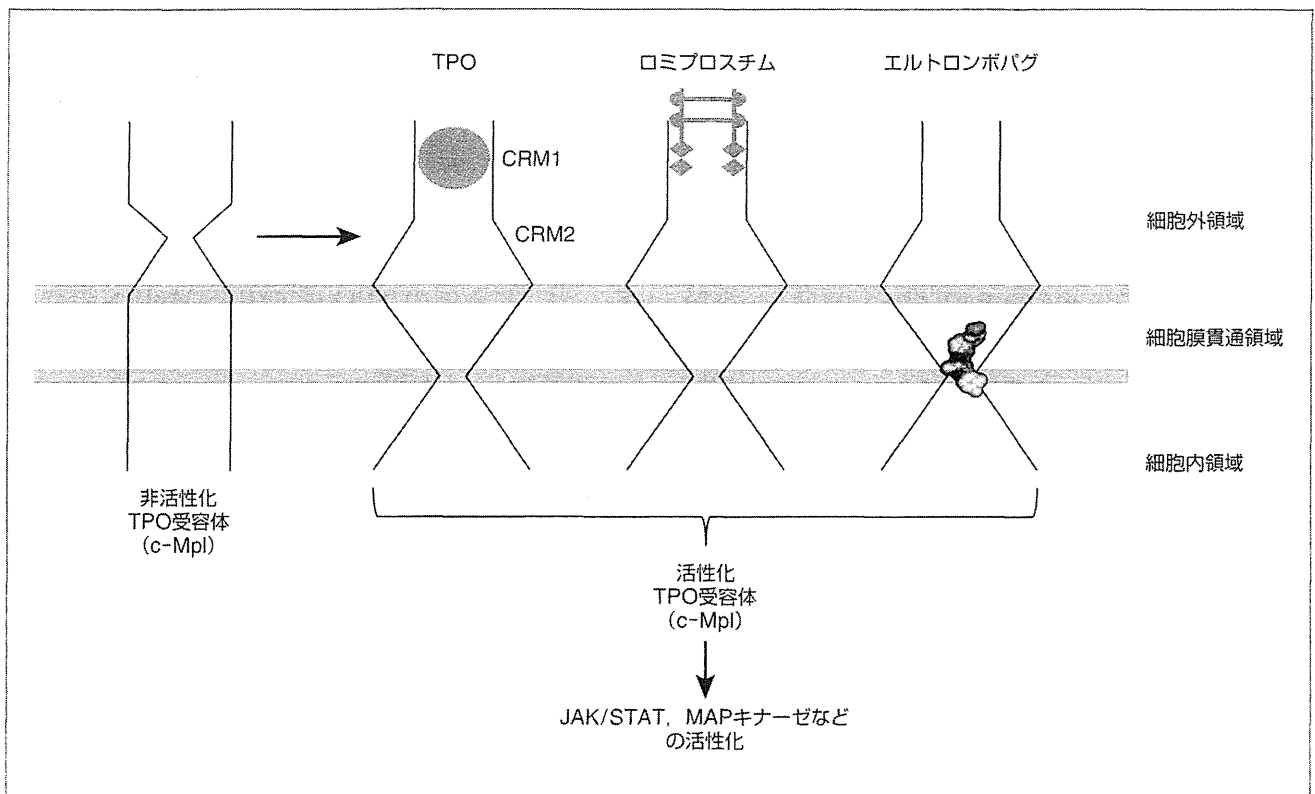


図4 TPO 受容体作動薬の作用部位

ロミプロステムは c-Mpl の細胞外領域に、一方、エルトロンボパグは c-Mpl の細胞膜貫通領域に作用すると考えられている。これら TPO 受容体作動薬は、c-Mpl (二量体) の構造を変化させ JAK/STAT 系や MAP キナーゼを活性化させ、巨核球系の分化、増殖を誘導する

TPO : トロンボポエチン, CRM : cytokine receptor homology module, JAK : Janus キナーゼ, STAT : シグナル伝達兼転写活性化因子, MAP : 分裂促進因子活性化蛋白

かでは唯一保険適用のある薬剤であるが、作用機序から ITP を治癒させる根本治療ではなく、出血症状をコントロールすることに主眼をおいた治療薬剤で、長期に使用し続ける必要がある。発売から3年以上が経過し、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¹⁶⁾。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、抗リン脂質抗体を有する症例や担癌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、前述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 $30,000 \sim 50,000/\mu\text{L}$ 以上に維持されるように、投与量を最小にすべきである。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。

抗 CD20 抗体(リツキシマブ)

抗 CD20 キメラ抗体であるリツキシマブは B 細胞性リンパ腫に対して開発されたが、自己抗体産生 B 細胞に対しても細胞傷害作用を有することより、現在までに種々の自己免疫疾患に対してその有効性が示されている。欧米における後方視的解析では、48% に完全寛解(血小板数 $150,000/\mu\text{L}$ 以上)、60% に部分寛解以上 ($50,000/\mu\text{L}$ 以上) の効果を誘導しうるとされている¹⁷⁾。しかしながら、肝炎ウイルス再活性化などに留意する必要がある。

日本においては、ITP に対するリツキシマブの

医師主導型治験が2013年9月に終了し、現在保険収載に向け申請中である。

緊急時の治療

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、 γ グロブリン大量療法やメチルプレドニンパルス療法にて血小板数をすみやかに増加させ、出血をコントロールする必要がある。血小板輸血は一般には行わないが、急性ITPの重症例では治療抵抗性であることもあり、このような場合には血小板輸血も考慮する。

【富山 佳昭】

参考文献

- 1) McMillan R: The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 44 (Suppl 5): S3-S11, 2007
- 2) 富山佳昭ほか: 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
- 3) Rodeghiero F et al: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 113: 2386-2393, 2009
- 4) Harrington WJ et al: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38:1-10, 1951
- 5) van Leeuwen EF et al: Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 59:23-26, 1982
- 6) McMillan R et al: Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 70:1040-1045, 1987
- 7) Tomiyama Y et al: Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* 81:100-105, 2005
- 8) Cines DB et al: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346:995-1008, 2002
- 9) McMillan R et al: The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* 81:94-99, 2005
- 10) Kelton JG et al: A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 60:1050-1053, 1982
- 11) 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. *臨床血液* 53:433-442, 2012
- 12) Stasi R et al: Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 113: 1231-1240, 2009
- 13) Vianelli N et al: Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 90:72-77, 2005
- 14) Bussel JB et al: Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 357:2237-2247, 2007
- 15) Kuter DJ et al: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371:395-403, 2008
- 16) 富山佳昭: トロンボポエチン受容体作動薬による難治性ITPの治療. *臨床血液* 52:627-632, 2011
- 17) Arnold DM et al: Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 146:25-33, 2007

2

特発性血小板減少性紫斑病

到達目標

- 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態を理解し、血小板数や臨床症状に応じた適正な治療法を選択することができる

1 病因・病態・疫学

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、他の基礎疾患や薬剤などの原因が明らかではないにもかかわらず、血小板の破壊が亢進し血小板減少をきたす後天性の疾患である。欧米では「特発性 (idiopathic)」というよりは、「免疫性 (immune)」あるいは「自己免疫性 (autoimmune)」という表現が用いられることが多い。ITP の成因の詳細はいまだ不明であるが、主体となる血小板減少機序は血小板に対する自己抗体を介した免疫反応による。

ITP はその発症様式と経過より、急性型と慢性型に分類され、6 ヶ月以内に自然寛解する病型は急性型、それ以後も血小板減少が持続する病型は慢性型と分類される。急性型は小児に多くみられ、ウイルス感染を主とする先行感染を伴うことが多い。一方、慢性型は成人女性に多く、内科において ITP といえば一般的に慢性型を指している。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 ヶ月が経過した時点において、6 ヶ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 (表 1)。

ITP の臨床個人調査票 (2004 年～2007 年) を基に解析すると、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。慢性 ITP は従来 20～40 歳台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 歳台の若年女性の発症ピークに加え 60～80 歳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。急性 ITP は 5 歳以下の発症が圧倒的である。

血小板自己抗体の主要な抗原として、血小板膜糖蛋白の GPIIb/IIIa および GPIb/IX が明らかにされている。ITP において GPIIb/IIIa や GPIb/IX 以外の血小板膜糖蛋白に対する抗体も存在するが、これらの抗体は比較的まれである。

ITP における血小板減少の主たる病態は、血小板の

表 1 ITP の分類

	急性 ITP	慢性 ITP
好発年齢	2～5 歳	20～40 歳, 60～80 歳
性差	男 1 : 女 1	若年発症例では男 1 : 女 3 高齢者では性差なし
好発時期	冬～春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確なことが多い	発症時期が不明なことが多い 検診などで見つかることがある
先行事象	ウイルス感染 予防接種	なし
出血症状	強い	症状を欠く場合もあり
経過	6 ヶ月以内に寛解	慢性に経過し 6 ヶ月以上*

* : 慢性に経過し 1 年以上を慢性 ITP とする意見もある。
(富山佳昭 : 臨血 49 : 1298, 2008)

破壊亢進である。血小板の寿命は、健常者において8～10日であるが、ITP患者では血小板寿命は正常の1/10以下に短縮している。ITPにおいては、基本的に赤血球系や白血球系に形態異常や数の異常を認めない。慢性ITPでは血小板は抗血小板自己抗体（主にIgG）により感作されており、自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系において、マクロファージなどに存在する免疫グロブリンのFc部分に対する受容体（Fc受容体）を介して捕捉・破壊され、血小板減少をきたす。また、血小板GPⅡb/ⅢaやGPⅠb/Ⅸなどの標的抗原は、抗原提示細胞であるマクロファージによりプロセッシングを受け、そのHLA上に表出され、抗体産生を誘導する。このようにITPでは、脾臓が主な血小板破壊部位であるとともに、血小板抗体産生部位でもある。

巨核球はトロンボポエチン（TPO）などのさまざまなサイトカインにより造血幹細胞から分化・成熟し、最終的に血小板を産生・放出する。ITPにおいては、巨核球の成熟障害や細胞障害を生じており、血小板産生が抑制されていることが示されている。血小板抗体は骨髄巨核球にも結合し、これらの障害を引き起こしていると考えられる。

以上のように、ITPでは血小板破壊亢進がその主体であるが、一方では血小板造血も障害されている。

2 症候・身体所見

皮下出血、歯肉出血、鼻出血、性器出血など、皮膚粘膜出血が主症状である。血尿、消化管出血、吐血、網膜出血を認めることもある。高度の粘膜出血を認める場合は、消化管出血や頭蓋内出血をきたす危険があり、早急な対応が必要である。血友病など凝固因子異常症でみられる関節内出血や筋肉内出血は、ITPでは通常認められない。

3 診断・検査

ITPの診断に関しては、いまだに他の疾患の除外診断が主体となる。表2に血液凝固異常症に関する調査研究班のITPの新しい診断基準案を示す。血小板数は10万/ μL 以下としているが、血小板数が10万/ μL 以下になれば出血傾向が認められるわけではなく、出血傾向が明らかになるのは血小板数が約5万/ μL 以下の場合である。出血の持続により貧血を示すことがある。出血時間は延長する。ただし、血小板減少が著明で出血傾向を伴う場合は、出血時間が延長す

表2 慢性ITPの診断基準（案）

1. 血小板減少（10万/ μL 以下）
2. 末梢血塗抹標本は正常
3. 以下の検査のうち3項目以上を満たす
 - a. 貧血がない
 - b. 白血球減少がない
 - c. 末梢血中の抗GPⅡb/Ⅲa抗体産生B細胞の増加
 - d. 血小板関連抗GPⅡb/Ⅲa抗体の増加
 - e. 網血小板比率の増加
 - f. 血漿TPOは軽度上昇にとどまる（<300pg/mL）
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病（SLE、リンパ増殖性疾患、HIV感染症、肝硬変、薬剤性など）を除外できる

（血液凝固異常症に関する調査研究班）

るのは明らかであるため、出血時間の測定意義は乏しい。凝固検査の結果は正常である。骨髄検査では、巨核球数は正常あるいは増加しており、その他に特に異常を認めない。

ITPと同様の免疫学的機序で血小板が減少する病態として、全身性エリテマトーデス（SLE）などの膠原病やリンパ系腫瘍、HIV感染などが挙げられるが、これらの疾患に伴う血小板減少は二次的ITPとして分類される。詳しい病歴の聴取や身体所見、時には骨髄穿刺により先天性血小板減少症や薬剤性血小板減少症、さらには血小板産生障害に起因する骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの鑑別を行う。

また、EDTA依存性偽性血小板減少症を除外することはきわめて重要である（特に血小板数が3万～5万/ μL 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）。末梢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し、自動血球計算器において白血球と認識され、血小板数は低値となる。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。

1) PAIgG (platelet-associated IgG, 血小板関連IgG)

PAIgGの測定は、2006年に保険収載された。ITPでは、その90%以上の症例においてPAIgGが上昇しており、その疾患感受性は高い。しかし、PAIgGは血小板に結合した（あるいは付着した）非特異的なIgGも測定するため、再生不良性貧血などの血小板減少時にもPAIgGが高値になることがあり、その特異性は低く、27%とも報告されている。そのため、ITPの診断においてPAIgGの診断的意義は少ない。

2) ITP診断のための補助診断（保険適用外）

ITP診断のための補助診断として、その病態に即し

た以下のような検査が開発されている。

a) GP IIb/IIIa もしくは GPIIb/IX に対する自己抗体検出

GP IIb/IIIa もしくは GPIIb/IX に対する抗原特異的な抗体検出法における ITP の診断特異性は 80～90% と高い。しかしながら、抗体検出感度は ITP の約 40～60% と低く、この点が診断法として問題である。

b) 網血小板比率および血漿 TPO 濃度の測定

ITP では幼若血小板の指標としての網血小板比率 (%) が増加しており、また血小板造血因子である血漿 TPO 濃度は正常ないしは軽度増加しているのみである。一方、再生不良性貧血などの造血障害による血小板減少では血漿 TPO 濃度は著増する。

これらの検査は ITP の病態に基づいた診断法であり特異性も高いが、残念ながら現在のところ保険適用はなく、日常臨床での使用には至っていない。

4 治療と予後

ITP では、血小板数が 3 万/μL 以上では死亡率は正常コントロールと同じであるが、3 万/μL 以下だと出血や感染が多くなり、死亡率が約 4 倍に増加すると報告されており、3 万/μL 以上であれば比較的予後は良好である。したがって治療目標としては、血小板数 3 万/μL 以上、できれば 5 万/μL 以上を維持するように努める。血小板数が 5 万/μL 以上あれば出血傾向

は認めないため、無治療での経過観察とする。このように、ITP では血小板数を正常に維持する必要はなく、正常を維持するために高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に使用すべきではない。図 1 に血液凝固異常症に関する調査研究班が作成した「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」を示す。

1) ITP における標準的治療法

a) *H. pylori* 除菌療法 (わが国において優先される治療法)

わが国における ITP の治療に関して、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法の有効性が示されている。*H. pylori* 感染 ITP 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。2010 年 6 月より保険適用となっており、副作用が少なく安価で、また有効性も高いため、*H. pylori* 感染 ITP に対しては第一選択として試みる。出血症状を伴う例に対しては、ステロイド療法をまず選択し、血小板数が比較的安定した時点で、*H. pylori* 除菌療法を試みる。

b) 副腎皮質ステロイド療法 (第一選択治療)

ITP は血小板に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患であるため、その治療には副腎皮質ステロイド薬 (prednisolone) が有効である。副腎皮質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/μL 未満の症例あるいは出血症状を伴う症例が対象となる。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

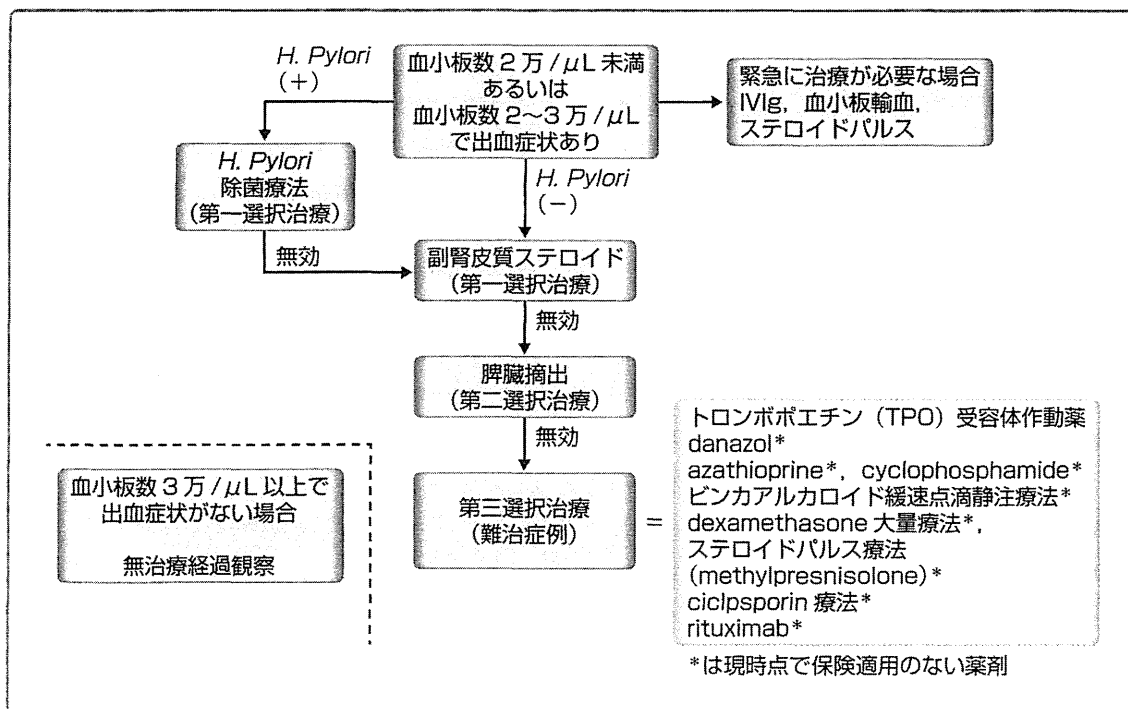


図 1 成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版 (藤村欣吾ほか: 臨血 53: 433, 2012 より改変引用)

行う。なお、血小板数2万～3万/ μL で出血症状がない場合は、注意深く経過観察を行い、必要であれば副腎皮質ステロイド薬を開始する。50～75%の症例で血小板が増加するが、多くは副腎皮質ステロイド薬の減量に伴い減少する。初期投与量としては0.5～1 mg/kg/日を4～6週間投与後、血小板数の増加がなくても徐々に減量し、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、10 mg/日で維持する。経過が良ければ、さらに減量する。

c) 脾臓摘出術（第二選択治療）

発症後6ヵ月以上経過し、副腎皮質ステロイド薬の維持量にて血小板数3万/ μL 以上を維持できない症例、副腎皮質ステロイド薬の副作用が顕著な症例では、積極的に脾摘を行う。寛解率は約60%である。脾摘の1週間よりガンマグロブリン大量療法（後述）にて血小板を増加させる。

2) 難治ITP症例への治療法（第三選択治療）

本項で述べる薬剤は、ステロイド療法無効例で、脾摘が無効あるいは困難な症例に限定すべきである。

第三選択治療で用いられる薬剤としては、azathioprine, cyclophosphamideなどの免疫抑制薬や、danazol, ビンカルカロイドなどが挙げられる。しかしながら、これらの薬剤のなかでどれが最も有効であるか、またどういった順番で用いるかに関しては比較試験がないため不明である。いずれの薬剤も完全寛解（CR）率（血小板数15万/ μL 以上）は50%未満である。danazolでは肝障害を高率に認めるため、定期的な肝機能のチェックが必要となる。danazol, azathioprineは妊婦には禁忌である。

以下に、注目されている治療法を述べる。

a) 抗CD20抗体（rituximab）（保険適用外）

ITPでは抗血小板自己抗体がその病態の中核をなしているため、抗CD20抗体の有効性が期待される。抗CD20抗体はB細胞リンパ腫に対して開発されたが、自己抗体産生B細胞に対しても細胞傷害作用を有することより、現在までに種々の自己免疫疾患に対してその有効性が示されている。ITPに対しては、わが国

では適用外であるが、欧米における解析では、難治例の30%にCR（血小板数15万/ μL 以上）、28%に部分寛解（PR）（5万～15万/ μL ）を誘導しうるとされている。一方、難治例に限定せず脾摘例以外も含めた解析では、46%にCR、24%にPRを誘導しうるとの成績が示されている。

b) トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬

ITPでは血小板造血が障害されていること、また血清TPO濃度が正常～軽度上昇していることより、治療薬としてTPOが期待されていた。しかしながら、リコンビナントTPO投与により、抗体が産生されて内因性TPOが抑制され、血小板減少をきたす有害事象が発生し、開発が中止となった。この副作用を解消するため、TPO受容体作動薬 [romiplostim（皮下注射薬、ロミプレート）やeltrombopag（経口薬、レボレード）] が、2011年より市販されている。血小板数3万/ μL 以下のITP症例を対象とした臨床試験では、その有効率（血小板数が5万/ μL 以上となった場合を有効と判断）は、両薬剤とも80%と良好であった。しかしながら、両薬剤とも血小板造血刺激薬であるため、骨髄異常などの誘導の可能性などに関する長期的な安全性はまだ確立しておらず、今後注意深い検討が必要である。

3) 緊急時の治療

診断時に、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、ガンマグロブリン大量療法やmethylprednisoloneパルス療法などで血小板数を速やかに増加させ、出血をコントロールする必要がある。血小板輸血は一般には行わないが、急性ITPの重症例では治療抵抗性なこともあり、このような場合には血小板輸血も考慮する。

■ 文 献 ■

- 1) Cines DB et al: N Engl J Med 346: 995, 2002
- 2) 富山佳昭: 臨血 49: 1298, 2008
- 3) George JN et al: Blood 88: 3, 1996
- 4) 藤村欣吾ほか: 臨血 53: 433, 2012

ADVANCED

■ rituximab の保険申請 ■

rituximabのITPに対する保険収載に向けて医師主導治験「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」が実施された（2014年3月に終了）。対象症例は、血小板数3万/ μL 未満の治療抵抗性慢性ITPであり、rituximab投与により6ヵ月後の血小板数が5万/ μL 以上を維持できた症例は約30%であった。2014年5月現在、保険収載に向けて申請中。

特発性血小板減少性紫斑病

専門医
からの
アドバイス

- ▶ 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となる．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ポ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．
- ▶ 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．

疫学・病態・症状

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る^{1,2)}．

厚生労働省の指定難病に認定されている．

2009年に国際作業部会（International Working Group：IWG）が 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．

ITP の臨床個人調査票をもとに解析すると，有病者数は約2万人で，年間約3,000人が新規に発症・登録されている．

20～40歳代の若年女性の発症ピークに加え，60～80歳に発症ピークがみられる^①³⁾．

急性型と慢性型に分類される．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する．最近では，慢性型を血小板減少が1年以上持続した場合とする意見もある．

▶ 血栓・止血異常

p.80参照