

成人 ITP 診療ガイド 2019 年版の普及活動と今後の改訂に向けて

研究分担者：富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者：柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

研究要旨

当研究班では、2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を国内外に発表した。この改訂版においては、副腎皮質ステロイド不応例/不耐例におけるセカンドライン治療として従来の脾臓摘出術に加えて、トロンボポエチン受容体作動薬およびリツキシマブを推奨し、現状に即した参照ガイドとなった。WEB、雑誌、講演会を通して、本参照ガイドの普及・啓発活動を行った。一方で ITP 診療には診断、治療ともに解決すべき多くの課題が残る。最近発表された国際的なガイドラインとの比較検討および新薬の治験情報の収集を行い、今後の改訂に向けての課題を検討した。

A. 研究目的

2019 年に本研究班にから 7 年ぶりの改訂となる「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」およびその英語版が発表された（臨床血液 2019;60:877-896, Int J Hematol 2020;111:329-351）。本改訂版においては、副腎皮質ステロイド不応/不耐例のセカンドライン治療として、従来の脾臓摘出術（脾摘）に加え、トロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）およびリツキシマブを同等に推奨し、これらの治療の選択は個々の患者の年齢、合併症、ライフスタイルなどを考慮し個々に判断するとした。今後は本参照ガイドの普及・啓発が重要となる。また 2019 年にはアメリカ血液学会（ASH）および国際コンセンサス委員会（ICR）から新しい ITP ガイドラインが相次いで発表された。今後のガイドラインの改訂に向けて、これらの比較検討を行う必要がある。また、主に海外で行われてい

る新たな治療薬に対する情報収集も改訂に向けて重要となる。

B. 研究方法

2019 年に発表された ASH ITP ガイドライン（Blood Adv. 2019;3:3829-3866）および iCR ITP ガイドライン Blood Adv. 2019;3:3780-3817）と本邦の ITP 治療参照ガイド 2019 年版の比較検討を行った。また ITP に対する新規治療薬として臨床治験が進んでいる Fostamatinib、Rilzabrutinib、Sutimlimab および FcRn 阻害薬の最新の臨床治験結果の検討を行った。

C. 研究成果

ITP 参照ガイド 2019 年版の普及・啓発活動

本参照ガイドは、各種サイトからフリーでダウンロード可能となっているが、更に一般医に啓発をはかるため、日本内科学会生涯教育講演会における講演や、

日本内科学会誌を含む各種雑誌において参照ガイドを紹介した。また一般市民を対象に「特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) をめぐる最近の話題～研究班の成果を解りやすく解説」と題した市民公開講座をWEBにて開催した。

今後の改訂に向けて

ITP 診療ガイドに関して、今後検討すべき課題として以下のような点が挙げられる。

1) 診断

ITP の診断が現時点においても除外診断に留まっていることが大きな問題点である。当研究班では、2007 年に新しい ITP 診断基準案を作成したが、その案に盛り込んだ検査が現実的に検査可能な期間に限られる、あるいは保険未収載であることから普及していない。それらの検査の中で血漿中 TPO 測定に関し、保険収載に向けての動きが進行中であり、この検査を取り入れた ITP 診断基準の確立が重要な課題となる。

2) ファーストライン治療

ファーストライン治療として行われる副腎皮質ステロイド療法に関しては、一時的な有効性が高いが減量とともに血小板数が低下する 경우가多く、長期大量投与となりやすいことが問題点である。TPO 受容体作動薬やリツキシマブのような新しい治療が可能となっており、副腎皮質ステロイドの長期大量投与は避け、早期のセカンドライン治療への移行を考えるべきである。ASH ガイドライン、ICR ガイドラインともにステロイドは6～8週間以上の投与を避けるべきであるとしている。一方、本邦の2019年版ガイドでは、

プレドニゾロン 10 mg までの長期投与を許容している。

3) セカンドライン治療

セカンドライン治療としては、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘を同等に推奨している。このことはASHガイドライン、ICRガイドラインにおいても基本的には違いはない。TPO 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘はいずれも長所、短所があるため、患者の状況(年齢、合併症、活動量、好みなど)により個々に治療法を選択することになる。

4) サードライン治療

サードライン治療として多くの薬剤を推奨しているが、いずれも小規模の報告に基づいており、エビデンスレベルは低い。最近新たな治療薬として、以下のようなものが検討されており、エビデンスが蓄積されつつある。

4-1 Fostamatinib

Fostamatinib は Syk 阻害薬である。Syk はマクロファージにおける Fc γ 受容体および B 細胞における BCR の下流に位置するチロシンキナーゼであり、自己抗体を介した貪食および B 細胞の分化・増殖にも関与する。Fostamatinib は、Syk を阻害することにより血小板貪食および抗体産生を抑制する。2 種類の RCT にてその有効性が明らかにされており (Bussel J, et al. Am J Hematol 2018;93:921-930)、欧米では、通常の ITP 治療に反応しない患者においての使用が認可されている。

4-2 Rilzabrutinib

Rilzabrutinib は BTK 阻害薬である。BTK は、Syk の下流に位置しており、やはり B 細胞の分化・増殖に関与している。

2020年12月のアメリカ血液学会(ASH)では、Rilzabrutinibが前治療歴のあるITP患者において44%(14/32)の有効性を示したことが報告された。

4-3 Sutimlimab

Sutimlimabは古典補体系C1s阻害薬である。既に寒冷凝集素症における有効性が示されている。2020年のASHにて難治性ITP患者の42%(5/12)で反応がみられたことが報告されている。投与後、速やかな血小板増加がみられることが特徴といえる。

4-4 FcRn 阻害薬

FcRnは細胞内に取り込まれたIgGを保護し、血中にrecyclingする作用がある。従ってFcRn阻害薬投与により血中IgG抗体の減少が得られる。FcRn阻害薬であるefgartigimodおよびrozanolixizumabのフェーズ2スタディが行われており、有望な結果が報告されている(Robak T, et al. Blood Adv 2020;4:4136-4146, Newland AC et al. Am J Hematol 2020;95: 178-187)。

D. 考察

ITP治療はTPO受容体作動薬およびリツキシマブがステロイド不応/不耐例に広く使われるようになり、大きく変わってきた。2019年の参照ガイド改訂版はこの流れを受け、現在のITP治療の流れを明確に示し、各種活動を通じて血液内科医だけでなく、一般医および一般市民に対する普及・啓発活動を推進した。しかし、一方でITP診療における問題点も明確となってきた。特にITPの診断に関しては、2007年に発表したITP診断基準案が依然

として“案”のまま留まった状況にあり、除外診断が中心となっている。難治性ITPでは誤診の比率が~50%におよぶことも報告されている(Miltiados O, et al. Blood 2020;135:472-490)。今後、有用性の高い診断基準を確立することが大きな課題である。

ステロイド治療に関しては、国際的には、ASHガイドラインやICRガイドラインに記されるように短期に終了することが推奨されるようになってきている。本邦の2019年改訂版においても長期大量投与は望ましくなく早期にセカンドライン治療に移行すること推奨しているが、より長期かつ多めの投与を許容している。ステロイド投与方法の検討は今後の大きな課題のひとつである。

セカンドライン治療として推奨したTPO受容体作動薬、リツキシマブおよび脾摘であるが、最も大きな問題点はその効果が予測できないことにある。特にリツキシマブの有効例を予測することがその臨床的意義が大きく、さらなる検討が必要であろう。

近年、難治性ITPに対して多くの新規薬剤の有効性が報告されてきている。特にSyk阻害薬であるFostamatinibは海外において既に難治性ITPに対する使用が認可されている。本邦でも進行中である臨床試験の結果に注目したい。

E. 結論

ITP治療参照ガイドが改訂され、今後も普及活動を行う必要がある。しかし一方で、ITP診療における課題は依然として多く存在している。今後も新たな研究および

情報の収集に努めることが重要である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv.* 4(8):1648-1655, 2020
- 2) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K, Hayashi S, Kato H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- α IIb β 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. *Br J Haematol.* 189(4):760-771, 2020
- 3) Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, Murata M, Tomiyama Y. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol.* 111(3):329-351, 2020
- 4) Akuta k, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Nishiura N, Banno F, Kokame K, Kato H, Kanakura Y, Miyata T, Tomiyama Y. Knock-in mice bearing

constitutively active α IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction. *J Thromb Haemost.* 18(2):497-509, 2020

- 5) 富山佳昭. 特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療の最前線. *日本内科学会誌* 109 : 2393-2399, 2020
- 6) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の病態と治療. *日本内科学会誌* 109:1347-1354, 2020
- 7) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021 (門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹), メディカルレビュー社, 大阪, 2020, pp496-500
- 8) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *生命の科学* 71:460-461, 2020
- 9) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *血液内科* 81:400-403, 2020
- 10) 柏木浩和. 成人 ITP 治療のガイド. *日本臨牀* 61 巻 第9号 (2020 年 9 月 発行) 別刷 319-324

2. 学会発表

- 1) The 25th Congress of European Hematology Association (2020. 6. 12 virtual congress). Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP

- World Impact Survey (I-WISH)
- 2) The 25th Congress of European Hematology Association (2020.6.12 virtual congress). Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH)
 - 3) The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting. (2020.12.7, Virtual, San Diego, CA, USA) Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Provan D. Higher Symptom Burden in Patients with Immune Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results from the ITP World Impact Survey (I-WISH)
 - 4) The American Society of Hematology 62nd Annual Meeting. (2020.12.7, Virtual, San Diego, CA, USA). Cooper N, Ghanima W, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, Provan D, Hou M, Santoro S, Laborde S, Morgan M, Lovrencic B, Bailey T, Haenig J and Bussel JB. A Patient's Perspective on Impact of Immune Thrombocytopenia on Emotional Wellbeing: ITP World Impact Survey (I-WISH)
 - 5) 第68回日本輸血・細胞治療学会総会 (2020.5.29. 紀野修一. 紙上発表). 柏木浩和、富山佳昭. ITPと血小板輸血 (シンポ).
 - 6) 第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 (2020.9.12. 千里ライフサイエンスセンター. 大阪. 岡 芳弘). 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP):病態から治療まで (シンポ)
 - 7) 2020年度日本内科学会生涯教育講演会 Cセクション (2020.11.8. 札幌市民ホール. 札幌. 豊嶋崇徳.) 富山佳昭. 血小板減少症の診断と治療
 - 8) 第42回日本血栓止血学会学術集会 (2020.7.1-31, WEB開催) 芥田敬吾、柏木浩和、西浦伸子、加藤恒、保仙直毅、金倉譲、富山佳昭. 新規のインテグリン α IIb β 3 非活性化変異 β 3(R734C)を認めた一家系
3. 市民公開講座
 - 1) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班市民公開講座「特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) をめぐる最近の話題～研究班の成果を解りやすく解説」(2021.3.7 WEB開催)
富山佳昭: ITPとはどんな病気?
柏木浩和: ITPの治療は? ガイドラインを中心に解説
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし