

Ⅱ. 分担研究報告書

ITP 研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 准教授

研究分担者：柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 准教授
村田 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授
桑名正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科 教授
島田直樹 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター 教授

研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部
加藤 恒 大阪大学 血液・腫瘍内科学
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター
富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学

研究要旨

ITP に関して、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。1) 疫学調査：2018 年～2019 年の ITP の臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数（受給者数）、新規発症者数、年齢および治療の実施状況についての最近の動向を明らかにした。2) ITP 治療参照ガイドの普及と次期改定への準備：2019 年に改定された成人 ITP 治療参照ガイドの普及に努めるとともに、新規治療薬の治験進行動向について主に国際学会における発表を中心に情報収集を行った。3) ITP 診断基準の改定と検証：2007 年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率（あるいは幼若血小板比率）および血漿トロンボポエチン濃度を組み入れた新たな ITP 診断基準を提唱し、その有用性に関する検討を行った。さらに ITP 診断において骨髓検査を必要とする条件および二次性 ITP における診断基準の有用性についての個別研究も行った。

A. 研究目的

ITP は平成 26 年度までは特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、平成 27 年(2015 年)1 月よりは指定難病医療費助成制度の対象疾患として、難病に位置づけられる疾患である。本研究班では本疾患を克服すべくその疫学をはじめとして、治療ならびに診断を向上させることを課題として継続して検討を重ねている。この目的のために、本研

究班では ITP に関して、1)疫学調査、2)治療の標準化とその啓発（治療の参照ガイドの作成および改定）、3)ITP 診断法の標準化、を大きな柱として検討してきた。

平成 27 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築し、令和元年度後半から新たなデータベースの利用が可能

となり、近年における ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態を明らかにすることができた。

治療に関しては、治療プロトコルを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、本疾患の治療の標準化をめざし「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および公開を行ってきた。2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を作成し、国内外に公表し、その普及に努めるとともにその改定に向けての情報収集をすすめた。

診断に関しては、当研究班の成果として、新たな血漿トロンボポエチン (TPO) 測定法の開発に成功した。血漿 TPO 測定および網状 (幼若) 血小板比率を組み入れた新たな診断基準の作成、学術集会での紹介および論文作成を進めた。また診断のための骨髄検査を必要とする要件に関する検討および二次性 ITP の診断における新診断基準の有用性に関する検討も行った。

B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては、資料として、2018 年 1 月～2019 年 12 月の ITP の臨床調査個人票および同じ期間の小児慢性特定疾病の医療意見書の電子データおよびそれ以前のデータを用いて、性別年齢別新規診断患者数、発症年齢別新規患者数、成人における 2015 年以降の各種治療の実施状況および発症からの年数ごとの各種治療実施状況を集計した。

2. 治療の標準化に関しては、学会等における医師への啓蒙に加え、今後の改定に向けて、新薬の治験状況について学会等にて情報収集を行った。

3. ITP 診断法の確立およびその検証に関しては、診断基準案を班員間で検討し確立した。またその有用性について、以下のデータを用いてその感度、特異度を検証した。

- ① 2002～2004 年に血小板減少にて ITP が疑われ、RP% および TPO 濃度が測定された多施設前向き試験 112 例
- ② 大阪大学にて血小板数 10 万以下で RP%および TPO 濃度測定した MDS 症例 32 例
- ③ 大阪大学にて血小板数 10 万以下で IPF%および TPO 濃度を測定した MDS 症例 13 例

(倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、当該施設の臨床研究倫理審査委員会での承認を得たのち、インフォームドコンセントを得て施行した。また、一部研究では、オプアウトにて残余検体を用いた。

C. 研究結果

1. ITP の疫学研究 (村田、島田、羽藤) 2015～2019 年の臨床調査個人票の入力件数および入力率、2018～2019 年の性別・年齢別患者数および 2015～2019 年治療の実施状況の変遷についてデータの解析を行った。小児慢性特定疾病の医療意見書のデータも追加したが、患者数は少なく、患者数全体へのインパクトは小さかった。2018～2019

年患者の性別・年齢別発症状況については、2017年以前と大きな違いはみられなかった。新規診断患者の治療状況については、2015年から2019年にかけてファーストライン治療である副腎皮質ステロイド、緊急時治療である血小板輸血の割合が増加しており、特に申請年に発症した症例での割合が高かった。また、セカンドライン治療であるエルトロンボバグ、リツキシマブも増加傾向にあった。更新患者の治療実施状況では、副腎皮質ステロイドは発症0～1年で83.6%とピークであったが、いずれの年数でも50%以上で実施していた。また、セカンドライン治療のうちリツキシマブは発症0～1年でピークであったがエルトロンボバグは発症2～3年でピークであった。

2. 治療参照ガイドの普及と次期改定への準備（班員全員）

専門医および一般医向けの雑誌、図書（内科129；645-648，2022、「専門医のための血液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之編。p.302-304，医学書院2022年3月など）、学会のランチョンセミナー（2022年血栓止血学会学術集会）などをおして、2019年治療参照ガイドの普及を図った。また、ITPに関する新たな治療薬の治験が主に海外で進行している。これらに関する情報を国際血栓止血学会（2022.7.9-13）、アメリカ血液学会（2022.12.10-13）で収集した。またFostamatinibの本邦における治験において有効性および安全性が確認され、近日中に保険収載されるこ

と、FcRn阻害薬、BTK阻害薬、補体阻害薬などの効果および安全性に関する情報も入手した。

3. ITP診断基準の改定とその検証（班員全員）

血漿トロンボポエチン（TPO）濃度および幼若血小板比率を組み込んだ新たなITP診断基準として以下のものを提唱した。

ITP診断基準

- 以下のすべての項目を満たす*1
 - 血小板減少を認める（10万/ μ l未満）
 - 貧血を認めない（出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする）
 - 白血球数は正常である（ただし軽度の白血球増減を示すことがある）
 - 末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない
 - 血漿TPO濃度は正常～軽度上昇にとどまる（<カットオフ値）*2
 - 幼若血小板比率（RP%またはIPF%）が増加する（>ULN）
 - 血小板減少をきたしうる各種疾患、二次性ITPを否定できる*3
-
- 1-4の要件をすべて満たす場合、“ITP”と診断する。
 - 2または3のいずれかが基準を満たさない場合は、“ITP疑い”とする。ただし、血小板膜蛋白（GP）特異的抗血小板抗体陽性もしくはGP特異的抗血小板抗体産生B細胞の増加、あるいは臨床経過から“ITP”と診断してよい（補足事項）

*1. 骨髄検査は必須ではないが、末梢血にて次の所見を認める場合は骨髄検査にて他疾患を除外する必要がある：白血球数 $<3,000$ または $\geq 10,000/\mu\text{L}$ 、 $\text{MCV} \geq 110$ 、好中球 $<30\%$ またはリンパ球 $\geq 50\%$ 、幼若白血球の出現

*2. カットオフ値はR&Dシステムズ社ELISAキットの場合、 300pg/ml 、MBL社キット(TPO-CLEIA)の場合、 70pg/ml とする。

*3. 薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症を含む感染症、サルコイドーシス、血管腫などがある。また血小板減少を認める先天性疾患として、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、MYH9異常症、Kasabach-Merritt症候群、Upshaw-Schulman症候群などがある。

本診断基準の有用性について、最初に2002～2004年に血小板減少にてITPが疑われ、RP%およびTPO濃度が測定された多施設前向き試験112例について検討した。その結果、「ITP」および「ITP疑い」をITPであるとした場合の、診断感度は94.3% (83/88)、特異度は75.0% (18/24)であった。特異度の低さは骨髄異形成症候群の鑑別の困難さにあったことから、血小板低値を示し、RP%またはIPF%を測定したITP

症例を後方視的に検討したところ、ITPあるいはITP疑いと判定されたMDS症例の多くは末梢血において血小板減少以外の異常を認め、骨髄検査が必要と判定される。一方、骨髄検査が不必要と判定される症例のほとんどはLow risk MDSであることが明らかとなった。

また個別研究として本診断基準で骨髄検査推奨条件とされている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について後方視的に検証した(村田)。骨髄検査後にITPの診断が確定した症例の95%が分布する検査値をカットオフ値とすると、それらを外れる値は、白血球数 $\leq 3,000$ または $>11,000/\mu\text{L}$ 、 $\text{MCV} \geq 102$ 、好中球 $\leq 30\%$ 、リンパ球 $\geq 55\%$ となり、現状の骨髄検査推奨値と近いものの若干異なる値となった。

さらに二次性ITPの代表的疾患であるSLEでの血小板減少における本診断基準の有用性について評価した(桑名)。他疾患の除外後に残された26例(ITP24例、無巨核球性血小板減少症(AMT)2例)で血漿TPOとRP%での結果で層別化すると、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ かつRP%上昇の「ITP」は9例、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ またはRP%上昇のいずれしか満たさない「ITP疑い」は15例、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ 、RP%上昇いずれも満たさない「低形成性血小板減少」は2例であった。低形成性血小板減少」に分類された2例はいずれも抗TPO受容体抗体陽性、骨髄巨核球がほぼ消失したAMTであった。

D. 考案

本研究班では ITP に関して、1)疫学調査、2)治療の標準化とその啓発（治療の参照ガイドの作成および改定）、3)新たな診断基準の作成、を大きな柱として検討を続けてきた。

疫学研究に関しては、他の研究班に先駆けて初めて難病法施行後の新たな指定難病患者データベースでの ITP 臨床調査個人票のデータを用いて ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態に関するデータを入手することができ、以前のデータとの比較も可能となった。性別・年齢別発症状況に大きな変化はないが、治療に関しては、ステロイドやエルトロンボパグの使用の増加傾向が認められた。

治療の標準化に関しては、ダウンロード回数などから治療参照ガイド 2019 年版の普及はかなり広く進んできていると思われる。一方、Syk 阻害薬である fosamatinib においては本邦での治験でも良好な成績が得られ、近日中に使用可能となるなど、新たな ITP 治療薬の開発が続々と進行している。これら新規治療薬の位置づけが今後の課題となる。

診断に関しては、血漿 TPO 濃度と更に血小板の turnover を反映する幼若血小板比率 (RP%または IPF%) を組み込んだ新たな診断基準の作成を行い、ITP との鑑別がしばしば問題となる再生不良性貧血を明確に鑑別できることが示された。MDS との鑑別は、末梢血を丁寧観察することで、少なくとも

high-risk MDS は鑑別可能であると考えられた。この診断基準により侵襲的な骨髄検査を減らすことが可能となるだけでなく、適切な治療を早期に開始可能となり、臨床上の大きな有用性があると考えられる。また本診断基準は二次性 ITP の鑑別においても有用である可能性が示されたが、骨髄検査推奨条件については更なる検討が必要である。

E. 結論

ITP の疫学および治療状況に関する最近の動向を明らかにすることができた。また ITP の新たな診断基準を用いることにより、より精度の高い診断が可能となることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost.* 2022 Jul;20(7):1589-1598.
- 2) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent

- Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.
- 3) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol*. 2022 Mar;115(3):322-328.
 - 4) 加藤恒、柏木浩和. 免疫性（特発性）血小板減少症治療の動向と開発状況. *血液内科* 84(3): 417-423, 2022
 - 5) 柏木浩和. 免疫性血小板減少症. *救急医学* 46: 189-194, 2022
 - 6) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. *内科* 129; 645-648, 2022
 - 7) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In 「専門医のための血液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之編. p. 302-304, 医学書院 2022年3月
 - 8) 柏木浩和. COVID-19 ワクチンと ITP. In 「Land-Mark in Thrombosis and Haemostasis」 p. 111-114, メディカルレビュー社 2022年6月
 - 9) 加藤恒、柏木浩和. 血小板の異常. In 「血液疾患のすべて」日本医師会雑誌第 151 巻特別号 (1) p. 84-85, 2022年6月
 - 10) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In 「血液疾患最新の治療 2023-2025」松村到、張替秀郎、神田善伸編. p207-209 南江堂 2022年10月
- ## 2. 学会発表
- 1) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準. 日本血栓止血学会第 17 回 SSC シンポジウム (保田知生会長. 東京)、2023年2月18日 (口演)
 - 2) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準案とその検証. 第 84 回日本血液学会学術集会 (赤司浩一会長. 福岡). 2022年10月16日 (口演)
 - 3) Nakata K, Akuta K, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. Non-activating $\beta 3$ (R734C) mutation develops macrothrombocytopenia in human and mouse 第 84 回日本血液学会学術集会 (赤司浩一会長. 福岡). 2022年10月15日 (口演)
 - 4) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka M, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage by ADAMTS13 causes acquired von Willebrand syndrome in essential

- thrombocytopenia. 第84回日本血液学会学術集会（赤司浩一会長、福岡）. 2022年10月15日（ポスター）
- 5) 柏木浩和. ITPの治療と最近のトピックス. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月23日（ランチョンセミナー）
 - 6) 小池翠、加藤恒、中田継一、保仙直毅、柏木浩和. 硝子体出血の止血管理が困難であったGlanzmann血小板無力症の一例. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月24日（口演）
 - 7) 芥田敬吾、福島健太郎、中田継一、林悟、堤一仁、日野彬央、戸田淳、草壁信輔、上田智朗、藤田二郎、加藤恒、横田貴史、富山佳昭、保仙直毅、柏木浩和. 同種造血幹細胞移植後 ITP の診断における網状血小板比率、抗血小板自己抗体測定の意義. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）2022年6月25日（口演）
 - 8) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の性・年齢別頻度分布の推計. 第81回日本公衆衛生学会総会, 2022年10月8日（甲府）
 - 9) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計によるITPの記述疫学調査－免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の性・年齢別頻度分布の推計－. 第87回日本健康学会総会, 2022年11月3日（東京）
- 3. 一般向け講演会**
なし
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得 : なし
 2. 実用新案登録 : なし
 3. その他 : なし