

## ITP 診療ガイドおよび診断基準の改定

研究分担者： 柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究協力者： 加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

### 研究要旨

現在の ITP 診療診断は、除外診断を基本としている。2007 年には当研究班から「成人 ITP 診断基準案」が提唱され、そこには診断特異性を高めるための抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度が組み入れられたが、これらは現在も一般臨床での測定は困難である。このため一般臨床での幅広い使用を可能とし、血小板減少症の正確な診断につながる診断基準改定についての検討を行い、新たな診断基準を作成した。治療に関する点では、ITP 治療薬の進歩に伴い改定した「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」は一般臨床の場に定着し、主に再発難治 ITP 症例のコントロール改善に貢献している。既存治療薬とは異なる作用機序を有する新規 ITP 治療薬開発が活発に行われ、ITP 治療のさらなる進歩が期待されており、将来の治療参照ガイドアップデートに向けた検討を行った。

#### A. 研究目的

ITP では、血小板膜蛋白に対する自己抗体による血小板破壊亢進が血小板減少の主たる原因とされている。ITP 以外にも血小板減少をきたす疾患、状態は多数あり、正確な診断を行うことは非常に重要である。

現在の一般臨床において ITP 診断時には、除外診断を基本とする 1990 年発表の難病申請時に使用される診断基準と ITP 診断特異性を高めた 2007 年発表の「成人 ITP 診断基準 (案)」の二つが使用可能となっている。しかし、診断を進める上で必要とされる検査が一般の施設では実施が困難など、2019 年に当研究班より発表した「ITP 治療の参照ガイ

ド 2019 改訂版」が示す治療に関連する進歩と比較し、ITP 診断にはまだ解決すべき課題が残されており、広く一般臨床の場で使用可能な診断基準が必要である。

また「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」発表後も、新たな作用機序による ITP 治療薬の開発が活発に行われており、将来の治療指針改定に向けた ITP 治療薬の評価も必要である。

#### B. 研究方法

ITP 診断基準の作成に向けて、診断フローチャートを作成するとともに、血小板減少症例において測定された既存の血中 TPO 濃度、網状血小板比率測定結果を用い、フローチャートの有用性評価を行った。

ITP 治療薬に関しては、新規治療薬の臨床試験に関する最新の情報の収集、エビデンスの収集を実施した。

### C. 研究結果

#### ITP 診断基準改定に向けた検討

2007 年発表の ITP 診断基準案に含まれる抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定は、診断特異性向上に有用であるものの、これら検査は現在まで一般施設での測定が困難なままである。しかし、血漿トロンボポエチン濃度測定については測定キットの開発が進み、近い将来の測定一般化が実現しつつあり、網状血小板比率も同様に一部の自動血球測定装置での測定が可能となっている。そこで、幅広い臨床の場で使用可能となりつつある血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率を鑑別診断の中心とする診断フローチャートを作成した。

#### (図 1)

このフローチャートの有用性を血小板減少症例における既存の測定データを用いて評価、確認を行った。この過程で低形成骨髓異形成性症候群などフローチャートでの鑑別が困難な鑑別すべき疾患が明らかとなり、条件により骨髓検査を推奨するなど改善を行った。作成した改定診断基準は、2022 年日本血液学会学術集会において発表するとともに、日本血液学会誌「臨床血液」への論文投稿を行った。

#### ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討

現在の「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」は広く臨床の場に受け入れられているが、ファーストライン治療におけるステロイド剤の投与方法・期間、セカンドライン治療間の薬剤選択、サードライン治療として示されている薬剤のエビデンス不足など課題が残されている。さらに新規 ITP 治療薬の開発も多数進行中であり、アップデートに向けた継続的な準備が必要である。

#### Fostamatinib

Syk 阻害によりマクロファージ Fc $\gamma$  受容体シグナル、B リンパ球 BCR シグナルを抑制し、マクロファージによる血小板貪食と B リンパ球による自己抗体産生が抑制される。2018 年より米国では ITP 治療薬としてすでに使用されており、本邦でも臨床試験 (FIT-1、FIT-2) で示された有効性により 2023 年使用可能見込みである。使用開始後の実臨床における継続的な情報収集により、将来の治療ガイド改定における Fostamatinib の位置づけについての検討が必要である。

#### Sutimlimab

古典補体経路 C1s 阻害剤 Sutimlimab は、2019 年アメリカ血液学会における第 1 相試験結果が示すように平均血小板数の速やかな改善が得られる新規治療薬である。本邦ではすでに寒冷凝集素症に対して使用が始まっているが、ITP に関する臨床試験の進捗は現在みられていない。将来の ITP 治療における有効な選択肢となり得る治療薬であり、寒冷凝集素症に対する実臨床における使用時の有害事象など含めた情報の蓄積が重

要と考えている。

#### **Rilzabrutinib**

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球、マクロファージへの作用で抗血小板自己抗体産生、Fc 受容体依存性貪食を抑制する ITP 治療薬である。2021 年国際血栓止血学会での第 I/II 相試験の報告以降、継続的に臨床試験の進捗が報告されている（New Engl J Med 2022;386:1421-）。2022 年アメリカ血液学会では、難治性 ITP 症例に Rilzabrutinib を使用した場合の効果予測について報告され、ITP 発症後の期間、TPO-RA とリツキシマブ治療歴の有無が効果と相関することが報告されている。すでに他の血液疾患において BTK 阻害剤は広く使用されており、ITP 治療薬としての使用が期待できる。

#### **FcRn 阻害薬**

FcRn の阻害により ITP 発症の原因となる抗血小板自己抗体のクリアランスが亢進、血小板増加効果が期待される FcRn 阻害剤 efgartigimod は、重症筋無力症に対する治療薬としてすでに本邦で使用可能となっている。難治性 ITP 症例における効果は 2022 年アメリカ血液学会プレナリーセッションで第 3 相 ADVANCE IV 試験の結果が報告され、有効性ととも高い安全性が示されている。

#### **D. 考察**

ITP を積極的に診断する特異的検査は依然として見つかっておらず、2007 年発表の ITP 診断基準案に挙げられている、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、

血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定が ITP 診断の特異性改善に有用である。しかし、これら検査は現在まで一般施設での測定が困難なままで、実際の臨床の現場では他疾患の除外により ITP の診断が行われている。最近では自動血球計測器の進歩による幼若血小板比率の測定が可能になりつつあり、また血漿トロンボポエチン濃度測定法の開発も進んでいることから、これら二つの検査利用を念頭においた血小板減少症の診断フローチャートを作成した。ただ除外診断が基本となっている点に変化はなく、ITP 特異的診断を可能とする検査法が必要とされる。この点については情報収集、開発を継続的に行っていく事が重要と思われる。

ITP 治療では、2019 年の参照ガイド改定により実臨床への大きな貢献ができていたが、セカンドライン治療抵抗性症例への対応などエビデンスの蓄積が求められている。また既存治療とは作用機序が全く異なる新規治療薬開発も活発である。2023 年には Syk 阻害剤 Fostamatinib の使用も本邦で可能となり、これら将来の ITP 治療を大きく改善することが期待される薬剤の適切な使用につながる検討を継続していきたい。

ITP 治療では、副腎皮質ステロイドの使用が中心であるが、ファーストライン治療におけるステロイド投与法、投与期間、デキサメサゾン大量療法に関する情報発信ではあまり進捗が得られていない。海外の ITP 治療ガイドラインと異なる点もあり、継続的な検討課題として議

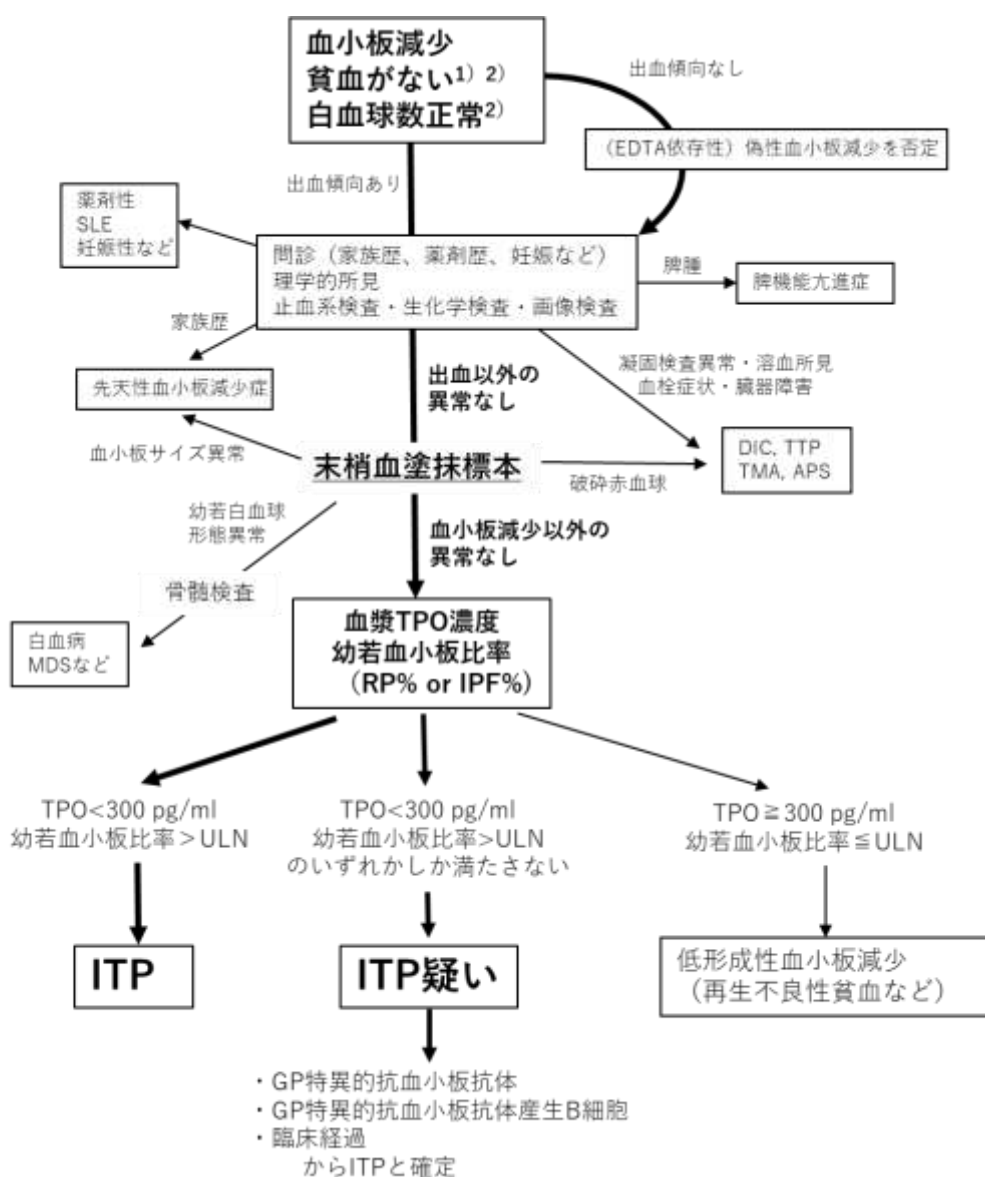
論を行っていく予定である。

### E. 結論

2007年の成人から改定が進んでいなかった ITP 診断基準について、広く一般で活用可能となる見込みの検査法を中

心とした新たな診断基準を作成した。ITP の正確な診断は、活発な開発が続く ITP 新規治療薬とともに治療効果改善にもつながる大きな貢献となり得るものである。

図 1. ITP 診断フローチャート



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Tanaka K, Koseki M, Kato H, Miyashita K, Okada T, Kanno K, Saga A, Chang J, Omatsu T, Inui H, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y. Anti-GPIIb/IIIa Antibody-Positive Autoimmune Hyperchylomicronemia and Immune Thrombocytopenia. *J Atheroscler Thromb.* 2023 30(1):100-104.
- 15) 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 ; 417-423, 2022
- 16) 柏木浩和. 免疫性血小板減少症. *救急医学* 46: 189-194, 2022
- 17) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. *内科* 129; 645-648, 2022

### 2. 学会発表

- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）

- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）

- 16) 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）

### 3. 一般向け講演会

なし