

## 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

研究分担者：柏木 浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部  
村田 満 国際医療福祉大学  
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科  
島田 直毅 国際医療福祉大学  
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部  
研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院  
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 上ヶ原病院

### 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：2020年1月～2022年12月の成人 ITP の臨床調査個人票のデータについて第三者提供申請を行った。2) ITP 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備：2019年に改訂された成人 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の情報収集を行った。3) 幼弱血小板比率 (RP%、IPF%) と血中トロンボポエチン濃度測定を組み入れた新しい診断基準を提唱しオープンアクセス可能な論文として国内外に向け発表した。またその有用性を検討する臨床試験の検討を行った。4) ITP 治療参照ガイドと SLE 診療ガイドラインとの連携に関する検討を行った。さらに本年度の新たな試みとして血小板機能異常症の難病指定に向けた取り組みを開始した。

#### 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訂)、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、それをを用いて、ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などを検討する。

治療に関しては、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 年に作成された「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」の普及に努

めるとともにその改訂に向けての情報収集をすすめる。

診断に関しては、血漿トロンボポエチン (TPO) 測定および幼若血小板比率を組み入れた新たな診断基準の作成を行い、論文発表する。さらにこれら検査の保険収載を目指す。

また本年度より新たに血小板機能異常症の難病指定に向けた検討を本グループで開始する。

## B. 研究方法

1. 疫学研究：2020年1月～2022年12月の臨床個人調査票の収集に関する津書類作成を行う。
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、今後の改訂に向けて、新薬の治験状況について国際血栓止血学会（2023年6月24-28日）、アメリカ血液学会（2023年12月9-12日）等にて情報収集を行った。また代表的な二次性 ITP の原因疾患である SLE ガイドラインとの整合性を検討するため、文献的レビューを行った。
3. ITP 新診断基準に関する論文発表およびトロンボポエチン (TPO) 測定キットの臨床性能試験のプロトコール作成を行った。
4. 血小板機能異常症の難病指定に向けて血栓止血学会と連携し診療ガイド作成委員会を設立した。

### (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

## C. 研究結果

1. ITP の疫学研究 (村田、島田、山之内、羽藤) 「指定難病患者データおよび小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づいて、必要書類を作成、当局への申請を行った。データが得られ次第、2022年以降の性別・年齢別患者数、治療実施状況の変遷に関する検討を行う予定である。

### 2. 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備 (班員全員)

専門医および一般医向けの雑誌や、学会でのセミナー (第45回日本血栓止血学会ランチョンセミナー、第85回日本血液学会イブニングセミナー2023年10月12日) などを通して2019年治療参照ガイドの普及を図った。また患者・家族向けの講演会も行った (2023年9月17日)。

本年度、コルチコステロイド不応性 ITP の治療薬として脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害薬であるホスタマチニブ (タバリス®) が保険収載された。本剤は従来のセカンドライン治療薬 (エルトロンボパグ、ロミプロスチム、リツキシマブ) 無効例においても有効である可能性が示されている。また TPO 受容体作動薬と異なり血栓症のリスクはない。副作用として下痢、高血圧を認めるが通常軽度で対応可能であり、今後の位置づけをさらに検討する必要がある。また、胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 阻害薬であるエフガルチギモド (ウィ

フガード®) も近日中に保険収載される。本薬剤もコルチコステロイド不応性 ITP に対する有効性が示されており、新たなセカンドライン治療薬となる可能性がある。さらに新たな TPO 受容体作動薬であるアバトロンボパグの本邦における治験も進んでいる。本剤はエルトロンボパグと異なり食事や薬剤の影響を受けない経口薬であり、注目される薬剤である。さらにブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬であるリルザブルチニブなどの ITP に対する有効性も報告され、治験が進行中である。

### 3. ITP 診断基準の改訂 (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

##### 1. 以下のすべての項目を満たす\*1

① 血小板減少を認める (10 万/ $\mu$ l 未満)

② 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)

③ 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)

④ 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

##### 2. 血漿 TPO 濃度は正常～軽度上昇にとどまる (<カットオフ値) \*2

3. 幼若血小板比率 (RP%または IPF%) が増加する (>ULN)

4. 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/ $\mu$ L、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。

本診断基準は日本血液学会診療委員会の査読を経たのち、臨床血液誌に掲載された(2023;64:1245-1257)。またその英訳版に関しても International Journal of Hematology 誌(2024;119:1-13)に掲載された。いずれもオープンアクセス可能とした。

新診断基準に組み込まれている血漿 TPO 濃度測定の保険収載のために我々が企業とともに開発した新たな TPO 測定キット (Diagnostics (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313) の臨床性能試験を行うためのプロコール作成を行った。2024 年 4 月より開始される予定である。

#### 4. 血小板機能異常症の難病指定に向けての検討 (柏木、山之内、加藤、島田)

グランツマン血小板無力症やベルナル・スーリエ症候群に代表される血小板機能異常症は生涯にわたり重篤な出血症状を呈するにもかかわらず、小児においては小児慢性特定疾患に指定されているが、成人では公的助成がない状況にある。本疾患の難病指定に向けて、本邦における症例数の把握、診断基準、重症度基準の作成などを行う必要がある。本年度は日本血栓止血学会と合同で、診療ガイド作成委員会を設置した。次年度中に診療ガイドの作成を予定している。

#### 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)、3)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臨床調査個人票のデータを用いて、2019 年度まで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昨年度報告した。そこでは性別・年齢別発症状況に大きな変化はないが、治療に関してはコルチコステロイドステロイドやエルロンボパグの使用の増加傾向が認められた。来年度には 2020 年以降のデータも解析可能となるので、治療動向の変遷に加えて、発症数における COVID-19 の影響も解析可能となることが期待される。

治療参照ガイドに関しては、臨床血液誌におけるダウンロード回数などからもその普及は広く進んできていると思われる。また特筆すべき事項としてコルチコステロイド不応性 ITP に対して 2023 年ホスタマチニブ、2024 年エフガルチギモドと従来と作用機序の異なる新薬が承認された。ホスタマチニブは海外では比較的早く承認されており、そのデータも比較的豊富であるが、エフガルチギモドに関しては、世界に先駆けて本邦で最初に承認された薬剤である。また新たな TPO 受容体作動薬であるアバトロンボパグも近日中に承認されることが予想される。このような新たな治療薬の位置づけに関する情報を提供するため、参照ガイドの改訂を進めていくことを予定している。

今年度からの新たに血小板機能異常症の難病指定に向けた取り組みを開始した。血小板機能異常症の多くは後天性（薬剤性）であるが、グランツマン血小板無力症やベルナル・スーリエ症候群に代表される先天的な異常により、強い出血傾向を示す症例が少数ではあるが存在する。成人においては生理出血過多や手術、外傷時の対応が問題になることが多く、基本的には血小板輸血で対応することになるが、同種抗体の産生により血小板輸血不応となった血小板無力症においては Recombinant FVII 製剤（ノボセブン<sup>®</sup>）が使用される場合がある。これらの治療、特にノボセブンは非常に高価であり、大きな患者負担となる。現在成人に対して公的補助の制度がないことから、指定難病として対応されることが望ましいと考える。今後、疾患実態の把握とともに診療ガイドを作成し、難病指定を目指したい。

## E. 結論

本年度は、新診断基準を論文として国内外に公表することができた。また新薬が複数保険収載されたことから、参照ガイドの改訂を早急にすすめる必要がある。血小板機能異常症の診療ガイド作成も新たな取り組みして開始された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

2. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y; Committee for Reference Guide

for diagnosis of adult ITP Research Team for Coagulopathy and Other Intractable Diseases supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Science Research Grant Project: Research on Health Care Policy for Intractable Diseases. Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition. *Int J Hematol.* 2024;119(1):1-13.

3. Kiyokawa T, Mimura K, Nagamine K, Nakayama K, Horiuchi M, Morikawa T, Hosokawa M, Nakao M, Endo M, Kimura T, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. FNAIT pathogenesis determined by serial analysis of three subsequent pregnancies of a woman with severe fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) with anti-HPA-4b and anti-HPA-5b alloantibodies in the first sibling. *Int J Hematol.* 2023 Jul;118(1):146-150.
4. Kuwana M, Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kagoo T, Tanimoto K, Saotome S, Tomiyama Y; R788-1301 Investigators. Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Br*

- J Haematol. 2023 Mar;200(6):802-811.
5. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP 診断参照ガイド」作成委員会, 柏木 浩和, 桑名 正隆, 村田 満, 島田 直毅, 高蓋 寿朗, 山之内 純, 加藤 恒, 羽藤 高明, 富山 佳昭. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版. 臨床血液 2023;64:1245-1257
  6. 柏木 浩和. 免疫性血小板減少症の病態と治療. 臨床血液 2023;64:397-405
  7. 柏木 浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 検査と技術 2023;51:1060-1063
- 2. 学会発表**
1. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y. Proposal of New Diagnostic Criteria for Primary Immune Thrombocytopenia. The 65<sup>th</sup> American Society of Hematology annual meeting. 2023.12.9-12, San Diego, CA, USA (poster)
  2. Nakata K, Akuta K, Endo T, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Non-activating Integrin  $\beta 3$ (R734C) Mutation Associated with Macrothrombocytopenia with impaired platelet function in human and mouse. The 65<sup>th</sup> American Society of Hematology annual meeting. 2023.12.9-12, San Diego, CA, USA (poster)
  3. 柏木 浩和. 新たな成人 ITP 診断基準. 第 17 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム (WEB 開催、2023 年 2 月 18 日) (口演)
  4. 中田 継一, 芥田 敬吾, 小池 翠, 加藤 恒, 保仙 直毅, 柏木 浩和. インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 非活性化変異  $\beta 3$ (R734C) ノックインマウスは巨大血小板性血小板減少症を示す. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会. (北九州市、岡本好司 2023 年 6 月 15 日~17 日) (口演)
  5. 中田 継一, 芥田 敬吾, 小池 翠, 加藤 恒, 富山 佳昭, 保仙 直毅, 柏木 浩和. 非活性化変異  $\beta 3$ (R734C) ノックインマウスは血小板機能異常を伴う巨大血小板性血小板減少症を呈する. 第 85 回日本血液学会学術集会 (東京、豊嶋崇徳 2023 年 10 月 13 日~15 日) (口演)
- 3. 一般向け講演会**
1. ITP 市民公開講座~ITP と上手につきあいながら暮らすために~ 柏木 浩和、宮川義隆、森万希子. TKP ガーデンシティ PREMIUM 京橋 (東京) 2023 年 9 月 17 日
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他  
該当なし