

ITP 診療ガイド、ITP 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

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

本邦では 2007 年に「成人 ITP 診断基準（案）」が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など新たな検査を加えて作成されているが、検査の一般への普及が進まず、診断基準の活用が十分にできていない。しかし、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度測定検査について一般化可能な開発が進み、一般臨床で幅広く使用できる新たな診断基準を作成し、発表した。

治療に関しても、「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」に記載の薬剤以外に、新規作用機序を持つ薬剤の開発が進んでおり、治療参照ガイドの改訂に向けた情報収集、検討を行っている。

A. 研究目的

ITP では、血小板膜蛋白に対する抗血小板自己抗体が病態の中心であるが、自己抗体の測定が容易ではなく、ITP 以外の血小板減少をきたす疾患を鑑別し、正確な診断を行うことは簡単ではない。

現在の ITP 診断では、除外診断を基本とする 1990 年発表の難病申請時の診断基準と ITP 診断特異性を高めた 2007 年発表の「成人 ITP 診断基準（案）」の二つが使用可能であるが、十分には活用できておらず改訂が必要な状態である。

また治療の面でも「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」発表後、新たな作用機序を持つ ITP 治療薬が使用可能になるなど、その他の開発中の新規 ITP 治療薬を含め、将来の治療指針改定に向けた ITP 治療薬の評価が必要である。

B. 研究方法

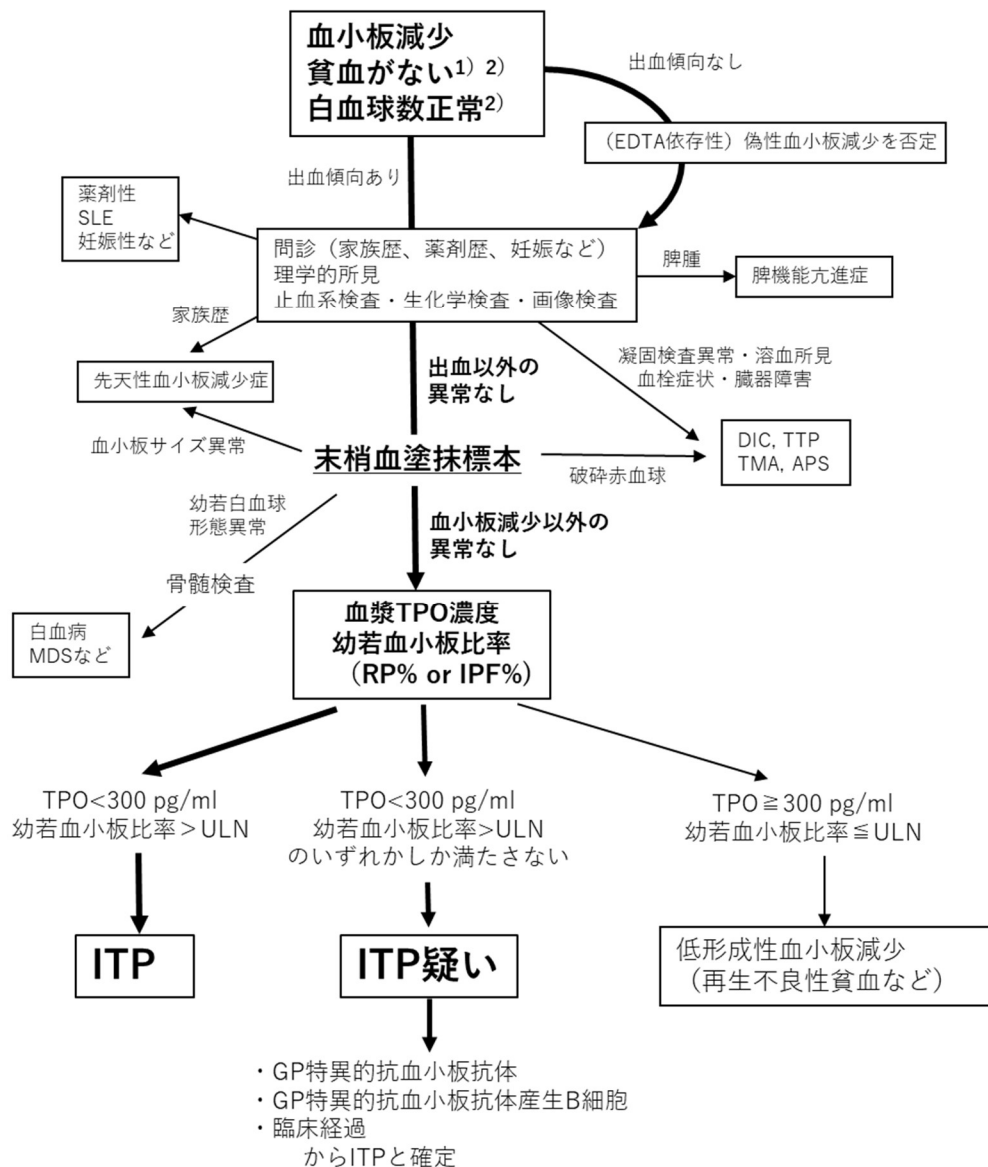
ITP 診断基準の作成を進め、論文作成、学会発表など行った。

ITP 治療薬について、新規治療薬の臨床試験に関する最新の情報、海外での使用状況に関する情報収集を実施した。

C. 研究結果

ITP 診断基準改定に向けた検討

血漿トロンボポエチン濃度測定は CLEIA 法による測定キットの開発、網状血小板比率も自動血球測定装置での測定が可能となり、臨床の場で使用可能な状況となりつつあるこれら二つの検査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）。



血小板減少症例における既存の測定データを用いた評価、確認を行った後、改訂診断基準の作成を進め、論文化するとともに、日本血系学会、アメリカ血液学会で発表を行い、日本血液学会誌「臨床血液」「International Journal of Hematology」への論文発表を行った。

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」は広く臨床の場で活用されている。しかし、ファーストライン治療におけるステロイド剤の投与法・期間、セカンドラインでの薬

剤選択をはじめ改善すべき課題が残されており、さらに新規 ITP 治療薬の承認、開発も多数行われており、治療参照ガイド改定に向けた継続的な準備を行った。

Fostamatinib

Syk 阻害薬で、マクロファージ Fc γ 受容体シグナル、B リンパ球 BCR シグナルの抑制によりマクロファージの血小板貪食と B リンパ球による自己抗体産生を抑制する。2018 年より米国では ITP 治療薬として使用されており、本邦では 2023 年に発売となっている。既存薬剤との作用機序の違いによる効果、副

作用など今後の治療ガイド改定における Fostamatinib の位置づけの検討が必要である。

Sutimlimab

古典補体経路 C1s 阻害剤 Sutimlimab は、第 1 相試験結果で速やかな平均血小板数の改善が示され、将来の ITP 治療における有効な選択肢として期待されていた。しかし、現在海外での ITP を対象とした臨床試験は中止となっている。

Rilzabrutinib

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球、マクロファージの抗血小板自己抗体産生、Fc 受容体依存性貪食抑制作用が期待される新規 ITP 治療薬である。現在第 III 相試験が終了し、承認が待たれる状態である。すでに他の血液疾患において BTK 阻害剤の使用経験は多く、ITP 治療薬としても大きく期待されている。

FcRn 阻害薬

FcRn 阻害による IgG リサイクリングの抑制で、抗血小板自己抗体が除去されるユニークな作用機序を有する薬剤である。正常 IgG も低下するため感染症などの副作用が懸念されるが、すでに重症筋無力症治療薬として本邦でも使用され、副作用に関する情報も蓄積されつつある。

D. 考察

「ITP 診断参照ガイド 2023 年版」を発表したが、依然 ITP を積極的に診断する特異的検査はなく、今回の診断参照ガイドで骨髓低形成により血小板低下をきたす再生不良性貧血などとの鑑別は容易になるものの、MDS との鑑別など解決すべき課題は残っている。引き続き診断法の向上にむけた検討が必要と考えられる。

2019 年の参照ガイド改定により ITP 治療

への大きな貢献ができていますが、Syk 阻害剤の本邦での承認、近い将来の FcRn 阻害薬の承認、その他にも多数の新規治療薬が今後使用可能となる可能性がある。既存治療薬とこれら新規治療薬の位置づけの再編成など行い、治療参照ガイドの改訂に向けた検討継続が必要である。またエビデンスの少ないステロイド治療に関する提言をどうすべきか、増加しつつあるセカンドライン治療の選択法などを中心とした改訂を検討していく。

E. 結論

ITP 診断基準について、長く改訂が行われていなかったが今回新たな「ITP 診断参照ガイド 2023 年版」を発表することができた。今後の治療参照ガイド改訂とあわせ、ITP 診療の改善への貢献を続けることが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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、第 64 卷 10-、2023 年
3. 加藤 恒. 血小板活性化機構の解明を目指した血小板機能異常症解析. 日本血栓止血学会誌 2023;34(4)
 4. 加藤 恒. ITP 病態に基づく診断と治療. 臨床血液 2023;64(9)
 5. 加藤 恒, 柏木浩和. 血栓・止血に関連する疾患、出血性疾患「特発性血小板減少性紫斑病」内科 2023;132(4)
- 2. 学会発表**
1. Hirokazu Kashiwagi, Masataka Kawanana, Mitsuru Murata, Naoki Shimada, Toshiro Takafuta, Jun Yamanouchi, Hisashi Kato, Takaaki Hato and Yoshiaki Tomiyama.
 2. Proposal of New Diagnostic Criteria for Primary Immune Thrombocytopenia. 65th ASH annual meeting Dec9, 2023.
 3. 加藤 恒. ITP 病態に基づく診断と治療. 第 85 回日本血液学会学術集会、教育講演 EL3-5-4、2023 年 10 月 15 日
- 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