

# 第15回 北河内血液症例検討会

平成24年9月1日(土)

## 講演3

# ITPに対する新たな 治療について

関西医科大学 内科学第一講座

主任教授

野村昌作

# ITPに対する新たな治療について

1. ITPの病態と診断基準
2. ITPに対する標準的治療
3. ITPに対する新しい治療法
4. ITPに関する最新の話題

# ITPに対する新たな治療について

1. ITPの病態と診断基準
2. ITPに対する標準的治療
3. ITPに対する新しい治療法
4. ITPに関する最新の話題

# 血小板減少の原因と発症機序

## 原因

## 発症機序

## 疾患例

### 血小板の産生障害

1. 骨髄巨核球数の減少
2. 骨髄巨核球数正常ないし増加(無効血小板産生)
3. 血小板減少を伴う遺伝性疾患
4. 血小板産生の調節異常

再生不良性貧血、骨髄低形成または骨髄抑制(白血病・悪性腫瘍の骨髄浸潤・薬剤性骨髄障害・放射線障害)  
巨核球障害(無巨核球性血小板減少症・ウイルス感染)

巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群(MDS)、発作性夜間血色素尿症

Wiscott-Aldrich症候群、Bernard-Soulier症候群、Mey-Heglin異常

周期性血小板減少症、抗TPO抗体

### 血小板の破壊亢進

1. 免疫学的機序
  - a. 血小板自己抗体
  - b. 薬剤惹起性抗体
  - c. 血小板同種抗体
2. 血栓形成に伴う消費

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、全身性エリテマトーデス(SLE)、後天性免疫不全症候群(AIDS)、悪性リンパ腫、ウイルス感染症(インフルエンザ・風疹)

キニジン、サルファ剤などによるもの

新生児血小板減少症、輸血後紫斑病

播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、血管腫

### 血小板分布異常

血小板の貯留(脾腫)

肝硬変、Banti症候群(脾機能亢進症)、髄外造血を伴った骨髄線維症

### 血小板の喪失 または希釈効果

血小板の体外への喪失・希釈

大量出血、体外循環  
大量輸血

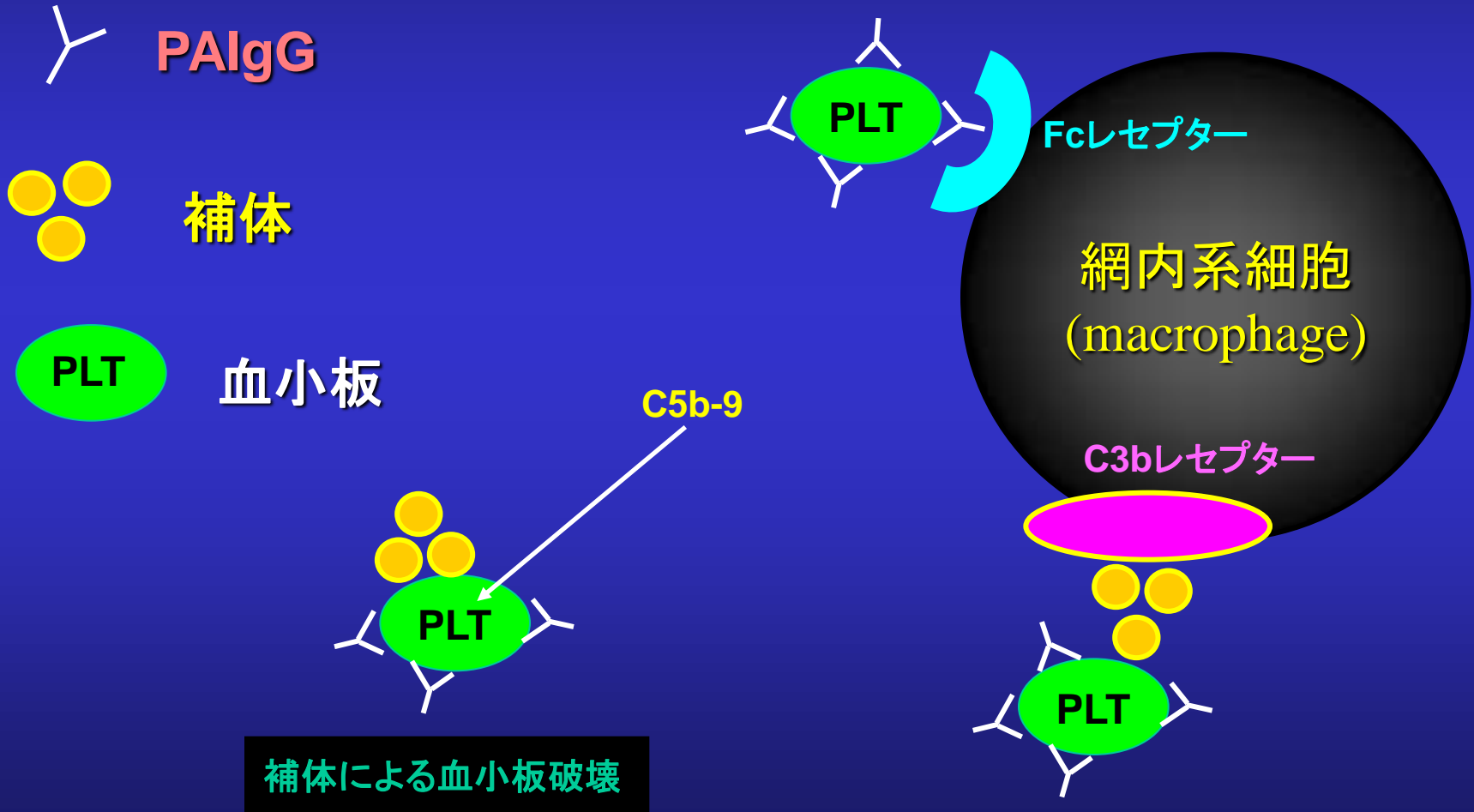
# 急性の紫斑病



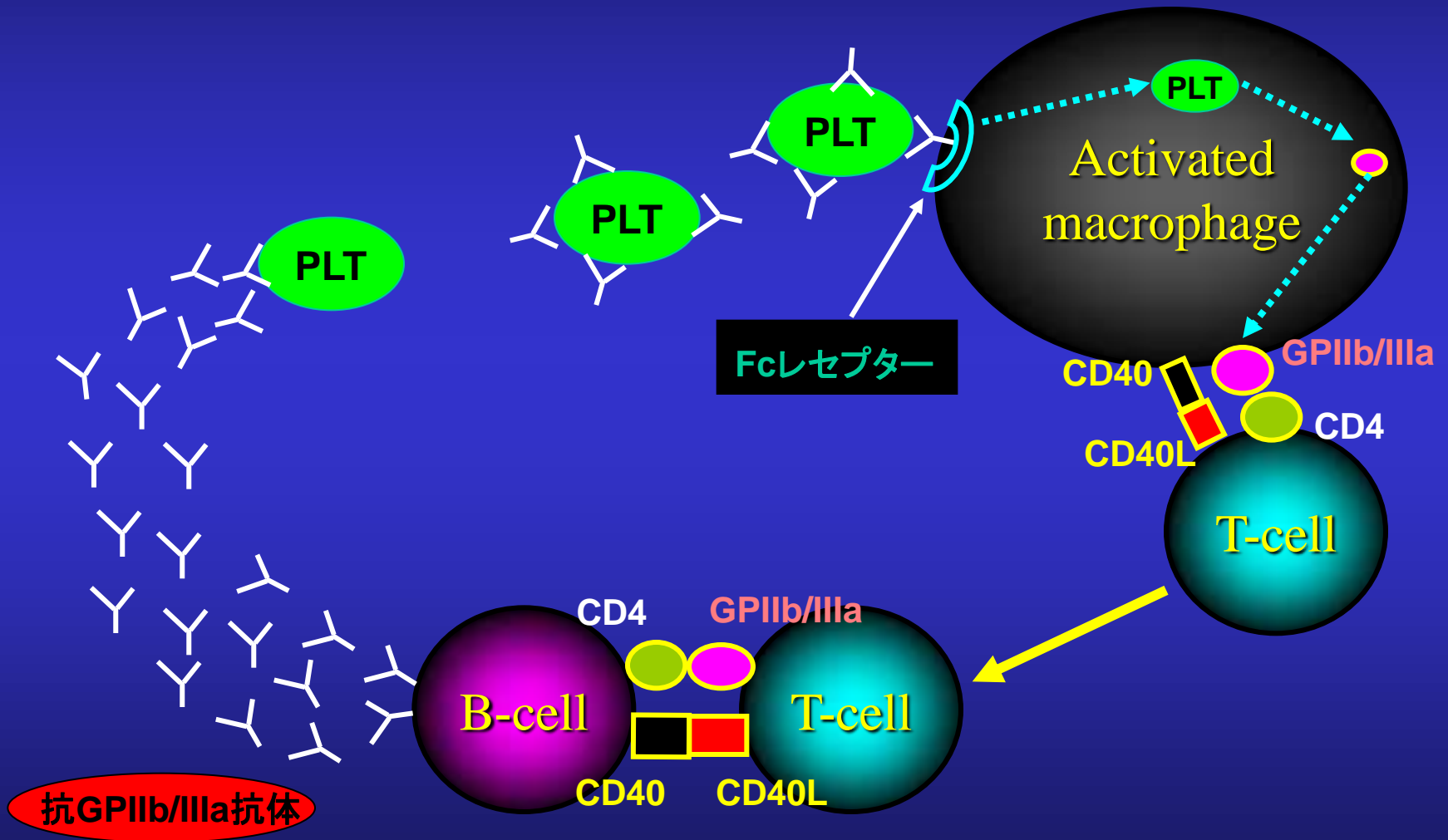
# 特発性血小板減少性紫斑病

**I**diopathic      —————>      **I**mmune  
**T**hrombocytopenic  
**P**urpura

# 血小板破壊のメカニズム

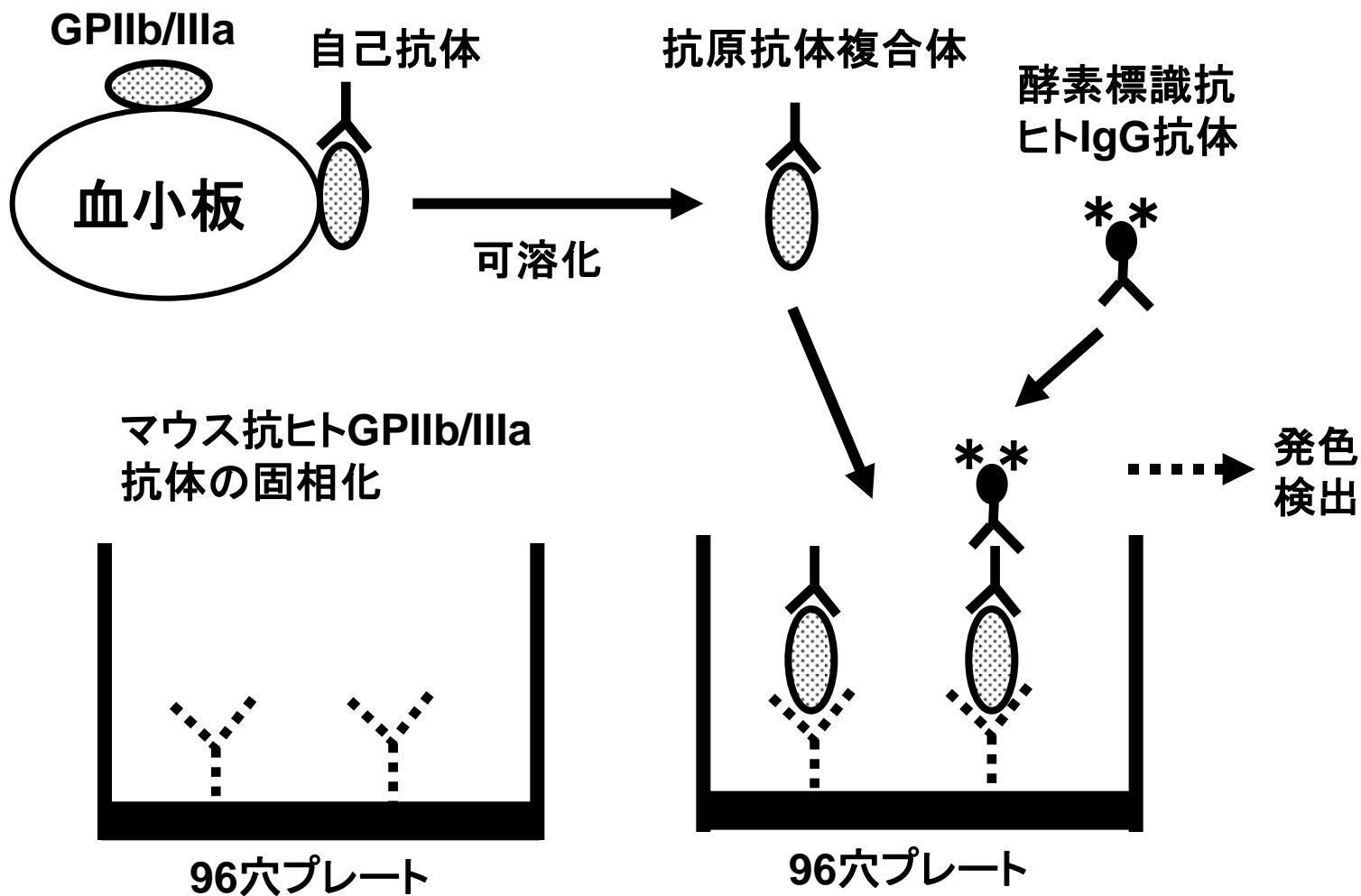


# 抗体産生のメカニズム



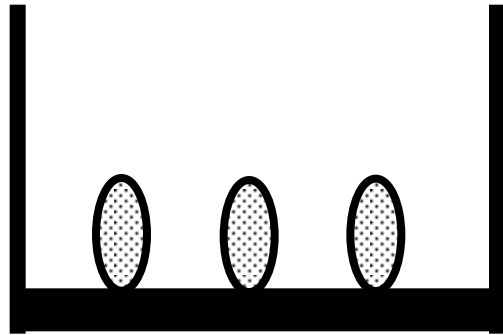


# MAIPA 法による GPIIb/IIIa 抗体の測定



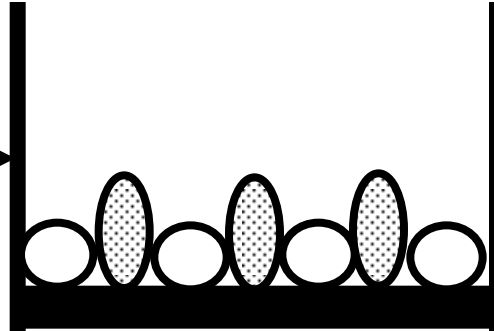
# 抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞の検出

GPIIb/IIIa抗原の固相化

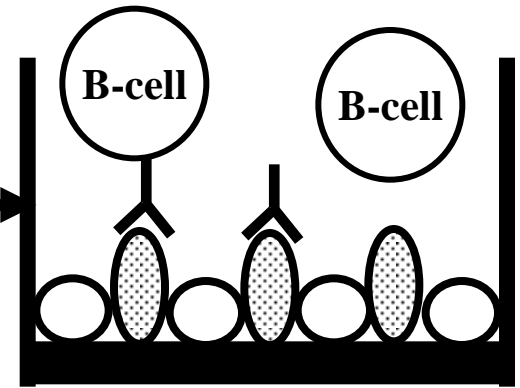


96穴プレート

ウシ血清アルブミン  
によるブロッキング

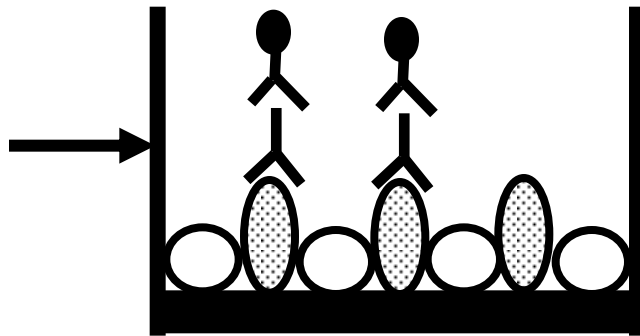


末梢血単核球の培養

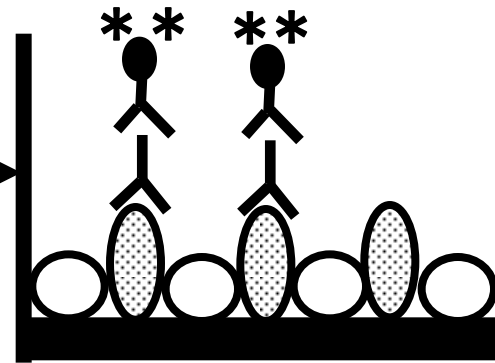


抗GPIIb/IIIa抗体

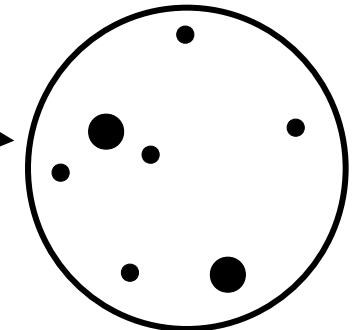
酵素標識抗ヒトIgG  
抗体との反応



酵素基質による発色



抗体産生B細胞  
のスポット検出



# ITPの診断基準案

1. 血小板減少（10万/ $\mu$ L以下）。
2. 末梢血塗沫標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない。
3. 以下の検査所見のうち、3) 4) 5) のいずれかを含む3つ以上を満たす。
  - 1) 貧血がない。
  - 2) 白血球数が正常
  - 3) 末梢血中の抗GPIIb-IIIa抗体産生B細胞の増加
  - 4) 血小板関連抗GPIIb-IIIa抗体の増加
  - 5) 網状血小板比率の増加
  - 6) 血漿トロンボポエチンは軽度上昇にとどまる (<300 pg/mL)
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病 (SLE、リンパ増殖性疾患、HIV感染症、肝硬変、薬剤性など) を除外できる。

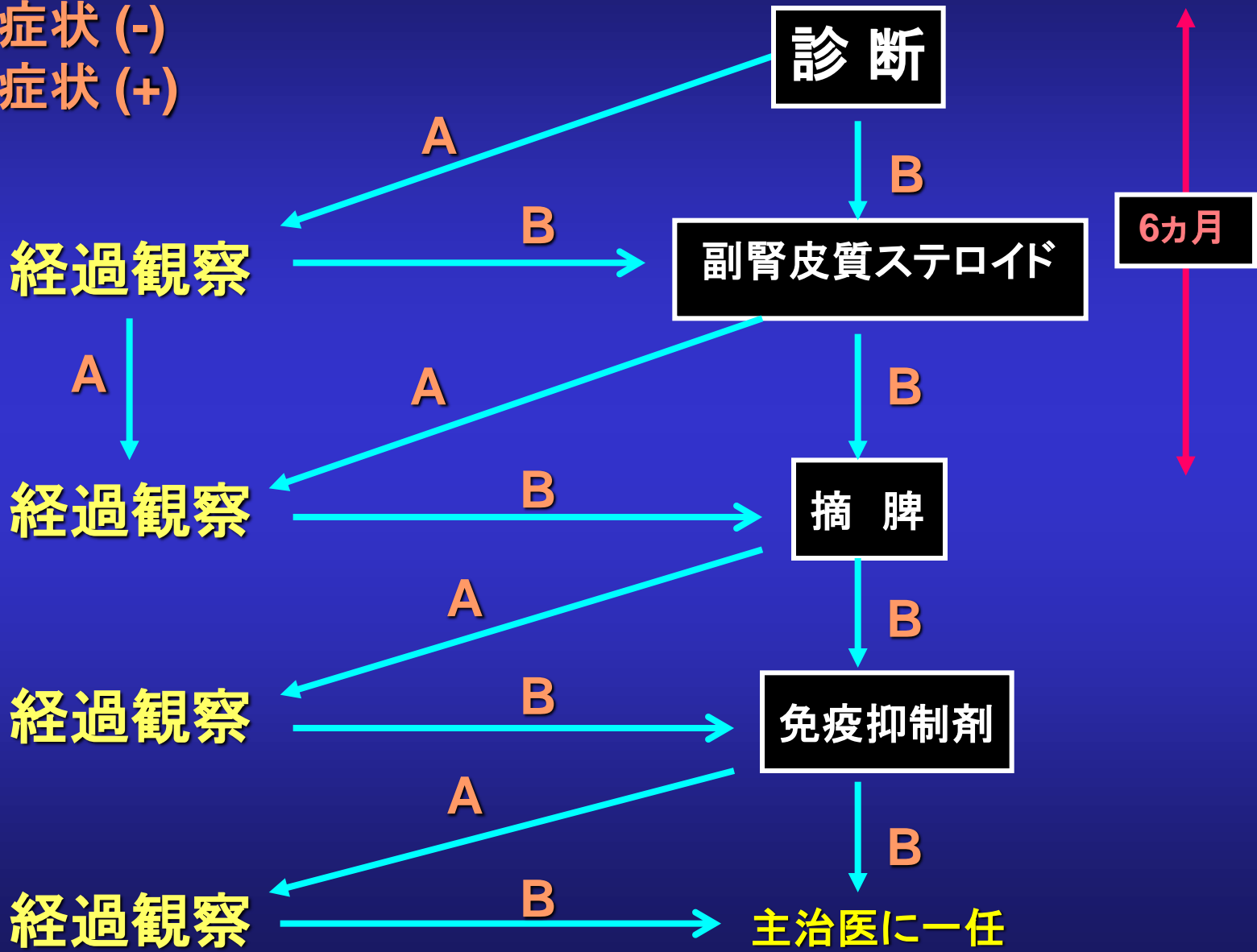
慢性ITPの診断には上記の4項目をすべて満たすこと。  
ただし、4項目を満たしてもITPとして非典型的な所見を認める場合は骨髄検査を行うことが望ましい。

# ITPに対する新たな治療について

1. ITPの病態と診断基準
2. ITPに対する標準的治療
3. ITPに対する新しい治療法
4. ITPに関する最新の話題

# ITPの治療指針 (1988年、厚生省特定疾患報告書)

- A. 出血症状 (-)
- B. 出血症状 (+)



# ITPに対する標準的治療法

## 1. 副腎皮質ステロイド

慢性ITPの第一選択。プレドニソロン 1 mg/kg/日を4週間内服  
1-2週ごとに5-10 mgずつ漸減し、10 mg/日まで減少させる。  
ステロイドパルス療法:メチルプレドニゾロン 1 g/日を3日間。

## 2. 免疫抑制剤

ステロイドの効果不十分なとき。シクロフォスファミド 1-2 mg/kg/  
日を連日経口。アザチオプリン 1-2 mg/kg/日を連日経口。

## 3. $\gamma$ グロブリン療法

緊急時。インタクトIgG 0.4 g/kg/日を連続3-5日。

## 4. 摘脾

開腹摘脾術と腹腔鏡下摘脾術がある。

# ITPに対する標準的治療法

## 1. 副腎皮質ステロイド

慢性ITPの第一選択。副作用に注意。

## 2. 免疫抑制剤

ステロイドの効果不十分なとき。

## 3. $\gamma$ グロブリン療法

緊急時。高価な治療法。

## 4. 摘脾

開腹摘脾術と腹腔鏡下摘脾術がある。





# コルチコステロイドと骨粗鬆症骨折のリスク

1日投与量(mg)	相対的危険度 (大たい骨)	相対的危険度 (脊椎骨)
低 (< 2.5)	0.99	1.55
中 (2.5-7.5)	1.77	2.59
高 (>7.5)	2.27	5.18

**J Bone Miner Res 2000;15:993-1000**

# 心血管系、糖代謝とコルチコステロイド

• プレドニゾン換算で7.5mg/日以上投与を受けている患者では心血管系の副作用は非暴露者と比較して2.56倍のリスク増加 (Wei, 2004)

心不全	3.72倍
心筋梗塞	3.26倍
脳卒中、TIA	1.73倍

• 大規模なケースコントロールスタディでは経口のコルチコステロイド使用後に血糖降下に対する治療が必要な程度の高血糖をひきおこす相対危険度は2.23 (Gurwitz, 1994)

1-10mg/日:	1.77
10-20mg/日:	3.02
20-30mg/日:	5.82
30mg/日以上:	10.34 (プレドニゾン換算)

# ITPに対する標準的治療法

## 1. 副腎皮質ステロイド

慢性ITPの第一選択。副作用に注意。

## 2. 免疫抑制剤

ステロイドの効果不十分なとき。

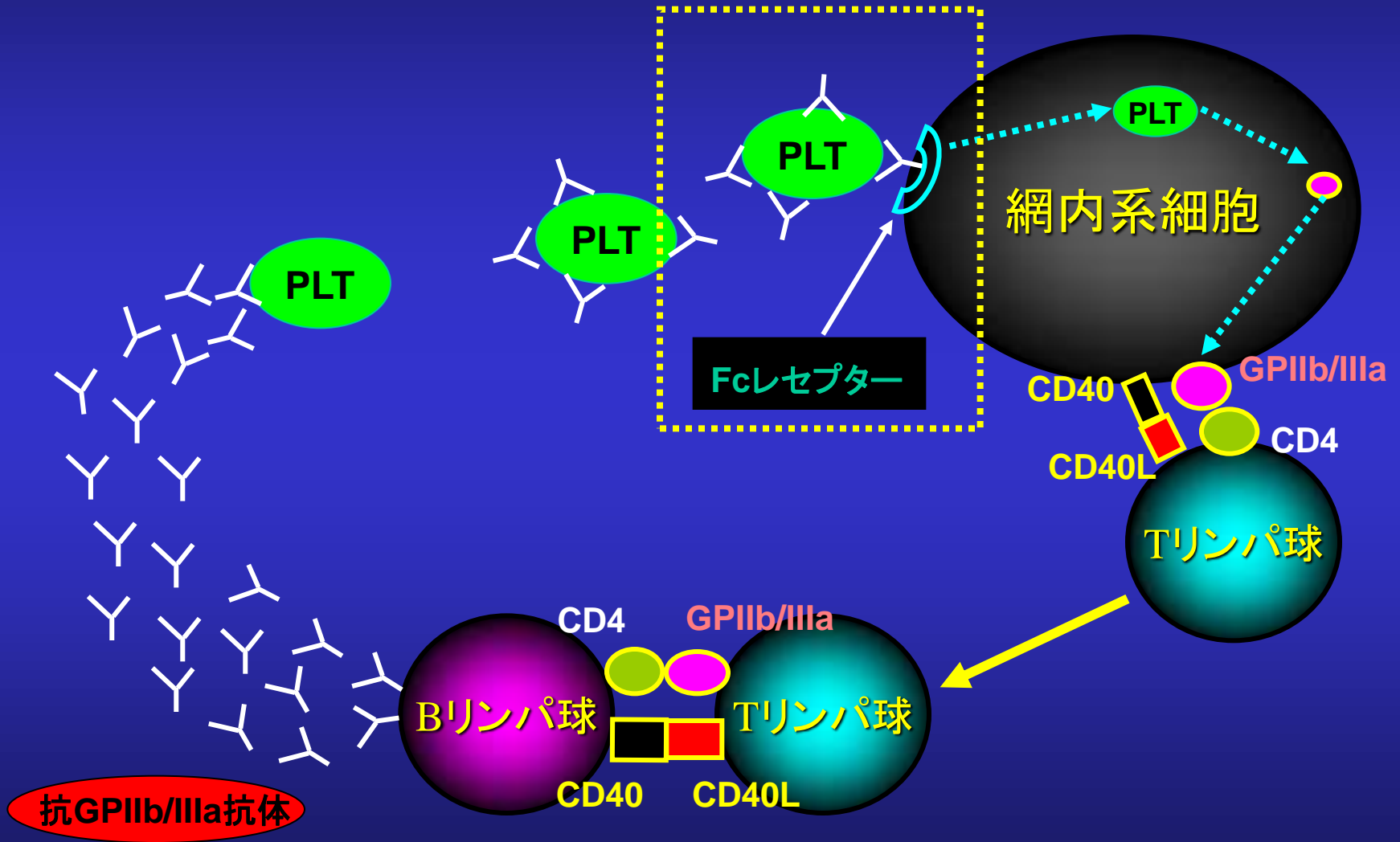
## 3. $\gamma$ グロブリン療法

緊急時。高価な治療法。

## 4. 摘脾

開腹摘脾術と腹腔鏡下摘脾術がある。

# 抗体産生のメカニズム



# ITPに対する標準的治療法

## 1. 副腎皮質ステロイド

慢性ITPの第一選択。副作用に注意。

## 2. 免疫抑制剤

ステロイドの効果不十分なとき。

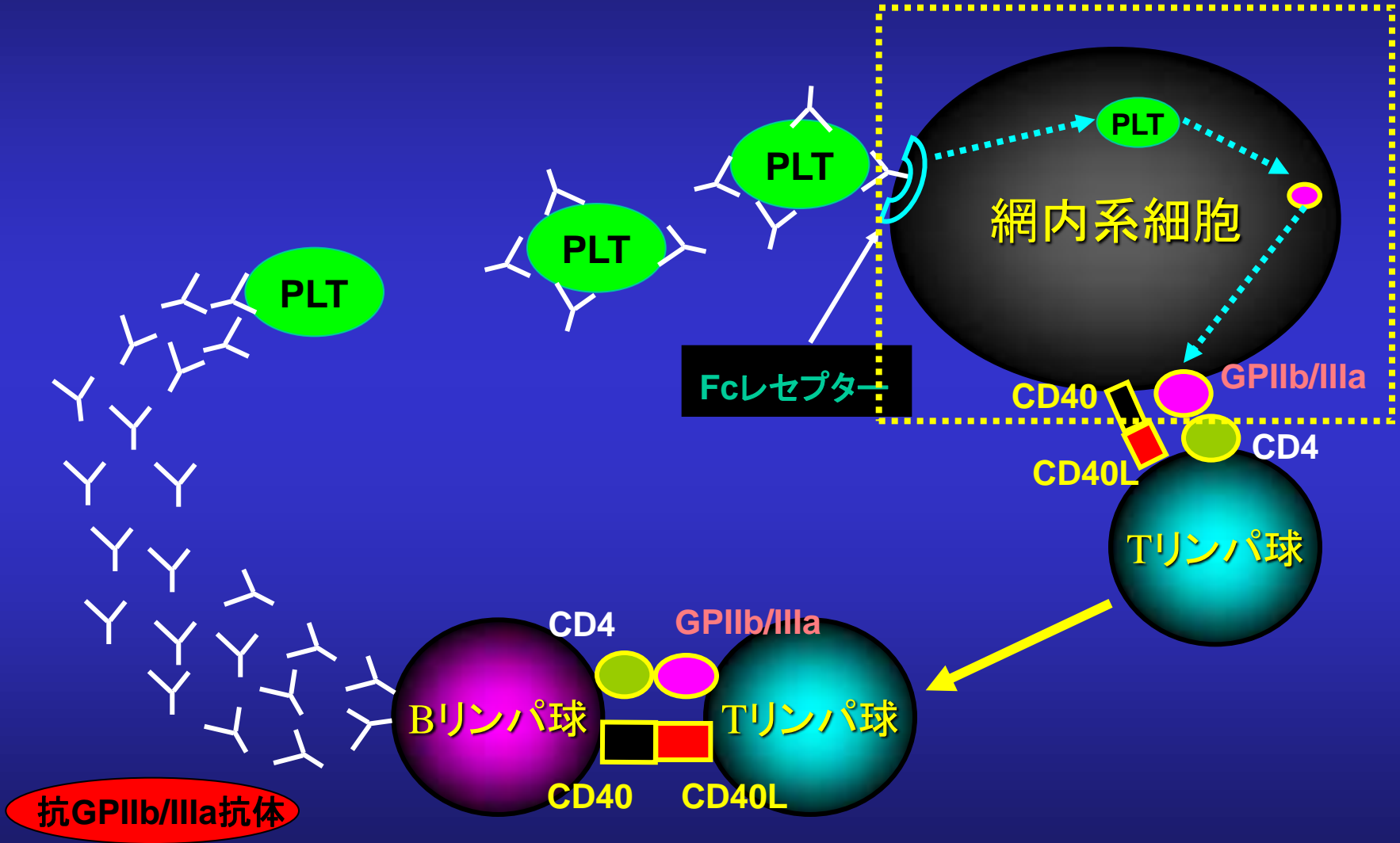
## 3. $\gamma$ グロブリン療法

緊急時。高価な治療法。

## 4. 摘脾

開腹摘脾術と腹腔鏡下摘脾術がある。

# 抗体産生のメカニズム



# ITPと脾臓摘出

脾臓摘出



## 合併症

開腹 20-25% (Dolan, 2007)  
腹腔鏡下 10% (Szold, 2000)  
副脾 5-29%

## 有効率

66%が血小板数10万以上  
(N=2623, 1-153M)  
Kojouri, 2004

18% (10 Yrs) (N=185)  
Cheng, 2009

## 一般的な脾臓摘出後のリスク

1. 虚血性心疾患 RR 1.86 (Robinette, 1977)
2. 肺高血圧症 x 20, (Crary, 2009; Jais, 2005)
3. 肺塞栓 35.6% vs. 9.7% (Pimpl, 1989)
4. 動脈硬化 (Caligiuri, 2002)
5. 血中脂質の増加 (Akan, 2008)



Microparticle↑  
(Fontana, 2007)



酸化LDLに対する  
自然抗体↓  
(Caligiuri, 2002)

ITP患者では脾臓摘出で一般の健常人より静脈血栓症が2.7倍増加する

# ITPに対する新たな治療について

1. ITPの病態と診断基準
2. ITPに対する標準的治療
3. ITPに対する新しい治療法
4. ITPに関する最新の話題



# 特発性血小板減少性紫斑病の新規治療薬

## ◆ 非特異的免疫抑制療法

シクロスポリン

mycophenolate mofetil

Etanercept

## ◆ 分子標的療法

抗CD20キメラモノクローナル抗体 (rituximab)

抗CD52抗体(Campath-1Hあるいはalemtuzumab)

CD40L (CD154)に対するヒト型モノクローナル抗体

anti-CD80/86抗体 (CTLA4-Ig)

ヒト型IL-2レセプターモノクローナル抗体(daclizumab)

## ◆ 血小板増殖因子療法

PEG-rHuMGDF

AMG531

SB-497115-GR(Eltrombopag)

YM477

VB22B-sc(Fv)2

NIP-004

# ITPにおける血小板減少の機序

増加：血小板破壊  
減少：血小板産生

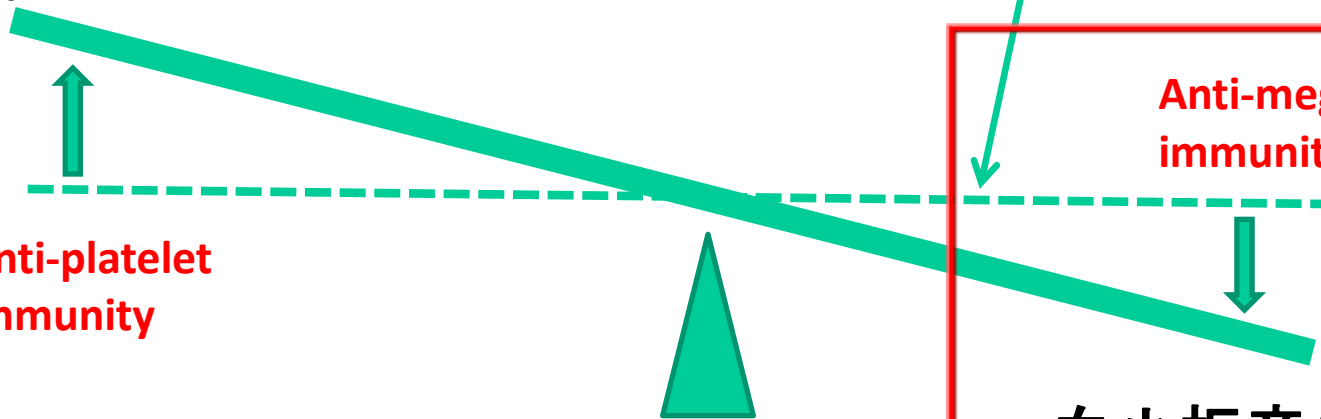
血小板破壊の増加  
(脾臓)

Anti-platelet  
immunity

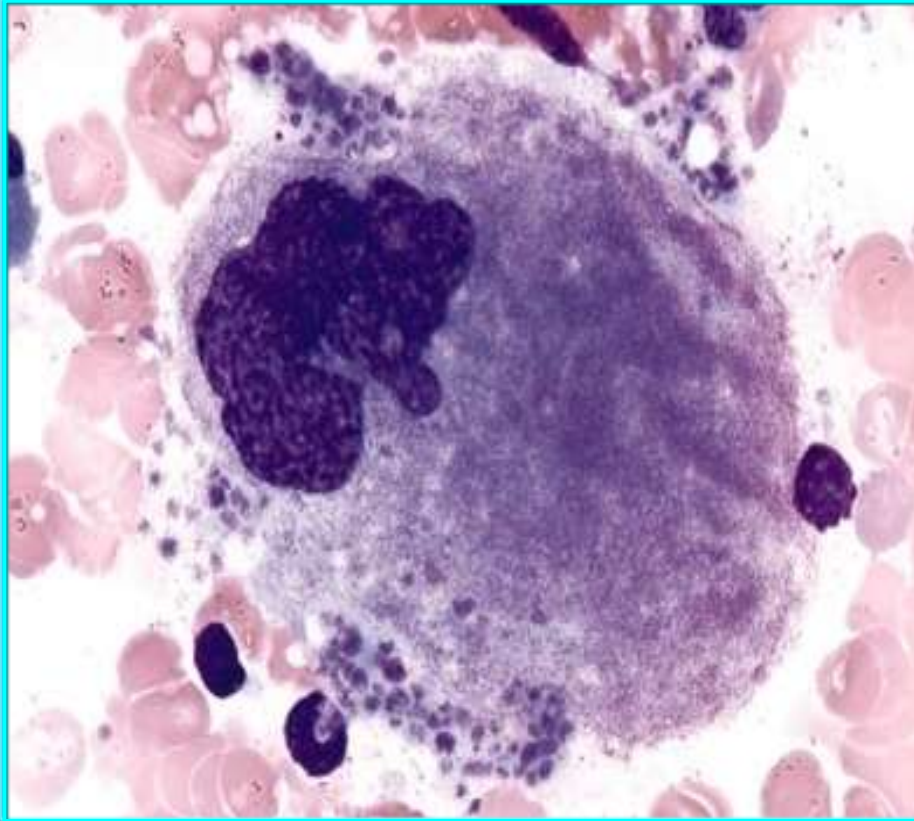
健常人  
(正常血小板数)

Anti-megakaryocyte  
immunity

血小板産生の低下  
(骨髄)



# Thrombopoiesis



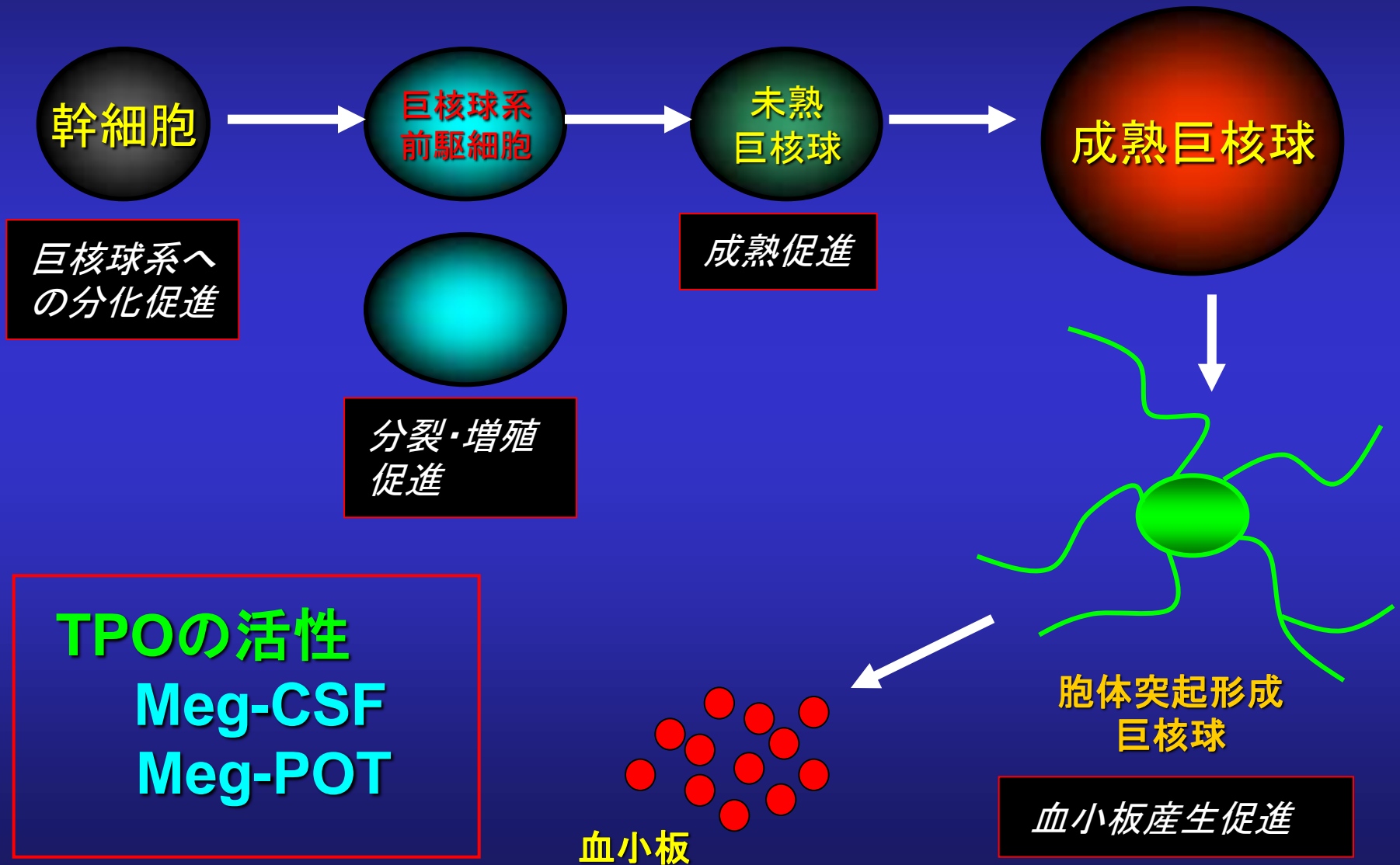
巨核球1つあたり約  
1,000–5,000の血小板/日

正常の血小板産生  
(成人)

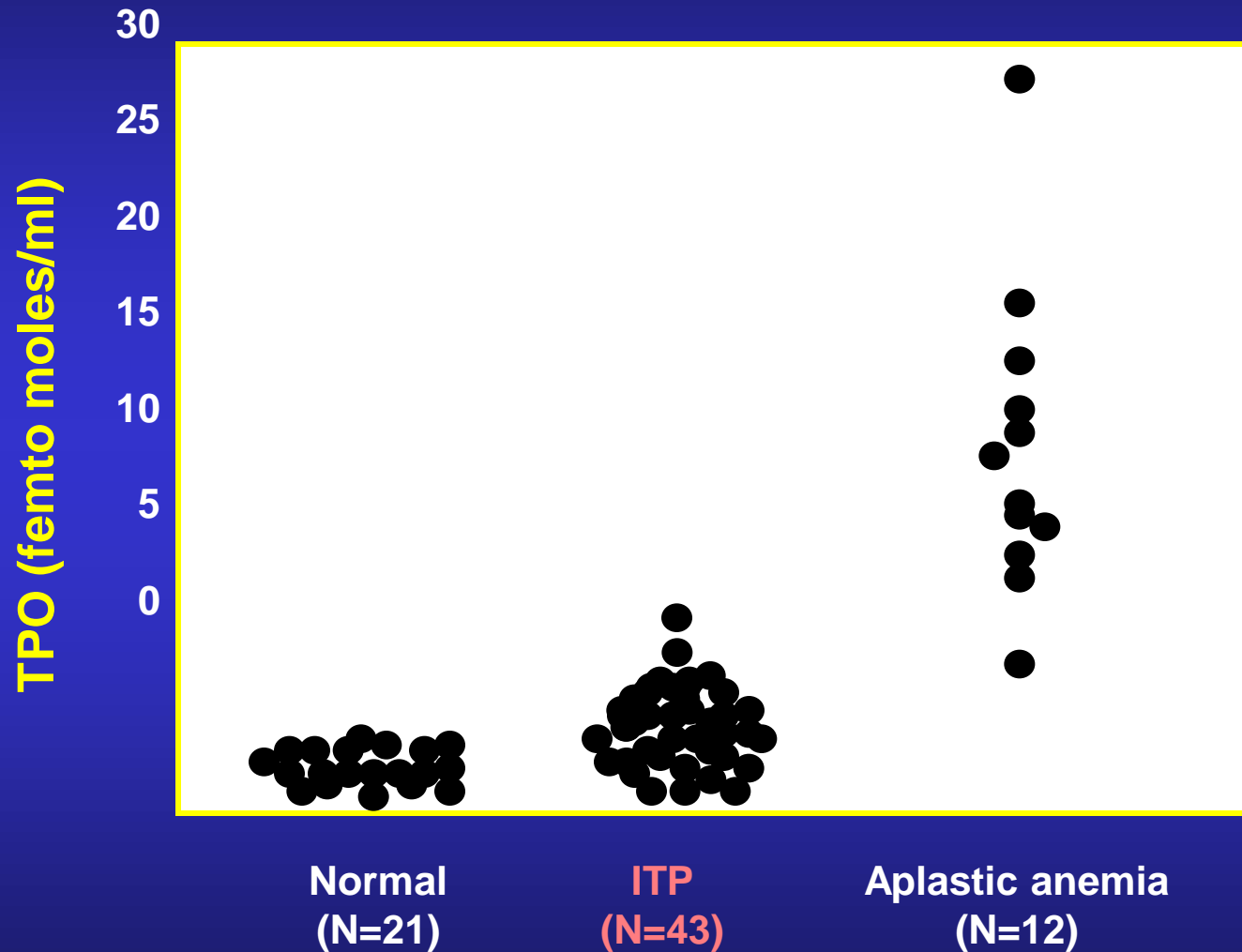
5,000–50,000/ $\mu$  L  
( $1 \times 10^{11}$ /日)

→ 巨核球が刺激されると 10倍以上増加

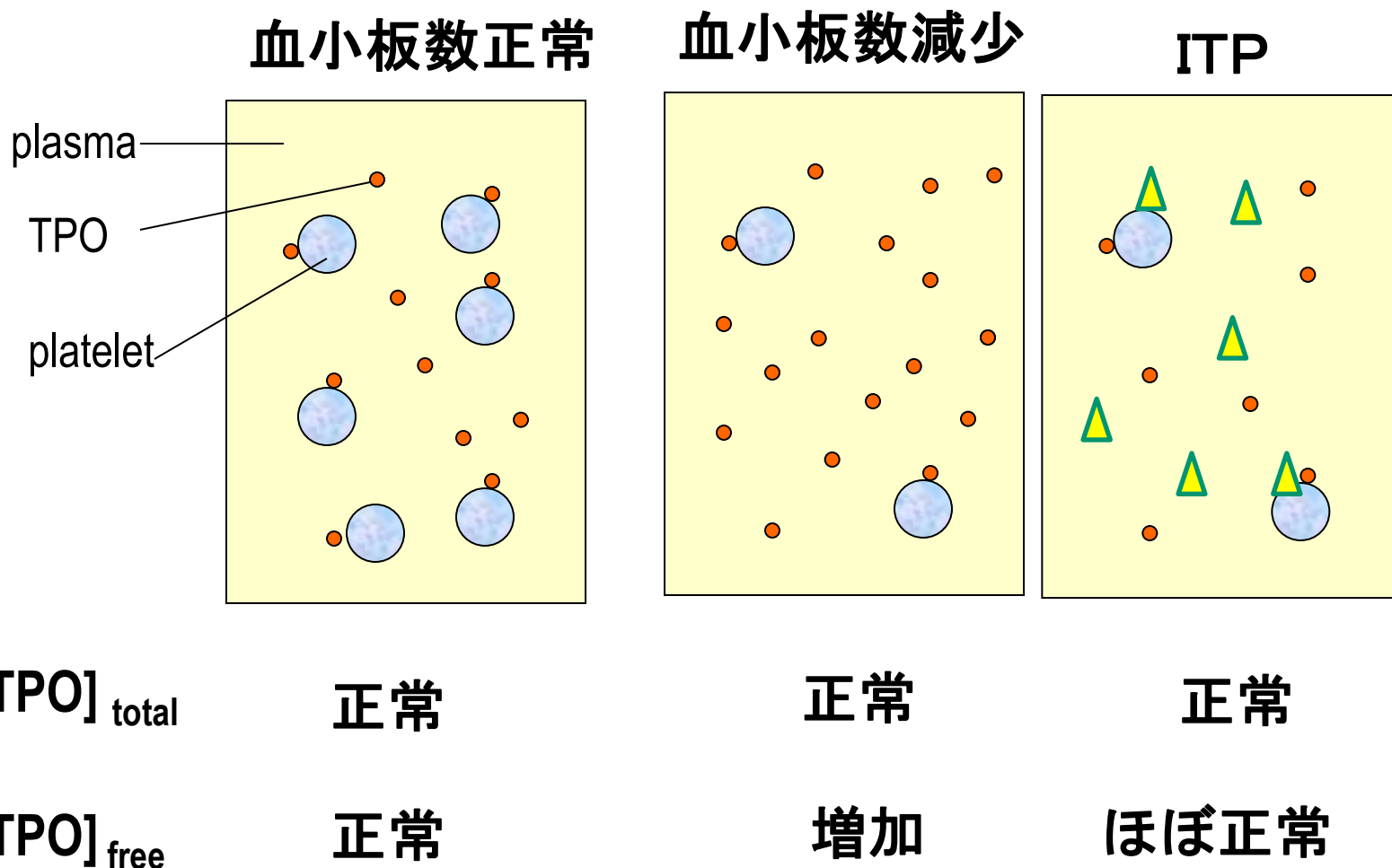
# 巨核球・血小板造血とTPO



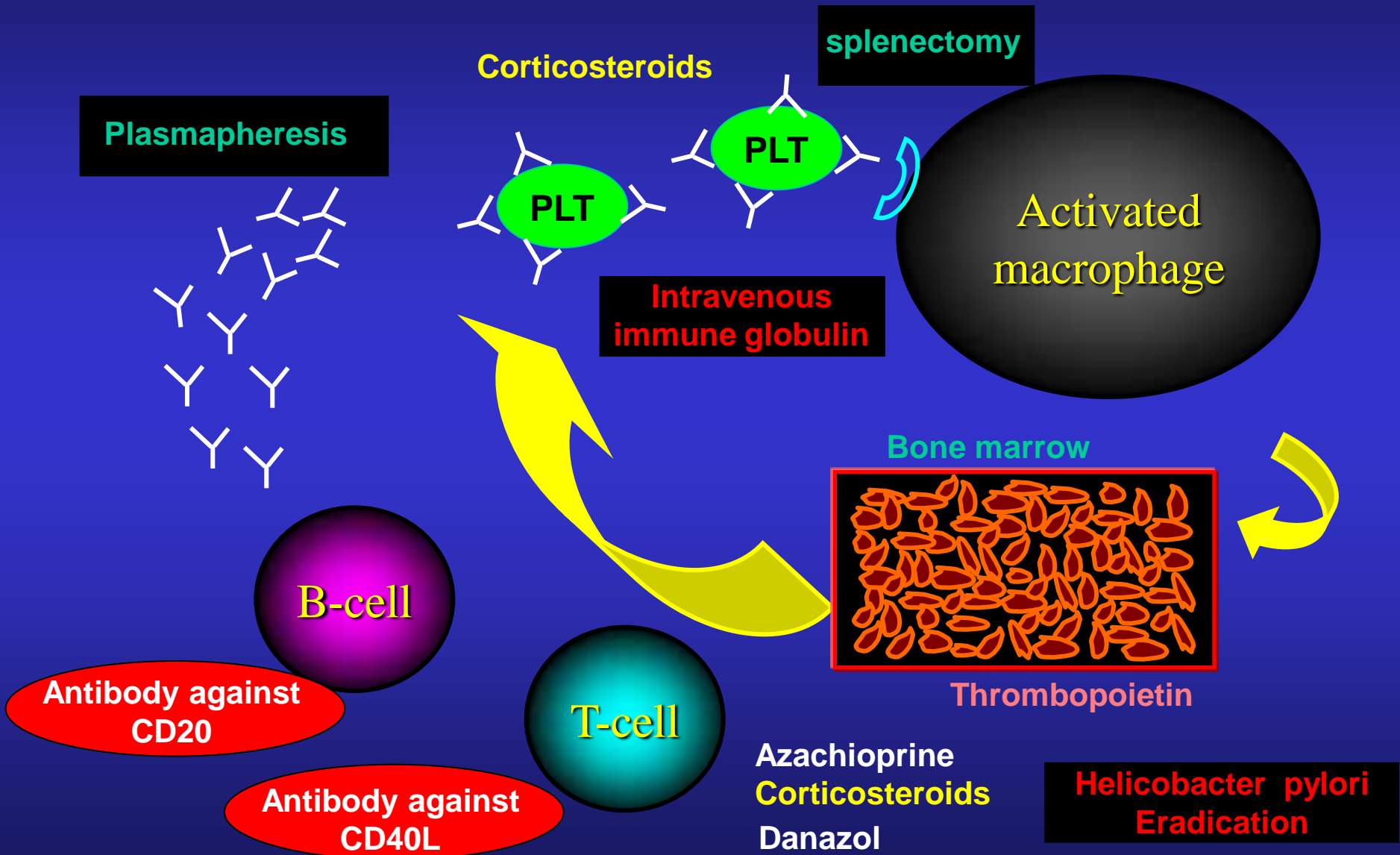
# 各種血液疾患における内因性TPOレベル



# TPO levels は血小板数に逆比例



# ITPの治療



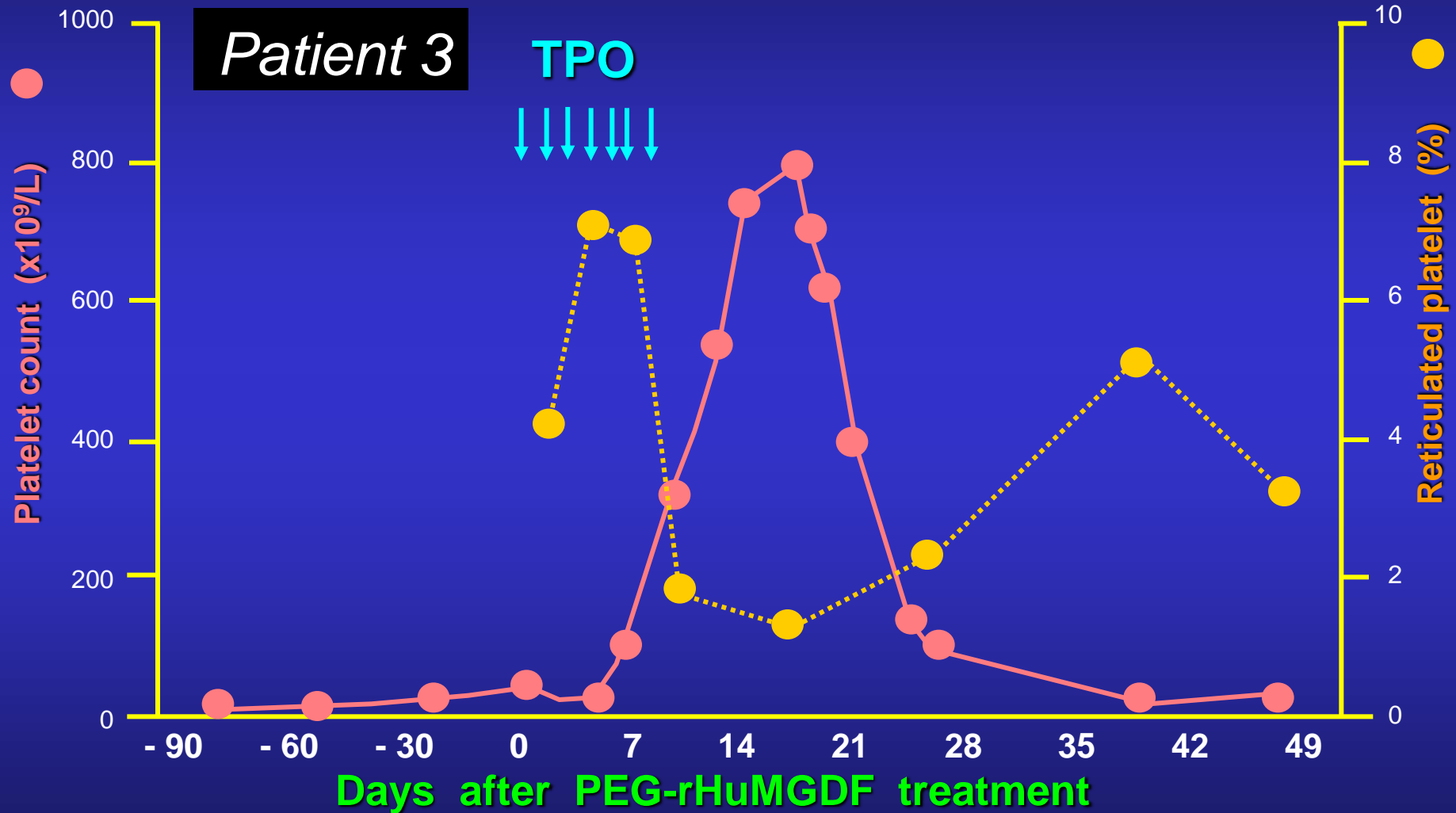
*Blood (2002) 100:728-730*

# Effects of Pegylated Recombinant Human Megakaryocyte Growth and Development Factor in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Shosaku Nomura, Kazuo Dan,  
Tomomitsu Hotta, Kingo Fujimura,  
Yasuo Ikeda

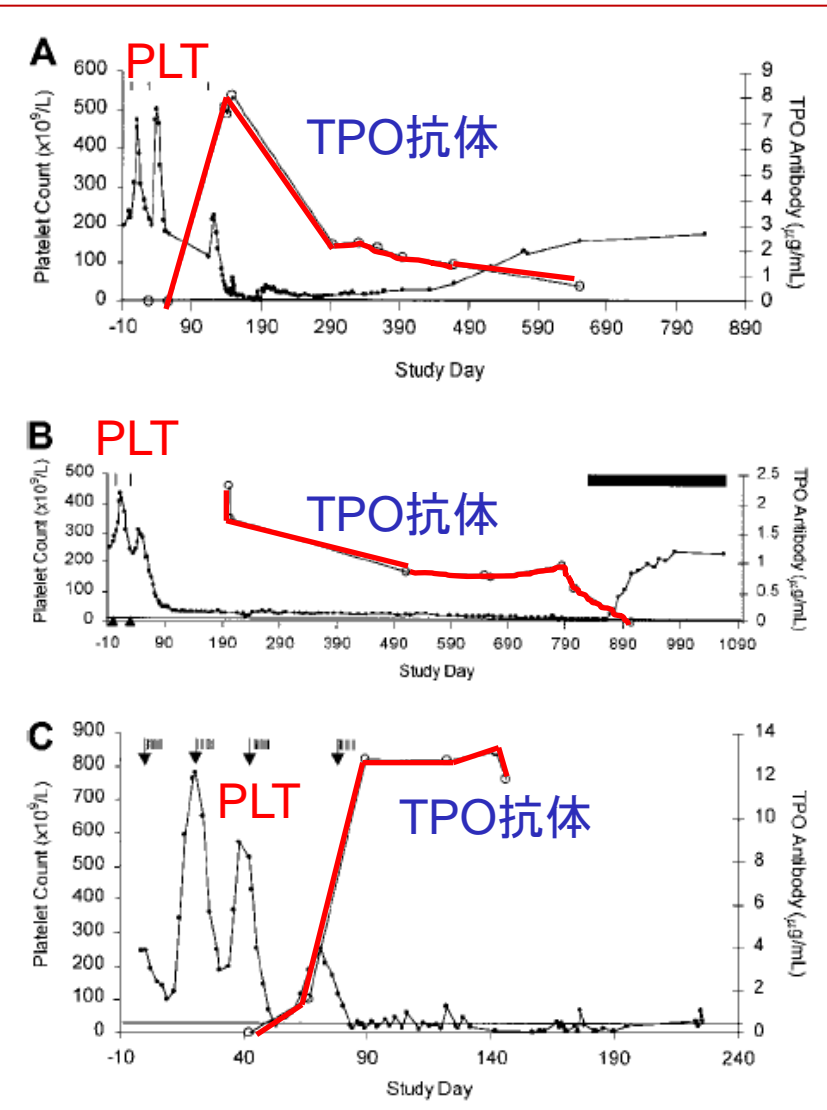


# PEG-rHuMGDF 投与患者の血小板 および網状血小板の変化 (3)



# トロンボポエチン中和抗体による血小板減少症（PEG-rHuMGDF製剤）

PEG-rHuMGDF製剤の皮下投与を受けた健常者とがん患者において**重篤な血小板減少症**が報告され、全ての**臨床試験が中止**された。



症例A: 49歳、健康な女性。3回目の投与後に血小板数が1万以下に低下。血小板輸血が必要となった。IVIgとPSLは無効。自然回復。

症例B: 31歳、健康な女性2回投与後に重篤な血小板減少症を合併。CyA投与により回復。

症例C: 61歳、肺がんの女性患者。MGDF併用化学療法4サイクル後に汎血球減少症を合併。

# トロンボポエチン受容体作動薬の 臨床開発の経緯

1994年トロンボポエチン（TPO）クローニン  
グ



TPO投与後の血小板減少患者において、内因性TPOと反応する中和抗体の報告

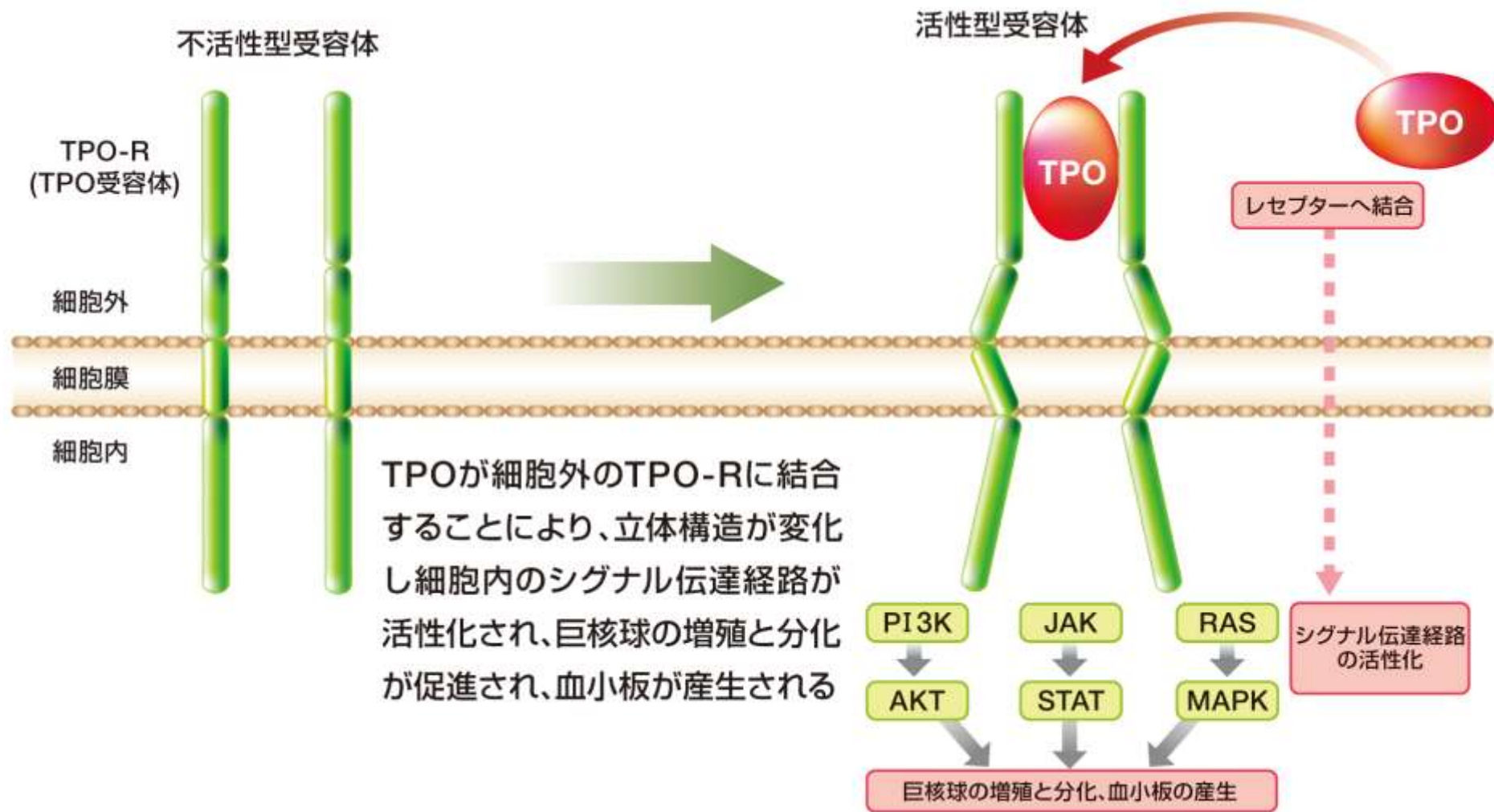


TPO開発中止



新たなTPO受容体作動薬の開発

# 血小板のシグナル伝達



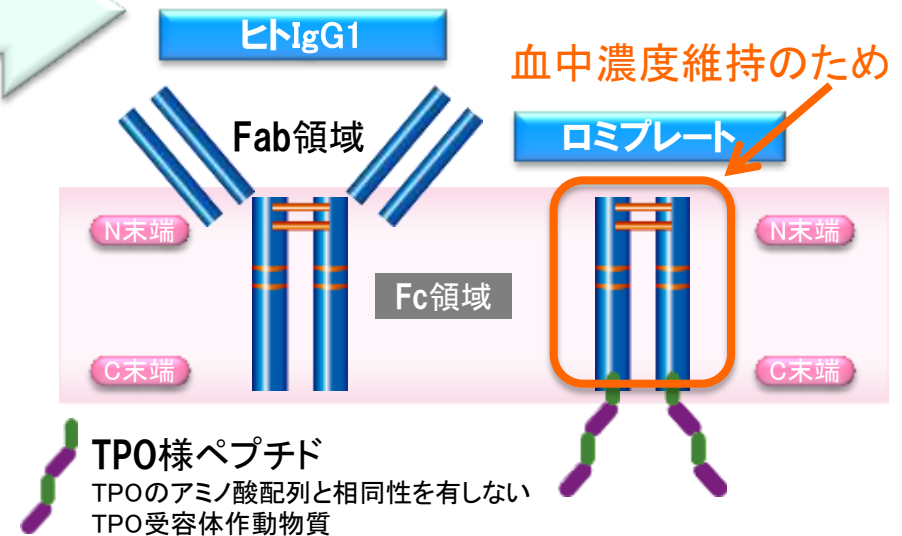
Kuter. DJ. Blood, 4607, 2007

S Chanprasert K Kaushansky, et al Cellular Signaling 1212, 2006

# ロミプレート®の構造

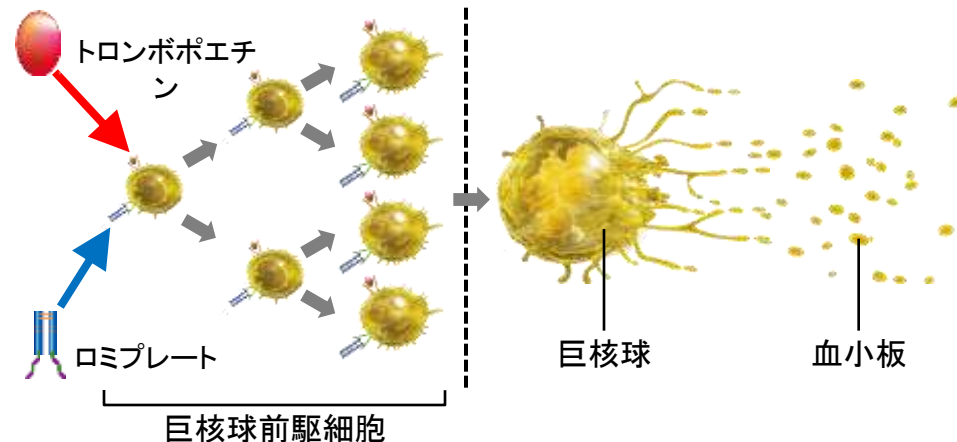
## ロミプレートの構造

- 大腸菌により産生される  
分子量約59,000の糖鎖の付加していない組換えタンパク質
- TPO様ペプチドだけでは  
血中で安定的に存在できないため  
ヒト免疫グロブリンG1のFc部分を  
結合させた、遺伝子組換え  
融合タンパク質を作成した
- TPORを活性化させ血小板産生を  
亢進させる
- 内因性TPOのアミノ酸配列との相同性がなく、本剤投与による内因性TPOに対する抗体が産生される可能性が極めて低い

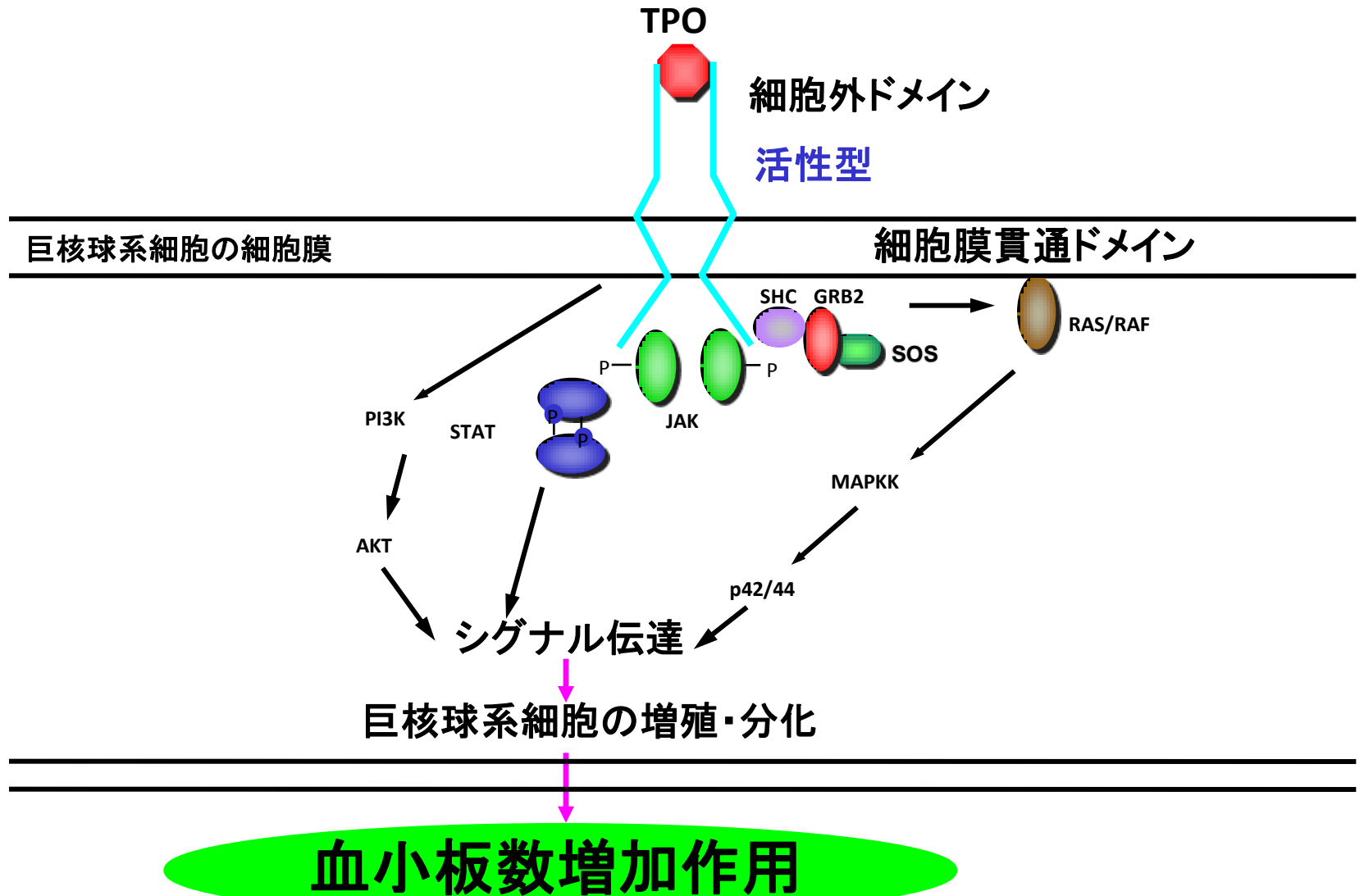


血中濃度維持のため

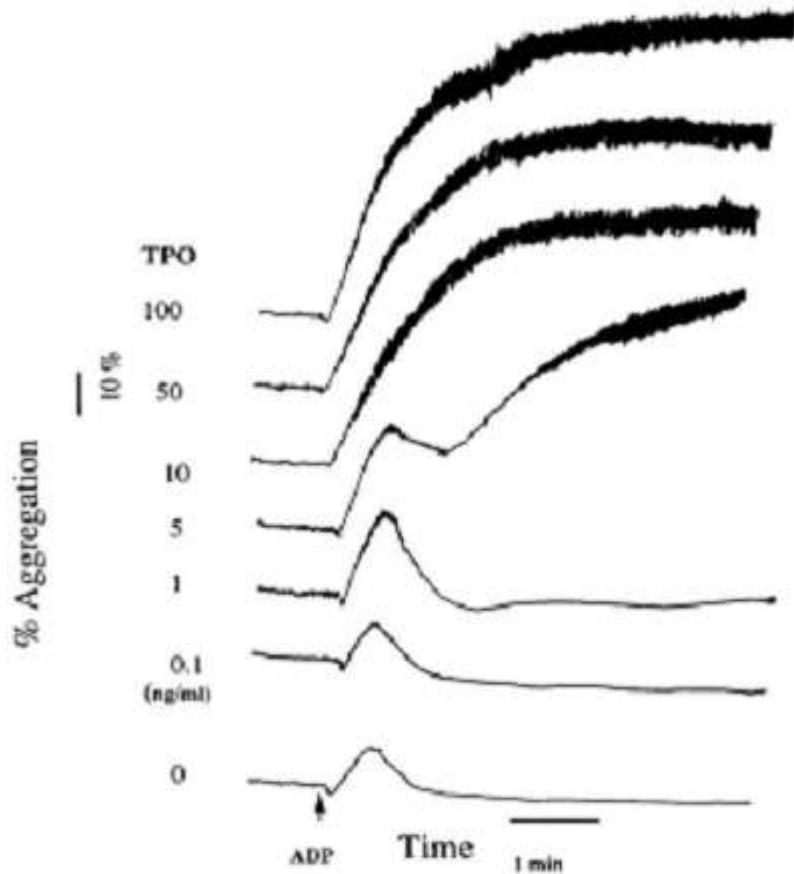
トロンボポエチン(Thrombopoietin; TPO)は主に肝臓でつくられ、血小板の元である骨髄中の巨核球という細胞をふやす因子です。



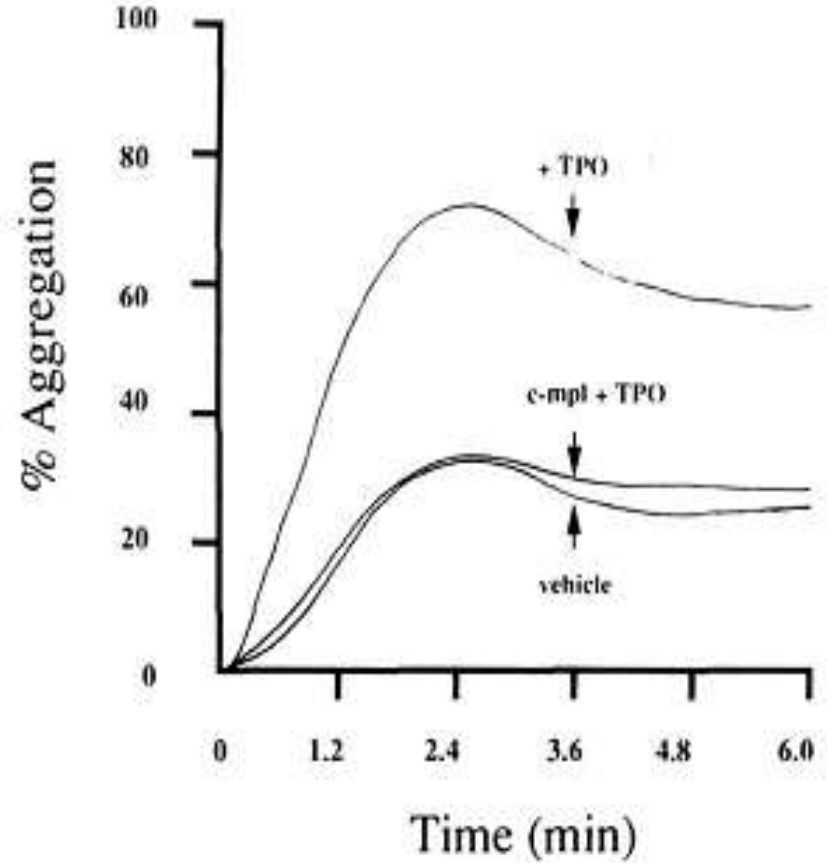
# TPOの作用機序



# TPOによる血小板凝集能亢進作用

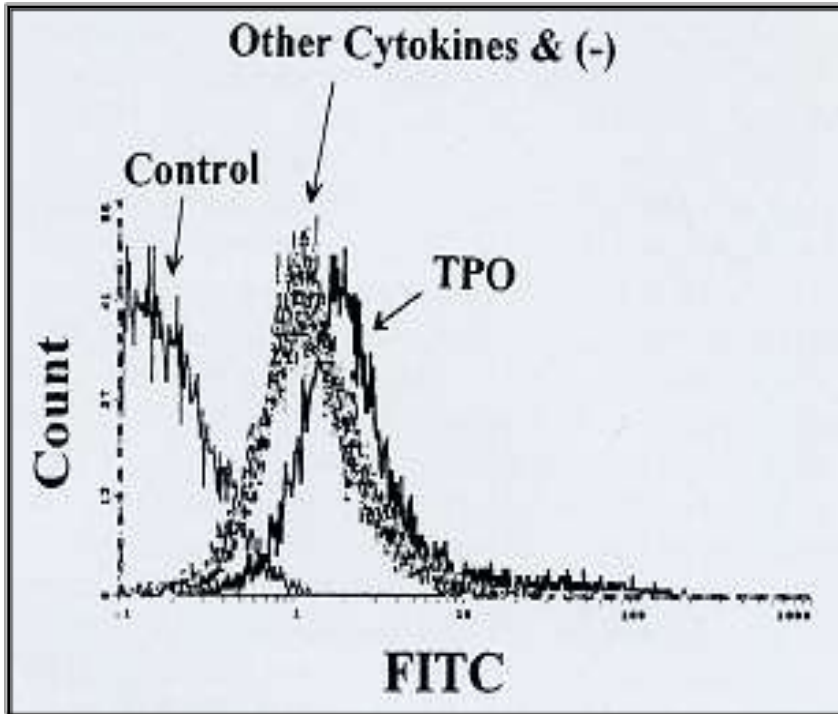


ADP凝集

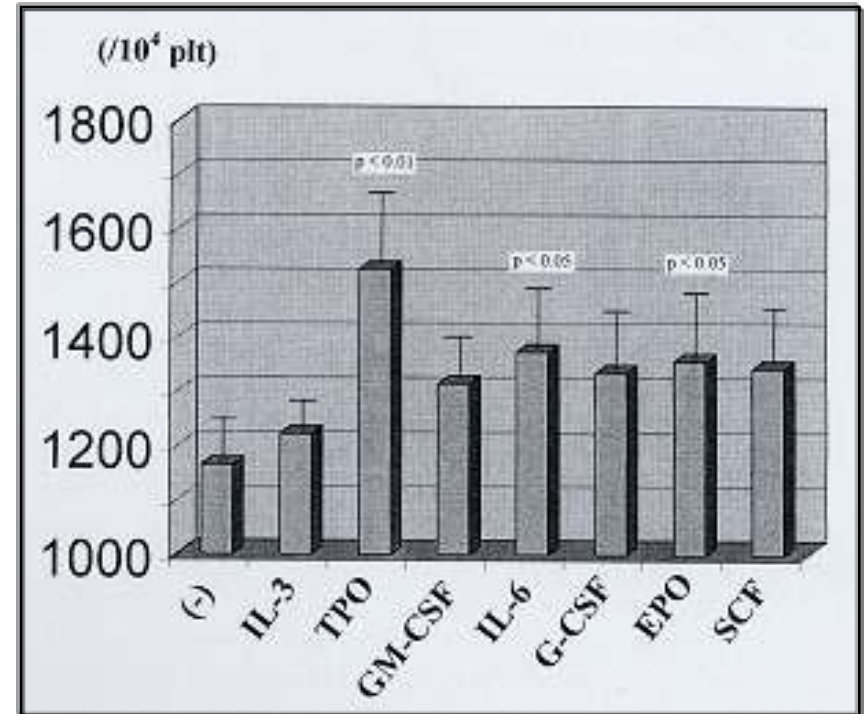


ずり応力凝集

# TPOによる血小板活性化マーカー増加作用



高ずり応力刺激後の  
血小板表面CD62P

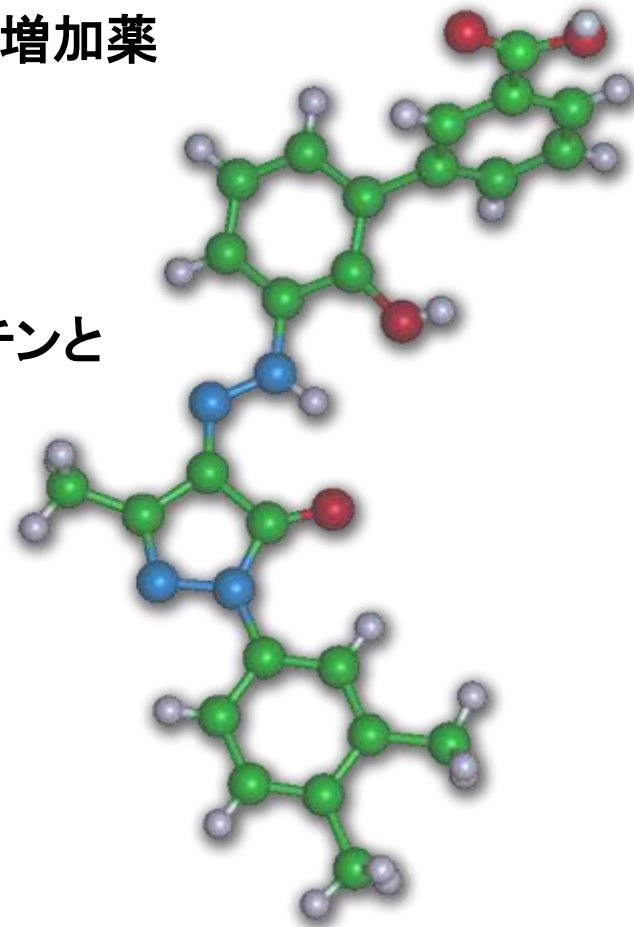


高ずり応力刺激後  
のPDMP



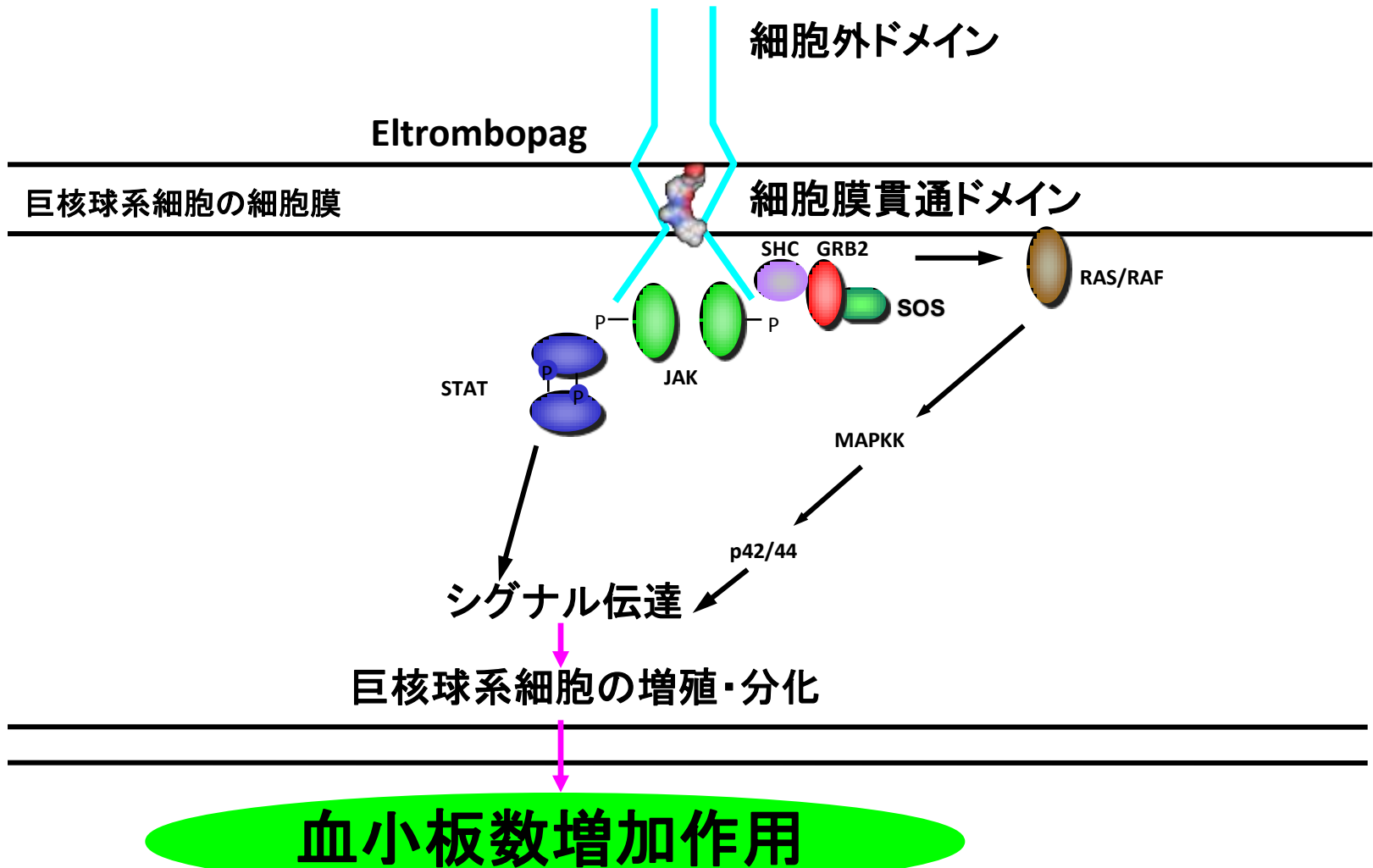
# エルトロンボパグ(レボレード)とは

1. 世界で初めての低分子非ペプチド経口血小板増加薬
2. 血小板数を増加させ、出血の危険を軽減
3. 血小板に対する造血因子であるトロンボポエチンと  
同様の作用機序で血小板数を増加
4. 1日1回の経口投与で十分
5. 日本独自の低用量で開発



# エルトロンボパグの作用機序

トロンボポエチン(TPO)受容体

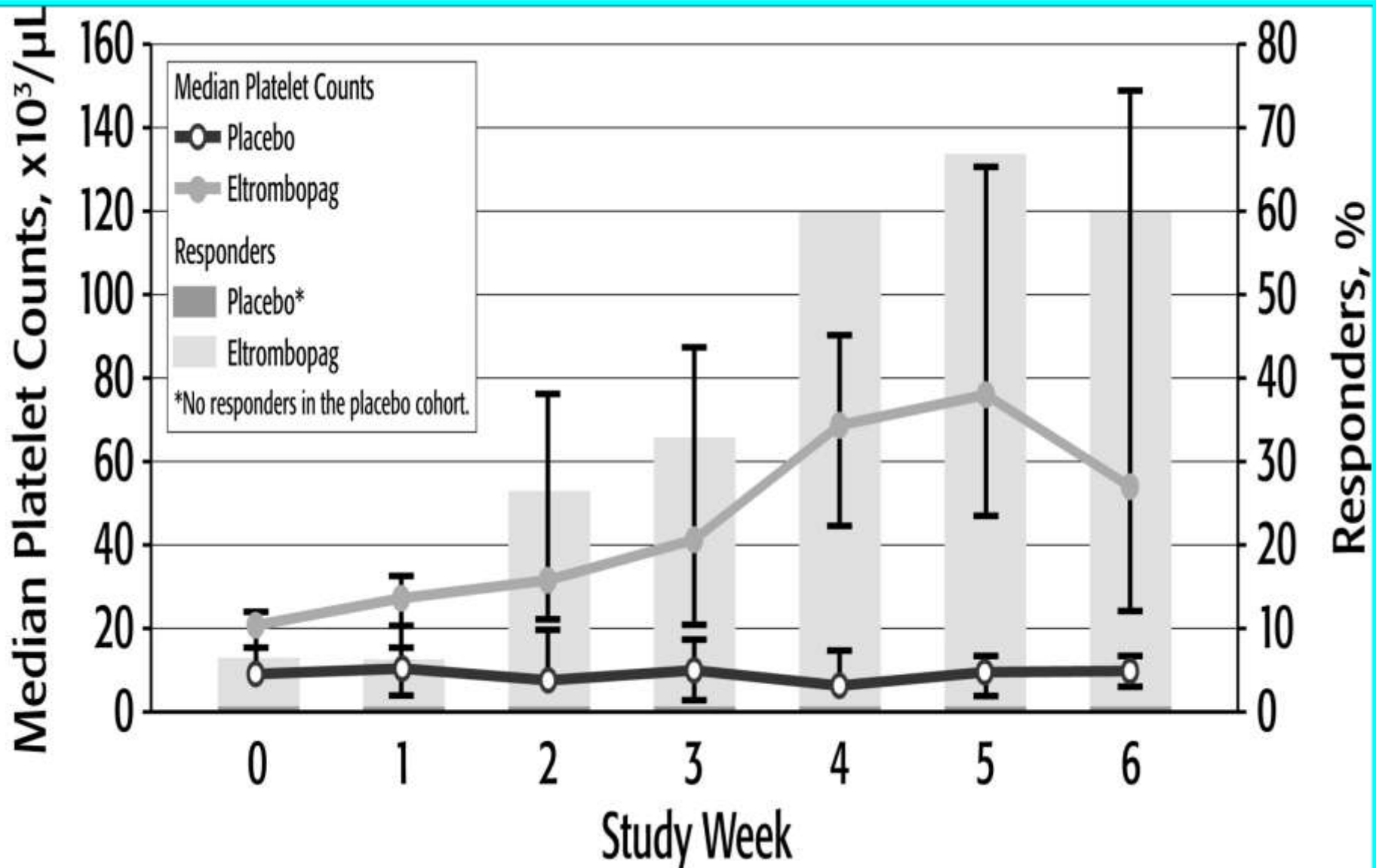


*J Thromb Haemost 10:799-806, 2012*

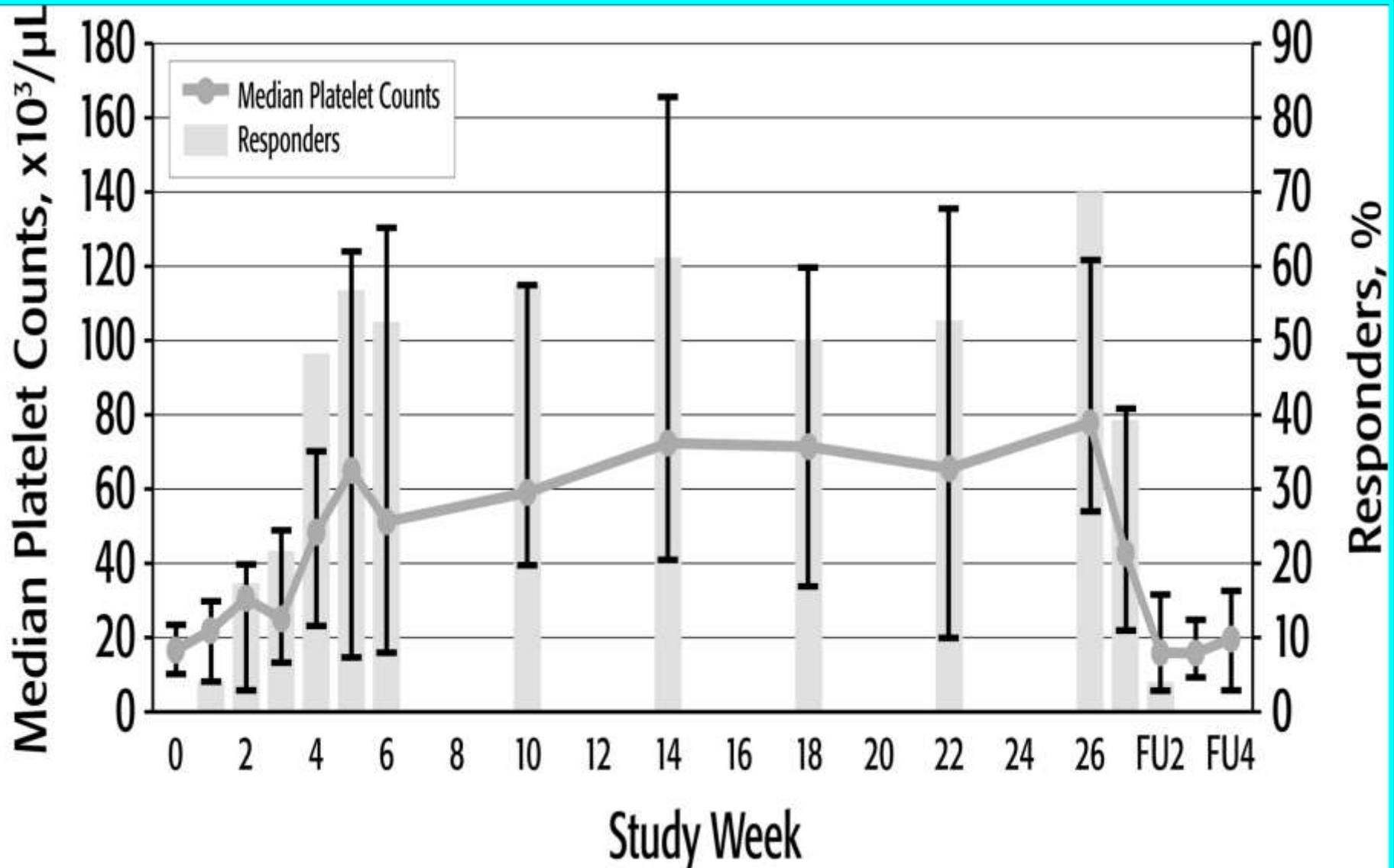
A Lower Starting Dose of Eltrombopag  
is Efficacious in Japanese Patients with  
Previously Treated Chronic Immune  
Thrombocytopenia (ITP)

Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S,  
Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya  
H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y,  
Hattori T, Katsura K, Kanakura Y

# Eltrombopag による血小板増加効果 (1)



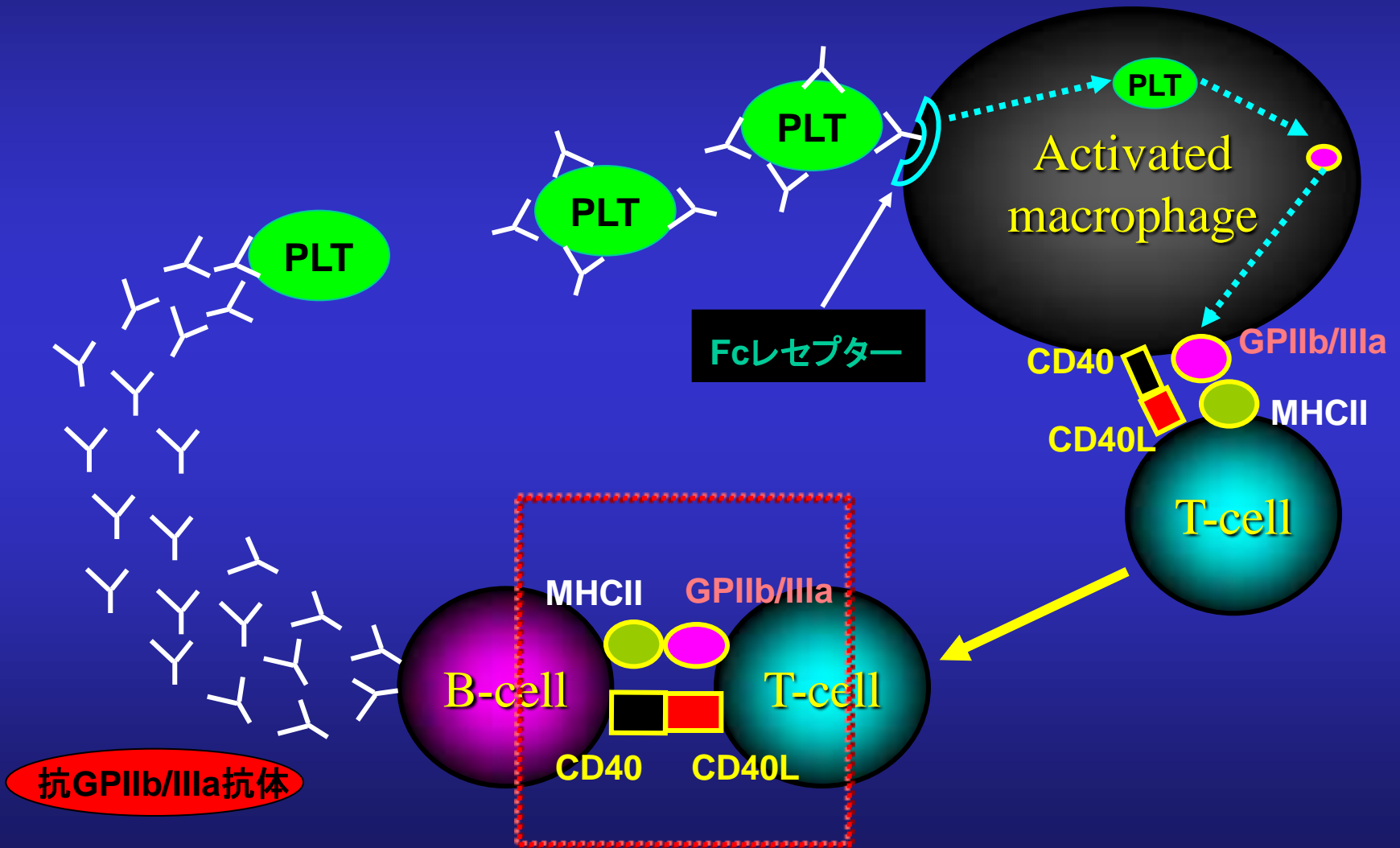
# Eltrombopag による血小板増加効果 (2)



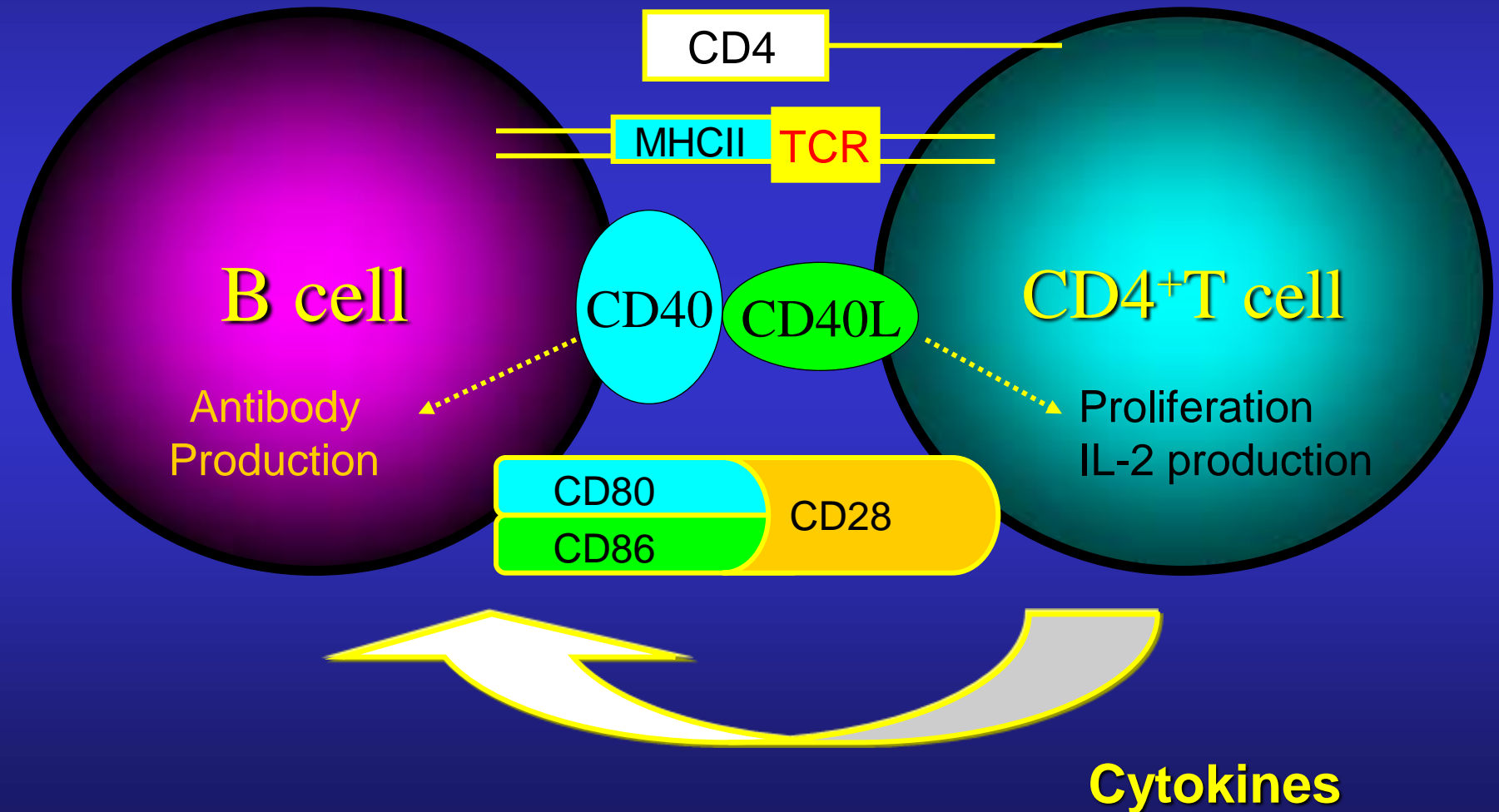
# ITPに対する新たな治療について

1. ITPの病態と診断基準
2. ITPに対する標準的治療
3. ITPに対する新しい治療法
4. ITPに関する最新の話題

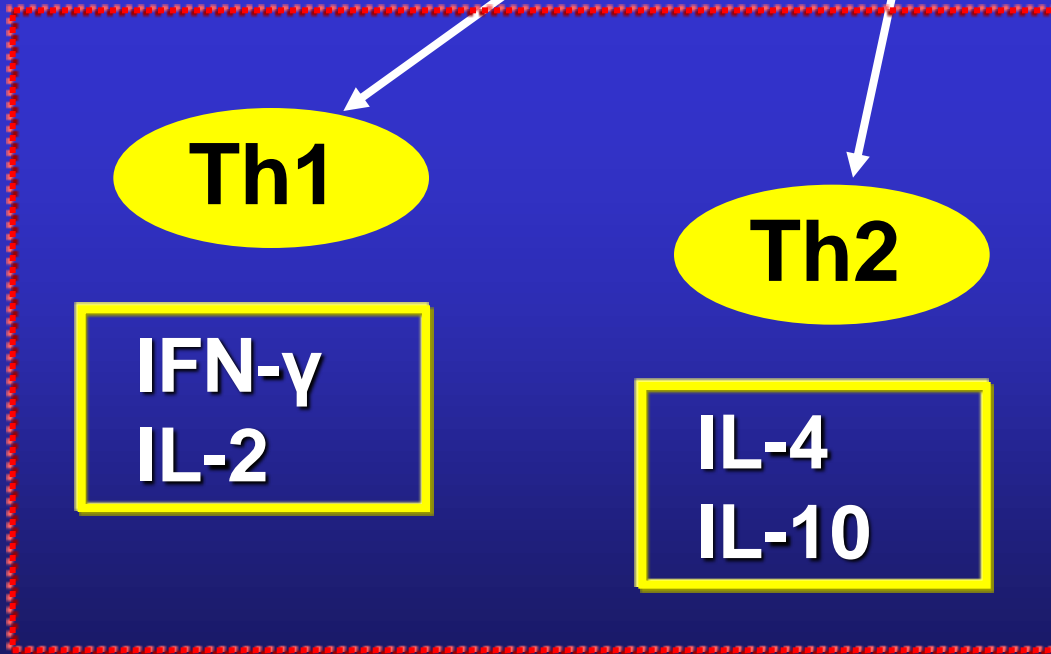
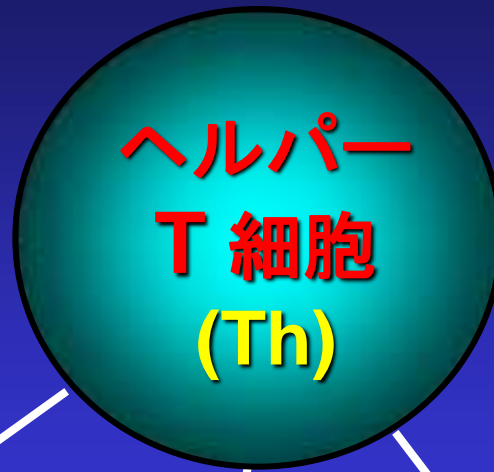
# 抗体産生のメカニズム

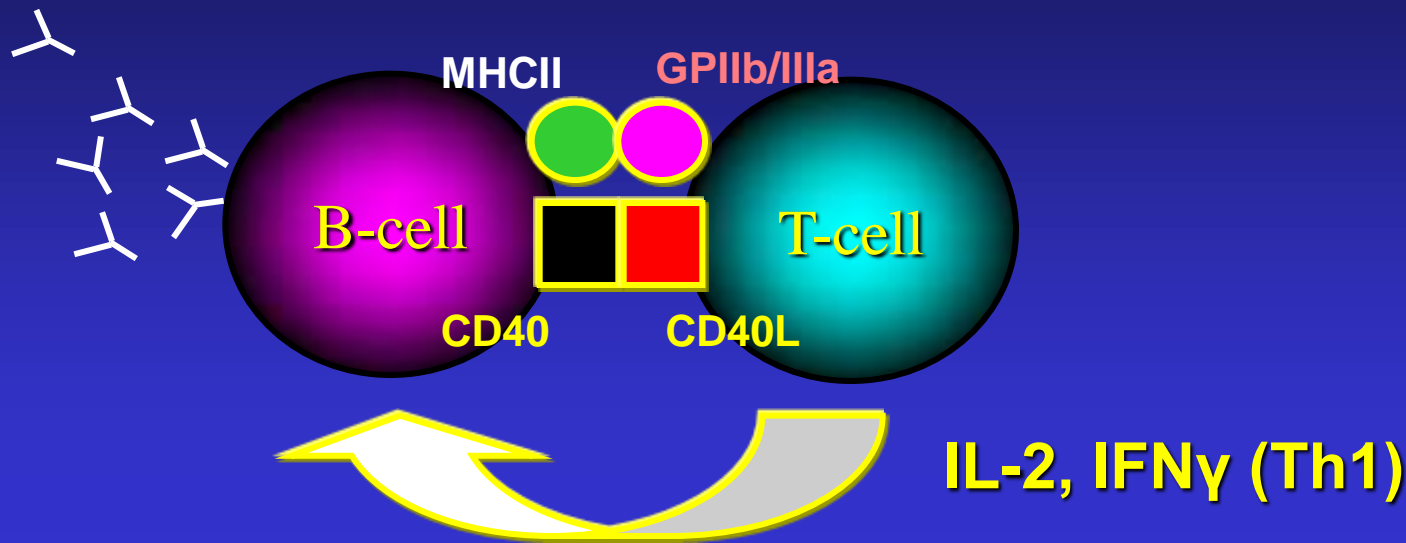


# *Antigen Specific Recognition*









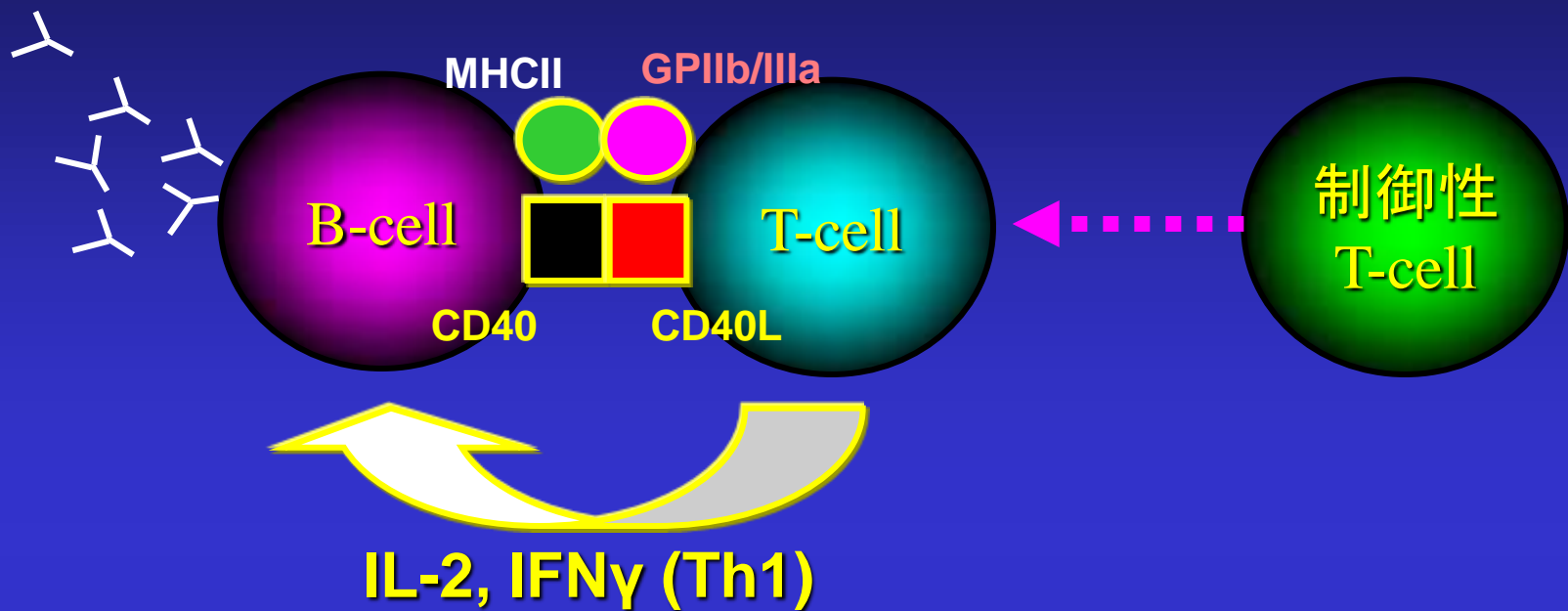
Ogawara H, et al. Eur J Haematol 71:283, 2003

Panitsas FP, et al. Blood 103:2645, 2004

Wang TT, et al. Haematologica 90:914, 2005

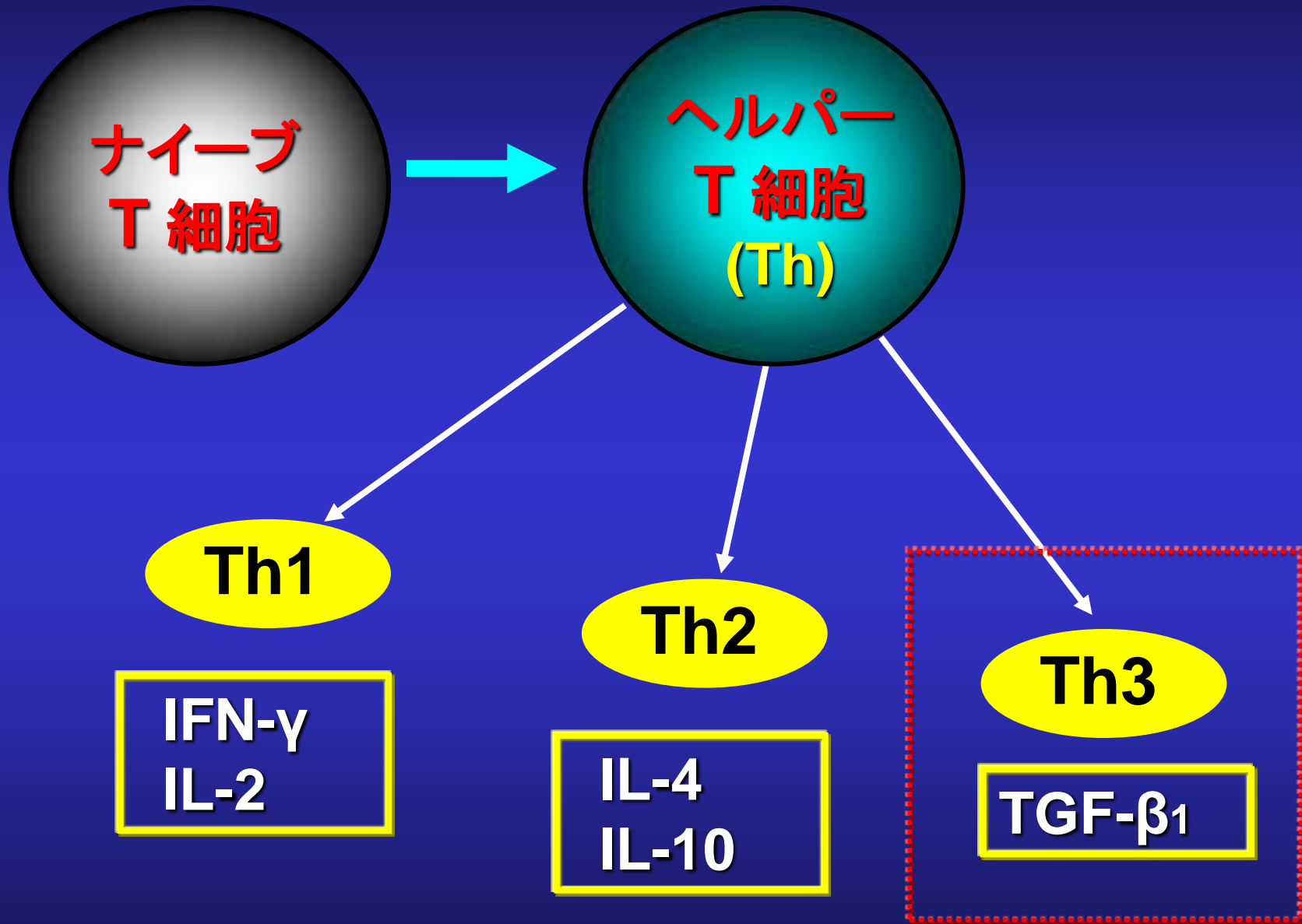
Weber NP, et al. Hum Immunol 62:1346, 2001

Th1 ×

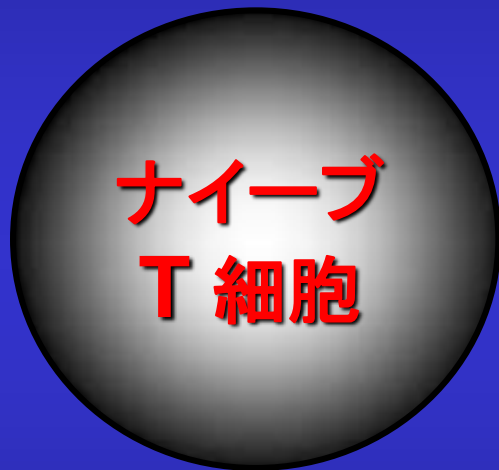


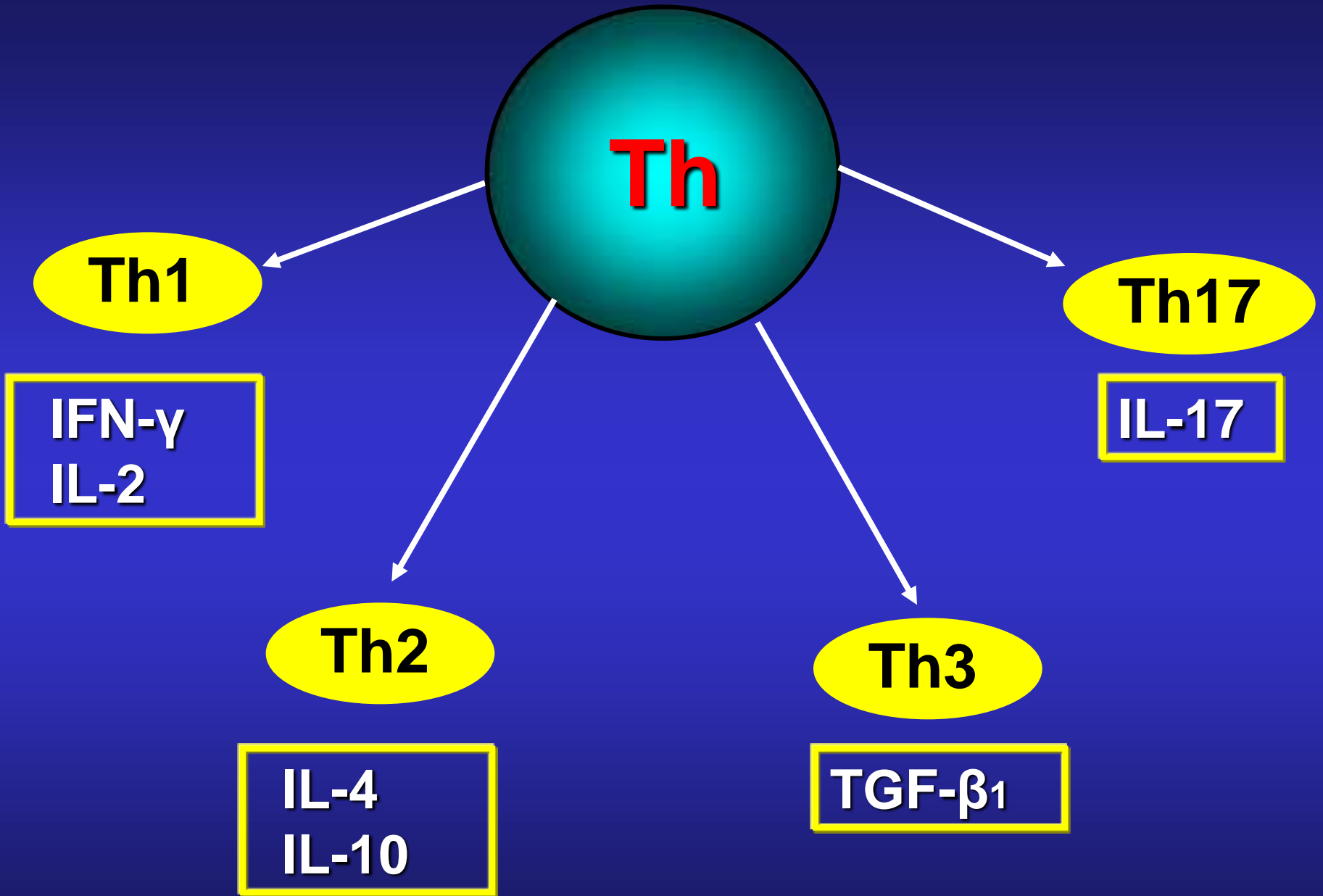
Treg は

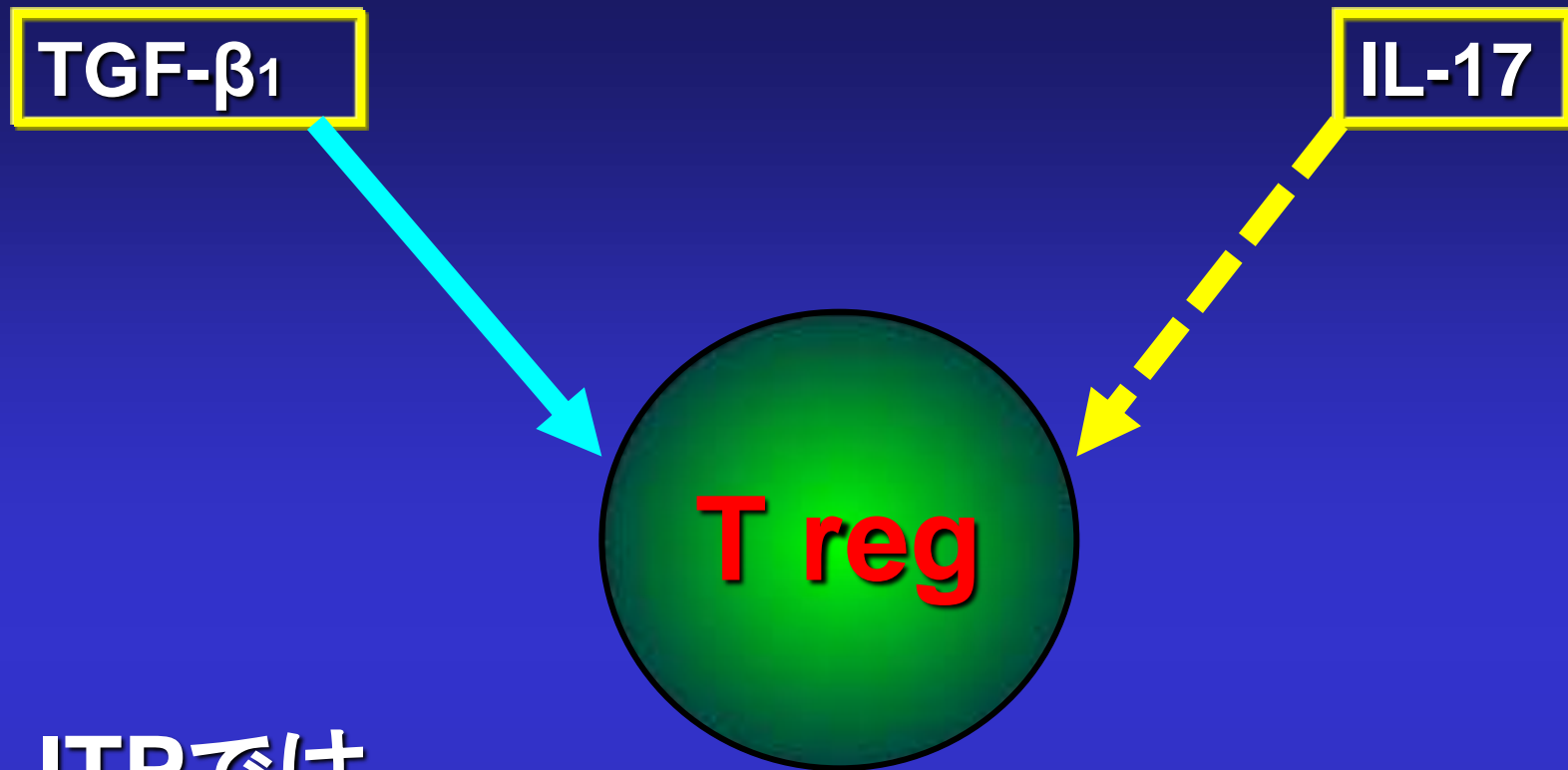
Naïve T cell から誘導される  
IL-2R(CD25) と CTLA4 を発現している  
転写因子 Foxp3 により調節されている  
免疫応答に対して 負の制御 をかける



TGF- $\beta$ <sub>1</sub>







ITPでは

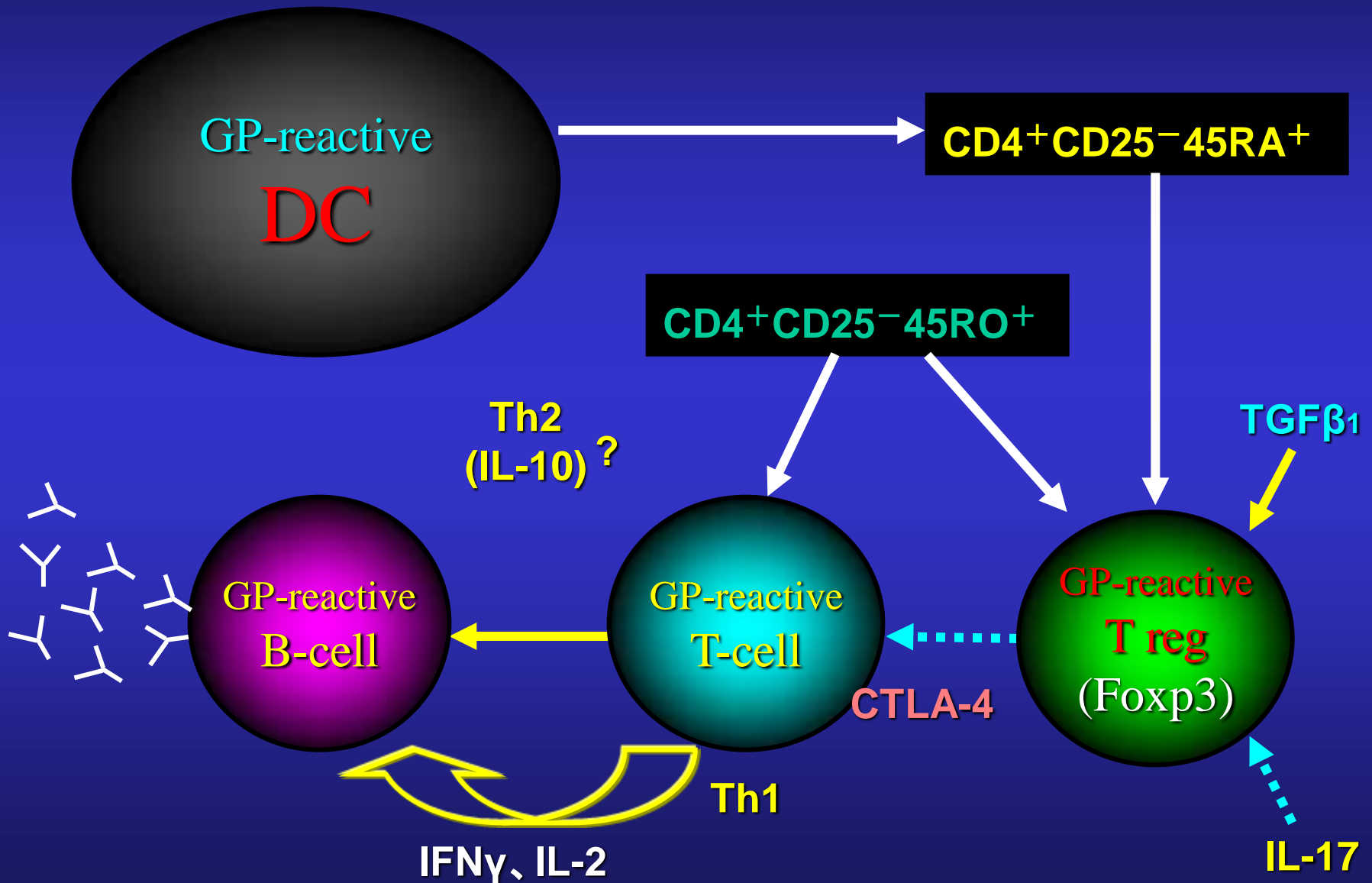
TGF-β1 が低下している

→ Andersson PO, et al. Ann Hematol 79:507, 2000

IL-17 が上昇している

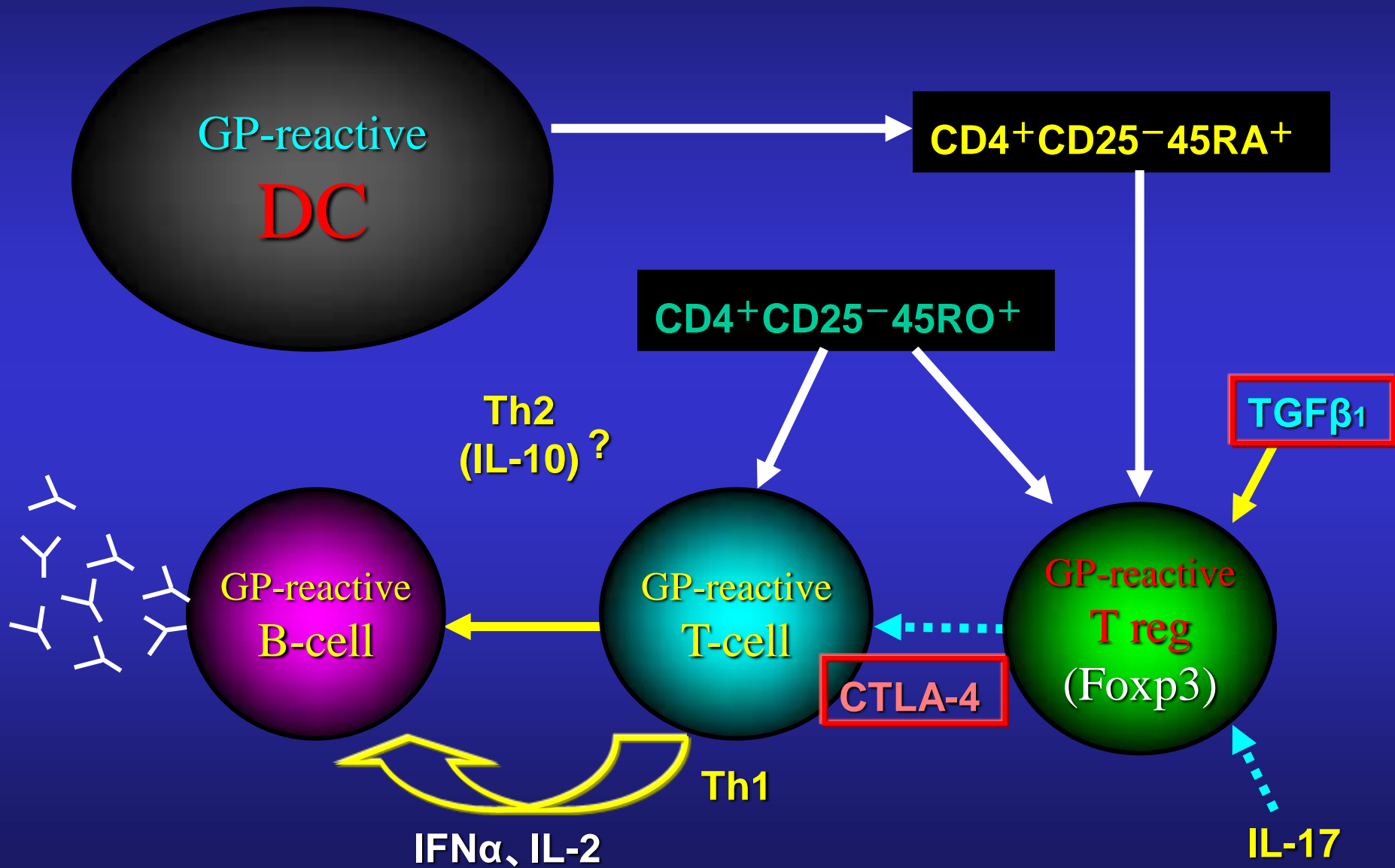
→ Wang JD, et al. Pediatr Blood Cancer 57:636, 2011

# *ITP*と免疫トレランス





# ITPと免疫トレランス



## Change Clinical characteristics of ITP patients who received eltrombopag

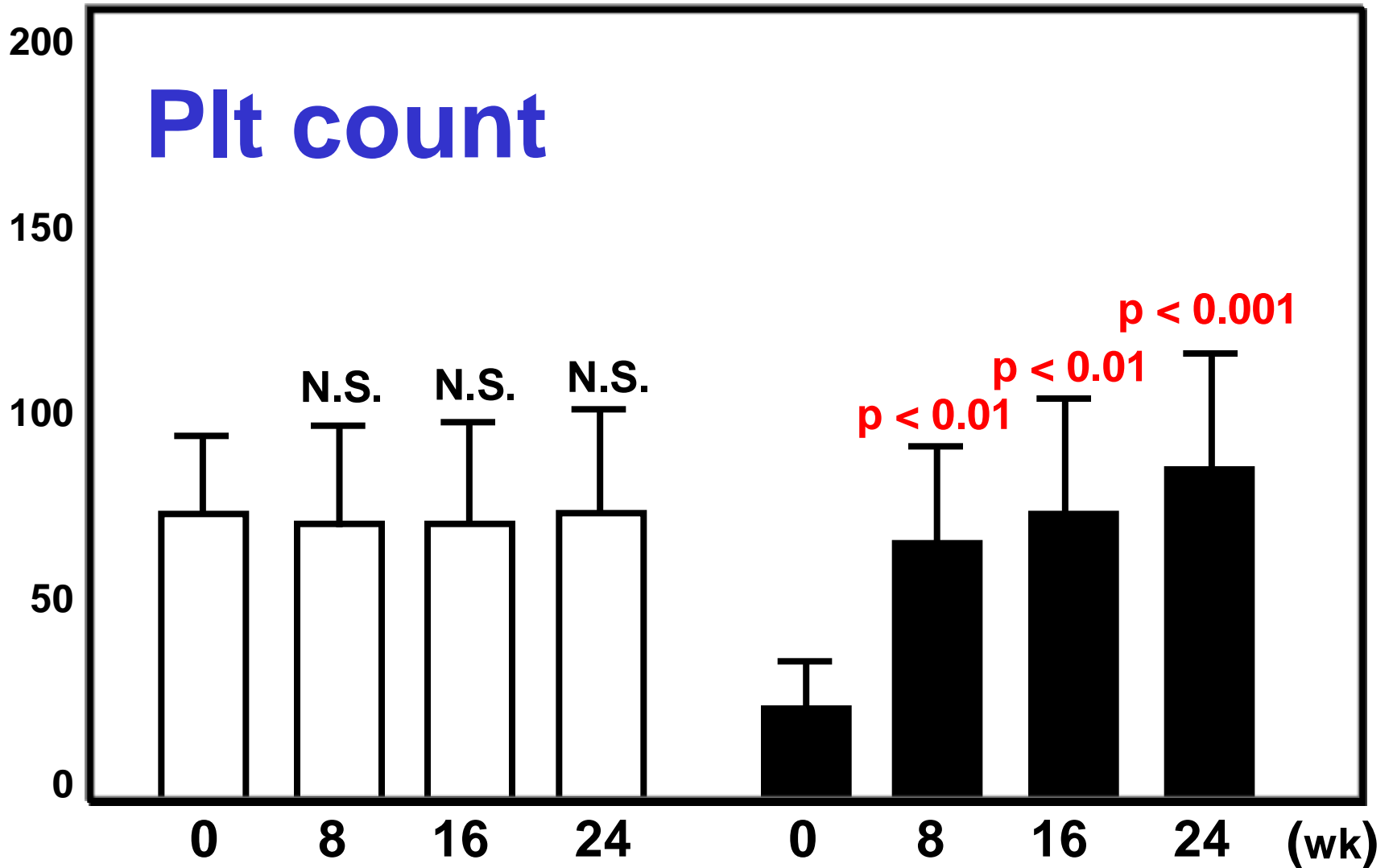
No	Age	Sex	Duration	Steroid
1.	71	F	20 years	PSL 5 mg/day
2.	69	M	2 years	PSL 5 mg/day
3.	70	F	10 years	PSL 5 mg/day
4.	63	F	2 years	PSL 5 mg/day
5.	61	F	1 year	PSL 10 mg/day
6.	61	F	3 years	PSL 5 mg/day
7.	82	M	5 years	PSL 5 mg/day
8.	62	F	15 years	PSL 2.5 mg/day
9.	71	F	20 years	PSL 2.5 mg/day
10.	77	F	5 years	PSL 10 mg/day
11.	79	M	7 years	PSL 10 mg/day
12.	63	F	30 years	PSL 2.5 mg/day
13.	65	M	2 years	PSL 5 mg/day

( $\times 10^9/L$ )

□ : Elt (-)

■ : Elt (+)

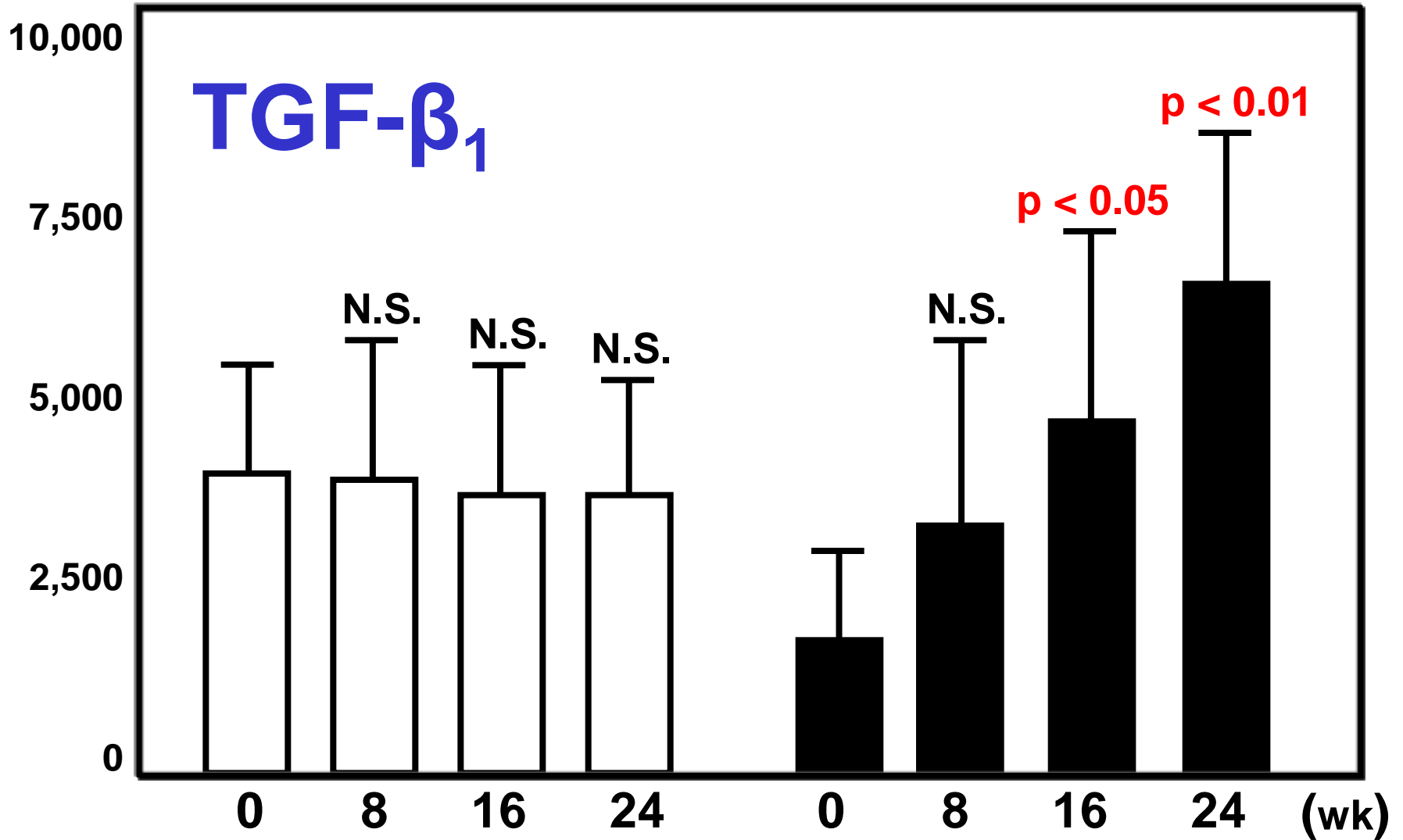
# Plt count



(pg/mL)

□ : Elt (-)

■ : Elt (+)

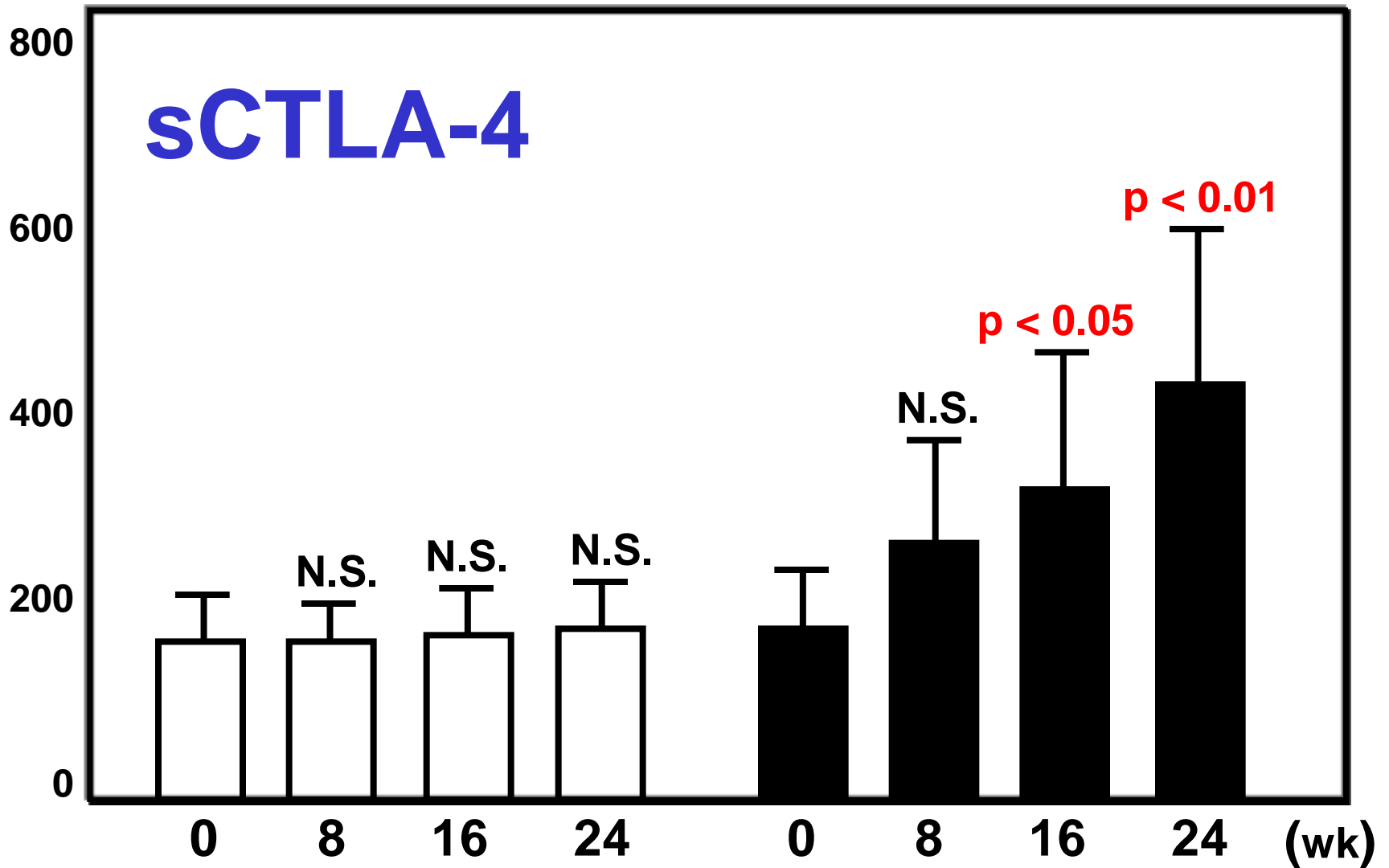


(pg/mL)

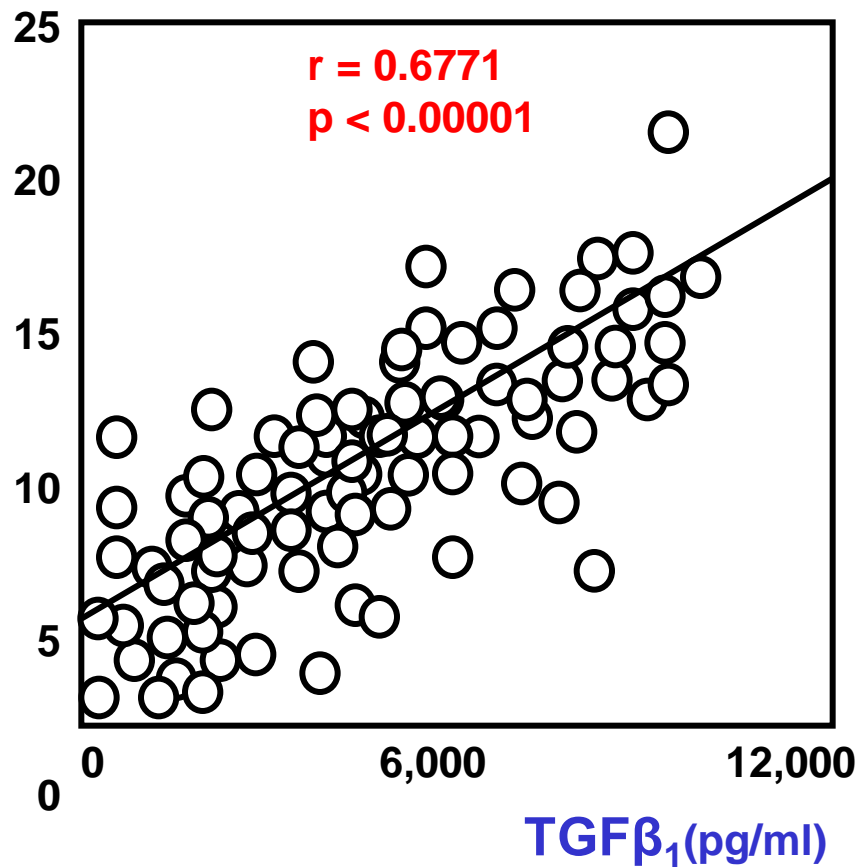
□ : Elt (-)

■ : Elt (+)

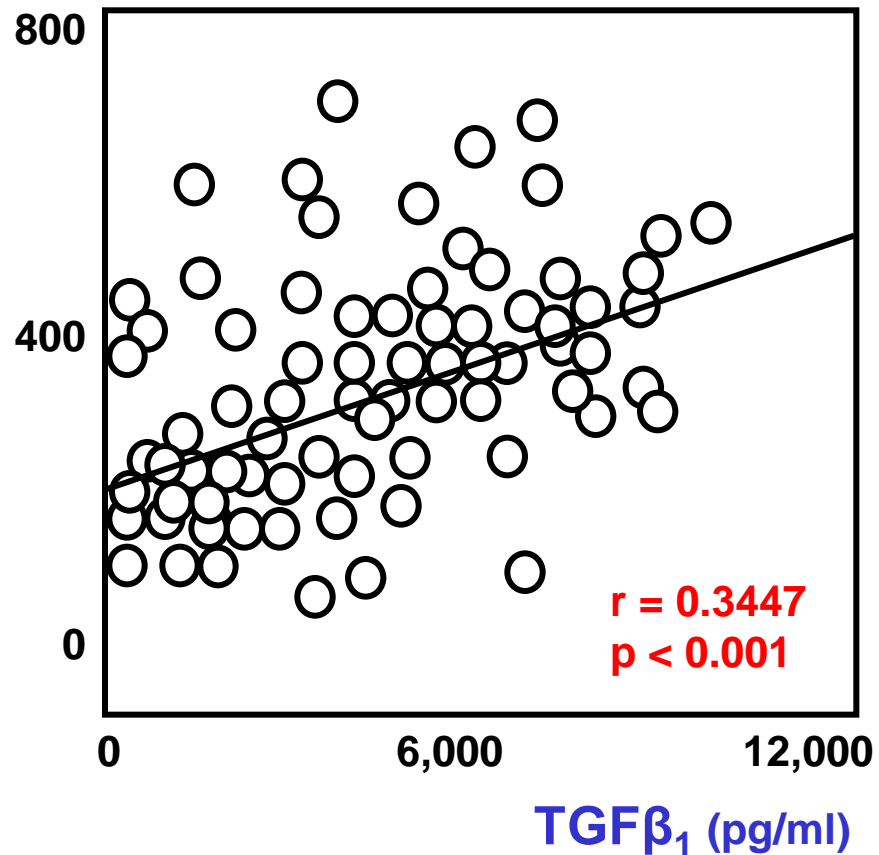
**sCTLA-4**



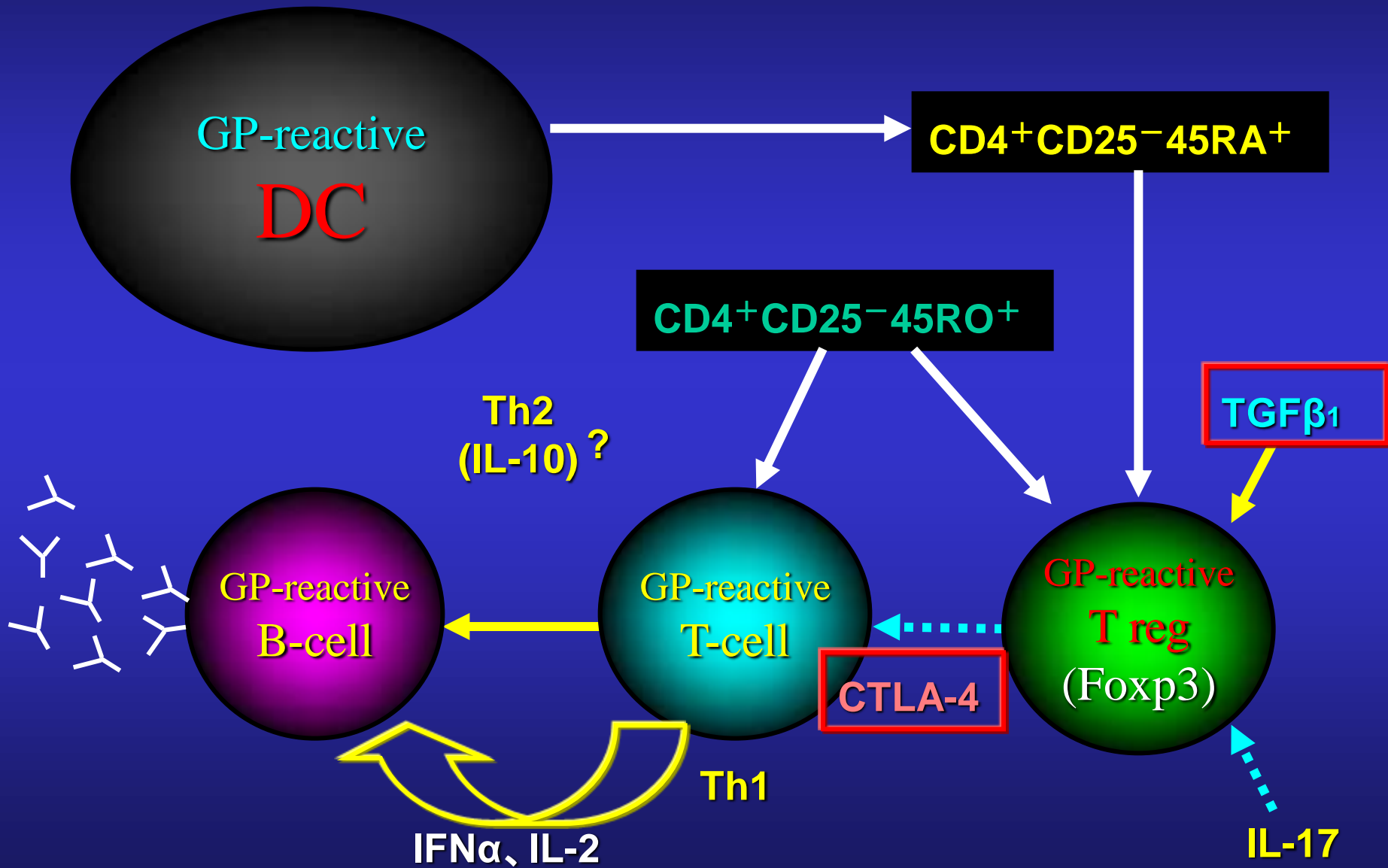
**PLT**  
( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )



**sCTLA-4**  
(pg/ml)



# *ITP*と免疫トレランス



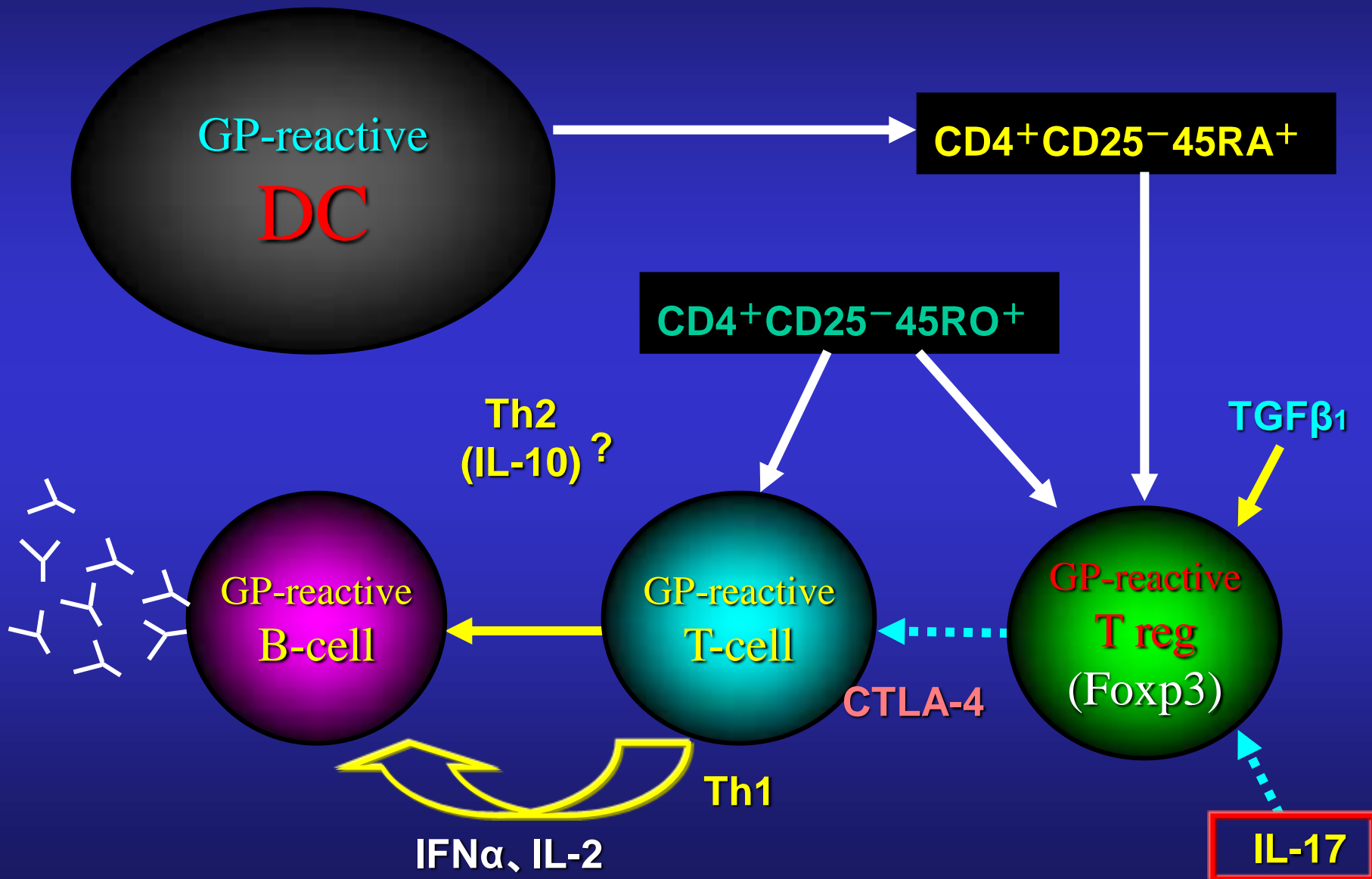
## Change of sCTLA-4 and detection rate for anti-GP antibody before and after eltrombopag treatment

No	sCTLA-4 (ng/ml)		GPIIb/IIIa		GPIb/IX		GPIa/IIa	
	0	24W	0	24W	0	24W	0	24W
1.	100	420	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
2.	100	320	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3.	130	152	(2+)	(2+)	(-)	(-)	(-)	(-)
4.	144	450	(-)	(-)	(2+)	(2+)	(-)	(-)
5.	156	195	(+)	(2+)	(+)	(2+)	(-)	(-)
6.	250	390	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7.	370	620	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8.	190	621	(2+)	(2+)	(+)	(+)	(3+)	(3+)
9.	250	321	(-)	(-)	(-)	(-)	(3+)	(3+)
10.	194	587	(+)	(+)	(-)	(-)	(3+)	(3+)
11.	190	408	(2+)	(2+)	(-)	(-)	(-)	(-)
12.	145	407	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
13.	241	607	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)

0: before eltrombopag treatment, 24W: Twenty four week after eltrombopag treatment

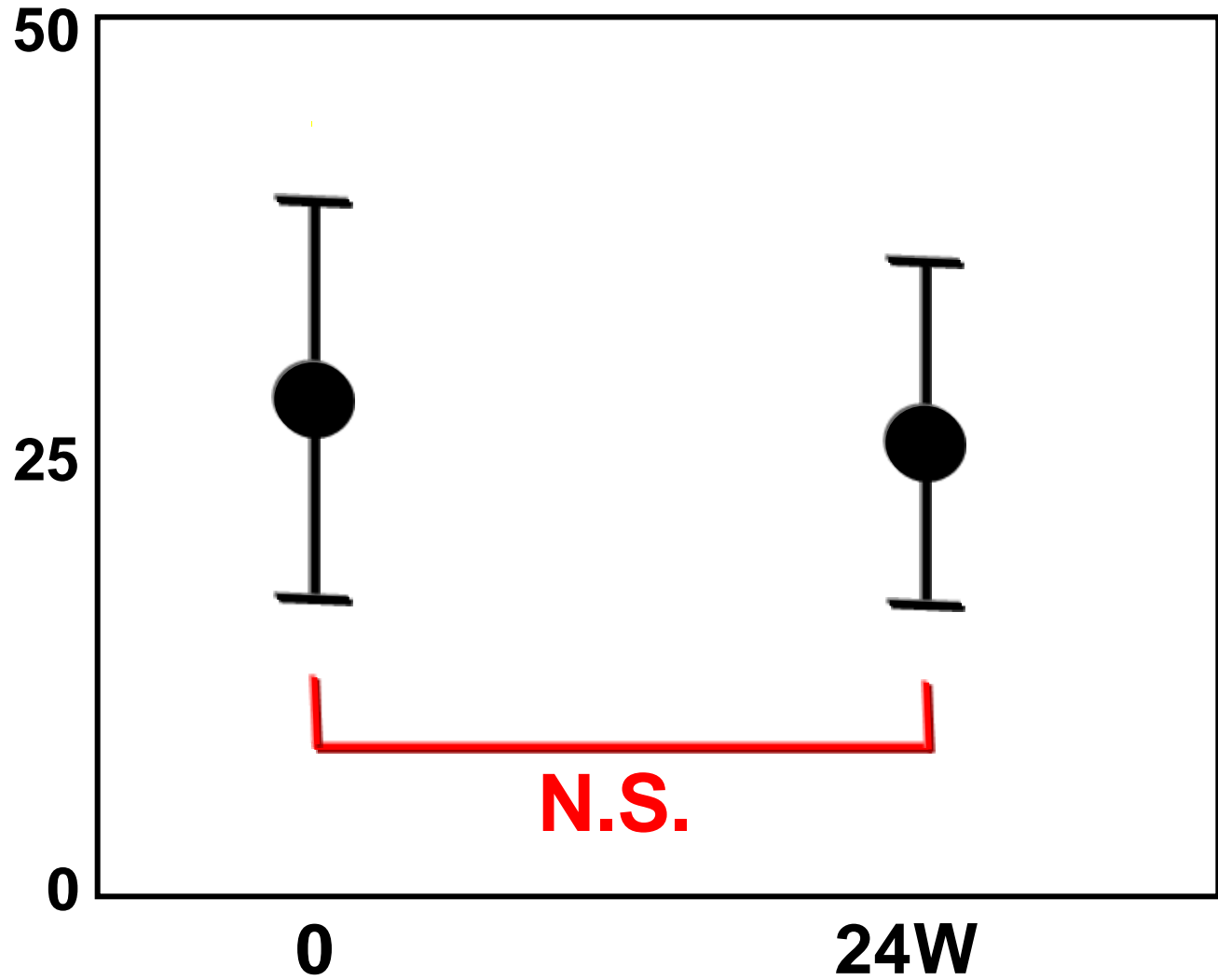


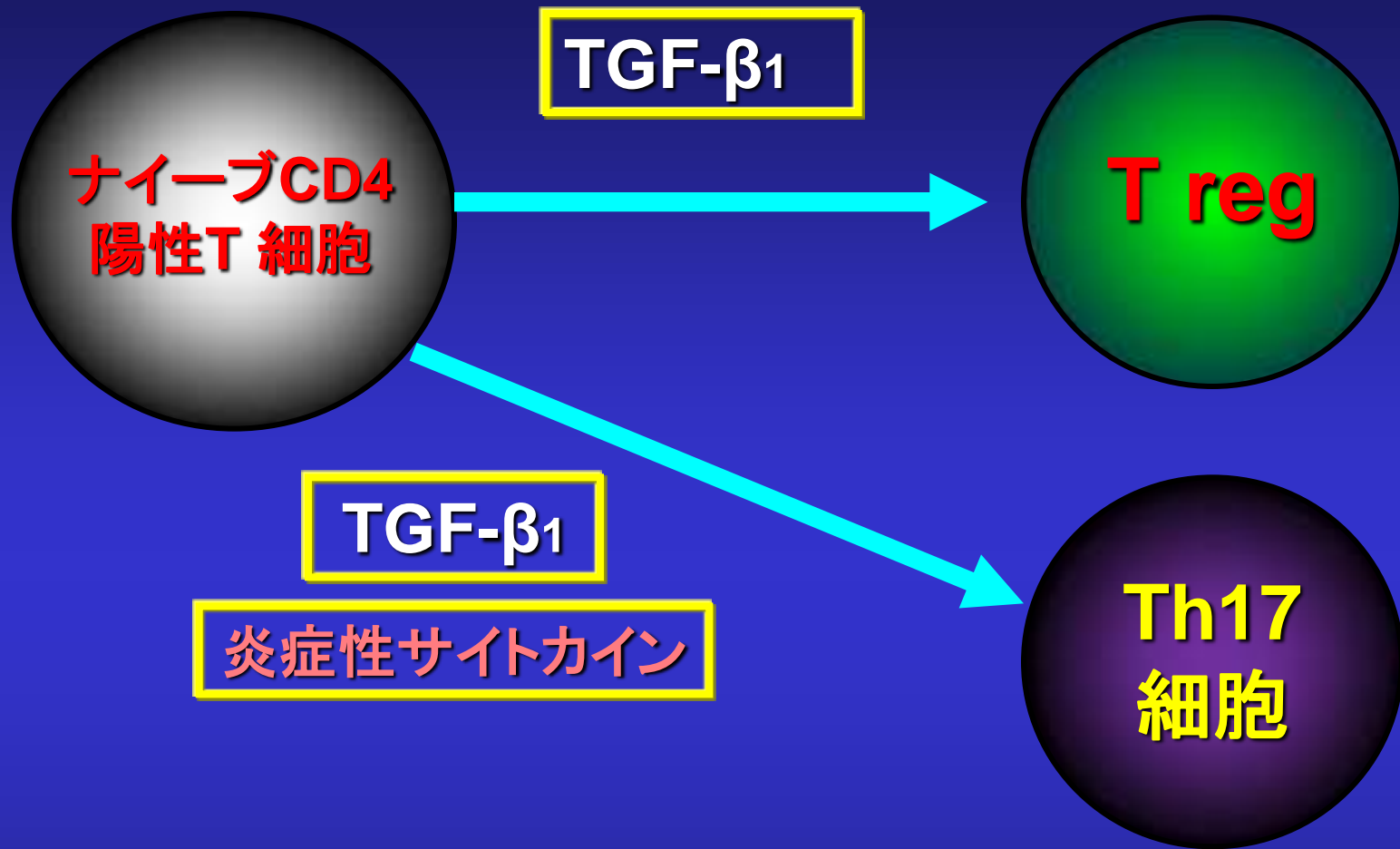
# *ITP*と免疫トレランス



(pg/ml)

# IL-17

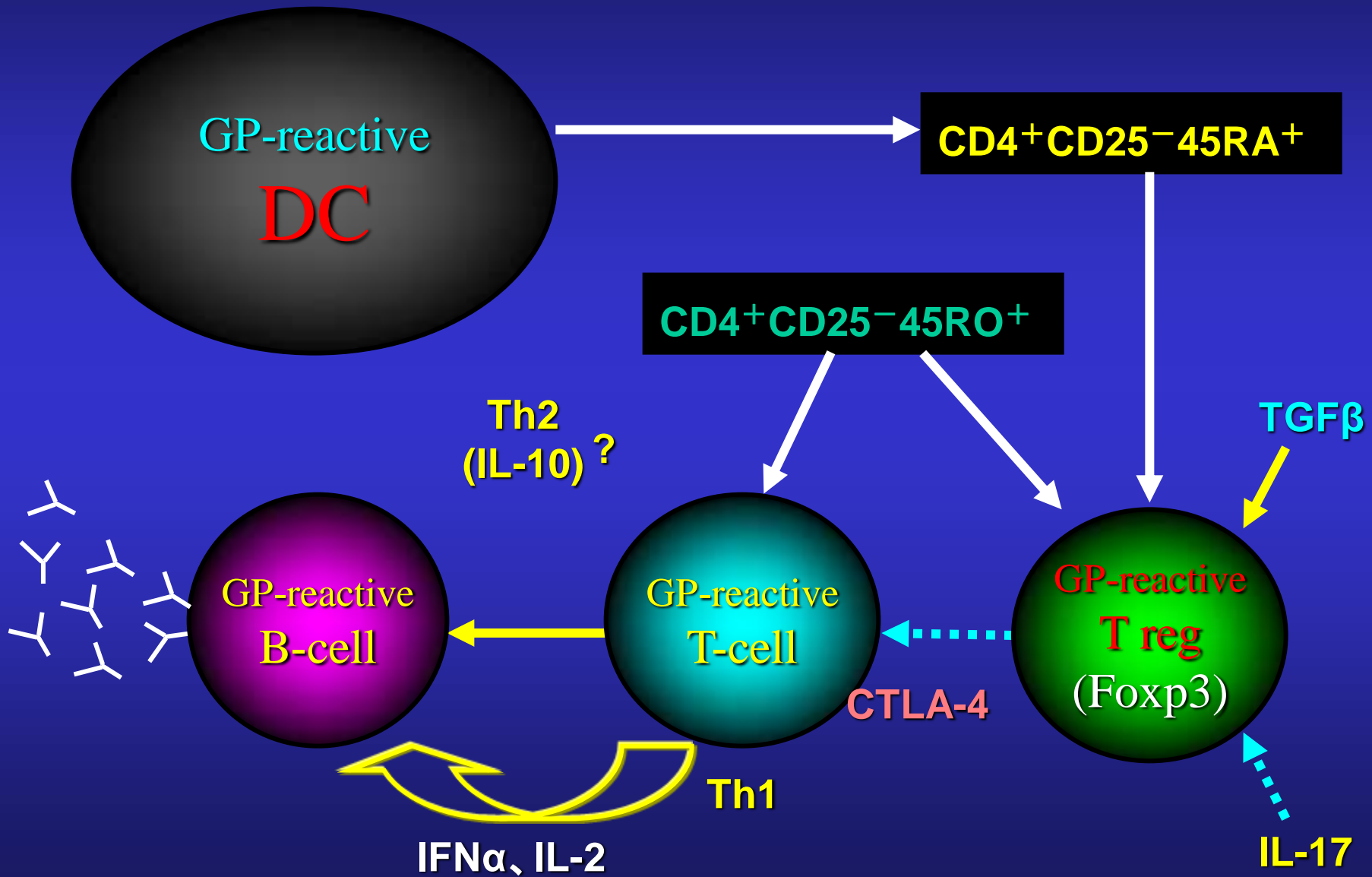




Bettelli E, et al. Nature 441:235, 2006

Maruyama T, et al. Nat Immunol 12:86, 2011

# *ITP*と免疫トレランス



*Thrombosis Research* 130:415-419, 2012

**TGF $\beta$ <sub>1</sub> and sCTLA-4 levels are  
increased in eltrombopag-exposed  
patients with ITP**

Fujita S, Nakanishi T, Yoshimura H,  
Hotta M, Nakamichi N, Tamaki T, Ishii  
K, Ito T, Nomura S

# 関西医科大学第一内科

主任教授 野村昌作

診療教授 宮良高維

准教授 伊藤量基

講師 稲葉宗夫

講師 柳父睦政

講師 森眞一郎

講師 清水俊樹

講師 石井一慶

講師 尾崎吉郎

講師 宮地理彦

助教 横井 崇

助教 孫 瑛洙

助教 杉本博是

助教 鳥居芳太郎

助教 安室秀樹

助教 西澤 徹

助教 尾形 誠

助教 中道尚人

助教 片芝雄一

助教 玉置岳史

助教 札谷直子

助教 藤田真也

助教 小笹亮太郎

助教 嶋元佳子

専修医

専修医

専修医

専修医

大学院

大学院

大学院

大学院

大学院

秘書

秘書

秘書

堀田雅章

林 美奈

二木麻衣子

吉村英晃

中西孝尚

稲垣詔子

田中晶大

木畑佳代子

清水導臣

上田美津子

井上美保子

吉積晶子



滝井病院



枚方病院

関西医大第一内科



ご静聴  
ありがとうございました

関西医大枚方病院