

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

Point

◎ ポイント

- 1. 概念：**特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、あきらかな原因がわからず、血小板の数が $10 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以下 (正常値は $15 \text{ 万} \sim 40 \text{ 万} / \mu\text{L}$) に減少する血液の病気である。国内の患者数は約 2 万人で、年間では約 3 千人が発症している。⇨ p.70
- 2. 病態：**ITP は血小板の破壊亢進と、産生障害によって引き起こされる。血小板の寿命は健康人で約 10 日だが、ITP では約 3 日と短い。また、抗体が血小板を作る巨核球を攻撃し、さらに造血因子トロンボポエチンが不足しているため、巨核球が成熟できず血小板の産生が障害されている。
小児の場合、感冒などがきっかけで発症することが多く、約 8 割は自然軽快する。成人 ITP は約 9 割が慢性型となり、定期的な通院が必要となる。血小板数が $3 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以下の患者は健常人よりも死亡する危険性が約 4 倍高いため、治療を開始することが多くなる。⇨ p.72
- 3. 治療：**これまで治療の中心はステロイドであり、糖尿病、不眠症、胃炎、満月様顔貌と肥満などに悩む患者が多かった。しかし、トロンボポエチン受容体作動薬によりステロイドの減量・中止が可能となり、生活の質が大幅に改善している。妊娠・出産を予定している若い女性患者には、根治療法として脾臓の摘出を勧めることもある。⇨ p.73
- 4. 薬剤師へのアドバイス：**慢性型 ITP 患者の約半数は、副腎皮質ステロイドの維持療法を受けている。このため、ステロイドの副作用に注意を促す。ステロイドは約 8 割の患者に有効だが副作用も多く、患者が自己判断で中止もしくは減量しないよう説明する。また、トロンボポエチン受容体作動薬のエルトロンボパグ オラミンとロミプロスチムは中止すると約 2 週間で効果がなくなるため、こちらも自己判断による中止をしないよう伝える。⇨ p.76

Keywords

◎ キーワード

これだけは、ひとことで説明できるようにしよう

特発性血小板減少性紫斑病
ヘリコバクター・ピロリ
トロンボポエチン

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura
Helicobacter pylori
TPO : thrombopoietin

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は、あきらかな原因がわからず (特発性といいます) 血小板の数が 10 万 / μL 以下 (正常値は 15 万 ~ 40 万 / μL) に減少する血液の病気です。国内の患者数は約 2 万人で、年間では約 3 千人が発症しています。

ITP は血小板に対する抗体が作られて、血小板が破壊される自己免疫疾患です。主な症状は出血症状で、皮下出血がもっとも多く、女性の場合は月経過多がみられます。ITP は病状の経過により発症から 6 か月未満の急性

型と、 6 か月以上の慢性型にわけられます。小児 ITP の多くは急性型で、 8 割以上が 3 か月以内に自然によくなります。一方、成人 ITP の約 9 割は慢性型で、女性が男性より約 2 倍多いのが特徴です。

治療の中心は、副腎皮質ステロイド製剤です。ステロイドが無効、もしくは副作用が強い場合、血小板を破壊している脾臓を摘出する手術 (脾摘) が検討されます。2010 年に血小板の産生を促進するトロンボポエチン受容体作動薬が保険適応を取得し、難治例の治療が大きく進歩しました。本稿では、具体的な症例提示と病態・治療の解説を行い、薬剤師が服薬指導に必要な情報をご提供します。

処方・症例提示

症例1 ピロリ菌感染のある慢性型ITP

.....患者プロフィール.....

年齢、性別: 62 歳, 男性

主訴: あざ

現病歴: 2 年前から健康診断で血小板数が 6 万 / μL に減少していることを指摘されていた。たまに腕と下肢にあざができることがあったが、放置していた (写真 1)。今年健康診断で血小板数が 3 万 / μL に低下したため、精査目的で血液内科を紹介された。

.....

◎処方例

ランサップ 400

タケブロンカプセル 30 (ランソプラゾール)			
1 回 1 錠	1 日 2 回	朝夕食後	7 日分
アモリンカプセル 250 (アモキシシリン水和物)			
1 回 3 錠	1 日 2 回	朝夕食後	7 日分
クラリス錠 200 (クラリスロマイシン)			
1 回 1 錠	1 日 2 回	朝夕食後	7 日分

経過: 骨髄検査で造血器悪性腫瘍を否定し、慢性型 ITP と診断。尿素呼気試験^①でピロリ菌感染を確認し、除菌療法を行った。4 週間後の外来にて尿素呼気試験を行い、ピロ

① 尿素呼気試験

ピロリ菌の感染を診断する試験。ピロリ菌の持つ酵素ウレアーゼは、尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解する働きを持つ。そのため、尿素を含む検査薬 (^{13}C -尿素) を服用すると、ピロリ菌保持者の呼気からは検査薬由来の ^{13}C を持つ $^{13}\text{CO}_2$ (二酸化炭素) が多く検出される。

リ菌の陰性化を確認した。除菌療法前の血小板数は 3 万 / μL であったが、除菌療法後は正常化している。



写真1 皮下出血斑

血小板数が 3 万 / μL 以下 (正常値は 15 万 ~ 40 万 / μL) になると、手足に皮下出血斑 (あざ) が出やすくなる。

症例2 急性型ITP

.....患者プロフィール.....

年齢、性別: 30 歳, 女性

身長: 160cm, **体重:** 50kg

主訴: あざと月経過多

現病歴: 約 2 週間前に風邪をひき、 38 度の発熱があった。7 日前から腕と下肢にあざを認め、5 日前から生理になったが出血量が非常に多く、近くの産婦人科を受診した。採血をしたところ、血小板数が $3,000$ / μL に低下しており、血液内科を紹介受診した。

.....

◎処方例 (入院時)

プレドニン錠 5mg (プレドニゾロン)				
1回5錠	1日2回	朝食後		14日
タケブロンOD錠 15 (ランソプラゾール)				
1回1錠	1日1回	朝食後		14日
日赤ポリグロビンN5%静注 2.5g/50mL				
1日400mg/kgを点滴静注				5日

経過: 診察では、全身の皮下出血 (点状出血, 紫斑) に加えて、口腔内の出血, 鼻出血を認めた。緊急入院して骨髄検査を行い、急性型ITPと診断した。副腎皮質ステロイド療法 (プレドニゾロン 1mg/kg), 血小板製剤の輸血, 免疫グロブリン大量療法 (0.4g/kg) (写真2) を開始した。胃潰瘍の合併予防のため、ランソプラゾール (タケブロン®) OD錠を併用した。治療開始7日後の血小板数は5万/ μ Lを超え、2週間後に退院した。プレドニゾロンは徐々に減量し、2か月後に中止した。現在、血小板数は正常化して職場復帰している。



写真2 免疫グロブリン大量療法の様子

免疫グロブリン大量療法の点滴には、1回あたり約4時間かかる。点滴は5日間続けることが多く、薬剤費は約100万円になる。

症例3 慢性型ITP
(副腎皮質ステロイドによる治療)

.....患者プロフィール.....

年齢, 性別: 62歳, 女性

身長: 160cm, **体重:** 62kg

主訴: あざ

現病歴: 5年前に発症。ピロリ菌除菌療法は無効であった。

.....

◎処方例

プレドニン錠 5mg (プレドニゾロン)				
1回1錠	1日1回	朝食後		28日分
プレドニゾロン錠 1mg				
1回2錠	1日1回	朝食後		28日分
タケブロンOD錠 15 (ランソプラゾール)				
1回1錠	1日1回	朝食後		28日分
ベネット錠 17.5mg (リセドロン酸ナトリウム水和物)				
1回1錠	1週間に1回	起床時		4日分
アマリール 1mg錠 (グリメピリド)				
1回4錠	1日1回	朝食後		28日分

経過: ステロイドにより副作用が生じるため、過去に何度かプレドニゾロンの中止を試みたが、ITPが再燃するため維持量として7mgを内服している。ステロイド性の糖尿病, 骨粗鬆症, 慢性胃炎を合併しており、複数の診療科を受診している。今後、ステロイドによる糖尿病のコントロールが悪い場合は、ステロイドの中止を目標に脾摘またはトロンボポエチン受容体作動薬の開始を検討する予定である。

症例4 慢性型ITP (レボレード®による治療)

.....患者プロフィール.....

年齢, 性別: 40歳, 女性

身長: 162cm, **体重:** 54kg

主訴: あざと月経過多

現病歴: 30歳時に発症。35歳の時に脾摘を受けて血小板数は7万/ μ L台で安定していた。約3か月前に再燃し、プレドニゾロンを再開した。血小板数3万/ μ Lを維持するのにプレドニゾロンが1日15mg必要で、不眠症, 満月様顔貌, にきびの副作用に悩まされている。

.....

◎処方例

レボレード錠 12.5mg (エルトロンボパグ オラミン)

1回2錠 1日1回 就寝前 30日分

経過：ステロイドの減量を目的にエルトロンボパグ オラミン (レボレード®) を 12.5mg から開始した。2週間後には血小板数が目標の5万/μL 台に増加し、ステロイドを少しずつ減量して2か月後に中止することに成功した。現在は、エルトロンボパグ オラミン 25mg のみを処方し、月に1回通院している (処方例)。

症例5 慢性型ITP(ロミプレート®による治療)

.....患者プロフィール.....

年齢, 性別：46歳, 女性

身長：164cm, **体重：**60kg

主訴：あざと鉄欠乏性貧血

現病歴：34歳時に発症。ピロリ菌の感染はなく、ステロイド治療が無効であった。脾摘を希望せず、1年前からエルトロンボパグ オラミンによる治療を受けていた。

.....

◎処方内容

〈院内〉

ロミプレート皮下注 250 μg 調製用

(ロミプロスチム (遺伝子組換え))

3 μg/kg を週1回皮下注

〈院外〉

フェロミア錠 50mg (クエン酸第一鉄ナトリウム)

1回2錠 1日1回 夕食後 30日分

経過：子宮筋腫による鉄欠乏性貧血が悪化し、クエン酸第一鉄ナトリウム (フェロミア®) を開始することにした。クエン酸第一鉄ナトリウムを併用するとキレートを形成するためにエルトロンボパグ オラミンの吸収が著しく低下するため、薬物相互作用のないロミプロスチム (ロミプレート®) に変更した。鉄剤による治療開始1か月後に貧血が改善し、血小板数は5万/μL 台で安定している。

病態と治療の概要

1. 体内における血小板産生と造血因子

血小板は核のない大きさ3μmの血液細胞です。体内では傷口からの出血を止め、傷を治す役割があります。骨髄にある巨核球という血液細胞の細胞質がちぎれて、血小板になります。巨核球の成熟には多くの造血因子が関与していますが、もっとも大切なのがトロンボポエチンです(図1)。

2. 病態

ITPは血小板の破壊亢進と、産生障害によって引き起こされます。

1) 血小板の破壊亢進

本来、免疫とは体の中に入った細菌やウイルスを排除するための防御システムですが、ITPでは免疫に異常を来して自分の血小板を抗体が攻撃します。血小板の寿命は健康な方で約10日ですが、ITPでは約3日と短く、血小板が減少します(図2, p.74)。

2) 血小板の産生障害

従来、ITPの病態は血小板の破壊亢進のみと考えられてきましたが、最近になり血小板を作る巨核球の成熟に障害があることが明らかにされました。血小板に対する抗体が巨核球を攻撃し、さらにトロンボポエチンが不足しているため巨核球が成熟できず、上手に血小板を作れなくなります。

3. 治療

小児ITP：感冒などがきっかけで発症することが多く、約8割は自然軽快します。海外では血小板数に関係なく、出血症状がなければ経過観察が推奨されています。一方、国内では血小板数が2万/μL以下になると免疫グロブリン製剤、または副腎皮質ステロイド療法を行うことがあります。

成人ITP：約9割が慢性型となり、定期的な通院が必要です。血小板数が3万/μL以下の患者は健常人よりも死亡する危険性が約4倍高いため、治療を開始することが多くなります。脳出血のような致死的な出血を起こす患者は全体の約1%とされますが、新薬トロンボポエチン受容体作動薬 (エルトロンボパグ オラミン, ロミプロスチム)

の登場によりその危険性は下がりました。また、これまで治療の中心はステロイドであり、糖尿病、不眠症、胃炎、満月様顔貌と肥満などに悩む患者が多かったのですが、トロンボポエチン受容体作動薬によりステロイドの減量・中止が可能となり、生活の質が大幅に改善しています。なお、妊娠・出産を予定している若い女性患者には、根治療法である脾摘を勧めることが多いです (図3, p.75)。

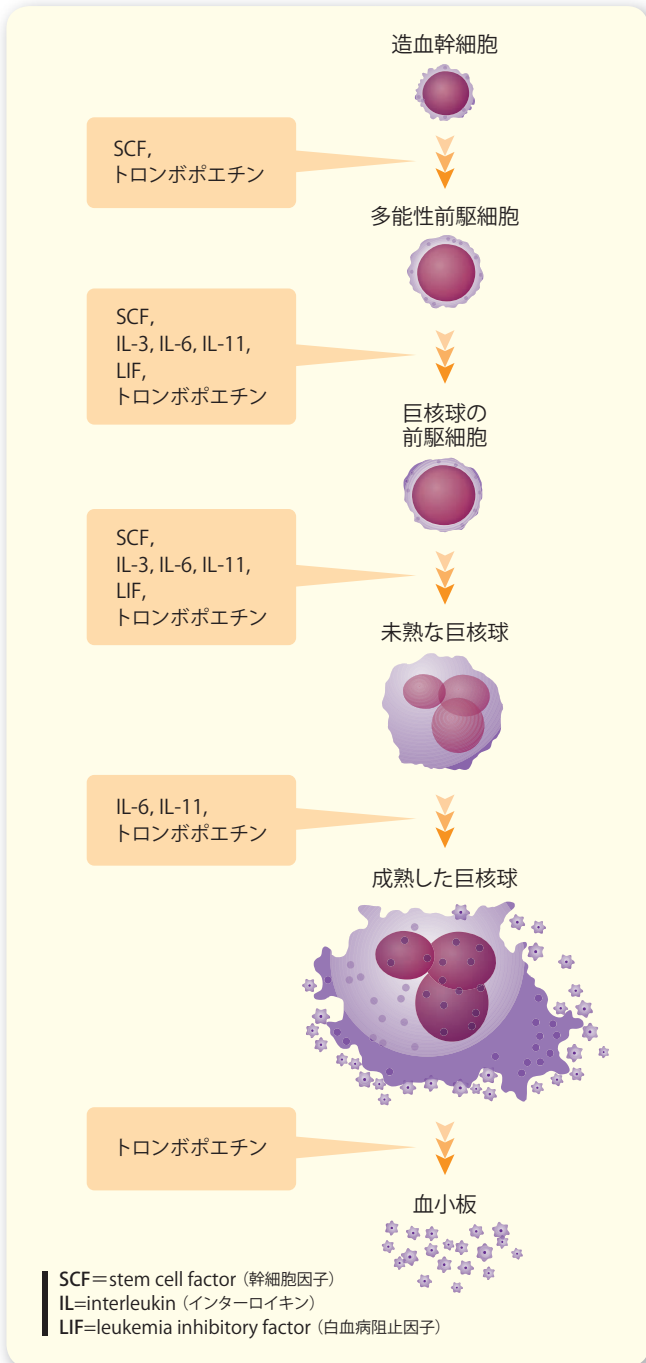


図1 巨核球造血と血小板産生

止血に必要な血小板は、骨髄中の巨核球から作られる。すべての血液細胞を作り出す造血幹細胞から巨核球を作るために、多くの造血因子が必要となる。なかでもトロンボポエチンがもっとも強力。

Kaushansky K. N Engl J Med. 1998; 339(11): 746-754. をもとに
PT 編集部作成

1) ヘリコバクター・ピロリの除菌療法

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は、胃炎や胃・十二指腸潰瘍に深く関わっています。ピロリ菌除菌療法により約6割の患者で、血小板数が5万/ μ L以上に増加します。ピロリ菌に対する抗体が、血小板を同時に攻撃して破壊することが血小板減少症の原因として考えられています。

2) はじめに行う治療

ピロリ菌に感染していない、もしくは除菌療法が無効な場合、ステロイド療法を行います。約8割の方に有効ですが、多くの場合ステロイドを減らすと血小板数も減少します。ステロイドを中止できる患者は約1~2割です。プレドニゾロンは体重1kgあたり1mg/日を2~4週間投与し、血小板数が増加したら減量します。ステロイドの維持量は5~10mgが多いように思います。高齢者の場合は副作用が現れやすいので、少量(0.5mg/日)から開始することがあります。

3) ステロイドが無効または副作用が強い場合に行う治療

脾臓はリンパ球をつくり、血液中の不要な物質を処理する臓器です。約100年前からITPに脾摘が有効なことが知られており、ステロイドが無効または副作用が強い慢性患者について、脾摘を考慮します。脾摘後に免疫力が低下する場合がありますので、手術前に肺炎球菌ワクチンの接種が必要です。

4) 脾摘が無効または手術適応がない場合に行う治療

血小板を増やすトロンボポエチンに代わり巨核球を刺激し、血小板を増やすトロンボポエチン受容体作動薬を用います。約8割の患者に有効で、治療開始4週間後には血小板数が目標の5万~20万/ μ Lに安定します。錠剤のエルトロンボパグ オラミンと注射剤のロミプロスチムがありますが有効率は同じですので、患者のライフスタイルに合わせて選択します (表1, p.75)。

なお、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の参照ガイドでは、健康保険の適応外ですが、成人ITP治療の免疫抑制療法としてアザチオプリン(アザニン[®]、イムラン[®])、シクロスポリン(サンディミュン[®]、ネオーラル[®])、シクロホスファミド水和物(エンドキサン[®])、ステロイドパルス療法、デキサメタゾン大量療法、ダナゾール(ボンゾール[®])、ピンカアルカロイド、リツキシマブ(リツキサン[®])が推奨されています。

5) リツキシマブの医師主導治験

海外では約10年前からBリンパ球に対する抗体医薬であるリツキシマブが、ITP治療に広く使われています。

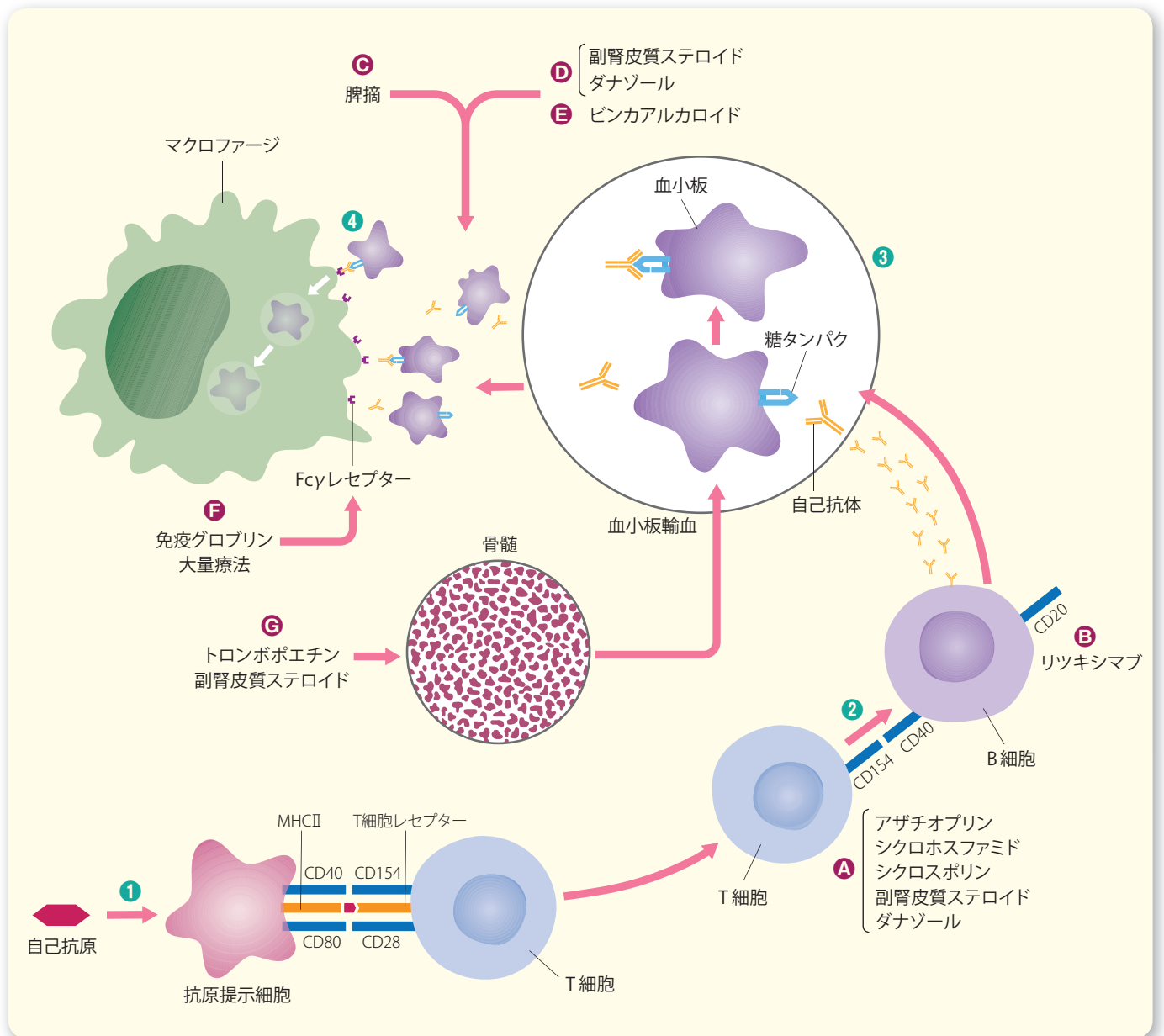


図2 ITPの病態と治療

ITPは体内にある血小板を自己抗体が攻撃する自己免疫疾患である。攻撃された血小板はマクロファージによって破壊される。このため治療の中心は、抗体の産生を抑える免疫抑制剤となる。血小板の破壊を抑えるために、脾臓の摘出、免疫グロブリン大量療法を行うこともある。巨核球造血を刺激するトロンボポエチン受容体作動薬は、血小板を増やす新薬である。

ITPの病態

- ① 自己抗原が抗原提示細胞に取り込まれ、細胞表面にあるMHC II 経路でペプチドとして、T細胞に提示される。さらに、シグナル分子であるCD80、CD40によってT細胞に刺激シグナルが与えられる
- ② 活性化したT細胞はCD154や、サイトカインの放出によってB細胞を活性化させる
- ③ 活性化したB細胞は抗体をつくり、これが血小板の細胞膜表面の糖タンパクに結合する
- ④ 血小板に結合した抗体はマクロファージのFcγレセプターに認識され、マクロファージが血小板を破壊する

治療薬の作用

- A アザチオプリンなどの免疫抑制薬はT細胞に働く
- B リツキシマブはB細胞のCD20に結合し、B細胞の破壊を促す
- C 脾臓はB細胞の増殖やマクロファージによる貪食を司る。脾臓を摘出することで、これらの働きを低下させる
- D 副腎皮質ステロイドなどはマクロファージの働きを抑制する
- E ビンカルカロイド(ビンクリスチンなど)は血小板に結合し、それを貪食したマクロファージは破壊される
- F 免疫グロブリン大量療法は、マクロファージによる血小板の破壊を抑制する
- G トロンボポエチン受容体作動薬は血小板を増やす

Cines B. et al. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002; 346 (13): 995-1008. もとに PT 編集部作成

現在、ドラッグラグの解消を目指して慢性型 ITP に対するリツキシマブの医師主導治験（厚生労働科学研究 治験推進研究事業，研究代表者：慶應義塾大学 宮川義隆）を進めており，早期の承認取得を目指しています。

6) ITP 治療の比較

小児の多くは経過観察で済みますが，成人のほとんどが慢性型となるため治療の継続が必要となります。各種 ITP 治療を比較すると，ピロリ菌除菌療法は有効率が高く，

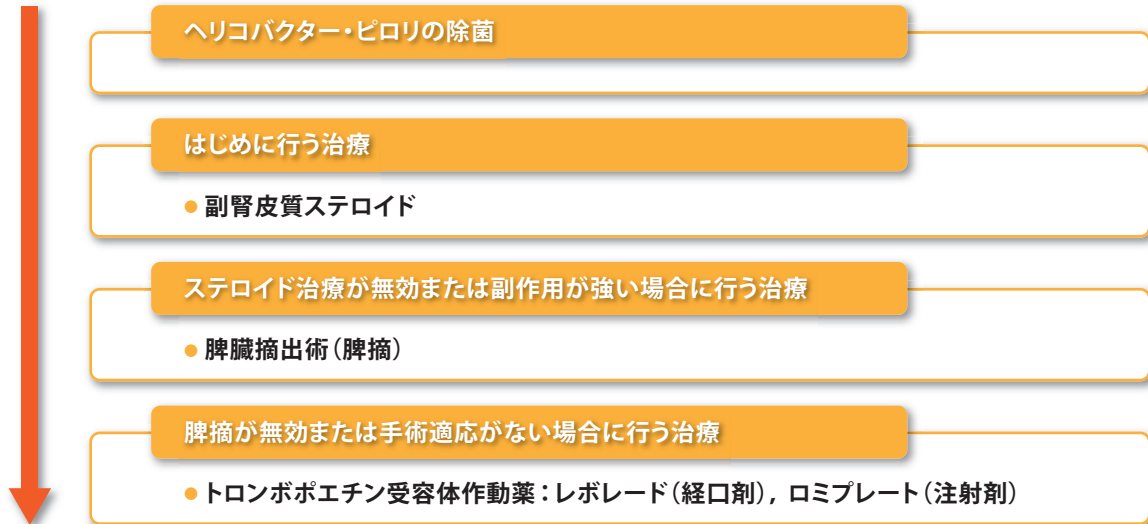

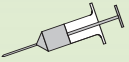


図3 成人ITP治療の流れ

藤村欣吾，宮川義隆，倉田義之ら．成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版．臨床血液．2012；53(4)：433-442．
をもとに宮川義隆作成

表1 トロンボポエチン受容体作動薬

	レボレード® (エルトロンボパグ オラミン)	ロミプレート® (ロミブロスタム)
治療効果	約8割	約8割
剤形	経口剤 	注射剤 
用法・用量	1日1回，空腹時に内服：12.5～50mg/日	毎週1回，皮下注射：1～10 μg/kg
人種差	あり	—
食事の影響・薬物相互作用	あり	—

宮川義隆作成

表2 ITP治療の比較

ITPの治療はガイドラインを参考に，患者のライフスタイルも考慮して選択する。
妊娠を予定している女性には，根治療法である脾臓摘出術を勧めることが多い。

	長所	短所	薬剤費・手術料
ピロリ菌除菌療法	約6割に有効	非感染者には無効	約5,000円
副腎皮質ステロイド	約8割に有効	中止できるのは約1～2割 副作用が多い	年間3,500円 (PSL 5 mg/日)
脾臓摘出術	約6割に有効	手術合併症，免疫力の低下	約80万円
トロンボポエチン受容体作動薬	約8割に有効	投与継続が必要	年間約300万円 (継続が必要)
リツキシマブ (医師主導治験中)	約5割に有効	約2割が再発	約80万円

PSL：プレドニゾン

宮川義隆作成

副作用が少なく、薬剤費が安価であることから、第1選択となります。副腎皮質ステロイドは有効性が高いことが魅力ですが、ステロイド特有の様々な副作用があり、合併症の治療が必要もしくは生活の質が低下することを考慮すると、必ずしも最善とは言えません。脾摘は唯一の根治療法であり、約6割の方に薬物療法が不要になるのが魅力です。このため若い患者に、積極的に推奨されます。新薬のトロンボポエチン受容体作動薬は約8割に有効で、脾摘の有無に関係なく安定した効果を示します。他の治療薬と比較して有効率が高く、副作用が少ないのが特徴ですが、薬剤費が年間約300万円必要です。リツキシマブは欧米では、脾摘を回避するために積極的に使われています。約5割に有効ですが、約2割に再発するのが短所です(表2, p.75)。

4. 薬剤師に対するアドバイス

1) 服薬指導

慢性型 ITP 患者の約半数は、副腎皮質ステロイドの維持療法を受けています。このため、ステロイドの副作用である胃潰瘍、血糖の上昇、容姿の変化(満月様顔貌、中心性肥満、体重増加)、骨粗鬆症などについて、注意を促します。ステロイドは約8割の患者に有効ですが副作用も多く、患者が自己判断で中止もしくは減量しないよう説明をします。

エルトロンボパグ オラミンは服用前後2時間の飲食を控える、乳製品を摂る場合は服用から4時間以上あける必要があります。また、マグネシウム、カルシウム、鉄などを含む製剤と併用すると吸収が阻害されて、治療効果が弱くなります。エルトロンボパグ オラミンとロミプロスチムは中止すると約2週間で効果がなくなりますので、治療を自己中断しないよう説明しましょう。

また、血小板数が少ないときに、血小板の機能を低下させるアスピリンなどの非ステロイド性抗血小板薬を併用すると出血症状が悪化します。解熱・鎮痛が必要な場合は、血小板機能に影響しないアセトアミノフェンを勧めます。

2) 生活指導

慢性型 ITP の患者は急激な再燃時を除き、定期的な通院により日常生活を送ることができます。血小板数が3万/ μL 以下と少ないときは、外傷の危険性のあるオートバイの運転、スキーボードなどは避けましょう。ITP の治療目標は血小板数を正常化させることではなく、止血に必要な血小板数を維持することです。日常生活には血小板数が3万/ μL あれば問題はないとされますが、

表3 外科処置時に推奨される血小板数

手術内容	推奨される血小板数 (μL)
簡単な抜歯	3万以上
複雑な抜歯	5万以上
小手術	5万以上
大手術	8万以上
脳外科手術	10万以上
帝王切開	8万以上
経膈分娩	5万以上

ITP患者は血小板数が3万/ μL 以上あれば、日常生活を送ることができる。外科処置を行う場合は、大量出血を避けるため血小板数を一時的に増やす必要がある。

藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之ら. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版. 臨床血液. 2012; 53(4): 433-442. をもとに宮川義隆作成

抜歯や手術を受ける時は血小板が少ないと血が止まりにくいので、手術に必要な血小板数が推奨されています(表3)。血小板数が安定していても、感冒をきっかけに再燃することがあります。出血症状が強い場合、医療機関を受診して採血検査を受けることをお勧めします。

ITP 患者向けに、ITP-info と ITP 患者サポート・コミュニティ (Facebook) が公開されていて、病気と治療法の説明、生活指導に関する情報が掲載されています。

- ① ITP-info: <http://www.itp-info.jp> ^{*}
- ② ITP 患者サポート・コミュニティ (Facebook) : <http://ja-jp.facebook.com/ITP.PatientSupport>

※グラクソ・スミスクライン株式会社ウェブサイト

参考文献

1. 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病の新しい治療. 血液フロンティア. 2011; 21(3): 83-94.
2. 宮川義隆. 特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. 血液内科(旧:血液・腫瘍科). 2010; 61(6): 714-718.
3. 宮川義隆. ITPの新しい治療薬. 血栓止血誌. 2010; 21(3): 262-270.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117(16): 4190-4207.
5. 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之ら. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年版. 臨床血液. 2012; 53(4): 433-442.
6. 白幡聡, 石井榮一, 江口春彦ら. 小児特発性血小板減少性紫斑病一診断・治療・管理ガイドライン(日本小児血液学会ITP委員会). 日小血会誌. 2004; 18(3): 210-218.