

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版

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 治療の参照ガイド」作成委員会

柏木 浩和¹, 桑名 正隆², 羽藤 高明³, 高蓋 寿朗⁴,
藤村 欣吾⁵, 倉田 義之⁶, 村田 満⁷, 富山 佳昭^{1,8*}

Key words : ITP, Thrombopoietin-receptor agonists, Rituximab, Splenectomy

はじめに：「成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療参照ガイド」改訂の目的

2012年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業血液凝固異常症に関する調査研究班から、「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」が発表された¹⁾。このガイドは当時の ITP 治療に関する世界の情勢や、研究班での研究成果と専門医の意見を踏まえ、本邦の実態に即して作成されたものであった。このガイドの特徴としては、まず本邦に特徴的といえる *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 関連 ITP の位置づけが明確化された。また ITP の治療開始基準および治療目標が明示され、副腎皮質ホルモンをファーストライン、脾臓摘出術 (脾摘) をセカンドライン、その他の治療をサードラインとする治療の流れがその推奨度とともに示された。ITP 治療に対する基本的な理念はその後大きな変化はなく、2012 年版ガイドは現在においても十分有用なものである。しかし、当時製造販売承認の直後であったためにサードラインに位置付けられていたトロンボポエチン受容体作動薬 (thrombopoietin receptor agonists, TPO-RA) の使用経験が蓄積され、その長期的な有効性と安全性が明らかにされてきた。さらに欧米ではセカンドラインに位置づ

けられていたリツキシマブが 2017 年に日本で成人 ITP に適応拡大された。一方で脾摘は実施症例が減少してきており、副腎皮質ステロイド無効例におけるセカンドライン治療の選択において、臨床現場の判断と参照ガイドの乖離が大きくなってきている。またファーストラインとして用いられる副腎皮質ステロイドの投与方法に関しても、海外からデキサメサゾン大量療法の有効性があらためて報告されるなど、ITP 治療に関する新たなエビデンスが蓄積されてきている。

そこで本研究班では、成人 ITP 治療に関する最近の報告を調査し、成人 ITP 治療ガイドの改訂版を提示することとした。最大の改訂ポイントは、セカンドライン治療として、TPO-RA、リツキシマブおよび脾摘を推奨し、それぞれの治療の選択は、患者の状態や生活スタイルに合わせて個別に判断する、とした点にある。本改訂は ITP 治療の参照ガイド作成委員会において起案・討議し、血液凝固異常症に関する調査研究班の研究分担者、研究協力者の意見を反映した上で作成されたものである。本ガイドは実地臨床において有用に活用されることを最大の目的としており、治療の手引きとともに臨床上の question をいくつか作成し、文献的検索を含めたそれに対する回答を作成委員会の意見とともに記載した。それぞれの治療に対する推奨度は、前ガイドと同様に GRADE システム (grading of recommendations, assessment, development and evaluation) を参考に記載した (表 1)²⁾。なお、ITP 合併妊娠の管理については、妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイドを参考にされたい³⁾。本ガイドが実地医療において有効に活用されることを期待する。

* 参照ガイド作成責任者

¹ 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

² 日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

³ 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

⁴ 広島市立舟入市民病院 内科

⁵ 安田女子大学看護学部 看護学科

⁶ 四天王寺悲田院

⁷ 慶應義塾大学病院 臨床検査医学

⁸ 大阪大学医学部附属病院 輸血部

表 1 推奨度²⁾

推奨度の強さ
1. 強い推奨 ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い
2. 弱い推奨 良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い
根拠の基になったエビデンスの質
A. 複数の RCTs において確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス
B. RCTs による限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス
C. 重大な弱点のある RCTs によるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

註：RCT, 無作為化対照試験

総 論

1. ITP の疫学, 病態, 診断

1) 疫学および分類

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、免疫的機序により血小板減少をきたす後天性疾患であり、欧米においては primary ITP (primary immune thrombocytopenia) との名称が普及しつつある^{4,5)}。指定難病の医療受給者証発行数より、本邦では約 25,000 名が罹患していると考えられる。年間の新規発症数は 10 万人あたり 2.16 人と推計されており、6 歳以下の小児、20～34 歳の女性および高齢者に好発する⁶⁾。Primary ITP はその発症時期により、新規診断 (newly-diagnosed) ITP (発症後 3 ヶ月以内)、持続性 (persistent) ITP (3～12 ヶ月)、および慢性 (chronic) ITP (12 ヶ月以上) に分類される⁵⁾。

2) 病態

主に血小板膜糖蛋白 [GPIIb/IIIa (CD41/CD61), GPIb/IX (CD42) など] を標的とする抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板が、脾臓等の網内系細胞によって貪食・破壊されることにより血小板減少が生じる。また抗血小板自己抗体は巨核球の成熟障害やアポトーシスを誘導し、血小板産生も障害される。抗血小板自己抗体以外に免疫複合体、補体、細胞傷害性 T 細胞なども血小板減少に関与している可能性がある^{4,7～11)}。このように ITP は多彩な免疫異常が関係した症候群であると考えられ、その治療は主に、1) 抗血小板自己抗体産生の抑制、2) 血小板破壊・貪食の抑制、および 3) 血小板産生の回復、を目的になされる。しかし現時点では個々の患者の病態を正確に把握できないことが、治療選択上の障害となっている。

3) 診断

ITP に対する疾患特異的な検査が確立されていないた

め、ITP の診断は基本的に除外診断である。すなわち、血小板減少 (10 万/ μ l 未満) を認めるが、赤血球系 (ただし出血あるいは慢性鉄欠乏による貧血を除く) および白血球系は正常であり、かつ血小板減少をきたすその他の疾患を除外できる場合に ITP と診断する。以下に診断の際に参考となる臨床所見および検査を記す。

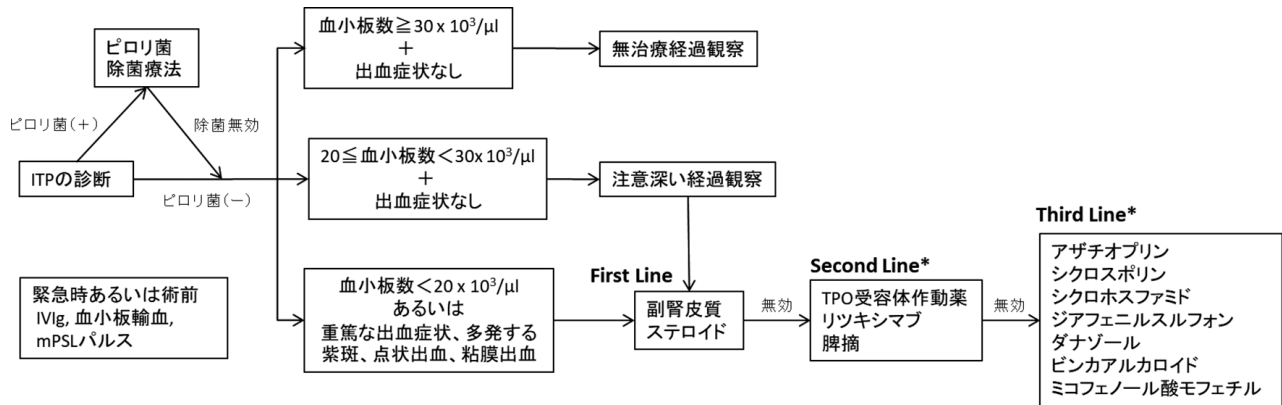
a. 問診および診察所見

問診では、血小板減少および出血症状の経過、先行感染の有無、合併症および服用薬剤、家族歴の有無を確認する。診察においては、出血症状の有無およびその性状に注意する。ITP に認める紫斑は、点状出血～斑状出血であることが多い。粘膜出血 (鼻出血、消化管出血、血尿など) は、血小板数が 1 万/ μ l 以下に低下した重篤な血小板減少例で認められることが多く、成人の 1% 程度、小児の 0.4% 程度において致命的な脳出血も生じる¹²⁾。血友病などでみられる関節内出血や筋肉内出血などの深部出血は稀である。成人例においては出血症状を認めない例も少なくない。

b. 検査所見

①末梢血：血算とともに末梢血塗沫標本の丁寧な観察が重要である。偽性血小板減少症では血小板凝集塊を認める。ITP では血小板サイズが増大していることが多いが、著明な巨大血小板の増加を認める場合は、Bernard-Soulier 症候群や MYH9 異常症 (May-Hegglin 異常など) の可能性を考慮する。破碎赤血球の存在は血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) の可能性を示唆する。

②骨髓検査：骨髓検査は白血病や骨髓異形成症候群 (MDS) および骨髓低形成による血小板減少を除外するために重要な検査ではあるが、ITP に特異的な所見はなく、ITP の診断のために必須の検査とはされていない



*: 順不同

図1 成人 ITP 治療の流れ。

ない¹³⁾。ただし、赤血球や白血球系に異常を認める場合や治療抵抗例では、他疾患除外のために骨髄検査を行うことが望ましい。

③網状血小板比率 (percentage of reticulated platelet, RP%) および血漿 (血清) トロンボポエチン (TPO) 濃度: ITP においては血小板寿命が短縮しているため、幼若な血小板の割合を示す RP% が高値となることが多い^{14, 15)}。自動血球測定装置で測定される幼若血小板分画比率 (percentage of immature platelet fraction, IPF%) も RP% と同等の有用性がある¹⁶⁾。また血漿 TPO 濃度は ITP では正常～軽度高値に留まるが、骨髄低形成による血小板減少で著明な高値を示す。これらの検査は ITP と再生不良性貧血などの低形成性血小板減少との鑑別に有用である可能性があるが^{14, 15, 17)}、保険適用はない。

④GP IIb/IIIa (もしくは GPIIb/IX) に対する自己抗体: 現在、保険収載されている PAIgG (platelet-associated IgG, 血小板表面 IgG) は ITP に対する特異性が低く、その診断的価値は低い¹⁸⁾。一方、GPIIb/IIIa あるいは GPIIb/IX に対する自己抗体検出あるいは GPIIb/IIIa 反応性 B 細胞の検出 (ELISPOT 法) は、ITP 診断に有用である可能性があるが¹⁷⁾、検査が可能な研究施設に限られており、保険適用もない。

2. 治療目標および治療効果判定¹⁾

慢性 ITP に対しての治療の目標は、血小板数を正常に戻すことではなく重篤な出血を予防する血小板数 (通常、3 万/μl 以上) に維持することである。血小板数を正常化すべく過剰な薬剤の長期投与は、その副作用のため患者の生活の質 (quality of life, QOL) を低下させる場合が多く避けるべきである。

治療効果は以下の基準に従い判定する。血小板数は少

なくとも 1 週間以上あけて 2 回以上測定した値を用い、いずれの測定値も基準を満たす必要がある。

完全奏効 (CR): 血小板数が 10 万/μl 以上で出血症状を認めない。

部分奏効 (PR): 血小板数 3 万/μl 以上かつ治療前値の 2 倍以上で出血症状を認めない。

無効 (NR): 血小板数 3 万/μl 未満、治療前値の 2 倍未満の増加、出血症状の存在、これらの少なくとも一つに該当する。

3. 治療のながれ (図 1)

ITP と診断された場合、まずピロリ菌感染の有無について検討する。ピロリ菌陽性例においては除菌することにより、除菌成功例の 50~70% で血小板数の増加が得られる。ただし、出血症状が強い、あるいは致死性の出血の危険がある場合は、緊急時の治療を優先する。

ピロリ菌陰性、もしくは除菌療法にて血小板数の増加を得られなかった患者においては、出血症状および血小板数に基づき治療適応を決定する。血小板数 3 万/μl 以上で出血症状がない、あるいは軽微な場合には無治療で経過観察を行う。血小板数 2 万/μl 以上 3 万/μl 未満で出血症状がない、あるいは軽微な場合は、注意深い経過観察を行うことを推奨するが、治療適応は個々の患者の年齢や併存疾患などの出血リスクを考慮して判断する。血小板数 2 万/μl 未満あるいは重篤な出血症状 (脳内出血、下血、吐血、血尿、多量の性器出血、止血困難な鼻出血、口腔内出血、外傷部位の止血困難など)、多発する紫斑、点状出血や粘膜出血を認める場合は治療を開始する。特に血小板数 1 万/μl 未満の重症型では消化管出血や頭蓋内出血を呈することがあり、積極的な治療が必要である。

ファーストライン治療は副腎皮質ステロイド療法であ

る。副腎皮質ステロイド治療にて治療目標を達成できない、長期間大量の副腎皮質ホルモン投与が必要である、もしくは合併症や副作用等のためステロイド不耐容である患者においては、セカンドライン治療に移行する。セカンドライン治療としては、1) TPO-RA, 2) リツキシマブ、および3) 脾摘を推奨する。それぞれの治療法の長所・短所を勘案し、個々の患者の状態に合わせてセカンドライン治療を選択する。セカンドライン治療が無効もしくは合併症などにより施行困難であった難治性ITP症例に関しては、治療の必要性を十分検討した後、サードライン治療を考慮する。

なお、強い出血症状、著明な血小板減少あるいは手術などのため緊急に血小板数を増加させる必要がある場合は、免疫グロブリン大量療法、メチルプレドニゾロンパルス療法あるいは血小板輸血を考慮する。

治療各論

●ピロリ菌除菌療法（推奨度：1B）

成人ITP患者においてピロリ菌除菌後に血小板数が増加することを示したGasbarriniらの報告¹⁹⁾以来、数多くの後ろ向き、前向き観察研究でITPにおける効果が示された。メタ解析も実施され、①ピロリ菌を保菌する成人ITPで、②除菌が成功すれば血小板が増加することが証明されている^{20~22)}。わが国における除菌成功例での血小板反応例は50~70%である。軽症例だけでなく、脾摘不応の難治例も含み、血小板数が10万/ μ l以上まで回復すると長期にわたって再発は少ない²³⁾。また、ピロリ除菌有効例では抗血小板抗体産生が抑制され自己免疫病態が是正される²⁴⁾。したがって、ITPの中にピロリ菌感染が病態に大きく関与する病型が存在する。このような病型はピロリ菌関連ITPと呼ばれ、欧米では二次性ITPに分類される。ピロリ菌除菌療法はステロイドに比べて有効性が高く、副作用も少ないことから、2012年の治療の参照ガイドでは、ITPと診断されれば全例でピロリ菌感染の検索を行い、保菌が確認されれば血小板数や出血症状と関係なく除菌療法を最優先で行うことが推奨されている¹⁾。なお、本邦では2010年にピロリ菌除菌療法にITPの効能が追加された。

ITPに対するピロリ菌除菌療法の有効率には民族差があり、日本を含む東アジア、中南米、イタリアでの有効率が50%以上であるのに対し、イタリア以外の欧州、北米からの報告では10%にも満たない²¹⁾。また、小児例では有効率は低く、全身性エリテマトーデスなど基礎疾患を有する二次性ITPでは通常無効である²⁵⁾。

➤適応症例

すべてのピロリ菌感染例が適応となる。

ピロリ菌感染に関する検査をまず行う（緊急処置によ

り小康状態が得られた症例を含む）。方法としては、内視鏡を用いる検査（組織鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、培養法）は避け、①尿素呼気試験、②便中ピロリ抗原測定、③血中・尿中抗ピロリ菌IgG抗体検査、を優先する。

抗生剤やプロトンポンプ阻害薬（PPI）、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）服用中、ステロイドや免疫抑制薬など免疫抑制療法中には偽陰性となる可能性があり、2つ以上の検査を実施することが推奨される。

➤投与方法

日本ヘリコバクター学会による*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に従う²⁶⁾。一次除菌にはPPIまたはP-CAB、クラリスロマイシン、アモキシシリンによる3剤併用を1日2回（朝食、夕食後）に分服、7日間同時服用が原則である。P-CABのボノプラザンが入ったレジメンの方が従来のPPIのよるレジメンに比べて除菌成功率が高い²⁷⁾。

✓PPIまたはP-CAB（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エメプラゾール、ボノプラザンのいずれか）

✓アモキシシリン 1,500 mg

✓クラリスロマイシン 400 mg または 800 mg

・除菌終了後4~8週間に尿素呼気試験あるいは便中ピロリ抗原測定を実施して除菌が成功か否かを判定する。血中抗ピロリ菌IgG抗体検査を用いる場合は6ヶ月以上あける必要がある。

・二次除菌ではクラリスロマイシンの代わりにメトロニダゾールを用いるが、一次除菌に比べて除菌成功率が低くなるため消化器病専門医あるいは日本ヘリコバクター学会認定医による治療が望ましい。

・利便性の高い3剤パック製剤が汎用されている（ラベキュア、ランサップ、ボノサップ、ラベファイン、ランピオン、ボノピオン）。

・除菌療法後に一過性に血小板が減少して出血症状が悪化した例が報告されていることから²⁸⁾、血小板数1万/ μ l以下または出血症状が顕著な場合はステロイド療法や免疫グロブリン大量療法などで血小板数を増加させてから実施する。

➤治療成績

わが国で実施されたアンケート調査では、除菌成功例での血小板増加は63%にみられている²⁸⁾。有効率の低い欧米データを含めた1,555例のシステマティック・レビューでは血小板10万/ μ l以上の増加は42.7%、血小板3万/ μ l以上かつ前値の2倍への増加は50.3%と報告されている²¹⁾。

➤副作用およびその対策

除菌療法の副作用として10%以上で軟便、下痢、腹

部膨満感などの消化器症状、味覚障害がみられるが、軽症で治療終了後に消失する。5%以上で皮疹がみられ、使用した薬剤だけでなく死滅したピロリ菌から放出された細胞外小胞に対するアレルギー反応の場合もある²⁹⁾。稀に中毒性表皮壊死融解症や Stevens-Johnson 症候群をきたす。一過性の血小板減少をきたす場合があるため出血症状が顕著な例では実施を避ける。除菌成功率を高め耐性菌の発生を防ぐためには、副作用が出現しても軽症であれば1週間の服用継続が望ましい。

ファーストライン治療

●副腎皮質ステロイド療法（推奨度：2B）

副腎皮質ステロイド療法は、主に、①抗体が結合した血小板の網内系での破壊の抑制、②抗血小板自己抗体産生の抑制、③骨髄内におけるマクロファージあるいは細胞傷害性T細胞による巨核球破壊の抑制、を介してITPに対して効果を示す^{4, 7, 11, 30, 31)}。1950年代以降、副腎皮質ステロイドはITP治療におけるkey drugとされている。1994年にGeorgeらが12報の成人ITPの治療に関する論文をレビューし、計1,761例のITP症例のうち、1,447例に副腎皮質ステロイドによる治療が行われ、370例（約25%）の症例が完全奏効に到達したと報告している⁷⁾。本治療を行うに当たっては副腎皮質ステロイド治療による副作用の発生に十分な注意が必要である。

➤適応症例

ITP初回診断時に、ピロリ菌が陰性あるいは陽性例で除菌が無効であった患者で、血小板数が2万/ μ l未満、あるいは重篤な出血症状、多発する紫斑、点状出血や粘膜出血が見られる場合にファーストライン治療として選択する。血小板数が2~3万/ μ lの場合は、個々の患者の年齢や併存疾患などの出血リスクを考慮して治療適応を判断する。副腎皮質ステロイド治療に伴う副作用が問題となる可能性が高い基礎疾患（高血圧、糖尿病、活動性感染症、慢性感染症、免疫能低下状態、骨粗鬆症、脂質異常症、消化性潰瘍など）を有する患者では、合併症のコントロールを行いながら、副腎皮質ステロイド療法を開始する。

➤投与方法

初回治療としては、プレドニゾロン（PSL）0.5~1 mg/kg/日を2~4週間の経口内服を行う。その後、血小板数の増加の有無にかかわらず、8~12週かけてPSL 10 mg/日以下にまで漸減する^{1, 2, 7, 13, 32, 33)}。上記に記載した基礎疾患を有する症例や60歳以上の高齢者では、初回副腎ステロイド投与量はPSL 0.5 mg/kg/日から開始することを考慮する。

副腎皮質ステロイド療法によりCRとなった症例に対しては、副腎皮質ステロイドを減量し、可能であれば中

止する。CRに到達しない症例については生命予後に影響を与えない血小板数3万/ μ l以上を維持できる状態に、副腎皮質ステロイドを減量する。すなわちPSL 10 mg/日以下の維持量で経過を観察し、薬剤による副作用の軽減を含めたQOLを良好に保つことを目標にする。これらの治療効果が見られないあるいは増悪傾向が見られる場合、副作用や合併症のために本治療が選択できない場合には、セカンドライン治療を選択し、出血の危険性の回避に努め、QOLの向上を目指す。

➤治療成績

約80%の症例が血小板数3万/ μ l以上に増加し、中でも約50%以上の症例が血小板数10万/ μ l以上となる。しかしステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は10~25%とされる^{7, 34)}。

➤副作用およびその対策

副腎皮質ステロイド投与に伴う副作用は多様であり、年齢、基礎疾患の有無などの個体差の影響もあり、しばしば投与量の調整・中止が必要となる。

1) 免疫能低下

特に長期間の投与によって、免疫能低下状態となり、易感染性の状態となる。ニューモシスチス肺炎をはじめとする真菌感染などの日和見感染症、ヘルペスウイルス感染症等には特に留意する必要がある。また、中等量以上の副腎皮質ステロイドを使用する場合には、B型肝炎の再活性化をきたす場合がある³⁵⁾。日本肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を参考に、副腎皮質ステロイド開始前に、HBs抗原に加えてHBc抗体とHBs抗体を測定し、いずれかが陽性の場合にはHBV-DNAを追加測定することでB型肝炎ウイルスの感染や既往の有無を確認し対策を検討する事が必要である。

2) 糖尿病

すでに糖尿病と診断されている患者については、厳重なコントロールを継続することが重要であり、境界型と診断されている患者、肥満例、高齢者についても、副腎皮質ステロイド開始後に血糖値の上昇が問題となる場合があるので注意が必要である。また、既往や基礎疾患がない患者でも血糖値上昇が問題となる場合があるので、全症例において、治療開始後に定期的に血糖値をモニターすべきである。

3) 消化性潰瘍

副腎皮質ステロイドによって、胃潰瘍などの消化性潰瘍の発症が誘発される場合がある。血小板数が著減している時期の出血性潰瘍は貧血の出現、さらには血圧低下などの危機的状態を惹起する場合もあり、PPIなどの併用を適宜行うべきである。消化性潰瘍の可能性のある患者においては、積極的な内視鏡検査を行うことが望まし

い。

4) その他

高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症などの一般的な副腎皮質ステロイドの副作用にも十分な注意が必要である。それぞれの疾患への対応は各疾患のガイドライン等を参照されたい。

Question デキサメサゾン大量療法 (HD-DEX) は PSL 通常量投与より有効か？

Answer HD-DEX が PSL 通常量より有効であるというエビデンスには乏しく、PSL 通常量投与を推奨する。ただし、血小板減少が高度であり、早期の血小板増加が必要な若年症例では、HD-DEX を選択してもよい。

【解説】

1994年に Andersen らによって、難治例に対する HD-DEX (デキサメサゾン 40 mg/body×4 日間) の治療効果が報告されて以降、難治例に対する検討がいくつか報告されたが、有効性は報告により異なり一定の見解は得られなかった^{36~44)}。また 2003 年の Cheng らの報告以降、ITP 初発例に対する HD-DEX の有効性の報告がされている^{45~50)}。2016 年に Mithoowani らが HD-DEX と通常量 PSL 療法のメタ解析の結果を報告している⁵¹⁾。それによると HD-DEX と通常量 PSL 療法を比較した無作為化対照試験 (RCT) 5 報 (n=533) の overall platelet count response は、14 日後においては HD-DEX 群が PSL 群より有効であったが (HD-DEX: 79% vs PSL: 59%)、6 ヶ月後においては両群間に差を認めなかった (54% vs 43%)。このことから、HD-DEX は PSL 通常量よりも早期に血小板数回復を得られる可能性があるが、長期的に PSL 通常量を上回る有効性があるというエビデンスには乏しく、現時点では、初発のファーストライン療法としては PSL 通常量が推奨される。副作用については、メタ解析の結果では、HD-DEX の方が頻度が低いとの結果が得られているが、高齢者などでは HD-DEX の投与後には免疫能低下が著明となる場合もあるため、慎重な投与が望まれる。

なお、デキサメサゾンは ITP に対して承認されているが、HD-DEX 投与は認められていない。

セカンドライン治療

セカンドライン治療としては、1) TPO-RA、2) リツ

キシマブ、および 3) 脾摘、を推奨する。TPO-RA は経口剤であるエルトロンボパグおよび皮下注製剤であるロミプロスチムが発売されてから 7 年が経過した。先行発売されている海外から両薬剤の長期使用に関する有効性と安全性が報告されてきている^{52, 53)}。有効率は高いが一部を除いて継続的な治療が必要であり、また血栓症などの副作用に対する注意が必要である。リツキシマブの有効率は脾摘、TPO-RA に比べて劣るが、短期間で治療が終了し、早期の血小板数回復あるいは長期にわたる寛解が得られる可能性がある。脾摘は最も有効率が高く、約 2/3 の症例において治癒が期待できる。しかし生涯にわたる肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌などに対する防御能の低下や、血栓症の増加が指摘されている。それぞれの治療法を直接比較した RCT は存在しない。またそれぞれの治療には長所および短所があり、一律にこれらの優先順位を決定することはできない (表 2)。合併症、年齢、ライフスタイルなど個々の患者の状況・状態を把握し、患者自身の希望を勘案した上で選択する。

➤適応症例

副腎皮質ステロイド治療が無効 (NR) あるいは合併症などのために十分な副腎皮質ステロイド投与を行えない患者 (副腎皮質ステロイド不耐容例) が適応となる。また、副腎皮質ステロイドに反応した患者の多くが、その減量に伴い血小板数が減少するため、副腎皮質ステロイドの再増量により対応することが少なくない。しかし副腎皮質ステロイドの長期投与による副作用増加が危惧されることから、複数の有効な治療薬が使用可能となった現在においては、早期にセカンドライン治療への移行を検討する。ただし、脾摘は発症後 6~12 ヶ月を経過した後に検討することが望ましい。

I. トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) (推奨度: 1A)

TPO-RA は巨核球および造血幹細胞に発現する TPO 受容体 (c-Mpl) に結合し、巨核球分化・成熟を促進し、血小板産生を亢進する薬剤である。投与開始後 5~7 日目から血小板数が増加し始め、12~16 日目に最大の血小板数となる。継続使用により血小板数の増加効果を維持することができる。現在、ロミプロスチム、エルトロンボパグおよびルストロンボパグが市販されているが、ITP に対して承認されているのは、ロミプロスチムおよびエルトロンボパグである。

➤投与方法

- ・ロミプロスチム: 1~10 μg/kg、週 1 回、皮下注射、初回 1 μg/kg より開始し、症状に応じて投与量を適宜増減する。

表2 セカンドライン治療の比較

	長 所	短 所
TPO-RA	<ul style="list-style-type: none"> ・高い奏効率 (>80%) ・多くの例で副作用は軽度 ・免疫抑制作用がない ・一部 (3~20%) で中止後も寛解を維持できる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・多くの例で継続的な治療が必要 ・血小板数が大きく変動する症例がある ・食事や薬剤の影響を受ける (エルトロンボパグ) ・週1回の通院・注射が必要 (ロミプロスチム) ・頭痛, 肝障害 (エルトロンボパグ), 血栓症, 骨髄線維化を生じる可能性がある ・長期的 (10年以上) な安全性が不明 ・妊婦での安全性が確立されていない ・高価である
リツキシマブ	<ul style="list-style-type: none"> ・50~60%の奏効率 ・4週間で治療を終了する ・多くの例で副作用は軽度 ・若い女性では有効率が高い可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期的奏効率は低い (20~30%) ・重篤な infusion reaction を生じる可能性がある ・免疫力低下/感染症増悪の可能性がある [ワクチンに対する反応性低下, HBV再活性化, PML (極めて稀)]
脾摘	<ul style="list-style-type: none"> ・高い奏効率 (>80%, 長期的には60~70%) ・即効性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・手術関連合併症の可能性がある (イレウス, 腹腔内出血, 門脈血栓症, 感染症など) ・生涯にわたる重篤な感染症発症増加の可能性がある ・生涯にわたる静脈血栓症増加の可能性がある

・エルトロンボパグ 12.5~50 mg/日, 1日1回, 食事の前後2時間を避けて空腹時に内服, 12.5 mg 内服から開始し, 効果不十分な場合は2週間ごとに50 mgまで増量する。

▶治療成績

ロミプロスチム, エルトロンボパグともにステロイド抵抗性の難治性 ITP 症例に対し, 本邦での試験を含めた複数の RCT が行われている^{53~63}。それらの成績をまとめたメタアナリシスの結果では, いずれの薬剤も血小板反応性および持続的な血小板増加において, 対照群に対し有意な改善を認めている^{64, 65}。脾摘施行群と未施行群間の比較では, いずれの薬剤においても, 脾摘施行群で反応性はやや低下するが, 80%以上の症例において有効であることが示されている (ロミプロスチム: 脾摘施行群 82% vs 未施行群 91%, エルトロンボパグ: 脾摘施行群 80% vs 未施行群 89.3%)^{53, 66}。すべての出血イベントおよび重篤な出血イベント, 緊急的な治療が必要であった頻度はいずれも TPO-RA 群で有意に減少し, さらに併用薬 (主に副腎皮質ステロイド) の減量あるいは中止が可能であった症例も TPO-RA 群で有意に増加していた^{64, 65}。これらの結果は RCT だけではなく欧州における大規模な観察研究においても確認されている^{67, 68}。

またロミプロスチム, エルトロンボパグともに, 臨床試験においては3~4%程度, その後の後方視的報告では10~20%程度の症例で, TPO-RA 中止後においても

長期的寛解が得られたことが報告されている^{69~72}。TPO 受容体作動薬による寛解誘導の機序は不明であるが, 1) TPO 受容体作動薬により血小板数が増加した結果, 血小板自己抗原に対して免疫寛容が誘導された可能性, 2) TPO 受容体作動薬により制御性 T 細胞 (CD4+, CD25hi) 機能が改善した可能性, などが考えられている^{73, 74}。血小板数が10万/ μ l以上を維持できている場合は, 血小板数の変動に留意しつつ TPO-RA 薬の減量を考慮してもよい。

▶副作用およびその対策

TPO-RA はその薬理作用から, 以下のような副作用が懸念されている。

1) 血栓症

TPO は血小板を易活性化状態にする可能性があることから⁷⁵, 血栓症の増加が最も懸念される副作用である。ただし, ITP 自体が動脈血栓症および静脈血栓症を増加させることが大規模なコホート研究から示されており^{76~78}, TPO-RA 自体の影響を知ることは困難である。ロミプロスチムおよびエルトロンボパグの臨床治験においては血栓症の発症頻度の有意な増加は認められていない^{63, 79}。しかし, エルトロンボパグ使用例における血栓症は動脈および静脈血栓症ともに, 多くが内服開始後1年以内に発症しており, 4年以降に新たに発症する症例はほとんどないことが報告されており⁵³, 特に TPO-RA 開始早期には血栓症発症に注意する必要がある。また,

先天性および後天性血栓性素因を有する患者、すなわち、高血圧、喫煙、肥満、糖尿病、脂質異常症、抗リン脂質抗体、血栓症の既往歴を有する患者や担当がん患者には、その使用を慎重に判断すべきである。

2) 骨髄線維化

エルトロンボパグの長期投与の報告では、臨床的に注意を要する線維化をきたした症例は11/356 (6.6%)であり、血球数や形態の異常、骨髄不全を疑わせる症状は認めていない⁵³⁾。またレチクリン線維の増生はTPO-RA中止により改善することが報告されている⁸⁰⁾。一方、単施設からの報告であるが、TPO-RAを長期投与された1/5の患者においてMF-2以上の線維化をきたす可能性が報告されている⁸¹⁾。TPO-RA使用中は塗抹標本を含めた末梢血所見に注意し、骨髄線維化を疑わせる所見が出現した場合は、積極的に骨髄生検を行いTPO-RAの中止を考慮する必要がある。

3) 芽球の増加

TPO受容体は巨核球系細胞だけでなく、造血幹細胞にも発現しているため、白血病患者に使用した場合に、芽球の増加が懸念されている。ITPに対するエルトロンボパグおよびロミプロスチムの臨床試験において急性白血病の発症は報告されておらず、リンパ腫を含む悪性腫瘍が報告されているが、これらに関してもTPO-RAが直接関連している可能性は低いとされている⁵³⁾。またMDSに対するロミプロスチムの効果をみた臨床治験の中間解析でAMLの進展が懸念されたが⁸²⁾、その後の最終解析の結果から、ロミプロスチム使用によりAML発症の頻度が増える可能性は低いことも示されている⁸³⁾。しかし、TPO-RA使用と白血病の関連を指摘する報告もあることから⁸⁴⁾、TPO-RA開始前には、骨髄穿刺等にてMDSの可能性を否定しておくことが望ましい。

4) その他

エルトロンボパグに関して留意すべき副作用として肝機能障害があり、約15%の投与例において認められる^{53, 85)}。またげっ歯類を用いた毒性試験において、エルトロンボパグにおける白内障の発症の可能性が指摘されている⁸⁵⁾。副腎皮質ステロイドなどの併用薬の影響もあると考えられるが、定期的な眼科検診が望ましい。

ロミプロスチムに関して留意すべき副作用として抗製剤抗体産生の報告があるが、現在まで内因性のTPOに交差反応する抗体の産生は報告されていない⁸⁵⁾。

Question エルトロンボパグとロミプロスチムのどちらを優先すべきか？

Answer 有効性および安全性には差がなく、どちらを使用するかは、投与方法、合併症、患者の希望

(ライフスタイル)などを考慮して判断する。

【解説】

エルトロンボパグとロミプロスチムを直接比較したRCTは存在しないが、それぞれの薬剤をプラセボと比較したRCTのメタアナリシスの結果からは、有効性および安全性において2剤間に有意な差は認めていない⁸⁶⁾。したがって、どちらを優先的に使用するかは、主にその投与方法(経口or週1回の皮下注射)、エルトロンボパグにおける食事の制約、併用薬の影響[食事の前後2時間を避けること、制酸薬、乳製品、多価陽イオン(鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等)含有製剤との同時に服用を避けること]等を考慮し、患者と相談の上で決定する。

また、最初に使用したエルトロンボパグあるいはロミプロスチムが無効、もしくは副作用や血小板数の変動が激しいなどで継続使用が困難な場合に、他方のTPO-RA薬に変更した場合の小規模な後方視的研究が複数報告されている^{87~90)}。いずれの報告においても高率に変更が有効であることが示されており、一方の薬剤が無効(最高用量を4週間投与しても血小板数の改善を認めない)あるいは継続困難な場合には他方への切り替えを考慮する。

II. リツキシマブ(推奨度:2B)

B細胞に発現しているCD20抗原を認識するヒトマウスキメラモノクローナル抗体で、B細胞を減少させ、抗体産生を低下させる作用がある。本邦では2017年3月よりITPに対して適応拡大されている。

➤投与方法

リツキシマブ 375 mg/m²を週1回、4週間点滴静注する。

➤治療成績

ITP患者に対するリツキシマブのRCTが複数行われていて、そのメタ解析も報告されている⁹¹⁾。成人ITP患者を対象とした5つのRCT^{92~96)}で血小板数10万/μl以上となる完全奏効はリツキシマブ投与群で46.8%、標準治療群で32.5%にみられ、相対危険度1.42(95%CI: 1.13~1.77, p=0.002)でリツキシマブ群が優れていた。しかしながら、血小板数3~5万/μlとなる部分奏効の割合はリツキシマブ群57.6%、標準治療群46.7%であり、相対危険度1.26(95%CI: 0.95~1.67, p=0.11)で両群間に有意差はなく、出血抑制効果も有意でなかった。また、感染症の発生は両群間で差はなかった。これら5つのRCTのうち3つはリツキシマブ・デキサメサゾン

併用群（リツキシマブ投与群）対デキサメサゾン単独群（標準治療群）との比較であり、リツキシマブとデキサメサゾン併用による治療成績になっている^{92, 93, 95}。残り2つのRCTは両群に少量ステロイドの併用を許容しているが、リツキシマブ単独と生理食塩水の点滴を盲目化して比較しており、ステロイド抵抗性または依存性患者へのリツキシマブ投与という臨床選択を反映したスタディである^{94, 96}。この2つのRCTでは完全奏効率を含む上記指標すべてに有意差はなかった。しかし、再発するまでの期間はリツキシマブ群の方がプラセボ群よりも有意に長かったので（36週 vs 7週, $p=0.01$ ）、リツキシマブに反応した患者では有益性がある⁹⁶。本邦で行われた医師主導臨床試験で完全奏効はリツキシマブ投与患者26人中4人（14.5%）にみられ、血小板数5万/ μl 以上の部分奏効は30.8%（95%CI: 14.3~51.8%）にみられた⁹⁷。この試験はほかの治療に抵抗性のITP患者を対象として行われ、一定の臨床的有用性が認められた。

血小板数の増加はリツキシマブの投与開始後、約1~3ヶ月でみられる^{98~100}。リツキシマブの効果がみられた患者の効果持続期間の中央値は1年で、寛解しても経時的に再発が見られ、リツキシマブ投与から5年以上にわたって血小板数5万/ μl 以上を持続している患者は約20~30%である^{101~103}。再発後にリツキシマブを再投与すると75%の患者に初回投与と同様の反応が見られる¹⁰⁴。その後再発するたびにリツキシマブを投与すると寛解が得られる症例もある¹⁰⁵。リツキシマブを反復投与したITP患者の効果および安全性に関する長期予後は不明である。

リツキシマブの効果は女性、40歳未満、ITPの診断から投与までの期間が1年以内の患者に見られやすいとの報告がある^{100, 102, 105, 106}。これらは多数例での解析結果であり、大きな差のあることが示されたが、これらの因子との関連はないとする報告^{95, 101, 107}や逆に男性に効果が得られやすいとの報告¹⁰³もあり確立した指標とはいえない。また、抗血小板膜蛋白自己抗体の有無や消失効果とリツキシマブの効果との関連についても検討されているが、定まった見解はまだない^{108~110}。脾摘の有無についてもリツキシマブの効果とは関連がない^{107, 111}。

➤副作用およびその対策

1) 急性輸注反応（infusion reaction）

通常、投与開始後30分~2時間の間にみられ、初回投与時に多い。発熱、悪寒、頭痛、発疹、血管浮腫、咳嗽などの症状を呈するが、稀にはアナフィラキシー様症状、肺障害（気管支痙攣、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群）、心障害（心筋梗塞、心室細動、心原性ショック）を起こす。本剤投与30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤または副腎皮質ホルモン剤を投与し、投与開始時の

注入速度に注意することが症状の軽減に有効である。

2) B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

HBVキャリアおよびHBV既往感染者の患者にリツキシマブを投与するとHBVの再活性化が生じて*de novo*肝炎を発症するリスクがある。日本肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に則った対応をとる必要がある。

3) 感染症

リツキシマブの作用機序から易感染性の誘発が懸念されるが、ITP患者を対象としたRCTのメタ解析ではリツキシマブ群とコントロール群の間で感染症の発生に差はなかった[9.2% vs 5.2%, 相対リスク1.34 (95%CI: 0.63~2.87, $p=0.44$)]⁹¹。また、前向き長期観察大規模スタディ（観察期間中央値2年、ITP患者248名）の結果では感染症発生率は2.3/100人年であり、感染合併11例中3例は死亡した¹⁰⁵。日和見感染は副鼻腔アスペルギルス症の1例のみであった。また、JCウイルスの再活性化による進行性多巣性白質脳症（PML）を起こすことが知られており、ITP患者へのリツキシマブ投与後に発症したとする2例の報告がある^{112, 113}。

4) その他

好中球減少を起こすことが知られていて、ITP患者への投与でもみられる^{105, 107}。末梢血Bリンパ球は消失するが、形質細胞は傷害されないため免疫グロブリン値を経時的に測定した3つのITP臨床試験すべてにおいて血中免疫グロブリン値の有意な変化は見られなかった^{96, 105, 107}。

Question ITPにおける適切なリツキシマブの投与量は？

Answer 現在、標準的に用いられている375 mg/ $\text{m}^2/\text{week} \times 4$ 回投与が推奨される。

【解説】

これまでのスタディで最も多く用いられているリツキシマブの投与量はリンパ腫の治療に用いられてきた375 mg/ $\text{m}^2/\text{week} \times 4$ 回の標準量であるが、一部のスタディでは100 mg/ $\text{m}^2/\text{week} \times 4$ 回などの低用量レジメンが用いられている^{114~116}。これら両投与法を直接比較したRCTは行われていないが、低用量を用いた2つの観察試験では低用量でも効果は得られるものの、標準投与量と比べると効果持続期間が短く、奏効率も低かった^{115, 116}。有害事象の発生は低用量で少なかったとする報告¹¹⁴もあるが多数例の検討ではほぼ同じプロファイルであることから総合的にみて標準量が推奨されている^{115, 116}。その他の投与量として375 mg/ $\text{m}^2/\text{week} \times 2$, 750 mg/

$m^2/\text{week} \times 2$ の投与群と標準投与群の3群間での RCT が行われていて、奏効率に差はなかった¹⁰⁰⁾。また、 $1,000 \text{ mg}/m^2/2 \text{ weeks} \times 2$ での前向き観察試験の報告があるが標準投与量との差はなかった¹¹⁷⁾。

III. 脾臓摘出術（脾摘）（推奨度：1B）

脾臓は ITP の病態において、抗血小板抗体が結合した血小板をマクロファージが貪食する部位となるだけでなく、B 細胞による抗血小板自己抗体の産生部位としても機能しているとされている^{118~120)}。したがって、特に難治性 ITP 症例においては、脾摘により血小板数の回復が期待され、副腎皮質ステロイドなどの薬物療法を中止できる場合も多い。ただし、ITP には自然寛解例や治療効果の出現に時間を要する症例もあるため、脾摘は診断から 6~12 ヶ月以上経過した後に検討することが望ましい^{1, 2, 13, 121)}。

また、有効性を的確に予測する目的で種々の因子が検討されたが、脾摘の効果を予測できる因子は明らかでない。このため、適応を選択するには、基礎疾患などによる手術の危険性の有無などもよく検討し、脾摘の必要性、術前対応の方法、術式、予後、有効率、手術時、術後の合併症、等を十分に説明するなど、インフォームド・コンセントを得ることは重要である。

高齢の ITP 症例に対する脾摘については、周術期の出血リスクが高齢者の方が高く、有効性は若年者に劣る一方、高齢者であっても 50% 以上の症例で長期寛解がえられたとの報告がある¹²²⁾。副腎皮質ステロイドなどの薬物療法を中止することが可能であることを考慮すると、高齢者においても長期的な QOL を改善させる場合もあり、脾摘の適応を考慮してもよいと考えられる。

➤術前管理、術式、脾摘後療法

・術前管理

脾摘手術時には、血小板数を $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上にコントロールすることが望ましい。

計画的に血小板数を増加させる方法として、①免疫グロブリン大量療法 (IVIg)、②血小板輸血などを、手術日を勘案して実施する。近年、TPO-RA によって血小板数を維持した状態で脾摘を実施する方法の報告もあり、その有用性が示されているが、術後の血栓症を増加させる可能性があり注意が必要である¹²³⁾。

・術式

開腹術に比し、腹腔鏡下での脾摘術が推奨される (Question にて解説)。ただし術式の判断は外科医に委ねる。再発の原因となりうる副脾の除去に努める。

➤治療成績

80% に血小板増加反応が認められるが、約 20% が再

発し、永続的効果は約 60% とされている¹²⁴⁾。本邦の研究班の報告では、5 年以上の最終観察時点で 56.1% が寛解を維持している¹²⁵⁾。

➤合併症およびその対策

脾摘後には手術手技に伴って、消化管癒着によるイレウス、腹腔内出血などの一般的な術後合併症をきたす可能性があるが、その他に、感染症、血栓症（門脈血栓など）などにも注意が必要である¹²⁶⁾。

1) 感染症

莢膜を有する細菌である肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌などの排除に必要な IgM 型の自然抗体が脾臓に存在する B 細胞から産生される。したがって脾摘後はこれらの細菌に対して防御能が低下し、脾臓摘出後重症感染症 (overwhelming post-splenectomy infection, OPSI) のリスクが高くなるため、適切なワクチン接種による感染予防が必要である¹²⁷⁾。また、脾摘後の感染症は重篤化することがあり早期の対応が必要である。発熱など感染症が疑われる場合には早めにペニシリン系、ニューキノロン系等の抗生剤の投与を行い、重症化に注意し経過観察を行う。脾摘症例は、副腎皮質ステロイド療法などの免疫抑制療法を長期に受けている難治例も多く、これらの前治療に伴う免疫能低下が存在することにも注意が必要である。

2) 血栓症

脾摘後は、門脈・脾静脈血栓症を含む腹部静脈血栓塞栓症 (abdominal venous thromboembolism, AbVTE) あるいは下肢静脈血栓症等のほかの静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) をきたす症例があることが報告されている。Boyle らは脾摘症例 1,762 例を含む 9,976 例の ITP 症例を集積し脾摘に伴う合併症を検討しており¹²⁸⁾、AbVTE の発症頻度は非脾摘例での 1% に対して、脾摘例では術後 90 日未満の早期において 1.6% と増加を認めた。一方、90 日以降については増加を認めなかったことから、AbVTE の増加には脾摘手技自体が影響している可能性がある。VTE に関しては、複数の報告を集積した結果、脾摘例は非脾摘例と比べてわずかずつではあるがその発症頻度が増加し続けることが報告されている¹²¹⁾。

Question 脾摘を行う場合、どのような術式を選択すべきか？

Answer 開腹手術に比し、手術侵襲が少なく、術後の回復も早く、合併症も少ない腹腔鏡下での脾摘が推奨される。

【解説】

以前は腹部正中切開による開腹脾摘術 (open splenectomy, OS) が一般的であったが, 1990 年代以降, 腹腔鏡下脾摘術 (laparoscopic splenectomy, LS) が選択されるようになってきた¹²⁹⁾。Winslow らはメタ解析によって, LS 2,119 例と OS 821 例について検討し報告している¹³⁰⁾。手術に要した時間は LS の方が有意に長かったが, 術後の入院期間は OS 7.2 日に対して LS 3.6 日と LS の方が有意に短かった。肺, 創部の合併症や感染症の頻度も LS の方が低かった。また, 副脾の同定は OS と LS で同等であった。以上のことから, LS での脾摘が推奨されるが, LS の術中に出血のコントロールができなかった場合, 開腹手術に移行する必要が生じる場合もあり, 脾摘術の経験が豊富な施設での実施が望ましい。

Question ワクチン接種はどのように行うべきか？

Answer 脾摘 4 週間前までに 23 価肺炎球菌ワクチンの接種を行う。

【解説】

脾摘後には OPSI のリスクが高くなり, その死亡率は 50% に達するとされている。本邦において, その原因菌として最も頻度の高い肺炎球菌については, 23 価ワクチン (ニューモバックス) を接種することが強く推奨される^{1, 127, 131)}。周術期の OPSI 発症を抑制するために脾摘 4 週間前までには接種を実施することが望ましく, 手術前に接種が困難な場合は, 術後早期に接種を行う¹³⁾。髄膜炎菌, インフルエンザ菌も OPSI の起因菌となり得るが, 本邦では頻度が低く, それぞれのワクチンは承認されていないので, 海外渡航の可能性のある患者など, 個々の患者の状況を考慮して接種を検討する。

サードライン治療

従来, 副腎皮質ステロイドおよび脾摘に反応しない ITP 症例は 5~30% 程度存在すると考えられており, これら “難治性” ITP に対して多くの治療が試みられてきた^{1, 13)}。TPO-RA およびリツキシマブをセカンドラインとする今回の改訂により, これらの治療にも反応しない多剤無効 (multi-refractory) ITP 症例はかなり限られると思われるが, このような患者に対しサードラインとして使用されてきた薬剤がどの程度有効であることを示した

まとまった報告は存在しない。したがって, この項目で示される各薬剤の有効率は主にステロイド不応例を対象にしたものであり, 初発症例も含めて検討されたものも含まれている。さらに, いずれも少数例の報告に留まっており, 前回の参照ガイド発表以降も大規模なスタディや RCT が行われた薬剤はなく, エビデンスレベルは低いことに注意する必要がある。

以上のような制約はあるが, 多剤無効 ITP あるいは合併症等でセカンドライン治療に不適格な患者に対して有効性が期待できる薬剤について以下に記載する。これらの薬剤は単独でも有効である可能性があるが, TPO-RA などを含めた併用療法により, より高い有効率が得られる可能性もある^{132, 133)}。

> 適応症例

各種セカンドライン治療にて, PR 以上を得られない, または合併症等のためセカンドライン治療が行えない患者が対象となる。ただし, サードライン治療に移行する前に, 骨髄検査を再検するなど ITP の診断について再度確認しておくことが望ましい。また多剤無効である症例は慢性リンパ性白血病や SLE に合併する二次性 ITP が多いことも報告されている¹³²⁾。出血症状が軽微な患者においては, 各薬剤の副作用を十分考慮し, 血小板数に固執することなく, 出血症状を目安に対応する方が望ましい場合も多いことに留意する。

> 薬剤および投与方法**1) アザチオプリン (推奨度: 2C, 保険適用外)**

アザチオプリンは 1~2 mg/kg/日 (最大量 150 mg/日) 経口投与により, 40~60% の有効率が報告されている^{134, 135)}。骨髄抑制や肝障害, 膵炎などの副作用がある。

2) シクロスポリン (推奨度: 2C, 保険適用外)

シクロスポリンの 5~6 mg/kg/日分 2 投与で血中濃度のトラフ値を 100~200 ng/ml に保つことにより 30~60% の有効性が報告されている¹³⁴⁾。また, アザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル (MMF) との 3 剤併用療法や, デキサメサゾン大量および低用量リツキシマブとの併用などにより高い有効率を得た小規模な報告がある^{136, 137)}。腎障害や高血圧などの副作用が問題となる。

3) シクロホスファミド (推奨度: 2C, 保険適用外)

シクロホスファミドを 500~1,000 mg/m² の点滴静注を 3~4 週ごとに繰り返す, あるいは 1~2 mg/kg/日を経口投与することにより, 24~85% の有効率が報告されている^{134, 138)}。脱毛, 骨髄抑制, 出血性膀胱炎, 不妊症, 二次発がんなどの副作用が認められる。妊娠希望の若い患者には避けることが望ましい。

4) ジアフエニルスルホン (dapsone, 4,4-diaminodiphenylsulphone, DDS, 推奨度: 2C, 保険適用外)

らい病の治療薬として知られる。1990 年代からその

作用機序は不明であるが、ITP に対する有効性が主に欧州から報告されている。8 報の小規模な前方視的および後方視的研究をまとめた 2013 年に発表されたレビューによると、その有効率は 40～60% であり、重篤な副作用は 15% 以下であると報告されている¹³⁹⁾。しかし、より低い有効率 (10～20%) であるとの報告もみられる^{140, 141)}。溶血 (DDS 症候群) や造血障害、皮膚粘膜障害などの副作用が知られている。本邦からのまとまった報告はない。

5) ダナゾール (推奨度: 2C, 保険適用外)

テストステロン誘導体であるダナゾールの ITP に対する有効性は 30 年以上前から報告されている¹⁴²⁾。通常、200～400 mg/日 で投与されるが、少量投与 (50～100 mg/日) の報告もあり、その有効率は報告により 10～70% と大きく異なる^{134, 143)}。最近報告されたメタアナリシスでは、12 報 224 例をまとめた結果、その有効率は 58% (95%CI: 42～72%)、完全奏効は 29% (19～42%) と報告されているが、多くが 400～800 mg/日の投与がなされている¹⁴⁴⁾。肝機能障害、無月経、血栓症、嗄声、多毛、男性化などの副作用が認められる。

6) ピンカアルカロイド (推奨度: 2C, 保険適用外)

1970 年代からピンカアルカロイドの有効性が報告されているが、使用するピンカアルカロイド (ピンクリスチン or ピンブラスチン)、投与方法 (緩速点滴静注 or ポーラス)、投与量および投与回数は報告により様々であり、有効率も報告により 10～86% と大きく異なる^{134, 145)}。通常、反応は一過性であり、長期寛解を得ることは難しい。IVIG 無効例で一時的な血小板増加を図る場合に投与が考慮される¹⁴⁶⁾。便秘や末梢神経障害などの副作用が認められる。

7) ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (推奨度: 2C, 保険適用外)

MMF の ITP に対する使用は主に欧州から報告されており、250～1,000 mg×2 回/日経口投与にて 50～60% の有効率が報告されている^{134, 147～149)}。副作用は比較的軽度であるが胃腸障害を認めることが多い。

緊急時あるいは外科的処置などに対する対応

血小板数の著減に伴って消化管出血や脳出血など生命を脅かすような出血をきたしている患者や手術を行う必要のある患者では止血のために速やかに血小板数を増加させる必要がある。治療としては、1) 免疫グロブリン大量療法 (IVIG)、2) メチルプレドニゾロンパルス療法、3) 血小板輸血、を推奨する。

➤ 適応症例

血小板数 1 万/ μ l 以下で主要臓器内への出血 (脳、肺、消化管、泌尿器系、腹腔内出血等) をきたしている、あ

表 3 観血的処置・手術時に推奨される血小板数^{1, 3, 13, 32, 160～163)}

処置	推奨血小板数
予防歯科の処置 (歯石除去等)	2～3 万/ μ l 以上
簡単な抜歯	3 万/ μ l 以上
複雑な抜歯	5 万/ μ l 以上
局所歯科麻酔	3 万/ μ l 以上
中心静脈カテーテル挿入	2 万/ μ l 以上
腰椎穿刺	5 万/ μ l 以上
小手術	5 万/ μ l 以上
大手術	8 万/ μ l 以上
中枢神経手術	10 万/ μ l 以上
脾摘	5 万/ μ l 以上
分娩	5 万/ μ l 以上
硬膜外麻酔	8 万/ μ l 以上

るいはその恐れが強い患者は緊急治療の適応となる。また、手術や観血的処置を行わなければならない患者については表 3 を目安として治療の必要性を判断する。

I. 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) (推奨度: 1B)

➤ 投与方法

完全分子型免疫グロブリン 400 mg/kg/日を 5 日間連続して点滴静注する。治療開始 3 日後くらいより血小板数は増加し始め、平均 7 日後に最大値に達するが、その後徐々に低下し、血小板数が治療前値より増加している期間は 2～3 週間である。欧米では 1,000 mg/kg/日を 1～2 日間投与する方法も行われている。

➤ 治療成績

IVIG の効果を検討した ITP 患者 282 人の結果をまとめた報告では、64% の患者が血小板数 10 万/ μ l 以上となり、83% が 5 万/ μ l 以上に増加した¹⁵⁰⁾。IVIG の投与量について 400 mg/kg/日×5 日と 1,000 mg/kg/日×2 日の効果を比較した小規模 (n=27) の RCT が行われており、後者の方が 1 日程度血小板数の上昇が早いものの血小板数の上昇持続期間はより短かった¹⁵¹⁾。IVIG の効果を予測できる確実な指標はない。

➤ 副作用およびその対策

アナフィラキシーショックを起こすことがあるので、特に初回投与時には観察を十分に行う。稀に急性腎障害や血栓塞栓症を起こすことがある。比較的よくみられるのは頭痛で、投与速度が早くなると起こりやすい。消炎鎮痛剤が有効である。

II. メチルプレドニゾンパルス療法 (推奨度 : 2B, 保険適用外)

>投与方法

メチルプレドニゾン 1g/日を3日間連続して点滴静注する。血小板数の増加は投与3日後くらいより現れ、約80%の症例で血小板数の増加がみられるが、一過性のことが多いのでパルス療法後、経口プレドニゾンを用いた維持療法を行い漸減していく。重篤な出血時にはIVIG, 血小板輸血と併用される。

>治療成績

メチルプレドニゾンパルス療法を血小板数 1.5万/ μ l未滿で粘膜出血のある患者21名に行った報告では血小板数が5万/ μ l以上となる奏効率は80%にみられ、その到達に要する日数は平均4.7日であった¹⁵²⁾。血小板数2万/ μ l以下の患者60名に対して行ったスタディでも奏効率78%で、60%の患者が4日以内に血小板数5万/ μ l以上となった¹⁵³⁾。パルス療法とIVIG療法を比較したRCTではIVIGの方が血小板数5万/ μ lに増加するまでの時間とその持続期間ともに優れていた¹⁵³⁾。

>副作用およびその対策

早期にみられる有害事象として不整脈、高血糖があるので、心電図モニターや血糖測定を行い、投与中から注意する。その他、ステロイドの一般的な副作用に注意する。

Question 緊急時においてメチルプレドニゾンパルス療法は通常の経口プレドニゾン療法よりも有用か？

Answer メチルプレドニゾン療法は通常の経口プレドニゾン療法と比べて血小板数の上昇が早く、奏効率も高いので、緊急に治療を行う必要がある場合はメチルプレドニゾンパルス療法の方が推奨される。

【解説】

メチルプレドニゾンパルス療法 (パルス後経口プレドニゾンで維持) と通常の経口プレドニゾン (1mg/kg/日) 療法を比較したスタディ (非RCT) ではパルス療法の方が早く血小板増加が見られ (4.7日 vs 8.7日, $p < 0.0002$), 初期反応率もよかった (80% vs 52.7%, $p < 0.05$)。ただし、長期的な奏効率は同じであった (33% vs 25%, $p = \text{NS}$)^{152, 154)}。また、パルス療法は通常の経口プレドニゾン療法で無効であった症例の一部にも効果がみられた¹⁵²⁾。また、メチルプレドニゾンパルス療法後に経口プレドニゾン 1mg/kg/日を21日間投与して漸減す

る群と経口プレドニゾンの代わりにプラセボを投与した群とのRCTが行われていて、経口プレドニゾン投与群の方が血小板増加率とその持続期間は有意に良好であったことから、パルス療法後には経口プレドニゾン維持療法を行うのがよいとされた¹⁵³⁾。

III. 血小板輸血 (推奨度 : 2C)

>投与方法

1回あたり10~20単位の濃厚血小板製剤を投与する。最も早く止血効果が得られる可能性があるが、抗血小板抗体が存在するので輸注された血小板の寿命は短く、血小板数の増加がみられたとしても一過性である。IVIGを併用すると血小板増加効果が得られやすくなるので緊急時にはしばしば併用される。

>治療成績

ITP患者に輸血された血小板は抗血小板抗体によって速やかに破壊されるので出血部位の止血機序に貢献できるという確証はないが、血小板輸血単独あるいはIVIG療法との併用が臨床的に有効であった複数の症例が報告されている^{155~158)}。

>副作用およびその対策

発熱、蕁麻疹、アナフィラキシーなど輸血に伴う副作用に留意する。ITPへの血小板輸血が血栓症を起こすリスクを増大させることはない¹⁵⁹⁾。

おわりに

難治性ITPに対して、TPO-RAおよびリツキシマブが使用可能となり、治療法の選択が難しくなっている。今回の成人ITP治療の参照ガイド改訂においては、特に副腎皮質ステロイド無効例のセカンドライン治療についてその有効性と副作用・合併症を詳しく記載した。また、臨床的な疑問に対しても、Q&Aの項目を設けることにより、個別に詳しく説明することを心掛けた。本参照ガイドを実地医療における成人ITP患者の治療法選択の際の一助として広く活用されることを希望する。

謝 辞

このITP治療の参照ガイドは厚生労働科学研究費補助金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」(研究代表者 村田満)のもとで作成された。貴重なご意見をいただいた班員の皆様に深謝いたします。

著書のCOI (conflict of interest) 開示 : 羽藤高明 : 講演料 (ノバルティスファーマ), 富山佳昭 : 報酬 (シスメックス), 講演料 (ノバルティスファーマ, 協和発酵キリン, 中外製薬)

文 献

- 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 桑名正隆, 富山佳昭, 村田満. 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. 臨血. 2012; **53**: 433-442.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; **117**: 4190-4207.
- 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, ほか. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨血. 2014; **55**: 934-947.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002; **346**: 995-1008.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; **113**: 2386-2393.
- Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol*. 2011; **93**: 329-335.
- George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1994; **331**: 1207-1211.
- Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009; **146**: 585-596.
- McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013; **163**: 10-23.
- Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2013; **98**: 24-33.
- Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1997; **349**: 1531-1536.
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015; **13**: 457-464.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; **115**: 168-186.
- Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, et al. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycolocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2001; **115**: 656-664.
- Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost*. 1998; **79**: 1106-1110.
- Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 2015; **101**: 369-375.
- Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, et al. Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost*. 2006; **4**: 1936-1943.
- Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Haematol*. 1989; **71**: 97-105.
- Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998; **352**: 878.
- Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007; **60**: 237-246.
- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009; **113**: 1231-1240.
- Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009; **94**: 850-856.
- Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets*. 2011; **22**: 61-64.
- Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2006; **91**: 1436-1437.
- Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014; **20**: 714-723.
- 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会(編集). *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン. 2016改訂版. 東京, 先端医学社; 2016.
- Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016; **65**: 1439-1446.
- Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura?

- Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 162-168.
- 29) Ito T, Shiromizu T, Ohnishi S, et al. Potential role of extracellular vesicle-mediated antigen presentation in *Helicobacter pylori* hypersensitivity during eradication therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; **142**: 672-676.e12.
 - 30) Kuwana M, Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 106-112.
 - 31) McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood.* 2004; **103**: 1364-1369.
 - 32) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996; **88**: 3-40.
 - 33) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol.* 2003; **120**: 574-596.
 - 34) Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood.* 1984; **64**: 1179-1183.
 - 35) 楠本茂, 田中靖人. 免疫抑制剤使用時の肝炎ウイルス再活性化. *日内会誌.* 2014; **103**: 1645-1653.
 - 36) Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med.* 1994; **330**: 1560-1564.
 - 37) Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. High-dose dexamethasone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1996; **73**: 175-177.
 - 38) Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. *Br J Haematol.* 1995; **91**: 477-479.
 - 39) Warner M, Wasi P, Couban S, Hayward C, Warkentin T, Kelton JG. Failure of pulse high-dose dexamethasone in chronic idiopathic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1997; **54**: 267-270.
 - 40) Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 2000; **26**: 582-586.
 - 41) Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, Sinnige H, Vreugdenhil G. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol.* 2004; **83**: 764-768.
 - 42) Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. High dose dexamethasone therapy shows better responses in acute immune thrombocytopenia than in chronic immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2010; **21**: 270-273.
 - 43) Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Intern Med.* 2012; **51**: 859-863.
 - 44) Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, et al. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; **37**: 279-286.
 - 45) Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med.* 2003; **349**: 831-836.
 - 46) Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007; **109**: 1401-1407.
 - 47) Din B, Wang X, Shi Y, Li Y. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia. *Acta Haematol.* 2015; **133**: 124-128.
 - 48) Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2009; **7**: 1036-1038.
 - 49) Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 study. *Acta Haematol.* 2016; **136**: 101-107.
 - 50) Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016; **127**: 296-302; quiz 370.
 - 51) Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; **3**: e489-e496.
 - 52) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013; **91**: 423-436.
 - 53) Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017; **130**: 2527-2536.
 - 54) Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl*

- J Med. 2006; **355**: 1672-1681.
- 55) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; **371**: 395-403.
 - 56) Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010; **363**: 1889-1899.
 - 57) Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011; **94**: 71-80.
 - 58) Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; **118**: 28-36.
 - 59) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007; **357**: 2237-2247.
 - 60) Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; **373**: 641-648.
 - 61) Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; **377**: 393-402.
 - 62) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; **10**: 799-806.
 - 63) Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013; **161**: 411-423.
 - 64) Wang L, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; **6**: 39003.
 - 65) Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; **23**: 928-937.
 - 66) Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017; **102**: 1342-1351.
 - 67) Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur J Haematol*. 2017; **98**: 112-120.
 - 68) González-López TJ, Alvarez-Román MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol*. 2016; **97**: 297-302.
 - 69) Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion*. 2013; **53**: 2807-2812.
 - 70) Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol*. 2014; **165**: 865-869.
 - 71) Červinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol*. 2015; **102**: 7-11.
 - 72) González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015; **90**: E40-E43.
 - 73) Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood*. 2010; **116**: 4639-4645.
 - 74) Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, Kuwana M. Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2014; **100**: 341-344.
 - 75) Oda A, Miyakawa Y, Druker BJ, et al. Thrombopoietin-induced signal transduction and potentiation of platelet activation. *Thromb Haemost*. 1999; **82**: 377-384.
 - 76) Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010; **95**: 1167-1175.
 - 77) Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, Jensen AØ, Cha S, Sørensen HT. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012; **159**: 109-111.
 - 78) Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2011; **152**: 360-362.
 - 79) Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013; **121**: 537-545.
 - 80) Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombo-

- cytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015; **90**: 598-601.
- 81) Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica.* 2014; **99**: 937-944.
 - 82) Kantarjian H, Fenau P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 437-444.
 - 83) Kantarjian HM, Fenau P, Sekeres MA, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol.* 2018; **5**: e117-e126.
 - 84) Oshima Y, Yuji K, Tanimoto T, Hinomura Y, Tojo A. Association between acute myelogenous leukemia and thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia. *Intern Med.* 2013; **52**: 2193-2201.
 - 85) Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol.* 2010; **47**: 289-298.
 - 86) Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018; **13**: e0198504.
 - 87) Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2013; **98**: 881-887.
 - 88) González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015; **169**: 111-116.
 - 89) Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fuertes F, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol.* 2017; **99**: 372-377.
 - 90) Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol.* 2018; **93**: 58-64.
 - 91) Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015; **2**: e75-e81.
 - 92) Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; **121**: 1976-1981.
 - 93) Zaja F, Baccharani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; **115**: 2755-2762.
 - 94) Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; **119**: 1356-1362.
 - 95) Li Z, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2011; **93**: 91-98.
 - 96) Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015; **385**: 1653-1661.
 - 97) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol.* 2015; **102**: 654-661.
 - 98) Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, Esparza MG, Vela-Ojeda J; Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol.* 2007; **86**: 871-877.
 - 99) Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008; **112**: 999-1004.
 - 100) Zwaginga JJ, van der Holt B, te Boekhorst PA, et al. Multi-center randomized open label phase II trial on three rituximab dosing schemes in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica.* 2015; **100**: e90-e92.
 - 101) Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; **119**: 5989-5995.
 - 102) Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol.* 2017; **98**: 371-377.
 - 103) Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012; **158**: 386-398.
 - 104) Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *Am J Hematol.* 2009; **84**: 661-665.
 - 105) Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; **124**: 3228-3236.

- 106) Chapin J, Lee CS, Zhang H, Zehnder JL, Bussel JB. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2016; **91**: 907-911.
- 107) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004; **125**: 232-239.
- 108) Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017; **178**: 302-307.
- 109) Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood.* 2017; **129**: 3389-3391.
- 110) Feng R, Liu X, Zhao Y, et al. GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP. *Br J Haematol.* 2018; **182**: 305-307.
- 111) Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.* 2009; **266**: 484-491.
- 112) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009; **113**: 4834-4840.
- 113) Venna N, Gonzalez RG, Camelo-Piragua SI. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11-2010. A 69-year-old woman with lethargy, confusion, and abnormalities on brain imaging. *N Engl J Med.* 2010; **362**: 1431-1437.
- 114) Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica.* 2007; **92**: 1695-1698.
- 115) Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; **85**: 329-334.
- 116) Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012; **87**: 886-889.
- 117) Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol.* 2014; **167**: 243-251.
- 118) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009; **7**: 322-329.
- 119) Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012; **38**: 454-462.
- 120) Borges da Silva H, Fonseca R, Pereira RM, Cassado Ados A, Álvarez JM, D'Império Lima MR. Splenic macrophage subsets and their function during blood-borne infections. *Front Immunol.* 2015; **6**: 480.
- 121) Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018; **131**: 1172-1182.
- 122) Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2013; **91**: 236-241.
- 123) Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol.* 2016; **91**: E293-E295.
- 124) Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; **104**: 2623-2634.
- 125) 蔵本淳, 小田健司, 川野宏則, ほか. 多施設共同研究による脾摘療法の遠隔成績厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班(班長 野村武夫). 平成4年度研究業績報告書. 1993; **3**: 130-133.
- 126) Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg.* 2014; **12**: 113-119.
- 127) Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome - review study. *Int J Surg.* 2014; **12**: 1314-1316.
- 128) Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; **121**: 4782-4790.
- 129) Dolan JP, Sheppard BC, DeLoughery TG. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: surgery for the 21st century. *Am J Hematol.* 2008; **83**: 93-96.
- 130) Winslow ER, Brunt LM. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. *Surgery.* 2003; **134**: 647-653; discussion 654-5.
- 131) Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014; **371**: 349-356.
- 132) Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016; **128**: 1625-1630.
- 133) Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood.* 2007; **110**: 3526-3531.
- 134) Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune

- thrombocytopenia. *Blood*. 2016; **128**: 1547-1554.
- 135) Chang H, Tang TC, Hung YS, et al. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol*. 2018; **101**: 549-555.
- 136) Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; **115**: 29-31.
- 137) Choi PY, Roncolato F, Badoux X, Ramanathan S, Ho SJ, Chong BH. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood*. 2015; **126**: 500-503.
- 138) Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1995; **85**: 351-358.
- 139) Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost*. 2013; **11**: 1946-1953.
- 140) Lee JY, Lee JO, Jung JY, Bang SM. Dapsone therapy for refractory immune thrombocytopenia patients: a case series. *Blood Res*. 2017; **52**: 95-99.
- 141) Oo T, Hill QA. Disappointing response to dapsone as second line therapy for primary ITP: a case series. *Ann Hematol*. 2015; **94**: 1053-1054.
- 142) Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1983; **308**: 1396-1399.
- 143) Liu W, Gu X, Fu R, et al. The effect of danazol in primary immune thrombocytopenia: an analysis of a large cohort from a Single Center in China. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016; **22**: 727-733.
- 144) Weber E, Reynaud Q, Fort R, et al. Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; **96**: e7534.
- 145) Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, et al. Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur J Haematol*. 2016; **96**: 269-275.
- 146) Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for "old therapies" in the management of immune thrombocytopenia?. *Rev Med Interne*. 2016; **37**: 43-49.
- 147) Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015; **171**: 625-630.
- 148) Colović M, Suvajdzic N, Colović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mofetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets*. 2011; **22**: 153-156.
- 149) Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006; **81**: 19-25.
- 150) Bussel JB, Pham LC. Intravenous treatment with gamma-globulin in adults with immune thrombocytopenic purpura: review of the literature. *Vox Sang*. 1987; **52**: 206-211.
- 151) Kurlander R, Coleman RE, Moore J, Gockerman J, Rosse W, Siegal R. Comparison of the efficacy of a two-day and a five-day schedule for infusing intravenous gamma globulin in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Am J Med*. 1987; **83**: 17-24.
- 152) Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1998; **103**: 1061-1063.
- 153) Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; **359**: 23-29.
- 154) von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der Lelie. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; **296**: 249-250.
- 155) Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986; **80**: 1051-1054.
- 156) Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movvassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008; **100**: 762-765.
- 157) Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008; **83**: 122-125.
- 158) Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009; **84**: 631-635.
- 159) Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015; **125**: 1470-1476.
- 160) Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. *Br J Haematol*. 2003; **120**: 574-596.
- 161) Zeidler K, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Optimal pre-procedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011; **51**: 2269-2276.

- 162) Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, Matthews JP, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol.* 1987; **26**: 147-155.
- 163) Goodier CG, Lu JT, Hebbar L, Segal BS, Goetzl L. Neuraxial anesthesia in parturients with thrombocytopenia: a multisite retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2015; **121**: 988-991.