

第 70 回 SSC 学術報告 -15-

Platelet Immunology 小委員会

柏木 浩和

開催日：2024年6月24日16:30-18:30 (Onsite and WEB)

Chair: Ishac Nazy (Canada)

本年の Platelet Immunology 部会のプログラムは、HIT (heparin-induced thrombocytopenia) と ITP (immune thrombocytopenia) のパートからなり、次のようなプログラムで進行した。

HIT

- ・ Alessandro Aliotta. Role of procoagulant platelets in the diagnosis of HIT
- ・ Karina Althaus. Functional HIT tests.
- ・ Ishac Nazy. Biobanking rare platelet antibodies: immune-mediated platelet disorders.
- ・ Q&A

ITP

- ・ Michele Lambert. Standardization of the diagnostic evaluation of Evans Syndrome (Multilineage Autoimmune Cytopenias)
- ・ Michele Lambert. Heavy menstrual bleeding in immune thrombocytopenia.
- ・ Nichola Cooper. The role of T cells in ITP.
- ・ Q&A

1. HIT

HIT のセッションにおいては、最初に Dr. Aliotta より HIT 診断における procoagulant platelet (PP) の役割に関する口演があった。HIT 診断はヘパリン使用中の血小板減少で疑われ、4T score (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, and other causes) による臨床的評価の後、スクリーニング検査として Platelet functor 4 抗体の検出、そして Serotonin Release Assay (SRA) や Heparin-induced Platelet Activation (HIPA) などの functional assay にて診断される。しかし functional assay は複雑かつ時間がかかる検査であり、何より適切な血小板ドナーが必要という問題点があり、より迅速かつ信頼できる HIT 診断法が必要である。

血管損傷部位でコラーゲンとトロンビンにより活性化された血小板は、フィブリノゲンや VWF と結合し血小板凝集をきたすが、一部の血小板は主に陰性荷電したリン脂質を細胞外に表出し凝固因子活性を高め、また α 顆粒内蛋白を血小板表面に発現す

ることにより止血機能を高める。このような血小板を PP あるいは COAT (Collagen And Thrombin) platelet とよぶ。PP の産生低下は Scott 症候群に示されるように血小板機能低下と関連し出血傾向となる。脳出血患者における出血量や予後と PP の比率が相関することも報告されている¹。一方で高レベルの PP は血栓傾向を増強することが報告されている²。最近、HIT と PP の関連性が注目されており、HIT 抗体が PP を増加させること、HIT 抗体により増強された血小板表面でのトロンビン産生が HIT における血栓形成の新たなメカニズムとして注目されていること、また PP の検出が HIT 診断の感度、特異度を改善することなどが報告されてきている^{3,5}。そこで SSC Platelet Immunology 部会として HIT における PP 測定を標準化するプロジェクトが進行中とのことであった。

続いて Dr. Althaus より Functional HIT assay に関して 42 のラボ (欧州 31, 北米 5, その他 8) でのサーベイの結果が報告された。詳細は割愛するが、結論としては、Functional HIT assay は標準化されておらず、また標準的な外部評価方法もないため、異なるラボ間での比較が難しいということであった。

本パートの最後に Dr. Nazy から稀な血小板抗体のバイオバンキングに関するプロジェクトが紹介された。主な目的は、HIT や VITT (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) などの、特に血小板を活性化する非常に稀な血小板抗体を有する患者血漿を保存すること、また血漿交換がバイオマーカーや QoL の改善にどの程度有効であったかを評価する、ということである。現在、VITT の患者 2 例に対して、600ml の血漿を base line, 1, 3, 6 か月後に採取が進行している。現在、得られているデータとして、これら 2 例の患者においては、非常に長期に渡って (3 年以上)、血小板を活性化する抗 PF4 抗体が検出されており、また apheresis によりそのタイターはほとんど変化していない。

Q&A セクションでは、HIT functional assay において PF4 を加えるかどうか、という点に関して議論が行われた。PF4 添加に関しては標準化されておらず、ラボによって、あるいはアッセイによってその意義は異なるようである。ただ PP の検出においては、その高い感度と特異性から PF4 を加えるメリットはほとんどないのではないかという見解であった。また VITT 患者において非常に長期に渡って VITT 抗体が検出される点が、HIT 抗体と異なっており、そのメカニズムに関する質問があったが、現時点ではその理由はわからないが、少なくとも病因となりうる抗体が存続し続けていることは事実であり、抗凝固療法も長期に渡り必要であろうという見解であった。

2. ITP

ITP パートに関しては、最初に Dr. Lambert より 2 つのプロジェクトに関する提案

がなされた。最初に Evans 症候群に対する診断的評価の標準化に対する提案があった。Evans 症候群 (Multilineage autoimmune cytopenia) は、自己免疫的機序により少なくとも 2 系統以上の血球が減少する、すなわち、AIHA、ITP および AIN のいずれか 2 つが合併した状態と定義されている。その頻度は 100 万人に 1 人とされているが、系統の異なる血球減少が同時に起こるとは限らないため、その頻度はもっと多いのではないかと考えられている。死亡率は高く (小児では 10%以上)、70%以上の患者でセカンドライン治療を必要とする。また、近年、50%以上の患者で、monogenic IEI (inborn errors of immunity) あるいは全身性炎症疾患の存在が疑われているが、標準化された診断アプローチやガイドラインは発表されていない。本プロジェクトの目的は、文献的検索およびサーベイにより、現在の Evans 症候群の診断がどのようになされているか明らかにすることである。サーベイに関しては、現時点で主に米国 (83%) およびカナダ (15%) の医師から回答を得ており、ルーティーン検査としてはどのようなものを行うか、IEI が疑われる場合にはどのような検査を行うか、などの結果が報告された。もう一つのプロジェクトとして提案されたのは、ITP 患者における過多月経 (HMB) の問題である。女性 ITP 患者においては過多月経およびそれに伴う鉄欠乏はしばしば認められるが、HMB の実態およびどのように対応をしているかに関するまとまった報告は少ない。文献的な検討と HMB に対する現在の診療、およびホルモンレベルの変化が QoL や ITP における疲労感に対してどのような影響を与えているか、国際的なサーベイを行うことを提案した。

続けて、Dr Cooper が ITP における T cell の役割について講演を行った。現在の ITP の治療、特に新薬の多くは、IgG あるいは B cell を標的としたものである。しかし抗血小板抗体は 60%程度の患者でしか検出できず、また IgG 抗体のタイターも患者により大きく異なる。またリツキシマブ、Syk 阻害薬である Fostamatinib、BTK 阻害薬である rilzabrutinib などの有効性は、いずれも 50%程度に留まっている。このことは自己抗体 (B cell) 以外の病態が ITP の血小板減少に関与している可能性を示唆している。最も初期の報告は 2003 年に Olsson らにより、active ITP 患者の cytotoxic T cell が血小板を破壊することが *in vitro* で示された⁶。Cooper らは、エフェクター機能が高い最終分化した CD8 T cell である TEMRA (terminally differentiated effector memory) cell の CD8 T cell 中に占める割合が ITP 患者において有意に増加していることを明らかにした⁷。また T cell receptor の塩基配列を決定することにより、T cell のクローナリティーを検討したところ、ITP 患者の T cell では clonal expansion が認められ、T cell の多様性が著明に低下していることを示した⁷。さらに、治療に対して良好な反応を示した群に比べ、抵抗性を示した群の方がより clonal expansion が顕著であった。また血小板数の増加とともに T cell の多様性が増

加した。さらに彼女らは Single-cell sequence にて ITP 患者において増殖した T cell clone は TEMRA cell であることも示している。以上の結果は、ITP 患者の治療に対する多様性を説明する可能性があり、また TEMRA cell の検討が適切な治療を選択するためのバイオマーカーとなる可能性を示している。ここで Dr. Cooper らは、romiplostim (ROMI) に不応性で eltrombopag (ELT) に良好な反応を示す症例に注目した。ELT は鉄のキレート剤であることが知られており⁸、小児において ELT 開始後にフェリチンレベルが低下することが報告されている⁹。また鉄代謝を抑制することにより白血病細胞株の増殖を抑制することも報告されている¹⁰。興味深いことに ELT に良好な反応を示した ITP 患者においては TEMRA cell が減少していたのに比し、ROMI ではそのような効果は認めなかった(Tan M, et al. BSH2024)。ELT に限らずその他の鉄キレート剤においても(健常者における) CD8 T cell の細胞周期の進行および増殖を抑制が認められたことから(Tan M, et al. BSH2024)、ELT は血小板産生の増強だけでなく、T cell を抑制することにより血小板減少を改善している可能性がある。このことは現在開発中の多くの薬剤が B cell を標的としていることから、T cell を標的とする治療の重要性を示唆している可能性がある。

Q&A パートでは、Dr. Cooper に対する質問が多く、TEMRA cell と血小板との反応を直接確認しているか、という質問に対しては、CD8 T cell と血小板との反応を *in vitro* で検討するのは非常に難しいということであった。また Low responder では ELT の量が増えると思われるが、血栓症は増えていないかという質問に対しては、興味深い点ではあるが、血栓症の頻度自体が多くないので、今後の検討ということであった。また抗血小板抗体と TEMRA cell 増加との関連は特に認めなかったこと、直接 T cell をターゲットした免疫抑制剤の使用に関する質問などがされていた。Dr. Lambert に対しては、小児 Evans 症候群の鑑別として先天性 TTP を考慮する必要があり ADAMTS13 活性を測定すべきでないか、また IEI を疑う場合に遺伝子検査やサイトカイン検査などには非常にコストがかかるのではないかと、などの質問がなされていた。

本セッションは特に Dr. Cooper の ITP における T cell の役割に関する報告が興味深かった。我々も ROMI から ELT に変更後、血小板数の著明な改善を認め、最終的に無治療寛解まで至った難治性症例を経験している。ELT は鉄やカルシウムイオンの強い影響を受けるため、食事や薬剤の制限があることが臨床上の大きな制約となっているが、逆にその鉄キレート効果による T cell 抑制作用が ELT の強みとなる可能性があると思われた。

文献

1. Prodan CI, Stoner JA, Dale GL. Lower Coated-Platelet Levels Are Associated With Increased Mortality After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):1819-1825.
2. Pasalic L, Wing-Lun E, Lau JK, et al. Novel assay demonstrates that coronary artery disease patients have heightened procoagulant platelet response. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1198-1210.
3. Lee CSM, Selvadurai MV, Pasalic L, et al. Measurement of procoagulant platelets provides mechanistic insight and diagnostic potential in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2022;20(4):975-988.
4. Zlamal J, Singh A, Weich K, et al. Platelet phosphatidylserine is the critical mediator of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica*. 2023;108(10):2690-2702.
5. Pelzl L, Uzun G, Marini I, et al. Heparin-activated procoagulant platelet assay: a flow cytometry-based functional test for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2024;22(2):470-479.
6. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-1124.
7. Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(20):2417-2429.
8. Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017;130(17):1923-1933.
9. Lambert MP, Witmer CM, Kwiatkowski JL. Therapy induced iron deficiency in children treated with eltrombopag for immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E88-E91.
10. Roth M, Will B, Simkin G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood*. 2012;120(2):386-394.