

ITP診断のための 新たな血漿TPO濃度測定法の開発



山之内 純先生 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 特任教授

Point!

- ▶ 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断は、基本的に除外診断であり、他の疾患との鑑別が困難となる症例が存在する。
- ▶ これまで、ITPの鑑別のために血漿トロンボポエチン(TPO)濃度の測定などの研究が進められてきたが、日常臨床への普及には課題があった。
- ▶ 現在は感度が高く、短時間で大量の血漿TPO濃度測定が可能な全自動定量化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)の開発が進んでいる。

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¹。しかし、血小板減少をきたす全ての疾患を除外することは現実的に不可能であり、特に、血小板の先行減少がみられる再生不良性貧血(AA)や骨髓異形成症候群(MDS)との鑑別は問題となることが多い。諸家の報告から、血漿TPO濃度はAA患者では著しく上昇する一方で、ITP患者では正常またはわずかにしか増加しないことから血漿TPO濃度測定が鑑別診断に有用であることが知られている(図1)²。

本邦では、厚生労働科学研究血液凝固異常症に関する調査研究班(厚労省研究班)が多施設前向き研究を実施し、ITPに感度、特異度の高い臨床検査を組み合わせるITPを診断する基準案を2007年に作成した³。しかし、この診断基準案に含まれる抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞、血小板関連抗GPIIb/IIIa抗体、網状血小板比率、血漿TPO濃度は保険診療では測定できず、血小板関連抗GPIIb/IIIa抗体は検査可能施設に限られるなどの理由から日常診療で普及していなかった。これらの課題を解決するために、再現性と汎用性の高い臨床検査法の開発およびその体外診断薬としての承認が求められている。

そこで、厚労省研究班では血漿TPO濃度測定法を体外診断薬として製造承認を得ることを目指し、短時間に大量の検体測定が可能な全自動定量化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)を開発した⁴。これまで、血漿TPO濃度測定としては、酵素免疫測定法(ELISA)が最も感度が高く、健常者の血漿TPO濃度低値を定量できる唯一の検査法であったが、CLEIAはELISAと比較して、感度や測定時間、サンプル必要量などで優れていることが示された(表1)⁵。また、臨床におけるバリデーション試験ではAA患者の血漿TPO濃度は健常者、ITP患者それぞれに対して有意に増加した一方で(P<0.001, student's t-test)、ITP患者の血漿TPO濃度は正常または軽度増加に留まることが示された。これらのことから、CLEIAが血漿TPO濃度測定法として利便性が高く、ITPとAAの鑑別診断にも有用であることが示され、各施設

や臨床検査室で実施可能な新たな測定法となり得ることが示唆された。現在、ITPの新たな診断基準に血漿TPO濃度と幼若血小板比率*を組み入れる取り組みが実施されている。

*血漿TPO濃度および幼若血小板比率は保険適用外です。

図1 ITPおよびAAにおける血漿TPO濃度の比較検討
(文献2より引用一部改変)

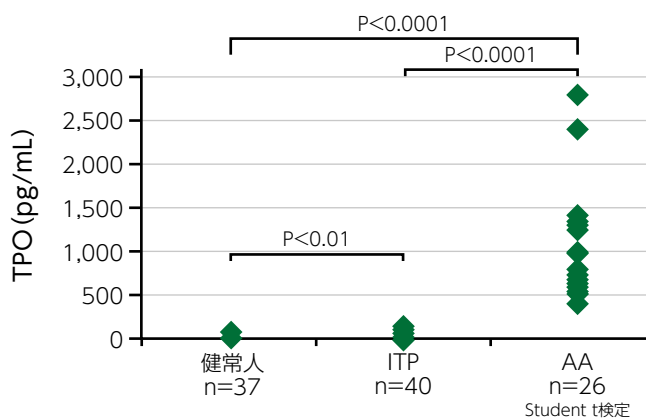


表1 血漿TPO濃度測定法の機能と性能の比較
(文献5より引用一部改変 CC BY 4.0)

測定法	CLEIA	ELISA
捕捉抗体	モノクローナル	モノクローナル
検出抗体	モノクローナル	ポリクローナル
操作	全自動	手動
測定時間	20分	4.5時間
サンプル量	40 μ L	200 μ L
定量限界	14.6*(3.4)pg/mL	40.7pg/mL
検出限界	5.6*(1.3)pg/mL	21.4pg/mL
測定上限値	3,000*(700)pg/mL	2,000pg/mL

*この値はCLEIA値に係数4.286を乗じてELISA値に換算したものの。

文献

1. 柏木浩和, 他. 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. 臨血. 2019; 60(8): 877-896.
2. 富山佳昭, 他. 臨床免疫・アレルギー科. 2013; 59(6): 649-657.
3. 池田康夫, 他. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業): 血液凝固異常症に関する調査研究: 平成18年度総括・分担研究報告書: 平成19年3月発行.
4. 森下英理子, 他. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業): 令和3年度総括研究報告書: 令和4年(2022)年5月.
5. Nishikawa Y, et al. Diagnostics (Basel). 2022; 12(2): 313.