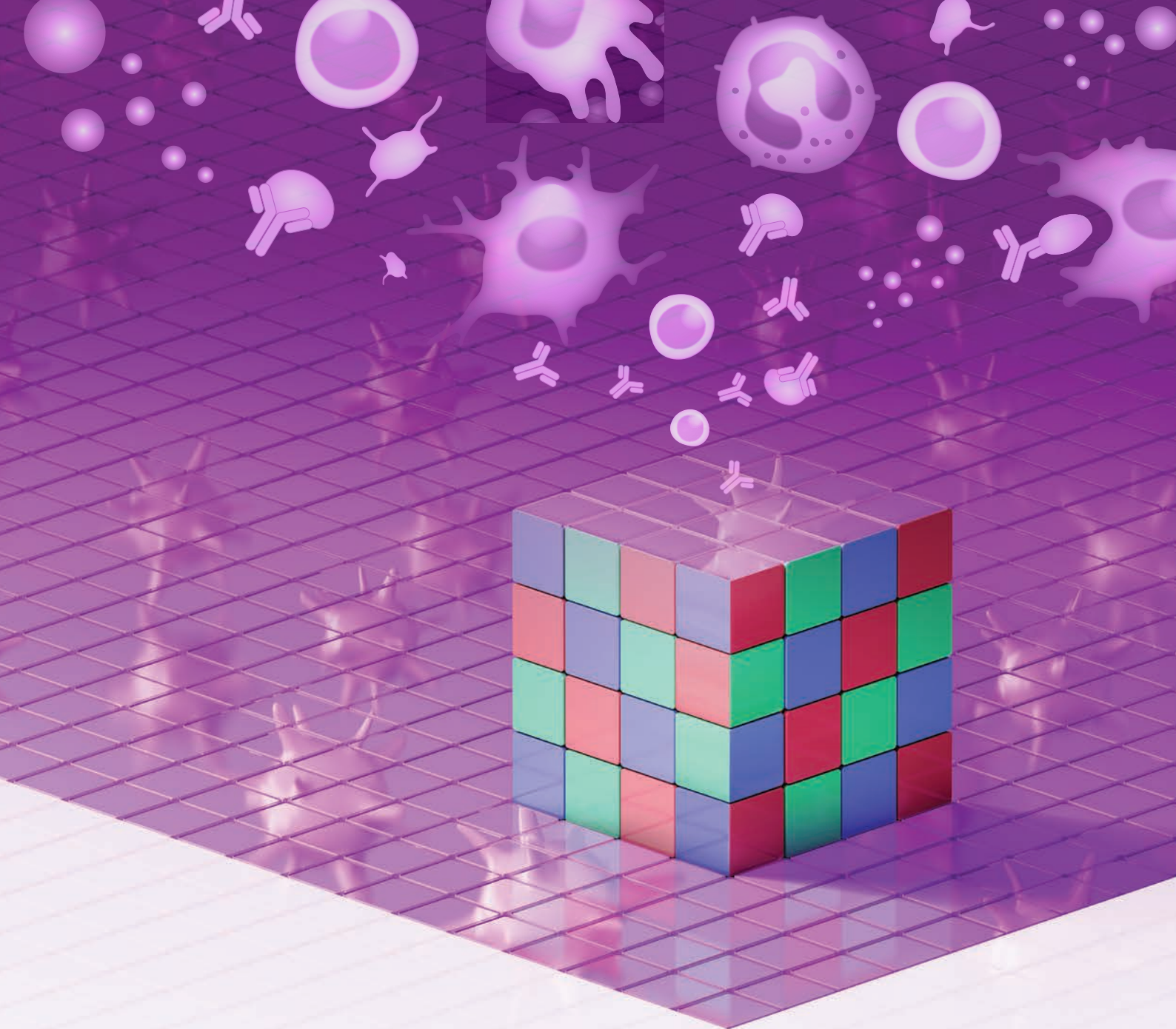




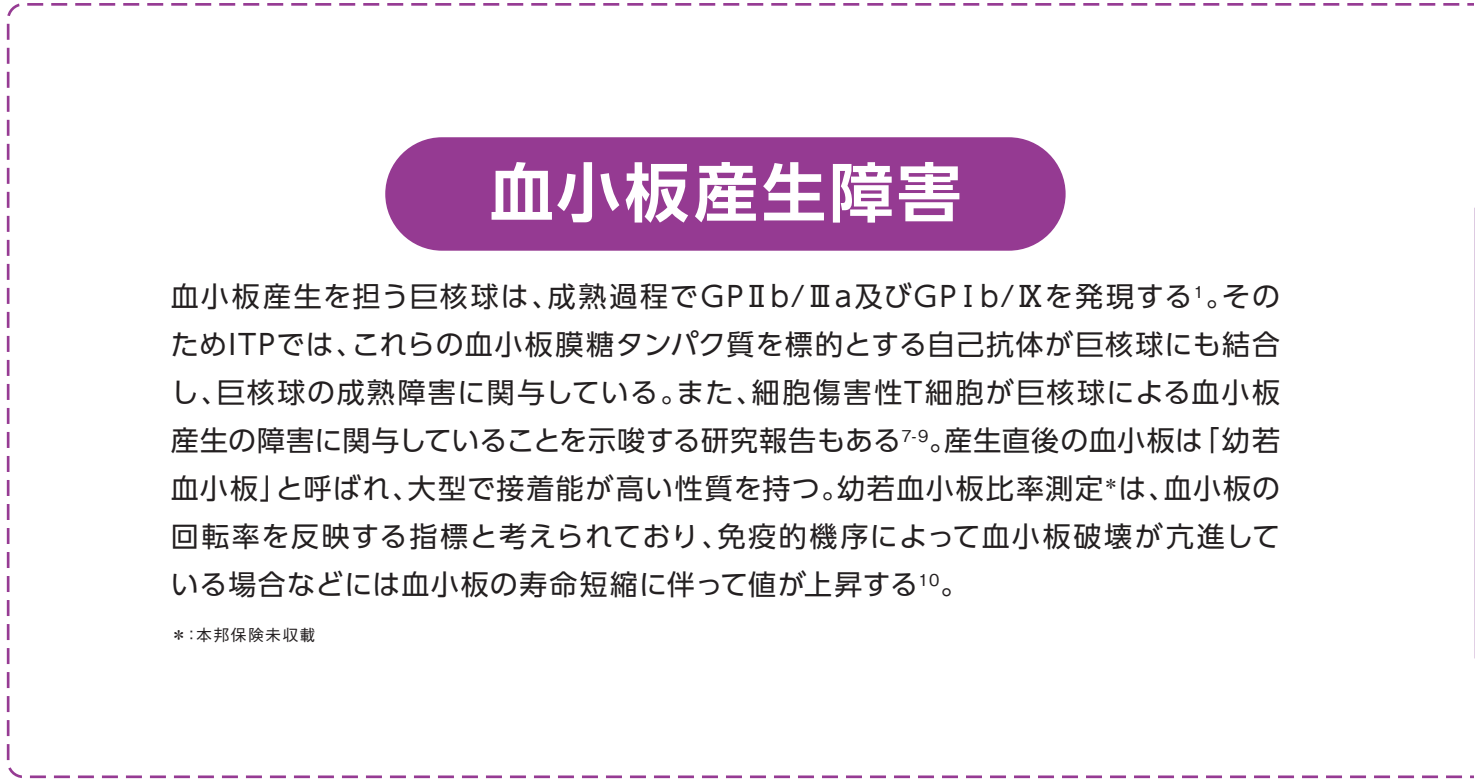
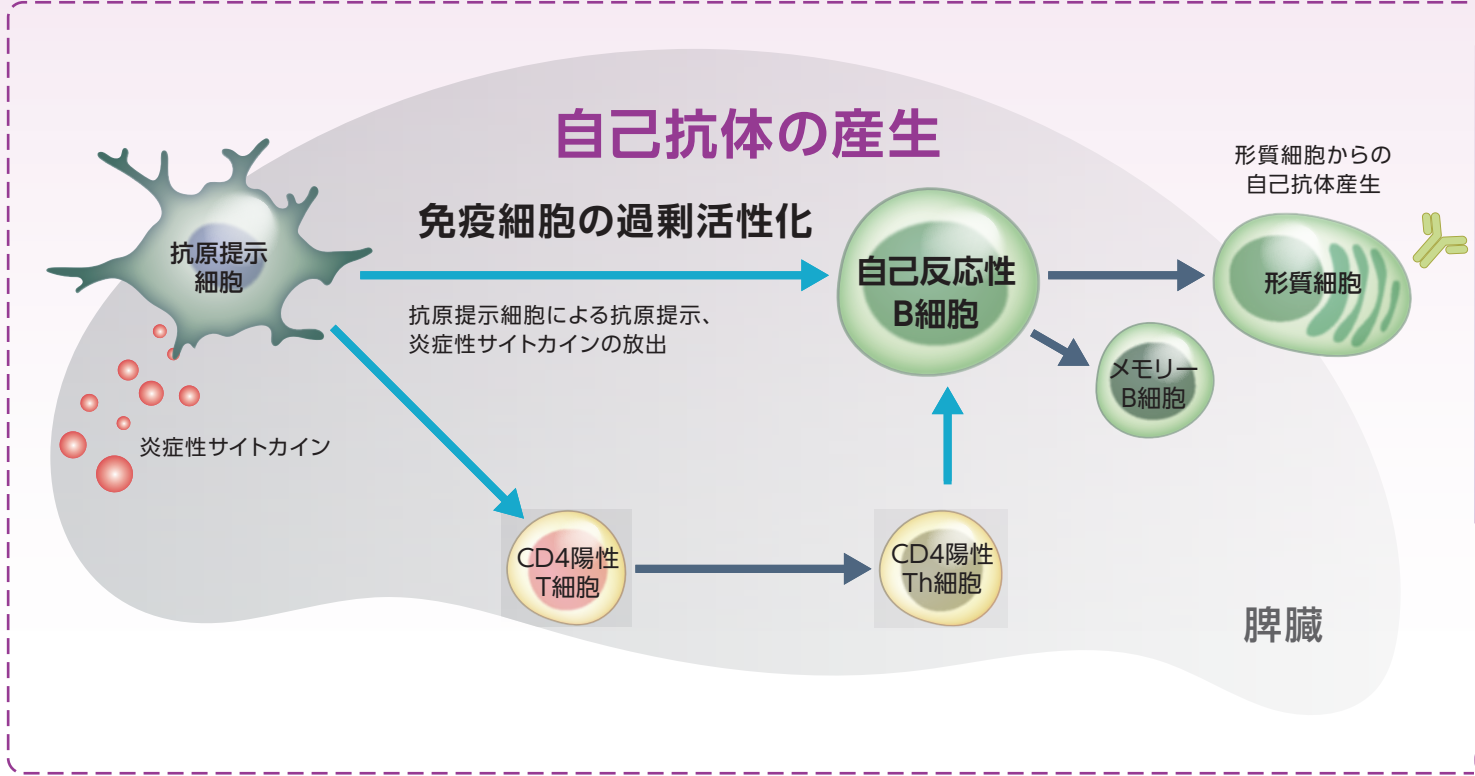
免疫性血小板減少症 (ITP) の病態

複合的な免疫調節異常

監修 愛媛県赤十字血液センター 羽藤 高明 先生

ITPの複合的な免疫調節異常に伴う血小板減少の機序

免疫性血小板減少症 (ITP) は、血小板の減少により出血傾向を呈する自己免疫疾患であり、血小板減少は、血小板破壊の亢進と血小板産生障害という2つの機序により生じる¹⁻⁴。自己抗体が標的とする血小板膜糖タンパク質は、巨核球の表面にも共通して発現しているため、血小板に対する自己抗体はITPの病態生理においてこれら2つの機序に関与している⁵⁻⁷。

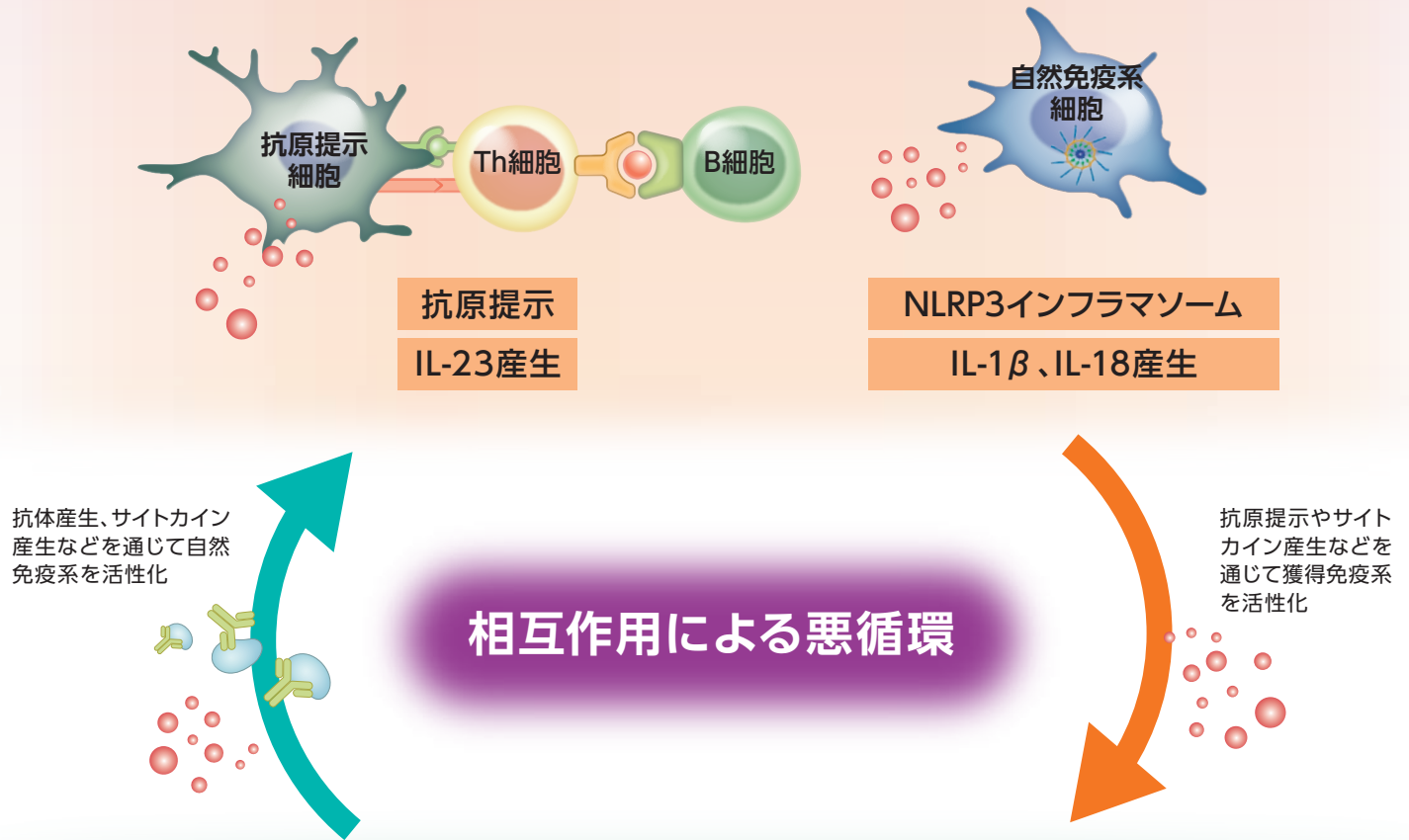


ITP: 免疫性血小板減少症、Th: ヘルパーT細胞、FcγR: IgG Fc領域に対する受容体、GP: 糖タンパク質

自然免疫系と獲得免疫系の相互作用

自然免疫系の免疫調節異常

自然免疫を担う抗原提示細胞及びマクロファージは、自己抗体と血小板から形成される免疫複合体をFcγRを介して認識し、抗原提示の増強、NLRP3インフラマソームの活性化、ならびに炎症性サイトカイン (IL-1β、IL-18及びIL-23) の産生が誘導される^{3,11-15}。また、獲得免疫系細胞から放出されるIFNγやIL-17は、マクロファージの貪食や抗原提示細胞の抗原提示の活性化を誘導する¹⁵⁻¹⁷。



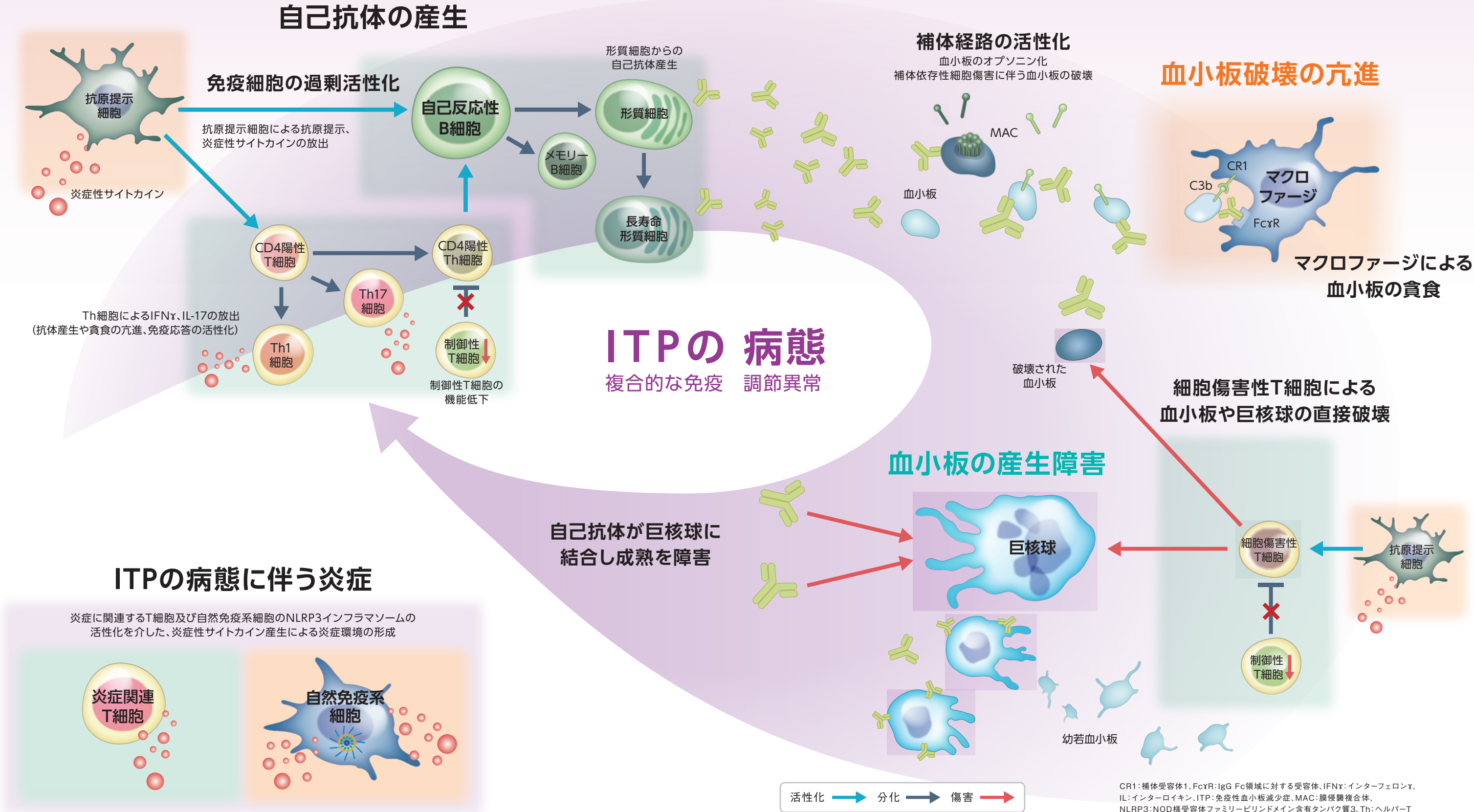
獲得免疫系の免疫調節異常



ITPでは、獲得免疫を担うB細胞及びT細胞における免疫寛容の破綻が、血小板に対する自己抗体の産生に関わっている^{3,11,12}。さらに、自然免疫系から放出されるIL-18やIL-23は、Th1・Th17細胞への分化を誘導し、自己反応性B細胞の活性化を介して自己抗体産生を促進する¹⁵⁻¹⁷。自己抗体に加え、獲得免疫系から放出される炎症性サイトカインは、自然免疫系に作用し、ITPの病態を増幅させる可能性が示唆されている^{3,15}。

ITPの「複合的な免疫調節異常」

ITPの病態は複雑で一概に規定できないものの、その根底には自然免疫や獲得免疫が相互に作用した複合的な免疫調節異常の関与が示唆されている^{1-3,11-15}。複合的な免疫調節異常の持続は、免疫寛容の破綻や長寿命形質細胞の形成を介して、ITP病態の慢性化につながる可能性がある^{18,19}。



活性化 → 分化 → 傷害

CR1: 補体受容体1, FcγR: IgG, FcγRに対する受容体, IFNγ: インターフェロンγ, IL: インターロイキン, ITP: 免疫性血小板減少症, MAC: 膜攻撃複合体, NLRP3: NOD様受容体ファミリーピリジンドメイン含有タンパク質3, Th: ヘルパーT

自然免疫系の免疫調節異常

- ・マクロファージ及び抗原提示細胞の活性化¹¹⁻¹⁴
- ・補体経路の活性化^{4,20}
- ・炎症性サイトカインの放出^{3,15}

獲得免疫系の免疫調節異常

- ・B細胞及びT細胞の免疫寛容の破綻¹⁻³
- ・T細胞サブセットの不均衡^{16,17,21-23}
- ・炎症性サイトカインの放出^{3,15,17}
- ・長寿命形質細胞の形成^{18,19}

ITPにおける炎症指標の変化¹⁵

ITPでは自然免疫系及び獲得免疫系の免疫調節異常により、炎症の指標であるNLRP3インフラマソームの活性化、Th1/Th2細胞バランスの偏り及びTh17細胞の増加が認められている^{3,13-17,21}。このような免疫調節異常に伴う悪循環は、血小板数の減少や血栓形成リスクの上昇につながり、炎症性サイトカインの増加はQoL低下と関連する可能性が示唆されている^{15,24}。

炎症の指標		変化	作用
 NLRP3 インフラマソーム	活性化	ITPにおけるNLRP3インフラマソームの活性化は、IL-1β及びIL-18の産生を介して炎症の増加につながる可能性がある。また、ITP患者におけるNLRP3の活性化は、Th17応答を促進する可能性がある。	
	増加	これまでの研究報告の多くが、ITP患者では対照群と比較してTh1細胞の頻度が増加していることを示している。さらに、Th1優位の比率がTh2レベルの低下によって生じる可能性があるため、Th1:Th2比の不均衡は解釈を複雑にする可能性がある。	
	増加	ITP患者においてTh17細胞が有意に増加していることが示されており、このことはIL-17レベルの上昇においても支持されている。Th17細胞が産生する炎症性サイトカインの内、特にIL-17が炎症状態に関与している可能性が高い。Th17細胞レベルは、寛解期の患者よりも活動期のITP患者で高く、疾患活動性が活発な炎症と関連していることが示唆されている。	
	減少	ITPにおいて制御性T細胞が数及び機能の両面で欠乏していることが強く示唆されている。制御性T細胞の減少は、ITPの自己免疫的な側面と炎症性の側面の両面に関連している可能性がある。	
 炎症性 サイトカイン	IFNγ	増加	エビデンスの一貫性には欠けるものの、多くの研究では対照群と比較してITP患者で有意にIFNγレベルが上昇していることが示されている。IFNγレベルは血小板数と逆相関する傾向がある。ITP患者において、IFNγの主な産生細胞はCD4陽性T細胞である可能性が高い。
	IL-17	増加	エビデンスの一貫性には欠けるものの、大多数の研究は、対照群と比較してITP患者でIL-17レベルが上昇していると報告している。
	IL-18	増加	特に活動期のITP患者においてIL-18レベルが上昇していることがこれまでの研究報告で示されており、ITPにおいてNLRP3インフラマソームが過剰に活性化している可能性を示唆している。特に副腎皮質ステロイド治療に反応しない患者では、IL-18レベルと血小板数との間に負の相関がある可能性がある。
	IL-23	増加	これまでの研究報告はIL-23がITPの疾患重症度と相関していることを示唆している。IL-23レベルが上昇することでIFNγ及びIL-17の産生を誘導し、ITPにおける免疫応答に寄与する可能性がある。また、IL-23は炎症性のTh1細胞及びTh17細胞の生成を促進し、慢性化につながる可能性がある。

システマティックレビュー [Lucchesi A, et al. Blood Vessel Thromb Hemost. 2025; 3(1): 100129.] より作成
本研究は、成人ITPにおける炎症関連指標を包括的にレビューすることを目的とし、炎症性サイトカイン及びインフラマソームに関するエビデンスを検討した。Embase及びMEDLINE (検索日: 2024年1月9日) を用い、医学主題標目語として「免疫性血小板減少症、ITP、特発性血小板減少症、自己免疫性血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病」を検索した。過去10年間に発表された79件の研究を対象に、システマティックレビューを実施した。

監修コメント

ITPの病態に関して、自然免疫と獲得免疫の相互作用、あるいは炎症状態を介して免疫応答が活性化していること、すなわち複合的な免疫調節異常が関わっていることへの理解が近年深まっています。そのような複合的な免疫調節異常が持続することは、ITPにおいてみられる病態の慢性化や難治化につながっている可能性があります。ITPでは血小板数を長期間安定して維持することが難しい場合があり、そのことは出血リスクへの不安につながります。また、ITPの治療においては副腎皮質ステロイドをはじめとする治療薬に伴う副作用への配慮が求められています。

さらに、服薬の継続に伴う負担や、就労・家事、妊娠・出産といったライフイベントへの影響など、血小板数だけでは捉えきれない社会心理的な負担も臨床課題として認識されています。

これからのITP治療においては血小板数の改善だけでなく、QoLの向上や無治療寛解 (SROT: Sustained Response Off Treatment) の実現を目指した治療が一層重視されていくと思われます。ITPの病態が多様であることと同様に、患者さんの背景、ライフスタイルの中で希望されること、抱えておられる課題もそれぞれ異なります。

今後のITP診療において、複合的な免疫調節異常という病態を踏まえつつ、一人ひとりに寄り添った診療が一層推進されることを期待します。

ITPにおける重要な臨床課題^{5,25-27}



血小板数の長期的な
維持が困難



副腎皮質ステロイドの
長期使用



治療による
副作用の懸念



血小板数改善後も
持続する倦怠感



ITPにおける
QoL障害

Reference

1. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Int J Hematol. 2013; 98(1): 24-33.
2. Cooper N, Ghanima W. N Engl J Med. 2019; 381(10): 945-955.
3. Andreescu M. Front Hematol. 2023; 2: 1191178.
4. Audia S, et al. Hemasphere. 2021; 5(6): e574.
5. 柏木浩和ら. 臨床血液. 2019; 60(8): 877-896.
6. McMillan R, et al. Blood. 2004; 103(4): 1364-1369.
7. Petit E, Gresele P. Res Pract Thromb Haemost. 2024; 8(1): 102345.
8. Audia S, Cooper N. Br J Haematol. 2025; 207(6): 2283-2285.
9. Malik A, et al. Blood. 2023; 141(20): 2417-2429.
10. 柏木浩和ら. 臨床血液. 2023; 64(10): 1245-1257.
11. Wang R, et al. MedComm(2020). 2024; 5(10): e714.
12. Zhang H, et al. J Adv Res. 2023; 54: 181-193.
13. Qiao J, et al. Immunol Res. 2016; 64(2): 431-437.
14. Wang S, et al. Thromb Res. 2021; 199: 1-9.
15. Lucchesi A, et al. Blood Vessel Thromb Hemost. 2025; 3(1): 100129.
16. Bu S, et al. Front Immunol. 2025; 16: 1499014.
17. Panitsas FP, et al. Blood. 2004; 103(7): 2645-2647.
18. Yu TS, et al. Blood Adv. 2021; 5(20): 4087-4101.
19. Roeser A, et al. Br J Haematol. 2023; 203(1): 43-53.
20. Najaooui A, et al. Eur J Haematol. 2012; 88(2): 167-174.
21. Arandi N, et al. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2014; 13(2): 85-92.
22. Wang Q, et al. Int J Biol Sci. 2019; 15(13): 2798-2814.
23. Li Q, et al. Exp Biol Med (Maywood). 2021; 246(15): 1688-1697.
24. Hill QA, Newland AC. Br J Haematol. 2015; 170(2): 141-149.
25. Cooper N, et al. Am J Hematol. 2021; 96(2): 188-198.
26. Cooper N, et al. Am J Hematol. 2021; 96(2): 199-207.
27. Cooper N, et al. Br J Haematol. 2025; 207(3): 1038-1046.