

厚生労働科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究

(研究課題番号:H14-特疾-002)

平成14年度  
総括・分担研究報告書

平成15年3月

..... 研究組織 .....

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部 教授

(分担研究者)

藤村欣吾	広島大学大学院病態薬物治療学
倉田義之	大阪大学医学部附属病院輸血部
桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
宮田敏行	国立循環器病センター研究所
村田満	慶應義塾大学医学部内科
辻肇	京都府立医科大学附属病院輸血部
坂田洋一	自治医科大学分子病態研究部
藤村吉博	奈良県立医科大学輸血部
和田英夫	三重大学医学部臨床検査医学
小嶋哲人	名古屋大学医学部保険学科

(研究協力者)

長澤俊郎(筑波大臨床医学系血液内科)	藤沢康司(東京慈恵会医科大学小児科学)
野村昌作(関西医科大学附属大香里病院内科)	川崎富夫(大阪大学大学院医学研究科)
猪子英俊(東海大学医学部分子生物学系遺伝情報部門)	

## 目 次

## 血液凝固異常症に関する調査研究

I.	総括研究報告書	…… 池田康夫	7
II.	グループ研究報告		
	[1]. 特発性血小板減少性紫斑病グループ	…… 藤村欣吾	23
	班 員: 藤村欣吾・倉田義之・桑名正隆 協力者: 長澤俊郎・藤沢康司・野村昌作		
	[2]. 特発性血栓症グループ	…… 宮田敏行	35
	班 員: 宮田敏行・村田満・辻肇・坂田洋一・小嶋哲人 協力者: 猪子英俊・川崎富夫		
	[3]. 血栓性血小板減少性紫斑病グループ	…… 藤村吉博	38
	班 員: 藤村吉博・宮田敏行・村田満・和田英夫		
III.	分担研究報告		
1.	特発性血小板減少性紫斑病の治療ガイドラインの検討	…… 藤村欣吾	49
	—ヘリコバクターピロリ菌感染と特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP)の感染に関する調査		
2.	特発性血小板減少性紫斑病の診断基準の検討	…… 倉田義之	56
	—血小板減少症鑑別診断における血中トロンボポエチン、網状血小板測定の有用性の検討		
3.	特発性血小板減少性紫斑病の病態解析と診断基準の検討	…… 桑名正隆	65
	—ITP 診断における各種検査法の有用性を検討する前向き調査(単施設における検討)		
4.	特発性血栓症の疫学的研究とその病態解析	…… 宮田敏行	70
	—先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者2家系の遺伝子解析:原因変異と多型		
5.	血栓症関連遺伝子の多型解析	…… 村田満	74
	—血栓症および動脈硬化症における血液凝固 XII 因子の関与		
6.	特発性血栓症の疫学的研究とその遺伝的因子の解析	…… 辻肇	79
	—血管内皮細胞における血栓形成調節に及ぼすADPの影響		
7.	特発性血栓症と線溶因子の異常	…… 坂田洋一	82
	—線溶系からみた血栓傾向		
8.	血栓症モデル動物での血栓症発症因子の解析	…… 小嶋哲人	88
	—拘束ストレス負荷マウスにおける血栓傾向とPAI-1 の発現-加齢の影響-		
9.	血栓性血小板減少性紫斑病の分子病態解析	…… 藤村吉博	92
	—TTP の病態解明		
10.	救急領域の DIC 診断基準	…… 和田英夫	97
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表		
V.	研究成果の刊行物・別冊		
VI.	その他		

別添 4 - (A)

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
総括研究報告書

「血液凝固異常症に対する調査研究」

主任研究者 池田康夫 慶應義塾大学医学部内科教授

分担研究者

藤村欣吾	広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態薬物治療学講座 教授
倉田義之	大阪大学医学部附属病院輸血部 講師兼副部長
桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 講師
宮田敏行	国立循環器病センター研究所 部長
村田満	慶應義塾大学医学部内科 講師
辻肇	京都府立医科大学附属病院輸血部 助教授
坂田洋一	自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部 教授
藤村吉博	奈良県立医科大学輸血部 教授
和田英夫	三重大学医学部臨床検査医学 助教授
小嶋哲人	名古屋大学医学部保険学科 教授

----- 研究要旨 -----

本調査研究班においては、特定疾患治療研究事業対象疾患である特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の他、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、特発性血栓症について、その分子病態に基づいた診断、治療指針の確立を目指す。また国民と共に広く、これら特定疾患の理解を深め、医療経済の視点も含め、より効果的な診療体系を構築することを目的として再編成された研究班において、初年度の作業が行われた。初年度の研究方針として、分担研究者がそれぞれの各個研究を行う事その他、分担研究者を ITP、TTP、特発性血栓症のサブグループに編成し、それぞれの疾患に対する研究計画を策定する事によって効率的に病態の解明、診断基準、治療ガイドラインの作成が行えるようにした。

ITP に関しては、藤村(欣)・倉田・桑名がサブグループを編成し、最終ゴールを除外診断によらない新しい診断基準の策定と最近の ITP 病態解析研究の成果をふまえた新しい治療ガイドラインの作成におき、初年度として近年 ITP の病因との関連が注目されているヘリコバクターピロリ菌(H.Pylori)感染に関して詳細なアンケート調査を行った。(担当:藤村(欣))その結果、H. Pylori 検索を行った383例の ITP 症例が登録され、そのうち260例(67.9%)が陽性であった。陽性率は加齢と共に高く、ITP 患者以外での感染傾向と変わらなかった。除菌により139例中89例(64%)に血小板数の増加がみられた。除菌効果は、罹病期間とは関係なかったが、除菌前の血小板数が1万/ $\mu\text{l}$ 以下の群では、血小板数増加効果は低かった。1万/ $\mu\text{l}$ 以上の群(～5万/ $\mu\text{l}$ 迄)では70%以上が血小板数5万/ $\mu\text{l}$ 以上に達し、約50%は10万/ $\mu\text{l}$

以上に増加した。除菌療法の副作用は消化器系に関するものが多く16.2%に認められたが、重篤なものは認められず、これらの結果から H.pylori 陽性の ITP においては、除菌療法が血小板減少を改善させる有効な方法であることが確認され、ITP の治療指針作成に際し、H.pylori 除菌をいずれかの時期で考慮する必要がある事が明らかとなったが、その位置づけについては、今後、副腎皮質ステロイド治療との関連を含め、前向き臨床試験を行う事が不可欠であり、新規発症 ITP 例、未治療 ITP 例の登録を行い、検討する計画が進んでいる。

ITP の診断基準に関しては、1990年に厚生省(当時)特発性造血障害調査研究班により提案されたものが広く日常臨床で用いられているが、この基準は、基本的には、除外診断によるものであり、またその中で推奨されている診断の為の臨床検査には、その後の研究で必ずしも適切では無いと判断されたものも含まれており、診断基準の改定の必要性が議論されて来た。本研究班では除外診断に頼らない診断法の確立を目指し、その第一歩として最近開発された各種検査法が ITP 診断についてどの程度有用であるか、多施設共同の前向き調査を行い、それぞれの検査法の感度・特異性を検討する事とした。本年度はその臨床調査プロトコールを作成し、調査を開始しており(担当:桑名)、その結果が待たれるところであるが、単一施設での検討が本年度既に行われた。抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度、血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体、網状血小板比率、血漿 TPO 濃度の ITP 診断における有用性を調べるため、血小板減少の為受診した69例を対象として初診時の各種検査結果と最終的な診断(ITP、骨髄異形成症候群などの非 ITP 例)との関連を前向きに検討した。初診時における抗 GPIIbIIIa 抗体産生 B 細胞頻度の増加、血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体陽性、網状血小板の増加、血漿 TPO 濃度 300pg/ml 未満、貧血無しの5項目は、ITP の診断と強く相関した。これら5項目の内、2項目以上を満たした場合を ITP とすると、感度は100%、特異度は82%と、良好な結果が得られた。従って、これら臨床項目を組み合わせる事で ITP と、非 ITP 患者の鑑別が可能であり、新しい検査法を加えた ITP の診断基準の作成が可能と考えられ、多施設共同前向き試験が計画されることとなった。

特発性血栓症に関しては、宮田・辻・坂田・小島・村田がサブグループを編成した。これまで、日本人におけるアンチトロンビン III (AT III)、プロテインC.S (PC.PS)欠乏症の頻度などの調査を行って来たが、特発性血栓症サブグループでは、本年度から原因不明の深部静脈血栓症患者から DNA400検体を目標に収集するとともに患者データベースの作成を開始する事とした。また、それらの疾患の遺伝子背景を明らかにする為、候補遺伝子アプローチやゲノム網羅的アプローチ(マイクロサテライト解析)の為に計画案を策定した。これらの研究により静脈血栓症の予防や予知が可能になる事が期待される。

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に関しては、藤村(吉)・宮田・村田・和田が研究を担当する。最近クローニングされ、TTP 発症の鍵を握ると考えられているフォン・ビルブランド因子(vWF)切断酵素(vWF-CP)についての活発な研究が行われ、世界に発信し得る成果が得られた。稀な遺伝性疾患である先天性 TTP 患者2家系の遺

伝子解析を行い、vWF-CP 機能に影響を及ぼす4カ所のアミノ酸変異 R268P、Q449X、P475S、C508Y を同定した。これらの変異のうち R268P、Q449X、C508Y は稀であるのに対し、P475S はアレル頻度5.1%の多型であった。従って vWF-CP の P475S 多型は血栓性疾患との関連が注目され、今後の重要な研究テーマとなる(宮田)。

一方、後天性 TTP においては、多くの症例で vWF-CP に対する IgG 型インヒビターが出現し、vWF-CP の酵素活性を低下させる事が明らかにされて来た事から、インヒビター活性の測定法の標準化も重要な課題であり、本研究班において従来の Bethesda 法に準拠した酵素活性阻害法に代わる新しい方法の開発が試みられた(藤村(吉))。即ち Hela 細胞に遺伝子発現した vWF-CP を用い、western blot 法でインヒビターを検出する試みであり、これにより従来の方法では検出出来なかった低力価のインヒビターも検出可能である事が示された。

TTPサブグループでは、これまで欧米で用いられてきた TTP の診断基準を最近の病態解析研究の成果をふまえて見直すと同時にその多様性に鑑み病型分類を試みる。そしてそれらに基づいた適切な治療ガイドライン策定を目指す。

本年度から開始された TTP サブグループの研究項目は、全国調査による先天性/後天性 TTP/HUS の患者登録、vWF-CP (ADAMTS13)の免疫・遺伝解析、そして治療効果の検証(血漿交換療法の回数、使用薬物の有無)の3つである。(担当:藤村(吉))詳細な病態解析に基づく治療ガイドライン策定の一步を踏み出した。

#### ----- 研究発表 -----

##### < 1. 論文発表 >

- Tadokoro, S., Tomiyama, Y., Honda, S., Kashiwagi, H., Kosugi, S., Shiraga, M., Kiyoi, T., Kurata, Y., Matsuzawa, Y.: Missense mutations in the  $\beta 3$  subunit have a different impact on the expression and function between  $\alpha IIb \beta 3$  and  $\alpha v \beta 3$ . *Blood*, 99; 931-938, 2002.
- 倉田義之、林 悟:活性化血小板。血小板血栓形成の分子機構。藤村吉博他編集、p53-57、アイプリコム、2002.
- 倉田義之:血液疾患における輸血と輸血副作用。臨床血液、43;76-79, 2002.
- 倉田義之:輸血関連医療ミスの現状。新世紀の血液事業の幕開け。池田久實編集、p207-213、富士書院、2002.
- 倉田義之:輸血によって Creutzfeldt-Jakob 病は感染するか?医学のあゆみ別冊:輸血の現状と課題、p220-224、医歯薬出版、2002.
- 倉田義之:輸血領域。Medical Technology, 30; 1388-1389, 2002.
- 倉田義之:特発性血小板減少性紫斑病の診断。アルカロイド研究会会誌、28; 18-20, 2002.
- K.Fujimura, Y. Harada, T.Fujimoto, A.Kuramoto, Y. Ikeda., J.Akatuka, K.Dan., M.Omine, H.Mizokuchi :

- Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int.J.Hematol.* 75: 426-433, 2002
- S. Nomura, K. Dan, T. Hotta, K. Fujimura, Y. Ikeda : Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and Development Factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 100: 728-730, 2002
  - 藤村 欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病に対する摘脾について : 押味和夫、別所 正美、岡本 真一郎、加藤 淳 編集, EBM 血液疾患の治療, 中外医学社 東京、2002、496-507.
  - 藤村 欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病, 山口 真紀、安達 祥子、青木 裕美 編集, SELECTED ARTICLES 2003. 医療情報科学研究所 東京、2002、1141-1152.
  - 藤村 欣吾: 疾患別にみた抗血栓療法の実際 TTP/HUS, *臨床医* 28:2 322-2323、2002.
  - Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, and Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J. Immunol.* 2002; 168: 3675-3682.
  - Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, and Ikeda Y. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2148-2159.
  - Kuwana M, Kawakami Y, and Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;101: 621-623.
  - 桑名正隆: 血小板減少症と抗リン脂質抗体、抗血小板抗体. *リウマチ科*、28: 340-347, 2002.
  - K. Kokame, M. Matsumoto, K. Soejima, H. Yagi, H. Ishizashi, M. Funato, H. Tamai, M. Konno, K. Kamide, Y. Kawano, T. Miyata, Y. Fujimura : Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99 11902-11907. 2002
  - Ito D, Tanahashi N, Murata M, Sato H, Saito I, Watanabe K, Fukuuchi Y. Notch3 gene polymorphism and ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 2002 Mar; 72(3):382-4.
  - Matsubara Y, Murata M, Moriki T, Yokoyama K, Watanabe N, Nakajima H, Handa M, Kawano K, Aoki N, Yoshino H, and Ikeda Y. A novel polymorphism, 70Leu/Phe, disrupts a consensus Leu

- residue within the leucine-rich repeat sequence of platelet glycoprotein Iba. *Thrombosis and Haemostasis* 87: 867-872, 2002
- Kawano K, Yoshino H, Aoki N, Udagawa H, Watanuki A, Hioki Y, Hasumura Y, Yasumura T, Homori M, Murata M, Ikeda Y, Ishikawa K. Shear-induced platelet aggregation increase in patients with proximal and severe coronary artery disease. *Clin Cardiol* 25: 154-160, 2002
  - 太田敦美、園田 啓、谷田部陽子、竹下栄子、斉藤郁夫、伊東大介、棚橋紀夫、福内靖男、菊池春人、村田 満、渡邊清明:健康診断受診者および脳血管障害患者における ANP 遺伝子多型の比較と血中 ANP 濃度 *臨床病理* 2002: 50(3):296-300.
  - 石井啓子、小口修司、谷田部陽子、竹下栄子、森木隆典、村田 満、池田康夫、渡邊清明:先天性凝固第 XII 因子欠損症 2 症例の遺伝子解析(第 49 回臨床検査医学会総会 平成 14 年 11 月、大坂) *臨床病理* vol 50 補冊・p128, 2002
  - Shinzo Kimura, Hajime Tsuji, Hiromi Nishimura, Hisato Kato, Naoki Ukimura, Shingo Yano, Yasufumi Kunieda, Hidehiko Kawano, Katsumi Nakagawa, Masao Nakagawa. Bradykinin enhances in vitro procoagulant and antifibrinolytic properties of rat vascular endothelial cells. *Thromb Res* 106:41-50:2002.
  - Madoiwa S, Yamauchi T, Hakamata Y, Kobayashi E, Arai M, Sugo Te, Mimuro J, Sakata Y:Successful Induction of Immune Tolerance by Neonatal Injection of Human Factor VIII in Murine Hemophilia A. *J Thromb Haemostat*, In press.
  - Ogata K, Mimuro J, Kikuchi J, Tabata T, Ueda Y, Naito M, Madoiwa S, Sugo T, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y:Expression of human coagulation factor VIII in adipocyte transduced with the simian immunodeficiency virus agmTYO1based vector for hemophilia A gene therapy. *Gene Therapy*. in press
  - Mimuro J, Ogata K, Mizukami H, Kikuchi J, Sugo T, Madoiwa S, Hanazono Y, Kume A, Yoshioka A, Ozawa K, Sakata Y :A primate model for hemophilia B gene therapy research. *British Journal of Haematology*. in press
  - Kikuchi J, Mimuro J, Ogata K, Tabata T, Ueda Y, Madoiwa S, Sugo T, Naito M, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y :Sustained transgene expression by human cord blood-derived CD34+ cells transduced with simian immunodeficiency virus agmTYO1-based vectors carrying the human coagulation factor VIII gene in NOD/SCID mice. *British Journal of Haematology*. in press
  - Naito M, Mimuro J, Endo H,



- Madoiwa S, Ogata K, Kikuchi J, Sugo T, Yase T, Kariya Y, Hoshino Y, Sakata Y :Defective sorting to secretory vesicles in the trans Golgi network is partly responsible for protein C deficiency: Molecular mechanism of impaired secretion of abnormal protein C R169W,R352W and G376D. *Circulation Res.* in press
- Sigeta K, Taniguchi N, Omoto K, Madoiwa S, Sakata Y, Mori M, Hatake K, Itoh K :In vitro platelet activation by an echo-contrast agent. *J Ultrasound in Medicine.* in press
  - Imura O, Kusano E, Takahashi H, Yashiro T, Madoiwa S, Sakata Y, Asano Y: Effect of ureteral obstruction on gelatinase A in rat renal cortex. *Exp. Nephron* in press
  - Watanabe T, Ohkuchi A, Minakami H, Sakata Y, Matsubara S, Wada T, Onagawa T, Sato I :Perioperative changes in plasma antithrombin activity and platelet counts in patients undergoing gynecologic surgery. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 28(6) 519- 524 ,2002.
  - Sugo T, Sakata Y, Matsuda M:Structural alterations in hereditary dysfibrinogens *Current Protein and Peptide Sci.*3:239-247,2002.
  - Hamano A, Tanaka S, Takeda Y, Umeda M, Sakata Y:A novel monoclonal antibody to fibrin monomer and soluble fibrin for the detection of soluble fibrin in plasma. *Clinica Chimica Acta* 318:25-32, 2002.
  - Miyoshi T, Otsuki T, Omine K, Kirito K, Nagai T, Izumi T, Komatsu N, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y, Ozawa K. :Acute promyelocytic leukemia accompanied by retinoic acid syndrome with complications of acute myocardial infarction and cerebral infarction during treatment with all-trans retinoic acid. *Rinsho Ketsueki.* 43:954-959,2002.
  - 坂田洋一:播種性血管内凝固症候群(DIC)治療の実際「DIC 治療薬の展望」*医学と薬学* 48:569-576,2002.
  - 坂田洋一、内藤雅夫:末梢循環障害 -最近の知見- 「血栓による末梢循環障害」*Pharma Medica* 20:47-53,2002.
  - 坂田洋一:血栓症を理解するための基礎知識 線溶機構とその制御 *臨床医* 28: 2244-2247,2002. 中外医学社
  - 田中誠司、浜野明栄、坂田洋一:フィブリンモノマー(FM)に対するモノクローナル抗体(MoAb)の作成と血中可溶性フィブリン(SF)測定系への応用 *日本検査血液学会雑誌* 3:80,2002.
  - T. Murate, M. Suzuki, M. Hattori, A. Takagi, T. Kojima, T. Tanizawa, H. Asano, T. Hotta, H. Saito, S. Yoshida, and K. Tamiya-Koizumi: Up-regulation of acid sphingomyelinase during retinoic

- acid-induced myeloid differentiation of NB4, a human acute promyelocytic leukemia cell line. *J. Biol. Chem.* 277 (12): 9936-9943, 2002.
- M. Yanada, T. Kojima, K. Ishiguro, Y. Nakayama, K. Yamamoto, T. Matsushita, K. Kadomatsu, M. Nishimura, T. Muramatsu, and H. Saito: The impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis: LPS and stress-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin deficient mice. *Blood* 99 (7): 2455-2458, 2002.
  - T. Nakayama, T. Matsushita, Z. Dong, J. E. Sadler, S. Jorieux, C. Mazurier, D. Meyer, T. Kojima, and H. Saito: Identification of the regulatory elements of human von Willebrand factor for binding to platelet GPIb. Importance of structural integrity of the regions flanked by Cys509-Cys695 disulfide bond. *J. Biol. Chem.* 277 (24): 22063-22072, 2002.
  - K. Ishiguro, T. Muramatsu, and T. Kojima: Syndecan-4 (Ryudocan) as a Defense Molecule in Endotoxin Shock. *Connective Tissue* 34: 277-281, 2002.
  - T. Kojima: Targeted gene disruption of natural anticoagulant proteins in mice. *Int. J. Hematol.* 76 Suppl 2:36-39, 2002.
  - K. Yamamoto, T. Shimokawa, H. Yi, K. Isobe, T. Kojima, D. J. Loskutoff, and H. Saito: Aging and obesity augment the stress-induced expression of tissue factor gene in the mouse. *Blood* 100 (12): 4011-4018, 2002.
  - K. Yamamoto, T. Shimokawa, H. Yi, K. Isobe, T. Kojima, D. J. Loskutoff, and H. Saito: Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis: increased responses of plasminogen activator inhibitor-1 and LPS signaling with aging. *Am.J. Pathol.* 161 (5): 1805-1814, 2002.
  - S. Kunishima, T. Matsushita, T. Kojima, M. Sako, F. Kimura, E.-K. Jo, C. Inoue, T. Kamiya and H. Saito: Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A (NMMHCA) in *MYH9* disorders: association of subcellular localization with *MYH9* mutations. *Lab. Invest.* 83 (1): 115-122, 2003
  - Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, Tsuji S, Miyata S, Matsumoto M, Matsuda M, Fujimura Y, Yoshioka A. Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under high shear conditions. *Blood* 101, 915-920, 2003.
  - Ashida A, Nakamura H, Yoden A, Tamai H, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. A successful treatment of a young infant who developed high-titer inhibitors against VWF-cleaving protease (ADAMTS13); an important discrimination from Upshaw-Schulman syndrome. *American Journal of Hematology* 71: 318-322, 2002.
  - Yasuzawa S, Inoue M, Yoshida Y, Yagi

- H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Yoshioka A. Intensive plasma IgG removal therapy for severe thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology* 76, 474-476, 2002.
- Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, Yagi H, Ishizashi H, Funato M, Tamai H, Konno M, Kamide K, Kawano Y, Miyata T, Fujimura Y. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proceedings of National Academy Sciences USA* 99: 11902- 11907, 2002.
  - Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, Matsui K, Uchida S, Matsumoto M, Fujimura Y. Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus* 11: 463-464, 2002.
  - Matsui T, Hamako J, Matsushita T, Nakayama T, Fujimura Y, Titani K. Binding site on human von Willebrand factor of bitiscetin, a snake venom-derived platelet aggregation inducer. *Biochemistry USA* 41: 7939-7946, 2002.
  - Park Y-D, Yoshioka A, Kawa K, Ishizashi H, Yagi H, Yamamoto Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Impaired activity of plasma von Willebrand factor-cleaving protease may predict the occurrence of hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 29: 789-794, 2002.
  - Mori Y, Wada H, Gabazza EC, Minami N, Nobori T, Shiku H, Yagi H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 42: 572-580, 2002.
  - Hayashi T, Yagi H, Suzuki H, Nonaka Y, Nomura T, Sakurai Y, Shibata M, Matsumoto M, Yamamoto Y, Fujimura Y. Low-dosage intravenous immunoglobulin in the management of a patient with acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 32: 33-39, 2002.
  - Orimo S, Ozawa E, Yagi H, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Simple plasma exchange reduced autoantibody to von Willebrand factor-cleaving protease in a Japanese man with ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Internal Medicine* 251: 280-281, 2002.
  - Fujimura Y, Matsumoto M, Yoshioka A, Matsui T, Titani K. von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *International*

- Journal of Hamatology 75: 25-34, 2002.
- 山崎哲, 瀧正志, 安室洋子, 高山成伸, 三宅良彦, 藤村吉博, 鈴木康夫. 膠原病における von Willebrand 因子特異的切断酵素と抗リン脂質との関連. 臨床病理 50 : 301-307, 2002.
  - Nakasaki T, Wada H, Shigemori C, Miki C, Gabazza EC, Nobori T, Shiku T, Nakamura S: Expression of tissue factor and vascular endothelial growth factor is associated with angiogenesis in colorectal cancer. Am J Hematol, 69(2): 247-254, 2002
  - Mori Y, Wada H, Gabazza EC, Minami N, Nobori T, Shiku H, Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Fujimura Y: Defective von Willebrand factor-cleaving activity on admission is a marker of excellent clinical response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion, 42(5): 572-580, 2002
  - Tamaki S, Wada H, Ohfuzi K, Shibata T, Masuya M, Kageyama S, Gabazza EC, Kawakami K, Tsuji K, Miyanishi E, Minami N, Nobori T, Shiku H: Hemostatic abnormalities following bone marrow transplantation. Clin Appl Thromb Hemost, 8(1): 125-132, 2002
  - Wada H, Nobori T, Watanabe R, T, Shiku H, Sakuragawa N: Plasma levels of plasminogen activator inhibitor -I (PAI-I) and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with disseminated intravascular coagulation. Turkey J Hematol, 19(2): 235-237, 2002
  - Noda A, Wada H, Kusiya F, Sakakura M, Onishi K, Nakatani K, Gabazza EC, Asahara N, Tsukada M, Nobori T, Shiku H: Plasma levels of heparin cofactor II (HCII) and thrombin-HCII complex in patients with disseminated intravascular coagulation. Clin Appl Thromb Hemostasis 8(2): 265-271, 2002
- < 2. 学会発表 >
- Ikeda Y: Pathophysiology of ITP, Corporat Friday Symposium on 4th Annual Review of Immune Thrombocytopenic Purpura, The American Society of Hematology, The 44<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition, Dec 6, 2002, Philadelphia, USA
  - T. Kiyoi, Y. Tomiyama, S. Honda, S. Tadokoro, M. Arai, H. Kashiwagi, S. Kosugi, M. Shiraga, H. Kato, Y. Kurata, Y. Matsuzawa: A Tyr143His substitution in the  $\alpha$  IIb subunit associated with Glanzmann thrombastheia impairs integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 function: Comparison between His143  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 and KO variant  $\alpha$  IIb  $\beta$  3.平成 14 年2月7-8日 第 1 回 United Kingdom-Japan Platelet Conference(横浜)
  - H. Kashiwagi, Y. Tomiyama, S. Nozaki, T. Kiyoi, S. Tadokoro, S. Honda, M.

- Shiraga, H. Kato, S. Kosugi, Y. Kurata, Y. Matsuzawa: Analyses of genetic abnormalities in type I CD36 deficiency in Japan. 平成 14 年 2 月 7-8 日 第 1 回 United Kingdom-Japan Platelet Conference (横浜)
- 本田繁則、富山佳昭、柏木浩和、小杉智、白鹿正通、清井映男、加藤恒、倉田義之、松澤佑次: 機能欠失  $\alpha V$  インテグリンによる細胞機能抑制効果の誘導 平成 14 年 3 月 1-2 日。第 39 回日本臨床分子医学会 (大阪)
  - 小杉 智、富山佳昭、本田繁則、加藤恒、清井映男、白鹿正通、柏木浩和、倉田義之、松澤佑次: 慢性 ITP における血小板結合 GPIIb-IIIa 抗体のエピトープ解析。平成 14 年 3 月 28-30 日 第 99 回日本内科学会総会 (名古屋)
  - 押田真知子、清川知子、永峰啓丞、倉田義之: 輸血オーダーリング・実施入力システム導入の効果。平成 14 年 5 月 8-10 日 第 50 回日本輸血学会総会 (東京)
  - S. Kosugi, Y. Tomiyama, S. Honda, H. Kashiwagi, Y. Kurata\*, Y. Matsuzawa: Platelet-associated anti-GPIIb-IIIa auto-antibodies in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura recognizing epitopes close to the ligand-binding site of GPIIb. 平成 14 年 5 月 26-30 日 第 26 回 International Congress of Internal Medicine (横浜)
  - 倉田義之: ワークショップ: ITP の基礎と臨床。特発性血小板減少性紫斑病の診断。平成 14 年 6 月 15 日 第 28 回アルカロイド研究会 (大阪)
  - 倉田義之、林 悟、加藤 恒、清井映男、小杉 智、白鹿正通、柏木浩和、本田繁則、富山佳昭: ITP 症例に対するヘリコバクタピロリ除菌療法: 網状血小板、TPO 測定による血小板上昇機序の解析。平成 14 年 9 月 12 日-15 日 第 64 回日本血液学会総会・第 44 回日本臨床血液学会総会 (東京)
  - 林 悟、西山美保、倉田義之: 自動血球計数器で測定される血小板減少症の血小板数は正確か? FCM 法を含む 4 法による検討。平成 14 年 9 月 12 日-15 日 第 64 回日本血液学会総会・第 44 回日本臨床血液学会総会 (東京)
  - 柏木浩和、富山佳昭、白鹿正通、本田繁則、小杉 智、清井映男、加藤 恒、倉田義之、松澤佑次: 巨核球系 cell line を用いたインテグリン  $\alpha IIb \beta 3$  の inside-out signal の検討。平成 14 年 9 月 12-15 日 第 64 回日本血液学会総会 / 第 44 回日本臨床血液学会総会 (東京)
  - 加藤 恒、富山佳昭、本田繁則、吉田均、柏木浩和、白鹿正通、小杉 智、清井映男、倉田義之、松澤佑次: SHPS-1 の CD47 を介した血小板機能抑制の検討。平成 14 年 9 月 12-15 日 第 64 回日本血液学会総会 / 第 44 回日本臨床血液学会総会 (東京)
  - 倉田義之: シンポジウム「輸血をめぐる問題点 - 新しい視点で -」: B-cell mediated GVHD (Passenger lymphocyte syndrome)。平成 14 年 10 月 12 日 第 40 回日本輸血学会東海支部会学術集会 (名古屋)

- 倉田義之:総説講演:血小板減少症。平成14年11月14-16日 第25回日本血栓止血学会学術集会(神戸)
- 柏木浩和、富山佳昭、白鹿正通、本田繁則、清井映男、小杉 智、加藤 恒、倉田義之、松澤佑次:インテグリン $\alpha$ IIb $\beta$ 3 活性化制御分子の同定: Differential Display 法を用いた解析。平成14年11月14-16日 第25回日本血栓止血学会学術集会(神戸)
- 加藤 恒、富山佳昭、本田繁則、吉田均、柏木浩和、白鹿正通、小杉 智、清井映男、倉田義之、松澤佑次:SHPS-1のCD47を介した血小板機能抑制作用の検討。平成14年11月14-16日 第25回日本血栓止血学会学術集会(神戸)
- 西山美保、林 悟、二日市良彰、末久悦次、倉田義之:血小板数著減検体の血小板数測定法の検討:FCMによる免疫学的血小板数測定法の有用性。平成14年11月22日-24日 第49回日本臨床検査医学会総会(大阪)
- H. Kato, Y. Tomiyama, S. Honda, H. Yoshida, H. Kashiwagi, S. Kosugi, M. Shiraga, T. Kiyoi, N. Honma, Y. Kurata, Y. Matsuzawa.: Interaction of CD47 with SHPS-1 negatively regulates platelet function. 平成14年12月6-10日 第44回2002ASH Annual Meeting. America/ Philadelphia
- 永峰啓丞、清川知子、青地 寛、押田眞知子、林 悟、倉田義之: ID-Gelstation と輸血管理システムのオンライン接続による検査結果入力システムの構築。平成14年11月30日 第46回日本輸血学会近畿支部総会(奈良)
- 桑名正隆、池田康夫: ステロイド/ 摘脾抵抗性ITP-CD40リガントを標的とした治療。第44回日本臨床血液学会総会(横浜)。2002.9.
- Toshiyuki Miyata : Mutation and common polymorphism in the ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Gordon Research Conferences. Colby College, USA, 2002.7.7-12.
- 小亀浩市、松本雅則、副島見事、八木秀男、石指宏通、船戸正久、玉井晋、今野武津子、神出計、河野雄平、宮田敏行、藤村吉博:先天性TTP患者家系に見出されたVWF切断酵素遺伝子の変異と日本人における多型 第64回日本血液学会/第44回日本臨床血液学会、横浜市、平成14年9月12-15日
- 加藤久人、辻 肇、矢野信吾、浮村直樹、河野秀彦、木村晋三、菅野達也、西村浩美、中川克、中川雅夫. 培養ラット大動脈血管内皮細胞におけるtPA及びPAI-1のmRNA発現に及ぼすADPの影響。第25回血栓止血学会。平成14年11月14日、神戸。
- 窓岩清治、山内忠彦、新井盛夫、小林英司、三室 淳、諏合輝子、坂田洋一: 第VIII因子欠損マウスを用いた新生児免疫寛容誘導の試み 第25回日本血栓止血学会学術集会 2002.11
- 内藤雅夫、三室 淳、遠藤仁司、窓岩清治、尾形享一、菊池次郎、諏合輝子、

坂田洋一:先天性プロテイン C の欠乏症の分子機構:ゴルジネットワークから分泌顆粒への輸送障害(Defect of sorting to secretory vesicles in the Golgi is responsible for type I protein C deficiency)第 64 回日本血液学会総会 2002.9

- 菊池次郎、三室 淳、尾形享一、上田 泰治、久米晃啓、窓岩清治、諏合輝子、内藤雅夫、長谷川 護、水上浩明、花園 豊、小澤敬也、坂田洋一:SIV ベクターを用いた CD34 陽性細胞への凝固第 VIII 因子遺伝子導入による血友病 A の遺伝子治療法の検討 (Transplantation of Human Factor VIII producing Cord Blood derived CD34+ cells into NOD/SCIDmice)第 64 回日本血液学会総会 2002.9
- 尾形享一、三室 淳、菊池次郎、上田 泰治、水上浩明、内藤雅夫、窓岩清治、諏合輝子、長谷川 護、花園 豊、久米晃啓、小澤敬也、坂田洋一:血友病 A 遺伝子治療の基礎検討(Haemophilia A Gene Therapy:Expression of Factor VIII Transgene in Adipocytes)第 64 回日本血液学会総会 2002.9
- 窓岩清治、坂田洋一:「癌の凝固線溶系への挑戦」第 3 回日本検査血液学会学術集会シンポジウム 2002.7
- Mimuro J, Kikuchi J, Tabata T, Ueda Y, Kume A, Hanazono Y, Mizukami H, Ogata K, Madoiwa S, Sugo T, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y:Sustained Production of Human Factor VIII from Human Cord Blood-Derived CD34 + Cells Transduced by Simian Immunodeficiency Virus agmTYO1-Based Vectors Carrying the Human Factor VIII Transgene in NOD/SCID Mice. American Society of Hematology 44<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition 2002.12.(p-200)
- T. Kojima: Antithrombin Deficient Mice. 3rd International Symposium on Serpin Biology, Structure and Function, Chicago, U.S.A. 平成14年6月
- T. Kojima: Education Program 3: Update on Hypercoagulability. Targeted gene disruption of natural anticoagulant proteins in mice. The 29th World Congress of the International Society of Hematology, Seoul, Korea 平成14年8月
- T. Kojima, M. Yanada, K. Ishiguro, A. Takagi, T. Murate, K. Yamamoto, T. Matsushita, H. Saito: Free Paper (Oral): Antithrombin Deficient in Mice. The 29th World Congress of the International Society of Hematology, Seoul, Korea 平成14年8月
- 国島伸治、井上知加子、神谷 忠、小澤和郎、小嶋哲人、松下 正、迫 正廣、木村文彦、齋藤英彦 白血球封入体を伴う巨大血小板減少症好中球における A 型細胞性ミオシン重鎖の免疫蛍光染色解析第63回日本血液学会、横浜、平成14年 9月
- 山本晃士、下川高賢、竹下享典、柳田正光、松下正、小嶋哲人、齋藤英彦拘束ストレス負荷におけるTissue factorの

組織特異的発現 —加齢の影響— 第63回日本血液学会、横浜、平成14年9月

- 足立達哉、松下 正、足立弘明、渡邊英孝、祖父江 元、下山芳江、山本晃士、小嶋哲人、齋藤英彦 血友病A患者に発症した多彩な症状を呈する結節性動脈周囲炎 第44回日本臨床血液学会、横浜、平成14年9月
- 岡田浩美、中出祐介、高木 明、村手隆、松下 正、田中美保子、中 宏之、杉本充彦、吉岡 章、齋藤英彦、小嶋哲人 プロテインS欠損症一家系の遺伝子解析 第25回日本血栓止血学会学術集会、神戸、平成14年11月
- 塚原明子、山田貴之、中出祐介、高木明、村手 隆、足立達哉、柳田正光、山本晃士、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人 複合ヘテロ遺伝子異常による血液凝固第FXI因子欠損症の一例 第25回日本血栓止血学会学術集会、神戸、平成14年11月
- Yagi H, Matsumoto M, Ishizashi H, Soejima K, Nakagaki T, Kokame K, Kimura H, and Fujimura Y. Recombinant ADAMTS13 rapidly and preferentially cleaves unusually-large von Willebrand factor multimers in the plasmas with Upshaw-Schulman syndrome under high shear stress. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology (於 Philadelphia、平成14年12月9日)
- 萱島道徳、野口幸、松本雅則、八木秀男、石指宏通、藤村吉博、池田直也、

小山文一、吉田淳、森下亨 血小板減少と著しい全身症状の悪化を呈した2症例に対して実施した血漿交換療法の劇的効果.第46回 日本輸血学会近畿支部総会(於郡山、平成14年11月30日)

- 藤村吉博. SCT合併症としてのTMAとVOD:ADAMTS13 との関係.第25回日本造血細胞移植学会総会 ランチョンセミナー(於 大阪、平成14年10月25日)
- 小亀浩市、松本雅則、副島見事、八木秀男、石指宏通、船戸正久、玉井晋、今野武津子、神出計、河野雄平、藤村吉博、宮田敏行. von Willebrand 因子切断酵素をコードするヒト ADAMTS13 遺伝子の変異と多型第75回 日本生化学会大会(於 京都、平成14年10月15日)
- 高橋幸博、川口千晴、塙坂八重、松本雅則、藤村吉博、吉岡章. 著明なvWF-CPase活性の低下が見られ、生後早期に急死した左心低形成症候群の1例.第64回 日本血液学会総会、第44回 日本臨床血液学会総会(合同)(於横浜、平成14年9月14日)
- 長谷川大一郎、松本雅則、石指宏通、八木秀男、藤村吉博、Upshaw-Schulman 症候群の同胞例の解析,第64回 日本血液学会総会、第44回 日本臨床血液学会総会(合同)(於横浜、平成14年9月14日)
- 石丸裕康、中村陽子、東光久、八田和夫、郡義明、林孝昌、松本雅則、八木秀男、石指宏通、藤村吉博、バイアグラ



- 服用後 VWF-cleaving protease に対するインヒビターが出現し、TTP 様の症状が見られた 1 例、第 64 回 日本血液学会総会、第 44 回 日本臨床血液学会総会(合同)(於横浜、平成 14 年 9 月 14 日)
- 淵上健吾、田口潤、陣内逸郎、朝長万左男、早田央、松本雅則、石指宏通、八木秀男、藤村吉博. 定型的精神神経症状を欠いた血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の 3 例. 第 64 回 日本血液学会総会、第 44 回 日本臨床血液学会総会(合同)(於横浜、平成 14 年 9 月 14 日)
  - 松本雅則、八木秀男、石指宏通、森美貴、和田英夫、松井太衛、千谷晃一、木村弘、藤村吉博. 日本人における後天性 TTP117 例の解析. 第 64 回 日本血液学会総会、第 44 回 日本臨床血液学会総会(合同)(於横浜、平成 14 年 9 月 13 日)
  - 石井禎暢、植村正人、藤本正男、小寫秀之、吉川正英、安辰一、櫻井伸也、松村吉庸、奥田浩史、高谷章、福井博、田中一郎、嶋緑倫、吉岡章、藤村吉博. 血友病に合併した C 型慢性肝炎に対するインタ-フェロン療法の効果とその長期予後、第 3 回 日本肝臓病学会(於 大阪、平成 14 年 6 月 14 日)
  - 高橋幸博、川口千晴、塙坂八重、濱田匡章、藤村吉博、吉岡章. Neonatal thrombotic diathesis from VWF-CPase and unusually large VWF multimers. 第 105 回 日本小児科学会学術集会(於名古屋、平成 14 年 4 月 19 日)
  - 和田英夫: DIC の診断基準—厚生省 1988 と ISTH2001、第 30 回日本救急医学会総会、2002 年 10 月 10 日、ロイトン札幌
  - 丸藤 哲、和田英夫; コンセンサスシンポジウム: 日本救急医学会 DIC 特別委員会および日本血栓止血学会学術専門委員会 DIC 検討部会合同「救急領域の DIC 診断・管理・治療指針」の作成について、第 25 回日本血栓止血学会学術集会、2002 年 11 月 15 日、神戸国際会議場
  - 丸藤 哲、和田英夫; パネルディスカッション: 日本救急医学会 DIC 特別委員会および日本血栓止血学会学術専門委員会 DIC 検討部会合同「救急領域の DIC 診断・管理・治療指針」の作成について、第 30 回日本救急医学会総会、2002 年 10 月 10 日、ロイトン札幌

別添 4 - (B)

## グループ研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
血液凝固異常症に関する調査研究  
班長:池田 康夫 慶應義塾大学医学部

ITP サブグループ研究報告

○ 広島大学大学院病態薬物治療学 藤村 欣吾  
大阪大学医学部附属病院輸血部 倉田 義之  
慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 桑名 正隆

背景

我が国では、1990年に改訂された旧厚生省の特発性造血器障害研究班による診断基準が ITP の診断におもに用いられている。しかし、基準改訂後 10 年以上が経過し、その間に ITP における抗血小板自己抗体の特異性や血小板回転に関する知見が集積されてきた。抗血小板抗体の主要な対応抗原として GPIIb-IIIa、GPIb-IX が同定され、血小板膜表面に結合した特異抗体あるいは特異抗体産生 B 細胞を検出するアッセイ法が確立された。また、血小板産生を誘導する成長因子トロンボポエチンの血漿中濃度や網状血小板比率が ITP と血小板減少をきたす他の疾患との鑑別に有用なことも報告された。これら最近の知見を導入することにより、ITP の診断がよりの確に行える可能性がある。

一方治療に関しても本邦のみならず欧米でも定着している副腎皮質ステロイド療法、次いで摘脾療法による標準的治療に反応しない所謂難治性 ITP 症例に対する治療法の開発や、さらには最近ヘリコバクタピロリ菌陽性 ITP 症例における除菌療法の有効例の報告など、新たな治療法の検討や治療ガイドラインのみ直しが必要となってきた。

このような背景に基づき本年は以下の研究を行った。

研究目的

1. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の新しい診断基準の作成
2. 新たな治療プロトコールの作成

方法

1. 診断基準の作成:

ITP の診断に有用な新規の検査項目を取り入れ病態に立脚した精度、特異性が高い ITP の新しい診断基準を作成することを目的とする。本年度は、まず 100 例程度

を対象とした小規模な多施設での前向き試験により、ITP の診断に有用な臨床項目を抽出する。すなわち、血小板減少症を主訴として来院した患者を対象として、初診時の出血症状の有無、末梢血検査に加えて抗血小板抗体産生 B 細胞の定量、血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率を測定し、その後の ITP の診断に対するそれぞれの臨床項目の感度、特異性を調べる。検査法を統一するため、血小板抗体産生 B 細胞、血漿トロンボポエ

チンは慶應義塾大学、血小板関連抗血小板特異抗体及び網状血小板比率は大阪大学に集めて測定する。個々の臨床項目の感度および特異性から ITP の診断に有用な臨床項目を抽出し、それらを組み合わせて診断基準の試案を作成する。その後、診断基準試案の有用性を検定するため、参加施設数をさらに増やした大規模な試験を行う予定である。このために資料1, 2, に示す検体採取と送付法を示した調査表を作成した。

## 2. 治療プロトコルの作成

各地で問題となっているヘリコバクタピロリ陽性 ITP 症例に対する除菌療法の有効性を確認するために、アンケート調査を行い、除菌療法の ITP 治療における有効性とその位置付けを明らかにすることを本年は目標にした。目標症例数を 300 例以上としまし除菌療法を積極的に行っている9施設に対し資料3, 4, に示すアンケート調査を平成14年10月に依頼し12月末に回収し解析をおこなった。

## 結果と今後の方針

### 1. 診断基準作成に関する検体の集積状況

平成14年11月の登録開始から平成15年2月14日の約4ヶ月間に60例の患者が登録され解析中である。今後100例を目標に症例を集積し、ITP の診断に有用な臨床所見を抽出する統計学的検討を行う予定である。

### 2. ヘリコバクタピロリ除菌が ITP の血小板数増加に対する有効性の検討

9施設から385例の症例が登録されそ

の内383例を解析対象とした。その結果

- 1) ヘリコバクターピロリ菌(以下 HP 菌)陽性症例 260例(67.9%)  
陰性症例 123例(32.1%)
- 2) ITP における HP 菌陽性率は加齢と共に高くなり一般と変りはない
- 3) HP 菌陽性群の平均年齢は HP 菌陰性群に比し高い以外は背景因子からは HP 菌感染が ITP の病態に変化をもたらしている所見はない。
- 4) 除菌により139例中89例、64%に血小板増加効果を認めた。
- 5) 消化器系を中心とする副作用が31例、16.2%に認められたが重篤な症例はなかった。治療を中止した例は出血傾向増悪、1例、発疹などである。

除菌後の観察期間が短い症例が約半数を占めているために、今後は除菌の血小板数に対する有効性に関しては有効の持続性、再発の有無などさらに追跡調査を行い、データを集積後除菌療法の位置付けを検討し新たな治療プロトコルを提案する。2年目以降は新たな治療プロトコルの有用性を多施設で検討する予定である

## 結論

診断基準の作成については登録症例が順調に集積されており統計解析可能となることが予測され、次回には新しい診断基準案が提示できる目途が立ちつつある。ヘリコバクタピロリ除菌療法の ITP に対する有効性については中間報告ではあるがヘリコバクターピロリ陽性 ITP においては