

除菌が血小板減少を改善させる有効な治療法であることを確認した。

厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究」班 (資料 1)
分担研究者および研究協力者の皆様へ

拝啓

初秋の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

ご承知のように ITP は厚生労働省特定疾患に指定されている疾病で、診断や治療ガイドラインが出されています。しかしいずれも 10 年以上経たたものであり、その後新たな診断手法の開発や治療エビデンスが集積され、これらガイドラインを考え直す時期にきていると考えます。特に診断に関しては、血小板特異自己抗体の検出、網状血小板比率、血漿トロンボポエチンなどの診断における有用性が報告されています。これらの新しい検査法を導入することにより、従来の除外診断でなく、より積極的に ITP を診断する基準の作成が可能と思われれます。そこで、血小板減少症で来院された無治療の患者さんにこれら新しい検査法を行い、後の最終診断と照らし合わせることで、それぞれの検査法の感度、特異性を調査したいと思います。今回の結果をもとに、厚生労働省の研究班として新しい ITP の診断基準の試案を作成したいと考えております。本調査研究の概略は以下の通りです。

調査法: 多施設前向き試験

対象: 無治療の血小板減少症患者(小児も含む)

患者選択基準

1. 白血病を除く血小板減少症(血小板数 10 万/ μ l 以下)。
(DIC、TTP、MDSなどが強く疑われる症例や肝硬変、SLEなどの基礎疾患を有する症例も含む)
2. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬による薬物療法を現在受けていない(過去に治療を受けたが現在は中止している症例も含む)。摘脾を受けていない。

調査項目:

1. 出血症状の有無
2. 末梢血検査(白血球数、赤血球数、血小板数)
3. 血小板結合抗 GPIIb-IIIa 抗体、抗 GPIb-IX 抗体(MACE 法)
4. 抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度
5. 血漿トロンボポエチン濃度
6. 網状血小板比率

手順:

選択基準を満たす血小板減少症患者の選択(初診患者に限りません)



以下の採血を行い SRL 病院間メールで 2 カ所に検体を送付

検体処理の関係から検体の送付は月、火、水曜日に限る。

ヘパリン採血 10mL(抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞、TPO 測定用)

無菌試験管または注射器による採血をお願いします。

→ 室温で慶應義塾医学部先端医科学 桑名正隆宛に送付

EDTA 採血 10mL(抗 GPIIb-IIIa/GPIb-IX 抗体、網状血小板比率測定用)

→ 4℃で大阪大学医学部付属病院輸血部 倉田義之宛に送付



臨床調査票の表を記入し、以下の 2 カ所に fax で通知

慶應義塾医学部先端医科学 桑名正隆

fax 番号 03-5362-9259

大阪大学医学部付属病院輸血部 倉田義之

fax 番号 06-6879-5889



確定診断後に調査票の裏面を記入して、貴施設で保管しておいてください。後日まとめて回収いたします。

目標症例: 100 例

参加施設:

慶應義塾大学医学部	池田 康夫
大阪大学医学部	倉田 義之
広島大学医学部	藤村 欣吾
奈良県立医科大学	藤村 吉博
京都府立医科大学	辻 肇
自治医科大学	坂田 洋一
名古屋大学医学部	小嶋 哲人
慈恵医科大学	藤沢 康司
三重大学医学部	和田 英夫
関西医科大学付属香里病院	野村 昌作
筑波大学医学部	長澤 俊郎

研究期間:

平成 14 年 11 月～平成 15 年 10 月の一年間の予定
(症例エントリーの状況によって変更する場合があります)

臨床調査票の回収時期:

平成 15 年 5 月と平成 15 年 10 月、平成 16 年 5 月頃の 3 回に分けて行う予定です。
その際には、こちらから改めてご連絡申し上げます。

SRL からは病院間メールの利用に関してご協力いただけるとの承諾をいただいております。また、今回測定した検査結果は貴施設での最終診断を伺ってからご報告申し上げます。ご多忙中とは存じますが、研究主旨をご理解頂き、患者登録にご協力頂きたく存じます。

敬具

平成 14 年 10 月 1 日

大阪大学医学部附属病院・輸血部

血液凝固異常症に関する調査研究班 分担研究者 倉田 義之

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態薬物治療学講座 血液・腫瘍科

血液凝固異常症に関する調査研究班 分担研究者 藤村 欣吾

慶應義塾大学医学部内科、先端医科学

血液凝固異常症に関する調査研究班 分担研究者 桑名 正隆

血液凝固異常症に関する調査研究班 主任研究者 池田 康夫

なお、ご不明な点などがありましたら慶應義塾大学先端医科学 桑名正隆までご連絡下さい(tel: 03-5363-3778、e-mail: kuwanam@sc.itc.keio.ac.jp)。

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断基準作成のための 前向き調査の臨床調査表 (資料 2)

厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究」班

患者選択基準

- 1. 白血病を除く血小板減少症(血小板数 10 万/ μ l 以下)
- 2. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬による薬物療法、摘脾を受けていない

以上2項目を満たす症例について以下の検体を採取し、SRLの病院間メールで送付してください。検体処理の都合上、検体の送付は月、火、水曜日をお願いします。またお手数ですが、症例登録と検査もれ防止のため、この調査票の表を記入して、それぞれの施設まで検体採取日に必ず fax でご通知下さい。裏面は最終診断が確定した後で記入してください。後日、この調査票はまとめて回収致します。

ヘパリン採血 10mL(抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞、血漿トロンボポエチン測定用)

→ 室温で慶應義塾医学部先端医科学 桑名正隆 まで送付
fax で通知(03-5362-9259)

EDTA 採血 10mL(血小板結合抗 GPIIb-IIIa/GPIb-IX 抗体、網状血小板比率測定用)

→ 4°Cで大阪大学医学部付属病院輸血部 倉田義之 まで送付
fax で通知(06-6879-5889)

登録症例

施設名: _____

患者番号: _____

氏名(イニシャルでも可): _____ 性別: 男 女

生年月日(西暦): 19 ____ 年 ____ 月 ____ 日

検体採取日(西暦): 200 ____ 年 ____ 月 ____ 日

登録時点での診断名(疑い病名でも可) _____

1. 初診時の臨床所見について

出血傾向: あり(具体的に) なし

末梢血検査: 白血球数 / μL

赤血球数 万/ μL

ヘモグロビン g/dL

ヘマトクリット %

血小板数 / μL

骨髄検査: 有核細胞数 $\times 10^4/\mu\text{l}$

M/E比

骨髄生検像	低形成	正形成	過形成
骨髄巨核球数	増加	正常	減少
骨髄異型細胞	なし	あり	

その他の所見 ()

2. 最終診断(疑い病名でも可)

- ITP
- 骨髄異形成症候群
- 再生不良性貧血
- その他()

不明な点の問い合わせ先:

血液凝固異常症分科会班員

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所

桑名 正隆

tel: 03-5363-3778 e-mail: kuwanam@sc.itc.keio.ac.jp

大阪大学医学部附属病院・輸血部

倉田 義之

tel: 06-6879-5887 e-mail: kurata@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp

ITP とヘリコバクタ感染症の関連に関する研究 (資料 3)

病院 血液内科

先生

拝啓

炎暑の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

ご承知のようにITPは厚生労働省特定疾患に指定されている疾病で、診断や治療ガイドラインが出されています。しかしいずれも10年以上経たたものであり、その後新たな診断手法の開発や治療エビデンスが集積されこれらに基づいて考え直す時期に来ていると考えます。

最近全国学会や地方会においてITPにヘリコバクタの除菌療法が有効との報告を耳にされたりご自身も経験しておられることと存じます。

そこで厚生労働省特定疾患 血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会では治療ガイドラインを考えるためにまず**ITP とヘリコバクタ感染症の関連**を疫学的に明らかにすることを計画し別紙のごとき調査表を作成致しました。

ご経験の症例を集積させていただき新たな治療ガイドラインの作成やITPに対する除菌療法の保健適応申請に役立たせていただきたいと思います。

ご多忙中とは存じますがこのような主旨にご賛同頂き別紙のアンケート調査に是非ご協力頂きたく存じます。尚結果はまとも次第ご報告させていただきます。

1 症例1調査表ですので数が不足の場合は恐れ入りますがコピーをして頂きご経験の全症例をご記入頂きます様お願い申し上げます。

調査表の回収は整理の関係上平成14年12月末日までに同封の封筒にてご返送下さい。(返送先:広島大学 藤村 欣吾)

敬具

平成14年7月10日

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態薬物治療学講座

血液凝固異常症分科会 班員 藤村 欣吾

慶應義塾大学医学部内科

血液凝固異常症分科会 班長 池田 康夫

ヘリコバクターピロリ菌感染と特発性(免疫性) (資料 4)
血小板減少性紫斑病(ITP)に関する調査表
厚生労働省科学研究 血液凝固異常症分科会

貴施設における特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP)のヘリコバクターピロリ菌
検索症例についての個人調査表です。

症例数が多い場合は恐れ入りますがコピーして1症例1調査表でご回答下さい。

該当するところに○印、或いは数字、病名をご記入下さい。(検索結果が陰性でもヘリ
コバクターピロリ菌検索を行った症例はご記入下さい)

調査表の回収は平成 14 年 10 月末日です。御協力お願い致します。

症例 番号

氏名(イニシャル): 性別: 男 女

生年月日(西暦): 19 年 月 日

ITP 診断時期(西暦): 年 月

1. ITP の診断について(診断時所見)

出血傾向: 有り なし

血小板数: 5~10 万、 3~5 万、 1~3 万、 1 万以下

Hb: /dl

白血球数: / μ l

骨髄巨核球数: 増加、 正常、 減少

骨髄異型細胞: なし あり

除外診断: 可能、 他の疾患の可能性もある(疑い疾患名)

2. 合併症の有無 あり なし

ありの場合病名: 1)

2)

3)

3. ITP の初回治療とその反応性

治療法	初回投与量	血小板増加反応(血小板数>5万)
ステロイド (プレドニン換算)	あり	なし
無治療	あり	なし
その他の治療 (薬品名)	あり	なし

4. 摘脾の有無 あり なし

ありの場合 摘脾時期(西暦) 年 月

摘脾の反応性: あり なし

5. ヘリコバクタピロリ菌の検索項目と結果(行った項目の判定結果に○印)

検査項目	判定	
	陽性	陰性
血清ヘリコバクタ抗体	陽性	陰性
呼気試験	陽性	陰性
内視鏡(検鏡、培養)	陽性	陰性

6. ヘリコバクタピロリ除菌療法の有無

あり なし

ありの場合 除菌時期(西暦) 年 月

7. 行った除菌のプロトコール

- 1) アモキシシリン+クラリスロマイシン+ PPI
- 2) メロダニゾール+クラリスロマイシン+ PPI
- 3) その他

8. 除菌前6ヶ月の主なITP治療薬とその使用量(1日当たり)を記載してください

9. ヘリコバクタピロリ菌に対する除菌効果

除菌効果： あり なし

10. 除菌による血小板増加効果

血小板増加効果： あり なし

	除菌前	除菌後1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
血小板数(万)					

11. 除菌により今まで行ってきた ITP 治療について

中止できた 除菌前の治療を継続

12. 除菌による副作用

なし

あり 逆流性食道炎、 耐性菌、 胃炎

その他

13. 除菌により一時的に寛解となったが再発したか？

再発なし

再発あり——この場合再発時期は？ 寛解後 _____ ヶ月

以上、有難うございました。

調査表送付先：

〒734-8551

広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態薬物治療学講座

血液・腫瘍科 藤村 欣吾

平成 14 年9月

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態薬物治療学講座

血液凝固異常症分科会 班員 藤村 欣吾

慶應義塾大学医学部内科

血液凝固異常症分科会 班長 池田 康夫

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

特発性血栓症サブグループ研究報告

- | | |
|-----------------|-------|
| ○ 国立循環器病センター研究所 | 宮田 敏行 |
| 京都府立医科大学 | 辻 肇 |
| 自治医科大学 | 坂田 洋一 |
| 名古屋大学医学部 | 小嶋 哲人 |
| 慶應義塾大学医学部 | 村田 満 |

研究要旨

静脈血栓症の発症原因を明らかにし、血栓症の予防や予知に資するため、多施設共同研究として静脈血栓症患者検体を収集するとともに、患者データベースを作成する。また、静脈血栓症の遺伝的背景を検討するため、候補遺伝子アプローチやゲノム網羅的アプローチをとる。本年度は遺伝子解析を認められた検体を多施設から収集するため、各施設で研究計画の倫理委員会での承認を急いだ。また、ゲノム網羅的解析法としてマイクロサテライト解析を採用することとし、解析に必要な検体数を明確にした。

A. 研究目的

特発性血栓症は、発症原因が明確でない血栓症を指す。本症には先天性・後天性血栓形成素因を基盤として発現すると考えられる血栓傾向あるいは血栓疾患が含まれる。特発性血栓症は単一の原因によって引き起こされるものではなく、いくつかの要因が複合して発症するものと考えられる。先天性血栓性素因として、プロテイン C, S, アンチトロンビンの各欠乏症が広く知られている。後天性血栓性素因として、長期臥床、手術、肥満などがある。しかし、これらの危険因子が必ずしも血栓

症を誘発するものではない。このような危険因子が相互作用 (Gene-gene interaction および Gene-environmental interaction) した結果、血栓症が発症すると考えられる。しかし、日本ではこれまで大規模に特発性血栓症の研究は行われていない。

本研究は、特発性血栓症の発症メカニズムを解明し、発症を予防する方策を検討するため、多施設共同で静脈血栓症患者の大規模に収集する。収集した血栓症患者の臨床情報をデータベース化しパネルを作成する。特に若年での発症により先天性要因が疑われる症例の収集に務

める。一方、これらの試料の遺伝子解析を進める。

血栓症の遺伝性素因は、日本人と欧米人で大きく異なる事が知られており、日本人にはプラスミノーゲン *Tochigi* 変異およびプロテイン *STokushima* 変異の集積が見られる。また、日本人の約10%にTTPの原因遺伝子 *ADAMTS13* の活性低下をもたらす *P475S* 変異が確認されている。血栓症パネルを用いて、これらの遺伝子変異と環境因子について詳細に解析する。また、マイクロサテライト多型解析などのゲノム網羅的なアプローチを用いて、血栓症に関わる新たな遺伝子の同定も視野に入れる。

B. 研究方法

特発性血栓症は、主として深部静脈血栓症を対象に 400 例程度を収集することとした。静脈血栓症の先天性・後天性のリスクを明らかにするため、班研究として共同臨床情報を収集し、この検体を班として共有できるようにする。静脈血栓症の候補遺伝子の解析は次のように各施設で特化した形で行うこととした。京都府立医大:アンチトロンビン、自治医大:プラスミノーゲン、名古屋大学:プロテイン *S*、慶應大学:トロンボモジュリン、国立循環器病センター研:プロテイン *C* と *ADAMTS13*。静脈血栓症のゲノム網羅的解析は東海大学医学部で行うこととした。検体は班員に限らず、班外からも収集することが望ましいと考えた。特発性血栓症サブグループの検体と情報の流れの案を別紙に示した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理方針(平成13年3月29日)」を遵守して行うこととする。このため、参加する各施設は研究計画の倫理面を倫理委員会で承認をうけることとした。

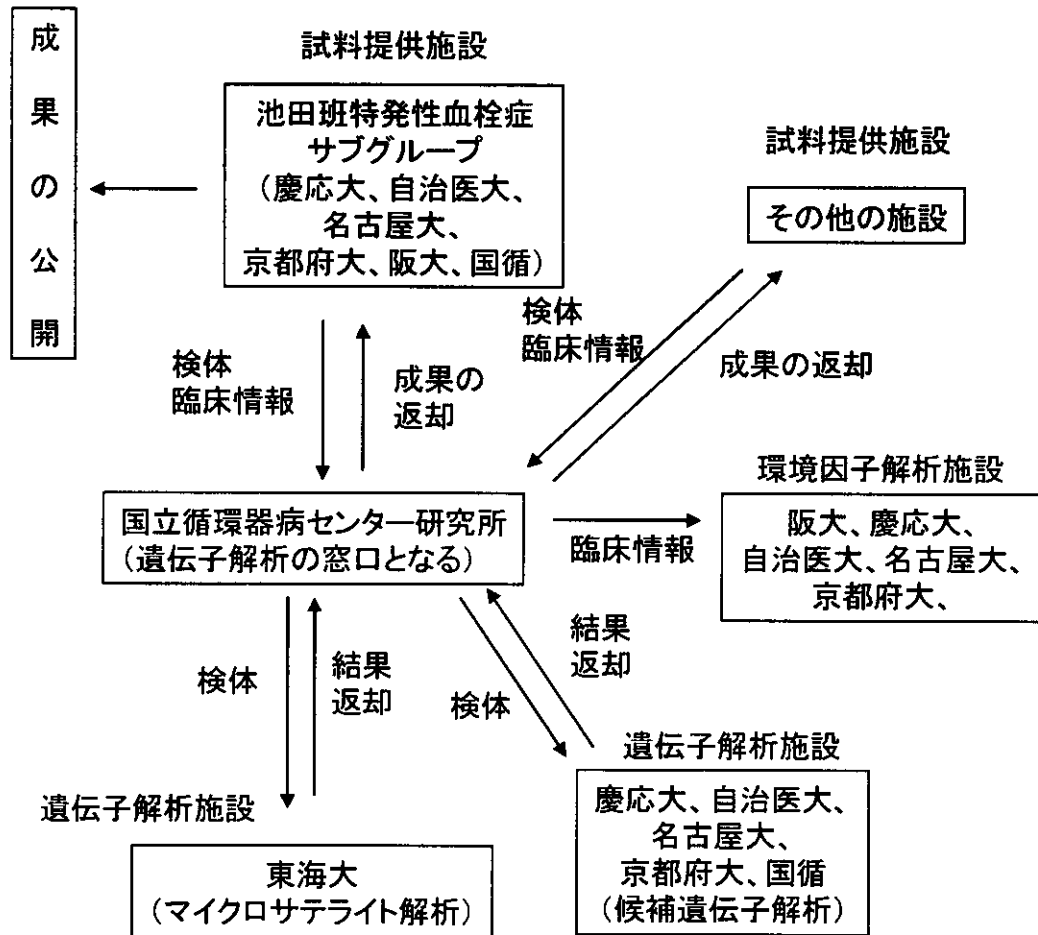
C. 研究結果

本年度は共同研究の準備期間であり、解析結果は次年度からになる。

D. 考察

静脈血栓症は多因子疾患であり、*gene-gene* 相互作用や *gene-environmental* 相互作用により発症するものと考えられる。発症に関与する環境因子や感受性遺伝子を同定するには、質の高い臨床情報と多くの検体が必要となる。本共同研究では、その臨床情報は共通のプラットフォームで登録・管理し、静脈血栓症の危険因子を解析する。

特発性血栓症サブグループの検体と情報の流れ(案)3-15-03



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

血栓性血小板減少性紫斑病サブグループ研究報告書

○奈良医大輸血部	藤村吉博
国立循環器病センター研究所	宮田敏行
慶應義塾大学医学部血液内科	村田 満
三重大学医学部臨床検査医学科	和田英夫

研究背景

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は発熱、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、そして動揺性精神神経症状 (Moschowitzの5徴候) を呈する極めて稀な全身性重篤疾患と定義されている。しかし、近年、血漿 von Willebrand 因子切断酵素 (VWF-CP) またはADAMTS13と、このインヒビターの測定法が確立され、TTPの多くは自己免疫機転を主軸とする複雑な病態からなる事が明らかにされた。また、これにてTTPの診断は必ずしも5徴候全てそろふ必要が無い事、また発生頻度に於いても播種性血管内凝固亢進症候群 (DIC) と比肩するほど、日常臨床で頻回に遭遇する疾患である事が示されつつある。一方で、VWF-CPだけでは説明がつかないTTP様症例も数多く存在し、本疾患の原因と治療法選択肢の多様性が推察される。

逆に、このようなTTPの研究進歩により、Gasserの3徴候 (血小板減少、溶血貧血、そして腎機能障害) からなる溶血性尿毒症症候群 (HUS) は臨床的にはTTPとほぼ不可分となってきた。しかし、病原性大腸菌O157が産生する志賀様毒素 (Stx) またはベロトキシン (VT) で惹起される後天性HUSなど、TTPとは明らかに原因、治療方法ともに大きく異なるHUS 病態も厳然として存在する。また、最近では補体調節因子であるFactor Hの分子異常による先天性要因のHUSの存在も報告されるようになってきた。

研究目的

本研究班 TTP サブグループは TTP/HUS についてさらなる病態解析を進めると同

時に、これらのエビデンスに基づいた確定診断法と治療法のガイドライン構築を急務とする。

研究項目と役割分担

Major

1. 全国調査による先天性／後天性TTP/HUSの患者登録:藤村
2. VWF-CP(ADAMTS13)/Factor Hの免疫・遺伝解析:藤村、宮田、村田
3. 治療効果の検証(特に血漿交換療法の回数、併用薬物の有無):藤村、和田

ではその適用を判断する優れた指標がなかった。この意味でもADAMTS13/Factor Hを中心としたTTP/HUSの病態解析は、これらの治療法のガイドライン作成にブレークスルーをもたらすと推論される。

アンケート調査用紙(案)

別紙に添付

Minor

1. ADAMTS13遺伝子の変異同定:藤村、宮田、村田
2. WB法によるVWF-CP抗体の検出とエピトープ解析:藤村
3. Factor H異常症の患者発掘:藤村、和田
4. VWF-CPに対するモノクロー抗体の作成:藤村
5. 簡便なVWF-CP活性測定法と、抗原量の定量法の開発:宮田、藤村
6. 薬物誘導性TTPの真贋検証:藤村
7. 重篤肝疾患でのVWF-CP活性低下の原因:藤村
8. rADAMTS13のhigh-SIPAへの効果:未定
9. CD36自己抗体の検出と機能:未定
10. Stx/VTの特異的吸着剤:未定

期待される結果

本邦の輸血医療で大きな割合を占めている「血小板輸血」は必ずしも、エビデンスに基づいて適正に行われていない。TTPで血漿交換療法前の血小板輸血は「禁忌」とされるが、ADAMTS13の発見ま

アンケート調査のお願い

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、私共は日本血栓止血学会学術専門委員会の1つである「血小板/VWF 専門部会」にて活動を行ってまいりましたが、今回、新たに厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班（班長、慶應大学医学部教授 池田康夫先生）」のTTP 研究小班の活動の中で、以下の項目について合同アンケート調査を行う事を決定致しました。

このアンケート調査の目的は、本邦における血小板やVWFの異常、及びこれらに関連する異常によって引き起こされる様々な出血/血栓疾患の現状把握（患者登録）と、診断および治療ガイドラインの設定であります。

とりあえず、本年から下記の7疾患の調査研究を行うことになりましたが、貴施設でこれらに該当する患者さんがいらっしゃいましたら、まず同封の返信葉書にてこの調査への御賛同の可否を御返事頂けましたら幸甚です。御賛同頂けます方には、後日、より詳細な調査を実施させて頂きますので、その節は宜しくお願い申し上げます。尚、アンケートにて得られた情報は、上記目的以外に使用することはありません。

調査対象の先天性疾患（簡単な特徴を別紙に添付いたします）

日本血栓止血学会学術専門委員会の1つである血小板/VWF 専門部会で実施

1. 血小板無力症
2. Bernard-Soulier 症候群
3. 先天性 von Willebrand 病
4. 後天性 von Willebrand 病
5. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)

厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班（班長、慶應大学医学部教授 池田康夫先生）」の TTP 研究小班で実施

6. 後天性 TTP
7. HUS（先天性、後天性）

尚、後天性 TTP/HUS 患者については過去 5 年間の症例を対象とさせていただきます。

敬具

平成 15 年 2 月 17 日

日本血栓止血学会学術専門委員会
血小板/VWF 専門部会 会長

厚生労働省科学研究「血液凝固異常症に関する調査研究班」の
TTP 研究小班、班長

藤村吉博

奈良県立医科大学 輸血部 教授
634-8522 奈良県橿原市四条町 840
E-mail:yfujimur@naramed-u.ac.jp
TEL:0744-22-3051、FAX:0744-29-0771

1. 血小板無力症

血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa 複合体の欠損、低下あるいは機能異常がその本質である。

診断

- ・先天性血小板機能異常症の1つで、常染色体劣性遺伝を示し家族歴に血族結婚を認めることが多い。両親は出血傾向を認めない。
- ・幼少時より出血傾向をきたす。出血症状は鼻出血や紫斑など皮膚粘膜出血が主。女性は思春期より月経過多をきたすことが多い。
- ・検査上、出血時間の著明延長。血小板凝集能検査では ADP やコラーゲン凝集などリストセチン凝集を除くすべてのアゴニストによる血小板凝集能の欠如。リストセチン凝集は正常に比べやや減弱することが多い。血餅退縮能は欠如～やや減弱。
- ・血小板数は正常
- ・確定診断はフローサイトメーターあるいはウエスタンブロットにより GPIIb-IIIa 複合体の欠如、低下（あるいは機能異常）を証明する。

2. Bernard-Soulier 症候群

血小板膜糖蛋白 GPIb-IX-V 複合体の欠損、低下あるいは機能異常がその本質である。

診断：

- ・先天性血小板機能異常症の1つで、常染色体劣性遺伝を示し家族歴に血族結婚を認めることが多い。
- ・幼少時より出血傾向をきたす。
- ・検査上、出血時間延長、血小板粘着能低下。血小板凝集能検査ではリストセチン凝集の欠如、ADP やコラーゲン凝集は正常。
- ・塗沫標本上、巨大血小板が見られ、血球計算機では血小板減少となる。
- ・フローサイトメーターあるいはウエスタンブロットにより GPIb-IX-V 複合体の欠損、低下を証明する事、または遺伝子解析により遺伝子異常を証明する事が確定診断となる。
- ・ITP として治療を受けている事が以外に多く、ステロイドや摘脾療法に全く反応しない症例では一度は疑ってみる必要がある。

3. von Willebrand 病（先天性）

von Willebrand 因子（VWF）の量的および質的異常に起因する先天性止血障害症である。

診断

- ・ おもに皮膚・粘膜からの出血症状を呈し、遷延する鼻出血、皮下出血の頻度が高く、女性例では月経過多、出産後大量出血が特徴的で常染色体優性遺伝もしくは一部劣性遺伝を示す。
- ・ 診断はリストセチン・コファクター (VWF:RCo)、VWF 抗原量 (VWF:Ag) が 30%未満でほぼ確定であるが、30-50%の場合は遺伝状況や血液型などを参考にする。
(ABO 血液型の O 型の人、他の血液型より 20-30%低い)
- ・ 亜型例として、VWF:RCo/VWF:Ag 比が ≤ 0.3 で質的異常症 (Type2) が強く示唆され、 < 0.7 の場合は VWF マルチマー構造、リストセチン惹起血小板凝集なども検索を行う。
- ・ FVIII/VWF が 0.3-0.4 以下で血友病 A と類似の病型 (Type2N) も存在する。

4. 後天性 von Willebrand 病

基礎疾患に伴い von Willebrand 病に類似した病態を示す症候群である。

診断

- ・ 必ず基礎疾患を伴っている。特にリンパ増殖性疾患や自己免疫疾患など免疫異常を伴う疾患で頻度が高い。
- ・ 皮膚粘膜出血が主体で、その頻度は 70%前後である。
- ・ 診断に有用な検査は、vWD と同様にリストセチンコファクター活性 (vWF:RCo) とコラゲン結合能 (vWF:CBA) である。血小板数が正常な時には、出血時間 (Simplat 法、Template Ivy 法) の延長、リストセチンあるいはボトロセチン凝集の低下も有用な所見である。
- ・ インヒビターの存在が疑われる時には、患者血漿と正常血漿の混和試験を行い、vWF:RCo、vWF:CBA の改善がないことを示す。
- ・ 基礎疾患があり、原因不明の出血症状をみた場合には疑ってみる必要がある。発症病態により治療指針が異なるが、基礎疾患の治療が最優先である。

5. 先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群)

先天的に von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素の活性の欠損が、その本質である。

診断

- ・ 先天的に血小板減少、溶血性貧血などの TTP 様の症状を繰り返す疾患で、一見、常染色体劣性遺伝であるが、通常血族結婚は認めない。両親に TTP 様の症状は認めない。
- ・ 新生児期に重症黄疸を認め、交換輸血を実施されている例が多い。
- ・ 血小板減少や溶血性貧血などの症状は、少量の新鮮凍結血漿 (FFP) 投与によって

劇的に改善することが特徴で、通常 2-3 週間毎に FFP 定期的投与を受けている。

- ・ FFP の定期輸注を受けていなくても、上気道炎などにより発作的に TTP 様の症状を呈し、FFP 投与で改善する軽症例と思われる症例も存在する。
- ・ 確定診断は、インヒビターが存在しないにもかかわらず、VWF 切断酵素活性が欠如していることを証明する。

6. 後天性 TTP 血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経障害の 5 徴候を特徴とする症候群である。

診断

- ・ 後天的に血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、動揺性神経症状を呈し、腎障害や高熱を伴うことが多い病態（これらの兆候は同時に全てがそろわない。）
- ・ VWF 切断酵素に対するインヒビターが発生し、同酵素活性が低下する患者が多いが、インヒビターを有さない患者も存在する。
- ・ 基礎疾患は自己免疫疾患に多いが、基礎疾患なしに発症することもある。治療は血漿交換が最も効果的であるが、血漿交換のみでは救命できない症例も存在する。
- ・ 診断は VWF 切断酵素の欠乏あるいはインヒビターの証明であるが、インヒビターを有さない症例については、HUS との鑑別が重要である。

7. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

腎機能障害が著明で、溶血性貧血、血小板減少症の 3 主徴からなる症候群である。

診断

- ・ 後天的に血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、腎障害を呈し、まれに TTP 様の動揺性神経症状や高熱を伴うこともある。
- ・ 原因は、小児に多い病原性大腸菌 0157 感染によるベロ毒素によるものと、それ以外のものがある。
- ・ 治療は第一選択が透析であるが、血漿交換、血漿輸注、抗血小板剤が奏功するものもある。ベロ毒素による HUS には病原性大腸菌に対する治療が重要である。
- ・ 腎障害例での HUS の診断は、血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血の証明であるが、TTP との鑑別が重要である。
- ・ 稀に家族性に発症する先天性要因と考えられるものも存在し、これらは補体の調節因子である Factor H の活性の低下・欠損によることが報告されている。