

20030779

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

平成15年度 総括・分担研究報告書

血液凝固異常症に関する調査研究

主任研究者 池田 康夫
慶應義塾大学医学部内科学 教授

平成16 (2004) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究

(研究課題番号：H14-難治-002)

平成15年度
総括・分担研究報告書

平成16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内科

(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
小嶋哲人 名古屋大学医学部保健学科
川崎富夫 大阪大学大学院医学研究科

(研究協力者)

和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学
藤沢康司 東京慈恵会医科大学小児科学
野村昌作 市立岸和田市民病院血液内科
猪子英俊 東海大学医学部分子生物学系遺伝情報部門

(特別協力者)

難治性疾患克服研究事業疫学班：杉田稔・伊津野孝（東邦大学医学部衛生学）

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
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
	班 員：藤村欣吾・倉田義之・桑名正隆		
	協力者：藤沢康司・野村昌作		
	[2]. 特発性血栓症グループ	宮田敏行
	班 員：宮田敏行・村田満・辻肇・坂田洋一・小嶋哲人・川崎富夫		
	協力者：猪子英俊		
	[3]. 血栓性血小板減少性紫斑病グループ	藤村吉博
	班 員：藤村吉博・宮田敏行・村田満		
	協力者：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
	－免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）におけるヘリコバクターピロリ菌除菌療法の有用性		
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
	－慢性型特発性血小板減少性紫斑病における血小板結合抗 GPIIb-IIIa 自己抗体のエピトープ解析に関する研究		
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
	－ITP 診断における各種検査法の有用性を検討する他施設前向き調査（中間報告）		
4.	特発性血栓症の疫学的研究とその病態解析	宮田敏行
	－血栓性血小板減少性紫斑病の責任遺伝子 ADAMTS13 の特異的酵素活性測定法の開発		
5.	血栓症関連遺伝子の多型解析	村田満
	－血栓性血小板減少性紫斑病と関連する ADAMTS13 変異		
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
	－先天性アンチトロンビン欠損症（血栓症の遺伝的背景）		
7.	特発性血栓症と線溶因子の異常	坂田洋一
	－白血球エラスターゼを介する線溶反応の検討		
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
	－in vivo ストレス負担モデルにおける TF の組織特異的発現と血栓形成		
9.	血栓性血小板減少性紫斑病の分子病態解析	藤村吉博
	－先天性 TTP(Upshaw-Schulman 症候群：USS)患者における ADAMTS13 遺伝子解析		
10.	血栓性疾患患者のデータベース作成	川崎富夫
	－静脈血栓症予防法最適化の検討		
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		

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成15年度 総括研究報告書

「血液凝固異常症に関する調査研究」

主任研究者 池田 康夫 慶應義塾大学医学部

（分担研究者）

藤村欣吾	広島大学大学院病態薬物治療学 教授
倉田義之	大阪大学医学部附属病院輸血部 講師
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研究部 教授
小嶋哲人	名古屋大学医学部保健学科 教授
川崎富夫	大阪大学大学院医学研究科 助手

（研究協力者）

和田英夫	三重大学医学部臨床検査医学 助教授
藤沢康司	東京慈恵会医科大学小児科学 助教授
野村昌作	市立岸和田市民病院血液内科 部長
猪子英俊	東海大学医学部分子生物学系遺伝情報部門 教授

（特別協力者）

難治性疾患克服研究事業疫学班：杉田稔・伊津野孝（東邦大学医学部衛生学）

---- 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）を含め、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、特発性血栓症の3疾患について、その分子病態に基づいた診断、治療指針の確立を目指すと同時に、それらの疾患についての予防法への提言をも行おうとするものである。2年目に当たる平成15年度も班員がそれぞれの班に分かれサブグループとしての課題に協力して取り組むと共に、その領域における各個研究を展開し、これらの疾患の病態解明、適切な診断・治療法の確立の為の基礎データを作成した。

ITP に関しては藤村（欣）、倉田、桑名がグループを編成し、平成2年に作られた診断基準、治療ガイドライン訂正の為の具体的作業を行っている。診断基準作成に当たっては、これまでの我が国の診断基準やアメリカ血液学会のそのの如く、血小板減少を来す各種疾患の除外の上に立った診断法から脱却して、除外診断に頼らない特異性、感度に優れた診断基準の確立を目指した。本年度は、桑名・倉田を中心に特異的な臨床検査項目を導入した新しい診断基準の作成を目指し、血小板減少を呈する成人患者を対象とした前向き調査を行った。

その結果、ITP と関連する初診時の検査所見として、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞数の増加、血小板結合抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性、網状血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度正常または軽度増加が抽出され、これらの項目を診断に必要な検査とする事で、感度、特異性ともほぼ満足出来る診断が可能となり、班員以外の施設において、その診断法の Validation を行う事が計画されている。治療に関しては、ヘリコバクターピロリ（HP）菌陽性 ITP における除菌療法の位置づけを明らかにする為、全国から検体、症例を集積し、解析を試みた。HP 陽性 ITP436 症例の調査では、除外療法により 57%に血小板数の増加が認められ、除菌成功例に限れば、63.4%で血小板数が増加した。除菌後12ヶ月以上経過しても血小板増加効果は殆どの例で維持されており、再発が少ない事が明らかとなった。ITP における HP 陽性率は、436 例中、301 例（69%）であり、陽性率に性差は無く、加齢と共に高くなるなど一般的傾向と差異は無かった。除菌療法の副作用の多くは軽度の消化器症状のみであり、除菌療法後出血傾向が増悪したと記載された1症例を除くと安全に除菌が行われた事より ITP 症例ではまず HP 陽性・陰性を検査し、陽性であれば、早期に除菌療法を行う事を治療ガイドラインに含める事が妥当と結論された。ITP 班の疫学研究が新たに開始された。平成8年 ITP 研究が「特発性造血器障害調査研究班」から「血液凝固異常症研究班」に移されて以来、ITP の疫学研究に新たな展開が無かったが、特定疾患調査表をもとに作られる都道府県別のデータベースを有効利用する事で発症年齢、治療の有効性、予後などについて、疫学班と共同して作業に当たる事が決定された。

TTP サブグループでは、藤村（吉）、宮田、村田、及び研究協力者の和田で編成され、TTP/HUS の分子病態解析を進めると同時に、エビデンスに基づいた診断法、治療法のガイドライン作成を進めている。

本年度は全国規模の調査を行った。一次調査として、約 1000 施設において、

先天性／後天性 TTP／HUS 症例調査を行った。この一時調査の結果に基づき、治療歴を含めた詳細な臨床データを求める二次調査の基礎とすることとした。429 施設（43％）から回答が寄せられ、そのうち 392 施設からは二次調査協力の承諾が得られた。

報告された患者数は、先天性 TTP(Upshaw-Schulman 症候群)14 例、後天性 TTP167 例、先天性 HUS17 例、後天性 HUS223 例であった。

先天性 TTP 家系 7 症例について、vWF-cleaving protease (vWF-CP)(または ADAMTS13)遺伝子の解析を行い、2 例がホモ接合体、5 例が複合ヘテロ複合体の遺伝子異常を持つ事を明らかにした。TTP は血漿交換療法が奏功する事が知られている為に、二次調査では血漿交換療法の回数、治療効果、併用薬剤、予後などについて詳細な調査を行い、治療ガイドライン作成に役立てる。本サブグループの班員による各個研究としては、ウェスタン・ブロット法による vWF-CP 抗体の検出とエピトープ解析、簡便な vWF-CP 活性測定法と抗原量の定量法の開発などが行われた。後天性 TTP では、vWF-CP に対する IgG 型自己抗体が産生され、その活性が低下する。藤村らは抗体の認識部位を確認する為に vWF-CP の遺伝子組み換え発現蛋白を用いてウェスタン・ブロットによるエピトープマッピングを行い、Cys-rich 及び spacer ドメインを認識する抗体の存在が確認された。宮田らは、vWF-CP 活性を測定する基質として vWF の A2 ドメイン内の 73 アミノ酸残基(vWF73)が切断される最小基質である事を明らかにし、これを用いて簡単な新しい vWF-CP の測定法を確立した。村田・和田らは、先天性 TTP 症例において、metalloprotease domain に 2 つの新規変異を見出した。(Ala250Val, intron3 G/A) Ala250Val 変異は、発現実験により、vWF-CP 酸素活性を著明に低下させる事、intron3 G/A 変異は RNA スプライシング異常により蛋白産生障害を起こす事を示した。

特発性血栓症サブグループは、宮田、辻、坂田、小嶋、村田、川崎で構成され、主として深部静脈血栓症／肺塞栓の発症原因を明らかにし、血栓症の予防・予知の対策を確立する事を目的として、他施設共同研究としての深部静脈血栓症患者検体の収集と臨床データベースの構築が計画され、それらの患者における深部静脈血栓症の遺伝子背景を検討する為に、候補遺伝子アプローチの他、猪子の協力を得てゲノム網羅的アプローチを試みる。本年度は、遺伝子解析を行う為の研究計画について、サブグループ班員の各施設において、倫理委員会の承認が得られた。また、これまでに収集された検体は、それぞれ遺伝子解析施

設への移送が開始された。

先天性プロテインSについては、独自に収集した16家系の症例検体で小嶋が解析を行い、8家系に責任変異を同定した。

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して遺伝子解析研究を行う環境を整え、班として共通の臨床情報を収集出来るようにプロトコールを作成し、特発性血栓症の遺伝的背景を明らかにする研究の端緒が開かれた。

---- 主な研究発表 ----

ITP

- Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, Nagasawa T, Muto Y, Kurata Y, Tanaka S, Ikeda Y: Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*, 103, 1229-1236, 2004
- Yasuoka H, Ihn H, Medsger Jr., TA, Hirakata M, Kawakami Y, Ikeda Y and Kuwana M: A novel protein highly expressed in testis is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and targeted by autoantibodies. *J. Immunol*, 171, 6883-6890, 2003
- Katsumata Y, Suzuki T, Kuwana M, Hattori Y, Akizuki S, Sugiura H, Matsuoka Y: Anti-c-Mpl (thrombopoietin receptor) autoantibody-induced megakaryocytic thrombocytopenia in a patient with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 48, 1647-1651, 2003
- Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii M, Ikeda Y, Kuwana M: A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 37, 1267-1276, 2003
- Nomura S, Kuwana M, Ikeda Y: Induction of T-cell tolerance in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura by single injection of humanized monoclonal antibody to CD40 ligand. *Autoimmunity*. 36, 317-319, 2003
- Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y: Detection of circulating B cells secreting platelet-specific autoantibody is a sensitive and specific test for the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med*. 114, 322-325, 2003
- 桑名正隆、池田康夫: 自己免疫疾患に対する抗CD154抗体療法. *最新医学* 58, 81-87, 2003

TTP

- Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, Miyata T, Fujimura Y and Nakagaki T: ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood*, 102, 3232-3237, 2003
- Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y and Miyata T: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood*, 103, 607-612, 2004
- Kokame K and Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology*, 41, 34-40, 2004
- Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, Iwai A, Ito E, Tsuji Y, Shitaka M, Iwadate M, Umeyama H, Yagi H, Ishizaki H, Bannno F, Nakagaki T, Miyata T, and Fujimura Y: Molecular characterization of ADAMTS-13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Shulman syndrome. *Blood*, 103, 1305-1310, 2004
- Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H and Fujimura Y: The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Hematology*. 41, 68-74, 2004

特発性血栓症

- Yamada T, Takagi A, Takashita K, Yamamoto K, Ito M, Matsushita T, Murate T, Saito H and Kojima T: Enzyme immunoassay for measurement of murine plasminogen activator inhibitor-1, employing a specific antibody produced by the DNA vaccine method. *Thrombosis Research*, 111, 285-291, 2003
- Okamoto A, Sakata T, Mannami T, Baba S, Katayama Y, Matsuo H, Yasaka M, Minematsu K, Tomoike H and Miyata T: Population-based distribution of plasminogen activity and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in the Japanese: the Suita Study. *J of Thromb and Haemostasis*, 1, 2397-2403, 2003

その他

- Fujimoto TT, Kohata S, Suzuki H, Miyazaki H and Fujimura K: Production of functional platelets by differentiated embryonic stem (ES) cells in vitro. *Blood* 102, 4044-4051, 2003
- Fujimoto TT, Katsutani S, Shimomura T and Fujimura K: Thrombospondin-bound integrin-associated protein (CD47) physically and functionally modifies integrin α IIb β ₃ by its extracellular domain. *J of Biol Chem*. 278 (29), 26655-26665, 2003
- Tsukahara A, Yamada T, Takagi A, Murate T, Matsuhita T, Saito H and Kojima T: Compound heterozygosity for two novel mutations in a severe factor XI deficiency. *Am J of Hematology*. 73, 279-284, 2003
- Kunishima S, Matsuhita T, Kojima T, Sako M, Kimura F, Jo E-K, Inoue C, Kamiya T and Saito H: Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain -A in MYH9 disorders: Association of subcellular localization with MY9. *Laboratory Investigation*. 83, 115-122, 2003

グループ研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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）

免疫性血小板減少性紫斑病（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講座 血液・腫瘍科 藤村 欣吾
大阪大学医学部付属病院輸血部 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

研究要旨

ITP サブグループでは昨年来、ITP に特異性の高い診断基準の作成、ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP における除菌療法の位置付け、を主眼に全国から検体や症例を集積させていただき研究を行っている。本年度はこれらに対してある程度の結論を出し、実践へと進めて行くことが可能な素地が準備が整いつつある状況である。

すなわち診断基準に関しては、少なくとも白血球数、網状血小板比率、抗 GPII b/IIIa 抗体産生 B 細胞頻度、血漿トロンボポイエチン、の 4 項目を組み込めば感度、特異性とも略満足できる診断が可能になる事が明らかとなってきた。

ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP に関しては今年は 11 施設から解析可能症例 436 例をアンケート調査により集積した。その結果ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP の臨床像が明らかになると共に、除菌により全体として 57% に血小板増加が認められ、除菌成功例に限れば 63.4% の症例に血小板が増加した。血小板増加反応例は ITP としての罹病期間が短く、また 12 ヶ月以上の経過観察では血小板増加効果は殆どの例で維持されており、再発が少ないことが明らかとなった。これらの点からヘリコバクター陽性 ITP 症例に対しては早期の除菌療法が有用であると考えられた。

診断、治療に加えて本年度からは新たに ITP の疫学研究を開始することにした。これは従来の本邦における調査が 30 年くらい以前のものであるため最近のデータがなく、高齢化に伴い、疾病年齢の変化など新たな発症年齢、頻度などを明らかにすることにより今後の疾病対策に役立てるものである。これについてはデータベースを現行の特定疾患調査表を有効利用する手順を整えつつある

A. 研究目的

1. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に特性の高い診断基準の作成。
2. ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP に対する除菌療法の位置付け。
3. 21 世紀の ITP 疫学調査

B. 研究方法

1. ITP 特異的診断基準の作成

昨年度までに行った前向き試験の結果、慢性 ITP の診断と関連する初診時の臨床検査所見として白血球減少なし、貧血なし、抗 GPIIb-IIIa 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 濃度正常または軽度増加の 6 項目が抽出され、それをもとに慢性 ITP の診断基準案を提案した。そこで、本年度はこの成績をより多数例で確認するために多施設での前向き試験を企画した。班員の所属する 8 施設からエントリーされた血小板減少を有する患者を対象とし、慢性 ITP の診断と関連する臨床所見を調べた。測定法の統一のため、血小板関連抗血小板特異抗体、網状血小板比率は大阪大学、血小板特異抗体産生 B 細胞、血漿トロンボポエチンは慶應義塾大学に集めて測定した。

2. ヘリコバクターピロリ除菌療法の位置付け

本年度は 11 施設からアンケート調査表をいただいた。また長期経過観察結果を明らかにするために昨年度登録された症例のその後の経過についてアンケート調査を行い平成 15 年 9 月末締切りで解析可能症例 436 例を集積した。今回は統計解析に多変量解析を取り入れた。

3. ITP の疫学

本年度からの計画であり、今後の研究の進め方について疫学研究班との打ち合わせを行った。特定疾患の調査票をもとに集計する。ITP 患者は特定疾患として全国の保健所に登録されており、各保健所では調査票をもとにデータベースが作成されているものを使用する。

C. 研究結果

1. ITP 特異的診断基準の作成

合計 128 例のエントリーがあり、平成 16 年 1 月末をもって新規登録を終了した。すでに解析が終了した 86 例を対象として中間集計を行った。慢性 ITP 68 例と非 ITP 17 例(再生不良性貧血 10 例、骨髓異形成症候群 7 例)の 2 群間で各種臨床所見を比較すると抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞頻度、網状血小板比率、白血球数は ITP 群で有意に高く、血漿 TPO と貧血の頻度は非 ITP 群で有意に高かった。今回の測定結果を診断基準案にあてはめると感度 91%、特異性 71%と良好な結果であった。

2. ヘリコバクターピロリ除菌療法の位置付け

1) 年齢分布は 30 歳代と 50 歳代の 2 つにピークがあるが、50 歳以上が全体の約 70%を占めている解析集団であった。

2) ピロリ菌陽性 ITP は 436 例中 301 例 (69%)、陽性率に性差はない。

3) ITP におけるピロリ菌陽性率は加齢と共に高くなり 50 歳以上では 70%以上で本邦の一般的傾向と違いはない。

4) ピロリ菌陽性 ITP 群は陰性群に比

し、平均年齢が有意に高い。また初診時血小板数は 1 万未満の症例は少ない傾向にあり、骨髓巨核球は増加している症例が多い。

5) 除菌成功群に血小板増加例が有意に多い (63.4%)。

6) 除菌による血小板増加例は ITP 罹病期間が短い。

7) 血小板増加反応を示した症例の 12 ヶ月以上の経過観察例では再発例がない。血小板増加反応例は除菌後約 1 ヶ月で血小板増加傾向が認められる。

8) 除菌に対する副作用は 39 例 (17.6%) に認めた。多くは消化器症状で 60% 以上を占め、重篤な症例は出血傾向が増悪した 1 例であった。

3. 21 世紀の ITP 疫学調査

調査研究項目として、全国より集められたデータベースをもとに ITP の発症率、発症年齢、男女比、罹病期間、血小板数、通院状況、治療の有無などを検討することにした。

D. 考案と結論及び今後の計画

1. 診断基準作成

今回の検討から特異性、感度などが明らかになったので多施設での前向き試験でのデータ解析を完了する。

さらに現時点で臨床検査として測定できない抗 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 の測定を一般臨床の場で行える検査システムの開発をめざす。

2. 除菌療法の位置付け

今回の調査結果よりヘリコバクターピロリ陽性 ITP に関しては臨床症状は比

較的軽微な症例が多いが、血小板数 5 万以下の症例ではなるべく早期に除菌療法を行うことが望ましいと考えられる。

今後は除菌療法を加味した木目細かな ITP 治療ガイドラインを作成し、プロスペクティブ研究を行う予定である。

また ITP 治療に除菌療法を保険適応に追加するよう働きかけを行う必要がある。

3. 疫学研究

今回設定した調査項目により、我が国において毎年 ITP 症例は何名発生しているのか、現在 ITP に罹患している患者数は何名か、血小板数はどの程度か、どのような治療を受けているのか、等を検討する。

また個々の症例のデータを毎年追跡することにより ITP 症例の予後に関する検討を行うことが可能となる。

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
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

大阪大学医学部付属病院・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

慶応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

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	/ μ L	
	赤血球数	万/ μ L	
	ヘモグロビン	g/dL	
	ヘマトクリット	%	
	血小板数	/ μ L	
骨髄検査：	有核細胞数	$\times 10^4/\mu$ 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）

- I T P
- 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

慶応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

大阪大学医学部付属病院・輸血部

倉田 義之

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

ITP の新しい診断基準に関するアンケート調査

ITP の診断基準(案)

1. 血小板減少(10万 / μL 以下).
2. 末梢血塗沫標本は正常.
3. 以下の検査所見のうち3つ以上を満たす.
 - 1) 貧血がない
 - 2) 白血球減少がない
 - 3) 末梢血中の抗GPIIb/IIIa抗体産生 B 細胞の増加
 - 4) 血小板関連抗GPIIb/IIIa 抗体の増加
 - 5) 網状血小板比率の増加
 - 6) 血漿トロンボポエチンは軽度上昇にとどまる($<300 \text{ pg/ml}$)
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病(SLE、リンパ増殖性疾患、HIV感染症、肝硬変、薬剤性など)を除外できる.

ITPの診断には、上記の4項目全てを満たすこと.

この基準をよりよいものとしていくためのご意見、ご提案をお知らせ下さい。今回は、項目として記載されている検査は少なくとも外注検査としてオーダー可能で保険収載されるものと仮定してください。ちなみに、班会議では以下のようなご意見をいただきました。

- MDS のハイリスク患者や治療反応性不良例における骨髓検査の必要性を付記として加えた方がよいのでは？
- GPIIb/IIIa だけでなく GPIb/IX も加えた方がよいのでは？
- 末梢血塗沫標本は鉄欠乏性貧血などの影響で必ずしも正常ではない。

施設名 _____

お名前 _____

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服)

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 |
| 大阪大学医学部 | 川崎 富夫 |

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、遺伝子解析を行うための研究計画を各施設の倫理委員会で承認を得た。それに基づいて収集された検体を、遺伝子解析施設に移送を開始した。また、先天性プロテインS欠乏症16家系の遺伝子解析を行い、8家系に責任変異を同定した。

A. 研究目的

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を大規模に収集する。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努め

る。一方、これらの試料の遺伝子解析を進める。

これまで国立循環器病センターが行った日本人の地域一般住民を対象とした活性測定の結果から推察すると、プラスミノーゲン異常症 3.87%、プラスミノーゲン欠損症 (I型) 0.42%、アンチトロンビン欠乏症 0.15%、プロテインC欠