

日本の現状に即した新しい発想の肺塞栓症予防戦略—大阪大学病院の試み—

大阪大学病態制御外科、大阪大学附属病院心臓血管外科 川崎富夫

日本では血栓症の頻度や発生機序が欧米と異なることが明らかになり、欧米の予防ガイドラインをそのまま日本に当てはめることはできないことが分かってきた。2004年に肺塞栓症研究会と日本循環器学会から発表されたガイドラインはいずれも日本のデータが無く限られた内容となっている。そのため、大学病院を中心にEBMに基づいた実用的な日本のガイドライン作成が急務となっている。大阪大学病院では、ガイドラインが日本の現状に即していること、普遍性を有していること、実効性を有していることを必要条件と判断し、内容の改善方法を含めた病院の安全管理システムとして構築した。内容は、ハイリスク患者の選定、予防法の選択、診断と治療、看護介入マニュアル、院内体制、ガイドラインの改訂方法より構成されている。またエビデンスとして、2002年7月から2003年6月まで1年間の大阪大学婦人科悪性腫瘍手術患者の下肢周囲径測定データ、1スライス単純CT像の応用結果、止血機能と分子マーカーから見たカプロシン皮下注射の安全性についての結果を使用した。2003年12月から2004年6月までの大阪大学における運用結果では、深部静脈血栓症/肺塞栓症患者は36名であった。そのうち、入院時点（手術前、長期臥床前）の超音波検査で発見された患者数は11例のうち6例は既往歴が明らかであったが、他の5例は既往歴が不明であった。ガイドラインによるスクリーニングが行われなかった場合には、これら5例の診断が遅れて院内発症症例として扱われる可能性や、より重篤な血栓症を発症する可能性が高いと考えられる。従って、詳細な既往歴の聴取や触診や視診等の基本的診察が特に重要であると考えられた。このように大阪大学では、得られたデータに基づき様々な情報を現場に戻すとともに、システムとしてのガイドラインの完成をめざしている。

## 敗血症 DIC の病態と線溶系因子

自治医科大学分子病態研究部 坂田洋一 ○窓岩清治

重症感染症に伴う DIC は、微小血栓に起因する虚血障害により多臓器不全を合併することが多い。重症感染症に対する治療が肝要であるものの、そのコントロールは容易ではない。このような場合、併発する DIC に対して可及的に抗凝固療法を施されなければ、致死的な病態へと進展することが多い。旧厚生省 DIC 診断で用いられているグローバルマーカー（血小板数、プロトロンビン時間比、血漿フィブリノゲン値および血清 FDP）のみを用いた診断基準は、感染症に併発する DIC を至適な時期に診断し抗凝固療法を開始するための十分な基準とは必ずしもいえない。本研究では、感染症症例で Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) 基準を満たした病態、いわゆる敗血症を基礎疾患とする敗血症 DIC に対して、その早期診断および病態を把握する上で有用な新規線溶系分子マーカーを検討する。旧厚生省の診断基準で DIC ないしは DIC 疑いと診断された症例をもとに、凝固線溶系検査項目、補助的検査項目（トロンビン-アンチトロンビン III 複合体 : TAT, プラスミン- $\alpha$  2 プラスミンインヒビター複合体 : PIC, D-ダイマー)、および PAI-1 について非敗血症 DIC と敗血症 DIC の 2 群間での比較検討を行った。その結果、次のようなことが明らかとなった。(1) グラム陰性菌による敗血症 DIC は、グラム陽性菌と比較して臓器障害を合併する頻度が有意に高い。(2) 敗血症 DIC では、非敗血症 DIC と比較して、血漿フィブリノゲン値が高く、血清 FDP の増加が抑制されている状態にある。(3) 線溶系分子マーカーである PIC、D ダイマー変動が少ない。(4) これら線溶反応の抑制は、血漿 PAI-1 の増加に起因する。血漿 PAI-1 は、敗血症 DIC における臓器障害の程度および予後と良く相関する。以上より、敗血症 DIC を早期診断するためには、血漿 PAI-1 等の新規線溶系分子マーカーを加えた診断が有用である可能性が示された。現在これらの臨床解析をもとに、種々の線溶系因子ノックアウトマウスを利用して、敗血症に伴う多臓器不全の病態に果たす線溶系因子の役割を解析中である。

## 先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝的背景

京都府立医科大学輸血部 辻 肇

アンチトロンビン (AT) は、トロンピンをはじめとする血液凝固セリンプロテアーゼに対する生理的インヒビターとして重要な役割を果たしており、その欠損は主として静脈系血栓症の原因となり、特発性血栓症の一つとして位置づけられている。

昨年度の調査研究において、独立した先天性AT欠損家系(32家系)の欠損患者64名を対象に、血栓症発症の臨床的背景を中心に検討を行い報告した。欠損者における血栓症の既往は、男性に多く、その平均初発年齢は35.4才であった。血栓症の内訳では、静脈血栓症、特に下肢深部静脈血栓が最も多く、他の静脈系血栓の重複を認めた。また、その76%は誘因なく発症した。

先天性AT欠損症患者の遺伝子解析によって、多くの遺伝子異常が国内外において報告され、欠損症における血栓症の発症機序を解明するうえで、また診断を確定するうえで遺伝子解析は必須のものと考えられている。欧米人を中心として、海外で同定された遺伝的背景は必ずしも日本人集団に適用できるものではないと考えられ、血栓症の発症に関与すると考えられる血栓性素因の遺伝子異常を日本人で明らかにし、血栓発症との関連を明らかにすることを目的として検討した。また、ヒトの肝細胞(HuH-7)を用いた基礎的研究において、RNA/DNAオリゴヌクレオチド(RDO)法により変異遺伝子の修正が可能であり、本欠損症における遺伝子治療の可能性も報告した。今回、現在まで進められた先天性AT欠損症のType I及びType IIに関する遺伝子解析の成績をまとめ報告する。

## 血栓性素因プロテインS欠損症の遺伝子解析

名古屋大学医学部保健学科 小嶋哲人

**【結 言】** プロテイン S (PS) はビタミン K 依存性凝固制御因子の一つで活性化プロテイン C が活性化第 V 因子および第 VIII 因子を不活化する際に補酵素として機能しており、PS 欠損症は血栓症を起こすことが知られている。我々は、先天性 PS 欠損症 8 症例について遺伝子解析を行い、計 8 種類の PS $\alpha$  遺伝子の変異を同定した。

**【方 法】** 症例はいずれも深部静脈血栓症または肺梗塞を発症、精査の結果 PS 欠損症と診断された。インフォームドコンセントを得た後、患者あるいはその家族から末梢白血球より DNA を抽出し、各 PS $\alpha$  遺伝子の全エクソンをイントロンとの境界領域を含め PCR 増幅、ダイレクトシーケンス法にて塩基配列を解析した。変異の家族内伝播様式解析は PCR-RFLP にて試行した。なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て施行。

**【結 果】** 解析の結果、PS $\alpha$  遺伝子の新規ミスセンス変異を 2 種類 G508A (C80Y)、G1210A (R314H)、5 塩基欠失 887CTCTG-del (C206X) とナンセンス変異 G891T (E208X) を各 1 例ずつ同定。また、既報の G405C (V46L)、Ex10+5A→G、C2147T (P626L) を各 1 例、A732G (K155E) を 2 例に検出した。なお、症例 2 の発端者は A732G と 887CTCTG-del の複合ヘテロ接合体であった。

**【考 察】** 先天性 PS 欠損症解析の結果、計 8 種の PS $\alpha$  遺伝子変異を同定した。家族内解析の結果、症例 1 家系で G405C をもつ発端者、父親、長兄はいずれも PS 活性が低く、この変異は PS 欠損症の病因と考えられた。A7321G と 877CTCTG-del の複合ヘテロ接合体であった症例 2 家系では、PS 活性低下は後者と一致し、前者と一致しなかった。一方、症例 5 家系では A732G をもつ発端者と母親、娘はいずれも PS 活性が低値で、これは A732G の伝播と一致した。A732G に伴う PS 活性値は家系により異なり、症例 2 家系には PS 活性変動に関与する A732G 以外の要因の存在が示唆され、今後さらに解析が必要である。

## ITP の診断基準改定をめざして

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 桑名正隆

我が国では 1990 年に厚生省研究班により作成された ITP の診断基準が広く用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり、骨髓検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他の疾患が除外されれば ITP と診断してよい。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、他疾患の除外のために数多くの検査を行うことは医療経済上も好ましくない。そこで、近年 ITP に特異性の高いとされる各種検査法が報告されたことから、それらを導入することで ITP を積極的に診断する基準の作成を試みた。最初のステップとして、まず血小板減少症のために初診した成人 61 例を対象とした単施設での前向き試験を行った。その結果、6 ヶ月以降の ITP の診断と関連する初診時の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、網状血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン正常または軽度増加の 6 項目が抽出された。これら 6 項目のうち 3 項目以上を満たす場合を ITP とすると、感度は 96%、特異度 94% と良好な結果が得られた。さらに、この基準案の検定を目的として、異なる血小板減少症患者群を対象とした多施設前向き試験を行った。1 年間で小児を含む 113 例がエントリーされ、上記基準にあてはめると感度 93%、特異度 75% であった。特異度の低下は、主に免疫性血小板減少症を合併したと考えられる再生不良性貧血、骨髓異形成症候群症例に起因していた。さらに多彩な臨床背景を持った多数例での検討が必要であるが、現在の基準案を基礎とすることで新しい ITP の診断基準の作成が可能と考えられた。また、診断基準に含まれる検査法は臨床の場で必要に応じて正確に行える必要があり、そのための臨床検査システムの確立、保険収載も重要な課題である。

血小板数著減検体における正確な血小板数測定法の確立  
—血小板数測定への破碎赤血球の影響についての検討—  
大阪大学医学部附属病院輸血部 倉田義之

【目的】血小板数はITPの重症度・治療法を考慮する上で重要なマーカーである。しかしながら臨床現場で汎用されている血球自動計数装置では見かけ上血小板数が高値（血小板偽性高値）となり、患者血小板数を正確に測定できない問題点がある。今回、われわれは破碎赤血球が血小板偽性高値の原因か否かについて検討した。

【対象および方法】塗沫標本上で破碎赤血球を認める血小板数6万以下の40例（ITP 13例、その他の血液疾患18例、その他の疾患9例）を対象とした。血小板数の測定はNE-8000、H-2を用いての自動血球計数装置による方法、検鏡による目視法、抗GPIb抗体と標準粒子を用いフローサイトメトリーにて測定するFCM法によった。破碎赤血球の測定は塗沫標本で検鏡する視算法とPE標識抗Glycophorin A抗体を用いFCMにより測定するGPA法によった。

【結果】1) 破碎赤血球測定法間の相関：視算法とGPA法間で破碎赤血球% ( $R=0.64$ ,  $P<0.001$ )、破碎赤血球絶対数 ( $R=0.57$ ,  $P<0.001$ )とも良好な相関が得られた。2) 血小板数偽性高値分と破碎赤血球数間の相関：NE-8000、H-2にて測定した血小板数の偽性高値分と視算法にて測定した破碎赤血球絶対数間に有意の相関を認めた（NE-8000、H-2ともに $R=0.60$ ,  $P<0.001$ ）。またGPA法にて測定した破碎赤血球絶対数間とも有意の相関あるいは傾向を認めた（NE-8000 ;  $R=0.45$ ,  $P<0.005$ 、H-2 ;  $R=0.30$ ,  $P<0.06$ ）。

【結語】自動血球計数装置にて血小板数測定時は破碎赤血球が血小板として算定され、血小板数は偽性高値となる。

## 検査センターにおける ITP 診断検査の準備状況について

エスアールエル 降旗謙一

我々は特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）の診断に関して、除外診断によらない新たな診断基準の作成のために、すでに本研究班で検討された以下の検査項目に関して、一般の検査センターでの実施の可能性に関して検討中である。

- 1 血漿トロンボポエチン濃度の測定
- 2 網状血小板比率（IPF）の測定
- 3 抗血小板 GPIIb-IIIa 抗体産生リンパ球の頻度（ELISPOT）
- 4 抗血小板 GPIIb-IIIa 抗体の直接検出

まず1の血漿トロンボポエチン濃度の測定に関しては、すでに当センターで測定系が完成しており、一般の検体を受け入れている。

2の網状血小板比率の測定に関しては、シスメックス社と共同で基礎的な検討を行った。XE-2100 に新たに開発されたプログラムをインストールし、RET の測定データを解析することにより Immature Platelet Fraction を算出することが可能である。本件に関しては、参加施設との実際的な調整が終わり次第、検査として実施可能である。

3の ELISPOT アッセイに関しては MBL 社が検査キットを開発し、慶応大学、MBL および当社で検査の実施に向けて最後の調整段階に入っている。近々参加施設の協力により、実際の患者検体を用いて検査としての信頼性の検証を行う予定である。

4に関しては、2および3に関する検討が終了しだい、アッセイ系の開発に取り掛かる予定である。

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16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17(2005)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16年度  
総括・分担研究報告書

平成17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  
藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部  
川崎富夫 大阪大学大学院医学研究科外科  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学

(研究協力者)

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科学系遺伝情報部門  
降旗謙一 エスアールエル

(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・降旗謙一
  - [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. 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  
ーヘリコバクターピロリ除菌療法の成績をふまえて ... 藤村欣吾
  2. 血小板著減検体における正確な血小板数測定法の確立に関する研究 ... 倉田義之  
ー血小板数測定への破碎赤血球の影響についての検討
  3. ITP の新しい診断基準の作成 ... 桑名正隆
  4. 蛍光ペプチド基質を用いた ADAMTS13 活性測定法の開発 ... 宮田敏行
  5. 先天性アンチトロンビン欠損症（血栓症の遺伝的背景） ... 辻肇
  6. 敗血症 DIC の病態と線溶系因子 ... 坂田洋一
  7. 血栓性素因プロテイン S 欠損症の遺伝子解析 ... 小嶋哲人
  8. 日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略 ... 川崎富夫
  9. 血栓性血小板減少性紫斑病の分子病態解析  
ーTMA 患者における血漿 ADAMTS13 抗原解析 ... 藤村吉博
  10. ADAMTS13 と血栓症 ... 村田満
  11. TTP 症例の全国アンケート調査 ... 和田英夫
- 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16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  
藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 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外科 助手  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 助教授

（研究協力者）

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  
降旗謙一 (株) エスアールエル 八王子ラボ 理事

（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 ----

本研究班では、血液凝固異常症に関する調査研究を目的に平成16年度も3つのグループに分かれ、それぞれの課題に取り組むと共にグループ間の interaction を活発に行う事によって出血性疾患・血栓性疾患の理解が深められるように計画された。対象とされた疾患は、特定疾患治療研究事業の対象とされている特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の他、血栓性微少血管障害症（TMA）、特発性血栓症である。

平成15年度までに本研究班では、以下に述べる研究成果をあげており、それ

らに基づき平成16年度の研究が展開された。

ITP については、抗血小板抗体の産生には血小板膜糖蛋白（主として GPIIb/IIIa 複合体）に対する自己反応性 T、B 細胞の協調作用が必須であり、これらの自己免疫応答が ITP の病態の中心をなしていることを明らかにし、除外診断に頼らない ITP 特異的診断基準作成を目指した。診断の為の信頼出来る基礎データを構築する為、血小板減少症例を多施設でエントリーし、診断に有用な臨床検査項目を抽出する為の前向き試験を行った。その結果、白血球数正常、貧血無し、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞数の増加、抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性、網状血小板比率増加、血漿 TPO 濃度正常/軽度上昇の 6 項目が抽出された。治療に関してはヘリコバクターピロリ菌（HP 菌）陽性 ITP に関する調査を行ったところ、全 ITP 症例の 69% が HP 菌陽性であり、それらに対して除菌療法を行うと、63% の症例で血小板数の持続的な増加がみられた事から、HP 菌除菌療法の位置づけを明らかにした ITP の新たな治療ガイドライン作成の作業が開始された。

TMA 研究グループでは、血漿輸注で血小板数増加がみられる特徴を有する先天性出血疾患である Upshaw-Shulman 症候群(USS)がフォンビルブランド因子切断酵素（vWF-CP または ADAMTS13）の先天性欠損であること、そして USS が独立した疾患単位である事を示した。20 家系 25 症例の臨床像の解析、9 家系 9 症例の遺伝子解析を行った。更に後天性 TTP 症例における ADAMTS13 インヒビターのエピトープの同定も行った。治療との関係では ADAMTS13 活性の著減例は血漿交換療法の high responder であるが、その活性が軽度・低下例は low responder であるとの観察結果を得た。

特発性血栓症のサブグループ研究では、一般住民におけるアンチトロンビン III、プロテイン C、プロテイン S などの凝固抑制因子の欠損症の頻度について調査を行い、欧米人との頻度の違いを明らかにし、これらのヘテロ接合体が 100 万人程度存在する事を報告した。

平成 14、15 年度の 2 年間で、深部静脈血栓症の他施設共同研究の為の患者エントリー基準が作成され、DNA 検体収集と、患者レジストリーが開始された。

以上が各研究グループで平成 14 年、15 年に行われた研究の概要であるが、

平成16年度は3年間の研究の最終年度にあたり、それらをまとめる形で研究が展開された。それぞれの研究グループの平成16年度の研究成果の詳細は別述するが、それらの要点は以下の通りである。

ITPに関しては、

新しい診断基準案を作成すると共にその妥当性を検討する多施設共同前向き調査を行った (Am J Med '04, Blood '04)

この診断基準にはこれまで本研究で行われた分子病態解析研究の成果をふまえて GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞数、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度、血小板結合 GPIIb/IIIa 抗体の4項目が加えられ、診断の特異性94%、感度96%と満足のいく結果が得られた。

治療に関しては HP 除菌療法の効果が検証出来た事に基づき、治療ガイドラインの改定案が新たに示された。全国調査により収集した430例の ITP を解析したところ、HP 菌の除菌療法により55%に血小板数の増加がみられ、血小板数増加は長期に持続した事、更にHP 菌陰性 ITP 症例では除菌療法の血小板数に及ぼす効果が全くなかった事より、治療ガイドラインにHP 菌感染の有無の検索と除菌療法の実施が明確に位置づけられた。

TMA研究グループでは、先天性 ADAMTS13 欠損を示す Upshaw-Shulman 症候群の9例について責任遺伝子異常が明らかにされた (Blood '04)。ADAMTS13 遺伝子には P475S という遺伝子多型があり、日本人の10%にそのヘテロ接合体が存在する。後天性TMAについては、381例中133例(34.1%)にADAMTS13の著減が見られ、これらはTTPと診断され、血漿交換療法によく反応する。それ以外の症例では、TTPとHUSの鑑別は必ずしも容易では無い (Semin Hematol '04)。ADAMTS13はこのようにTMAの診断・治療を考える際に最も重要な蛋白であり、その新しい活性/抗原量の測定法が開発され (Blood '04)、測定法の有用性の検討が開始されている。またADAMTS13は主として肝臓で産生され血中に放出されると考えられているが、血小板内にも存在する事が初めて明らかにされた (BBRC '04)。

特発性血栓症研究グループでは、血栓関連因子の日本人での遺伝子多型頻度が検討され幾つかの遺伝子で欧米との差異が明らかになった。多施設共同研究と

して深部静脈血栓症患者161例を収集し、そのデータベースを作成すると共に患者試料を用いて血栓症の発症に関わると考えられる5つの候補遺伝子多型のタイピングが行われた。地域一般住民3,650名のそれと比較したところ、プロテインS徳島変異（Lys 196 Gla 変異）の頻度が深部静脈血栓症患者で有意に高い事が明らかとなった。

因みにこの変異の地域一般住民でのアレル頻度は0.009であり、約55人に一人がヘテロ接合であった。

平成16年度の研究は最終年度のとりまとめとして行われ、既述した如くの成果を上げた。即ち、ITPにおいては、新たな診断基準・治療ガイドラインが作成され、TMA、特発性血栓症については、分子病態がより明確に理解されるようになった。

このように「血液凝固異常症に関する調査研究」班は3年間の研究期間でみるべき成果をあげたが、新たに作成されたITPの診断基準、治療ガイドラインについては、outcome research と呼ぶべき検証作業が重要課題として残されており、TMA、特発性血栓症についても引き続き研究をすべき重要な課題が残っており、班として継続して取り組む必要がある。

## グループ研究報告書



## 平成 16 年度免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) サブグループ研究報告

藤村 欣吾	広島大学大学院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
桑名 正隆	慶応義塾大学医学部先端医科学研究所	講師

### 研究要旨

ITP の診断基準の作成、治療ガイドラインの作成、疫学調査を 3 つの柱としている。診断基準に関しては白血球減少なく、貧血なく、血小板抗体産生 B 細胞の増加、抗血小板抗体 (GPIIb/IIIa 抗体) 陽性、網状血小板増加、トロンボポイエチン正常ないし軽度増加、の 6 つが診断基準項目として抽出された。多施設からの検体による検討では感度 96%、特異性 79% と良好な結果を得た。これに基づきこれらの検査がどこでも行えるように検査のセンター化を行うため現在精度管理を行っている。

治療ガイドラインに関しては本邦におけるピロリ菌除菌療法のレトロスペクティブの解析結果により無治療、既治療、難治症例にかかわらず有効例(64%) が認められ治療ガイドラインに取り込むことが妥当、かつ必要でありことが明らかとなった。これに基づき早期にピロリ菌検査、除菌療法を組み入れた治療ガイドライン(案)を作成した。

ITP の疫学研究については計画した時期が遅く具体的なものはないが、今後特定疾患調査票を利用した解析を行うことを確認している。

### 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ルの作成
3. ITP の疫学的研究

### 研究方法：

1. ITP 診断基準の作成  
単施設での前向き試験で抽出した 6 項目の内 3 項目以上を満たす場合を ITP とする基準の妥当性を多施設からの種々の血小板減少症例を対象に検討

した。

2. ITP 治療ガイドラインの作成  
多施設からのピロリ菌陽性 ITP 症例の除菌療法の長期的な有用性を検討し、除菌療法の位置付けを明らかにし治療ガイドラインへの組み込みを検討した。

3. ITP の疫学  
特定疾患調査票の参照を行い統計解析する。

### 結果：

### 1. 診断基準

多施設での前向き試験を行った。平成14年11月の登録開始から約1年間に小児を含む113例の患者が登録され解析した。その結果白血球数正常、貧血なく、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、抗 GPIIb/IIIa 抗体陽性、網状血小板増加、トロンボポエチン正常ないし軽度増加、の6つの診断基準項目について単施設の検討と同様に6項目中3項目以上陽性を満たす場合をITPとすると感度96%、特異度79%となった。単施設での検討に対して特異度が低下したのは主として免疫性血小板減少症を合併した再生不良性貧血や骨髓異形成症候群症例に起因していた。従って免疫性の血小板減少の診断には十分な診断基準と考えている。

### 2. 治療ガイドライン

本邦における除菌療法の有用性が多施設の検討で明らかになり、この除菌効果は米国、北欧などでは認められず本療法を治療に組み入れるガイドラインは本邦で独自に作成される必要がある。

除菌療法を組み込んだガイドライン ITP 治療ガイドライン（2004年案）を資料1, 2に示すように作成した。

本ガイドラインの特徴は①ピロリ菌の検査、除菌療法を組み込み、②除菌無効例、ピロリ菌陰性例に対して First line, Second line 治療を示し、③それぞれに治療目標を設定し、④自覚症状、臨床症状、など臨床実態に即

したもので、⑤副腎皮質ステロイドの使用期間を極力短くして副作用の発現を少なくする、⑥緊急時、重篤な出血時にはガンマグロブリン療法を積極的に用いる、などである。

本ガイドラインを履行することにより QOL の改善、全体的な ITP 治療費の削減が可能になると期待される。

### 3. 疫学研究

調査項目として全国より集計された特定疾患調査表を基に、ITP の年間発症率、発生年齢、男女比、罹病期間、血小板数、通院状況、治療の有無、病態の推移の有無などを明確にし、今後の診断、治療への還元を考えている。

### 考案と結論及び今後の方針：

#### 1. 診断基準作成

単施設、及び今回は多施設でのしかも種々の血小板減少症例 113 例について初診時の検査所見による前向き試験の結果は、診断基準として満足の得られるものとなった。すなわち上記6つの診断基準項目の内3つ以上を満足する場合を免疫性血小板減少症とすると感度96%、特異度79%であり病態からの診断基準として充分満足の行くものとなった。特異度が若干低下したのは免疫性血小板減少はいわゆる ITP のみならずエリテマトーデスをはじめ他の自己免疫疾患に合併したり、或いは骨髓異形成症候群の血小板減少の中には自己免疫的機序で発症することもあり、さらには再生不良性貧血においては原疾患そのものが自己免疫的機序で発症する症例が多

いことが免疫抑制療法の効果から明らかとなっていることを考え合わせると、これらに伴う血小板減少においても本診断基準が合致する症例が存在することは当然と思われる。今後は診断基準項目の中の特殊検査についてはセンター化し、キットの開発、標準試薬の作成など全国どこからでも検査可能な精度と、再現性を持った検査システムの構築を目指している。それに伴ってこれらの検査の保険点数への収載もあわせて進めてゆく必要がある。

## 2. 治療ガイドラインの作成

ピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法が約 64%に有効であることが判明し、しかも既治療例、初回治療例、難治例を問わず効果が認められた。このことからピロリ菌の診断の結果、陽性であれば除菌療法を早い段階で行う治療プロトコルを提案した。これにより従来に比しステロイドの使用症例が約 40%減少すると試算され、これに伴ってステロイドによる副作用症例の減少が可能になると思われる。

また多くの付記事項を設け臨床症状、経過観察、治療法など具体的に示し実地医家にも使用可能のように留意したつもりである。さらに各治療に治療目標を掲げ QOL の向上に主眼を置いた治療としている点も従来とは異なる。

っている。

また薬物療法の適応についても臨床症状に重きを置いて行うことにしており、ともすれば血小板数に頼りがちな治療開始や効果判定を見直している。従って漫然とした副腎皮質ステロイドの使用は減少すると思われる。

よって本ガイドラインを履行することにより QOL の改善、全体的な ITP 治療費の削減が可能になると期待される。

本ガイドラインを履行するに当たってはピロリ菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法の保険適応拡大が必要である。今後この点に関して関係学会とも協力を得早期の適応拡大が課題である。

また本ガイドラインが実施可能になった時点で本ガイドラインの妥当性、不備、不都合な点、など定期的に点検すると共に、目的とした治癒率の向上、QOL の向上がどの程度認められるのかプロスペクティブ研究を行って評価し必要に応じ改善することが大切である。

## 3. 疫学研究

疫学研究を立案した時期が遅く緒に着いたばかりである。今後特定疾患調査票の利用についての詰めが必要と考えている。次期研究班でのメインテーマとなるよう期待されている。

## 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する (資料 1)

### 治療ガイドライン作成とその活用にあたって

#### 治療ガイドライン作成の目的：

1982 年に ITP 治療指針が発表され 20 年以上経過し、治療指針は定着した感があり一定の成果を挙げている。しかしこの治療指針による治療成績には限界が明らかとなってきた。

またこの間の基礎研究の成果が臨床へ応用可能となりつつあり、一方臨床疫学的解析からも新たな事実が報告されている。

今後より有効な治療を模索し治癒率の向上を目指すためにはこれらのエビデンスに基づいた新たな ITP 治療に対するガイドラインが必要である。

#### 治療ガイドライン作成の理由：

従来の ITP 治療計画による治療成績に限界が認められたため。

- ・副腎皮質ステロイドによる完全寛解率は 10~30%に留まる
- ・治療不応性 ITP 症例が 20~30%生じる
- ・維持量の副腎皮質ホルモンを長期間服薬する症例が多く薬剤による副作用対策が重要となって来た。

ITP が免疫学的機序により発症することが再確認されると共に血小板抗体産生細胞を定量化することが可能となり、免疫性血小板減少症の診断が確立されてきた。これを背景に新たな免疫抑制療法が有用である事が示唆されている。

ピロリ菌陽性 ITP 症例に対してはまず除菌療法の有効性から、その治療の位置付けを考える必要がある。

- ・本邦の ITP 症例は中高年齢者が多くしかもヘリコバクタピロリ菌感染症例がその中の 70~80%を占める。厚生労働省の研究班でこれら症例に対するピロリ除菌療法の効果を検証した所 64%の症例に血小板増加効果を認め、また他の維持療法を中止しても増加効果は維持され、永続性があることが判明した。

従来より世界的に治療に関しての無作為臨床試験の成績はなく、米国における ITP 症例の生命予後を推計学的に検討した報告や、米国血液学会におけるエキスパートによる治療経験に基づいた治療計画を本邦でも検討する必要がある。