

性を測定しうる FRETs-VWF73 アッセイを構築した (Br J Haematol 印刷中)。現在さらに藤村らにより大腸菌発現 VWF73 を基質に用いた、安価、迅速、正確なアッセイが構築されつつあり、ADAMTS13 活性測定が各医療施設で行われ、同所で定型的 TTP の迅速診断が行われる日も近いと考えている。また藤村らは ADAMTS13 に対するマウスモノクローナル抗体を作成し、その性状解析後、ELISA と western blot 法により TTP 患者の ADAMTS13 抗原解析を行っている。さらにこの特異抗体が作成された事により、肝臓での同酵素の産生細胞が星状細胞 (旧 伊東細胞) である事を同定した (論文投稿中)。和田班員は後天性 TTP の中で、ADAMTS13 活性著減、かつ同インヒビター陽性例では血漿交換療法が卓効する事を自験例で示し、その治療理論を構築した (Transfusion 2002)。この論文は臨床的にも高い評価を得ている。さらに和田は TMA の頻度や治療の標準化を目指して、全国の医療施設に対する大規模アンケート調査を行い、データを集積中である。

5. 結論

ADAMTS13 に対する IgG 型インヒビターが発生し、活性が著減する後天性・特発性 TTP に対して血漿交換療法が奏功する事の EBM (①インヒビター

除去、②UL-VWFM の除去、③ADAMTS13 の補充、④止血に必要な正常 VWF の補充) を確立した。

しかしながら、TMA 全体の 1/3 はこの酵素活性の著減で説明される定型的 TTP であるが、残り 2/3 の TMA の原因追求が今後の課題である事が示された。さらに、全国の血液疾患診療科を標榜する医療機関に TMA の診断、治療、予後についてアンケート調査を実施し、現在その結果を集計中であるが、本研究サブグループでは、今後、ADAMTS13 以外の TMA 病因として注目されつつある補体調節因子 (factor H、CD46) や血管内皮細胞膜結合糖蛋白質 (CD36, CD39) 等を含めた多角的な解析を行い TMA の系統的診断法の確立を目指す。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表 (発表誌名、巻号、頁、発行年等)

論文発表

1. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto T, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. Submitted, 2005.

2. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FFRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. **Br J Haematol** (in press), 2005.
3. Kosugi S, Matsumoto M, Ohtani Y, Take H, Fujimura Y, Kuyama J. Rituximab provided long-term remission in a case with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. **Int J Hematol** (in press), 2005.
4. Fujisaki K, Matsutani K, Yoshimitsu T, Nakanishi K, Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Fujimura Y, Takeda K, Hirakata H, Iida M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with polyarthritis nodosa: demonstration of the inhibitor against von Willebrand factor-cleaving protease. **Clinical Nephrology** (in press), 2005.
5. Fujimura Y. Down-regulation of ADAMTS13 activity by serine proteases. In: *Inside Blood. Blood* (Review) 105: 911-912, 2005.
6. Sugimoto T, Saigo K, Kanenda Y, Manabe N, Narita H, Wakuya J, Imoto S, Murashima T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nishimura R, Koizumi T, Kumagai S. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. A CML case treated with interferon- α . **Acta Haematologica** (in press), 2005.
7. Uemura M, Ishikawa M, Matsuyama T, Fujimoto M, Kojima H, Sakurai S, Toyohara M, Yamazaki M, Yoshiji H, Yamao J, Matsumoto M, Ishizashi H, Fujimura Y, Fukui H. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. **Alcohol Clin Exp Res** (in press), 2005.
8. Hatakeyama K, Hao H, Imamura T, Ishikawa T, Shibata Y, Fujimura Y, Eto T, Ogawa H, Asada Y. Decreased CD39 expression in coronary atherosclerotic lesions is implicated in plaque instability and thrombus formation. **Am J Cardiol** 95: 632-635, 2005.
9. Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama K,

- Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y. Adenovirus-mediated transfer of human placental ecto-ATP diphosphohydrolase I to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo. **Circulation** 111: 808-815, 2005.
10. Yagita M, Uemura M, Yamahara H, Kitano T, Kunitomi A, Konaka Y, Nakamura T, Matsumoto M, Ishizashi H, Fukui H, Fujimura Y. Development of ADAMTS13 inhibitor in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis causes thrombotic thrombocytopenic purpura. **J Hepatology** 42: 420-421, 2005.
11. Kushiya F, Wada H, Ooi K, Sakurai Y, Sakaguchi A, Noda M, Abe Y, Nakasaki T, Tsukada T, Shiku H, Nobori T. Effects of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins, and hemostasis. **Am J Hematol** 78: 1-6, 2005.
12. Kamikura Y, Wada H, Nobori T, Matsumoto T, Shiku H, Ishikura K, Yamada N, Nakano T, Kazahaya Y, Sawai T, Matsuda M. Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with deep vein thrombosis. **Thromb Res** 115: 53-57, 2005.
13. Kawahara M, Kanno M, Matsumoto M, Nanno H, Danno D, Murata K, Nakamura S, Fujimura Y, Ueno S. Diffuse neurodeficits in intravascular lymphomatosis with ADAMTS13 inhibitor. **Neurology** 63: 1731-1733, 2004.
14. Uchida T, Wada H, Mizutani M, Iwashita M, Ishihara H, Shibano T, Suzuki M, Matsubara Y, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y, Ikeda Y, Murata M. Identification of novel mutations in ADAMTS13 in an adult patient with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood** 104: 2081-2083, 2004.
15. Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, Miura M, Hayashi S, Fujii Y, Iwai A, Ito E, Tsuji Y, Takada-Shitaka M, Iwadate M, Umeyama H, Yagi H, Ishizashi H, Banno F, Nakagaki T, Miyata T, Fujimura Y. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Blood** 103: 1305-1310, 2004.

16. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. **Semin Hematol** 41: 68-74, 2004.
17. Kokame K, Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. **Semin Hematol** 41:34-40, 2004.
18. Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, 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.
19. Suzuki M, Murata M, Matsubara Y, Uchida T, Ishihara H, Shibano T, Ashida S, Soejima K, Okada Y, Ikeda Y. Detection of von Willebrand factor -cleaving protease (ADAMTS-13) in human platelets. **Biochem Biophys Res Commun** 313(1): 212-6, 2004.
20. Ishikura K, Wada H, Kamikura Y, Hattori K, Fukuzawa T, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Nakano T: High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. **Am J Hematol**, 76(4): 338-342, 2004

学会発表

1. Soejima K, Matsumoto M, Banno F, Kokame K, Miyata M, Wada H, Fujimura Y, Nozaki T, Nakagaki T. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) -Structural and functional relationship-. Xth Congress pf International Society of Hematology (於 Nagoya, 2004年9月1日)
2. Hatakeyama K, Marutsuka K, Yamashita A, Moriguchi A, Imamura T, Shibata Y, Fujimura Y, Asada Y. CD39 expression in human coronary atherosclerotic lesions. Xth Congress pf International Society of Hematology (於 Nagoya, 2004年9月1日)
3. 藤村吉博. VWF 切断酵素(ADAMTS13)による血小板血栓の病態解析(特別講演). 第17回東京医科大学「脈管研究会」(於 東京医科大学講堂、2004年3月2日).
4. 植村正人、松本雅則、石指宏通、田村信宏、八木秀男、松山友美、藤本正男、今津博雄、小嶋秀之、櫻井伸也、石井禎暢、石川昌利、浪崎正、豊原真久、山崎正晴、吉治仁志、山尾純一、藤村吉博、福井博. アルコ

- ール肝炎における von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素 (ADAMTS13) の動態. 第 24 回アルコール医学生物学研究会. (於 奈良文化会館 2004 年 3 月 4 日)
5. 藤村吉博. TMA での VWF 切断酵素 (ADAMTS13) 解析 (特別講演). 第 2 回千葉造血器腫瘍研究会 (於 千葉京成ホテルミラマーレ、2004 年 5 月 28 日).
 6. 植村正人、松本雅則、石指宏通、田村信宏、八木秀男、松山友美、藤本正男、今津博雄、小嶋秀之、櫻井伸也、石井禎暢、石川昌利、藤村吉博、福井博. アルコール肝炎における von Willebrand 因子 (VWF) 特異的切断酵素 (ADAMTS13) の動態. 第 12 回肝病態生理研究会. (於 浦安・ヒルトン東急ベイ 2004 年 6 月 5 日)
 7. 松本雅則、藤村吉博、石指宏通、秋山暢. 血小板減少と貧血を認めた妊婦の 1 例. 第 47 回日本臨床検査医学会近畿支部総会 (プレナリーセッション) (於 奈良県立医科大学大講堂 2004 年 6 月 12 日).
 8. 藤村吉博. ADAMTS13 から見た TTP/HUS (特別講演). 第 5 回腎とバイオロジー研究会 (於 東京・東海大学校友会館 2004 年 7 月 17 日).
 9. 松本雅則、八木秀男、石指宏通、神野正敏、和田英夫、相原守夫、西浦哲雄、井原彰裕、中村忍、藤村吉博. Intravascular lymphoma 5 症例における ADAMTS13 活性とそのインヒビター. 第 66 回日本血液学会総会 / 第 46 日本臨床血液学会総会 (ワークショップ) (於 国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
 10. 奥田慎也、名取一彦、和泉春香、長瀬大輔、藤本吉紀、菅澤康幸、荒井ちあき、加藤元浩、梅田正法、石指宏通、松本雅則、藤村吉博、倉石安庸. 妊娠時の TTP 発症を契機に Upshaw-Schulman 症候群の診断に至った姉妹例. 第 66 回日本血液学会総会 / 第 46 日本臨床血液学会総会 (於 京都・国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
 11. 長井一浩、大曲勝久、田口潤、宮崎泰司、河野茂、上平憲、藤村吉博、朝長万左男. 慢性に経過する血栓性血小板減少性紫斑病に原発性硬化性胆管炎を合併した 1 症例. 第 66 回日本血液学会総会 / 第 46 日本臨床血液学会総会 (於 国立京都国際会館 2004 年 9 月 17 日)
 12. 杉尾康浩、長岡克弥、牧野茂義、上田章、松本雅則、藤村吉博. 免疫抑制療法と長期の血漿交換療法にて救命しえた血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 第 66 回日本血液学会総会 / 第 46 日本臨床血液学

- 会総会（於 国立京都国際会館 2004年9月17日）
13. 藤村吉博. TTP/HUS の病態と治療. 第34回日本腎臓学会西部学術大会（教育講演）（於 岡山コンベンションセンター 2004年10月2日）
 14. 藤村吉博. TTP と VWF（特別講演）. 第8回岡山血液セミナー（特別講演）（於 ホテルグランピア岡山 2004年10月9日）.
 15. 植村正人、松本雅則、石指宏通、松山友美、石川昌利、八木秀男、櫻井伸也、浪崎正、藤本正男、小寫秀之、石井禎暢、藤村吉博、福井博. 急性肝疾患における von Willebrand 因子特異的切断酵素の動態. 第46回日本消化器病学会大会.（於 福岡国際会議場 2004年10月21日）
 16. 小亀浩市、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博. フォンビルブランド因子切断酵素 ADAMTS13 の活性測定. 第48回日本輸血学会近畿支部総会（シンポジウム）（於 京都大学医学部芝蘭会館, 2004年11月13日）
 17. 小亀浩市、松本雅則、藤村吉博、宮田敏行. 消光性蛍光基質を用いた血漿 ADAMTS13 活性の測定. 第27回日本血栓止血学会学術総会.（於 奈良県新公会堂, 2004年11月19日）
 18. 石西綾美、八木秀男、西村仁美、松本雅則、藤村吉博、石指宏通、岩本顕聰、森俊雄、副島見事、中垣智弘. I. 抗 ADAMTS13 マウスモノクローナル抗体の作成とその性状. 第27回日本血栓止血学会学術総会.（於 奈良県新公会堂, 2004年11月19日）
 19. 松本雅則、八木秀男、石西綾美、西村仁美、藤村吉博、石指宏通、岩本顕聰、森俊雄、副島見事、中垣智弘. II. TTP 患者における血漿 ADAMTS13 抗原解析. 第27回日本血栓止血学会学術総会.（於 奈良県新公会堂, 2004年11月19日）
 20. 古小路英二、松本雅則、山下篤、八木秀男、櫻井嘉彦、丸塚浩助、畠山金太、藤村吉博、浅田祐士郎. 胎盤由来 ecto-ATP Diphosphohydrolase I は傷害動脈壁における血栓形成を抑制する. 第27回日本血栓止血学会学術総会.（於 奈良県新公会堂, 2004年11月19日）
 21. 藤村吉博. 多彩な基礎疾患に合併する TMA の病態解析の進歩 第27回日本血栓止血学会学術総会（ランチョンセミナー）.（於：奈良・奈良県新公会堂、2004年11月19日）
 22. 藤村吉博. VWF 切断酵素（ADAMTS13）と血栓症 第12回東海

肝移植研究会(特別講演。(於 名古屋・栄ガスビル、2004年11月19日)

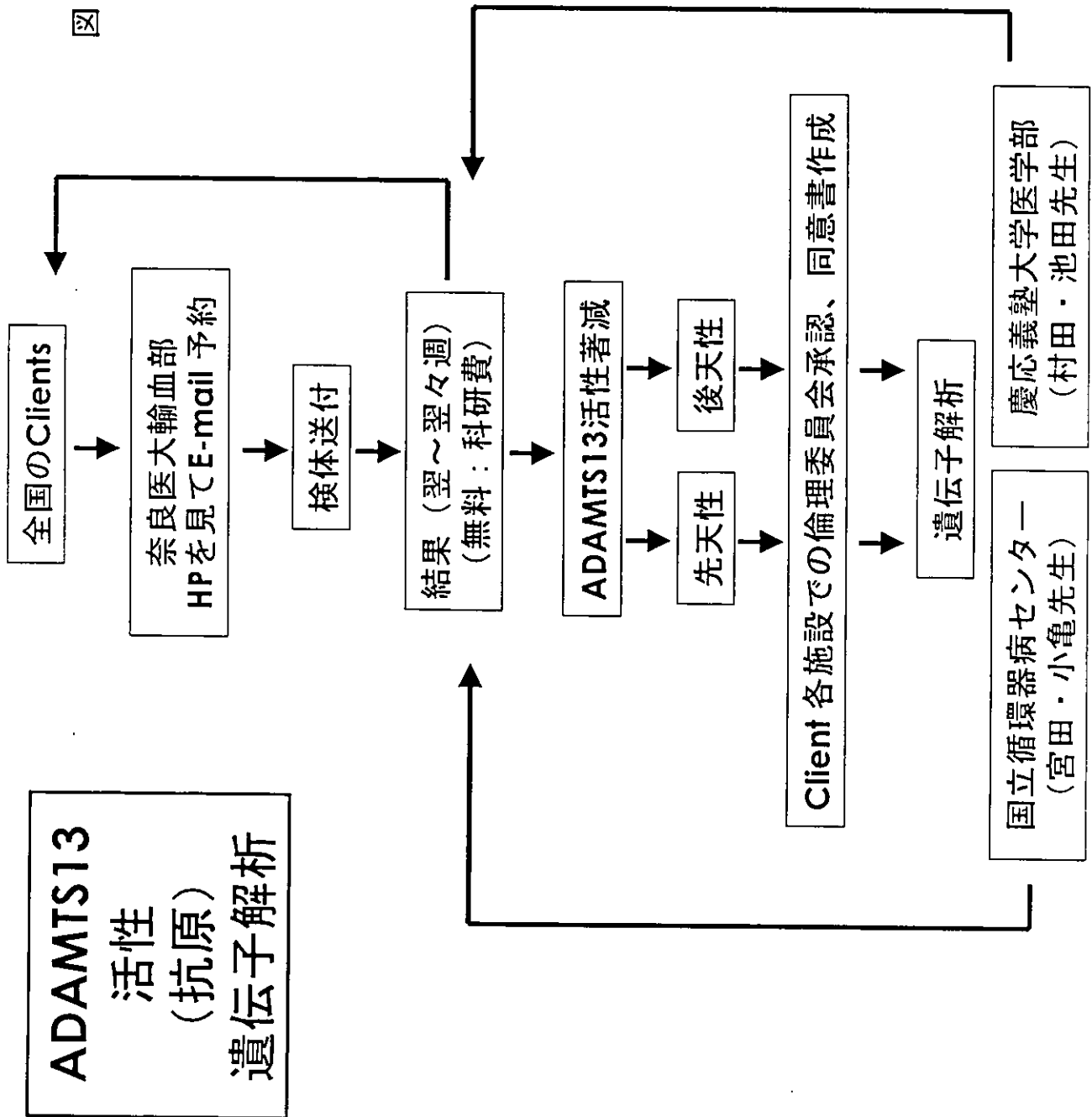
23. 藤村吉博. ADAMTS13 を中心とした血栓性微小血管障害症(TMA)の病態解析 第6回北陸血管病変研究会(特別講演)。(於 ホテル日航金沢, 2005年2月24日)

8. 知的財産権の出願・登録(予定を含む)

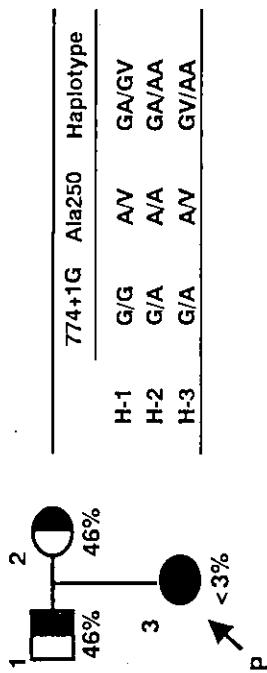
1. 抗ADAMTS13モノクローナル抗体
出願人:株式会社日本臨床医学検査研究所、藤村吉博、松本雅則、森俊雄
発明人:藤村吉博、松本雅則、森俊雄
2004年10月19日国内出願

2. ADAMTS13 活性検定抗体及び活性検定方法
出願人:株式会社日本臨床医学検査研究所
発明人:加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博
2005年2月14日国内出願

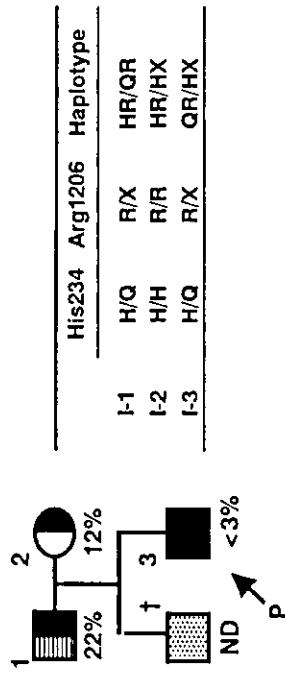
図1.TTP研究のフローチャート



Family H



Family I



Family J

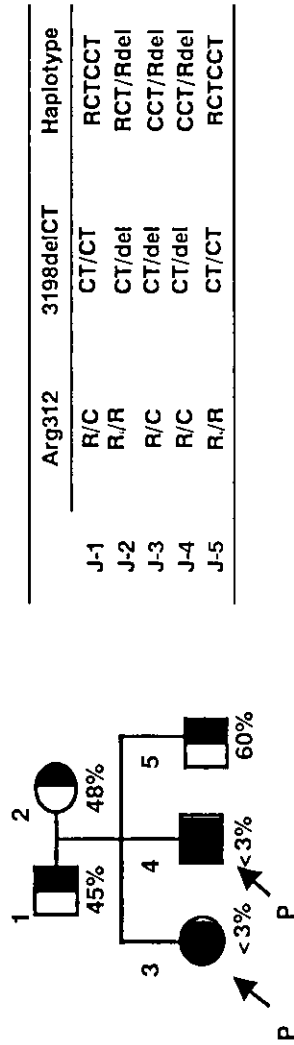


図3. USSのADAMTS13遺伝子解析

ADAMTS13



842/843

VWF-N15: DREQAPNLVYMVTGN → 5 clones

VWF-N10: DREQAPNLVY → 24 clones

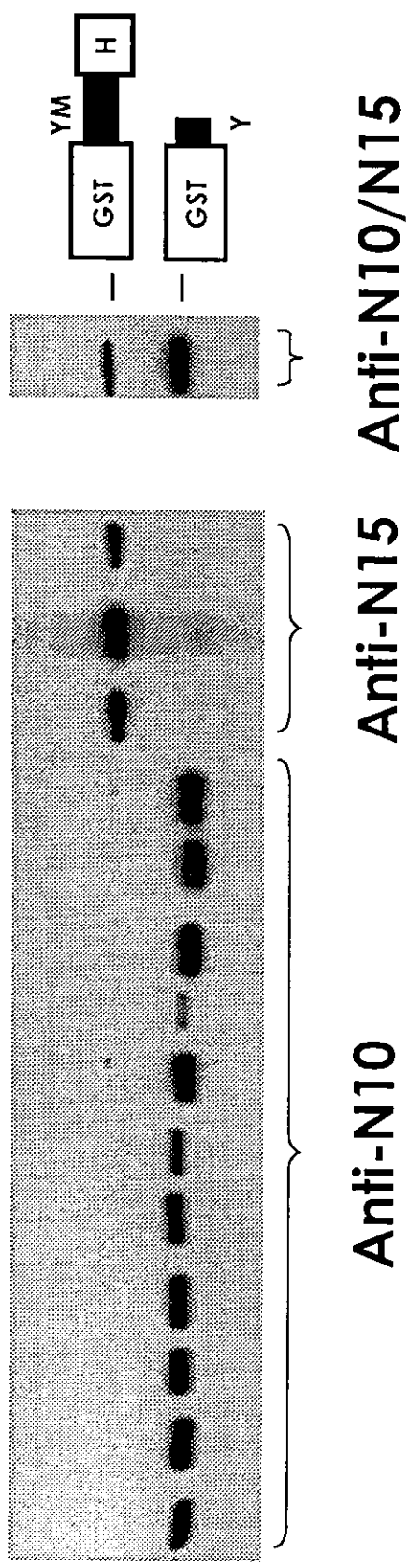


図4. VWF-A2ドメインの合成ペプチド（N15とN10）に対する新規モノクローナル抗体のWestern blot

表 1. 過去7年間に奈良医大輸血部で集積した本邦TTP/HUS患者 493 例：
ADAMTS13とそのインヒビター活性（平成16年10月末）

	先天性 TTP/HUS (n=41)	後天性 TTP (n=381)						後天性 HUS (n=71)		
	Upshaw-Schulman 症候群 (n=26)	特発性 (n=166)	膠原病 (n=111)	悪性腫瘍 (n=36)	造血幹 細胞移植 (n=26)	妊娠 (n=12)	薬物 (n=12)	その他 (n=18)	特発性 (n=48)	0157 Mitomycin (n=17)
ADAMTS13 活性(%)										
< 3	26	93	18	3	0	5	12	2	0	0
3-<25	0	67	46	12	12	4	0	9	6	2
25-<50	0	6	24	15	8	2	0	2	26	7
≥50	0	0	23	6	6	1	0	5	16	8
インヒビター Bethesda U/ml)										
< 0.5	25	19	33	11	8	2	0	2	35	10
0.5-<2	1	78	30	5	1	4	8	5	0	0
≥2	0	53	3	2	0	1	4	0	0	0
	(n=26*)	(n=150*)	(n=66*)	(n=18*)	(n=9*)	(n=7*)	(n=12*)	(n=7*)	(n=35*)	(n=10*)

* TTP/HUS患者493名中、インヒビター活性の測定が終了しているのは359名である。

* ADAMTS13活性著減例は全体の約1/3：159/493 (32%)

先天性TTP/HUS	後天性TTP/HUS	Upshaw-Schulman症候群	調査票
------------	------------	--------------------	-----

記載日	平成 年 月 日	病院	先生	E-mail
症例番号				
性別	男・女			
生年月日	昭和・平成 年 月 日	歳		
身長(cm)				
体重(kg)				
発症日	昭和・平成 年 月 日			
基礎疾患	なし(特発性)・薬剤(薬名を記入)・ 妊娠・BMT・感染・膠原病・悪性腫瘍・ その他()			
【既往歴】 新生児黄疸 交換輸血 光線療法 その他	有(軽症)・有(重症)・無 有・無 有・無 ()			
家族歴	有・無・不明 続柄() 病名()			
前駆症状	下痢・急性上気道炎			

【急性期症状】

精神症状	なし 錯乱・嗜眠・行動異常・巣神経症状・痙攣・昏迷・昏睡 その他()
腎機能障害	尿蛋白：有・無 潜血：有・無 BUN：() Cr：()
血小板数	(/ μ L)
溶血性貧血・破砕赤血球	有・無 [RBC：() Hb：() Ret：() T-Bil：() LDH：()]
発熱(37℃以上)	有・無
呼吸器症状(ARDS等)	有・無
抗核抗体	有・無(倍)・未施行

【検査結果】(検査していない場合は空欄)

VWF-CP活性	() % (平成 年 月 日)・未施行 複数回測定の場合 () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日) () % (平成 年 月 日)
VWF-CPインヒビター	陽性(U/mL)・陰性・未施行
ADAMTS13遺伝子検索	有()・未施行
Factor H	() 未施行
PA IgG	() 未施行
直接・間接クームス試験	陽性・陰性・未施行
ハプトグロビン低下	有・無()・未施行
抗カルジオリピン抗体	陽性・陰性・未施行
便O-157・ベロトキシン	陽性・陰性・未施行
凝固系検査異常	有・無・未施行 [項目：Fib：() FDP：() D-dimer：() TAT：() AT：() TM：() その他：()]
補体系検査	CH50：() C3：() C4：() ・未施行
骨髓検査	有・未施行 (NCC： Mega： 所見：)
生検、病理解剖	有・未施行 (所見：)
保存凍結血漿検体	有・無

【臨床診断】

貴院での初期臨床診断	後天性 TTP ・ 後天性 HUS ・ TTP/HUS (識別不可) ・ その他 ()
診断根拠	()
診断に迷われた場合はその理由	()

【初期治療】

	治療 (有・無)	開始日 (年月日)	総回数	1回使用量	頻度	薬剤	反応性
1 血漿交換療法	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
2 FFP輸注	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
3 ステロイド療法	有・無			プレドニン ()mg/day	日間		良・不良 一過性
パルス:	有・無						良・不良 一過性
4 免疫抑制剤	有・無			mg/day	日間	ビシメチン・シクロsporin・ アザチオプリン・ その他()	良・不良 一過性
5 抗血小板剤	有・無			mg/day	日間	ベロメタン・アスピリン その他()	良・不良 一過性
6 摘脾	有・無						良・不良 一過性
7 透析療法	有・無				回/週		良・不良 一過性
8 ヘパリン・FOY・フサン	有・無			mg/day	日間		良・不良 一過性
9 PC輸血	有・無			PC U	回/週		良・不良 一過性

【維持療法】

	治療 (有・無)	開始日 (年月日)	総回数	1回使用量	頻度	薬剤	反応性
1 血漿交換療法	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
2 FFP輸注	有・無			FFP U	回/週		良・不良 一過性
3 ステロイド療法	有・無			プレドニン ()mg/day	日間		良・不良 一過性
パルス:	有・無						良・不良 一過性
4 免疫抑制剤	有・無			mg/day	日間	ビシメチン・シクロsporin・ アザチオプリン・ その他()	良・不良 一過性
5 抗血小板剤	有・無			mg/day	日間	ベロメタン・アスピリン その他()	良・不良 一過性
6 摘脾	有・無						良・不良 一過性
7 透析療法	有・無				回/週		良・不良 一過性
8 ヘパリン・FOY・フサン	有・無			mg/day	日間		良・不良 一過性
9 PC輸血	有・無			PC U	回/週		良・不良 一過性

【現在の状況】

現在の治療法	() 定期的(間隔)、発作期のみ、 なし
腎機能障害の程度	透析している・していない (クレアチニン増加: 有・無 (mg/dL))
C型肝炎の感染:	有・無
B型肝炎の感染:	有・無
その他の感染症:	()

【転帰】

寛解日	昭和・平成 年 月 日
死亡日	昭和・平成 年 月 日
死因	TTP/HUS 悪化・基礎疾患悪化・感染症・出血・梗塞・ その他()

分担研究報告書

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における
治療ガイドライン (案) の提案
—ヘリコバクターピロリ菌除菌療法の成績を踏まえて—

分担研究者 : 藤村 欣吾
(広島大学 病態薬物治療学講座 血液・腫瘍科 教授)

研究要旨: 本研究班でまとめた本邦における ITP に対するピロリ菌除菌療法の血小板増加に関する有用性に基づき除菌療法を組み入れた治療ガイドライン (案) を作成した。作成の目的は治癒率、QOL の向上である。

このガイドラインの特徴はピロリ菌陽性 ITP を選別し、陽性症例に対してはまず除菌療法を行う。

また臨床症状 (出血症状など) に血小板数を加味して治療を選択し、漫然とした副腎皮質ステロイドホルモンの使用を避ける様に留意した。多くの付記を各項目に付け、運用をより具体的なものにし一般医家にも容易に使用できるようにした。各々の治療に治療目標を定め QOL の改善に重点を置いた。また本ガイドラインは、臨床経験、研究論文、治験データに基づいて作成した。

研究目的

標準的 ITP 治療は 1982 年に厚生省特発性造血器障害治療研究班から ITP 治療指針として発表され今日まで定着し汎用されている。

本指針を用いたプロスペクティブな治療研究結果は完全寛解率は約 40%、無反応例は約 30% である。また副腎皮質ホルモン単独による完全寛解は 33% に認められたが、その後の施設間での寛解率は 10~30% と必ずしも良好ではない。また長期の副腎皮質ホルモン服薬による副作用対策が必要となり、医療情報の普及、意識の向上など従来の指針が医師、患者に受け入れにくい場合も生じている。

さらに免疫学の進歩により発症機序

からよりの確な ITP 診断法が提案され、新たな免疫抑制療法の有用性が示唆されている。

また本研究班におけるレトロスペクティブ研究において、ヘリコバクターピロリ菌 (HP 菌) 感染 ITP 症例に対する除菌療法は未治療例、既治療例を問わず、治療抵抗性を超えて除菌成功例では約 65% に血小板数の増加が認められ、殆どの症例は ITP の治療から脱却可能となっている。除菌療法は 1 週間で、副作用が軽微であり HP 菌陽性 ITP 症例においては有用な治療と考えられた。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。

以上のこれまでの経過を踏まえ本研

究班の発足時の目標の一つでもある治療ガイドラインの提案を行うことにした。

研究方法

本研究班でレトロスペクティブに検討したピロリ菌除療法の実績、従来のITP治療指針、米国血液学会のITP治療ガイドライン、ITPに関する既報の臨床疫学データを参考にして作成した。

研究結果

作成したガイドラインを末尾に添付した。

本ガイドラインの特徴と予測される効果：

- ①ピロリ菌の検査、除菌療法をITPの診断後早期から組み込むことにより本邦のITPの多くを占めるピロリ菌陽性ITP症例の約60%に副腎皮質ステロイド療法による副作用が回避可能となる。また治癒症例頻度が増すと共に部分寛解症例においても維持療法を必要としない症例が増す。
- ②除菌無効例、ピロリ菌陰性例に対してFirst line, Second line治療を示した。
- ③それぞれにQOLの改善を主とした治療目標を設定した。
- ④自覚症状、臨床症状、など臨床実態に即して治療選択がなされる。
- ⑤薬物療法による初回療法、維持療法をみ直し、特に副腎皮質ステロイド療法を極力短期間にし長期投与による副作用の軽減に努めた。
- ⑥外科的処置時、或いは出産時、重篤な出血傾向時などには積極的にガン

マーグロブリン大量療法、血小板輸血を行い致死性出血を避けると共に出血による機能障害を出来る限り避ける様に作成した。

⑦付記を付け個々の判断が行いやすいように具体的性を持たせた。

以上の特徴から本ガイドラインは血液専門医でなくても使用できるように留意しており、本ガイドラインを履行することにより治癒率の向上、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。

ガイドライン適応症例について：

原則として18歳以上の慢性ITP症例を対象とするが初診時に当たっては慢性、急性の区別は必ずしも容易ではなく、両者を区別することなく緊急療法、その他を行う。

小児ITPに関しては、急性型が多い、ピロリ菌感染症例が少ない、血小板数と出血傾向が必ずしも相関せず軽微な例が多い、等の特徴があり本ガイドラインを適応しないものとした。

小児ITPに関しては日本小児血液学会ITP委員会作成の「小児特発性血小板減少性紫斑病診断・治療・管理ガイドライン」日小血会誌 18: 210~218, 2004 を参照して頂きたい。

ガイドライン使用に当たって：

本ガイドラインは過去の治療データと臨床経験、研究論文及び本研究班での研究成果に基づいて作成した平均的指針である。従って当該症例に画一的診療を規定するものではなく、個々の症例の臨床上、社会生活上の個別性を考慮した上で柔軟に用いるべ

きである。

ガイドラインの保守・点検：

本ガイドラインは変化する臨床情報に対応するため、また本ガイドラインの有用性を検証するために原則として3～5年に1度見直しを行う。また実情にそぐわない点が生じた場合には随時変更努力する。

考察

本邦においてITPの治療指針は1982年に厚生省特発性造血障害研究班において定められたものが定着しなじみ深いものとなっている。しかし20年以上経過し、その治療成績も固定化したものとなって来た。また治療目標が定められておらず一般にステロイドの長期に渡る使用が行われる傾向が強く、その副作用がしばしば問題にされる場面にも遭遇するようになってきた。それを示すものとして1982年の治療指針後の死亡原因の内訳では出血による死亡が減少したにもかかわらず、感染症による死亡が増加し本症のコントロールは可能になったが治療による問題点が生じてきたことを伺わせる。

さらに最近のピロリ菌除菌療法による血小板増加の知見は治療現場に大きなインパクトを与えている。また医療現場ではクリニカルパス作成への対応も重要な問題点となっている。このような状況に対応するためには血液専門医でなくてもある程度の治療が可能になる新たな治療ガイドラインが必要となって来た。

このような種々の問題点を解決し

QOLが向上するガイドラインを目指して作成したものでITP治療がより身近になると思われる。ただ問題は除菌療法の適応が「ピロリ菌陽性ITP」では保険上認められていない点で本ガイドラインを実行する上でネックとなっている。この研究班の成果を広く公表し適応拡大を計って行く予定である。また本治療ガイドラインを検証するシステムを今後構築し本ガイドラインによる治療成績を適宜評価しながら見直し、変更を行ってゆく必要があると考えている。

結論

これまでおこなって来たレトロスペクティブ研究を基に新たなITP治療プロトコルを作成した。種々の特徴を有しており治療成績、QOLの向上が期待される。

健康危険情報

治療プロトコル履行上の注意事項は付記してあるので問題はない。

研究発表

発表論文

1. 藤村 欣吾
難治性特発性血小板減少性紫斑病に対する治療法
Questions & Answers(内科診療 Q & A)
六法出版 血液疾患 152-155
2004. 3
2. 藤村 欣吾
特発性血小板減少性紫斑病のトピックス はじめに
医学のあゆみ 209:87, 2004
3. Kuwana M., Nomura S., Fujimura

- K., 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 immunethrombocytopenic purpura. *Blood* 103: 1229-1236, 2004.
4. Okikawa Y., Sakai A., Takimoto Y., Noda M., Imagawa J., Katayama Y., Kuroda Y., Okita H., Fujimura K. & Kimura A. Progressive myeloma after Thalidomide therapy in a patient with immature Phenotype of myeloma (plasma) cells. *Int.J.Hematol.* 79:364-368, 2004.
5. Fujimoto T-T., Sora M., Ide K., Mizushima M., Mita M., Nishimura S., Ueda K. & Fujimura K. Glanzmann thrombasthenia associated with a 21-amino acid deletion(Leu817-Gln837) in Glycoprotein IIb due to abnormal splicing in exon25. *Int.J.Hematol.* 80:83-90, 2004.
6. 藤元 貴啓
IAP(integrin-associated protein) 血小板生物学 (編集:池田康夫、丸山征郎) メディカルレビュー社 171-176, 2004.4
7. 藤村 欣吾
血栓性血小板減少性紫斑病 血小板生物学 (編集:池田康夫、丸山征郎) メディカルレビュー社 509-520, 2004.4
8. 藤村 欣吾
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 血液疾患診療の EBM (編集:内山卓、小峰 光博) メディカルレビュー社 191-200, 2004.11
9. 藤村 欣吾
ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP における除菌療法の有用性 血液フロンティア 14:81-90, 2004
10. 藤村 欣吾
ITP 治療の最前線 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感染の係わり合い 日本血栓止血学会雑誌 15:501-509, 2004
- 学会発表**
1. 藤元 貴啓
ES 細胞からの血小板産生と再生医学への応用 第290回 周薬会学術講演会 2004 年年1月21日 周南市 徳山保健センター
2. 藤元 貴啓
血小板について 中四国地区赤十字血液センター 医薬情報担当者研修会 2004 年2月20日 広島市 県民文化センター
3. 藤村 欣吾
シンポジウム II 「21世紀の病院検査室の運営はどうあるべきか」
2. 研究・開発 日本臨床検査自動化学会 第

18 回春季セミナー

2004 年 4 月 3 日 広島国際会議場

4. 藤村 欣吾

ワークショップ 「セファランチン
(最近の研究成果)」

4) ITP 治療におけるセファランチ
ンの位置づけ—ITP 治療ガイドラ
イン作成に当たって—

第 30 回 アルカロイド研究会

2004 年 6 月 19 日 東京都
日経ホール

5. 下村 壮司、杉原 清香、藤元 貴
啓、藤村 欣吾、木村 昭郎

特発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
菌感染に対する T 細胞免疫の
解析

第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日
本臨床血液学会総会

2004 年 9 月 京都市

6. 井出 和子、藤元 貴啓、
藤村 欣吾

血小板 GPIIb-IIIa 複合体の新規細
胞内結合蛋白の解析

第 66 回日本血液学会総会、第 46 回
日本臨床血液学会総会

2004 年 9 月京都市

7. 野副 亜希子、藤元 貴啓、
藤村 欣吾

血小板 GPV の細胞内ドメイン結合
蛋白の同定

第 66 回日本血液学会総会、第 46 回
日本臨床血液学会総会

2004 年 9 月京都市

8. 玉代 一樹、藤元 貴啓、

藤村 欣吾

骨髓間質細胞に発現し巨核球と
の接着に関与する新規膜蛋白の
同定

第 66 回日本血液学会総会、第 46
回日本臨床血液学会総会

2004 年 9 月 京都市

9. Akiko Nozoe, Tetsuro-Takahiro
Fujimoto, Kingo Fujimura

Interaction of a SNARE-
associated protein, Snapin with
the cytoplasmic domain of the
platelet membrane glycoprotein
V.

46th ASH Annual Meeting 2004.
Dec. San Diego Convention
Center

10. Kazuki Tamashiro, Tetsuro-
Takahiro Fujimoto, Kingo Fujimura
Identification of a novel stromal
cell membrane protein that binds
to megakaryocytes.

46th ASH Annual Meeting 2004.
Dec. San Diego Convention
Center

11. Masataka Kuwana, Yoshiyuki
Kurata, Kingo Fujimura, Koji
Fujisawa, Hideo Wada, Toshiro
Nagasawa, Shosaku Nomura,
Tetuhito Kojima, Hideo Yagi,
Yasuo Ikeda

Initial laboratory findings useful
for predicting the diagnosis of
chronic ITP : Results of a
multicenter prospective study
46th ASH Annual Meeting 2004.