

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：H17 - 難治 - 一般 - 002)

平成 18 年度  
総括・分担研究報告書

平成 19 年 3 月

## 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

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ ... 総括報告 藤村欣吾

サブグループリーダー：藤村欣吾 広島国際大学薬学部  
班 員：桑名正隆 慶應義塾大学医学部  
倉田義之 大阪大学医学部  
研究協力者：藤沢康司 慈恵会医科大学  
降旗謙一 エスアールエル  
野村昌作 岸和田市民病院  
特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

特発性血栓症グループ ... 総括報告 宮田敏行

サブグループリーダー：宮田敏行 国立循環器病センター研究所  
班 員：小嶋哲人 名古屋大学医学部  
坂田洋一 自治医科大学  
辻 肇 京都府立医科大学  
村田 満 慶應義塾大学医学部  
川崎富夫 大阪大学医学部  
研究協力者：猪子英俊 東海大学医学部  
特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

TMA 研究グループ ... 総括報告 藤村吉博

サブグループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学  
班 員：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  
和田英夫 三重大学医学部  
特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

静脈血栓塞栓症研究グループ ... 総括報告 小林隆夫

サブグループリーダー：小林隆夫 信州大学医学区部  
研究協力者：榛沢 和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科  
佐久間 聖仁 女川町立病院内科  
中村 真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

疫学研究グループ ... 調査報告 杉田稔

杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（難治性疾患克服研究事業疫学調査研究班より）

### III. 分担研究報告

- 藤村欣吾 「難治性 ITP の実態調査—平成 18 年度アンケート調査の報告」
- 桑名正隆 「ITP における *Helicobacter pylori* 除菌効果発現機序の解析」
- 倉田義之 「臨床個人調査票（平成 16 年度）集計による  
特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査」
- 降旗謙一 「特発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討」
- 藤村吉博 「乳幼児発症の後天性・特発性 TTP」
- 坂田洋一 「本邦における静脈血栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究」
- 村田 満 「ファージディスプレイ法による ADAMTS13 内のエピトープ解析」
- 和田英夫 「肝移植症例における ADAMTS13、フォンウィルブランド因子、  
破碎赤血球の変動についての検討」
- 宮田敏行 「日本人の静脈血栓症患者の遺伝的背景：プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの  
遺伝子変異は約 31%に見られ、プロテイン S 遺伝子欠損は少ない」
- 辻 肇 「ヘパリン在宅自己注射療法のガイドライン設定へ向けて  
—“ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査”のまとめ—」
- 小嶋哲人 「妊娠時に深部静脈血栓症を発症した先天性 AT 欠損症の分子病態解析」
- 川崎富夫 「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略  
—診療と訴訟とガイドライン—」
- 小林隆夫 「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査—2001 年から 2005 年（中間報告）」
- 佐久間聖仁 「肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴（中間報告）」
- 中村真潮 「精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討  
—第 2 報：発症リスクに関する検討」
- 榛沢和彦 「新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査」

### 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 18 年度総括研究報告書

「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 慶應義塾大学医学部内科 教授

分担研究者

藤村 欣吾	広島国際大学薬学部 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内科 助教授
藤村 吉博	奈良県立医科大学輸血部 教授
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中央臨床検査部 教授
和田 英夫	三重大学医学部臨床検査医学科 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外科 助手
辻 肇	京都府立医科大学輸血部 教授
小林 隆夫	信州大学医学部保健学科小児母性看護学講座 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
降旗 謙一	株式会社エスアールエル 理事
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
佐久間 聖仁	女川町立病院内科
榛沢 和彦	新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科
黒岩 政之	北里大学医学部麻酔科学
中村 真潮	三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

特別協力者（難治性疾患克服研究事業疫学班）

杉野 稔	東邦大学医学部衛生学
伊津野 孝	東邦大学医学部衛生学

研究要旨

本調査研究班は、平成 16 年度から特定疾患治療研究対象事業である特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性微少血管障害症（TMA）、特発性血栓症、を対象として開始されたが、平成 17 年度からは新たに深部静脈血栓症／肺塞

栓（DVT/PE、いわゆるエコノミークラス症候群）が調査対象に加えられた。18年度もこれら4つテーマ毎にサブグループに分け、それぞれ課題に取り組むとともに、グループ間の相互議論を活発に行うことによって出血性疾患・血栓性疾患の理解を深めるように計画した。本研究班では、これら疾患の分子病態解析に基づいた診断基準、治療指針の確立および我が国における正確な発症頻度や予後の把握を目指している。

## A. ITP サブグループ

ITP の診断、治療のガイドラインの作成と疫学調査を行い、ITP 患者の QOL の向上を目的としている。18年度は以下の成果が得られた。

### 1. 疫学研究

平成15年度、16年度の臨床個人調査票が解析され最近の本邦における ITP の実態が報告された。今回の約30年ぶりに行った ITP の疫学調査で ITP の罹患年齢が男女ともに中高年齢群に最も大きなピークを認めた点で従来の報告と大きく異なることが明らかとなった。20~30年前に比し明らかに50歳代の中高年に ITP は増加している。この傾向は欧米でも認められ、世界的傾向であると考えられる。ITP は若年女性の疾患である概念をこれからは変える必要がある。この原因は不明であるが、ピロリ感染 ITP の存在、年齢構成の高齢化、などが微妙に影響していると考えられる。

### 2. 診断基準

平成16年度の本研究班で作成された診断基準は感度96%、特異度79%と ITP 診断に良好な成績を示した。この診断基準は平成18年度には国際学術誌への掲載により、広く国内外に知られる事となった。今後この診断基準を保険収載を含めて普及させるには全国どこでも検査可能な体制を確立することが重要である。平成18年度はこの点について SRL との共同研究が継続された。まず ELISPOT assay 系について慶應義塾大学桑名班員のもとで基礎的技術を習得し、その後同一検体による慶大との間での検査結果の相関性を確立した。特に平成18年度は遠隔地からの輸送検体に対する測定結果に関しても、SRL と慶大との間で相関性が認められ SRL 単独でも検査が可能となりつつある。これらの状況を含め平成18年12月からは SRL 単独で班員を中心として広く全国から検体を募集し、更なる精度管理に役立てるよう努めている。検査法そのものが細胞の活性を測定する要素が強く、より精度の高い、再現性のある結果を出すには採血から検査までの時間経過の影響、検体保存の問題、保存に係る検体受付曜日の問題、最終的には経費の問題など、詰めなければならないハードルが残されている。

### 3. 治療ガイドライン

ピロリ除菌による血小板増加効果が注目され、また本邦でもこの研究班員の

協力によって、ピロリ陽性 ITP に対する除菌効果の有用性を多数例で確認した。これに基づいて、除菌療法を組み込んだ新たな治療ガイドラインを平成 16 年度に提案した。今後はこの治療ガイドラインの有用性の検証を行う必要がある。ITP に対する除菌療法は ITP 臨床個人調査票の解析結果からも明らかのようにすでに多くの症例に対し、各施設において日常臨床で実施されている。しかし、一方では確かな ITP 診断をつけず、単なる血小板減少症に対し、ピロリ陽性であることを根拠に除菌療法が行われている事例もある。従って無差別的除菌療法を戒める意味でもピロリ陽性の ITP に対してのみの保険上の除菌適応が望まれる。次にこの治療ガイドラインの検証を今後どのようにして行うか考える必要がある。具体的にはまず本研究班員の協力を得て新規症例を登録し、ガイドラインに準じて治療を行い、6 ヶ月毎に治療効果を判定する方式、もう一つは臨床個人調査表から検証が可能か否か疫学担当の倉田班員と検討するなど、これら両面から新規 ITP の治療成績について検討し、ガイドラインの有用性について検証する必要がある。ITP 治療で最も問題なのは予後及び QOL に影響する難治例対策である。難治例をどう治療してゆくか、さらには一歩進んでいかにして難治症例を少なくする初回治療を行うかを今後構築する必要がある。そのために現時点での難治症例の実態を把握する目的で今回二次調査を実施した。

## B. TMA サブグループ

本研究サブグループではこれまで TMA の中でも特に先天性の血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群, USS) の患者発掘とその遺伝子解析に焦点を合わせて多大な成果を挙げてきた。2006 年 12 月末で本研究班として集積した本邦 TMA 症例数は 786 例と世界に類を見ないデータベースとなった。これらの中から、基礎疾患別に解析を進めているが、妊娠発症の Upshaw-Schulman 症候群や、乳幼児期発症の後天性・特発性 TTP など、従来その存在が良く知られていなかった疾患が明らかになってきた。

### 1. TMA 患者の集計と ADAMTS13 測定法の改良

1998 年 7 月に厚労省「血液凝固異常症に関する調査研究」班 (中川雅夫班長) の研究活動として VWF マルチマー法で ADAMTS13 活性測定が開始された。当初 3 年間では 84 例の TMA を同定しただけであったが、同班の構成員の変更 (池田康夫班長) とともに、症例数は急激に上昇した。これには、2003 年 4 月に奈良医大輸血部のホームページ上で同酵素活性測定の情報発信したことも大きく寄与している。その後、順調に症例数は増加し、2005 年には 500 例を突破した。2005 年 4 月からは、新規 ELISA による測定も開始し、迅速に検査結果を報告する体制となった。2006 年 12 月末で症例数は 786 例となった。今年度得られた主な結果として、USS を 28 家系 33 例発見し、そのうち 24 例で遺伝子解析を終了した。このうち、3 姉妹を含む 9 症例の USS は妊娠時に 100%

TMA を発症していることを明らかにした。また、後天性では、藤村班員の個別報告で詳細を報告した全く新しい疾患概念と考えられる乳幼児期発症の後天性・特発性 TTP の病態を明らかにした。また、薬物では現在までに 20 例のチクロピジン(TC)による TMA を発見したが、2006 年 4 月にチクロピジンの後継薬としてクロピドグレル(CL)が本邦でも承認、販売されるようになったが、その結果、CL によると思われる TMA の本邦第一例目も経験された。この症例では、CL 内服後 4 日目と早期に発症し、ADAMTS13 活性は 34%と軽度の低下にとどまっていた。これらの結果は海外からの報告と一致していた。膠原病による TMA が 187 例と世界に類を見ない症例数となったが、このうち ADAMTS13 活性著減例が 37 例(約 20%)であった。治療や予後との関連など、詳細については現在解析中である。

## 2. ADAMTS13 内のエピトープ解析

ADAMTS13 の機能部位や抗体結合部位を解析するために、ファージディスプレイ法を用いた ADAMTS13 エピトープライブラリーを作成した。これは、ファージ表面に ADAMTS13 を構成する様々なペプチドを発現したものである。最初に本ライブラリーの性能を確認するため、ADAMTS13 を認識することが知られているマウスモノクローナル抗体およびラビットモノクローナル抗体の結合部位を探索したところ、アミノ酸 20 個前後の結合エピトープを決定することができた。次に、ADAMTS13 内の VWF 結合部位を探索するために、固相化 VWF をプローブとして本ライブラリーをスクリーニングした。これまでの報告で、スパーサーおよびシステインリッチドメインが VWF 結合に重要な領域であることがわかっているが、これと一致してスパーサー領域から 2ヶ所、システインリッチ領域から 1ヶ所、それぞれアミノ酸 20～30 個程度の結合ペプチド配列が得られた。

## C. 特発性血栓症サブグループ

静脈血栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、血栓症発症の予知、予防のための方策を検討することを目的としている。この目的のため、静脈血栓症の治療と予防に関するアンケート調査を行うとともに、多施設共同で静脈血栓症患者サンプルを大規模に収集し遺伝子解析を行っている。エコノミークラス症候群として国民から注目される静脈血栓症の予防対策の確立を目指している。即ち静脈血栓症発症の予知・予防のための我が国独自のエビデンスを収集し、これを用いて安全・安心な医療実現を目指す。また、これまで日本人を対象に行われた静脈血栓症患者の遺伝子解析の結果を調査する。

### 1. 日本人の静脈血栓症の背景に関する調査研究

収集した 168 名の日本人静脈血栓症患者を対象とし、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンⅢの各遺伝子の全エクソンの塩基配列を決定した。



静脈血栓症患者の全員を対象に、これらの遺伝子シーケンスを行った研究はこれまでなく、今回の徹底的なシーケンス解析の結果、3つの遺伝子変異の静脈血栓症への寄与が明確になった。また、これらの患者がプロテインS遺伝子の欠損を持つかどうかを調べたところ、1名の患者にプロテインS遺伝子全長にわたっての欠損を認めた。またわが国の妊産婦における静脈血栓塞栓症と関連疾患の遺伝的素因に関する研究として、国立循環器病センター周産期科、大阪府立母子保健総合医療センター、貝塚市立貝塚病院で進める周産期科の血栓症の研究で、遺伝的側面の解析を担当する事になった。妊娠を契機に深部静脈血栓症を発症した先天性アンチトロンビン欠損症4症例の遺伝子解析が終了し、それぞれに責任変異が明らかとなった。これまで、静脈血栓症患者を中心に、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンも遺伝子解析が進められ、変異が同定されてきた。これらの変異の多くは、論文として報告されているものの、変異をまとめた集大成したものはなかった。そこで、これまでに日本人で同定されたプロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの各遺伝子の変異を文献調査し、まとめることとした。調査は進展しており、次年度中にはその成果を名古屋大学のホームページで公開する。

#### 2. 日本人の静脈血栓症の治療に関する調査研究

平成17年度に行った「ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査」に基づき、「ヘパリンの在宅自己注射」に関する治療指針案を提案する。アンケート調査より、治療指針のないことが、ヘパリンの在宅自己注射実施の障害のひとつと考えられたため、アンケート調査結果のまとめをふまえて、「ヘパリンの在宅自己注射に関する」治療指針案の設定を試みている。

#### 3. 静脈血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドライン（阪大）

大阪大学病院では、2003年12月から、独自で作成した血栓予防・診断・治療ガイドラインを運用してきた。一施設での貴重な経験から学び、今後の我が国のガイドライン作りに参考とする為、議論が重ねられた。

#### 4. 本邦における静脈血栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究

静脈血栓症に対する日本人に適したワルファリン療法を確立するため、ワルファリン使用の現状を把握する事が重要であり、適正使用の指針作りのための基礎データを収集する意義は深い。そこで、静脈血栓症に対するワルファリン使用の実態調査のためのアンケート調査を行った。収集されたデータをまとめ解析が進められている。

### D. DVT/PE サブグループ

欧米では頻度の高い重篤な疾患と認識されているDVT/PEは、従来わが国では頻度は高くないと考えられており、これまで重要視されなかった。しかし、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来、手術を含めた医療処置の複雑化に伴い、

その発生数は急激に増加している。特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。本疾患はまた、エコノミークラス症候群（旅行者血栓症）として広く一般にも知られ、平成 16 年 10 月の新潟中越地震の被災者、特に車中泊をされている方々に PE が多発し、「日本人には肺塞栓症は多くない」という従来の認識を覆す調査結果の報告があり、高い頻度で発生している事が明らかとなった。本研究ではわが国において様々な状況下で発症する DVT/PE（静脈血栓塞栓症：VTE）の現況を調査し、もって医療従事者はもちろん、国民にも本疾患を広く周知徹底するとともに、医療行政や災害対策にも役立て本疾患での死亡例減少に貢献することが本研究の目的である。

#### 1. 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査－2001 年から 2005 年

21 世紀に入った 5 年間（2001 年から 2005 年）に新たに発症した産婦人科領域における VTE は、中間報告であるが、平成 19 年 2 月 28 日現在の集計結果（回答率 21%）では、DVT293 例（うち無症候性 86 例）、PE150 例（うち無症候性 41 例）が登録された。

#### 2. 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度、臨床的特徴

今回の中間報告では、PE と DVT の新規発生頻度の概要が明らかにされた。すなわち、平成 19 年 1 月 31 日現在で報告された症例とアンケートの回収率から推定した PE 年間症例数は、精神科以外で 7,991 人、精神科で 433 人、DVT は精神科以外で 14,160 人、精神科で 144 人であった。この中間解析で PE 診断患者数は最近 10 年で倍増（推定 2.29 倍）していることが明らかとなった。

#### 3. 日本の精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症に関する検討

18 年度の研究として、上記の精神科病棟において平成 16 年に発症した 41 例の PE 症例に対し二次調査を行った結果は以下の通りである。\_ 対象 41 例中、19 例の回答を得た。男性 5 例、女性 14 例、平均年齢は 54 歳であった。\_ 基礎精神科疾患は、統合失調症 10 例、うつ病・双極性感情障害 5 例などであった。\_ 発症までの入院期間は、10 日以内 8 例、11 日～30 日以内 3 例、31 日～3 ヶ月 3 例、それ以降 5 例で、死亡は 7 例にみられた。\_ 服用中の向精神薬は、抗精神病薬として、フェノチアジン系 13 例、ブチロフェノン系 9 例、セロトニン・ドーパミン拮抗薬 9 例、ベンズアミド系 4 例で、抗うつ薬は 7 例に投与されていた。\_ PE の危険因子は、長期臥床 11 例、肥満 8 例、感染症 2 例、心不全・呼吸不全 2 例などであった。\_ 発症時の状況は、薬物などによる活動性の低下 12 例、身体拘束 5 例などであった。\_ PE の予防は、頻回歩行 1 例、弾性ストッキング 1 例、抗凝固療法（以前からワルファリンを内服していた例）1 例で、予防なしは 16 例であった。

#### 4. 新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査

対象となった新潟県阿賀町の一般住民 327 人のうち、162 人は 65 才未満であった。6 人(1.8%)にヒラメ静脈に血栓を認め、そのうち 4 人(1.2%)に浮遊血栓を認めた。血栓のあった 6 人のうち 1 人のみ 65 才未満であり、その他は 65 才以上であった。65 才未満の血栓有病率は 0.6%、65 才以上の血栓有病率は 3.0%であった。また血栓があった 6 人のうちで 6 ヶ月前に外傷の既往 1 人(浮遊血栓)、過去に DVT の既往が 1 人(壁在血栓)あった。したがって病気や DVT 既往もなく健常な方で血栓があったのは 4 人(1.2%)であった。

以上

## グループ研究報告書

## 平成18年度 ITP サブグループ研究報告

藤村 欣吾*	広島国際大学薬学部	*サブグループ長
桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科	
倉田 義之	大阪大学医学部附属病院輸血部	
(研究協力者)		
藤沢 康司	東京慈恵会医科大学小児科	
降旗 謙一	エスアールエル	
野村 昌作	岸和田市民病院血液内科	
(特別協力者)		
杉田 稔	東邦大学医学部衛生学	
伊津野 孝	東邦大学医学部衛生学	

### 研究要旨

本研究班ではITPの診断、治療のガイドラインの作成と疫学調査を行い、ITPのQOLの向上を目的としている。今年度は前年度に引き続き新しく提案した診断基準を全国で使用可能とするための検査体制の確立に関する基礎検討を行った。検査項目の中で中央化が望まれる抗血小板抗体産生B細胞の測定(ELISPOTアッセイ)と網状血小板測定についてSRLと慶応大学の間で相関性を確立することが出来た。今後より高い精度、再現性、特異性を求め多くの検体で経験を積み重ねる予定である。提案した治療ガイドラインに関しては有用性の検証を行う必要があるが、除菌療法のITPに対する保健適応が認可されていない現状では班員の中でまず検証することにした。難治症例の実態調査では頻度的にはITPの4.5%に相当し、多くの治療に抵抗性で、出血傾向が著明で、中でも臓器出血が20%以上に認められる事が明らかとなった。今後難治例に対する新たな治療法の提案が必要である事を再認識した。平成16年度の疫学調査では新規発症年齢の高齢化、除菌療法が早期に行われている、良好なQOLが慢性型で80%以上など基本的には平成15年度と変わりはない。しかし新規ITP症例が約2倍に増加した点、更新症例も前年に比し予測以上に増加した点など、今後継続的に調査しその原因を検討する必要がある。

### 目的

ITP症例の良好な社会復帰を目指してこれまでITP研究班として、エビデンスに基づいた新たな診断基準の

確立、治療ガイドラインの作成、疫学研究によるITPの実態解析、を掲げてきた。  
平成18年度に行ったこれらの継続

した研究成果を示すとともに、17年度から難治性 ITP の実態調査を開始し難治性疾患克服にふさわしい治療法の確立を目的として難治性 ITP の実態調査を行った。

## 研究方法

疫学研究（倉田班員担当）：平成15年度、16年度の2年間に渡り厚生労働省に保管されている臨床個人調査表（特定疾患調査表）を用いて、急性、慢性 ITP について以下の項目について解析した。各年度新規発症 ITP 症例数、及び更新した症例数、を明らかにし、これから本邦における ITP の年間発生症例数、現時点での介入の必要のある総 ITP 症例数を推定する。ITP の年齢構成、治療内容、血小板数、骨髓所見、罹病期間、生活状況等の集計を行った。

新たな診断基準の標準化に関する研究（桑名班員、降旗研究協力者担当）：慶応義塾大学桑名研究室において ELISPOT 法の基礎的研究を行った上で、同一検体を慶応大学と SRL で検討し、検査結果の整合性を検討した。検査項目が細胞生物学的特性を測定するために、遠隔地からの検体輸送の影響と検査結果の整合性について検討するために、遠隔地班員からの検体を慶応義塾大学桑名研究室と SRL の両者に送り検査結果の整合性について検討した。

新治療ガイドラインの検証と難治性 ITP の実態調査（藤村班員担当）：治療ガイドラインの検証については

除菌療法の保険適応が未採用であるために、まず保険適応の取得に力を注ぎ各学会長宛に依頼文書を送付した。難治症例に関しては平成17年度に1次調査を日本血液学会認定・血液教育・認定施設487病院に対して行った。今年度は1次調査で難治性 ITP 症例、死亡症例について解答のあった109施設に対して2次アンケート調査を行い解析した。

## 結果と考案

### 疫学研究

大阪大学 倉田班員によって平成15年度、16年度の臨床個人調査票が解析され最近の本邦における ITP の実態が報告された。ITP 罹病年齢が男女ともに中高年令者にピークを示し、女性ではこれに加えて20～40歳代にも小さなピークが認められた。これは平成15年度、16年度とも同様の結果である。新患の年間発生は平成15年度が1595名であったのに対し、平成16年度は3277名となり前年度の2倍の新患登録となった。また更新患者数も平成15年度の16450名に対して平成16年度は18261名となり増加傾向にあることが明らかになった。また治療内容に関しては平成15年度、16年度ともに副腎皮質ステロイド療法が主体で、慢性型に対してはピロリ除菌、IVIgG 療法が急性型に対してはIVIgG 療法、除菌療法が続き、除菌療法がこれら ITP 治療に普及していることが伺えた。生活状況については

新規急性型では約50%が、慢性型では約80%に日常の社会生活が保たれておりこの傾向は2年間の調査の間では変化がなかった。

今回約30年振りに行ったITPの疫学調査でITPの罹病年齢が男女ともに中高年齢群に最も大きなピークを認めた点が従来の報告と大きく異なることが明らかとなった。

20~30年前に比し明らかに50歳代の中高年にITPは増加している。この傾向は欧米でも認められ、世界的傾向であると考えられる。

ITPは若年女性の疾患である概念をこれからは変える必要がある。この原因は不明であるが、ピロリ感染ITPの存在、年齢構成の高齢化、生活年齢の若年化、などが微妙に影響していると考えられ、他の自己免疫疾患における動向が注目される。

#### ITPの診断基準について

ITPの診断に関しては世界的にも現在でも除外診断が主体であるが、最近の免疫学的研究の成果に基づいた診断基準が慶応大学桑名班員によって平成16年度の本研究班で作成された。感度96%、特異度79%とITP診断に良好な成績を示したこの診断基準は平成18年度には国際的に認められ、表1に示すようにまとめられた。

今後この診断基準を保険収載を含めて普及させるには全国どこでも検査可能な体制を確立することが重要である。平成18年度はこの点についてSRL 降旗研究協力者との共同研究が

継続された。

表1

#### ITP診断基準

1. 血小板減少 (10万/ $\mu$ L以下)で、(J.T.H 4:1936,2006 M.Kuwana)  
末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない。
2. 以下の検査所見のうち3)、5)、6)のいずれか1つを含む3つ以上を満たす。
  - 1). 貧血を認めない
  - 2). 白血球数正常
  - 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TPO濃度正常、ないし軽度増加(<300pg/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、抗リン脂質抗体症候群、肝硬変、薬剤性など)を除外できる。  
慢性ITPの診断には上記の4項目全てを満たすこと。  
非典型例には骨髓穿刺を行う

特に本診断基準で重要な位置を占める、血小板抗体産生 B 細胞数の測定 (ELISPOT assay 系) と網状血小板数の測定 (フローサイトメトリー法) を SRL で確立することを検討した。すなわち SRL を通して全国展開できる、検査精度を高めた検査態勢の確立を目指して平成17年から18年にかけて以下のことが行われた。

まず ELISPOT assay 系について慶応大学桑名班員のもとで基礎的技術を習得し、その後同一検体による慶応大学との間での検査結果の相関性を確立した。特に平成18年度は遠隔地からの輸送検体に対する測定結果に関しても、SRL と慶応大学との間で相関性が認められ SRL 単独でも検査が可能となりつつある。

これらの状況を含め昨年12月からは SRL 単独で班員を中心として広く検体を募集し更なる精度管理に役立てるよう検体を全国から集積中である。検査法そのものが細胞の活性を測

定する要素が強く、より精度の高い、再現性のある結果を出すには採血から検査までの時間経過の影響、検体保存の問題、保存に関係して検体受付曜日の問題、最終的には経費の問題など、詰めなければならないハードルが残されている。

### 治療ガイドライン

ピロリ除菌による血小板増加効果が注目されまた本邦でもこの研究班員の協力によって、ピロリ陽性 ITP に対する除菌効果の有用性を多数例で確認した。これに基づいて、除菌療法を組み込んだ新たな治療ガイドラインを平成16年度に提案した。今後は除菌療法の ITP 治療に対する保険収載の促進とこの治療ガイドラインの有用性の検証を行う必要がある。ITP に対する除菌療法は ITP 臨床個人調査票の解析結果からも明らかなようにすでに多くの症例に対し、各施設において行われ暗黙の了解が得られつつある。しかし一方では不確かな ITP 診断の基に単なる血小板減少症に対しピロリ陽性である点を根拠に除菌療法が行われている事例もある。従って無差別的除菌療法を戒める意味でもピロリ陽性の ITP に対してのみの保険上の除菌適応が望まれる。

次にこの治療ガイドラインの検証を今後どのようにして行うか考える必要がある。具体的にはまず本研究班員の協力を得て新規症例を登録し、ガイドラインに準じて治療を行い、6ヶ月毎に治療効果を判定する方式。

もう一つは臨床個人調査表から検証

が可能か否か疫学担当の倉田班員と検討するなど、これら両面から新規 ITP の治療成績について検討し、ガイドラインの有用性について検証する必要がある。

I TP 治療で最も問題なのは予後及び QOL に影響する難治例対策である。難治例をどう治療してゆくか、さらには一歩進んでいかにして難治症例を少なくする初回治療を行うかを今後構築する必要がある。そのために現時点での難治症例の実態を把握する目的で今回 2 次調査を実施した。(2 次アンケート調査用紙参照)

難治症例の取り決め案は表 2 に示した。

表 2

### 難治性 ITP 取り決め案

難治性 ITP の基準：以下の 3 項目を満たす症例

1. 少なくとも発症から 1 年以上経過している
2. 治療に対する反応性について  
下記の治療にもかかわらず血小板数 2 万以下の回数が観察期間 6 ヶ月以上の半分以上を数える
3. 次の治療法に反応しない症例
  - ・副腎皮質ステロイド療法、或いはこれに加え摘脾療法（摘脾は必須条件ではない）
  - ・ピロリ陽性 ITP についてはさらに除菌療法
  - ・これらに加え 1 つ以上の難治性薬物療法（ダナゾール、他の免疫抑制剤 など）

1 次アンケート調査でこの難治症例に該当する症例や死亡例の報告があった 109 施設を対象に 2 次アンケート調査を行い昨年 12 月に終了した。本邦の難治症例は ITP のうち約 4.6% となり、決して多くはないがその殆どが重篤な出血症状を含めて何らかの出血症状を日常的に起こし、ま



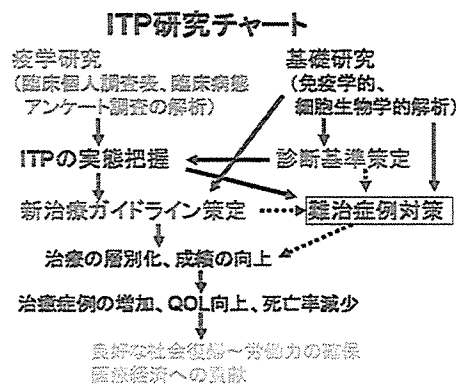
た治療による副作用とも思われる合併症に、本人を始め主治医も治療に難渋している実態が明らかとなった。

この他班員研究として除菌療法が何故有効なのか、そのメカニズムを解析する研究がなされている。従来の抗原類似性とは異なり、Fcレセプターに着目した点で新たな展開が期待される。また妊娠合併の血小板減少症例の血小板減少機序を解析する目的で今年度はTMAの存在を検討することを始めた。しかし今回は検体の集積に費やされ、次年度に何らかの結果を報告できればと考えている。

#### 今後の方針とまとめ

現在までこの研究班で行ってきたまとめと残された問題点を示した(図)。

図



ITPグループは疫学研究と基礎研究の2つを柱として終局的にはITP患者の良好な社会復帰を目指す事を目的としている。

このために、現在まで疫学、臨床研究、基礎研究から導き出された結果を基

に、ITP診断基準の15年ぶりの提案、治療ガイドラインの20年ぶりの改訂などを行ってきた。診断基準に関しては、実用化に向けて階段を上りつつあり早晚保険収載へ働きかけが必要となるまで到達している。治療ガイドラインに関しても大筋はすでに多くの施設で取り入れられており、本ガイドラインによってどのくらい治療成績が上がるのか否か検証する時期になっている。一方では難治症例に対しては現在手つかずの状態でありこれから基礎研究を中心に新たな治療戦略をたてる必要があると考えている。

#### 健康危険情報

なし

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kato, H, Kashiwagi, H, Shiraga, M, Tadokoro, S, Kamae, T, Ujiie, H, Honda, S, Miyata, S, Ijiri, Y, Yamamoto, J, Maeda, N, Funahazhi, T, Kurata, Y, Shimomura, I, Tomiyama, Y, Kanakura, Y:

Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 224-230. 2006

2. Ikegami, K, Kaida, K, Fujioka, T, Kawakami, M, Hasei, H, Inoue, T, Taniguchi, Y, Yoshihara, S,

- Hayashi, S, Kurata, Y, Ogawa, H: Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient. *Bone Marrow Transpl*, 38; 323-325. 2006
3. 倉田義之 :  
出血傾向。  
内科学、金澤一郎、北原光男、山口徹、小俣政男編集、  
医学書院、p2016-2020. 2006
4. 西山美保、林 悟、二日市良彰、末久悦次、倉田義之 :  
血小板減少症患者における多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた未熟血小板分画の測定。—基礎的検討および血小板減少症鑑別診断における有用性の検討—。日本検査血液学会雑誌、7; 313-318. 2006
5. 倉田義之、林 悟、城崎 潔、小西一郎、柏木浩和、富山佳昭 :  
血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した4例。  
臨床血液、47; 781-786. 2006
6. Kuwana, M., Kaburaki, J., Okazaki, Y., Yasuoka, H., Kawakami, Y., and Ikeda, Y.  
Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 54 1946-1951 2006
7. Kuwana, M., Kaburaki, J., Okazaki, Y., Miyazaki, H., and Ikeda, Y.  
Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 45 851-854 2006
8. Kuwana, M., Kurata, Y., Fujimura, K., Fujisawa, K., Wada, H., Nagasawa, T., Nomura, S., Kojima, T., Yagi, H., and Ikeda, Y.  
Preliminary laboratory-based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: Evaluation by multi-center prospective study. *Thromb. Haemost.* 4 1936-1943 2006
9. Yamazaki, R., Kuwana, M., Mori, T., Okazaki, Y., Kawakami, Y., Ikeda, Y., and Okamoto, S.  
Prolonged thrombocytopenia after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone. Marrow. Transplant.* 38 377-384 2006
10. Kuwana, M.

- Potential benefit of statins for vascular disease in systemic sclerosis.  
Curr. Opin. Rheumatol. 18 594-600 2006
11. Asahi, A., Kuwana, M., Suzuki, H., Hibi, T., Kawakami, Y., and Ikeda, Y.  
Effects of *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.  
Haematologica 91 594-600 2006
12. Kuwana, M., Ikeda, Y.  
*Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies.  
Int. J. Hematol. 84 309-315 2006
13. Kuwana, M., Okazaki, Y., Kodama, H., Satoh, T., Kawakami, Y., and Ikeda, Y.  
Endothelial differentiation potential of human monocyte-derived multipotential cells.  
Stem Cells 24 2733-2743 2006
14. Kajihara, M., Okazaki, Y., Kato, S., Ishii, H., Kawakami, Y., Ikeda, Y., and Kuwana, M.  
Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: Similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura.  
J. Gastroenterol. Hepatol. 22 112-118 2007
15. Takahashi, H., Amagai, M., Tanikawa, A., Suzuki, S., Ikeda, Y., Nishikawa, T., Kawakami, Y., and Kuwana, M.  
T helper 2-biased natural killer cell phenotype in patients with pemphigus vulgaris.  
J. Invest. Dermatol. 127 324-330 2007
16. 藤村 欣吾  
ITPにおける *Helicobacter pylori* 除菌療法について  
臨床血液 47 : 724-733 2006
17. 藤村 欣吾  
医学と医療の最前線  
ITP (特発性血小板減少性紫斑病) と *Helicobacter pylori* 除菌療法について  
日本内科学会雑誌 95 : 2310-2320, 2006
2. 書籍  
1. 藤村 欣吾  
血小板の機能異常 1) 遺伝性血小板機能異常症 2) 後天性血小板機能異常症

- 三輪血液病学 (監修 浅野茂隆、池田康夫、内山卓)  
 文光堂 1650~1672、2006
2. 藤村 欣吾  
 特発性血小板減少性紫斑病  
 血液疾患ハンドブック ー日常診療の手引きと臨床データー集ー下卷 (吉田 弥太郎 編)  
 医薬ジャーナル社 178 - 201  
 2006
3. 藤村 欣吾  
 特発性血小板減少性紫斑病  
 静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック (監修 正岡 徹)  
 メディカルレビュー社  
 79-90 2006
4. 水島 美代子・藤村 欣吾  
 抗血小板薬の副作用 ー抗血小板薬を使用するにあたって考慮すべき安全性ー 抗血小板薬の新しい使い方  
 (内山 真一郎、堀 正二 編)  
 医薬ジャーナル社 82 - 91  
 2006
5. 藤村 欣吾  
 出血性疾患 特発性血小板減少性紫斑病  
 看護のための最新医学講座[第2版] 第9巻血液・造血器疾患  
 (編集 北村 聖)  
 中山書店 290-301 2006
6. 藤村 欣吾
- 出血性疾患  
 臨床病態学 1.  
 (総編集 北村 聖) Nouvelle  
 HIROKAWA 629-645 2006
- 知的財産権の出願・登録
- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実案新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |