

## 資料

日本血液学会 研修施設

病院  
科  
先生

拝啓

陽春のみぎり、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

日頃は大変お世話になっております。

また前回の難治性 ITP の実態調査（1次調査）では多大な御協力を頂きましてありがとうございました。

先般お知らせいたしましたように今回難治 ITP 症例及び死亡例につきましてももう少し掘り下げた調査を行い今後の治療計画に役立てたいと考えました。

そこで大変申し訳ございませんが 2次調査の依頼をさせていただいた次第でございます。

年度の初めで色々ご多用とは存じますが作成いたしました難治症例、死亡症例の調査表に御回答をお願い申し上げます。

前回ご回答いただきました症例分の調査用紙を同封させて頂いておりますがその後症例が増えた場合には恐れ入りますがコピーをして頂き御回答いただければ幸いです。

なるべく多くの症例の情報をご提供いただきますようお願いいたします。

なお個人情報の問題上、症例番号は貴施設でご自由にお決めください。また管理については充分配慮して行うことをお約束すると共に、個人、施設が特定できない形でまとめさせていただきますのでご協力のほど重ねてよろしくお願い申し上げます。

回答は同封の返信用封筒にて 平成 18 年 6 月中旬 頃までに ご返送ください。

敬具

平成 18 年 4 月 日

厚生労働省難治性疾患克服事業

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

班長 池田 康夫 慶応義塾大学医学部 内科

班員 藤村 欣吾 広島国際大学薬学部 病態薬物治療学講座

桑名 正隆 慶応義塾大学医学部 先端医科学研究所

倉田 義之 大阪大学医学部附属病院 輸血部

## 表 1

### 難治性 I T P の取り決め(案)

難治性 I T P 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症例。

2. 治療に対する反応性について。

下記の治療中にもかかわらず血小板数 2 万以下の回数が観察回数  
(少なくとも 6 ヶ月以上の期間で) の半分以上を数える。

3. 次の治療法に反応しない症例。

(1) ピロリ菌陰性或いは不明の I T P 例： 副腎皮質ステロイド療法、  
或いは、これに加え摘脾療法にも反応せず、

(2) ピロリ陽性 I T P 例： 除菌療法さらに副腎皮質ステロイド療法  
或いは、これらに加え摘脾療法にも反応せず、

これらの症例に対し

さらに 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) に  
反応しない症例

【 ご注意：

摘脾は必ずしも必須条件ではありません】

## 通院中の難治性 ITP 症例調査表 (2 次調査)

施設名：

症例番号： \_\_\_\_\_

性別： 男 女

生年月日： 19 年 月 (年齢 才)

ITP 診断時期： 年 月 (年齢 才)

ITP 初回療法：副腎皮質ステロイド (プレドニン換算) mg/day

その他の初回治療 \_\_\_\_\_

摘脾 (該当に○印)： あり ( 年 月 ) なし

ITP による脳出血の既往 (該当に○印)： あり ( 年 月 ) なし

その他の臓器出血の既往 (該当に○印)： あり (場所 ) なし

上記以外で現在までに行った ITP に対する治療のうち下記の中で該当するものに○印をつけてください (複数可)

ダナゾール、ピンカアルカロイド、ビタミン C 大量、ダブソン、エンドキサ  
ン、イムラン、デカドロン大量、ステロイドパルス、IFN- $\alpha$ 、リツキサ  
ン、IVI gG, サイクロスポリン、ピロリ除菌、 その他 \_\_\_\_\_

### 現在の ITP の状態

直近の血小板数： 万 ( 年 月 )

最近 6 ヶ月の 最低血小板数 万、 最高血小板数 万

出血傾向：最近 6 ヶ月間の皮下出血 (該当に○印) あり なし

最近 6 ヶ月間の粘膜出血 (該当に○印) あり なし

現在の ITP に対する治療：副腎皮質ステロイド (プレドニン換算) mg/day

その他の治療 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

合併症 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

## I TP 死亡症例調査表 (2 次調査)

施設名 :

症例番号 : \_\_\_\_\_

性別 :        男                      女

生年月日 :    1 9            年        月        (年齢    才)

I TP 発症時期 :            年        月        (年齢    才)

死亡年月日 :            年        月        (年齢    才)

死亡時の I TP の臨床状態 (該当するものに○印) :

寛解中、        薬物でコントロール良好、        不良

この間行った治療に○印をつけてください (複数可)

副腎皮質ステロイド、摘脾、ダナゾール、ビンカアルカロイド、

ビタミン C、ダプソン、エンドキサン、イムラン、IFN- $\alpha$ 、

デカドロン大量、ステロイドパルス、リツキサン、IVI gG、

サイクロスポリン、ピロリ除菌、血小板輸血、

その他 \_\_\_\_\_

死因 : \_\_\_\_\_

I TP 関連死:        Yes            No

合併症 : \_\_\_\_\_

前回の1次調査（平成17年10～12月）で貴施設から

ご報告頂いた症例数。

現在通院中の難治性 ITP 症例数

\_\_\_\_\_ 例

最近数年間（年限を問いません）死亡した ITP 症例数

\_\_\_\_\_ 例

現在通院中の ITP 症例数

\_\_\_\_\_ 例

以上でした。

厚生労働省難治性疾患克服事業

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

班長 池田 康夫 慶応義塾大学医学部 内科

班員 藤村 欣吾 広島国際大学薬学部 病態薬物治療学講座

桑名 正隆 慶応義塾大学医学部 リュウマチ内科

倉田 義之 大阪大学医学部附属病院 輸血部

病院  
先生

拝啓

過ごしやすい季節となって来ました。

先生におかれましてはますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

日頃は大変お世話になっております中、重ねて先般は難治性 ITP のアンケート調査に御回答頂きまして誠にありがとうございました。

お忙しい中に御協力いただきましたことに感謝申し上げます。

お陰様で7月中旬までに頂いた症例をまとめてみました。

簡単な中間データですが御高覧いただければ幸いです。

いずれ最終結果はまとまり次第改めて先生方に御報告いたす予定です。

取り合えず遅くなりましたが2次調査の御協力の御礼とさせていただきます。

今後ともよろしくお願ひ申し上げます。

草々

2006年10月

厚生労働省難治性疾患克服事業

「血液凝固異常症調査研究」

(主任研究員 慶応義塾大学 池田 康夫)

分担研究者

広島国際大学 藤村 欣吾

## H18 年度 特発性血栓症サブグループ研究報告

宮田敏行*	国立循環器病センター研究所 *サブグループ長
坂田洋一	自治医科大学
小嶋哲人	名古屋大学医学部
村田 満	慶應義塾大学医学部
川崎富夫	大阪大学医学部
辻 肇	京都府立医科大学

### 研究要旨

本研究は、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、及び、予防のための方策を検討することを目的とする。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を大規模に収集し遺伝子解析を行い、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エビデンスを提供する。日本人を対象に静脈血栓症発症の予知・予防のため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。日本人の静脈血栓症の発症には、プロテイン S K196E 変異に加えて、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稀な変異が大きく寄与している事が明らかとなった。これまでに日本人に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、その成果を名古屋大学のホームページで公開する。昨年度に行ったヘパリンの在宅注射に関するアンケート調査をまとめた結果をもとに、「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た。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アンケート調査を行った。

### これまでの成果

日本人の血栓症の遺伝的背景に関する調査研究を行い、特筆すべき成果として、日本人の静脈血栓症の遺伝要因として、プロテイン S K196E 変異を同定した。本変異は、約 55 人に 1 人に見られるものの、白人種にはなかった。また、日本人の静脈血栓症の治療に関する調査研

究として、ヘパリンの在宅注射に関するアンケート調査を実施した。血栓性素因を有する妊娠経過中の抗凝固療法などにおいて、本ヘパリン療法は不可欠であり、その有効かつ安全な実施ガイドラインが強く望まれた。

## 日本人の血栓症の背景に関する調査研究

### (1) 日本人の静脈血栓症におけるプロテイン S K196E 変異に関する調査研究

「厚生労働省科学研究費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」で収集した 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。

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。

### (2) 日本人の静脈血栓症を consecutive に収集する

### (3) 日本人でのプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの欠乏症の遺伝子変異の調査研究

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い。そこで、これまでに日本人に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。調査はかなり進み、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。

## 日本人の静脈血栓症の治療に関する調査研究

### (1) ヘパリン自己注射に関する治療指針 (案)

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 1 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た。

### (2) 静脈血栓塞栓症の予防・診断・治療ガイドライン (阪大) の完成

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。診断とガイドラインと遺伝子解析のあるべき姿に付いて、今後の方向性を提示した。

### (3) 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下記の様に行った。

発送日 平成18年12月12日  
発送施設 国立循環器病センター研究所 病因部 宮田敏行  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

返信期限 平成19年1月31日  
返信先 国立循環器病センター研究所 病因部 宮田敏行  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

発送形態  
厚生労働省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、主任研究者 池田康夫教授名の「ワルファリンの使用に関するアンケート調査」のお願い(別紙)に、7名の分担研究者の名前を列記したものと、「ワルファリンの使用に関するアンケート調査(別紙)」の2枚を、返信用封筒(80円切手貼付)とともに発送した。

- ・送料 1通70円+消費税(佐川急便の「ゆうメール」を利用)  
発送数 1,456通  
(後日、19通戻ってきた。)
- ・住所ラベル印刷 「株式会社日本アルトマーク」に依頼

総発送数 1,470通 (内14通は手渡し)

発送先内訳  
日本血栓止血学会評議員(199)+大学  
附属病院本院及び500床以上一般病院  
の血液内科・循環器内科・心臓血管外科・産婦人科(1271)

回収数  
平成19年2月19日現在 : 485

回収率 33.0%

#### 倫理面への配慮

本研究の遺伝子解析研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行う。研究計画は、当該施設の倫理委員会で審査を受け承認を受けた上で行う。研究対象者には人権を配慮し、研究への参加は自由意思で書面にてインフォームドコンセントを得る。

#### 論文発表

- (1) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T: Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. *Thromb Res*, 2007; 119: 35-43.
- (2) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T: Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107:1737-1738.
- (3) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T: Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2010-2013.
- (4) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation (review). *Int J Hematol* 2006; 83: 217-223.
- (5) Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Sakata Y: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res* 2007;

- 119: 229-240.
- (6) Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y: Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2006; 84: 398-405.
- (7) Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y: Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood* 2006; 107: 528-534.
- (8) Hayashi M, Matsushita T, Mackman N, Ito M, Adachi T, Katsumi A, Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Saito H, Murohara T, Naoe T: Fatal thrombosis of antithrombin deficient mice is rescued differently in the heart and liver by intercrossing with low tissue factor mice. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 177-185.
- (9) Okada H, Yamazaki T, Takagi A, Murate T, Yamamoto K, Takamatsu J, Matsushita T, Naoe T, Kunishima S, Hamaguchi M, Saito H, Kojima T: *In vitro* characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2003-2009.
- (10) Yamakage N, Ikejiri M, Okumura K, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Naoe T, Yamamoto K, Takamatsu J, Yamazaki T, Hamaguchi M, Kojima T: A case of coagulation factor V deficiency caused by compound heterozygous mutations in the factor V gene. *Haemophilia* 2006; 12: 172-178.
- (11) Okumura K, Kyotani M, Kawai R, Takagi A, Murate T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Saito H, Kojima T: Recurrent mutations of factor XI gene in Japanese. *Int J Hematol* 2006; 83: 462-463.

#### 知的財産権の出願・登録

- |    |        |    |
|----|--------|----|
| 1. | 特許取得   | なし |
| 2. | 実用新案登録 | なし |
| 3. | その他    | なし |

## ▶第29回日本血栓止血学会

### ～凝固制御因子の遺伝子変異～ DVT患者の3分の1に

深部静脈血栓症(DVT)の原因として、凝固制御因子のプロテインC(PC)、プロテインS(PS)、アンチトロンビン(AT)の機能低下が知られている。国立循環器病センター研究所病因部の石川淳子氏、宮田敏行部長らは、DVT患者の約3分の1で、これらの遺伝子のいずれかに、アミノ酸配列レベルでの変異が認められたことを明らかにした。

#### 変異持つ患者は若く発症

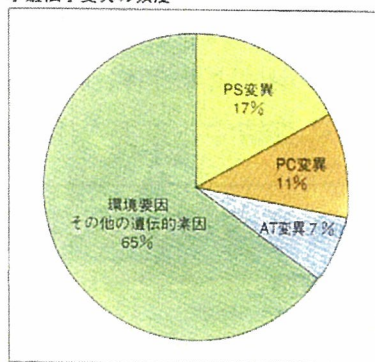
欧米の報告では、DVT患者においてPC、PS、ATの先天性欠乏症がそれぞれ1～3%に認められている。石川氏らは今回、PCとATについて、血栓症の一因となる遺伝子変異の同定を行った。DVT患者168例のゲノムDNAを用いて、PC遺伝子、AT遺伝子のプロモーター領域と全エクソンおよびその近傍をポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法で増幅。ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定した。

その結果、まずPC遺伝子では26個の変異(塩基変異25個、3塩基欠失1個)が同定された。PCの機能に影響が考えられるミスセンス変異は8個(15例)、3塩基欠失による1アミノ酸欠失は1個

(4例)で、計19例(11%)に認められた。一方、AT遺伝子ではミスセンス変異9個(9例)、1塩基挿入によるフレームシフト変異1個(2例)、ナンセンス変異1個(1例)の計11個の変異が同定され、変異保有例は12例(7%)。すなわち、DVT患者の11%がPC遺伝子、7%がAT遺伝子に原因と見られる変異を有していることがわかった。なお、PS遺伝子の変異は17%で認められた。以上から、DVT患者の約3分の1がPC、PS、ATのいずれかの遺伝子に、アミノ酸

レベルで

〈図〉DVT患者168検体で認められた凝固制御因子遺伝子変異の頻度



厚生労働省科学研究費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)

レベルで

変異を有していることが示された(図)。これらの変異を持つ患者は持たない患者に比べてDVT発症年齢が低かったという。

今回の研究は厚生労働省科学研究費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」(班長=慶應義塾大学血液内科・池田康夫教授)によるもの。

## 平成 18 年度 TMA サブグループ研究報告書

藤村吉博\* 奈良県立医科大学 \*サブグループ長  
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  
(研究協力者)  
杉野 稔 東邦大学医学部  
伊津野孝 東邦大学医学部

### 要旨

TMA サブグループは、病態名である TMA (thrombotic microangiopathy、血栓性微小血管障害症)の診断・治療ガイドラインの作成を目的としている。そのために、従来稀な疾患とされていた TMA 症例を集積し、ADAMTS13 活性およびインヒビターを測定して、スクリーニングを行ってきた。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-Shulman 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を明らかにすることができた。また、抗血小板クロピドグレルによる TTP、HIV 関連 TTP などを国内で初めて解析・報告することで、臨床に直結する重要な医療情報を提供している。

### 研究目的

TMA (thrombotic microangiopathy、血栓性微小血管障害症)は、細血管性溶血性貧血、破壊性血小板減少、血小板血栓による臓器障害を特徴とする病態である。TMA に含まれる疾患として、TTP (血栓性血小板減少性紫斑病)と HUS (溶血性尿毒症症候群)が有名であるが、これ以外にも膠原病、薬剤、

悪性腫瘍、造血幹細胞移植後などに伴って TMA を発症することが知られている。このグループでは、TMA 疾患において ADAMTS13 を中心に解析を行っている。

今年度の各班員の個々の研究目的は下記のごとくであった。

藤村吉博

・ 輸血部ホームページ (HP) を介し

- た TMA/USS の患者発掘と臨床特性
- ・ 生体肝移植時 (小規模) の ADAMTS13 活性
  - ・ 新疾患カテゴリー: 乳幼児期の後天性・特発性 TTP の同定
  - ・ ADAMTS13 活性測定の普及化

#### 宮田敏行

- ・ USS の ADAMTS13 遺伝子解析
- ・ 各年齢層の正常人の ADAMTS13 活性を FRETS-VWF73 で測定

#### 村田 満

- ・ aTTP の ADAMTS13 遺伝子解析
- ・ フェージ・ディスプレイ法で ADAMTS13 抗体のエピトープ解析

#### 和田英夫

- ・ 各種 ADAMTS13 活性・抗原測定キットの検討
- ・ 全自動機器による TMA の破碎赤血球と網状血小板の測定
- ・ TMA アンケート調査
- ・ 生体肝移植時 (大規模) の ADAMTS13 活性

### 研究方法

図 1 に TMA グループの研究の流れを示した。奈良医大では、学内外から集積した TMA 症例について ADAMTS13 活性および同インヒビターの測定を継続した。ADAMTS13 活性測定法は、まず

新規に開発した ELISA 法で測定し、検体到着の当日もしくは翌日に、ADAMTS13 活性とインヒビターの結果を主治医に連絡している。その後、VWF マルチマー法でも同活性測定を行い、再度確認している。この中から ADAMTS13 活性著減例については、同酵素に対するインヒビターが存在しない症例は先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群:USS) と診断し、同患者において宮田班員が ADAMTS13 遺伝子解析を行った。また、同酵素に対するインヒビターが存在する場合は、後天性 TTP と診断し、村田班員が同遺伝子解析を行った。一方、先天性 TMA のうち同活性非著減例については、補体調節因子の関与が疑われているが、Factor H 抗原量の測定および遺伝子解析を開始した。

個別研究としては、藤村班員は慢性肝疾患での ADAMTS13 解析を継続するとともに、膠原病に合併した TMA に焦点を当て解析している。宮田班員は、ADAMTS13 ノックアウトマウスを用いた解析を継続している。また、村田班員はフェージディスプレイを用いて ADAMTS13 インヒビターのエピトープ解析を開始した。和田班員は主に肝臓移植後の ADAMTS13 と VWF 解析を多数例で進めて、同手術の周術期の輸血療法のガイドラインの構築を目指している。

### 倫理面への配慮

ADAMTS13 遺伝子解析については、奈良医大、国立循環器病センターおよび慶応義塾大学に加えて、依頼施設の倫理委員会承認が得られた場合のみ実施している。なお、患者血漿は研究グループ間での移動を倫理委員会で禁止されているのでこれを遵守している。

### 研究結果・考察

奈良医大で集積した TMA の症例数の推移を図 2 に示す。1998 年 7 月に厚生省「血液凝固異常症に関する調査研究」班（中川雅夫班長）からの研究費を使って VWF マルチマー法で ADAMTS13 活性測定を開始した。当初 3 年間では 84 例の TMA を同定しただけであったが、同班が池田康夫班長となった頃より、症例数は急激に上昇した。これは、2003 年 4 月に奈良医大輸血部の HP 上で同酵素活性測定の情報発信したことも影響している。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 例となり、その内訳を表 1 に示した。

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であるクロピドグレル (CL) が本邦でも発売された。その結果、CL によると思われる TMA の本邦第一例目を経験した。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。

その他の中で注目すべきは、肝硬変 3 例やアルコール性肝炎 1 例で ADAMTS13 活性が著減を示したことである。これに関連して藤村班員は、慢性肝疾患患者において、病状の進行に伴って ADAMTS13 活性が低下することを明らかにした。この原因としてインヒビターの関与を指摘しているが、そのインヒビターの性状について解析を進めている。また、藤村班員は生体肝移植後早期に ADAMTS13 活性が著減

し、拒絶などのエピソードを認めるときに超高分子量VWF マルチマーが出現することを明らかにした。和田班員は、肝移植多数例において同様の結果を得た。現在、この研究に関連して肝部分切除後 ADAMTS13 および VWF の研究を進めている。

## 結論

奈良医大で集積した TMA は約 9 年間で 786 例となった。これらの中には、妊娠発症の USS や乳児期発症の後天性・特発性 TTP など、現在まで他の疾患として認識されていた症例が含まれており、ADAMTS13 活性とインヒビター測定によって、的確な診断を行い、治療に役立っていると思われる。さらに、新規に開発した ELISA 法を用いることで、早期に同活性とインヒビターが報告可能となり、早期診断・早期治療に貢献できる体制となった。最近 ADAMTS13 活性およびインヒビター測定は、外注検査で測定可能となったことより、今後現在まで集積した症例の経験をもとに、診断ガイドラインの作成が重要であると考えている。

また、TMA の基礎疾患として、肝臓移植、慢性肝疾患、膠原病など様々な病態が明らかとなり、これらの疾患での治療方針が変化してきている。今後、特発性 TTP を含めた TMA 病態での治療ガイドライン作成に向けて、さらなる

解析を進める予定である。

健康危険情報  
なし

## 研究発表

### 英文原著

1. Shibagaki Y, Matsumoto M, Kokame K, Ohba S, Miyata T, Fujimura Y, and Fujita T. Novel compound heterozygote mutations (H234Q/R1206X) of the *ADAMTS13* gene in an adult patient with Upshaw-Schulman syndrome showing predominant episodes of repeated acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 2006;21:1289-1292.
2. Ko S, Okano E, Kanehiro H, Matsumoto M, Ishizashi H, Uemura M, Fujimura Y, Tanaka K, Nakajima Y. Plasma ADAMTS13 activity may predict early adverse events in living donor liver transplantation: Observations in three cases. **Liver Transplant** 2006;12:859-869.
3. Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, Isonishi A, Hiura H, Fujimura Y. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. **Transfusion** 2006;46:1444-1452.
4. Sato T, Hanaoka R, Ohshima M, Miwa Y, Okazaki Y, Yajima N, Ishizashi H,

- Matsumoto M, Fujimura Y, Inokuma S. Analyses of ADAMTS13 activity and its inhibitor in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to connective tissue diseases: Observations in a single hospital. **Clin Exp Rheumatol.** 2006;24:454-455.
5. Kitano K, Gibo Y, Kamijo A, Furuta K, Oguchi S, Joshita S, Takahashi Y, Ishida F, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Thrombotic thrombo-cytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. **Haematologica.** 2006;91: ECR34
6. Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S: Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. **Thromb Haemost,** 2006; 95: 282-7
7. Kamikura Y, Wada H, Sase T, Yamaguchi M, Kaneko T, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, Shiku H: Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. **Thromb Res.** 2006;117: 671-679
8. Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, Nishio M, Abe Y, Nishioka J, Kamikura Y, Sase T, Kaneko T, Houdijk WP, Nobori T, Shiku H: Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. **Clin Appl Thromb Hemost.** 2006; 12: 185-92
9. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin or D- dimer indicate high risk of thrombosis. **J Thromb Haemost.** 2006; 4 : 1253-1258.
10. Matsumoto T, Kaneko T, Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Nobori T, Shiku H, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S : Proteinase 3 expression on neutrophil membranes from patients with infectious disease. **Shock.** 2006; 26: 128-133.
11. Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, Ikeda Y : Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. **J Thromb Haemost.** 2006; 4: 1936-1943



12. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, Onishi K, Nakatani K, Morishita Y, Oguni S, Nobori T: A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). **Thromb Res** 2006; 118: 463-9
13. Morishita T, Matsumoto M, Honoki K, Yoshida A, Takakura Y, Fujimura Y. Successful Treatment of Primitive Neuroectodermal Tumor-associated Microangiopathy with Multiple Bone Metastases. **Jpn J Clin Oncol** 2007; 37:66-69.
14. Kobayashi T, Wada H, Kamikura Y, Matsumoto T, Mori Y, Kaneko T, Nobori T, Matsumoto M, Fujimura Y, Shiku H. Decreased ADAMTS13 activity in plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. **Thomb Res** 2007;119:447-452.
15. Ito S, Okuyama K, Nakamura T, Tetanishi JI, Saito K, Matsumoto M, Fujimura Y, Aihara Y, Yokota S. Intravenous gamma globulin for thrombotic microangiopathy of unknown etiology. **Pediatr Nephrol**. 2007;22:301-305.
16. Matsuyama T, Uemura M, Ishikawa M, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Morioka C, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Fujimura Y, Fukui H. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis. **Alcohol Clin Exp Res** (in press), 2007.
17. Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Soejima K, Nakagaki T, Fujimura Y. Quantitative western blot analysis of plasma ADAMTS13 antigen in patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Thromb Res**. (in press) 2007.
18. Yagi H, Ito S, Kato S, Hiura H, Matsumoto M, Fujimura Y. Plasma levels of ADAMTS13 antigen, determined by an enzyme immunoassay using the neutralizing monoclonal antibody, parallel to those of the activity. **Int J Hematol**. (in press) 2007
19. Sakakura M, Wada H, Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H: Reduced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T Cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Thromb Res** (in press)

#### 日本語原著

1. 松山友美、植村正人、石川昌利、森岡千恵、藤本正男、櫻井伸也、

- 小嶋秀之、吉治仁志、福井博、松本雅則、石指宏通、加藤誠司、藤村吉博、瀧村力. アルコール性肝炎における血漿 ADAMTS13 活性低下の機序-サイトカインならびにインヒビターの面からの検討-. アルコールと医学生物学. 2006;26:100-107
2. 洪鉉寿、青山泰孝、山村亮介、太田忠信、麥谷安津子、山根孝久、日野雅之、松本雅則、藤村吉博. Rituximab 投与が奏効し、長期寛解を維持している血漿交換抵抗性重症血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2006;47:1528-1532, 2006.
  3. 金子仁臣, 松本雅則, 岡本浩平, 蝶名林和久, 菱沢方勝, 渡邊光正, 藤村吉博, 通堂満. Rituximab と vincristine 併用が奏効した難治性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2007;48:144-147.
- 藤村吉博. ADAMTS13 解析による TTP/HUS の診. 奈良医学雑誌 2006;57:1-10.
4. 松本雅則、松山友美、石指宏通、植村正人、秋山暢、富山順治、名取一彦、倉石安庸、今村 豊、井上信正、日笠 聡、清家雅子、小塚輝彦、原雅道、小亀浩市、宮田敏行、藤村吉博. Upshaw-Schulman 症候群:妊娠時の仮面を被った血小板減少症. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2006; 15: 30-40.
  5. 八木秀男、伊藤武文、児山紀子、松本雅則、木村弘、椿和央、藤村吉博. ヘパリン起因性血小板減少症の病態と診断、治療. 血液・腫瘍科 2006;53:451-458.
  6. 加藤誠司、藤村吉博. 新しい血栓症のマーカー ADAMTS13. Medical Technology. 35:120-122.

### 日本語総説

1. 藤村吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病の分子機構. 今日の移植 2006;19:511-517.
  2. 藤村吉博. 血栓性微小血管障害症. 臨床血液 2006; 47:734-747.
  3. 松本雅則、石指宏通、八木秀男、
1. Matsumoto M, Kato S, Hiura H, Fujimura Y. Japanese experience of novel ADAMTS13 activity-ELISA on patients with TMA and liver transplantation. 52<sup>nd</sup> Annual SSC meeting. (於: Oslo, Norway, 2006年6月28日)
2. Koyama N, Suzuki T, Yamauchi M, Makinodan K, Tamaki S, Fukuoka

### 学会発表

- A, Tomoda K, Yoshikawa M, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Kimura H. Unusually large von Willebrand factor multimers might be involved in cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea syndrome. European Respiratory Society Annual Congress 2006. (於 Munich, Germany, 2006年9月2日)
3. Kim B, Davidson C, Kwaan HC, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Sarode R, McKoy JM, Tevar AD, Cursio JF, Raife TJ, Kiss JE, Raisch DW, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y, Bennett CL. Characteristics of Two Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Syndromes Associated with Ticlopidine and Clopidogrel: Results From the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) Research Group. AHA Scientific Sessions 2006 (於 Chicago, Illinois, 2006年11月12日)
  4. Bandarenko N, Zakarija A, Kim B, Kwaan HC, McKoy JM, Pandey DK, Hay SN, Sarode R, Tevar AD, Cursio JF, Raife TJ, Kiss JE, Davidson C, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y, Bennett CL. Two Mechanistic Pathways of Ticlopidine- and Clopidogrel-associated TTP: Results From the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) Research Group. 59<sup>th</sup> AABB Annual Meeting (於 Miami Beach, Florida, 2006年10月21日)
  5. Uemura M, Kato S, Matsumoto M, Isonishi A, Ishizashi H, Hiura H, Matsuyama T, Yagi H, Ishikawa M, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Fujimura Y, Fukui H. Increased plasma VWF antigen over decreased ADAMTS13 activity in patients with liver disturbance and clinical features. The 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (於 : Orlando, Florida, 2006年12月9日)
  6. Matsumoto M, Kawa K, Yagi H, Yong-Dong Park, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Yamamoto M, Kanemaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Infusions of fresh frozen plasma to the patients with a high-risk group for hepatic VOD

- associated with stem cell transplantation reduce its occurrence. (於：Orlando, Florida, 2006年12月9日)
7. Wada H: Pathophysiology and hemostatic molecular markers in septic DIC. Symposium 7; DIC in Asian countries. (chairperson; Zhaoyue Wang and Hideo Wada), The 4<sup>th</sup> Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, Suzhou, China, September 21-23, 2006
  8. 和田英夫: 凝固亢進状態と術後血栓予防に関して、卒後研修プログラム 第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006年
  9. 和田英夫: 臨床検査のEBMに基づくDIC診断、シンポジウム治療戦略に直結する臨床検査、第45回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、2006年
  10. 和田英夫: DICの診断基準と検査ガイドライン、血栓症・DICの臨床と検査のガイドライン、日本臨床検査自動化学会第20回春季セミナー、2006年
  11. 和田英夫: Guidelines for the diagnosis and treatment of DIC. 合同シンポジウム3. 血液専門医が遭遇する血栓止血関連疾患、第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会、2006年
  12. 和田英夫: 赤血球関連パラメーター、シンポジウムI. 血液学的検査機器の自動化と新たな付加機能、日本臨床検査自動化学会第38回大会、2006
  13. 小林稔彦、和田英夫、登勉、森美貴、臼井正信、伊佐地秀司、上本伸二: 肝移植症例におけるADAMTS13、フォン・ウィルブラント因子、破碎赤血球の変動についての検討、学術推進SPCシンポジウム3「ADAMTS13の臨床応用—測定とその解釈」、第29回日本血栓止血学会学術集会、2006年
  14. 藤村吉博. HITとTMA—今話題の血小板減少症. 第10回神戸臨床内科研究会(特別講演、於：ニューオータニ神戸ハーバーランド、平成18年2月2日)
  15. 藤村吉博. Upshaw-Schulman症候群—仮面を被った血小板減少症. 第109回日本小児科学会学術集会(分野別シンポジウム 於：金沢全日空ホテル. 平成18年4月21-23日)
  16. 藤村吉博. 血栓性微小血管障害症. 第47回日本神経学会総会(シンポジウム、於：京王プラザホテル. 平成18年5月11-13日)
  17. 松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13