

## 特発性血小板減少性紫斑病の新規マウスモデル作成の試み

○桑名正隆 西本哲也 佐藤隆司 池田康夫 慶應義塾大学内科

自己免疫疾患の病態解析には動物モデルを用いた *in vivo* での検討が欠かせない。しかし、従来の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) における *in vivo* 解析には雄性 (NZWxBXSB) F1 マウスなど ITP に加えて全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群を併発するモデルが用いられてきた。これらモデルでは抗血小板自己抗体が陽性となるが、付随する病態による修飾や寿命の短さが ITP 病態解析の障害となっていた。そこで、ITP 患者検体を用いた *in vitro* での自己免疫病態解析により集積された知見に基づいて ITP 病態を再現するマウスモデルの作製を目的とした検討を行っている。まず、正常マウス (BALB/c, CBA) にアジュバントとともにヒト血小板を免疫したが血小板減少を誘導できなかった。これらマウスではマウス血小板と反応しない抗ヒト血小板抗体の産生がみられ、自己血小板抗原に対するトレランスが強固に維持されていた。そこで、自己血小板に対するトレランスの破綻を目標として、還元処理など構造修飾したヒト血小板あるいはマウス GPIIb/IIIa 遺伝子を導入したヒト巨核球を免疫源として用いた手法を検討中である。さらに、ヌードマウスに同系マウス由来 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性 T 細胞を除去した T 細胞分画を移入することで作成した制御性 T 細胞欠損マウスへの免疫も行っている。これら手法により ITP 病態を再現する動物モデルが作製できれば、ITP に対する新規治療法のスクリーニングにも有用と考えられる。

ITP の全国疫学調査：平成 15 年度と 16 年度の比較  
倉田義之 四天王寺国際仏教大学人間福祉学科

平成 15 年度と 16 年度に行った全国疫学調査のデータを比較し、年次推移について検討した。

1. ITP 新規患者の実態

新規患者発生数は平成 15 年度、10 万人あたり 1.25 人、推計では全国で 1,598 人。平成 16 年度は 10 万人あたり 2.56 人、推計では 3,277 人でほぼ倍増していた。過去の疫学調査データ（昭和 49 年度全国疫学調査）は 10 万人あたり 1.47 人～3.30 人としており、新規患者発生数はこの 30 年間で大きな変化はないと思われた。年齢分布では両年度とも 50 歳～70 歳に大きなピークがあり、ITP が高齢者に好発する疾患に変遷していると思われた。

2. ITP 更新患者の実態

更新患者数は平成 15 年度、10 万人あたり 12.9 人、推計で 16,446 人。平成 16 年度は 10 万人あたり 14.3 人、推計で 18,261 人と少し増加していた。年齢分布は新規患者と同じで両年度とも 50 歳～70 歳に大きなピークがあり、ITP が高齢者にシフトして既に年月が経っていることが窺われた。

3. ITP の治療実態

ピロリ除菌療法は平成 16 年度に少し増加。副腎皮質ホルモン、摘脾、免疫抑制剤、ダナゾール療法、大量 IgG 療法などは両年度で差はなかった。

4. ITP 患者の生活実態

患者の生活状況、受診状況は両年度で差はなかった。

## 特発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討 降旗謙一（株式会社エスアールエル）

血液凝固異常症に関する調査研究班の一員として、ITPの新しい診断基準の確立のために抗血小板抗体産生B細胞試験および幼若血小板の測定を検査センターとしての立場から検討を行っており、我々の検査の臨床的感度や特異性などの検査精度確認 および 基準値設定のための検討を現在継続実施している。

### 1. 測定法

- (1) 抗血小板抗体産生B細胞試験 [ELISPOT法]  
測定試薬：ITP ELISPOT kit（株式会社医学生物学研究所）
- (2) 若血小板 [フローサイトメトリー法]  
多項目自動血球分析装置XE-2100（シスメックス株式会社）

### 2. 活動状況

- (1) 抗血小板抗体産生B細胞試験 [ELISPOT法]  
検討第1段階として慶應義塾大学医学部の桑名先生の指導によるELISPOT法アッセイ技術の習得を行った後、第2段階および第3段階として慶應義塾大学オリジナル法と我々の測定結果の相関確認を本研究班ITPサブグループの先生方が所属する施設より血小板減少症患者の血液の提供を受けて実施した。現在は平成18年度班会議にて途中経過を報告した第4段階（最終）の検討を続行しており、我々の検査のITPにおける臨床的感度や特異性などの精度確認 および 基準値を設定するための検討をITPサブグループ以外の先生が所属する施設からも血小板減少症患者の血液の提供を受けて実施している。
- (2) 若血小板 [フローサイトメトリー法]  
前述の検討第2段階より抗血小板抗体産生B細胞試験 [ELISPOT法] と同じ症例検体を用いて検討を続けており、血小板減少症患者の幼若血小板比率は健常者に比べ有意に高値であること、ITP患者群の幼若血小板比率はITP以外の血小板減少症群に比べ有意に高値であることを確認している。

### 3. 今後の活動

検討第4段階を継続し、検査センターとしての受託体制の確立を目指す。

## 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）

小林隆夫 信州大学医学部保健学科

【目的】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静脈血栓塞栓症の調査を行い、発症数、発症頻度、リスク因子、予防対策等を明らかにすることを目的としてアンケート調査を実施した。【方法】調査票は、全国すべての大学病院（分院も含む）および500床以上の総合病院など、計322施設に送った。

【結果】平成19年7月18日現在の集計結果（回答率37%）では、深部静脈血栓症474例（うち無症候性127例）、肺血栓塞栓症232例（うち無症候性60例）が報告された。

【考察】20世紀最後の10年間の発症数と比較して産婦人科全体では21世紀に入っても発症数はさらに増加しているが、今回の調査で明らかになったことは以下の通りである。すなわち、1）産科症例が減少した、2）婦人科症例が増加したが、とくに卵巣癌術前発症例が一段と増加した、3）無症候性のものが増加した。1）は予防対策の効果として評価されるし、2）と3）は認識度が高まり診断技術が向上きたものと考えられる。しかし、多くの症例が理学的予防対策を講じていても発症しているため、今後は薬剤による予防対策がより重要な検討課題となろう。

## 静脈血栓塞栓症の頻度、臨床的特徴（中間報告）

○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

【目的と方法】前向きアンケート調査により、1. PE と DVT の発生頻度を明らかにする。2. PE を伴った DVT（1 群）と DVT 単独例（2 群）での下肢の症状、所見に相違が無いかを明らかにする。3. VTE の危険因子の頻度に 2 群間で相違が無いかを明らかにする。

【結果】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 7873 人、精神科で 286 人、DVT は精神科以外で 14692 人、精神科で 286 人であった。1 群では DVT の部位に左右差はなかったが、2 群では左側の静脈に有意に多かった。DVT の症状を有する比率は 2 群で有意に高かった。危険因子を有する割合には 2 群間で差がなかった。

【考察とまとめ】1996 年に実施した精神科以外の推定した PE 年間症例数は 3492 人であり、10 年で 2.25 倍に診断症例数が増加した。危険因子には 2 群間に差がないが、症状、発生部位に差を認めた。

## 新潟県中越地震2年目における被災者のDVTと血液凝固マーカー

新潟大学大学院呼吸循環外科 ○榛沢和彦、岡本竹司、佐藤浩一、林 純一  
国立病院機構新潟病院神経内科 中島 孝、同検査科 品田恭子  
自治医科大学分子病態学 窓岩清治、坂田洋一  
中越地震エコノミークラス症候群予防検査支援会 目崎芳朗  
三菱ヤトロン(株) 馬場光広 日水製薬(株) 上野貴久

新潟県中越地震から2年目の2006年10月30日から11月19日に小千谷市と十日町の被災者を町内会や広報・チラシで集めてDVTの検査を行った。対象者は336人で男女比は1:3、平均年齢 $62\pm 12$ 才で、そのうち99人は震災1年後に血栓を認めていた。DVTは下肢静脈エコーで膝窩静脈より末梢静脈のみを検査し、血液検査では凝固線溶系検査及び血栓性素因を検査した。その結果震災1年後に血栓を認めた方のうち37.2%にDVTを認め、さらに初めて検査を受けた5.2%に認めた。DVT(+)のDダイマーは、 $0.82\pm 0.78\mu\text{g/ml}$ ( $n=44$ )、DVT(-)は $0.57\pm 0.56\mu\text{g/ml}$ で、有意にDVT(+)で高値であった( $p=0.04$ )。SF、FDP、FMC、t-PAI-1では血栓の有無で有意差は認めなかった。またPICでは、心血管疾患既往歴がない群( $n=146$ )との比較において、DVT(+)( $0.89\pm 0.59\mu\text{g/ml}$ ,  $n=44$ )では、DVT(-)( $0.74\pm 0.33\mu\text{g/ml}$ ,  $n=102$ )よりも有意に高値であった( $p=0.029$ )。さらに浮遊血栓では、壁在血栓・索状血栓などの慢性血栓に比べてDダイマー、tPAI-1、PICがいずれも有意に高かった。またDVT(+)では、Dダイマーは低い、tPAI-1が高い人が多かった。なお血栓性素因との関係は現在解析中である。

うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査  
○山田典一 中村真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

【目的】欧米ではうっ血性心不全は静脈血栓塞栓症の危険因子として認識されており、薬物予防が強く推奨されている。しかし、日本人における発生頻度は明らかでなく、本研究では日本人におけるうっ血性心不全症例の深部静脈血栓症発生頻度を明らかにする。

【方法】三重大学にうっ血性心不全で入院した連続 131 例（男性 95 例、平均年齢 70.4±9.4 歳、原因：虚血性心疾患 56 例(43%)、弁膜症 24 例(18%)、拡張型心筋症 23 例(18%)、その他 28 例(21%)）に対して、下肢静脈超音波検査（圧迫法）にて鼠径部より下腿まで血栓の有無を検索した。但し、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、下肢の麻痺、術後 3 ヶ月以内の症例は除外した。

【結果】全体では 12%(15/131)に深部静脈血栓症を認めた。血栓は両側 3 例、左側 6 例、右側 6 例で、存在部位（重複あり）はヒラメ静脈が最も多く 15 例、腓骨静脈 7 例、膝窩静脈 1 例、後脛骨静脈 1 例であった。心不全の重症度別の頻度は NYHA II 度 4%、III 度 6%、IV 度 24% と重症ほど発生頻度が高かった。また抗凝固療法は、DVT(+)群 9%(6/64)で、DVT(-)群 14%(9/66)に比較し少ない傾向がみられたのに対し、抗血小板療法は、DVT(+)群 13%(11/83)、DVT(-)群 8%(4/48)と予防効果はみられなかった。

【考察】日本人のうっ血性心不全症例においても、特に NYHA IV 度の重症例では 24%と欧米と同様の高頻度に深部静脈血栓症が発生しており、予防の徹底が重要と考えられた。

**平成 19 年度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**

第 2 回班会議

日時：平成 20 年 2 月 1 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定  
場所：慶應義塾大学 総合医科学研究センター 1F ラウンジ

**プログラム**

主任研究者 池田 康夫

平成19年度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

第2回班会議 プログラム

日時：平成20年2月1日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学総合医科学研究センター1F ラウンジ

（サブグループ総括報告:20分 各個人研究:15分 討論含む）

10:00～ 主任研究者 挨拶 池田康夫

10:05～ 特発性血栓症研究班 ... 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

特別協力者：杉田稔 東邦大学医学部・島田直樹 慶應義塾大学医学部（疫学班）

10:25～ TMA研究班 ... 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 東邦大学医学部・島田直樹 慶應義塾大学医学部（疫学班）

10:45～ ITP研究班 ... 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

班員：桑名正隆 慶應義塾大学医学部

倉田義之 四天王寺国際仏教大学

研究協力者：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 東邦大学医学部・島田直樹 慶應義塾大学医学部（疫学班）

11:05～ 疫学研究班 ... 総括報告 杉田稔（島田直樹）

サブグループリーダー：杉田稔 東邦大学医学部

班員：島田直樹 慶應義塾大学医学部（疫学班）

研究協力者：藤村（吉）・宮田・村田・和田

11:15～ 静脈血栓塞栓症研究班 ... 総括報告 小林隆夫

サブグループリーダー：小林隆夫 信州大学医学部保健医療学科

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

11:35～12:15 昼休み

12:15～13:30

**特発性血栓症班員報告：**

宮田敏行「日本人の深部静脈血栓症患者における凝固第V因子R2ハプロタイプ」

(川崎富夫)「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略」

窓岩清治(坂田洋一)「ワルファリン使用に関する全国実態調査への展開」

小嶋哲人「先天性血栓性素因の遺伝子解析ならびに分子病態解析」

辻 肇「ヘパリンの在宅自己注射に関する」治療指針(案)」

13:30～14:30

**TMA 班員報告：**

藤村吉博「チクロピジンとクロピドグレルーTTPの臨床的相違」

和田英夫「三重大学で過去3年間に経験したTMA症例について、FRC X IPFの意義」

小亀浩市(宮田敏行)「ADAMTS13の遺伝子解析、活性測定、そして遺伝子改変マウス作製」

森木隆典(村田 満)「TTP患者IgGにおけるADAMTS13結合エピトープの探索」

14:30～14:45 休憩

14:45～15:45

**ITP 班員報告：**

藤村欣吾「新規ITP治療ガイドラインによる治療成績-班員間のアンケート調査結果-」

桑名正隆「免疫性血小板減少性紫斑病の新規マウスモデル作製の試み」

倉田義之「臨床個人調査票集計による特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の全国疫学調査(平成17年度)」

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」

15:45～16:45

**静脈血栓塞栓症研究班員報告：**

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、臨床的特徴に関する研究」

榛沢 和彦「震災後の被災者における深部静脈血栓症調査」

(山田 典一/中村真潮)「うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査」

**終了**

---

平成19年度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 主任研究者：池田康夫

事務局：慶應義塾大学医学部内科池田教授室 Tel: 03-3353-1211 内線 62421

## サブグループ研究

## 平成 19 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  
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

### 目的

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。

### 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遺伝的背景の検討：宮田、小嶋、サブグループ班員全員

本研究班で収集した日本人の静脈血栓症患者の遺伝的背景を解析し、これまでに、プロテイン S K196E 変異の重要性を指摘した。また、静脈血栓症患者の約 30%に、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンのいずれかの遺伝子にアミノ酸が変化する遺伝子変異を同定した（論文投稿中）。静脈血栓症患者 1 名に、プロテイン S 遺伝子全体欠損を認めた（論文発表済み）。本年は、凝固第 V 因子 R 2 多型は静脈血栓症に関連する傾向を示したものの、TFPIβ の N221S 変異は関連を示さなかった（論文投稿中）。また、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（論文発表済み）、*PROS1* プロモーター領域の Sp1 結合部変異による先天性 PS 欠損症（論文発表済み）を同定した。

(2) 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欠乏症の遺伝子変異調査：小嶋

これまでに報告された日本人のプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの各遺伝子の解析結果を文献的に精査し、それらを日本血栓止血学会のホームページを通して本研究班の成果としてインターネットで公開した ([http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/lab/blood/bunshi\\_hp/mutation.html](http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/lab/blood/bunshi_hp/mutation.html))。

### 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）：辻

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。班会議で調査結果を検討し、特発性血栓症サブグループとしての治療指針をまとめた。

(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：川崎

ガイドライン運用に関連する医療訴訟の諸問題について、鑑定・論文作成・講義を通じて司法側と検討を行った。その結果、特に司法が求める「医療水準」について、学会の「セッションテーマの検討」が司法側・医療側ともに有用であることが分かった。ガイドラインは医学的理由からのみ作成されるのではなく、その限界や現在の医療水準についても社会に説明する努力が必要である。医療側が安心してガイドラインを使用できるために、さらにこの点の検討が必要である。

(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：坂田

ワルファリン使用の実態に関するアンケート調査を実施した。殆どの施設で静脈血栓塞栓症予防・診断・治療ガイドラインに基づいた治療が実施されていたが、血栓症の再発、出血などの見られる例もかなりあり、本調査結果は、日本人に適したワルファリン療法を確立するための貴重な臨床的資料になるものと思われる。

## 平成 17-19 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  
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

### 目的

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。

### 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遺伝的背景の検討：宮田、小嶋、サブグループ班員全員

1) 本研究班で収集した日本人の静脈血栓症患者の遺伝的背景を解析し、プロテイン S K196E 変異が遺伝要因になることを報告した。2) 静脈血栓症患者の約 30%に、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンのいずれかの遺伝子にアミノ酸が変化する遺伝子変異を同定した。3) 静脈血栓症患者 1 名に、プロテイン S 遺伝子全体にわたる欠損を認めた。4) 凝固第 V 因子 R 2 多型は静脈血栓症に関連する傾向を示した。5) TFPIβ の N221S 変異は関連を示さなかった。6) 妊娠時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の分子病態を同定した。7) *PROS1* プロモーター領域の Sp1 結合部変異による先天性プロテイン S 欠損症を同定した。

(2) 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欠乏症の遺伝子変異調査：小嶋

これまでに報告された日本人のプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンの各遺伝子の解析結果を文献的に精査し、それらを日本血栓止血学会のホームページを通して本研究班の成果としてインターネットで公開した。(http://hes.met.nagoya-u.ac.jp/KENSAWEB/lab/blood/bunshi\_hp/mutation.html)

### 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)：辻

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。班会議で調査結果を検討し、特発性血栓症サブグループとしての治療指針をまとめた。

(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：川崎

大阪大学病院独自の血栓予防・診断・治療ガイドラインは、血栓症スクリーニング、予防、リスクマネジメント、院内連絡網の整備、医療資源の節約の観点から構成され、多段階で肺塞栓症の予防を行うことが特徴である。過去 2 年間の入院中死亡は 2 例(0.01%)で全て低リスクの進行癌患者であり、予防に伴う死亡患者は無かった。予定通りの運用結果であった。また、ガイドライン運用に関連する医療訴訟の諸問題について、鑑定・論文作成・講義を通じて司法側と検討を行った。その結果、特に司法が求める「医療水準」について、学会の「セッションテーマの検討」が司法側・医療側ともに有用であることが分かった。ガイドラインは医学的理由からのみ作成されるのではなく、その限界や現在の医療水準についても社会に説明する努力が必要である。医療側が安心してガイドラインを使用できるように、さらにこの点の検討が必要である。

(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：坂田

ワルファリン使用の実態に関するアンケート調査を実施した。殆どの施設で静脈血栓塞栓症予防・診断・治療ガイドラインに基づいた治療が実施されていたが、血栓症の再発、出血などの見られる例もかなりあり、本調査結果は、日本人に適したワルファリン療法を確立するための貴重な臨床的資料になるものと思われる。

## H19 年度 TMA サブグループ研究報告

◎藤村吉博 奈良県立医科大学  
宮田敏行 国立循環器病センター  
和田英夫 三重大学医学部  
村田 満 慶応義塾大学医学部

血栓性微小血管障害症(TMA)は細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、そして血小板血栓による臓器機能障害を3主徴とする病態で、これに含まれる疾患として代表されるのが血液難病である血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と溶血性尿毒症症候群(HUS)である。本 TMA 研究班はこの病態の解析、診断、治療法の確立を目的としている。

サブグループリーダーの藤村は 1998 年以降、日本全国の医療施設から依頼された「ADAMTS13 とそのインヒビター活性の測定」を実施し、この中で TMA と診断されたものは平成 19 年度 12 月末で 861 名であった。そのうち、35 名は ADAMTS13 活性を欠く Upshaw-Schulman 症候群(USS)で、これらの症例の殆どは国立循環器病センター研究所の宮田(小亀)班員、また一部は慶応大学の村田班員(及び三重大学の和田班員)との共同研究にて ADAMTS13 遺伝子異常を同定し得た。特に USS 女性は妊娠時に全例で(仮面)血小板減少を来とし、またその多くで TTP 発症を、また胎児側では死産や流産が起こっている事を示した。

また、宮田(小亀)班員らが発表した FRETS-VWF73 蛍光測定法は既に世界的規模で使用されており、また 2006 年に藤村(加藤)班員らが開発した-VWF-A2 ドメインの ADAMTS13 で切断された断端アミノ酸残基 Tyr1605 を認識する抗体 N10 を用いる-chromogenic act-ELISA は、FRETS-VWF73 と共に世界トップブランドの試薬検査会社(Vienna)で市販化される状況に至った。また両測定値間の高い相関性も報告された。

この他、和田班員はアンケート調査による本邦 TTP のデータ解析や TMA 患者での破碎赤血球の測定法の検討を行った。一方、村田班員は新たなアプローチとしてファージディスプレイを用いた TTP 患者の抗 ADAMTS13 自己 IgG 抗体のエピトープ解析を行い、その成果を論文に投稿中である。

平成17-19年度のTMAサブグループ総括報告

サブグループ代表 ◎藤村吉博（松本雅則、加藤誠治）  
 委員 宮田敏行（小亀浩市）  
 和田英夫  
 村田 満（森木隆典）

本研究サブグループ長の藤村は1998年以降、現在に至るまで、自らの奈良医大輸血部ラボで日本各医療施設から依頼された「ADAMTS13とそのインヒビター活性の測定」を実施し、この測定した患者実数は数千人に及ぶ。この中で臨床症状と他の検査成績からTMA(thrombotic microangiopathy)と診断されたものは平成19年度12月末で861名であった。その内訳を下の表1に記す。

表1 本邦TMA患者861例のADAMTS13とそのインヒビター活性  
 (奈良医大輸血部1998.7-2007.12)

	先天性TMA (n=59)		後天性TMA (n=802)											合計			
	Upshaw-Schulman 原因不詳 症候群 (n=35)		特発性* (n=370)					薬物** (n=33)			膠原病 (n=206)	悪性腫瘍 (n=58)	造血幹細胞 移植 (n=54)		妊娠 (n=14)	E. coli O157:H7 (n=30)	その他 (n=37)
	(n=35)	(n=24)	TTP (n=265)	HUS (n=105)	TC/CL (n=21)	MHC (n=10)	他の薬物 (n=2)										
ADAMTS13 活性 (%)																	
<3	35	0	179	0	17	0	2	39	4	0	4	0	6	286			
3~<25	0	4	73	20	2	2	0	64	22	23	4	4	15	233			
25~<50	0	9	12	46	1	5	0	64	21	16	3	17	6	200			
≥50	0	11	1	39	1	3	0	39	11	15	3	9	10	141			
インヒビター (Bethesda U/ml)	(n=35)	(n=23)	(n=224)	(n=39)	(n=21)	(n=7)	(n=2)	(n=97)	(n=24)	(n=14)	(n=7)	(n=15)	(n=12)	(n=520)			
<0.5	35	23	22	39	2	7	0	37	11	10	2	15	3	206			
0.5~<2	0	0	112	0	8	0	2	43	8	4	2	0	6	185			
≥2	0	0	90	0	11	0	0	17	5	0	3	0	3	129			

\* TTPとHUSの区別は臨床データによる。  
 \*\* TC(チクロピジン)、CL(クロピドグレル)、MHC(マイトマイシンC)、他の薬物:PEG-IFN、パイアグラ

上記表1で、先天性TMAと分類されたのは59名、うち35名はADAMTS13活性を欠くUpshaw-Schulman症候群(USS)であった。この中で、平成18年12月末迄に登録解析ができた症例は表2のごとく、これらの殆どは国立循環器病センター研究所の宮田(小亀)班員、また一部は慶応大学の村田班員(及び三重大学の和田班員)との共同研究にてADAMTS13遺伝子異常を同定し得た。特にUSS女性は妊娠時に全例で(仮面)血小板減少を来し、またその多くでTTP発症を、また胎児側では死産や流産が起こっている事を示した。この結果は2007年12月の全米血液学会(ASH)で藤村が報告した。

一方、残り24名の先天性TMA(疑)の中で補体調節因子の一つであるFactor H遺伝子異常を複数部位確認できた例が1例あった(解析には厚労省の別研究班費用を用いた)が、その他については未解決のままである。この間、ADAMTS13活性簡易測定法は飛躍的な進歩をとげ、2005年に宮田(小亀)班員らが発表したFRETS-VWF73蛍光測定法は既に世界的規模で使用されており、また2006年に藤村(加藤)班員らが開発したVWF-A2ドメインのADAMTS13で切断された断端アミノ酸残基Tyr1605を認識する抗体N10を用いるchromogenic act-ELISAは、FRETS-VWF73と共に世界トップブランドの試薬検査会社(Vienna)で市販化される状況に至った。また両測定値間の高い相関性も報告された。

表 2. 本邦Upshaw-Schulman Syndrome (USS) 33例の臨床像

No	患者	生年	性	発症時期		臨床診断 (年齢)	発症原因	ADAMTS13活性 (%) by act-ELISA	ADAMTS13 遺伝子型
				新生児期	小児期				
1	A	1999	M	●	●●●●●●●●	USS (4m)		<0.5	● CH
2	B	1996	F	●	●●●●●●●●	USS (2m) - ΔDDAVP		<0.5	● Homo
3	C	1973	M	○	●●●●●●●●	USS (9y)		<0.5	● Homo
4	D	1978	F	○	●●●●●●●●	USS (4y)		<0.5	● CH
5	E	1985	M	○	●●●●●●●●	TTP (5y)		<0.5	● CH
6	F	1993	M	○	●●●●●●●●	Δ TTP (10m) - TTP (3y)		0.6	● CH
7	G	1987	F	○	●●●●●●●●	Δ Evans synd (5y) - TTP		<0.5	● CH
8	H	1951	M	○	○●○●○●○●	None	Idiopathic (51y)	0.6	● CH
9	I	1972	M	○	●●●●●●●●	Δ TTP (4 m) - TTP (1 y 8)		<0.5	● CH
10	J-3	1978	F	○	●●●●●●●●	Δ DIC (3y) - TTP (6y)		<0.5	● CH
11	J-4	1980	M	○	●●●●●●●●	TTP (5y)		<0.5	● CH
12	K-3	1976	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (8y)	Pregnancy (27y)	<0.5	● CH
13	K-4	1976	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (4y)	Pregnancy (25y)	<0.5	● CH
14	L-2	1967	F	○	●●●●●●●●	None	Pregnancy (27y)	<0.5	● CH
15	L-3	1972	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (2y)	Pregnancy (25y)	<0.5	● CH
16	M-3	1969	F	○	●●●●●●●●	None	Pregnancy (23y)	<0.5	● CH
17	M-4	1971	F	○	●●●●●●●●	None	Pregnancy (20y)	<0.5	● CH
18	N	1986	F	○	●●●●●●●●	USS (4y)		<0.5	● CH
19	O-4	1926	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (6y)	Pregnancy (29y)	<0.5	● CH
20	P	1971	M	○	●●●●●●●●	TTP (3y)		<0.5	● CH <i>de novo</i>
21	Q (1)	1988	M	○	●●●●●●●●	USS (6y)		<0.5	● CH
22	Q (2)	1988	M	○	●●●●●●●●	USS (2y)		<0.5	● CH
23	R-3	1992	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP suspected (8m)	Pregnancy (22y)	<0.5	● CH
24	S	1982	F	○	●●●●●●●●	USS (4y)		0.9	○ *
25	T	1981	F	○	●●●●●●●●	USS (1m)		<0.5	○ *
26	U	1990	F	○	●●●●●●●●	USS (4m)		<0.5	○ *
27	V	1983	F	○	●●●●●●●●	USS (4y) - ΔDDAVP		<0.5	○ *
28	W	1990	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (2y) - TTP (15y)		<0.5	● CH
29	X	1963	F	○	○●○●○●○●	None	Idiopathic (40y)	<0.5	● CH
30	Y	1960	F	○	○●○●○●○●	Δ TTP (3y)	Idiopathic (45y)	<0.5	● CH
31	Z-3	1971	F	○	●●●●●●●●	Δ TTP (2y)	Pregnancy (25y)	<0.5	● Homo
32	AA	1987	F	○	○●○●○●○●	None	Idiopathic (19y)	<0.5	● CH
33	BB	1947	M	○	○●○●○●○●	None	Idiopathic (59y)	<0.5	● Homo

● : Yes or Identified, ○ : No or Unidentified; Δ : incorrect Diagnosis or Treatment; CH: Compound heterozygotes, Homo: Homozygotes ; \* : Not reported

この他、和田班員はアンケート調査による本邦 TTP のデータ解析を行なっているが、その総数は 195 例未満に留まり、また各患者の Natural history の詳細が不明である事が多く、さらに治療成績や (長期) 予後判定が困難な場合も多い事より、データ解析にやや難渋している。一方、村田班員は新たなアプローチとしてファージディスプレイを用いた TTP 患者の抗 ADAMTS13 自己 IgG 抗体のエピトープ解析を行い、その成果を論文に投稿中である。本研究班は最終的には、TTP の診断と治療、そして発症予防を含めた普遍的なガイドライン作成を目標にしているが、このためには、諸外国の同ガイドラインとの擦り合わせも重要となるであろう。

最後に、ADAMTS13 活性欠損下に生じる様々な臓器レベルでの病態変化を基礎医学レベルに掘り下げて解析する研究が重要である事を痛感しており、そのような体制作りがなされる事を希望している。

### 新規 3 年間 (平成 20-22 年度) の活動予定

藤村吉博: 本邦 TTP 解析センターとして患者の診断、情報収集と解析

和田英夫: TTP の診断治療ガイドラインの作成

村田 満: TTP 患者の抗 ADAMTS13 自己 IgG 抗体のエピトープ解析を継続

宮田敏行: ADAMTS13 の基礎的解析

## 平成 19 年度 ITP サブグループ研究要旨

分担研究者： 藤村 欣吾（広島国際大学）◎  
                  倉田 義之（四天王寺国際仏教大学）  
                  桑名 正隆（慶応義塾大学）  
研究協力者： 野村 昌作（市立岸和田市民病院）  
                  降旗 謙一（株式会社 SRL）  
特別協力者： 杉田 稔（東邦大学）  
                  島田 直樹（慶応義塾大学）

目的：ITP の基礎的、疫学的、臨床的研究に基づいた診断、治療法を確立し、QOL の向上を目指す。

### 研究概況：

ITP の疫学：大阪大学倉田義之先生により ITP の臨床個人調査表を基に平成 15 年度、16 年度の実態が示されてきたが、今年度は平成 17 年度の実態がまとめられ近年の I T P の現状が明らかとなった。その結果昭和 40 年代に行われた調査に比べ発症年齢の高齢化、罹病期間の長期化、が認められ、日常生活においては自宅での生活、就労が多くの症例で可能となっていることが明らかとなった。

診断基準について：慶応大学桑名正隆先生により平成 16 年度に基礎的研究から得られた成果を基に ELISPOT assay を用いた抗体産生 B 細胞の定量や、血小板産生能を指標に除外診断から一步前進した診断基準を報告した。この診断基準を広めるために検査の中央化を計ることを計画し、SRL 降旗謙一先生と共に検査項目、特に網状血小板、ELISPOT assay について遠隔からの検体を集め、精度管理を検討した。その結果慶応大学とのダブルチェックにおいても精度、特異度が安定し全国レベルで検査可能な体制が確立されつつある。

治療ガイドライン、難治症例の検討について：広島国際大学藤村欣吾によりピロリ除菌療法を組み入れ、且つ血小板数や臨床症状から治療の層別化を計り、治療の目標を設定した治療ガイドラインを平成 16 年度に提案した。本年度は除菌療法の保険適応を申請中である。また本ガイドラインによる治療成績について本研究班員の間で検討し、最終的に無治療例が多くなり、90%以上の症例で Q O L が保たれている事が判明した。また難治症例や I T P 死亡症例についての全国的な調査を行い、経過中に臓器出血を来す症例が長期にわたって観察されていることやコントロール不能例に出血死が多い実態が確認された。

## H17-19 ITP サブグループ 3 年間の研究要旨

分担研究者： 藤村 欣吾（広島国際大学）◎  
                  倉田 義之（四天王寺国際仏教大学）  
                  桑名 正隆（慶応義塾大学）  
研究協力者： 野村 昌作（市立岸和田市民病院）  
                  降旗 謙一（株式会社 SRL）  
特別協力者： 杉田 稔（東邦大学）  
                  島田 直樹（慶応義塾大学）

目的：ITPの基礎的、疫学的、臨床的研究に基づいた診断、治療法を確立し、QOLの向上を目指す。  
3年間の研究概況

**ITPの疫学：**大阪大学倉田義之先生によりITPの臨床個人調査表を基に平成15、16、17年度の実態をまとめ、昭和40年代に行われた調査に比べ発症年齢の高齢化、罹病期間の長期化、が認められ、日常生活においては自宅での生活が多く症例で可能となっていることが明らかとなった。特に以前は20～40歳代が発症時年齢のピークであったのに対し今回の調査では50～70歳代にも大きなピークがあり高齢者に好発する疾患に変遷している事が明らかとなった。

**診断基準の提案：**慶応大学桑名正隆先生により平成16年度に基礎的研究から得られた成果を基にELISPOT assayを用いた抗体産生B細胞の定量や、血小板産生能を指標に除外診断から一歩前進した診断基準を報告した。その後SRL降旗謙一先生と共にこの診断基準の中核となるELISPOT assay、網状血小板数比率の標準化を検討し、臨床的感度や特異性などの精度確認、基準値の設定を行い全国レベルで検査可能な体制が確立されつつある。

**治療ガイドラインの提案：**広島国際大学藤村欣吾によりヘリコバクタピロリ除菌療法を組み入れ、臨床面から治療の層別化を計り、治療の目標を設定した治療ガイドラインを平成16年度に提案し、ITPにおける除菌療法の保険適応を申請中である。一方ITPの生命予後を左右する難治性ITP症例の実態を把握するための調査を行った。通常臨床的背景には特徴を見いだせないが脳出血など臓器出血が20%以上に認められ、各種治療に反応せず合併症を抱えながら長期間経過している実態が確認された。死亡症例の多くはITPのコントロール不良による出血で、死亡例の30%は急性型で6ヶ月以内の死亡に対し慢性型では9年以内に多くが死亡している実態が明らかとなった。

### 今後の計画

疫学研究を継続し、ITPの病態の変遷、新規発症数、治療効果、QOL等を検討し、新規に提案した診断基準、治療ガイドラインの有効性、有用性を検討する。診断基準を全国的に活用可能にし、その精度、特異性、汎用性を検討する。治療ガイドラインによる治療効果を検討すると共に、難治症例について基礎的検討に基づいた治療法を提案する。

## 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)／溶血性尿毒症症候群(HUS)の全国疫学調査

杉田稔◎、伊津野孝 東邦大学医学部社会医学講座衛生学  
池田康夫、村田満 慶應義塾大学医学部内科学  
藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部  
宮田敏行 国立循環器病センター研究所  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学

### 研究要旨

緒言：近年、難病対策事業において対象疾患の見直しが求められている。そこで、特定疾患の疫学に関する研究班では、特定疾患治療研究事業対象疾患以外の特定疾患について、全国疫学調査を行い、臨床疫学像を明らかにしている。本研究では、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)／溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)の受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、血液凝固異常症に関する調査研究班と共同で全国疫学調査を行った。

方法：2004年1年間の受療患者を対象とし、診断基準とともに2005年1月に患者数調査のための第一次調査を実施した。対象としたのは難病疫学班が実施する全国疫学調査の標準的な方法により、全国の病院から抽出したリウマチ・膠原病科、内科、小児科、泌尿器科、救急科、透析科・腎センターとした。

対象12,594科から3,301科を抽出(抽出率26.2%)し、先天性と後天性の患者数を質問した。一次調査で患者なしと回答した診療科には礼状を、患者ありと回答した診療科にはさらに患者の臨床疫学像を把握するための第二次調査を依頼した。

結果と考察：第一次調査として調査対象数3,301科のうち2,275科(68.9%)から先天性20名、後天性437名計457名の報告があった。2004年中の患者数は先天性110名(60-160名)、後天性2,420名(2,080-2,760名)と推計された。二次調査は2005年4月から12月にかけて、患者457名に対し行い、212名分を回収した(回収率46.3%、うち1名分無効回答)。

患者の年齢は先天性男性( $M \pm SD = 13.0 \pm 10.7$ , Range=2-33歳)、先天性女性( $M \pm SD = 27.3 \pm 13.3$ , Range=18-47歳)、後天性男性( $M \pm SD = 28.9 \pm 24.8$ , Range=1-80歳)、後天性女性( $M \pm SD = 28.6 \pm 25.1$ , Range=0-90歳)など記述臨床疫学知見が得られた。

本疾患は診断技術の進歩とともに疾患概念も変化してきた疾患であり、根拠のある患者数の推計および臨床像の把握は難病対策上大きな意義があるものと考えられる。

静脈血栓症/肺塞栓症グループ  
平成 19 年度総括抄録および 3 ヶ年のまとめ

分担研究者：小林隆夫 信州大学医学部保健学科◎

研究協力者：女川町立病院内科 佐久間聖仁

中村真潮、山田典一 三重大学大学院医学系研究科循環器内科

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

## 1. 研究目的

深部静脈血栓症 (DVT) / 肺塞栓症 (PE) は、わが国においては発生頻度の少ない疾患としてこれまで重要視されて来なかったが、生活習慣の欧米化や社会の高齢化、さらには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。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。本研究ではわが国において様々な状況下で発症する本疾患の現況を調査し、「日本人のエビデンスを明確にする」ことにより、「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。

## 2. 研究方法

上記目的達成のため静脈血栓症/肺塞栓症グループでは3年間に、1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査、2) 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度・臨床的特徴に関する研究、3) 精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討、4) 新潟中越地震など震災後の被災者における深部静脈血栓症調査、5) うっ血性心不全症例における深部静脈血栓症の発生頻度調査を行った。

## 3. 研究結果及び考察

1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査：21世紀に入ってからDVT/PE発症数はともに増加した。PEに関しては、産科症例は増加しない傾向であったが、婦人科症例は増加（術前発症例が一段と増加）、無症候性症例の増加が特徴だった。術後予防のみならず術前評価が重要である。2) 全国医療機関における深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査：精神科以外の推定したPE症例数は10年で2.25倍に増加した。また、DVT単独群はPE合併群に比し、左側の静脈に有意に多く、症状を有する比率も有意に高かった。DVT症例において、DVTの症状なし、右側のDVT、膝窩静脈より近位部のDVTがPEを有するリスクを有意に高くした。3) 精神科領域の肺塞栓症発症調査：精神科病棟入院患者において発症したPE症例では、女性、統合失調症、入院初期、フェノチアジン系抗精神病薬の服用、肥満、活動性低下および臥床例、身体拘束が多かった。4) 新潟県中越地震など震災後の深部静脈血栓症調査：新潟県中越地震から2年目、3年目に下腿深部静脈をエコーで検査した結果、中越地震3年目の血栓有病率は8.5%と推測され、2年目の血栓有病率(5.1%)よりも高く、地震後にDVTを繰り返している慢性反復性の血栓が少なくないことが示唆された。さらに中越地震後に能登半島地震、中越沖地震が発生したため同様な調査を行ったところ、血栓有病率はそれぞれ低下していた。これは中越地震の教訓で早くから行政より車中泊の防止と避難所での運動指導、水分摂取、トイレの確保などが行われていたため頻度が低かったものと考えられた。5) うっ血性心不全症例における静脈血栓塞栓症の発生頻度調査：三重大学にうっ血性心不全で入院した連続161例に対して、下肢静脈超音波検査にて血栓の有無を検索した結果、11.2%(18/161)にDVTを認めた。特にNYHA IV度の重症例では25.5%と欧米と同様高頻度にDVTが発生していた。また、抗凝固療法(+)群は(-)群に比較し少ない傾向がみられたのに対し、抗血小板療法(+)群は(-)群に比較し予防効果はみられなかった。

## 4. 結論

1) 産婦人科領域では、20世紀最後の10年間の発症数と比較して21世紀に入ってもVTE発症数は増加しているようであるが、とくに無症候性のものが増加している。これは認識度が高まり診断技術が向上したものと考えられるが、その中の多くの症例は理学的予防対策を講じても発症しているため、今後は薬剤による予防対策がより重要な検討課題となろう。2) 全国医療機関に対する調査結果も同様で、PE診断患者数は最近10年で2.25倍に増加していることが推定された。内科入院患者も含めた入院患者全体に対する予防対策が必要であろう。3) 精神科病棟入院患者は、活動性の