

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 17～19 年度  
総合研究報告書

平成 20 年 3 月

## 目 次

### 血液凝固異常症に関する調査研究

I. 総合研究報告書 ..... 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 四天王寺国際仏教大学  
研究協力者：藤沢康司 慈恵会医科大学(H17-18)  
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：(疫学班) 杉田稔・東邦大学医学部、 伊津野孝・東邦大学医学部(H17-18)  
島田直樹・慶應義塾大学医学部(H19)

**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  
特別協力者：(疫学班) 杉田稔・東邦大学医学部、 伊津野孝・東邦大学医学部(H17-18)  
島田直樹・慶應義塾大学医学部(H19)

**TMA(血栓性微小血管障害症)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：(疫学班) 杉田稔・東邦大学医学部、 伊津野孝・東邦大学医学部(H17-18)  
島田直樹・慶應義塾大学医学部(H19)

**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  
佐久間 聖仁 女川町立病院  
中村 真潮 三重大学大学院医学系  
山田 典一 三重大学大学院医学系

**疫学研究グループ ... 調査報告 杉田稔**

(難治性疾患克服研究事業疫学調査研究班より)

杉田稔・東邦大学医学部  
伊津野孝・東邦大学医学部(H17-18)  
島田直樹・慶應義塾大学医学部(H19)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. その他

## 総合研究報告書

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17～19年度 総合研究報告書

「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	四天王寺国際仏教大学 教授 (H17-18年度 大阪大学医学部付属病院輸血部 講師)
桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科 准教授
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 准教授
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 助教
辻 肇	京都府立医科大学 准教授
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
中野 赳	(三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授) (H17年度)

研究協力者

藤沢 康司	(東京慈恵会医科大学小児科学 准教授) (H17-18年度)
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科学系遺伝情報部門 教授 (H17-18年度)
小亀 浩市	国立循環器病センター研究所 室長
松本 雅則	奈良県立医科大学輸血部 准教授
森木 隆典	慶應義塾大学保健管理センター 講師
窓岩 清治	自治医科大学分子病態研究部 講師
佐久間 聖仁	女川町立病院内科 (東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 H17-18年度)
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 助教
黒岩 政之	(国立病院機構相模原病院麻酔科 H17 北里大学医学部麻酔科学 H18年度)
中村 真潮	三重大学大学院医学系研究科病態解析内科学 講師
山田 典一	三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師 (H19年度)
杉野 稔	東邦大学医学部衛生学 教授
伊津野 孝	東邦大学医学部衛生学 准教授 (H17-18年度)
島田 直樹	慶應義塾大学医学部衛生学 講師 (H19年度)

## 研究要旨

本調査研究班は、「血液凝固異常症」に関する調査研究を目的に平成 17 年度から開始した。特定疾患治療研究対象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、深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症 (DVT/PE、いわゆるエコノミークラス症候群) の 4 疾患について、それぞれのサブグループに分か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、班会議もそのように実施した。本研究班は、これら疾患の分子病態の解明とともに病態解析に基づいた診断基準、疫学的解析による我が国における正確な発症頻度や予後の把握を行い、治療指針の確立とその検証を目標とした。

ITP サブグループでは病態を基礎的に解明し、疫学的、臨床的研究に基づいた診断、治療法を確立し、QOL の向上を目的として研究を行ってきた。過去の研究班で提案された診断基準、治療ガイドラインの改訂を行うと共に、新たに作成されたガイドラインを適応して治療を行った場合のアウトカムを明らかにすることの他は、疫学的研究として、難治性 ITP、死亡 ITP 例の実態調査の他、厚労省が集積した臨床個人調査表を基に我国の ITP の調査を行い、その解析を行った。その結果毎年約 3000 名の新規患者の発生があること、介入がなされている ITP 症例は我国での推計では 17000~18000 名で、人口 10 万人当たり 12~14 名であること、男女とも 55 歳以降の中高齢者に発症のピークが認められ女性はこれに加え 30 歳代にも小さなピークがあること、更新症例の約 8 割以上は就学、就労、家事労働が可能で日常的に QOL は保たれていることなどが明らかとなった。新たな診断基準についてはエスアールエル(SRL)の協力を得、検査法の精度、特異度、感度に改良を加える事ができ、診断の為の検査体制が確立しつつある。一方、新しい治療ガイドラインに従って治療した結果、86%の症例が無治療で経過観察可能となり、QOL が向上している症例が多いことがわかった。また全体として血小板数も増加し、出血症状の激減も見られ、短い観察期間の調査では

あるが ITP のコントロールに有用なガイドラインであることが判明した。難治性 ITP は全 ITP の約 5 % を占め、臓器出血を繰り返しながら長期間経過している。臨床的背景や、行われた治療内容、等からはこれらの症例の特徴を明らかにすることは出来なかった。ITP 死亡例は中高年齢者に多く、死因は出血、感染症、癌の順に多い。1 年未満の死亡が 3 割、1 年以上 10 年以内の死亡が 4 割、10 年以上経過後死亡が 3 割で、1 年以内の死亡は急性型である可能性がある。

TMA サブグループでは、1) TMA の多数例解析による病型分類、2) ADAMTS13 抗原・遺伝子解析、3) ADAMTS13 活性の簡便・迅速測定法の確率、評価、普及、4) ADAMTS13 インヒビターのエピトープ解析、5) TMA(または TTP)の診断・治療ガイドラインの確立、の 5 項目を初期からの一貫した研究テーマとして掲げてきた。簡便で迅速に結果の得られる ADAMTS13 活性測定法を開発し、この方法を用いて全国の医療機関から解析依頼を受けた TMA 症例について ADAMTS13 活性および同インヒビター測定を行った。迅速に検査結果を主治医に報告することができ、診断および適切な治療方針の決定に非常に有用であった。平成 19 年 12 月末で ADAMTS13 活性の測定が終了した症例は 861 例となった。この中に先天性 TMA が 59 例あり、うち ADAMTS13 活性が著減する Upshaw-Schulman 症候群(USS) は 35 例であった。35 例のうち 24 症例で遺伝子解析を終了した。また、後天性 TMA は 802 例あり、これらは特発性 370 例、膠原病に伴う二次性症例 206 例などであった。後天性特発性 TTP では ADAMTS13 活性が著減する症例が 68% 存在し、これらの症例のインヒビターの認識部位のエピトープ解析をフェージディスプレイ法を用いて行った。またチエノピリジン系抗血小板薬に関連した TTP の日米共同研究は本薬剤の重大な副作用に対する新しい重要な知見を与えたものである。ADAMTS13 活性測定法の開発により、多数の TMA 患者を迅速に診断可能となり、適切な治療法が選択できるようになった。また、この方法によって、最近まで見逃されてきた妊娠発症の USS や幼若乳児期発症の後天性特発性 TTP の存在を明らかにすることができた。さらに、生体肝移植時に ADAMTS13 活性が著減することを明らかにし、ADAMTS13 活性低下による微小循環障害によって腎臓、心臓、脳などの臓器障害が引き起こされている可能性を示した。本研究での患

者集積は現在も継続されており、今後も新たな疾患概念の発見など、さらなる発展が期待される。

特発性血栓症サブグループでは、静脈血栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、血栓症発症の予知や予防のための方策を検討することを目的とした。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検体を収集し遺伝子解析を行った。日本人を対象に静脈血栓症発症の予知や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。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した。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。

収集した約 170 名の日本人静脈血栓症患者を対象とし、地域一般住民群をコントロールとして、症例対照研究を行い、日本人の静脈血栓症の遺伝的背景に検討を加え、次の結果を得た。1) プロテイン S K196E 変異は日本人の静脈血栓症のリスク因子である。2) プロテイン S K196E 変異ヘテロ接合体は地域一般住民の 55 人に 1 人見られた。3) 地域一般住民群のプロテイン S K196E 変異ヘテロ接合体は、血中プロテイン S 活性が約 16%低い。4) 静脈血栓症患者群に一名のプロテイン S 遺伝子の完全欠損患者を同定した。5) 収集した静脈血栓症患者の約 30%にアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S のいずれかの遺伝子にアミノ酸変化を伴う変異を同定した。6) トロンボモジュリン遺伝子 A455V 変異を含むハプロタイプが血中濃度に影響を与え、男性で静脈血栓症に関連を示した。7) 凝固第 V 因子 R 2 多型は静脈血栓症に関連しなかった。8) tissue factor pathway inhibitor (TFPI)  $\beta$  の Asn221Ser 変異は血中の



total TFPI 抗原量を増加させたが、静脈血栓症には関連を示さなかった。以上の結果から、日本人の静脈血栓症の遺伝的要因は、プロテイン S K196E 変異のように白人種と異なる遺伝背景を示すものもあるが、アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S の稀な変異のように、白人種に見られる遺伝的要因と同じものも見られた。本研究に用いた静脈血栓症患者群は、先天性欠損症症例が集積している可能性があるため、本研究の結果の解釈は慎重にする必要があると考えられた。

DVT/PE サブグループでは 1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症 (VTE) の調査、2) 肺塞栓症 (PE) と深部静脈血栓症 (DVT) 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血栓塞栓症に関する検討、4) 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静脈血栓塞栓症の発生頻度調査、が行われた。産婦人科領域では、21 世紀に入っても VTE 発症数は増加しているが、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結果と考えられるが、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。頻度に関しては PE 診断患者数は最近 10 年で 2.25 倍に増加していると推定された。今後は内科入院患者も含めた入院患者全体に対する予防対策を検討する事が必要であろう。精神科病棟入院患者は、活動性の低下や肥満など、ある一定の状況下やリスクを持つ場合に PE を発症しやすいため、さらに研究を重ねて精神科病棟入院患者における PE の発症リスクを明らかにすることにより、同患者の PE をある程度予防することが可能であると考えられる。新潟県中越地震後、1 年後、3 年後、能登半島地震後および新潟県中越沖地震後に被災者の DVT 発症率を下肢静脈エコーにて検査したところ、DVT は地震の発生と関連あることが確認された。その原因として車中泊避難や避難所における窮屈な姿勢による静脈うっ滞、さらには地震による精神的影響などが関係していることが示唆された。幸いなことに新潟県中越地震の教訓が生かされ、その後発生した能登半島地震および新潟県中越沖地震では被災者の DVT 発症率が低下しており、早くから車中泊の防止、避難所での運動指導、水分摂取、トイレ

の確保などの行政指導が行われていたためと考えられた。また日本人においてもうっ血性心不全症例では欧米と同様に DVT が発生していることが明らかになった。

本班研究における調査は大規模であり、今回の調査結果をみてもわが国における VTE の増加は明らかである。そして、病態によっては欧米人と同等の発症頻度が示された。これらの調査から得られたエビデンスを基に日本人におけるリスク因子をより明確にし、新たな予防ガイドラインの改訂に役立てることができ。VTE の一次予防は周術期や妊娠出産では認識が高まりつつあるが、今後は、精神科領域および内科領域でも発症頻度をさらに調査した上で、一次予防の普及を目指すべきと考えられる。

以上、本研究班では 3 年間で各サブグループでの研究が着実に実行され、ITP の抗体産生 B 細胞数測定を含む診断基準の改訂や、ピロリ菌除菌を含む治療指針の作成と検証、多数例の TMA 解析、我が国に特徴的と思われる先天性血栓素因としてのプロテイン S 遺伝子変異、周産期、心疾患、精神疾患や地震被災地での静脈血栓症の実態など、特筆すべき研究成果が得られた。同時に今後の研究の方向性、明らかにすべき具体的事項も明確となっており、更なる発展が期待される。

## グループ総合研究報告書

## 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) サブグループ研究報告 (平成 17 年～平成 19 年のまとめ)

### 分担研究者

藤村 欣吾	広島国際大学 薬学部 教授
倉田 義之	四天王寺国際仏教大学 人間福祉学科 教授
桑名 正隆	慶応義塾大学医学部 内科 准教授

### 研究協力者

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

### 特別協力者

杉田 稔	東邦大学医学部衛生学 教授
島田 直樹	慶応義塾大学医学部衛生学 教授

### 研究要旨

ITP の病態を基礎的に解明し、疫学的、臨床的研究に基づいた診断、治療法を確立し、QOL の向上を目的として研究を行ってきた。今期は前期に提案した診断基準、治療ガイドラインの普及と適応による治療効果を明らかにすること、疫学的研究を行うこと、難治性 ITP、死亡 ITP 例の実態調査を計画した。疫学調査では厚労省が集積した臨床個人調査表を基に本邦の ITP について解析した。その結果毎年約 3000 名の新患発生があること、介入が成されている ITP 症例は本邦で推計 17000～18000 名で、人口 10 万人当たり 12～14 名である。男女とも 55 歳以降の中高齢者に発症のピークが認められ、女性はこれに加え 30 歳代にも小さなピークがある。更新症例の約 8 割以上は就学、就労、家事労働が可能で日常的に QOL は保たれている事が明らかとなった。

診断基準については SRL の協力を得、精度、特異度、感度に改良を行う事が出来検査体制の確立が可能になりつつある。

新しい治療ガイドラインにより治療した結果 86% の症例が無治療で経過観察可能となり、QOL が向上している症例が多い。また全体的に血小板数も増加し、出血症状も激減し、短い観察期間ではあるが ITP のコントロールに有用なガイドラインであることが判った。難治性 ITP は全 ITP の約 5% を占め、臓器出血を繰り返しながら長期間経過している。臨床的背景や、行われた治療内容、等からはこれらの症例の特徴を明らかにすることは出来ない。ITP 死亡例は中高年齢者に多く、死因は出血、感染症、癌の順に多い。1 年未満の死亡が 3 割、1 年以上 10 年以内の死亡が 4 割、10 年以上経過後死亡が 3 割で、1 年以内の死亡は急性型である可能性がある。

また基礎研究として調節性 T 細胞の減少が ITP 発症に関係していることが血小板減少モデル動物を作成することにより明らかとなった。

## 研究目的

ITP の病態を基礎的に解明し、疫学的、臨床的研究に基づいた診断、治療法を確立し、QOL の向上を目的として研究を続けて来た。平成 14 年から 16 年の第 1 期に基礎的研究及び臨床的研究に基づいた新たな診断基準、及び治療ガイドラインを 2004 年に提案した。第 2 期に当たる今期は 1) 診断基準を全国的に普及させるための検査体制の確立、2) 新規治療ガイドラインによる治療効果の検討、3) 基礎的研究の継続、4) 約 30 年振りとなる ITP の疫学的研究、5) 難治性・死亡 ITP 症例の実態把握、等を研究目的とした。

## 研究方法

疫学研究については平成 17 年度から特定疾患調査表の中の臨床個人調査表のデータが厚生労働省健康局疾病対策課から提供されたのを期に平成 15 年度分から平成 17 年度分までの 3 年間のデータを解析することが出来た。

診断基準については、全国的に利用可能にするために新たに提案した検査項目の内、個々の施設で施行が困難な項目や基準値の設定に施設間で差のある項目について中央化する事を検討した。具体的には末梢血中の抗 GPIIb、IIIa 抗体産生 B 細胞の定量化 (エリスポットアッセイ) と網状血小板数に関して SRL での検査体制の確立

を目指した。慶応大学桑名先生の協力を得て SRL に検査技術供与が行われた。その後本研究班員が SRL と慶応大学の両施設へ同一血小板減少患者検体を送り、両施設間での検査結果の整合性、特異度、臨床的感度、さらには検体の遠距離輸送の影響、検査までの時間経過の影響等について検討した。

治療については新たに提案した治療ガイドラインを用いた治療成績を班員の間でパイロット的に検討した。方法としてはアンケート調査方式で行った。

また従来の治療による難治性 ITP や ITP 死亡例についての実態を明らかにするためにアンケート調査を行い解析した。アンケートは 1 次調査として全国の日本血液学会血液教育認定施設 487 病院へ発送した。その後該当症例の解答を頂いた施設に 2 次アンケート調査表を発送した。難治性 ITP については今回改めて難治性 ITP 取り決め案を作成した (資料参照)。概略は①発症から 1 年以上経過している、②副腎皮質ステロイド療法や摘脾、ピロリ陽性 ITP では除菌療法などに反応せず、これに加え 1 つ以上の難治性薬物療法に反応しない、③上記治療に対し血小板数 2 万以下の回数が観察期間 6 ヶ月以上の内半分以上を数える。の 3 つを満足するものと定めた。

各種アンケート調査用紙の作成に当たっては個人が特定できない形式で

治療経過や実態が解析できる調査表を作成した。臨床個人票による ITP の疫学研究及びアンケート調査の解析は stand-alone のコンピューターでエクセルを用いて行った。個人研究は各々の研究目的に沿って行われた。

## 研究結果

### 1. ITP の疫学調査 (倉田分担研究者)

平成 15 年から 17 年度における臨床個人調査表が提供され毎年 ITP の本邦における実態が解析可能となった。解析対象となったのは調査表が届いている都道府県で例年約 3 分の 1 の県は解析からはずれている。しかしほぼ全国を網羅しており、地域に偏りが無いことから今回のデータは日本全体の傾向を表していると考えられる。しかし平成 15 年度の調査では他の 2 年の調査に比し新患発生が約半数となっており原因が明らかでないため新患発生に関しては平成 16 年、17 年のデータを基本とした。他は 3 年間の傾向をまとめた。

1) 新患発生状況：日本の総人口からの推計では急性・慢性型合わせて約 3000 名、で年により差はあるが増加、減少傾向は認められない。人口 10 万人当たりの推計発生数は 2.56<sup>-</sup>2.43 (男 2.08<sup>-</sup>1.95、女 3.03<sup>-</sup>2.90) である。

2) 更新患者数：推計 16450~18261 人で、男 5350~5350 人、女 11606~12927 人である。人口 10 万人当たり 13.86<sup>-</sup>16.86 人である。更新人数が増

加する傾向は 3 年の間には認められていない。

3) 新患の年齢分布：急性型は男女とも 5 歳以下に発症のピークがあり男児が女児に比し 1.5 倍から 2 倍多い。男性では 65 歳以上にも増加傾向がある。慢性型は女性は 21~40 歳、51~70 歳に、男性は 55 歳から増加し 70 歳くらいに単一のピークがある。女性も中高年齢のピークが若年のピークより高く、男女ともに中高年齢者の疾病となってきた。

4) 更新患者の年齢分布：男女とも人口 10 万人当たりで換算すると 55 歳頃から増加し始め 70 歳代にピークが認められた。

5) 罹病期間：1 年以内から 50 年以上に及び幅広く分布し予後良好な疾患であることを裏付けている。6 割が 10 年以内である。

6) 臨床症状：出血傾向は急性型に頻度が高いが急性、慢性とも紫斑が主体で次いで歯肉出血、鼻出血の順であった。

7) 血小板数：新規症例では 1 万以下の症例が多く、特に急性型では顕著である。更新例では 10 万以上にコントロールされている症例が最も多いが、3 万以下の症例もほぼ同じくらい存在し、コントロール不良例も約 3 割近く存在している。

8) 治療：新規急性型ではプレドニン治療が 7 割以上で最も多く、次いで約 4 が大量  $\gamma$  グロブリン療法、2 割に除菌療法が行われている。新規慢性型ではプレドニン療法が 5 割以上の症例に

行われ、除菌療法が約3割に、γグロブリン療法が2割弱に行われている。更新例ではプレドニン治療が主体である。

9) 生活状況：新規急性型で約4に新規慢性型では1~2割に入院治療が行われている。更新例では入院症例はごく一部で8割以上が通院をしながら就労、就学、家事労働などをおこなっている。

## 2. 診断基準の実用化への取り組み (桑名分担研究者、降旗研究協力者)

ITPの基礎的病態研究から導き出された免疫性血小板減少症の病態を示す検査法を取り入れた診断基準で、従来の除外診断主体の診断基準からより積極的に病態に基づいた診断基準である。しかしこの特徴或る検査をどこでも行うことは困難であるためこれら特殊検査の中央化を今期は検討した。

中央化に努めた検査項目は抗体産生B細胞(ELISPOT法)の定量化と網状血小板数である。

これら項目は新たな診断基準の重点項目の中に取り上げられているものでこれを中央化すれば日本全国どこでもこの基準でITPを診断できると考えている。

実用化は降旗研究協力者によりSRLにて行われ、桑名班員により直接指導が行われた。すなわち検査を検討するに当たって桑名班員からこれら検査法の実技指導がSRLに対して行われ、慶応大学の症例について同一検体での検査結果の一致率が検討された。その

後の段階として同時に慶応大学とSRLの両施設に本研究班ITPサブグループ施設から血小板減少症例の検体を送り、慶応大学とSRLとの間での測定結果の相関性の検討を行い良好な結果が得られた。これらの過程の後SRLとして検査可能と考えられたので最終段階としてSRLにおけるこれら検査項目のITPにおける感度、特異性などの精度確認、基準値の設定のための検討が行われた。

ELISPOT assayについては基準値を2 spot/10<sup>5</sup> PBMCとした場合ITPにおける陽性率は55, 6%, 1 spot/10<sup>5</sup> PBMCでは72, 2%で、特異性に問題があったがその後の改良で感度、特異度とも良好な結果が得られつつある。

網状血小板(幼若血小板)数についてはシスメックスの自動血球分析装置を用いフローサイトメーターにて行った。ITP症例群においては他の血小板減少症例に比し有意に高値を示し、基準値を健常人のmean+2SDに当たる6.8%未満と仮定した場合のITPに対する感度は88.9%であった。

以上よりこの2項目に関しては感度、特異度が明らかとなり基準値が決定されつつあるので本研究班以外の施設からも検体を受託し検討を行う体制が整った。

## 3. 難治性・死亡ITP症例の実態と新規ITPプロトコルによる治療成績 (藤村分担研究者)

1) 難治性ITPの実態：1次、2次アンケート調査を通じて難治ITP症例188例を集積した。第1次回収率は約

40%、第2次調査では回収率66%である。第1次調査から全国内科系173施設に通院中のITP症例は6610例、その内難治性ITP症例は302例、4.6%に相当する。2次調査でこの内188例が回収され解析に用いた。男女比は1:2.44と女性に多く、年齢分布は男性では中高年、女性では30歳代と中高年に多い。殆どの症例が通常の治療計画に準じて治療が行われ、副腎皮質ステロイド療法が97%の症例に、摘脾は54%の症例に行われ、その中で60%以上が3年以内に施行されていた。セカンドライン治療として平均3種類以上の薬物療法が試みられている。脳出血は13例、約7%に発生し、男性で50歳以降に発症する症例が多い。この他消化管出血など42例、22%に何らかの臓器出血を認めている。皮下、粘膜出血は日常的に診られており出血傾向が持続している症例が殆どである。平均観察期間は12.4年で長期にわたり治療が継続されている。合併症として治療関連と考えられる、高血圧、糖尿病、高脂血症が50%以上を占めている。

**2) ITP 死亡例の実態調査:** 1次調査で71例が集積されたが2次調査ではこの内56例(79%)から回答が得られた。男女比は1:1.2と難治例に比し男性が多くなってきている。死亡平均年齢は男66歳、女59歳、と中高年齢に多い。罹病期間は1年以内の早期死亡が約30%を占め急性型の可能性が示された。

10年未満の死亡は男性に多く、10年

以上経過後の死亡は女性に多い。ITPとしてのコントロール状況は不良例が6割以上を占めた。従って死因としては出血が46%と最も多く、次いで感染症29%、癌13%が3大死因である。出血のうち脳出血が20例、36%で死因の第1位である。また罹病期間10年以上の症例では出血死が多く、10年未満の症例では感染、出血、癌の中に多い。

**3) 新規プロトコールによる治療成績:** 2004年から2007年にかけて本研究班員施設を受診したITP新患症例に対して、新規プロトコールに準じて治療を行った症例を提出していただき解析を行った。5施設から57症例が集積できた。

観察期間が短く中間的な結果であるが以下の結果が得られた。症例の背景は

平均年齢は56歳、男女比は1:1.2、初診時平均血小板数は4.2万で、出血傾向は49%の症例に認められている。緊急治療は12例に行われ4例がその後無治療となっている。ピロリ陽性は25例、54%で18例が除菌に成功したが血小板が増加し最終的にレベル2以上で無治療となった症例は16例である。除菌不成功や、ピロリ陰性例、ピロリ未検査例、未除菌例、緊急治療、除菌無効例は38例となり、以後の治療を行う層別化の対象となった。その結果18例が無治療で経過観察され、注意深い経過観察3例中1例を含めた17例がfirst line治療を受けている。まず副腎皮質ステロイドに



より無治療となった症例は6例、この他6例には引き続いて摘脾が行われ3例が無治療となった。最終的に8例の症例が治療中で、この内2例は second line 治療が行われ、49例は無治療となっている。最終段階の血小板数は15万以上の完全寛解例は15例、26%、3万から15万の部分寛解例は39例、68%、3万以下の無効例は3例、5%となった。

治療前に比し血小板数が平均10,3万と2倍以上に増加し、出血傾向も激減している。

#### 4. 個人研究

桑名分担研究員により血小板自己抗体産生機序として網内系マクロファージがFc $\gamma$ RIを介して血小板を貪食し、GPIIb/IIIaの潜在性エプトープの発現を誘導し、その結果GPIIb/IIIa反応性T細胞の活性化が起こり自己抗体産生が維持される系がin vitroで確認できた。さらに自己血小板に対してトレランスを誘導しITPモデルマウスを作成する試みが成された。ヌードマウスへ同系のマウス由来のCD4+25+制御性T細胞(Treg)を除去したCD4+T細胞分画を移入しTreg欠損マウスを作成した。このマウスは経過観察すると約25%に血小板減少を自然発症した。これら血小板減少マウスは網状血小板数が増加し、血漿中にGPIIb, GPIIIaに対する血小板自己抗体が認められ、血小板結合IgGが増加しており、ヒトのITPに類似した病態を示す血小板減少モデル動物が出来上がった。

#### 考察

本邦のITPの疫学に関しては昭和40年代に全国的に行われたデータが現在まで用いられていた。そこで長寿命国となりまた社会の仕組みや日常生活にも生活習慣を含めて変化が生じつつある21世紀のITPの疫学調査を行うことは非常に意義のあるものと考え今期のITPグループのテーマとして掲げた。

経年的な3年間のデータの間では新患発生を除いては大きな変化はなく最近の本邦ITPに関する一定の傾向が明らかとなった。最も顕著な点は新規ITP症例の発症年齢や更新症例の年齢分布が昭和40年代に比し大きく様変わりしている点である。20歳代から40歳の間には最大のピークがあったのに比べ今回の調査では男女とも中高年齢者に発症年齢の最も大きなピークが認められた。この原因は明らかではないが、ピロリ関連ITPの存在、人口構成の高齢化等も考えられるがそれだけでは説明が難しい。類推に過ぎないが免疫反応の変化が長寿命になり起こりつつあるのか興味或る点である。現実として発症年齢が中高年齢者に多い事は併存疾患や治療に伴う合併症など治療上留意する必要がある。また更新症例数がほぼ3年間一定に保たれていることは治癒に近い症例が存在する事を示している。治療内容にピロリ除菌が全国的に行われている事が判明し、保険適応が早期に認められる事を期待したい。除菌によりITP全体として約3割が無治療となり、

治療期間の短縮、治療薬の節減、QOLの向上など医療経済に好影響を及ぼすと考えられる。全般的に罹病期間の長い疾患であるが、予後が良好なことは更新症例の多くが就労、就学、家事など社会生活が行えている事からも伺えた。

診断基準としては14年振りにITPの病態に即した除外診断を組み入れたものを提案した。特異的なITP病態を把握する検査項目中、各施設で施行困難な項目について中央化する試みをSRLの協力を得行った。現時点で抗体産生B細胞の定量化(ELISPOT assay)、網状血小板数については特異性、感度とも良好で、ITPとする基準値も定められつつある。今後は全国展開しその成果を期待したい。

治療計画としては約20年経て新たに提案した治療ガイドラインの治療成績を検討した。パイロット研究であるが予想以上に無治療となる症例が多く、この中から寛解に達する症例もあり、短期間の観察ではあるが無治療症例が増悪する症例は無かった。この事は無治療観察でも良好な症例がかなりある事が印象づけられた。ピロリ関連ITPが3割近く存在し除菌が有力な治療法の一つとして捨てがたい事が確認された。副腎皮質ステロイド療法や摘脾療法の効果は従来と変わらず、ピロリ除菌の効果と血小板数と出血傾向による治療対象の層別化が本プロトコールによるQOLの向上に貢献していると考えられる。

このプロトコールを行った結果所謂

難治性ITPと考えられる症例は5%となり、現時点で難治例の減少には結びついていない。しかし86%が無治療で良好な経過をたどっておりQOLの向上に役立っていると考えられる。

ITPの予後を左右する難治例や死亡例の検討からは約5%の率で難治症例が存在し、しかも罹病期間が長く種々の治療薬が試みられている状況が明らかとなった。また経過中出血傾向は持続し、脳出血などの臓器出血も認められ、QOLが著しく低下している。しかし今回の調査からはITPとしての背景、性差、発症年齢、治療内容などには通常の症例と差異はなく、難治性ITPの臨床上的特徴を事前に見いだすことは出来なかった。今後は新たな手法による病態検索が必要で、その結果新たな治療戦略が見つかることが期待される。

ITP死亡症例のアンケート調査では中高年の死亡例が多い。死亡時期としては罹病期間が1年未満の症例が30%を占め急性ITPや何らかの急激な血小板減少による死亡例が多いことが判った。今後急性ITPを含めた急激な血小板減少症例についてはTTPを含めた鑑別診断や治療法の再検討が必要である。

この他の症例では10年未満で4割が、10年以上経過して約3割が死亡しており、長い罹病期間を経た症例が存在することが判った。これらの症例の死因は出血死が最も多くITPを特徴づけている。中でも脳出血が致命傷となっている例が多い。ITPが中高年齢者に

多い疾患であることから高血圧などのコントロールも重要である。出血について感染症が死因となっており、長期間の免疫抑制剤の影響や ITP が中高年齢者に多いことから易感染性になりやすい事も背景にあり、免疫抑制剤の使用時には感染症対策にも配慮が必要である。また 3 番目の死因に癌がありこれは癌年齢と ITP 発症年齢が最近では一致していることから理解可能である。

今期基礎的研究が個人研究として各自で推進された中で自己血小板抗原反応性 T 細胞が維持される機構や ITP モデルマウスが完成した。これらの結果から ITP は制御性 T 細胞(Treg)の減少が発症に関わっていることが証明され今後 Treg に関連した治療戦略が多くの ITP を治癒させる手がかりとなる。またモデル動物の完成はさらなる病態解析や新規治療薬のスクリーニングなどにも有用である。マクロファージによる潜在性血小板抗原エpitepの発現にはマクロファージの FcγRI レセプターが重要であることからこのレセプターへの標的治療も理論上は有効と考えられる。

## 結論

疫学研究からは ITP は男女とも中高年齢者に多い疾患であることが明らかとなり今後の治療や日常生活指導に留意すべきである。また慢性型では多くの症例が適切に管理され QOL が向上している事が伺えた。

新たな診断基準を広めるために各施

設で精度管理が困難な検査項目(抗体産生 B 細胞の定量化、網状血小板数)を中央化し SRL で行える体制を確立する目処が立った。

本邦では ITP の約 5% が難治性 ITP として長期間治療されており、難治例に特徴的な疾患背景や治療内容は認められない。経過中脳出血を始めとする臓器出血を生じる症例が多い。

ITP 死亡例の多くは中高年齢者で死因は出血が最も多く、次いで感染症、癌の順である。ITP 発症後 1 年以内に死亡する症例が 3 割占め、急性 ITP の可能性があり、今後急性に発症する血小板減少例に対する対応を考える必要がある。

新規 ITP 治療ガイドラインに準じて治療した結果、約 9 割の症例が無治療で経過観察可能となり、QOL のコントロールや維持には有用で、特に中高年齢者が多くなっている現状では適切なガイドラインと思われる。しかし完全寛解例の多くはピロリ除菌に依存し、副腎皮質ステロイド療法や摘脾の有効率は従来との報告と変わりなかった。ITP の動物モデル作成に成功し、今後の病態解析、治療研究に大いに役立つとともに、調節性 T 細胞が ITP 発症抑制に関係していることが明らかとなった。

## 健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. Kingo Fujimura  
*Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* 2005 ; 81 : 113-118.
2. Kingo Fujimura, Masataka Kuwana, Yoshiyuki Kurata, Masahiro Imamura, Hiroshi Harada, Hisashi Sakamaki, Masanao Teramura, Kyuhei Koda, Shosaku Nomura, Sayaka Sugihara, Takeshi Shimomura, Tetsuro-Takahiro Fujimoto, Kazuma Oyashiki, Yasuo Ikeda  
Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int. J. Hematol.* 2005 ; 81 : 162-168.
3. Kuwana M, and Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of ITP. *Int. J. Hematol.* 2005; 81(2): 106-112.
4. Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, and Ikeda Y. Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med.* 2005; 118(9): 1026-1033.
5. Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, and Kuwana M. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia, but not thromboembolism. *Rheumatology.* 2006; 45(2): 150-156.
6. 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
7. 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