

12:45～14:00

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 FV H1299R 変異と TFPIb N221S 変異の頻度」

川崎富夫「肺血栓塞栓症の予防戦略-診療とガイドラインと遺伝子解析のあるべき姿-」

窓岩清治（坂田洋一）「ワルファリン使用に関するアンケート調査結果のまとめ」

小嶋哲人「アンチトロンビン欠損症・拡張型心筋症合併家系の遺伝子解析」

辻 肇「ヘパリンの在宅自己注射に関する治療指針（案）」

14:00～14:40

TMA 班員報告：

藤村吉博「本邦 Upshaw-Schulman 症候群 33 例の Natural History 解析による TMA 発症要因」

和田英夫「アンケート調査の解析、後天性 TMA の分類、診断基準（案）」

小亀浩市（宮田敏行）「日本人一般住民の血漿 ADAMTS13 活性と遺伝子多型」

森木隆典（村田 満）「ADAMTS13 における FcγRIIIb 因子および TTP 患者由来 IgG の結合エピソード」

14:40～15:30

ITP 班員報告：

藤村欣吾「ITP 死亡例の実態 -平成 18 年度アンケート調査のまとめ-」

桑名正隆「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」

倉田義之「ITP の全国疫学調査：平成 15 年度と 16 年度の比較」

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」

15:30～15:45 休 憩

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「静脈血栓塞栓症の頻度、臨床的特徴（中間報告）」

榛沢 和彦「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」

山田 典一「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

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：榎沢 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

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
別冊集

平成 20 年 3 月

血液凝固異常症に関する調査研究

I. 主任研究者 池田康夫 慶應義塾大学医学部

II. サブ研究グループ

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

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)
降旗謙一 エスアールエル
野村昌作 岸和田市民病院

特発性血栓症グループ

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

TMA 研究グループ

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

静脈血栓塞栓症研究グループ

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 … 難治性疾患克服研究事業疫学調査研究班より

サブグループリーダー：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)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病	山本一彦	日本臨床社	2005
		臨床免疫学(下)-基礎研究の進歩と最新の臨床-	大阪	443-449
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病	宮坂信之、小池隆夫、住田孝之、山本一彦、羅智靖、渡辺守、石井裕正	南山堂	2005
		わかりやすい免疫疾患	東京	S312-S315
桑名正隆	特異的検査法に基づく ITP 診断	坂田洋一、小澤敬也	医歯薬出版	2005
		別冊・医学のあゆみ 血液疾患-state of arts Ver.3	東京	125-427
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病と本能性血小板血症	一瀬白帝	中外医学社	2005
		図説 血栓・止血・血管学	東京	248-254

雑誌

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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.	118	1026-1033	2005
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.	45	150-156	2006
桑名正隆、池田康夫	病態解析と治療の進歩 - ITP	総合臨床	54	1871-1875	2005
桑名正隆、池田康夫	特発性血小板減少性紫斑病	最新医学	60	231-240	2005
桑名正隆	<i>Helicobacter pylori</i> 感染と ITP の関連を解析する-抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞より-	Helicobacter Research	9	13-18	2005
桑名正隆、朝日厚子、池田康夫	ITP と <i>Helicobacter pylori</i> 感染	日本検査血液学会雑誌	6	325-331	2005
桑名正隆、池田康夫	特異的検査法を取り入れた新しい ITP の診断基準	日本血栓止血学会誌	16	607-613	2005

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimura K, Kuwana m, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S, Shimomura T, Fujimoto T, Oyashiki K, Ikeda Y	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'l J of Hematol	81	162-168	2005
Fujimura K	Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura	Int'l J of Hematol	81	113-118	2005
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 ectonucleoside triphosphate diphosphopyridolase to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo.	Circulation	111	808-815	2005
Uemura M, Matsuyama T, Ishikawa M, Fujimoto M, Kojima H, Sakurai S, Ishii 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	29(12)	264-271	2005
Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H, Yagi H, Iida J, Sakaki T, Fujimura Y	Platelet treated with ticlopidine are less reactive to unusually large von Willebrand Factor multimers than are those treated with Aspirin under high shear stress	Pathophysiol Haemost Thromb	34	35-40	2005
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	Blood	106(2)	922-924	2005
Ota S, Wada H, Nobori T, Kotayashi T, Nishio M, Nishioka Y, Noda M, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Ishikura K, Yamada N, Nakao T	Diagnosis of Deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer	Am J of Hematol	79	274-280	2005
Sakakura M, Wada H, Abe Y, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, NObori T	Usefulness of measurement of reticulated platelets for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura	Clin Appl Thrombo/Hemost	11(3)	253-261	2005
Abe Y, Wada H, Sakakura M, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T	Usefulness of fully automated measurement of reticulated platelets using whole blood	Clin Appl Thrombo/Hemost	11(3)	263-270	2005
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	107(2)	528-534	2005
Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H	Aging and plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly	Cardiovascular Res.	66	276-285	2005

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto K, Kojima T, Adachi T, Hayashi M, Matsushita T, Takamatsu J, Loskutoff J, Saito H	Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor-1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice	J of Thromb & Haemost	3	1495-1502	2005
Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T	FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay.	Br J Haematol	129 (1)	93-100	2005
Saito H, Matsushita T, Yamamoto K, Kojima T, Kunishima S	Giant platelet syndrome.	Hematology	10 Suppl 1	41-46	2005

<u>Kuwana, M.</u> , Kaburaki, J., Okazaki, Y., Miyazaki, H., and <u>Ikeda, Y.</u>	Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	45	851-854	2006
<u>Kuwana, M.</u> , <u>Kurata, Y.</u> , <u>Fujimura, K.</u> , <u>Fujisawa, K.</u> , <u>Wada, H.</u> , Nagasawa, T., <u>Nomura, S.</u> , <u>Kojima, T.</u> , <u>Yagi, H.</u> , and <u>Ikeda, Y.</u>	Preliminary laboratory-based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: Evaluation by multi-center prospective study.	J of Thromb. Haemost.	4	1936-1943	2006
Yamazaki, R., <u>Kuwana, M.</u> , Mori, T., Okazaki, Y., Kawakami, Y., <u>Ikeda, Y.</u> , 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
Asahi, A., <u>Kuwana, M.</u> , Suzuki, H., Hibi, T., Kawakami, Y., and <u>Ikeda, Y.</u>	Effects of <i>Helicobacter pylori</i> eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.	Haematologica	91	594-600	2006
<u>Kuwana, M.</u> , <u>Ikeda, Y.</u>	<i>Helicobacter pylori</i> and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies.	Int. J. Hematol.	84	309-315	2006
Kajihara, M., Okazaki, Y., Kato, S., Ishii, H., Kawakami, Y., <u>Ikeda, Y.</u> , and <u>Kuwana, M.</u>	Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: Similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura.	J. Gastroenterol. Hepatol.	22	112-118	2007
Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, <u>Miyata T</u>	Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura.	Blood	107 (8)	3161-3166	2006
Kimura R, Honda S, Kawasaki T, <u>Tsuiji H.</u> , Madoiwa S, <u>Sakata Y.</u> , <u>Kojima T.</u> , <u>Murata M.</u> , Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, <u>Ikeda Y.</u> , <u>Miyata T</u>	Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients.	Blood	107 (4)	1737-1738	2006
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	4(9)	2010-2013	2006

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T	Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation.	Int J Hematol	83(3)	217-223	2006
Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Ōtsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T	Polymorphisms in vitamin K-dependent γ -carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in general population.	Int J Hematol	84(5)	387-397	2006
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	119(1)	35-43	2007
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	12	859-869	2006
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	46	1444-1452	2006
Kitano K, Gibo Y, Kamiyo A, Furuta K, Oguchi S, Joshita S, Takahashi Y, Ishida F, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y.	Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C.	Haematologica	91	ECR34	2006
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	37	66-69	2007
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	119	447-452	2007
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
M. Hayashi, T. Matsushita, N. Mackman, M. Ito, T. Adachi, A. Katsumi, K. Yamamoto, K. Takeshita, T. Kojima, H. Saito, T. Murohara, T. Naoe	Fatal thrombosis of antithrombin deficient mice is rescued differently in the heart and liver by intercrossing with low tissue factor mice.	J Thromb Haemost	4(1)	177-85	2006
N. Yamakage, M. Ikejiri, K. Okumura, A. Takagi, T. Murate, T. Matsushita, T. Naoe, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Yamazakki, M. Hamaguchi. T. Kojima	A case of coagulation factor V deficiency caused by compound heterozygous mutations in the factor V gene.	Haemophilia	12(2)	172-178	2006
K. Okumura, M. Kyotani, R. Kawai, A. Takagi, T. Murate, K. Yamamoto, T. Matsushita, J. Takamatsu, H. Saito, T. Kojima	Reccurent mutations of factor XI gene in Japanese.	Int J Hematol	83(5)	462-463	2006
H. Okada, T. Yamazaki, A. Takagi, T. Murate, K. Yamamoto, J. Takamatsu, T. Matsushita, T. Naoe, S. Kunishima, M. Hamaguchi, H. Saito, T. Kojima	In vitro characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency.	J Thromb Haemost	4(9)	2003-2009	2006

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto T, Kaneko T, Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Nobori T, Shiku H, Sterns-Kurosawa D & Kurosawa S	Proteinase 3 expression on neutrophil membranes from patients with infectious disease	SHOCK	26(2)	128-133	2006
Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K	Cancer and Pulmonary Embolism – Thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein	Cir J	70	744-749	2006
Sakuma M, Nakamura M, Hanzawa K, Kobayashi T, Kuroiwa M, Nakanishi N, Nakano T et al:	Acute Pulmonary Embolism after an Earthquake in Japan	Seminar in Thromb Hemost	32	856-860	2006
藤村欣吾	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 (11)	146-156	2006
藤村欣吾	ITPにおける Helicobacter pylori 除菌療法について	臨床血液	47 (8)	724-733	2006
Sobue S, Iwasaki T, Sugisaki C, Nagata K, Kikuchi R, Murakami M, Takagi A, Kojima T, Banno Y, Akao Y, Nozawa Y, Kannagi R, Suzuki M, Abe A, Naoc T, Murate T	Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes.	Leukemia	20 (11)	2042-2046	2006
Sugo T, Endo H, Matsuda M, Ohmori T, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y	A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens.	J Thromb Haemost	4 (8)	1738-1746	2006
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	84 (5)	398-405	2006
Mizukami H, Mimuro J, Ogura T, Okada T, Urabe M, Kume A, Sakata Y, Ozawa K	Adipose tissue as a novel target for in vivo gene transfer by adeno-associated viral vectors.	Hum Gene Ther	17 (9)	921-928	2006
Ohmori T, Mimuro J, Takano K, Madoiwa S, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Niimura M, Mitomo K, Tabata T, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y	Efficient expression of a transgene in platelets using simian immunodeficiency virus-based vector harboring glycoprotein Iba α promoter: in vivo model for platelet-targeting gene therapy.	FASEB J	20 (9)	E769-E779	2006
Ishiwata A, Mimuro J, Kashiwakura Y, Niimura M, Takano K, Ohmori T, Madoiwa S, Mizukami H, Okada T, Naka H, Yoshioka A, Ozawa K, Sakata Y	Phenotype correction of hemophilia A mice with adeno-associated virus vectors carrying the B domain-deleted canine factor VIII gene.	Thromb Res	118 (5)	627-635	2006
Ogura T, Mizukami H, Mimuro J, Madoiwa S, Okada T, Matsushita T, Urabe M, Kume A, Hamada H, Yoshikawa H, Sakata Y, Ozawa K	Utility of intraperitoneal administration as a route of AAV serotype 5 vector-mediated neonatal gene transfer.	J Gene Med	8 (8)	990-997	2006
Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, Kobayashi Y, Madoiwa S, Mimuro J, Ozaki Y, Sakata Y	Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients.	J Thromb Haemost	(4)	1271-1278	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	15: 107 (2)	528- 534	2006

藤村欣吾	消化器外疾患に対するHelicobacter pylori除菌療法の適応	Helicobacter Research	11(3)	237-2 46	2007
Kuwana M, Iki S, Urabe A	The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab	Am J Hematol	82(9)	846-8 48	2007
Yamaguchi Y, Seta N, Kaburaki J, Kobayashi K, Matsuura E, Kuwana M	Excessive exposure to anionic surfaces maintains autoantibody response to β_2 -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome	Blood	110(13)	4312- 4318	2007
Yin T, Takeshita S, Sato Y, Sakata T, Shin Y, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Kojima T, Madoiwa S, Sakata Y, Murata M, Ikeda Y, Miyata T	A large deletion of the PROS1 gene in a deep vein thrombosis patient with protein S deficiency	Thromb Haemost	98 (4)	783- 789	2007
Miyata T, Kokame K, Banno F, Shin Y, Akiyama M	ADAMTS13 assays and ADAMTS13-deficient mice	Curr Opin Hematol	14 (3)	277- 283	2007
Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T	Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients	Thromb Res	120 (2)	181- 186	2007
Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T	Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels	Thromb Haemost	97 (6)	1052- 1053	2007
Yin T, Miyata T	Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives	Thromb Res	120 (1)	1- 10	2007
Kyotani M, Okumura K, Takagi A, Murate T, Yamamoto K, Matsushita T, Sugimura M, Kanayama N, Kobayashi T, Saito H, Kojima T	Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with antithrombin gene abnormalities including two novel mutations.	Am J Hematol	82 (8)	702- 705	2007
Sanda N, Fujimori Y, Kashiwagi T, Takagi A, Murate T, Mizutani E, Matsushita T, Naoe T, Kojima T	An Spl1 binding site mutation of the PROS1 promoter in a patient with protein S deficiency.	Br J Haematol	138 (5)	663- 665	2007
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	119 (1)	35- 43	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T	Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation.	Int J Hematol	83 (3)	217- 223	2007
Ohmori T, Sakata Y	Platelet-directed gene therapy.	Transfus Med Hemother	34	429- 439	2007
Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, Sakata Y	Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis	Thromb Res.	119 (2)	229- 240	2007
Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Sakata Y	Silencing of a targeted protein in in vivo platelets using a lentiviral vector delivering short hairpin RNA sequence.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	27 (10)	2266-227 2	2007
Ito T, Okada T, Mimuro J, Miyashita H, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Sakata Y, Shimada K, Ozawa K	Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats.	Hypertension	50 (3)	531- 536	2007
Mimuro J, Niimura M, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ono T, Ohmori T, Madoiwa S, Okada K, Matsuo O, Sakata Y	Unbalanced Expression of ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Mouse Endotoxemia.	Thromb Res	doi: 10.1016 /j. thromb osis		2007
Niwa K, Mimuro J, Miyata M, Sugo T, Ohmori T, Madoiwa S, Tei C, Sakata Y	Dysfibrinogen Kagoshima with the amid acid substitution gThr-314 to lle:Analyses of molecular abnormalities and thrombophilic nature of this abnormal molecule	Thromb Res	doi: 10.1016 /j. thromb osis.		2007
川崎口富夫	学会セッションのテーマ変遷から見た医療水準 - 静脈血栓症における医療訴訟の検討-	日本血管外科学会雑誌	7 (1)	7- 12	2007
Kokame K, Aoyama Y, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T	Inherited and de novo mutations of ADAMTS13 in a patient with Upshaw-Schulman syndrome	J Thromb Haemost	6 (1)	213- 215	2008
Yano, Y Ohmori, T Hoshide, S Madoiwa, S Yamamoto, K Katsuki, T Mitsuhashi, T Mimuro, J Shimada, K Kario, K Sakata, Y	Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in dual-antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad	Eur Heart J	doi: 10.1093 /eurhear tj/ehn02 7		2008
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	37	66-69	2007
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	119	447-452	2007
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.	120	381-386	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yagi H, Ito S, Kato S, Hiura H, Matsumoto M, <u>Fujimura Y</u>	Plasma levels of ADAMTS13 antigen, determined by an enzyme immunoassay using the neutralizing monoclonal antibody, parallel to those of the activity.	Int J Hematol	85	403-407	2007
Bennett CL, Benjamin K, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, McKoy JM, Tevar AD, Cursio JF, Yarnold PR, Kwaan HC, De Masi D, Sarode R, Raife TJ, Kiss JE, Raisch DW, Davidson C, Sadler JE, Ortel TL, Zheng XL, Kato S, Matsumoto M, Uemura M, <u>Fujimura Y</u>	Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from the Surveillance, Epidemiology, and Risk Factors for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (SERF-TTP) research group and the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project.	J Am Coll Cardiol	50	1138-1143	2007
Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, <u>Fujimura Y</u>	Prophylactic fresh frozen plasma infusion may prevent the development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels	Bone Marrow Transplant	40	251-259	2007
Shida S, Nishio K, Sugimoto M, Mizuno T, Hamada M, Kato S, Matsumoto M, Okuchi K, <u>Fujimura Y</u> , Yoshioka A.	Functional imaging of shear-dependent activity of ADAMTS13 in regulating mural thrombus growth under whole blood flow conditions.	Blood	111	1295-1298	2008
Sakakura M, <u>Wada H</u> , Tawara I, Nobori T, Sugiyama T, Sagawa N, Shiku H	Reduced Cd4+ Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Thrombosis Research	120	187-193	2007

平成 17 年度 研究成果の刊行物・別冊

特発性血小板減少性紫斑病

Idiopathic thrombocytopenic purpura

桑名正隆

Key words : 血小板, 自己抗体, T細胞, 分子標的療法, *Helicobacter pylori*

1. 概 念

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は, 血小板破壊が亢進して血小板減少を来す後天性疾患の中で明らかな原因や基礎疾患がないものと定義される。そのため, 単一の病因により規定された疾患概念でなく, 様々な病態を包括した症候群という方が適切である。我が国では特発性 (idiopathic) という側面に重点が置かれているが, 欧米 (特に米国) では本症を免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura) の中の特発性病態に分類している¹⁾。

ITP はその発症様式と経過から 6 カ月以内に

自然寛解する急性型と, 血小板減少が 6 カ月を越えて持続する慢性型に分類される (表 1)。急性型の多くは小児例で, ウイルスなどの先行感染を認めることが多い。一方, 慢性 ITP は成人女性に好発し, 自然寛解はまれである。

2. 病因論的事項

本症でみられる血小板破壊の主たる機序は血小板に対する自己免疫応答で, 他の自己免疫疾患と同様に遺伝的素因と後天的な環境要因の両者が関与する多因子疾患と考えられている。これまで HLA, Fc 受容体, TNF- β などの遺伝子多型との関連が報告されているが, これら相関

表 1 ITP の急性型と慢性型

	急性型	慢性型
好発年齢	2-5 歳	20-40 歳
男女比	1:1	1:2-4
好発する時期	冬-春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確なことが多い	発症時期が不明確なことが多い 検診などで見つかることあり
先行感染	80%で上気道炎や胃腸炎	通常はない
出血症状	強い	欠く場合もあり
自然寛解	6 カ月以内に全例 慢性型に移行することあり (約 20%)	<2%
予 後	良好 (死亡率は 1%未満)	良好 (ただし難治例では死亡率 5-10%)

表 2 ITP に出現する抗血小板自己抗体により認識される血小板膜糖蛋白

	他の呼称	分子量 (kDa)	リガンド	ITP での陽性頻度*	自己抗体に関連する臨床所見
GPIIb-IIIa	α IIb β ₃ CD41/CD61	145/110	フィブリノーゲン, ビトロネクチン フィプロネクチン, CD40L	30-93%	成人/小児あるいは慢性型/急性型を含む全ての ITP
GPIb-IX	CD42abc	170/17	vWF, トロンピン	20-80%	成人慢性型 ITP
GPIa-IIa	α ₂ β ₁ CD49b/CD29	160/138	コラーゲン	10-28%	ITP, 抗リン脂質抗体症候群, バルプロ酸誘発性血小板減少症
GPIV	CD36	88	コラーゲン, トロンボスポンジン	10-38%	ITP, LA 陽性 SLE, TTP
GPV	CD42d	82	GPIb-IX と結合して存在	<10%	水痘後急性 ITP, 金製剤誘発性 血小板減少症

*陽性頻度は検出法, 報告により大きく異なる。

はいずれも弱い。環境要因として様々な外来微生物との関連が知られている。急性 ITP の多くは上気道炎や胃腸炎が先行する。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や C 型肝炎ウイルス感染者に、ITP と区別できない血小板減少症がみられる。最近、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性 ITP 患者の半数以上で除菌療法後に血小板数が増加することが示され²⁾、*H. pylori* と ITP の関連が明らかにされた。

3. 病態と検査診断

a. 血小板破壊の機序

血小板破壊の主たる機序は、抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板が網内系で Fc γ 受容体を介してマクロファージに捕捉・貪食される病態である¹⁾。血小板の破壊は主に脾、骨髄など網内系組織で起こり、補体活性化などを介して血管内で破壊されることは通常ない。一方、抗血小板抗体の対応抗原は血小板のみならず骨髄巨核球にも発現することから、抗血小板抗体が血小板産生も抑制することが指摘されている³⁾。最近、ITP 患者で細胞傷害性 T 細胞による血小板破壊が報告されたが⁴⁾、特異的な抗原認識を介した反応かは明らかでない。急性 ITP では感染症回復期に作られた免疫複合体による血小板の非特異的な破壊、ウイルスによる巨核球障害の関与も示されている。

b. 抗血小板抗体の対応抗原

表 2 に ITP 患者でみられる抗血小板抗体により認識される各種血小板膜糖蛋白を示す。これら分子はいずれも血小板凝集にかかわるリガンドの受容体で、抗血小板抗体による血小板機能障害が出血傾向を助長することが知られている⁵⁾。抗 GPIIb-IIIa 抗体の頻度が最も高く、感度の高い検出法を用いると 90% 以上の症例で陽性となる。抗血小板抗体の多くはこれら膜表面分子上の高次構造を認識する。

c. 抗血小板抗体の産生機序

ITP で検出される抗血小板抗体は親和性が高く、主に IgG アイソタイプであることから、その産生は T 細胞依存性と考えられてきた。以前より ITP 患者 T 細胞が血小板によって感作されていることが知られていたが、最近 ITP 患者において血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa 特異的な自己反応性 CD4⁺T 細胞の存在が報告された⁶⁾。GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞は B 細胞から抗血小板抗体産生を誘導するヘルパー活性を有する。これら T 細胞は GPIIb-IIIa からの生理的なプロセッシングでは十分量が作られないペプチド(潜在性 (cryptic) ペプチド)を認識する⁷⁾。ITP 患者では、何らかの原因により GPIIb-IIIa 由来の潜在性ペプチドが提示され、その結果として GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞が活性化され、抗血小板抗体産生が誘導される。現時点で ITP の発症を誘発する GPIIb-IIIa の潜在性ペプチドの発現機構は明ら

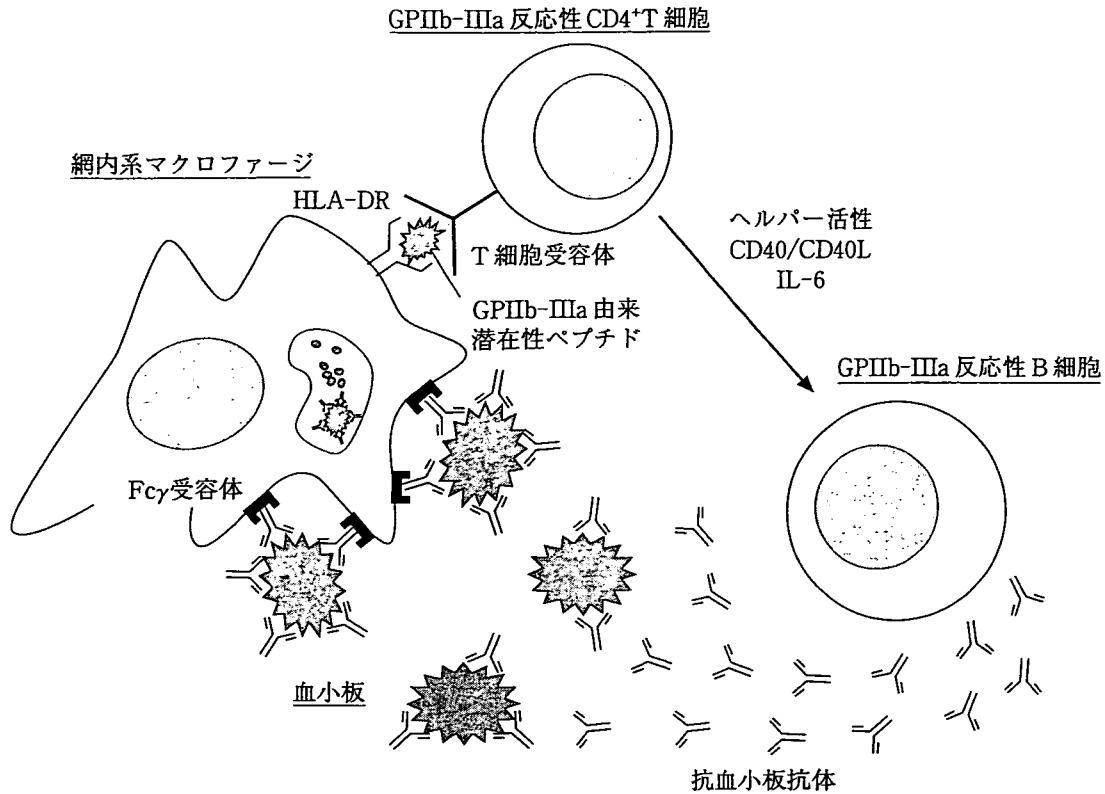


図1 ITPにおける抗血小板抗体の産生機序

抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板を貪食した網内系マクロファージがGPIIb-IIIa由来ペプチドを発現することでGPIIb-IIIa反応性T細胞を活性化し、B細胞からの抗血小板抗体産生を誘導する。慢性期のITP患者ではこのサイクルが成立し、抗血小板抗体産生が維持される。

かでないが、化学物質などによるGPIIb-IIIaの分子修飾や交差反応性B細胞によるGPIIb-IIIaの濃縮などの機序が推測されている。ITP患者では、抗血小板抗体が結合した血小板を貪食した網内系マクロファージがGPIIb-IIIaの潜在性ペプチドを発現することでGPIIb-IIIa反応性T細胞の活性化を維持し、B細胞からの抗血小板抗体産生を誘導するサイクルが成立している(図1)。

d. 診断と新しい検査法

ITPの診断は主に血小板減少を来す他疾患の除外による。同様の免疫学的機序により血小板減少を来す全身性エリテマトーデスをはじめとした膠原病、リンパ系腫瘍、HIV感染との鑑別が重要である。米国で作成されたガイドラインに従うと、病歴、身体所見、末梢血塗抹標本でITPに矛盾せず、他の疾患を疑う所見がなければITPと診断してよい⁸⁾。ITP患者骨髄では巨核球数は正常あるいは増加し、血小板付着像を欠

く場合が多いが、これら所見はITPに特異的ではない。そのため、ITPとして非典型的な臨床所見がある場合、高齢者(60歳以上)、摘脾を考慮する場合を除いて骨髄検査は不要とされる。一方、我が国で広く測定されている血小板関連IgG(PAIGG)は米国のガイドラインではITPの診断に不要な検査とされている⁹⁾。PAIGG中にはGPIIb-IIIaなどに対する自己抗体だけでなく、非特異的に血小板に結合しているIgG成分も含まれる。そのため、ITPにおける検出感度は80-90%と高いものの、特異性は低い。最近これら検査法に代わるITPの診断に有用な新しい臨床検査が報告され、それらを取り入れることで積極的にITPを診断する試みが検討されている。

1) 抗血小板膜糖蛋白特異抗体の検出

GPIIb-IIIaなど血小板膜糖蛋白に対する自己抗体はITPに特異的なことから、その検出法が数多く考案されてきた。特にモノクローナル抗体を用いたantigen-capture assayが広く行われ

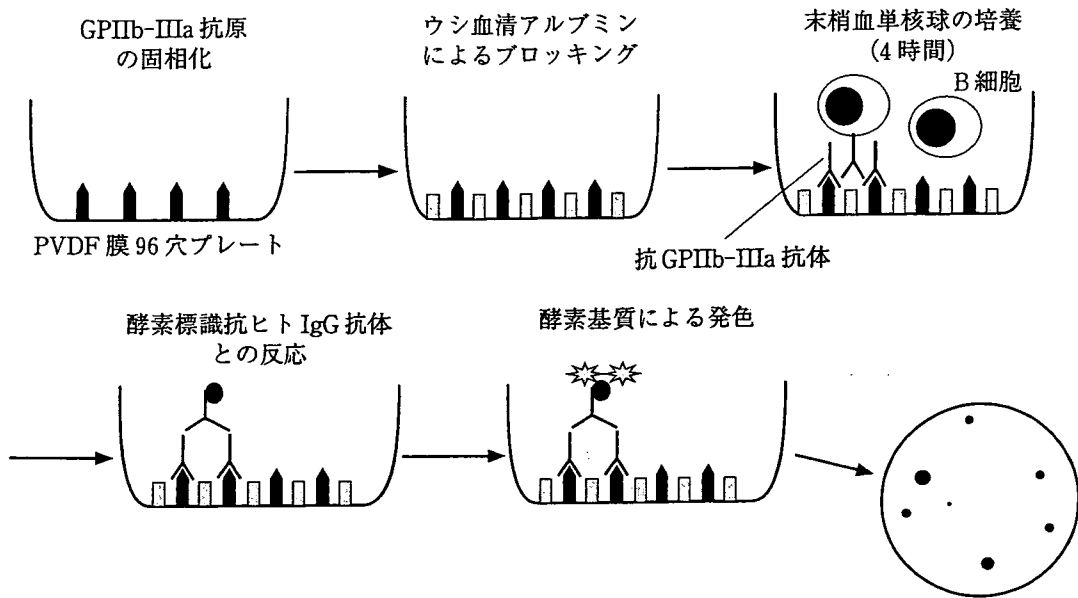


図2 抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞を検出する ELISPOT 法の原理

PVDF 膜 96 穴プレート上に GPIIb-IIIa 抗原を固相化し、ウシ血清アルブミンでブロック後にその上で患者末梢血から分離した単核球を 4 時間培養する。その間に B 細胞から分泌された抗 GPIIb-IIIa 抗体を、酵素標識抗ヒト IgG 抗体・酵素基質によりスポットとして検出する。

ている。この方法は特異性は高いが、30-60%と検出感度が低い。その理由として、モノクローナル抗体と自己抗体が同一もしくは近傍のエピトープを認識する場合に偽陰性となることがあげられる。また、抗血小板抗体の多くは流血中で血小板に結合した状態で存在するため、血清や血漿ではなく血小板を試料として用いる必要がある。このことが抗血小板抗体検出法の操作を煩雑にして普及を妨げている。

この点を解消するため、著者らは抗血小板抗体ではなく、enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法の原理を用いて抗血小板抗体を産生する B 細胞を検出するアッセイ法を考案した⁹⁾。図2に抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞を検出する ELISPOT 法の原理を示す。精製 GPIIb-IIIa 抗原を固相化した膜上で患者末梢血から分離した単核球を 4 時間培養し、その間に B 細胞から分泌された抗 GPIIb-IIIa 抗体をスポットとして検出する。少数例の検討ではあるが、ITP における感度は 91%、特異度は 94% と良好な成績が得られている。この結果は同時に測定した血小板関連抗 GPIIb-IIIa 抗体と特異性は同等で、感度は PAIgG に匹敵していた。既にこの手法の

キット化に成功し、近日中に検査センターで測定可能となる予定である。

2) 血小板回転

ITP 患者の多くでは末梢での血小板破壊を反映して血小板寿命が著明に短縮し、血小板回転が亢進している。従来のアイソトープで標識した血小板を用いる方法は操作が煩雑で、特定の施設でしか行えなかった。そこで、血小板回転を反映する簡便な方法として網状血小板比率と血中トロンボポエチン(TPO)が検討され、それらの ITP 診断における有用性が示された¹⁰⁾。網状血小板は幼若な血小板で、ITP では末梢での血小板破壊亢進を反映して流血中の血小板に占める比率が上昇する。一方、TPO は巨核球低形成を呈する再生不良性貧血や無巨核球症で上昇し、ITP では正常または軽度の上昇にとどまる。そのため、TPO の著増があれば ITP を除外できる。

4. 治療と予後

a. 治療の基本方針と標準的治療

ITP 治療の基本方針は血小板数を正常に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防を目標とし、常に治療法による効果と副作用の

バランスを考える。血小板数と出血症状の程度に基づいて初回治療方針を決めるが、血小板数が5万/ μ l以上あれば通常は経過観察とする⁹⁾。主要臓器(脳や消化管など)での出血や血小板数5万/ μ l以下での手術や分娩時には血小板輸血や免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) で対処する。治療の適応となる症例では、まず副腎皮質ステロイド、次いで摘脾による標準的治療を行う。副腎皮質ステロイド療法により血小板数は増加するが、多くは減量に伴い血小板数が減少し、本剤を中止または少量で維持できる症例は20%程度にすぎない。副腎皮質ステロイドの効果が不十分な例では摘脾を考慮する。術前に摘脾の効果を予測することは困難だが、有効率が高い臨床要因として若年者、発症5年以内の早期例、IVIG有効例が報告されている。開腹摘脾術は安全だが、最近では侵襲が少なく短期間の入院で済む腹腔鏡下摘脾術が広く行われている。摘脾直後には90%以上の症例で血小板数が増加し、1-2週間後にピークとなる。その後徐々に血小板数が減少する例があり、永続的寛解率は50-60%にとどまる。摘脾後の再発時にはまず副脾を疑う。副脾が検出されれば、摘出により高率に寛解が得られる。

副腎皮質ステロイド、摘脾で血小板数を出血の危険の少ないレベルに維持できない症例を難治性と呼び、10%程度を占める⁹⁾。難治例に対して免疫抑制薬など様々な治療が試みられているが、現時点で確立された治療法はない¹⁾。

b. *H. pylori* 除菌療法

最近、*H. pylori* を保菌する ITP 患者で、除菌療法により血小板数が増加することが注目されている。*H. pylori* は胃粘膜に持続感染するグラム陰性桿菌で、消化性潰瘍や胃癌と関連する。我が国では *H. pylori* を保菌する ITP 患者の半数以上で除菌療法後に血小板数が増加する。血小板増加は一過性でなく、15万/ μ l以上が1年以上持続する長期寛解例も少なくない。現時点で *H. pylori* 除菌が血小板数を増やす機序は明らかでない。*H. pylori* 除菌療法はプロトンポンプ阻害薬と抗菌薬2種類を1週間服用するだけで、胃腸障害や皮疹などがときにみられるものの重篤な副

作用はまれである。副腎皮質ステロイド療法に比べて寛解導入率は高く、副作用も少ないことから、*H. pylori* 除菌療法を組み合わせた新しい治療指針が提案されている(図3)。すなわち、ITPと診断されればまず *H. pylori* を検索し、陽性例では出血症状の有無にかかわらず除菌療法を行う。除菌療法無効例や *H. pylori* 陰性例では従来の副腎皮質ステロイド療法を行う。*H. pylori* 除菌療法を最初に行うことにより、副腎皮質ステロイド療法を受ける患者は確実に減少すると予想される。

c. ITP に対する新たな治療戦略

ITP の治療には非特異的な免疫抑制あるいは網内系の機能障害を目的とした副腎皮質ステロイド療法あるいは摘脾が行われてきた。*H. pylori* 除菌療法は ITP の治療に画期的な進歩をもたらしたが、本療法導入後も ITP の5-10%は難治例として残る。近年、病態に関与する分子や細胞を標的とした治療法(分子標的療法)が臨床に導入されている。ITP 慢性期には図1に示す網内系マクロファージ、GPIIb-IIIa 反応性 T, B 細胞のサイクルが成立しており、いずれかのステップを標的とすることで抗血小板抗体産生の抑制が可能である。表3に今後期待される分子標的療法とその作用標的をまとめた。作用機序が明確な新規免疫抑制薬 cyclosporin A と mycophenolate mofetil が ITP に対して用いられ、良好な成績が報告されている。悪性リンパ腫治療薬として開発された CD20 に対するキメラ抗体 rituximab は抗血小板抗体産生 B 細胞を含む成熟 B 細胞を除去することで効果を発揮する。長期寛解が得られる症例があるものの再発例も多い¹¹⁾。投与後は末梢血 B 細胞が一過性にほとんど消失するが、重篤な感染症の頻度は少ない。また、TNF 阻害薬の etanercept が有効であった難治性 ITP 例が報告されている¹²⁾。以上の薬剤は ITP 以外の疾患で既に承認あるいは承認待ちである。

一方、臨床試験段階の治療法として CD52 に対するヒト化抗体 campath-1H がある。リンパ球に広く発現する CD52 を標的とすることでリンパ球すべてを除去する。有効例の報告がある