

200834017A

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

平成20年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 村田 満

慶應義塾大学 医学部

平成21年3月

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

平成20年度

総括・分担研究報告書

平成21年3月

## 目次

### 血液凝固異常症に関する調査研究

I. 総括研究報告書	村田 満 慶應義塾大学	7
------------	-------------	---

#### II. 分担研究報告書

##### ITP (特発性血小板減少性紫斑病) 研究グループ

グループリーダー： 藤村欣吾 広島国際大学

班員： 池田康夫 慶應義塾大学

桑名正隆 慶應義塾大学

倉田義之 四天王寺国際仏教大学

富山佳昭 大阪大学

研究協力者： 野村昌作 市立岸和田市民病院血液内科

降旗謙一 株式会社エスアールエル

宮川義隆 慶應義塾大学医学部

佐藤隆司 慶應義塾大学医学部

西本哲也 慶應義塾大学大学院

特別協力者： (疫学班) 杉田 稔 東邦大学

島田直樹 慶應義塾大学

グループ研究総括：藤村欣吾	16
---------------	----

##### 分担研究報告：

藤村欣吾 難治性 ITP の治療	23
------------------	----

池田康夫 トロンボポエチン受容体作動薬の開発動向	28
--------------------------	----

桑名正隆 制御性 T 細胞が特発性血小板減少性紫斑病の発症を抑制する	31
------------------------------------	----

倉田義之 臨床調査個人票(平成 18 年度)集計による特発性血小板減少性の全国疫学調査	38
---------------------------------------------	----

富山佳昭 特発性血小板減少性紫斑病の補助診断としての網状血小板測定法に関する基礎的研究	45
---------------------------------------------	----

## TMA (血栓性微小血管障害症) 研究グループ

- 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  
和田英夫 三重大学  
研究協力者： 森木隆典 慶應義塾大学  
日笠 聡 兵庫医科大学  
特別協力者： (疫学班) 杉田 稔 東邦大学  
島田直樹 慶應義塾大学

グループ研究総括：藤村吉博 ..... 50

### 分担研究報告：

- 藤村吉博 膠原病 TMA における ADAMTS13 と臨床所見の解析 ..... 60  
和田英夫 TMA の全国アンケート調査における治療に関する報告 ..... 69

## 特発性血栓症 研究グループ

- グループリーダー： 小嶋哲人 名古屋大学  
班員： 坂田洋一 自治医科大学  
宮田敏行 国立循環器病センター研究所  
川崎富夫 大阪大学  
辻 肇 京都府立医科大学  
横山健次 慶應義塾大学  
特別協力者： (疫学班) 杉田 稔 東邦大学  
島田直樹 慶應義塾大学

グループ研究総括：小嶋哲人 ..... 78

### 分担研究報告：

- 宮田敏行 プロテイン S K196E 変異を保有する日本人静脈血栓  
塞栓症患者 ..... 95  
坂田洋一 静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する ..... 100  
全国実態個別調査の実施  
川崎富夫 日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略に関する研究 ..... 108  
辻 肇 「ヘパリン在宅自己注射療法の指針」に関する ..... 111  
アンケート調査と改正指針(案)  
横山健次 VIDAS D-dimer assay による血栓性疾患の評価 ..... 120

## 静脈血栓症／肺塞栓症 研究グループ

グループリーダー： 小林隆夫 県西部浜松医療センター

班員： 榛沢和彦 新潟大学

研究協力者： 佐久間聖仁 女川町立病院

中村真潮 三重大学大学院

山田典一 三重大学大学院

グループ研究総括：小林隆夫	123
分担研究報告：	
小林隆夫 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症の全国調査 2001年～2005年（最終報告）	133
院外発症静脈塞栓症の危険因子に関する研究（中間報告）	138
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	142
榛沢和彦 新潟県中越地震における肺塞栓症(PE)/深部静脈血栓症 (DVT)の追跡調査に関する研究（中間報告）	146
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	149
IV. 研究成果の刊行物・別冊	171
V. その他	

## 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 20 年度総括研究報告書

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

研究代表者 村田 満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

研究要旨

本調査研究班は特定疾患治療研究対象事業である 4 つの疾患である特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性微小血管障害症（TMA）、特発性血栓症、深部静脈血栓症／肺塞栓（DVT/PE、いわゆるエコノミークラス症候群）を対象としている。本研究は（1）分子病態解析に基づいた診断基準・治療指針の確立と普及、そしてその効果の検証、（2）疫学的解析による我が国での発症頻度、予後などの正確な把握を目的とする。研究班を 4 つテーマ毎にサブグループに分け、それぞれ課題に取り組むとともにグループ間の相互協力を通じて研究を遂行する。平成 17-19 年度に行われた「血液凝固異常症に関する調査研究」（研究代表者：池田康夫 慶應義塾大学教授、H17-難治一般-002）では、4 疾患について各グループが着実な研究成果をあげた。本研究（平成 20-22 年度）は過去に確立された研究調査体制を踏襲しつつ、より多くの成果を得る為の体制で遂行している。

A. ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

1. 疫学研究：厚生労働省において毎年行われる ITP 臨床個人調査を基に、ITP の新規発症数、ITP 罹病数、発症年齢分布、治療内容などを含め QOL についても調査票から解析した。

1) ITP の新患発症は急性、慢性を合わせて年間約 3000 名で、慢性 1700～1800 名に対し、急性型は 1200～1300 名で、いずれの年においても慢性型が多い。更新症例は慢性型では 15000 名前後で、総計すると人口 10 万当たりの罹病率は 16.8 となる。

2) 発症年齢、および更新年齢分布

は 3 年間を通じて変化は見られていない。急性型では 5 歳以下の発症が最も多く、男児が女児に比し 1.5～2 倍多い。次いで 66 歳以降にも発症のピークを認め男女比には差がない。

慢性型では女性と男性では異なり、女性では 20～40 歳代に一つのピークが認められ、さらに 50～80 歳代に男女とも最も大きなピークが認められ男女比は 1:1.5 である。すなわち女性は 2 つのピーク、男性は 1 つのピークである。更新症例においては男女とも 50～80 歳の一つのピークになり男女比は 1:2.5 となる。従って慢性 ITP は中高年齢者に最も多い疾患であることが明らかとなった。この

ことは昭和 40～50 年代の ITP 疫学調査とは大きく異なり、約 30 年の間に罹患年齢が大きく変化したことがわかる。

3) 治療および QOL: ピロリ除菌療法には保健適応が認められていないにも関わらず多くの症例で行われており、治癒ないしコントロール良好例を生み出している。この他にも種々の治療が行なわれ日常生活の QOL は保たれていることが伺えた。

臨床個人調査表を用いた疫学研究の問題点として一部の都道府県のデータが欠損しており今後は全国データとなる様努力する必要が挙げられている。

2. 新たな ITP 診断基準の標準化に関する研究: ITP の発症機序が血小板特異抗原に対する自己抗体が産生されることによる自己免疫疾患であることが確認され、いわゆる免疫性血小板減少症であることから免疫学的特長を示す項目を取り入れた診断基準が作成された。2006 年に提案した診断基準は特異性、感度に関して問題なく、免疫性血小板減少症の診断に有用であることが明らかとなっている。しかしこの検査が特殊技術やキットを必要とするために検査項目によっては中央化する必要が生じ、中央化に向けての検討が SRL と慶應義塾大学との間で行われた。その結果 SRL と慶應義塾大学との間に検査結果に関して良好な相関が認められ、SRL での検査体制が整ったと判断している。今後は全国からの検体輸送に関する日数の影響とそれに関係する精度管理の問題が克服すべき点で、検討を行う計画である。

また検査方法の検討も課題となってきた。網状血小板の測定方法には当初から行われているフローサイトメーターに

よる方法 (FCM 法) と、幼弱血小板分画を検査機器に付属しているソフトにより検出する (IPF 法) 方法があり 2 つの方法間で測定値に差が認められ、特に時間経過した検体での差が大きくなることが指摘されている。

FCM 法は煩雑で実用化には難しい点があり、今後 IPF 法の精度を上げる検討を行って行く必要があることが課題となった。

3. ITP の治療ガイドライン: ピロリ菌陽性 ITP 症例においては除菌療法が血小板増加効果を認めることから、除菌療法を組み入れた治療ガイドラインを作成した。2004 年に提案したこの治療ガイドラインの有用性についての検証が一部の施設で行われその有用性が明らかにされた。今後さらに対象を広げて検証を行う必要があるが、これを行うに当たっては 2 つの問題点が生じている。一つは ITP に対する除菌療法の保健適応がいまだ認められていないことである。従ってこの治療プロトコールも“案”としており正規の治療ガイドラインとなっていないことから、全国的なアンケート調査の適切性が問題となっている。現実には全国的に非常に多くの症例で除菌療法が行われていることが臨床個人調査表から伺われるが、公の調査となると難しい点である。

さらに別の問題として HCV 陽性症例における ITP 治療が課題である。メタ解析によると ITP の中に HCV 陽性例が約 20% 存在しており、診断基準からいえば除外すべき症例である。しかし HCV 陽性 ITP が除外されているか否かの検討がなく、また HCV 陽性者における血小板減少機序にも (HCV 関連 ITP) 免疫性の場合と、肝



炎ウイルスや肝障害に起因する機序があり、これらを区別する必要が治療を選択する上で問題となる。

HCV 陽性例に血小板減少を伴う症例に関しての ITP からの除外方法並びに HCV 関連 ITP を含めた治療ガイドラインを検討する必要性を提案している。

4. ITP に関する基礎的研究：難治性 ITP 症例に対して基礎的研究を進め病態解析を行う。治療に関して現在臨床治験が行われ、さらに今後治験が計画されている TPO アゴニストの ITP 治療に対する位置づけを検討する。難治性 ITP に対する TPO アゴニストの治験が世界的規模で行われ、有用性が認められた。それに基づき欧米では使用が認可されている。本邦では現在 2 剤についての治験が進行中である。この治験状況やこれ以外の本邦で開発されている TPO アゴニストのまとめが報告された。今後これらの中で副作用が最も少なく、コンプライアンスが良く、血小板増加作用のある薬剤が選択される事を望んでいる。基礎研究は ITP の発症機序や治療法を考案する上で重要な分野である。その中で調節性 T 細胞 (Treg) に関する研究がなされ、前年度には Treg 減少マウスにおいて約 30% に ITP と類似の所見を示すマウスが作成された。このことから Treg が自己免疫の発症に重要な役割を担っていることが確認された。今後はこの ITP モデルマウスを用いて治療研究が出来ればと考えている。

## B. TMA (血栓性微小血管障害症) 研究グループ

TMA の代表疾患として血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) や溶血性尿毒症症候群

(HUS) が含まれるが、近年 TTP では IgG 型の自己抗体によって von Willebrand factor (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 の活性が著減することが明らかとなり、TMA 患者における ADAMTS13 が注目されている。このような背景の中で TMA サブグループは、(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) 確立された ADAMTS13 活性の簡便・迅速測定法の評価と普及、(4) ADAMTS13 インヒビターのエピトープ解析、(5) TMA (TTP) の診断・治療ガイドラインの確立、の 5 つの項目について研究をすすめている。TMA サブグループでは本邦 TMA 解析センターとして全国の医療機関から ADAMTS13 解析依頼を受け、TMA 症例の集積を行いデータベース化することを行ってきた。1998 年 7 月から 2008 年 12 月の期間に我々が集積した TMA は 922 例と世界に類を見ない症例数となった。その 922 例の内訳は先天性 65 例、後天性 857 例であった。後天性の中で基礎疾患を認めない特発性が 392 例で、臨床所見より TTP と診断されたものが 288 例、HUS が 104 例であった。また膠原病合併 TMA が 233 例あった。ADAMTS13 著減例は TMA 全体中 35% と低率であるが、後天性特発性 TTP に限ると 69% と高率であった。基礎疾患の存在しない TTP 症例は、多くの症例で ADAMTS13 活性が著減していると考えられる。一方、後天性特発性 HUS では ADAMTS13 活性著減例は 1 例も認めなかった。基礎疾患に伴う 2 次性 TMA で ADAMTS13 活性が著減する症例が多いのは、抗血小板薬チクロピジン内服に伴う TMA のみである。膠原病に合併した TMA でも ADAMTS13 活性が著減する症例は存在するが、21% に留まった。

以上のごとく多数例の解析によって、基礎疾患による ADAMTS13 活性の特徴が明らかになったが、全体の約 2/3 を占める ADAMTS13 活性が著減しない症例の病因の解明が今後の課題である。

TMA は 922 例中の先天性 65 例から先天性 TTP である Upshaw-Schulman 症候群 (USS) を 41 例発見し、36 例で ADAMTS13 遺伝子解析を行った。本邦 USS の臨床的特徴の観察の結果、USS に特徴的とされる交換輸血を必要とするような新生児期の重症黄疸が認められた症例は 41 例中 19 例 (46%) に過ぎず、半数以上の症例で新生児期重症黄疸は認めなかった。小児期に繰り返し血小板減少を認めた症例は 32 例 (78%) であったが、残りの 9 例は血小板減少を認めなかったということではなく、検査すらされていなかった可能性が残った。

また、妊娠時に初めて USS と診断された症例を 6 家系 9 症例認めた。9 症例で 16 回の妊娠を確認したが、すべての妊娠で血小板減少を認めた。これは、妊娠 20 週以降に発生し、しばしば TMA 発作を伴うことから、胎児側の流死産のみでなく、母体側にも危険が高く、妊娠する前に USS と診断しておくことが重要であることが認識された。また、遺伝子解析の結果では、責任遺伝子変異を同定した 34 例中ホモ変異 9 例、複合ヘテロ変異 25 例であること、日本人に多い ADAMTS13 遺伝子異常は R193W や Q449X であり、発見した 34 個の ADAMTS13 遺伝子異常のほとんどが日本人に特有の変異であることが確認した。

### C. 特発性血栓症 研究グループ

特発性血栓症サブグループ研究は、近年

増加している我が国における静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、静脈血栓塞栓症の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、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塞栓症の予知・予防のための対策の確立を目的とする。本研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究から構成される。

1. 全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究：(1) 本邦における静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用の実態調査研究アンケート調査の結果、静脈血栓塞栓症の再発、出血などの見られる例がかなりあり、併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を明らかにする二次調査、ならびに PT-INR 簡易型迅速測定装置の導入に関する調査を計画した。(2) ヘパリン在宅自己注射に関する治療指針アンケート調査の結果、概ね適切との回答が得られたが、さらに個々の寄せられた意見、要望などについて、その詳細を検討した上で修正し、最終的に研究班として治療指針の提示が計画された。(3) 先天性血栓性傾向 (AT、PC、PS 欠損症) 日本人患者の実態調査を行うため、慶應義塾大学医学部の倫理委員会の承認を得て、日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の理事会からの承諾を得た後、各評議員 (医師) あてにアンケート送付を計画した。

2. 日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究：(1) 特発性血栓症サブグループとして収集した日本人静脈血栓塞栓症患者 173 名中に、プロテイン S K196E 変異のヘテロ接合体 13 名、ホモ接合体 2 名が同定された。また、プロテ

ンSK196E 変異保有者の半数以上の患者(8名)が、別の変異(ホモ接合体も含めて)を併せもつことが判明した。

(2) 深部静脈血栓症患群と、年齢・性一致させたコントロール群のオッズ比は、第V因子抗原量において6.1、リン脂質結合能においては6.7となり、凝固第V因子低下は日本人における深部静脈血栓症の危険因子と推測された。

(3) 家族内静脈血栓塞栓症発生の見られた先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症合併症家系において、それぞれ原因と思われる遺伝子変異(*SERPINC1*; c.1391C>A; p.Pro439Thr [AT Budapest5]、および*LMNA*; c.1283G>C; p.Asp357His)を同定した。

#### D. 静脈血栓症/肺塞栓症 研究グループ

深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)は、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、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。本疾患はまた、エコノミークラス症候群(旅行者血栓症)として広く一般にも知られ、平成16年10月の新潟中越地震の被災者、特に車中泊をされている方々にPEが多発し、「日本人にはPEは多くない」という

従来の認識を覆す極めて高い頻度で発生している。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。

(1) 産婦人科領域の静脈血栓塞栓症(VTE)の調査: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、死亡率が減少した。(2) PEとDVTの頻度、臨床的特徴に関する研究: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。また、PEを伴ったDVT群とDVT単独群での比較では、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。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が必要である。(3) 精神科病棟入院患者におけるPEに関する検討: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を発症しやすいと考えられ、予防対策の可能性が示唆された。この調査結果を基に、急性期病棟入院患者に対してのみ認可されていた「肺血栓塞栓症予防管理料」が、平成20年4月、身体拘束を必要とする精神科入院患者に対しても認可された。(4) 新潟県中越地震におけるDVT/PEの追跡調査に関する研究:新潟県中越地震被災地では震災4年後でも9.8%にDVTを認め、これは新潟県と共同で調査した新潟県中越地震対照地一般住民検査におけるDVT頻度(1.8%)よりも高く、未だに影響が残っている可能

性が示唆された。したがって、今後も引き続き検査は必要であり、また原因としてDVTと関係がある疾患の発生頻度についても今後調査が必要である。(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：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。

今後は、重症うっ血性心不全患者で特に呼吸性下大静脈虚脱率低下例では薬物による一次予防が必要と考えられた。(6)院外発症静脈血栓症の危険因子に関する研究、および(7)入院患者における静脈血栓症発症予知に関する研究に関して、現在調査研究中である。

## グループ研究報告書

## 平成 20 年度 ITP サブグループ研究報告

- グループリーダー： 藤村欣吾 広島国際大学薬学部 教授
- 班員： 池田康夫 慶應義塾大学医学部内科 教授  
桑名正隆 慶應義塾大学医学部内科 準教授  
倉田義之 四天王寺国際仏教大学 教授  
富山佳昭 大阪大学医学部付属病院輸血部 講師
- 研究協力者： 野村昌作 市立岸和田市民病院血液内科  
降旗謙一 株式会社エスアールエル  
宮川義隆 慶應義塾大学医学部  
佐藤隆司 慶應義塾大学医学部  
西本哲也 慶應義塾大学大学院
- 特別協力者： (疫学班) 杉田 稔 東邦大学医学部衛生学  
島田直樹 慶應義塾大学医学部衛生学

## グループ総括

分担研究者：藤村欣吾

### 研究要旨

ITPの疫学、診断、治療を中心に研究を行ってきた。疫学は平成15年から臨床個人調査表を基に本邦のITPの実態をまとめ、平成17年度においても発症年齢、更新年齢とも中高年の男女に最も多い事が確認された。また治療においてはピロリ除菌療法が広く定着している事が伺えた。診断基準については引き続き検査の中央化が検討され、感度、特異度などの向上が見られた。今後はより広く検体を集め検討をすると共に、網状血小板については現在行っているIPF法と従来のFCM法による検査値の誤差を少なくする必要があるが生じている。治療については提案しているITP治療プロトコルの有用性を広く検討するについては除菌療法の保健適応の問題など解決しなければならない点が生じている。さらには疫学研究、治療プロトコルの検討などの精度を上げるためにHCV、ピロリ関連ITPなどの実態をより明確に出来るような臨床個人調査表の改訂の必要性が生じている。難治性ITPに適応が検討されているTPOアゴニストについてその開発の現状、臨床治験の状況などがまとめられ本剤のITPに対する位置づけに対する検討が必要となった。基礎研究では調節性T細胞の減少がITP発症に関係していることが、ITP動物モデル作成研究から確認された。

#### A. 研究目的

血液凝固異常症に関する調査研究班の中でITPサブグループが一つの柱として位置づけされたのを機会に、研究目的はITPの診断、治療法を確立しQOLの向上を目指すことにある。そのためには個人研究を重視し、基礎的病態研究や臨床・疫学的研究から明らかとなった知見を取り入れ診断、治療に結びつけQOLの向上を図ることである。ここでは班員、協力者でこの1年に行われたグループの成果を要約するとともに、個々の研究から浮上してきた問題点を述べる。

#### B. 研究方法

疫学研究は厚労省で毎年行われるITP臨床個人調査を基に、ITPの新規発症数、ITP罹病者数、発症年齢分布、治療内容などを含めQOLについても調査表から解析した。

ITPの発症機序が血小板特異抗原に対する自己抗体が産生されることによる自己免疫疾患であることが確認され、いわゆる免疫性血小板減少症であることから免疫学的特長を示す項目を取り入れた診断基準が作成された。これに伴いこの診断基準を日本全国で普及させるべくSRLと共同で抗体産生B細胞検査や血小板産生能を集中的に測定し、感度、特

異度について検討している。

ピロリ菌陽性 ITP 症例においては除菌療法が血小板増加効果を認めることから除菌療法を組み入れた治療ガイドラインを作成した。このガイドラインの有効性に関する検証が一部の施設を対象に行われ有用性が認められているが、今後対象範囲を広げて検証が可能か検討する。

難治性 ITP 症例に対して基礎的研究を進め病態解析を行う。治療に関して現在臨床治験が行われ、さらに今後治験が計画されている TPO アゴニストの ITP 治療に対する位置づけを検討する。

### C. 研究結果

#### ITP の疫学研究

平成 17 年度までまとめられているが、今年度は平成 18 年度分をまとめる予定である。

これまで3年間の結果からは以下のような特徴が明らかとなった。

1) ITP の新患発症は急性、慢性を合わせて年間約 3000 名で、慢性 1700~1800 名に対し、急性型は 1200~1300 名で、いずれの年においても慢性型が多い。更新症例は慢性型では 15000 名前後で、総計すると人口 10 万当たりの罹病率は 16.8 となる。

2) 発症年齢、および更新年齢分布は 3 年間を通じて変化は見られてない。急性型では 5 歳以下の発症が多く、男児が女児に比し 1, 5~2 倍多い。次いで 66 歳以降にも発症のピークを認め男女比には差がない。慢性型では女性と男性では異なり、女性では 20~40 歳代に一つのピークが認められ、さらに 50~80 歳代に男女とも最も大きなピークが認めら

れ男女比は 1:1.5 である。すなわち女性は 2 つのピーク、男性は 1 つのピークである。更新症例においては男女とも 50~80 歳の一つのピークになり男女比は 1:2.5 となる。従って慢性 ITP は中高年齢者に最も多い疾患であることが明らかとなった。このことは昭和 40~50 年代の ITP 疫学調査とは大きく異なり、約 30 年の間に罹患年齢が大きく変化したことがわかる。

3) 治療および QOL: ピロリ除菌療法には保健適応が認められていないにも関わらず多くの症例で行われており、治癒ないしコントロール良好例を生み出している。この他にも種々の治療が行なわれ日常生活の QOL は保たれていることが伺えた。臨床個人調査表を用いた疫学研究の問題点として一部の都道府県のデータが欠損しており今後は全国データとなる様努力する必要が挙げられている。

#### ITP の診断基準

2006 年に提案した診断基準は特異性、感度に関して問題なく、免疫性血小板減少症の診断に有用であることが明らかとなっている。しかしこの検査が特殊技術やキットを必要とするために検査項目によっては中央化する必要が生じ、中央化に向けての検討が SRL と慶應義塾大学との間で行われた。その結果 SRL と慶應義塾大学との間に検査結果に関して良好な相関が認められ、SRL での検査体制が整ったと判断している。今後は全国からの検体輸送に関する日数の影響とそれに関係する精度管理の問題が克服すべき点で、検討を行う計画である。

また検査方法の検討も課題となってきた



た。網状血小板の測定方法には当初から行われているフローサイトメーターによる方法(FCM法)と、幼弱血小板分画を検査機器に付属しているソフトにより検出する(IPF法)方法があり2つの方法間で測定値に差が認められ、特に時間経過した検体での差が大きくなることが指摘されている。

FCM法は煩雑で実用化には難しい点があり、今後IPF法の精度を上げる検討を行って行く必要があることが課題となった。

### ITPの治療ガイドラインに関して

2004年に提案した除菌療法を組み込んだ治療ガイドラインの有用性についての検証が一部の施設で行われその有用性が明らかにされた。今後さらに対象を広げて検証を行う必要があるが、これを行うに当たっては2つの問題点が生じている。一つはITPに対する除菌療法の保健適応がまだ認められていないことである。従ってこの治療プロトコルも“案”としており正規の治療ガイドラインとなっていないことから、全国的なアンケート調査の適切性が問題となっている。現実には全国的に非常に多くの症例で除菌療法が行われていることが臨床個人調査表から伺われるが、公の調査となると難しい点である。

さらに別の問題としてHCV陽性症例におけるITP治療が課題である。メタ解析によるとITPの中にHCV陽性例が約20%存在しており、診断基準からいえば除外すべき症例である。しかしHCV陽性ITPが除外されているか否かの検討がなく、またHCV陽性者における血小板減少機序にも(HCV関連ITP)免疫性的場合と、肝

炎ウイルスや肝障害に起因する機序があり、これらを区別する必要が治療を選択する上で問題となる。

HCV陽性例に血小板減少を伴う症例に関してのITPからの除外方法並びにHCV関連ITPを含めた治療ガイドラインを検討する必要性を提案している。

### TPOアゴニストについて

難治性ITPに対するTPOアゴニストの治療が世界的規模で行われ、有用性が認められた。それに基づき欧米では使用が認可されている。本邦では現在2剤についての治験が進行中である。この治験状況やこれ以外の本邦で開発されているTPOアゴニストのまとめが報告された。今後これらの中で副作用が最も少なく、コンプライアンスが良く、血小板増加作用のある薬剤が選択される事を望んでいる。

### ITPに関しての統一見解の再構築

疫学調査、診断基準、治療経過を通して種々の不明確な点が明らかとなってきた。例えば臨床個人調査表からの疫学調査をより正確なものとするために、急性ITPの定義の統一化とHCV肝炎、HIV、ヘリコバクターピロリ感染によるそれぞれの関連ITPを区別可能な記載法に改良する必要がある。すなわち原発性免疫性血小板減少性紫斑病(いわゆるITP)と続発性免疫性血小板減少性紫斑病を区別する事が疫学上必要である。

治療効果の判定についてはいくつかの基準に集約されているが各施設間、各国間での比較を行えるような統一はなされていない。少なくとも国内で施設間での治療成績の比較が可能になるように統一した判定基準を定める必要がある

のではないかとと思われる。  
また難治性の定義に関してもまちまち  
でありこれに関しても統一し、その上で  
治療効果の比較を行うべきである。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y and Kuwana M. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocytes' Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(8): 2939-2949.
2. Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7(2): 322-329.
3. Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, Asahi A, Kawakami Y, Ikeda Y and Kuwana M. Single nucleotide polymorphism of interleukin-1b associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura. *Tissue Antigens*. In press.
4. 桑名正隆: ITP の診断と治療. 血栓止血学会誌 19(2): 199-201, 2008.
5. 桑名正隆: 免疫抑制薬の臨床応用実践論; 特発性血小板減少性紫斑病. 炎症と免疫 16(5): 91-96, 2008.
6. 桑名正隆: *H. pylori* 感染はどのようにして ITP を誘導するのか? 分子消化器病 5(3): 52-59, 2008.
7. 桑名正隆: 新しい抗血小板抗体検査. 検査と技術 37(2): 123-128, 2009.
8. 桑名正隆: 話題の疾患と治療; 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と *H. pylori* 除菌療法. 感染・炎症・免疫 39(1), 印刷中.
9. 桑名正隆: 日本人のヒット作品; *H. pylori* 除菌は単球における Fcγ 受容体バランスを抑制に偏倚させることで ITP 病態を是正する. 分子消化器病 6(1), 印刷中.
10. 倉田義之: 特発性血小板減少性紫斑病診断の進歩 日本検査血液学会雑誌, 9; 388-393
11. 倉田義之: 特発性血小板減少性紫斑病 内科, 102; 1418-1423
12. 杉原清香, 藤村欣吾: 紫斑病 病気と薬「パーフェクト BOOK 2008」南山堂 657-662, 2008
13. 杉原清香, 藤村欣吾: 出血傾向 病気と薬「パーフェクト BOOK 2008」南山堂 54-56, 2008
14. 藤村欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病 講義録「血液・造器器疾患学」メディカルビュー(東京) 247-249, 2008
15. 藤村欣吾: ITP 治療の進歩 *medicina*

- 45; 12 : 2244-2247, 2008
16. Tomiyama Y, Shiraga M, Kashiwagi H Positive and negative regulation of integrin function. Tanaka K and Davie EW Recent advance in thrombosis and hemostasis Springer Japan KK Tokyo 2008 pp243-252
  17. 富山佳昭: 造血障害に対する免疫抑制療法 特発性血小板減少性紫斑病 血液フロンティア 18 87-93 2008
  18. 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病 臨床血液 49 14-21 2008
  19. 富山佳昭: 抗血小板薬の種類とその作用機序. Clinician 567 18-22 2008
  20. 野村昌作: 血小板減少症の診断と治療; ITP の診断と治療 体液・代謝管理 24: 65-73, 2008
  21. 野村昌作: 主要病態と疾患; ITP 特発性血小板減少性紫斑病 救急・集中治療 20: 659-666, 2008
  22. 野村昌作: 臨床血液学 新たなエビデンスの実践に向けて; 特発性血小板減少性紫斑病の新規治療薬 総合臨牀 57: 639-642, 2008
- ## 2. 学会発表
1. Kuwana M: Is immune thrombocytopenic purpura always idiopathic? XXIst International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer - European Helicobacter Study Group (Riga). 2008. 9.
  2. 桑名正隆: 血小板減少症と自己抗体. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (東京). 2008. 11. (シンポジウム: 膠原病の病態解明と新しい治療戦略)
  3. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Kelton J, Crowther M: The efficacy of H. pylori eradication therapy regardless of H. Pylori infectivity, as a treatment of immune thrombocytopenic purpura: A Systematic Review. The 50th Annual Meeting of American Society of Hematology (San Francisco). 2008. 12.
  4. 倉田義之: 特発性血小板減少性紫斑病診断の進歩 第9回日本検査血液学会シンポジウム「血小板関連疾患の病態と診断の進歩」、平成 20 年 7 月 26-27 日、三重
  5. 藤村欣吾: 免疫学的血小板減少症の最新の臨床 第2回広島膠原病フロンティア (広島) 平成 20 年 9 月 19 日
  6. 杉原清香、勝谷慎也、藤村欣吾、木村 昭郎: 血小板 GP VI シグナル伝達系における SLAP-2 の役割 第 70 回日本血液学会総会 (京都市) 平成 20 年 10 月 11 日
  7. 山口雅史、藤村欣吾、榎 英恵、岡村 直樹: 先天性好中球減少における SBDS の臨床的意義: SBDS 変異体の細胞内局在の変化と好中球分化

- 抑制 第70回日本血液学会総会(京都市)平成20年10月11日
8. Kingo Fujimura, Fumiyoshi Kasagi, Chikako Ito, Hideo Sasaki : Prevalence and Cause of Death in Patients with Monoclonal Gammopathy in Atomic Bomb Survivors in Hiroshima. 50th ASH Annual Meeting and Exposition (San Francisco, CA) Dec. 7, 2008
  9. Masafumi Yamaguchi, Kingo Fujimura, Hanae, Toga-Yamaguchi, Valentina Svetic, Naoki Okamura, Rajesh Chopra : Mutations of the SBDS Gene Results in Nuclear Mislocalization. 50th ASH Annual Meeting and Exposition (San Francisco, CA) Dec. 7, 2008
  10. Tomiyama Y : Positive or Negative regulatory system for platelet function (Plenary session). 5th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (2008. 9. 18, Singapore, Republic of Singapore, Tien SL)
  11. Tomiyama Y: Positive or Negative regulatory system for platelet function (Education Session). 49th Korean Society of Hematology Meeting (2008. 11. 1, Jeju, Korea, Cho HC)
  12. Tadokoro S, Shiraga M, Kashiwagi H, Kamae T, Akiyama M, Nakazawa T, Kanakura Y, Tomiyama Y: (Poster) A role for  $\beta$ -actinin in inside-out  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 signaling. The American Society of Hematology 50th Annual meeting (2008. 12. 6-9, San Francisco, USA, Kaushansky K)
  13. 富山佳昭: 血栓形成の分子機構: ADP受容体 P2Y12 の役割. (ランチョンセミナー) 第72回日本循環器学会総会 (2008. 3. 28-30, 福岡, 松崎益徳)
  14. 秋山正夫, 柏木浩和, 東道公人, 田所誠司, 金倉 謙, 富山佳昭: (一般口演) 抗 GPVI 抗体に起因すると思われる GPVI 欠損症の一例. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会 (2008. 4. 25-27, 福岡, 佐川公矯)
  15. 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病. (教育講演) 第70回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)
  16. 白鹿正通, 釜江 剛, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 柏木浩和, 本田繁則, 富山佳昭, 金倉 謙: インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 機能における P2Y12 の役割  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 と rap1 活性化の同期性. 第70回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)
  17. 本田繁則, 田所誠司, 前田裕輔, 富山佳昭, 木下タロウ, 宮田敏行: (優秀ポスター) 変異導入法を用いたインテグリン機能発現分子の同定. 第70回日本血液学会総会 (2008. 10. 10-12, 京都, 須田年生)
  18. 富山佳昭: 血栓形成の分子機構: 促進機構と抑制機構. (教育講演) 第