

200936010A

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21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22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 21 年度

総括・分担研究報告書

平成 22 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	----- 5
------------	------------	---------

## 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 早稲田大学

桑名正隆 慶應義塾大学

倉田義之 四天王寺大学

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

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

佐藤隆司 慶應義塾大学

西本哲也 慶應義塾大学大学院

松原由美子 慶應義塾大学

高蓋寿朗 西神戸医療センター

特別協力者：(疫学班) 杉田稔 東邦大学

島田直樹 昭和大学

ITP グループ研究総括：藤村欣吾	-----	16
-------------------	-------	----

分担研究報告：

池田康夫	1. 難治性 ITP を対象とするトロンボポエチン受容体作動薬の海外に おける使用状況調査	-----	25
	2. 血小板減少症の病態解明と新しい治療戦略開発を目指した 基礎的研究	-----	27
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	---	32
倉田義之	臨床調査個人票(平成 19 年度)集計による特発性血小板減少性 紫斑病の全国疫学調査	-----	37
富山佳昭	特発性血小板減少性紫斑病の病態解析	-----	50

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  
小亀浩市 国立循環器病センター研究所  
松本雅則 奈良県立医科大学  
伊藤尚美 三重大学  
特別協力者：(疫学班) 杉田稔 東邦大学  
島田直樹 昭和大学

TMA グループ研究総括：藤村吉博	-----	56
-------------------	-------	----

分担研究報告：

藤村吉博	後天性・特発性 TTP における ADAMTS13 活性著減例と 古典的 5 徴候で診断された症例の比較検討	-----	67
------	---	-------	----

### 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

横山健次 慶應義塾大学

研究協力者：窓岩清治 自治医科大学

根木玲子 国立循環器病センター

池田智明 国立循環器病センター

特別協力者：(疫学班)杉田稔 東邦大学

島田直樹 昭和大学

特発性血栓症グループ研究総括：小嶋哲人 ----- 82

#### 分担研究報告：

小嶋哲人 血栓傾向の分子病態解析研究 ----- 92

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  
全国実態個別調査の解析 ----- 96

宮田敏行 妊娠および産褥期の深部静脈血栓症における血栓性素因 ----- 106

川崎富夫 日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略 ----- 111

横山健次 先天性血栓傾向（アンチトロンビン[AT]、プロテイン C[PC]、  
プロテイン S[PS]欠損症）日本人患者の実態調査 ----- 114

## 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 国立循環器病センター

中村真潮 三重大学大学院

山田典一 三重大学大学院

平井久也 浜松医科大学

金山尚裕 浜松医科大学

静脈血栓症／肺塞栓症グループ研究総括：小林隆夫 ----- 122

### 分担研究報告：

小林隆夫 1. 産科領域における活性化プロテインC感受性比（APC-sr）と  
静脈血栓塞栓症リスク ----- 130

2. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子 ----- 134

3. ネフローゼ症候群症例における深部静脈血栓症の  
発生頻度調査（中間報告） ----- 137

榛沢和彦 地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究 ----- 140

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 145

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ----- 159

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 21 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臨床検査医学 教授

#### 研究要旨

血液凝固異常症に関する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、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）について、それぞれ 4 つ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(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、を目指している。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、具体的には診療ガイドラインの作成や臨床的有用性の高いデータベース化システムの構築など、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：疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にともなって毎年行われる ITP 臨床個人調査票を基に、新規発症症例数、更新症例数、発症年齢、性分布、さらには罹病期間、治療内容、合併症、現在の生活の質（QOL）等を解析した。

1) 平成 15 年から開始し本年は平成 19 年度までまとめることが出来た。平成 19 年度の推定新規発症症例は 2,776 名（男 1,048 名、女 1,731 名）でこの内急

性型は 994 名、慢性型は 1,637 例であった。急性型の性差は女/男、1.27、慢性型では女/男、1.89 で急性型、慢性型とも女性に多く、特に慢性型で顕著であった。

推定更新症例は 18,994 名で女/男比は 2.33 と女性に多い疾患であることには変わりはない。これらの症例数は過去 3 年間で低下傾向にあったが今回の平成 19 年度の解析では再び増加し平成 16 年のレベルに近似していた。発症年齢分



布についてはここ4年間変化なく、ITPは中高年齢者に多い疾患であることが定着している。治療に関して、ピロリ除菌療法がプレドニゾロン治療に次いで実施されており、除菌療法の保険適応拡大を待たずに行われていることは当研究班が作成した治療ガイドライン(2004年案)が浸透している事、また本療法の手軽さと、治療効果の確実さによるものであろう。QOLは保たれている症例が多く慢性に経過する疾病で、ITP自体のコントロールは良好な症例が多いことが伺えた。

臨床調査票に基づく疫学研究の問題点は、すべての都道府県からのデータが含まれていないことである。これらの欠損データを補うために、人口統計から補正を行い本邦の推定データとしている。従って発症例数が年によって変動するのは欠損データの数に関係している可能性もある。いずれにしてもより多くの都道府県に協力していただき、より正確な傾向を把握したい。

2. 新たなITP診断基準の標準化に関する研究：診断基準については引き続き検査の中央化が検討され、網状血小板測定についてはIPF(幼若血小板分画)法は経時的変化を生じてFCM(フローサイトメトリー)法に比し高値に出る傾向があり、SRL(エスアールエル(株))で網血小板測定の代替としてTPO(トロンボポイエチン)の測定による特異度、感度を検討する必要があるが生じている。

3. ITPの治療ガイドライン：2004年に提案した治療ガイドラインはピロリ関連ITPを診断し除菌を優先する治療が特徴である。これにより中高年齢のITPの治療成績は格段に向上している。

しかし除菌療法は保険適応になっ  
ておらず引き続き適応拡大へ向けて関連部署への働きかけを行う必要がある。現実にはITP臨床個人調査票による疫学調査でも明らかのように多くの症例で除菌療法が行われており、暗黙の内に定着した治療法となっている感がある。

日本ヘリコバクター学会ではピロリ陽性ITPに対する除菌療法は推奨度A、エビデンスレベルIで除菌適応疾患としては申し分のない用件を備えていることを認められている事は心強い所である。

今年度からは新たに妊娠合併ITPの妊娠、分娩、出産後の管理ガイドラインを作成する準備を開始した。

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受容体アゴニストについて、臨床治験の進行に伴い臨床上的有用性が認められつつある。今後本剤のITP治療に対する位置づけや長期使用による有害事象を加味した使用の手引きなどの作成を検討している。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。血小板を効率よく*in vitro*で大量に産生させる系が確立する事は輸血事業の新たな展開を導くものとなる。簡単に入手可能なヒト脂肪組織から巨核球・血小板へ分化する方法を確立した。現在脂肪組織のうち巨核球に分化する細胞を同定することが試みられている。

抗GPVI抗体により軽度の血小板減少が生じると共に後天性にGPVIが欠損しコラーゲン凝集異常、シアストレ

ス下での血小板粘着、凝集が障害される特異な I T P 病態を示す疾患群で、抗 G P V I 抗体が血漿中に認められる症例や血小板結合抗体の形でのみしか検出されない症例があることが報告された。このような症例を通して血小板の機能発現機構や膜レセプターの発現制御機構、抗体による血小板減少機序などが明らかとなる可能性がある。

Treg 減少マウスでは I T P が発症したことから、I T P モデル動物を従来とは異なった方法で作成に成功することが

出来、さらに I T P の発症に Treg が重要な働きをしていることが明らかとなった。Treg がどのようにして I T P を始めとする自己免疫反応を抑制しているのかについて、今回は CTLA-4 が関係していることを明らかにした。

## 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、本サブグループでは TMA の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行うことを目的としてそれぞれの研究を行っている。その中で核となる研究として、過去 10 年間に全国の医療機関から ADAMTS13 解析依頼を受け付け、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。2008 年 12 月末までに我々が集積した TMA は 919 例となった。

ADAMTS13 活性の結果および臨床所見によって診断したフローチャートを作成した。TMA を疑われた 1564 例において、まず ADAMTS13 活性を測定した結果、同活性著減（<3%）は 324 例、非著減例が 1240 例であった。同活性著減およびインヒビター陰性で最終的に USS と診断された症例は 41 例、後天性特発性 TTP 284 例、原因不詳の先天性 TMA 24 例、後天性 2 次性 TMA 464 例、後天性特発性 HUS

106 例に分類された。臨床情報によって DIC など TMA 以外の疾患と診断された症例が 645 例であった。これら TMA 分類をさらに基礎疾患で細分類することが出来た。

先天性 TMA に関しては、Upshaw-Schulman 症候群（USS）、男性 16 名、女性 25 名、計 36 家系 41 名の USS を登録し、38 例で *ADAMTS13* 遺伝子解析を行い、phenotype-genotype 特性を明らかにした。幼少期から TMA 発作を繰り返す、または家系内に 2 名以上の TMA 患者が存在することによって先天性が疑われるが、*ADAMTS13* 活性が著減していない症例が 24 例あった。海外からは、このような症例で Factor H などの補体調節因子の異常が報告されているが、本邦では発見されておらず、現在のところ原因不詳であり今後更なる検討を進めたい。

後天性 TMA に関しては、原因疾患の明らかでない特発性（390 例）と、様々な基礎疾患に合併した二次性（464 例）に分

類して解析を進めた。a) 特発性 TMA390 例のうち ADAMTS13 活性著減, もしくは TTP の 5 徴候で診断した後天性・特発性 TTP は 284 例存在した。特発性 HUS と分類した症例は 106 例で, ADAMTS13 活性著減例は認めなかった。b) 二次性 TMA では, 特発性とは異なり大多数の症例で ADAMTS13 活性は著減していなかったが, 薬剤, 膠原病, リンパ腫などの一部の症例で著減例が存在した。細分類としては, i) 薬剤性 TMA としてチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジンとクロピドグレルに関連した TMA が 23 例存在した。チクロピジン 22 例中 19 例 (86%) でインヒビターによって ADAMTS13 活性が著減していた。また, チクロピジン内服開始から 40 日以内に約 90% の症例が TMA を発症した。クロピドグレルによる症例は ADAMTS13 活性が 34% と著減しておらず, チクロピジンとは違った機序が予想された。抗がん剤であるマイトマイシン C による TMA を 10 例発見したが, 全例 ADAMTS13 活性が著減していなかった。ii) 二次性の中では膠原病に関連した TMA が最も症例数が多く, その中で SLE が 92 例, 強皮症が 51 例と最も症例数が多かった。iii) 悪性腫瘍に関連した TMA は, 血液疾患 30 例と固形腫瘍 31 例であった。血液疾患では, 悪性リンパ腫が 16 例で最も多く, 固形腫瘍では胃がんが 10 例であった。iv) 造血幹細胞移植関連 TMA では, 骨髄移植 22 例, 末梢血幹細胞移植 22 例, 臍帯血 10 例であった。

### 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

54 例全例で ADAMTS13 活性は著減していなかった。v) 15 例の妊娠関連 TMA 妊娠関連 TMA の中で, 8 症例は妊娠中に発症し, 6 例は分娩直後, 1 例は分娩 3 ヶ月後に TMA を発症した。このうち 4 例で ADAMTS13 活性がインヒビターによって著減していた。

vi) 大腸菌 0157 感染に伴って HUS を発症した症例が 32 例あったが, 全例で ADAMTS13 活性は著減していなかった。

vii) 前記の分類に合致しない症例が 46 例あり, 肝臓疾患 16 例, 感染症 10 例などであった。

TMA の病態解析と治療法の開発のためには, 症例の集積が重要であり, 本データベースは非常に有用な情報を提供するものと考えられる。また, 日本人と西洋人では疾患の特徴が異なっている場合が多いことから, 日本人での多数例でのデータベースを構築したことは意義があるものと思われる。

ADAMTS13 に着目した個別研究として, ADAMTS13 の立体構造に基づく後天性 TTP 発症機構の解明と ADAMTS13 の立体構造に基づく VWF 切断の特異性の解明を行った。また TMA 診断における VWF propeptide の有用性の解析を行い, 三重大における TMA 発症例の調査と全国調査との比較, モノクローナル抗体結合エピトープ解析による ADAMTS13 機能と構造に関する検討, USS および後天性 TTP 患者の発掘, 後天性 TTP における治療と ADAMTS13 活性とインヒビターの経過観察を行っている。

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主に構成される。本年度は、アンケート調査研究として「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法に関する全国実態個別調査」を実施し、38施設58診療科から678症例の調査票が回収され、日本人に適したワルファリン療法を確立するための重要な知見が得られた。本邦におけるワルファリン使用の実態調査研究は、静脈血栓塞栓症の再発や出血と併用薬剤、基礎疾患や誘因などの背景因子との関連を解析し、個々の症例に応じたより安全なワルファリン療法へと繋げる必要がある。今後、ワルファリン療法の合併症の軽減を目的とした「PT-INR簡易型迅速測定装置の導入に関する全国調査」へと展開することにより、個々の症例に応じたより安全なワルファリン療法へと繋がるものと思われる。また、「先天性血栓傾向(アンチトロンビン[AT]、プロテインC[PC]、プロテインS[PS]欠損症)日本人患者の実態調査」を実施し、計162例(AT欠損症42例、PC欠損症54例、PS欠損症55例、複数因子欠損症12例)の詳細な情

報が得られた。先天性血栓性傾向(AT、PC、PS欠損症)日本人患者の実態調査は、今回の解析以降にも回答が寄せられており、さらなる解析を行っている。一方、日本人VTE患者を対象とした調査研究として、妊娠と関連したVTEと血栓性素因を検討した結果、妊娠中および産褥期に深部静脈血栓症(DVT)を発症した44名中16名のPS活性を測定したところ4名(25%)がPS欠損症と判定された。また、37名および39名のPC活性およびAT活性を測定し、5名(14%)および4名(10%)の欠損症を見出した。APSは37名中2名(5%)に同定された。また、女性ホルモン・ $17\beta$ -estradiolによるPS $\alpha$ 遺伝子(*PROS1*)発現抑制分子機構を明らかにし、妊娠や経口避妊薬服用による女性ホルモン $17\beta$ -estradiolの上昇が、PS血中濃度低下をもたらすVTEリスクとなることが示唆された。凝固第VIII因子インヒビター測定法である改良Bethesda法を開発し、この測定法は従来法よりも安定性が高く、また検査時間と費用が共に約1/2と実用性が高いと思われた。また、特定疾患・特発性血栓症のなかで治療費の公的助成の対象とする病型として「家族性血栓性素因重症型の認定基準(診断基準):(素案)」について討議した。

#### 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) 産科領域における活性化プロテインC感受性比 (APC-sr) と静脈血栓塞栓症 (VTE) リスク：内因性トロンビン産生能を用いた APC-sr を妊娠産褥婦で測定した結果、妊娠産褥期の血液は過凝固な状態にあり、APCによる凝固抑制機構の破たんが血栓症発症には密接な関係があることが示唆された。本測定法により前方視的にVTEリスク判定を行うことができれば、血液凝固学的指標に基づいた予防的抗凝固療法の選択が可能となると思われる。

2) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：全国医療機関へのアンケート調査により、2009年2月と3月の二ヶ月間での新規発症例を前向きに登録調査したところ、単変量解析では、長期臥床 (オッズ比 (OR) = 2.89; 95%信頼区間 (CI), 1.31-7.01; p=0.006)、活動性癌 (OR, 6.17; 95% CI, 2.58-17.87, p<0.0001) が危険因子であった。最近の

外傷・骨折は院外発症 VTE を増加させる傾向にあり (OR, 2.67; 95% CI, 0.99-8.32; p=0.052)、肥満、最近の大手術、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、飲酒は院外発症 VTE を増加させなかった。また、院外発症例では症状を有しやすく、PE 症例では DVT の症状が少ないことが明らかになった。

3) ネフローゼ症候群症例における深部静脈血栓症 (DVT) の発生頻度調査：三重大学附属病院に入院したネフローゼ症候群 26 例に対して、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ところ、19.2% (5/26) に DVT を認めた (両側 1 例、左側のみ 3 例、右側のみ 1 例、後脛骨静脈 1 例、腓骨静脈 1 例、小伏在静脈 1 例、ヒラメ静脈 5 例 (重複あり))。日本人においても、ネフローゼ症候群症例では 19.2% と欧米と同様の高頻度に DVT が発生していることが明らかになった。現段階では対象症例数が少なく、今後はさらに症例数を追加して、ネフローゼ症候群の中でも一次予防を重点的に行なう必要がある高リスク症例の特徴を明らかにしてゆきたいと考えている。

4) 地震後の静脈血栓塞栓症に関する研究：新潟県中越地震 5 年後の検診では 751 人に検査を行い、特に地震直後から 1 年後に検査を受けた方々に検査を受けもらった。検診の結果では、初めて検査を受けた方 207 人中 16 人 (7.7%) に DVT が見付き、これは同じように行った地震対照地の DVT 頻度 1.8% よりも 4 倍以上多かった。また、DVT 陽性で地震後 5 年以内に脳梗塞発症したのは 5 人、DVT 陰性で 5 年以内に脳梗塞発症したのは 6 人であり、有意に DVT 陽性者に脳梗塞発症が多かった。

# グループ研究報告書

## 平成 21 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 四天王寺大学 教授
- 富山佳昭 大阪大学医学部附属病院輸血部 講師
- 研究協力者：野村昌作 市立岸和田市民病院
- 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
- 佐藤隆司 慶應義塾大学
- 西本哲也 慶應義塾大学大学院
- 松原由美子 慶應義塾大学
- 高蓋寿朗 西神戸医療センター
- 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 昭和大学医学部公衆衛生学

## グループ総括

研究分担者：藤村欣吾

### 研究要旨

I T P の疫学、診断、治療を中心にグループ研究を行ってきた。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 15 年から平成 19 年度まで毎年本邦の I T P の実態をまとめてきた。平成 19 年度においても新規症例、更新症例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。更新症例における合併症は糖尿病、圧迫骨折、重症感染症など治療関連合併症が多いことが明らかとなった。さらなる疫学研究や治療法の層別化を考慮するために I T P の実態をより明確に出来るような臨床個人調査票の改訂の必要性が生じている。診断基準については引き続き検査の中央化が検討され、網状血小板測定については I P F (幼若血小板分画) 法は経時的变化を生じて F C M (フローサイトメトリー) 法に比し高値に出る傾向があり、S R L (エスアールエル (株)) で網血小板測定の代替として T P O (トロンボポイエチン) の測定による特異度、感度を検討する必要性が生じている。治療については提案している I T P 治療プロトコル中のピロリ除菌療法の保険適応の問題など解決しなければならない点が引き継がれている。さらには難治性 I T P に適応が検討されている T P O 受容体アゴニストについて、臨床治験の進行に伴い臨床上的有用性が認められつつある。今後本剤の I T P 治療に対する位置づけや長期使用による有害事象を加味した使用の手引きなどの作成を検討している。変貌した医療現場でも適応可能な妊娠合併 I T P の管理ガイドラインの作成が開始された。

個人研究により抑制性 T 細胞の減少が I T P 発症に関係していること、また手近な細胞による血小板産生系として脂肪細胞由来の細胞から血小板産生が確認された。臨床的には抗 G P V I 抗体による I T P としての特異な臨床病態が紹介され、重篤な出血傾向を有する急性 I T P の増加と血小板輸血の有用性が報告された。

#### A. 研究目的

I T P が特定疾患治療研究事業の対象疾患になっており、本疾患の診断、治療をさらに進歩させ治療成績を向上させることが急務である。この目的のために従来より班員個々の研究成果に基づいて新たな診断基準、治療法の作成を行ってきた。

まず特定疾患治療研究事業の対象疾患

であることから、臨床個人調査票による I T P の臨床疫学的研究を経年的に行い最近の I T P の臨床実態を明らかにする。診断基準については全国津々浦々で使用可能な診断基準を目指す。治療に関しては治療プロトコルを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、難治症例に対する新たな治療法の確立、さらには妊娠合併 I T P に対する妊娠、分



娩管理ガイドライン作成へ向けての意見集約などを行う。

## B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にともなって毎年行われる ITP 臨床個人調査票を基に、新規発症症例数、更新症例数、発症年齢、性分布、さらには罹病期間、治療内容、合併症、現在の生活の質 (QOL) 等を解析した。

2. 診断基準に関しては ITP の病態に立脚した検査項目のうち、感度、特異度に影響する検査については、全国的に同一の検査精度を維持する必要があるために SRL での検査実施を目指して共同研究を行った。

3. 治療プロトコールに関しては ITP に対する除菌療法の保険適応拡大が待たれている。難治症例に対する治療薬として新たに登場した TPO 受容体アゴニストの治験経験から難治症例に対する適応基準、副作用などを検討する。

妊娠合併 ITP の管理については従来のガイドラインを核として各施設での現状をまとめ、ガイドラインの改訂作業を行う。

## C. 研究結果

### ITP の疫学研究 (倉田班員)

1. 登録症例数と性差：平成 15 年から開始し本年は平成 19 年度までまとめることが出来た。平成 19 年度の推定新規発症症例は 2,776 名 (男 1,048 名、女 1,731 名) でこの内急性型は 994 名、慢性型は 1,637 例であった。急性型の性差は女/男、1.27、慢性型では女/男、1.89 で急性型、慢性型とも女性に多く、特に

慢性型で顕著であった。

推定更新症例は 18,994 名で女/男比は 2.33 と女性に多い疾患であることには変わりはない。これらの症例数は過去 3 年間で低下傾向にあったが今回の平成 19 年度の解析では再び増加し平成 16 年のレベルに近似していた。

2. 年齢分布：新規急性型では男性は 5 歳以下と 66 歳以上の 2 つのピークであるのに対し、女性では 5 歳以下、21~30 歳、51 歳以降の 3 つに発症数のピークを認めた。新規の慢性型では男性では 56~80 歳に、女性は 31~40 歳、56~75 歳に 2 つのピークを認めた。更新慢性型では男性は 56~80 歳、女性は 31~40 歳、56~75 歳の 2 つのピークを認めた。

発症年齢分布についてはここ 4 年間変化なく、ITP は中高年齢者に多い疾患であることが定着している。

3. 治療に関して：ピロリ除菌療法がブレドニゾン治療に次いで実施されており、除菌療法の保険適応拡大を待たずに行われていることは当研究班が作成した治療ガイドライン (2004 年案) が浸透している事、また本療法の手軽さと、治療効果の確実さによるものであろう。

4. 経過中の合併症：糖尿病、圧迫骨折、重症感染症など治療関連の疾患が多く、ITP 関連の出血、例えば脳出血は頻度的には 2% 弱であった。この他中高年齢者が多いことを反映して悪性腫瘍も 4% 近く認められた。

QOL は保たれている症例が多く慢性に経過する疾病で、ITP 自体のコントロールは良好な症例が多いことが伺えた。

臨床調査票に基づく疫学研究の問題点は、すべての都道府県からのデータが

含まれていないことである。これらの欠損データを補うために、人口統計から補正を行い本邦の推定データとしている。従って発症例数が年によって変動するのは欠損データの数に関係している可能性もある。いずれにしてもより多くの都道府県に協力していただき、より正確な傾向を把握したい。

さらに今後は調査票の項目を検討し直し、より本邦のITPの実態、病態がつかめるようなものに改訂する事を提案した。例えば本邦のITPとされている中にどの程度のHCV（C型肝炎ウイルス）陽性症例が混在しているのか、さらには難治症例の基準を明記してより正確に難治症例を把握するなど、今後の治療戦略を再考する上で有用な情報が得られるものと考えられる。

ITPの診断基準の設定と問題点（桑名、池田、富山班員、降旗研究協力者）

2006年に提案したITP診断基準はITPの病態に基づいたもので、特異度、感度に関しても従来の基準に比し有用性が高い。この基準を一般化するためには一部の特異的検査項目を中央化し全国どこからでも検査可能にする必要がある。

そのために約4年前からSRLとの共同研究を開始し、種々制約条件は伴うが準備は整いつつある。すなわち重要項目の一つである血小板抗体産生B細胞の定量化法はほぼ完成の域に達しつつある。しかし網血小板の測定に関して簡便法であるシスメックスの機器を用いるIPF法は、検体の保存状況、保存期間の影響を受けやすいことが班員（富山先生）から指摘され、遠隔地からの輸送検体では精度が低下する問題が生じてい

る。IPF法は採血後短時間内で測定すれば研究室で行うようなチアゾールオレンジ染色と血小板膜蛋白GPIbを染める2重染色で測定するFCM法とは相関が認められる。しかし、ITP群と再生不良性貧血（AA）群の鑑別診断に際してIPF法ではITPの感受性は67%、FCM法では82%であることから、IPF法の精度を改善させる必要がある。また、IPF法では抗凝固薬としてEDTAを使用していることにより経時的に血小板凝集が生じ、網血小板数が高めに測定される。これを克服するためには他の血球計の測定にも影響しない抗凝固薬への変更が必要であるが現在の機種を使用する限り現時点で不可能であるとの回答をシスメックスから得、IPF法を全国的に広げるのは問題があることが判明した。シスメックス機種を使用している施設では網血小板測定は問題なく行えるがそれ以外の施設では網血小板測定項目が使用出来ない可能性がある。そのために今後は網血小板数の代わりに比較的安定な血清TPO値を測定することでITPの診断感度、特異度がどの程度影響を受けるのか次年度検討することにした。一方全国ではシスメックス機種によりどの程度の施設が網血小板の測定が可能か調査している。

診断基準に関しては施行上の問題が残されているのみで、次年度には全国展開可能な検査項目確立を目指す予定である。

ITP治療ガイドラインと妊娠合併ITP管理ガイドライン（藤村、池田、富山班員、宮川、高蓋研究協力者）

2004年に提案した治療ガイドラインは

ピロリ関連ITPを診断し除菌を優先する治療が特徴である。これにより中高年齢のITPの治療成績は格段に向上している。しかし除菌療法は保険適応になっておらず引き続き適応拡大へ向けて関連部署への働きかけを行う必要がある。現実にはITP臨床個人調査票による疫学調査でも明らかなように多くの症例で除菌療法が行われており、暗黙の内に定着した治療法となっている感がある。

日本ヘリコバクター学会ではピロリ陽性ITPに対する除菌療法は推奨度A、エビデンスレベルIで除菌適応疾患としては申し分のない用件を備えていることを認めていただいている事は心強い所である。

今年度からは新たに妊娠合併ITPの妊娠、分娩、出産後の管理ガイドラインを作成する準備を開始した。若年ITPは女性に多く出産適齢期であるためにこのような管理ガイドラインは必要である。15年前にも特発性造血器障害調査研究班で提案されたが、その後の医療環境、医療に対する意識、医療手段の変化により必ずしも適切なガイドラインとはいえない状況となってきた。そこで医療環境の異なる各班員の施設で行っている方法や臨床経験をそれぞれ論じ、従来のガイドラインを基本に種々の医療環境でも施行可能な新たなガイドラインを作成する事を目指すことにしている。

従来のガイドラインを基に次年度検討すべき項目を表1に示した。

#### 4. 個人研究から

難治性ITPに対する取り組み(池田、桑名、富山、藤村班員、宮川研究協力者)

重篤な出血傾向を伴い、時には血小板輸血も必要となる難治症例を救うことがITPの治療予後の改善には必要である。新たな治療ガイドラインに準じて治療を行っても約5%位の難治症例(通常の副腎皮質ステロイド療法および摘脾療法に反応しない血小板数3万以下の症例)が推定されている。最近これらの症例に対してTPO受容体アゴニストが数社から開発された。これらの薬剤はITPに対して投与量依存的に血小板増加反応を示し、出血傾向は軽快し、併用薬剤の治療が不要となり患者さんのQOLが著しく改善することが臨床治験の段階で明らかとなった。しかし薬理作用から血栓症の発症や、骨髓線維症、白血病を始めとする造血器腫瘍の発症、等の懸念は残されている。またこれらの薬剤は多くのITP症例に対して治癒を誘導するものではなく、長期に渡って使用し続けなければならない治療法である事も従来の治療とは異なっている。これらの点から今後本治療法のITPに対する位置づけ、投与量、投与方法、長期使用による副作用などを加味した適切な使用ガイドラインを作成する予定である。

根治的治療を目指した治療薬としてリツキシマブが諸外国では使用され約50%に有効性が認められている。本邦でも難治症例に対し要望は多いが、臨床治験は計画されていない状況である。そこで今回医師主導型の臨床治験を組むことを検討することにした。

制御性T細胞(Treg)とITPの発症について(桑名班員、佐藤、西本研究協力者)

Treg 減少マウスではITPが発症した

ことから、ITPモデル動物を従来とは異なった方法で作成に成功することが出来、さらにITPの発症にTregが重要な働きをしていることが明らかとなった。TregがどのようにしてITPを始めとする自己免疫反応を抑制しているのかについて、今回はCTLA-4が関係していることを明らかにした。

#### 抗GPVI自己抗体によるITPの特異性(富山班員)

抗GPVI抗体により軽度の血小板減少が生じると共に後天性にGPVIが欠損しコラーゲン凝集異常、シアストレス下での血小板粘着、凝集が障害される特異なITP病態を示す疾患群で、抗GPVI抗体が血漿中に認められる症例や血小板結合抗体の形でのみしか検出されない症例があることが報告された。このような症例を通して血小板の機能発現機構や膜レセプターの発現制御機構、抗体による血小板減少機序などが明らかとなる可能性がある。

#### 血小板産生機構に関する研究とそれに基づく血小板減少に対する治療戦略の可能性(池田班員、松原研究協力者)

血小板を効率よくin vitroで大量に産生させる系が確立する事は輸血事業の新たな展開を導くものとなる。簡単に入手可能なヒト脂肪組織から巨核球・血小板へ分化する方法を確立した。現在脂肪組織のうち巨核球に分化する細胞を同定することが試みられている。

#### ITPに対する血小板輸血の必要性(藤村班員、高蓋研究協力者)

急性ITPや慢性ITPの経過中に高度の出血傾向を来す症例に遭遇する。従来よりITPは免疫学的に血小板が破壊される疾患であるため輸血により血

小板数増加反応が期待されず血小板輸血効果は少ないと考えられてきた。しかし最近重篤な出血傾向を示すITP症例を経験する機会が増え、血小板輸血を行うことにより出血傾向が消失し大事に至らなかった4症例を経験した。さらには最近では医療訴訟への危惧から早期に血小板輸血を行う事例も多い。今回このような症例を検討し、脳出血の危険性を回避する上で血小板輸血は重篤症例については躊躇なく行う方向性が確認された。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Arnold DM, Kuwana M, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 94: 6: 850-856, 2009.6
- 2) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Presence of platelet-associated anti-glycoprotein(GP)VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. *J Thromb Haemost* 7(8):1373-1383, 2009
- 3) Shirasugi Y, Ando K, Hashino S, Nagasawa T, Kurata Y, Kishimoto Y, Iwato K, Ohtsu T, Berger DP: A