

- phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*, 90; 157-165. 2009
- 4) 藤村 欣吾: 新しい診断と治療の ABC 第3章特発性血小板減少性紫斑病の診断
血小板減少症・増加症 98-105、2009 最新医学社
- 5) 藤村 欣吾: I V. 後天性疾患の診断と治療
1. 特発性血小板減少性紫斑病
内科学会雑誌 98; 7: 1619-1626、2009. 7
- 6) 藤村 欣吾: I T P の治療総論
血液フロンティア 19; 6: 899-906、2009
- 7) 藤村 欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病
主要病態・主要疾患の論文集
year note SELECTED ARTICLES (2010)
メディックメディア (東京) 1257-1269、2009. 4
- 8) 藤村 欣吾: I T P における H. pylori 除菌療法の治療成績は?
2010-2011EBM 血液疾患の治療 (編集 金倉 譲、木崎 昌弘、鈴木 律朗、神田 善伸) 中外医学社 (東京) 439-444、2009. 10
- 9) 藤村 欣吾: 特発性血小板減少性紫斑病 血液疾患診療ハンドブック—診療の手引きと臨床データ集— (編集 吉田彌太郎) 医薬ジャーナル社 (大阪) 528-557、2009. 11
- 10) 佐藤隆司、桑名正隆: I T P のゲノム解析
血液フロンティア 19; 6: 873-881、2009
- 11) 桑名正隆: 検査法の進歩; 抗血小板抗体.
日本内科学会雑誌 98; 7: 1580-1585、2009. 7
- 12) 林 悟、西山美保、末久悦次、柏木浩和、倉田義之、富山佳昭: 網状血小板測定法2法の比較検討と臨床的有用性の検討—フローサイトメトリー (FCM) 法と多項目自動血球分析装置 XE-2100 による自動測定 (IPF) 法—. *臨床病理* 57(11):1039-1044、2009
- 13) 富山佳昭. 血小板に対する自己免疫応答. *血液フロンティア* 19(6):41-48、2009
- 14) 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病. *内科 増大号: Emergency 実戦ガイド* 103(6):1602-1606、2009
- 15) 倉田義之: 抗血小板抗体検査. *臨床検査ガイド*、2009~2010. *Medical Practice* 編集委員会編、文光堂、714-715.
- 16) 倉田義之: 臨床個人調査票 (平成18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. 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、p 38-44.
- 17) 倉田義之: 血小板抗原・抗体の臨床的意義. *血小板/顆粒球抗原・抗体検査標準マニュアル*. 医歯薬出版株式会社、高橋孝喜ほか監修、p59-66.
- 18) 倉田義之: I T P の疫学.
血液フロンティア、19; 863-871.
- 19) 倉田義之: 特発性血小板減少性紫斑病: 疫学.

血小板減少症・増加症、

編集 池田康夫、

最新医学社、p74-80.

- 20) 倉田義之：ITP 患者の妊娠、分娩に対する治療は？

EBM 血液疾患の治療 2010-2011、中外医学社、金倉 譲ほか、p 445-448.

- 21) 藤村 欣吾：ループスアンチコアグulant 臨床検査ガイド、2009～2010 Medical Practice 編集委員会編、665-667、2009 文光堂(東京)

2. 学会発表

- 1) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt M, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y : (Poster) Presence of platelet-associated anti-GPVI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. The XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2009. 7. 11-16, Boston, USA, Furie B and Furie BC)
- 2) Kunishima S, Kashiwagi H, Ito Y, Fujimori Y, Miyajima Y, Takamatsu Y, Suzumiya J, Tomiyama Y, Saito H (Poster) A heterozygous ITGA2B R995W mutation causes constitutive activation of the α IIb β 3 receptor and results in congenital macrothrombocytopenia. Ibid.
- 3) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Maeda Y, Kinoshita T, Tomiyama Y, Miyata T (Poster)

Integrin-linked kinase associated with integrin activation. Ibid.

- 4) Tomiyama Y, Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt M, Kojima H, Kanakura Y. Presence of platelet-associated anti-GPVI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. XXth Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Asia (2009. 11. 14-18, Nagoya, Japan, Takamoto S)
- 5) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y, Koh N, Katsura K, Kanakura Y. Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). The 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology (2009. 12. 5-8, New Orleans, USA, Berliner N)
- 6) 西本哲也、佐藤隆司、桑名正隆：CD4+CD25+ regulatory T cells control murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 第39回日本免疫学会総会 2009年12月8日 大阪国際会議場(大阪)
- 7) 藤村 欣吾：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の診断と治療ガイドライン作成の取り組み 第56回日本臨床検査医学会学術集会 ランチョンセミナー 平成21年8月27日 札幌市コン

- ベンションセンター (札幌市)
- 8) 藤村 欣吾： 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血小板減少症」について
第 63 回 薬事エキスパート研修会 開発・市販後において副作用をいかに確実に収集するか ―重篤副作用疾患別対応マニュアルについて：シリーズ (7)―
平成 21 年 11 月 16 日 日本薬学会 長井記念ホール (東京都)
- 9) 山口 雅史、藤村 欣吾、
榎 英恵、金兼 弘和、
宮脇 利男、岡村 直樹、
Rajesh Chopra：Shwachman -Diamond 症候群における S B D S タンパク質の発現
第 7 1 回日本血液学会学術集会
2009 年 10 月 25 日 国立京都国際会館 (京都)
- 10) 富山佳昭. 新規抗血小板薬の分子標的. (シンポジウム) 第 34 回日本脳卒中学会総会 (2009. 3. 20-22, 島根, 小林祥泰)
- 11) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. (シンポジウム) 第 91 回近畿血液学地方会 (2009. 6. 20 奈良、椿 和央)
- 12) 柏木浩和, 國島伸治, 武 弘典, 金 倉 讓, 富山佳昭 (ポスター)
aIIb (R995W) 変異を認めた先天性巨大血小板減少症例における aIIb β 3 活性化に関する検討. 第 32 回日本血栓止血学会学術集会 (2009. 6. 4-6, 福岡, 白幡 聡)
- 13) 釜江 剛, 大塚欣敏, 中澤剛士, 秋山正夫, 田所誠司, 白鹿正通, 柏木浩和, 金倉 讓, 富山佳昭 (一般演題) 血小板トロンボキサン受容体異常症における新規遺伝子異常 - nt. 167-8 における 1 塩基挿入 -. 第 71 回日本血液学会学術集会 (2009. 10. 23-25, 京都, 中畑龍俊)
- 14) 林 悟、柏木浩和、倉田義之、富山佳昭：磁性体粒子を用いた Antigen capture 法による抗血小板膜蛋白 GPIIb/IIIa 抗体検出法の検討。第 5 6 回日本臨床検査医学会学術集会 (札幌) 2009 年 8 月 26 日～29 日。
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

表 1

妊娠合併 I T P の管理に関する

ガイドライン作成のための検討項目

(以下の項目について具体的に示す)

1. 治療管理を行う医療側の前提条件
2. 妊娠合併 I T P の鑑別診断
3. 妊娠可否の基準
 - 1) すでに I T P として治療中の場合
 - 2) 妊娠後 I T P と診断された場合
 - 3) その他
4. 妊娠中の I T P に対する管理
 - 1) 治療の対象となる場合
 - 2) 治療開始時期
 - 3) 治療目標
 - 4) 治療法
5. 分娩時の I T P に対する管理
 - 1) 治療の対象となる場合
 - 2) 治療法
 - 3) 分娩方法
6. 児に対する管理
 - 1) 妊娠中の児の血小板数測定の可否
 - 2) 出生後の血小板数測定
 - 3) 血小板減少児の治療の可否
 - 4) 血小板減少児の治療の適応と治療法

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

研究分担者：池田康夫 早稲田大学理工学術院 先進理工学部 教授
研究協力者：宮川義隆 慶應義塾大学医学部 内科

研究要旨

標準的治療とされるステロイド製剤と脾臓摘出術が無効な難治性の特発性血小板減少症（ITP）患者は、臨床個人調査表で更新される約 20,000 名のうち約 7% に相当すると考えられる。難治性 ITP 患者の血小板は 3 万/ μmL 以下になることが多く、脳出血、肺出血、消化管出血など致命的な出血を合併する危険性があるため、画期的な治療薬の臨床応用が待たれていた。2008 年、米国では難治性 ITP を対象として、血小板増加作用を持つ注射製剤ロミプロスチムと経口製剤エルトロンボパグが新規承認された。2009 年には EU においてロミプロスチムが承認された。国内では難治性 ITP を対象に両薬剤が 2011 年に承認される見込みである。臨床開発が約 3 年間先行した欧米における臨床試験成績と市販後の使用状況などを検証し、その効果と有害事象について調査研究を行った。なお、本邦では欧米と比較して脾臓摘出術の選択率が高く、ITP の診療ガイドラインにおける同薬剤の位置づけについて今後班会議が中心となって研究を重ねる必要がある。

A. 研究目的

本研究では難治性の ITP を対象とする新規血小板減少症治療薬の海外における使用状況、効果と安全性について検証する。巨核球造血に必須な造血因子トロンボポエチンの受容体を標的とする薬剤のロミプロスチムとエルトロンボパグが 2008 年に米国で承認された。米国においては両薬剤を処方するには、処方医と患者をあらかじめ登録する必要がある。米国における登録制度、他の国における同様の登録制度の有無について調査研究を行う。また、本邦における同様の登録制度の必要性についても併せて検討する。

B. 研究方法

米国における血小板増加薬処方に必要な医師・患者登録制度については、同薬剤の製造・販売会社に情報提供を依頼する。また、ロミプロスチムは 2009 年に EU でも承認、販売開始されており情報の収集を行う。シンガポール、タイ、マレーシア、韓国、オーストラリアの ITP 治療に携わる血液内科専門医から情報を収集する。

C. 研究成果

米国では FDA の勧告に基づきロミプロスチムについては、販売元のアムジェン社がネクサスプログラム

(<http://www.nplatenexus.com/>)、エルトロンボパグについてはグラクソ・スミスクライン社がプロマクタクエーズ (<http://www.promactacares.com/>) を立ち上げ、オンラインによる処方医登録と患者登録が必須とされている。ロミプロスチムについては、オーストラリアと EU でも既に販売が開始されているが、現時点で北米以外に同様の処方医・患者登録が義務化されている国はない。エルトロンボパグは2010年上半期に EU においても販売開始が見込まれているが、同様の登録制度は義務化されない見込みである。我が国では ITP が公費対象の特定疾患として扱われており、昭和57年から全国規模の患者登録制度、疫学調査が継続して実施されている。このため ITP 症例の治療は国内では血液内科専門医が担当していることがほとんどであると考えられ、米国のような処方医・患者登録制度を新たに設置する必要はないと考える。

2009年12月の米国血液学会において、難治性 ITP に対するロミプロスチムの約5年間に及ぶ投与成績が発表された。対象患者291名のうち94%において血小板数が5万/microL を超えた。主な有害事象としては頭痛(32%)、鼻炎(30%)を認めたが、当初懸念された骨髄におけるコラーゲンの沈着と骨髄線維症への移行例はなく、安定した効果と安全性が確認された。なお、骨髄中の細網線維、コラーゲンの沈着について

は、ロミプロスチムとエルトロンボパグの両薬剤とも前向き比較試験が開始されている。本邦では市販後調査が導入されると見込まれ、薬剤投与による骨髄中の線維組織の沈着を科学的に評価するには国際共同試験に加わるか、班会議が主体となって検査項目の設定と病理診断を行うことが望ましい。

D. 健康危険情報

なお、血小板減少症を合併した慢性肝疾患患者を対象にエルトロンボパグを投与して血小板輸血の回避率を検討する ELEVATE 国際共同試験が日本を除く海外で2008年5月から開始され、292名が参加した。同試験において腹部手術後に血栓症を合併する頻度が高く、2009年10月に同試験が中止された。現在、企業が試験成績を解析中であり詳細な情報は不明である。従って ITP に対する5年間におよぶ長期投与の薬剤の有効性と安全性は確立したが、慢性肝疾患など他の疾患に対する安全性については、今後も継続して情報を収集する必要がある。

E. 研究発表

- (ア) 論文発表：該当なし
- (イ) 学会発表：該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

研究分担者：池田康夫 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学 教授
研究協力者：松原由美子 慶應義塾大学医学部 臨床検査医学

研究要旨

血小板減少の原因として、血小板破壊・消費および血小板産生低下のいずれか、あるいは両方が関与している。本研究は、血小板の産生低下に注目し、巨核球分化・血小板産生の分子機序を詳細に解明することを目的とする基礎的研究である。本研究の成果は血小板減少症の病態解明や新規治療開発への貢献が期待出来る。本年度の主たる研究成果は、(1) 造血幹細胞から *in vitro* 分化誘導にて巨核球・血小板産生を得る実験システムが確立された、(2) この血小板産生システムの応用により、ITP における血小板産生機序の検討が可能である事が示唆された、(3) ヒト正常皮下脂肪組織から *in vitro* 分化誘導により巨核球・血小板が得られた、(4) 脂肪前駆細胞株 3T3-L1 から *in vitro* 分化誘導により巨核球・血小板が得られた、事である。これら成果を基に今後は、血小板造血に関与する新規幹細胞の同定、血小板産生の決定因子の検討を行い、巨核球分化・血小板産生の分子機序の解明に繋げたい。

A. 研究目的

本研究は血小板減少症の病態解明と新しい治療戦略開発を目指す基礎的研究である。血小板減少の原因は、血小板破壊・消費および血小板産生低下のいずれか、あるいは両方と考えられている。しかし、いずれの分子機序に関しても十分に解明されていない。本研究は血小板の産生低下に着目し、幹細胞からの巨核球分化・血小板産生の分子機序を詳細に解明することを目的とする。具体的には、幹細胞から *in vitro* にて巨核球分化や血小板産生を行う分化誘導実験システムを用いて、薬剤添加や遺伝子改変など種々の条件下で血小板産生過程の経時的検討を行い、血小板産生の幹細胞研究や血小板産生過程における重要因子の解析を行う。

B. 研究方法

(1) 幹細胞より巨核球・血小板を得るための *in vitro* 分化誘導に用いる starting materials としてのヒト正常造血幹細胞 (骨髄 CD34 陽性細胞) は LONZA 社より購入した。これらを巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。この分化誘導にて得られた細胞に対して巨核球・血小板の characteraization を行った。(2) 本実験システムが ITP における血小板産生機序研究に応用可能かどうか？を検討するために、抗 GPIIb/IIIa 抗体添加条件下で骨髄 CD34 陽性細胞から血小板への *in vitro* 分化誘導を行った。この抗体 +/- 条件下の分化誘導にて得られた細胞に対して巨核球・血小板の産生数はフローサイトメトリー法を用いた CD41 発現細

胞数にて評価した。(3) ヒト正常皮下脂肪組織は LONZA 社より購入した。はじめに脂肪細胞への分化誘導培地で約 12 日間培養を行い、その後巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。この分化誘導にて得られた細胞に対して巨核球・血小板の characteraization を行った。(4) マウス脂肪前駆細胞株 3T3-L1 は巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。この分化誘導にて得られた細胞に対して巨核球・血小板の characteraization を行った。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

(1) ヒト正常造血幹細胞として骨髓 CD34 陽性細胞を購入し、巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。培養 8 日目で成熟巨核球様の大型細胞を認めた。フローサイトメトリー法による検討において、それら細胞群は巨核球・血小板の表面マーカーである CD41 と CD42b (GPIb alpha) を発現している事、巨核球の特徴である DNA ploidy が 2N から 32N まで認められる事が示された。また、それら細胞群では電顕観察において巨核球に特徴的な内容物である分画膜や顆粒、分葉した核が認められた。培養 12 日目で血小板サイズの CD41 陽性細胞、CD42b 陽性細胞が認められた。これ

ら細胞の電顕観察では、血小板に特徴的な内容物である open canalicular system、顆粒、ミトコンドリアが認められた。フローサイトメトリー法による検討において、血小板サイズ CD41 陽性細胞群はトロンビン刺激により p-selectin の膜表面発現やフィブリノーゲン結合能を示した。これら結果より、造血幹細胞から *in vitro* 分化誘導により巨核球・血小板を得る実験システムを確立できたことが示唆された。(2) この分化誘導システムが ITP における血小板産生機序研究に応用可能かどうかの検討を行った。これまでに、造血幹細胞から巨核球への *in vitro* 分化誘導の際に ITP 患者血漿を添加、あるいは抗 GPIIb/IIIa 抗体や抗 GPIb alpha 抗体を添加した条件での検討報告がある。今回、ヒト骨髓 CD34 陽性細胞から血小板への *in vitro* 分化誘導を抗 GPIb alpha 抗体添加の有無の条件下にて行った結果、抗体添加条件で培養された細胞では巨核球・血小板を示唆する CD41 陽性の大型・血小板サイズ細胞の著しい産生低下を認めた。これら結果は、本血小板産生システムの応用により、ITP における血小板産生の機序解明の検討が可能である事を示唆している。(3) 幹細胞を用いた血小板 *in vitro* 分化誘導の実験は血小板産生研究において、また血小板製剤の有用性向上の為に重要であるが、現状ではその starting material 候補 (CD34 陽

性細胞、ES 細胞、iPS 細胞) それぞれに検討に用いる際の長所・短所を有している。これら細胞の短所をほとんど有さず、長所を有する幹細胞が存在するとして、最近再生医学分野においても注目されている脂肪組織を標的とした検討を行った。これまでに脂肪組織から *in vitro* 分化誘導により、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞が得られている事が報告されているが血液細胞への分化報告は無いため、分化誘導の詳細な条件検討からはじめた。購入したヒト正常皮下脂肪組織は種々の細胞を含んでいるが多くは脂肪前駆細胞である。この細胞を成熟脂肪細胞への分化誘導培地で 0、6、9、12 日間培養し、これら細胞それぞれに巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。その結果、巨核球・血小板を示唆する CD41 陽性の大型・血小板サイズ細胞は脂肪細胞への分化誘導培地で 12 日間培養した細胞 (細胞集団の約 80%が成熟脂肪細胞のマーカである Oil Red O 染色陽性を示す) からのものが多く認められた。脂肪組織由来の CD41 陽性の大型細胞は前述の表面マーカー検討、DNA ploidy、電顕観察により巨核球であることが示唆された。また脂肪組織由来の CD41 陽性の血小板サイズ細胞は前述の表面マーカーの検討、電顕観察、機能検討により血小板であることが示唆された。これら脂肪組織からの *in*

vitro 分化誘導にて得られた巨核球の数は、造血幹細胞や ES 細胞を用いて同様の培養スケールで分化誘導を行った場合に比べ (正確な比較は困難だが)、約 10 倍以上を認めた。また GFP-GPIb alpha 発現ベクターを用いた脂肪組織由来 GFP-GPIb alpha 強制発現血小板を得ることが出来、脂肪組織由来の遺伝子改変血小板実験に応用できる可能性が示された。これら結果により、皮下脂肪組織は、*in vitro* 分化誘導にて血小板を得る starting material として有用であることが認められた。さらに本実験で得られた血小板は脂肪組織中に混在している造血幹細胞ではなく、それ以外から得られた可能性が高いことを示唆していた。(4) 前述の脂肪組織は脂肪細胞、脂肪前駆細胞、これらの幹細胞である間葉系幹細胞など種々の細胞が存在しているため、脂肪組織中のどの細胞が血小板へ分化するかは不明である。本実験では、脂肪組織中、血小板への分化能を有する細胞の同定に迫るために、細胞株を用いた検討を行った。マウス脂肪前駆細胞株としてよく知られている繊維芽細胞株の 3T3L1 を分化誘導前の starting material として検討に用いた。巨核球・血小板に分化誘導するためのトロンボポエチン添加の無血清培地で約 12 日間培養した。フローサイトメトリー法を用いた検討において、CD41/CD42b を有する巨核球サイズ・血小板サイズの細胞の存

在を認めた。その CD41/CD42b 陽性細胞集団は von Willebrand factor を有していることを免疫染色により認めた。これら結果は、3T3L1 が *in vitro* 分化誘導により血小板産生に至る可能性を有することを示唆している。この分子機序に関して、現在詳細な検討を進めている。

以上、本年度は血小板産生機序の解明研究に用いる実験系 (*in vitro* 分化誘導システム) の確立を行い、このシステムの応用により ITP における血小板産生の機序研究が可能であることが示唆される結果を得た。また、血小板造血の幹細胞に關与する細胞として脂肪前駆細胞が候補となる可能性を見いだした。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima H., Tamura T., Ito M., Shibata F., Kuroda K., Fukuchi Y., Watanabe N., Kitamura T., Ikeda Y., Handa M.: SHD1 is a novel cytokine-inducible, negative feedback regulator of STAT5-dependent transcription. *Blood* 113(5): 1027-1036, 2009(1)

Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K., Isonishi A., Soejima K., Akiyama N., Tomiyama J., Natori K., Kuranishi Y., Imamura Y., Inoue N., Higasa S., Seike M., Kozuka T., Hara M., Wada H., Murata M., Ikeda Y., Miyata T., George JN.:

Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of foetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *British Journal of Haematology*, 144(5): 742-754, 2009

Uchiyama S., Taomoto K., Nomura S., Ozaki Y., Goto S., Ikeda Y.: Platelet-derived microparticle as a marker of platelet activation in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 40(4), E168-E168, 2009

Satoh T., Pandey J.P., Okazaki Y., Asahi A., Kawakami Y., Ikeda Y., Kuwana M.: Single nucleotide polymorphism of interleukin-1 beta associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura. *TISSUE ANTIGENS* 73(4), 353-357, 2009

Ikeda Y., Miyakawa Y.: Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 7 (sup.1) 239-244, 2009

Matsubara Y., Saito E., Suzuki H., Watanabe N., Murata M., Ikeda Y.: Generation of megakaryocytes and platelets from human subcutaneous adipose tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 378: 716-720, 2009

2. 学会発表

Ono M., Matsubara Y., Shibano T., Ikeda Y., Murata M.: GSK-3 negatively

regulates thrombopoiesis in an in vitro normal human CD34-positive cell-derived differentiation system. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Matsumoto K., Matsubara Y., Hoshino H., Yokoyama K., Watanabe G., Shibano T., Suzuki N., Ikeda Y., Murata M.: An inhibitory role of platelet CD109 in platelet function. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Yamaji K., Matsubara Y., Hoshino H., Suzuki N., Ikeda Y., Murata M.: Effect of aspirin administration on GPIb alpha shedding: association of glyocalycin level with platelet sensitivity to aspirin. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

Yokoyama K., Tsukada Y., Matsubara Y., Kawai Y., Oikawa Y., Shimada A., Itoh H., Murata M., Ikeda Y.: Could D-dimer in the type 2 diabetic patients be a marker of the macrovascular complications. XXII The International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 11-16, 2009, Boston, USA

山地 賢三郎、松原 由美子、星野 晴彦、鈴木 則宏、池田 康夫、村田 満. アスピリン服用による GPIb α の shedding と血小板機能抑制効果. 第 32 回日本血栓止血学会、平成 21 年 6 月 4-6 日、北九州市

小野眞由美、松原由美子、芝野俊郎、池田康夫、村田満. 血小板産生における GSK-3 β の役割: *in vitro* 分化誘導法による検討. 第 32 回日本血栓止血学会、平成 21 年 6 月 4-6 日、北九州市

松本公宏、松原 由美子、星野 晴彦、横山健次、芝野俊郎、鈴木 則宏、池田 康夫、村田 満. 血小板 CD109 の血小板機能調節における役割. 第 32 回日本血栓止血学会、平成 21 年 6 月 4-6 日、北九州市

坂ノ上容子、松原由美子、星野晴彦、芝野俊郎、鈴木則宏、池田康夫、村田満. 血小板機能の簡易モニタリング用開発機器 PFA-100[®]を用いた日本人における血小板機能評価の検討. 第 56 回日本臨床検査医学会、平成 21 年 8 月 26-29 日、札幌市

F. 知的財産権の出願・登録

なし

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

研究分担者：桑名正隆 慶應義塾大学医学部内科 准教授

研究協力者：佐藤隆司 慶應義塾大学医学部内科

西本哲也 慶應義塾大学大学院医学研究科

研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者において制御性 T 細胞(Treg)の減少や機能異常が報告され、病態との関連が考えられている。昨年度までの研究成果として、ヌードマウスに同系マウス由来 CD4⁺CD25⁻T 細胞を移入することで作製した Treg 欠損マウスの約 35%が持続的な自己免疫性血小板減少を自然発症することを報告した。そこで、本年度はこの動物モデルを用いた *in vivo* 解析により ITP の発症における Treg の役割をさらに検証した。異なる数の CD4⁺CD25⁻T 細胞を移入することで Treg 欠損マウスを作製したところ、移入細胞数の増加により血小板減少の発症率は上昇することが確認された。さらに、Treg 欠損マウスでみられる他の自己免疫病態と血小板減少の関連を検証したところ、抗胃壁細胞抗体の陽性率は血小板減少の有無と無関係であった。また、CD4⁺CD25⁻T 細胞の移入による血小板減少は Treg の同時移入により完全に発症が抑制されたが、その作用は抗 CTLA-4 抗体の投与により消失した。これらの結果から、移入細胞中の血小板に対する自己反応性 T 細胞が Treg 欠損マウスにおける血小板減少の発症を規定していると考えられた。また、Treg が血小板減少の発症を抑制する分子機構の一つとして CTLA-4 の関与が示唆された。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) は血小板膜糖蛋白 (glycoprotein: GP) に対する自己抗体産生により、血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫疾患である。

近年、ITP 患者では健常人と比較して CD4⁺ CD25⁺制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) の数の減少や獲得免疫を抑制する機能の低下が報告され、Treg 異常と ITP の病態との関連が考えられている。

昨年度までに、我々は BALB/c ヌードマウスに同系マウス由来 CD4⁺CD25⁻細胞

を移入することで作製した Treg 欠損マウスの約 35%が持続的な自己免疫性の血小板減少を自然発症し、その血小板減少は Treg の同時移入により完全に抑制されることを報告した。そこで、この動物モデルを用いた *in vivo* 解析により ITP の病態における Treg の役割をさらに詳細に検証した。

B. 研究方法

1. Treg 欠損マウスの作製

BALB/c マウス (雌、8~11 週齢、日本チャールス・リバー) の末梢血、脾臓より比重遠心法で採取した単核球から、磁

気細胞分離により CD4⁺CD25⁻細胞を回収した。その後、BALB/c nu/nuヌードマウス(雌、6-8週齢、日本チャールス・リバー)の尾静脈から 5×10^6 個または 2×10^7 個の CD4⁺ CD25⁻細胞を移入し、Treg 欠損マウスを作製した。磁気細胞分離により回収した CD4⁺CD25⁻細胞の純度は 90%以上であった。作製したマウスは細胞移入後 8 週まで隔週で ITP 病態の評価を行った。

2. ITP 病態の評価

2.1 血小板数

マウス眼窩静脈より採血した末梢血を FITC 標識ラット抗マウス CD41 モノクローナル抗体(clone MWR30: Becton Dickinson, San Diego, CA)と反応させた後、FLOW-COUNT[®] Fluorospheres (Beckman Coulter, Hialeah, FL)を加え、フローサイトメトリーを用いて、CD41⁺細胞と FLOW-COUNT[®] Fluorospheres との比により血小板数を測定した。

2.2 網状血小板比率

末梢血を Retic-COUNT[™] Reagent (Becton Dickinson)と反応させた後、フローサイトメトリーを用いて、スキャッターで血小板領域に含まれる染色細胞の割合を網状血小板比率として測定した。

2.3 血小板関連 IgG (PAIgG)

末梢血を Alexa Fluor[®]488 ヤギ抗マウス IgG ポリクローナル抗体(Invitrogen, Carlsbad, CA)と反応させた後、フローサイトメトリーによりスキャッターで血小板領域に含まれる細胞の蛍光強度を MFI(mean fluorescence intensity)として測定した。コントロールには

Alexa Fluor[®]488 ヤギ抗ヒト IgG ポリクローナル抗体(Invitrogen)を反応させた血小板を用いた。

2.4 血小板減少マウスの定義

血小板数が正常値の 30%以下、網状血小板比率が 9%以上、PAIgG の MFI が 3 以上のとき、それぞれ血小板減少、網状血小板比率の増加、PAIgG の増加と定義した。さらに 3 項目全てを満たしたマウスを血小板減少マウスと定義した。

3. Treg 欠損マウスにおける抗胃壁細胞抗体の検出

BALB/c マウスから胃を摘出し、厚さ 8um の凍結切片を作製した。冷アセトンで固定した胃の凍結切片を 5%BSA/PBS でブロッキングした後、Treg 欠損マウスの血漿(160 倍希釈)と反応させた。さらに Alexa Fluor[®]488 ヤギ抗マウス IgG ポリクローナル抗体と反応させた後、蛍光顕微鏡(Olympus)を用いて抗胃壁細胞抗体を検出した。

4. Treg 同時移入マウスに対する抗 CTLA-4 抗体の投与

CD4⁺ CD25⁻細胞 (2×10^7 個)と CD4⁺ CD25⁺細胞 (2.5×10^6 個)を同時に移入した BALB/c nu/nuヌードマウスに対して、抗 CTLA-4 抗体(clone UC10-4F10-11: Bio X cell, West Lebanon, NH)を細胞移入後 0、3、7、11 日に 250mg ずつ投与した。対照群には同量の isotype をマッチさせたコントロールの抗体(Bio X cell)を投与した。磁気細胞分離により回収した CD4⁺ CD25⁺細胞の純度は 85%以上であった。作製したマウスは細胞移入後 8 週まで隔週で ITP 病態の評価を行った。

5. 統計学的解析

異なる細胞数 (5×10^6 個または 2×10^7 個) で作製した Treg 欠損マウスの血小板減少の発症率、血小板減少の有無により層別化した Treg 欠損マウスにおける抗胃壁細胞抗体の陽性率はともに Fisher's 2-tailed test を用いて比較した。

6. 倫理面に対する配慮

本研究課題はマウスを用いた動物実験を含むため、文部科学省の指針に沿った学内の委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

1. Treg 欠損マウスにおける血小板減少の発症率規定因子

5×10^6 個または 2×10^7 個の $CD4^+ CD25^-$ 細胞を移入して作製した Treg 欠損マウスの血小板減少の発症率はそれぞれ 8% (2 例/24 例) または 36% (25 例/69 例) であり、移入細胞数に依存して血小板減少の発症率が有意に増加した ($p < 0.05$) (表 1)。ITP 患者においては血小板に対する自己反応性 T 細胞が病態形成に重要な役割を果たしていることから、Treg 欠損マウスにおいても移入細胞中の血小板に対する自己反応性 T 細胞が血小板減少の発症率を規定していると考えられた。

2. Treg 欠損マウスにおける抗胃壁細胞抗体の陽性率

血小板減少マウスにおいて抗胃壁細胞抗体は 70% (7 例/10 例) に検出された。一方、血小板非減少マウスにおいては 60% (6 例/10 例) で検出され、血小板減少の有無によって抗胃壁細胞抗体の陽性率に有意な変化はなかった ($p > 0.05$) (表

2)。このことから、Treg 欠損マウスにおいて観察される各自己免疫病態は、各自己抗原に対応する自己反応性 T 細胞がそれぞれ独立して惹起していることが考えられた。

3. 抗 CTLA-4 抗体投与による Treg の ITP 病態発症抑制効果の阻害作用

$CD4^+ CD25^-$ 細胞と $CD4^+ CD25^+$ 細胞を同時に移植したマウスに対して、抗 CTLA-4 抗体を投与したところ、17% (2 例/12 例) で血小板減少の発症を認めた。このとき、コントロール抗体を投与した群では血小板減少の発症を 1 例も認めなかった (0 例/7 例)。したがって、Treg が血小板減少の発症を抑制する分子メカニズムの一つとして、CTLA-4 を介して自己反応性 T 細胞と抗原提示細胞の相互作用を遮断する機構の関与が考えられた。

現在、自己免疫疾患に対する生物製剤の一つとして、T 細胞と抗原提示細胞の相互作用を遮断する効果をもつ CTLA4-Ig (一般名: abatacept) がある。本薬剤が ITP に対して有効な可能性があるが、CTLA4 を用いた T 細胞活性化抑制療法が ITP の発症のみならず病態を改善する治療効果を有するかどうかは今後の検討課題である。

D. 研究発表

論文発表

1. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, and Crowther M. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and

- without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009; 94(6): 850-856.
2. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, and Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(2): 371-378.
 3. Yoshida H, Ishida H, Yoshihara T, Kamesaki T, Kuwana M, Imamura T, and Morimoto A. Complication of Evans' syndrome in an infant with hereditary spherocytosis: a case report. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 40.
 4. 佐藤隆司、桑名正隆: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の成因と治療の新展開; ITP のゲノム解析. 血液フロンティア 19(6): 31-39, 2009.
 5. 桑名正隆: 検査法の進歩; 抗血小板抗体. 日本内科学会雑誌 98(7): 30-35, 2009.
- 学会発表
1. 桑名正隆: 感染と自己免疫. 第37回日本臨床免疫学会総会 (東京). 2009. 11. (ワークショップ6: 感染症と免疫異常症)
 2. 西本哲也、佐藤隆司、桑名正隆: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. 第39回日本免疫学会総会 (大阪). 2009. 12
- E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

表 1. 移植細胞数の異なるTreg欠損マウスにおける血小板減少発症率の変化*

移植細胞	Total No. of mice	血小板減少あり	血小板減少なし
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 (2 × 10 ⁷)	69	25(36%)	44(64%)
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 (0.5 × 10 ⁷)	24	2(8%)	22(92%)

* = P<0.05, Fisher's test

表 2. Treg欠損マウスにおける抗胃壁細胞抗体の陽性率*

移植細胞	血小板減少	抗胃壁細胞抗体陽性
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 (2 × 10 ⁷)	+	7/10(70%)
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 (2 × 10 ⁷)	-	6/10(60%)

* = P>0.05, Fisher's test

表 3. 抗CTLA-4抗体投与によるTregのITP病態発症抑制効果の阻害

移植細胞	投与した抗体	血小板減少
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 + CD4 ⁺ CD25 ⁺ 細胞	抗CTLA-4抗体	2/12(17%)
CD4 ⁺ CD25 ⁻ 細胞 + CD4 ⁺ CD25 ⁺ 細胞	isotype control	0/7(0%)

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

研究分担者：倉田義之 四天王寺大学人間福祉学科 教授

研究要旨

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の発症頻度、年齢分布、患者の病状や治療、生活状況を平成 19 年度の臨床調査個人票をもとに解析した。平成 19 年度における新規患者数は 10 万人あたり 2.20 人であった。日本全体では 2,776 人が発症したと推計された。更新患者数は 10 万人あたり 15.06 人で日本全体では 18,994 人の患者がいたと推計された。新規患者の年齢分布では急性型は 5 歳以下の小児に多く、慢性型は 26～35 歳のピークとともに 56～65 歳にも大きなピークを認めた。更新患者においてはさらに顕著で 31～35 歳のピークは小さく 56～60 歳に大きなピークを認めた。高齢発症、患者年齢の高齢化が進んでいると思われた。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）は比較的まれな疾患である。わが国における実態を把握することは今後の ITP 患者への治療計画、支援計画などをたてるにあたり非常に重要な資料になると考える。厚生労働省に集められた臨床調査個人票をもとに解析し、患者数の年次ごとの推移、生活・受診状況、治療状況などを推計した。

B. 研究方法

厚生労働省健康局疾病対策課より平成 19 年度の ITP 患者の臨床調査個人票入力データの提供を受けた。

データの提供を受けた時点（平成 21 年 11 月）では一部の都道府県のデータが厚生労働省に届いていなかった。新規申請分でデータが届いていなかった都道府県は北海道、岩手県、新潟県、愛知県、兵庫県、奈良県、和歌山県、島根県、岡山県、愛媛県、高知県、佐賀県、長崎

県、熊本県、宮崎県、沖縄県の 16 道県であった。更新申請分で届いていなかった都道府県は北海道、岩手県、福島県、茨城県、埼玉県、東京都、新潟県、長野県、愛知県、京都府、大阪府、兵庫県、奈良県、島根県、徳島県、高知県、福岡県、佐賀県、長崎県、熊本県の 20 都道府県であった。

C. 研究結果及び考察

1. ITP 患者発生数

平成 19 年度に発症した患者数を表 1、表 2 に示す。新規患者登録数は男女合わせて 1,955 名であった。1,955 名を調査道府県の人口（88,801 千人）で除し人口 10 万人あたりで計算すると ITP 患者発症頻度は 10 万人あたり 2.20 人であった。また 1,955 名は調査道府県での発生数であるので日本の総人口（126,085 千人）でもって推計するとわが国では平成 19 年度に 2,776 名の患者が発生したと推計

された。

表 3 に平成 16 年度～平成 19 年度の ITP 新規患者推計発生数の推移を示す。この 4 年間では年間 2,405 名～3,277 名発生していた。平成 18 年、19 年度は、平成 16 年、17 年に比べやや減少の傾向にあると思われた。

2. 新規患者年齢分布

新規患者急性型の年齢分布を図 1 に示す。急性型では 5 歳以下の小児にピークがあった。男児が女児の約 1.9 倍多かった。また 50 歳～80 歳にもピークを認めた。

新規患者慢性型の年齢分布を図 2 に示す。女性では 21 歳～35 歳と 56 歳～65 歳にピークがあった。高齢者のピークは 21 歳～35 歳のピークよりも高かった。男性では、51 歳以後に徐々に増加し始め、66 歳～70 歳にピークを認めた。21 歳～65 歳では女性が男性の約 3～6 倍多かった。一方、66 歳以上では男女差を認めなかった。

3. ITP 更新患者数

平成 19 年度に更新申請があった患者数を表 4、表 5 に示す。更新患者数は男女合わせて 8,045 名であった。8,045 名を調査道府県の人口 (53,404 千人) で除して人口 10 万人あたりで ITP 発生頻度を計算すると 15.06 名であった。また 8,045 名は調査道府県での更新数であるので日本の総人口 (126,085 千人) でもって推計するとわが国では平成 19 年度に 18,994 名の患者が更新申請をしたと推察された。

平成 16 年度～平成 19 年度の推計更新患者数の推移を表 6 に示す。更新申請症例数は平成 18 年度に比べ増加に転じているが、各年度のバラつきの範囲ではな

いかと思われた。

4. 更新患者慢性型の年齢分布

慢性型の更新患者の年齢分布を図 3 に示す。女性では 21 歳以後に増加し始め、56 歳～60 歳に大きなピークがあった。女性では 31～40 歳にも小さなピークを認めた。男性では 56 歳～75 歳になだらかなピークを認めた。女性が男性の約 2.5 倍多かった。

5. 身体障害者手帳、介護認定、生活状況

身体障害者認定の有無を表 7 に示す。身体障害者手帳を交付されている症例は 3.8%～7.0%のみで、大多数の症例は身体障害者の認定を受けていなかった。身体障害者の認定が ITP によるものか、他の身体的要因によるものかは不明である。

介護認定の有無を表 8 に示す。要介護、要支援認定者もごく一部の症例のみであった。

日常生活不自由度を表 9 に示す。2 割程度の症例がやや不自由との回答であったが ITP 症例が非常に高齢化しているため高齢による身体の不自由さを反映しているのではないかと推測された。

6. 生活状況

ITP 患者の生活状況を表 10 に示す。新規・急性型症例では約 30%の症例が入院状態であった。一方、新規・慢性型では入院症例は 14%と少なかった。更新症例では入院症例は殆どなく、多くの症例は就労、就学、家事労働など日常生活が行えていた。

7. 受診状況

受診状況を表 11 に示す。新規・急性型症例では 57%の症例が入院していた。新規・慢性型患者においても 21%の症例

が入院していた。一方、更新・慢性型患者では入院中の症例はごく一部で大半の症例が主に通院であった。

8. 出血症状

出血症状を図 4~6 に示す。新規・急性型では出血症状を示す症例が多く、紫斑が 76%の症例において認められた。その他、歯肉出血、鼻出血など、粘膜出血の頻度も高かった。新規・慢性型では紫斑を 53%に認め、急性型に比し、出血症状の頻度、粘膜出血の頻度ともに低かった。更新・慢性型では紫斑を 38%に認めたが新規申請症例に比べ頻度は低かった。治療の結果、出血症状が軽減しているためと思われた。

9. 血小板数

血小板数を図 7~9 に示す。新規・急性型症例においては血小板数 1 万以下の症例が多かった。新規・慢性型においても血小板数 1 万以下の症例が最多であったが、2 万~5 万を示す症例も認められた。一方、更新患者においては血小板数が 5 万以下の症例は少なく、多くの症例では 5 万以上であった。

10. 特殊検査

新規症例における骨髓検査、PAIgG、抗血小板自己抗体検査、網状血小板検査の実施率を表 12 に示す。骨髓検査は急性型、慢性型ともにほぼすべての症例で実施されていた。ITP に特異的な検査である抗血小板自己抗体検査、網状血小板検査の実施率は非常に低かった。これらの特異的検査は一部の施設を除き施行できないためと思われた。早急に検査センターなどで可能となることが必要と考えられる。

11. 治療

新規症例において選択された治療法

を図 10、11 に示す。新規・急性型ではプレドニゾロン治療が 78%の症例において選択されていた。次いで大量 IgG 療法、ピロリ除菌と続いていた。急性型では出血症状が強いことと小児が多いことからプレドニゾロン治療に次いで大量 IgG 療法が選択されているものと思われた。また新規・慢性型においてもプレドニゾロン治療が 58%の症例に選択されていた。次いでピロリ除菌、大量 IgG 療法が実施されていた。ピロリ除菌療法は保険適応ではないが多くの症例ですでに実施されていた。

図 12 が更新症例でこの 1 年間に試みられた治療法、図 13 が全経過で実施された治療法を示している。更新症例においてもこの 1 年間ではプレドニゾロン治療が最多で 52%の症例でプレドニゾロン治療が行われていた。各種治療法に抵抗性で、プレドニゾロンによる維持療法が行われているものと推察された。一方、全経過でみるとプレドニゾロン治療が 76%、次いでピロリ除菌療法、大量 IgG 療法、摘脾など各種の治療が行われていた。

12. この 1 年の経過

更新・慢性型症例におけるこの 1 年間の病気の経過を図 14 に示す。この 1 年間で治癒した症例が 1%、軽快した症例が 20%であった。多くの症例 (70%) が不変であった。ITP は良性疾患ではあるが治癒、軽快する疾患でもないことがうかがわれた。

13. 罹病期間

更新患者 (慢性型) における罹病期間を図 15 に示す。罹病期間は 1 年未満の患者から 50 年に及ぶ患者まで幅広く分布している。ITP が慢性疾患であること

を示しているとともに基本的には予後良好な疾患であることを意味しているものと思われる。

14. 合併症

ITPは罹病期間が長期にわたることが多い。その間には多くの合併症を併発することが予想される。特にプレドニゾン治療が長期にわたって行われるのでプレドニゾンによる副作用が懸念される。調査表に記載されている合併症を図16に示す。

プレドニゾンの影響と考えられる糖尿病、脊椎圧迫骨折の頻度が高い。またプレドニゾンや免疫抑制剤の長期投与が原因ではないかと考えられる重症感染症、悪性腫瘍の合併も報告されている。最も重篤な合併症である脳出血は35例報告されていた。その他の合併症として高血圧、高脂血症、C型肝炎などが報告されている。

15. 難治症例の頻度

難治症例の定義は明確ではないが、今回は、摘脾を含む各種治療を行っても血小板数が低く（血小板数2万以下）、出血傾向を示している症例と考え、難治症例数を推計してみた。

臨床個人調査票から上記条件にて絞り込み、難治症例数を推計した。更新申請症例で慢性型7,116例を対象とした（表13参照）。まず血小板数2万以下の症例に絞り込むと1,405例（19.7%）と約2割弱の症例が対象となった。血小板数2万以下の症例を、さらに出血傾向を示している症例に絞り込むと1,137例（16.0%）が対象となった。出血傾向を示している症例のうちプレドニン治療をされている症例は848例（11.9%）であった。各種治療に抵抗性であるとの考

えに従い、摘脾済み症例に絞り込むと大幅に減少し、199例（2.8%）が難治例に相当すると考えられた。

16. 結論

今回の調査ではITPの発症頻度は10万人あたり2.20人、更新患者は10万人あたり15.06人であった。推計発症者数は平成18年度の調査結果よりも少し増加していた。年齢分布は平成18年度と同じで高齢者での発症増加が確認できた。更新患者の年齢分布においても高齢者に大きくシフトしていた。今回の成績は平成18年度の調査結果とほぼ同じで、ITP患者の高齢化が確認された。

D. 健康危険情報

特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 倉田義之：抗血小板抗体検査。臨床検査ガイド、2009～2010。Medical Practice 編集委員会編、文光堂、714-715。
- 2) 倉田義之：医療技術の進歩により新たに発生した生命倫理的諸問題。四天王寺大学大学院研究論文集、3；21-35。
- 3) 倉田義之：臨床個人調査票（平成18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。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、p38-44。
- 4) 倉田義之：輸血副作用報告体制調査報告（2008年度）。厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レ