

- ギュラトリーサイエンス総合研究事業、輸血副作用把握体制の確立ー特に免疫学的副作用の実態把握とその対応ー、平成 20 年度報告書、p 9-19.
- 5) 倉田義之：免疫学的輸血副作用実態調査報告書（2008 年度）。厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、輸血副作用把握体制の確立ー特に免疫学的副作用の実態把握とその対応ー、平成 20 年度報告書、p 20-27.
- 6) 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.
- 7) 倉田義之：ITP の疫学。血液フロンティア、19；863-871.
- 8) 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.
- 9) Shirasugi Y, Ando K, Hashino S, Nagasawa T, Kurata Y, Kishimoto Y, Iwato K, Ohtsu T, Berger DP: A 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.
- 10) 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.
2. 学会発表
- 1) 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 56 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. 新規申請症例数

	全症例	男	女
症例数	1,955	742	1,213
10万人あたり	2.20	1.70	2.68
推計症例数	2,776	1,048	1,731

表 2. 新規申請症例病型別の症例数

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	700	310	390	1,153	402	751	102
10万人あたり	0.79	0.71	0.86	1.3	0.92	1.66	0.11
推計症例数	994	438	557	1,637	568	1072	145

表 3. 新規申請症例数の推移

	平成 16 年度	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度
推定症例数	3,277	3,107	2,405	2,776

表 4. 更新申請症例数

	全症例	男	女
症例数	8,045	2,421	5,624
10万人あたり	15.06	9.28	20.58
推計症例数	18,994	5,710	13,289

表 5. 更新申請症例病型別の症例数

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	684	263	421	7,116	2,088	5,028	245
10万人あたり	1.28	1.01	1.54	13.32	8.01	18.40	0.46
推計症例数	1,615	620	995	1,6801	4,925	11,880	578

表 6. 更新申請症例数の推移

	平成 16 年度	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度
推定症例数	18,261	17,708	16,873	18,994

表 7. 身体障害者手帳の有無

	あり	なし	記載なし
新規急性型	28	605	67
新規慢性型	40	1,022	91
更新急性型	46	608	30
更新慢性型	411	6,343	362

表 8. 介護認定の有無

	要介護	要支援	なし	記載なし
新規急性型	22	10	591	77
新規慢性型	32	17	998	106
更新急性型	38	15	597	34
更新慢性型	294	124	6,298	400

表 9. 日常生活不自由度

	正常	やや不自由	部分介護	全面介護	記載なし
新規急性型	454	113	37	30	66
新規慢性型	817	171	60	17	88
更新急性型	457	132	45	16	34
更新慢性型	5,474	1,270	314	58	501

表 10. 生活状況

	就労	就学	家事	在宅	入院	入所	その他
新規急性型	150	54	140	68	194	3	39
新規慢性型	386	40	367	111	147	7	16
更新急性型	168	66	198	141	19	8	44
更新慢性型	2,234	387	2,685	1,020	89	63	114

表 11. 受診状況

	入院	入院・通院	通院	入通院なし
新規急性型	367	88	163	21
新規慢性型	222	103	717	21
更新急性型	26	69	563	4
更新慢性型	70	189	6,599	27

表 1 2. 特殊検査

		骨髓検査	PAI g G	自己抗原	網血小板
新規急性型 700 例	施行	677	394	22	29
	未施行	23	306	678	671
新規慢性型 1153 例	施行	1,105	791	56	51
	未施行	48	362	1,097	1,102

表 1 3. 難治症例の頻度

	症例数	%
更新慢性型症例	7,116	100.0
血小板 2 万未満	1,405	19.7
+ 出血症状あり	1,137	16.0
+ プレドニンあり	848	11.9
+ 摘脾済み症例	199	2.8

図1. 新規急性型の年齢分布

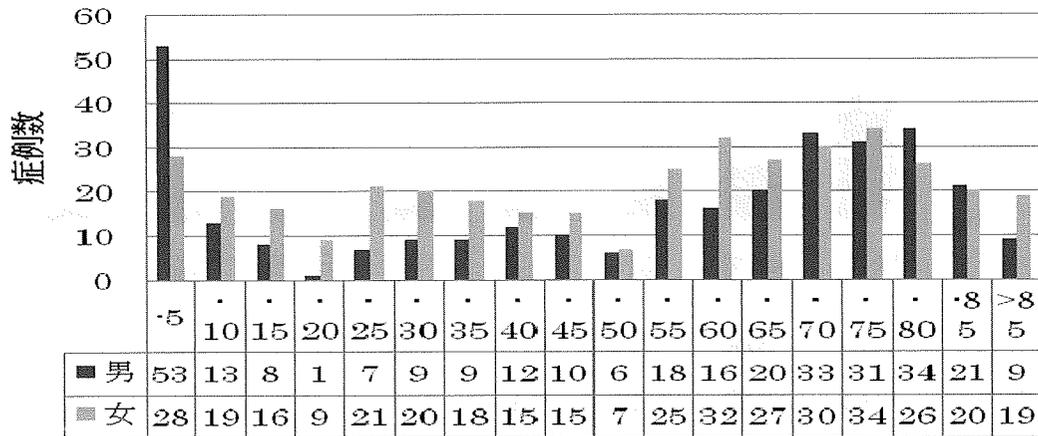


図2. 新規慢性型の年齢分布

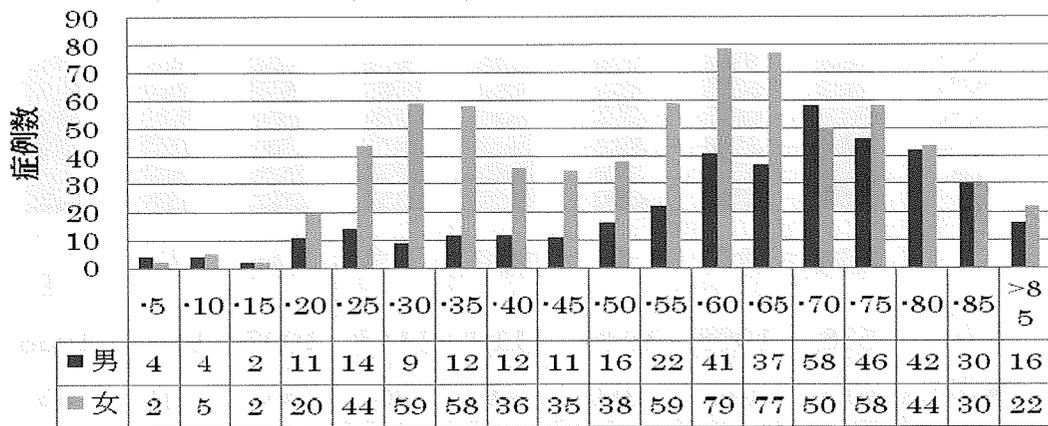
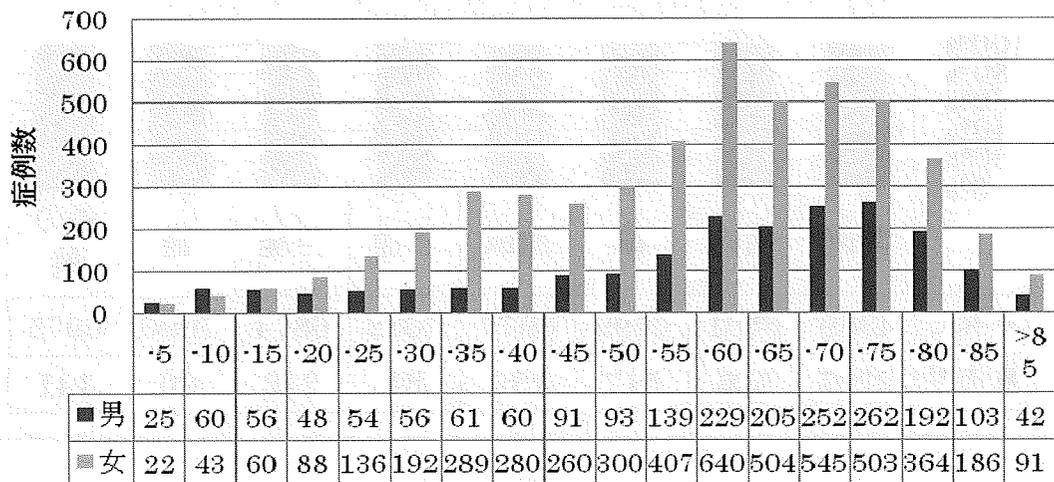
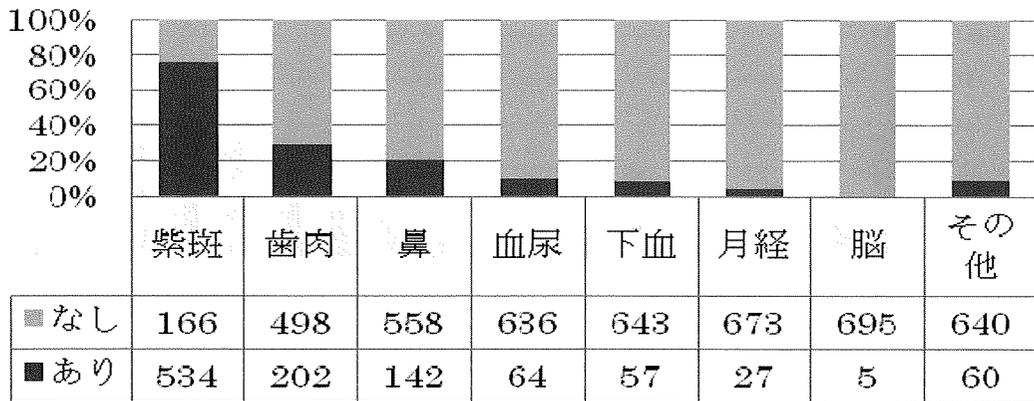


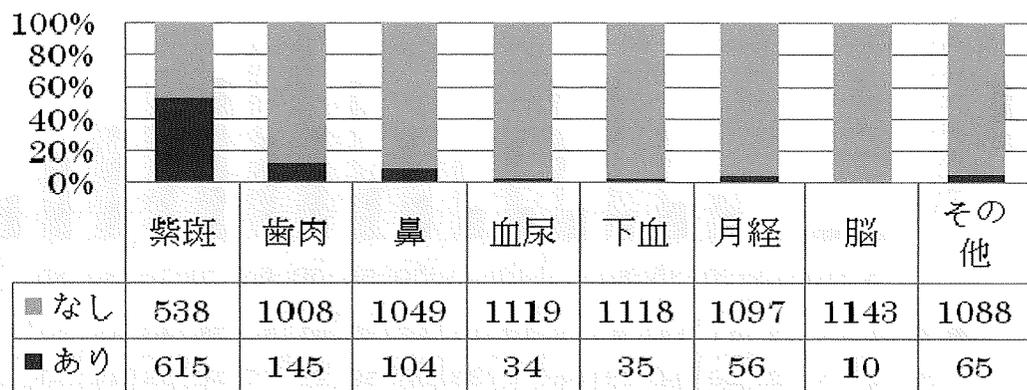
図3. 更新慢性型の年齢分布



### 図4. 新規急性型の出血症状



### 図5. 新規慢性型の出血症状



### 図6. 更新慢性型の出血症状



図7. 新規急性型血小板数

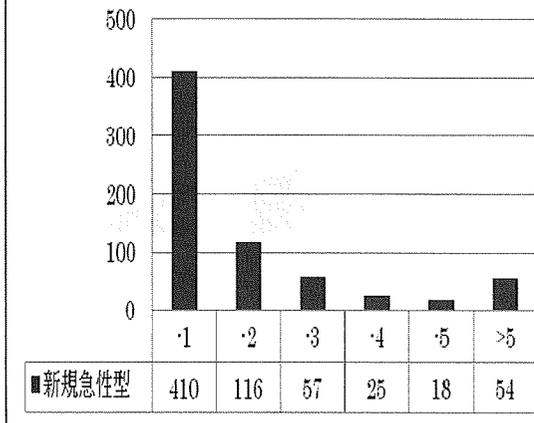


図8. 新規慢性型血小板数

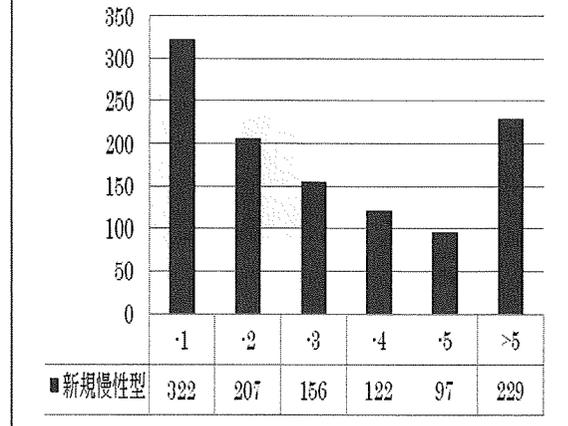


図9. 更新慢性型血小板数

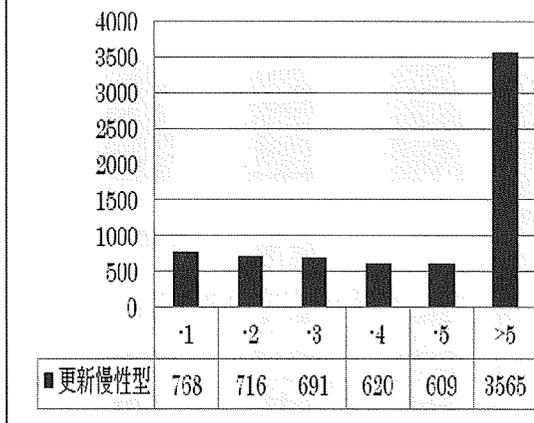


図10. 治療（新規急性型）

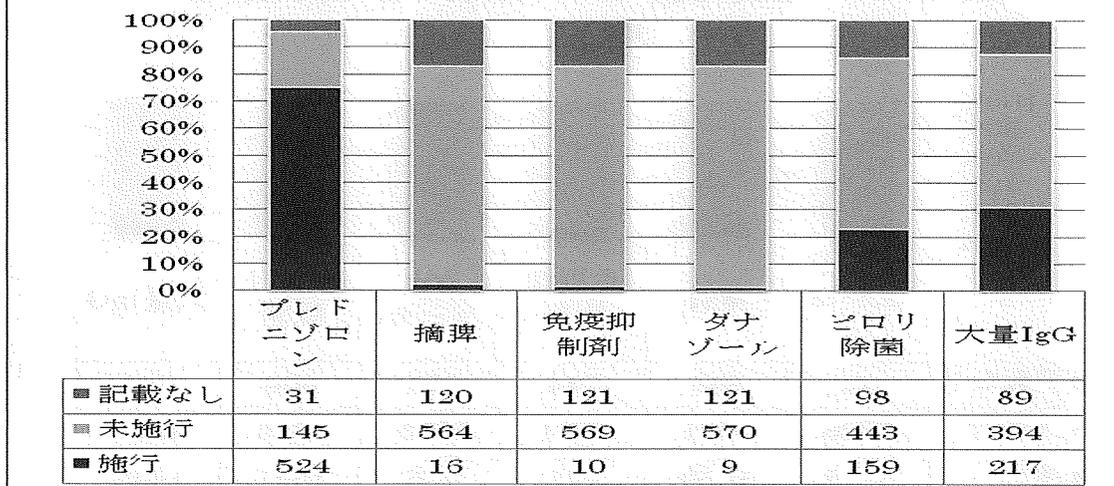


図 1 1 . 治療（新規慢性型）

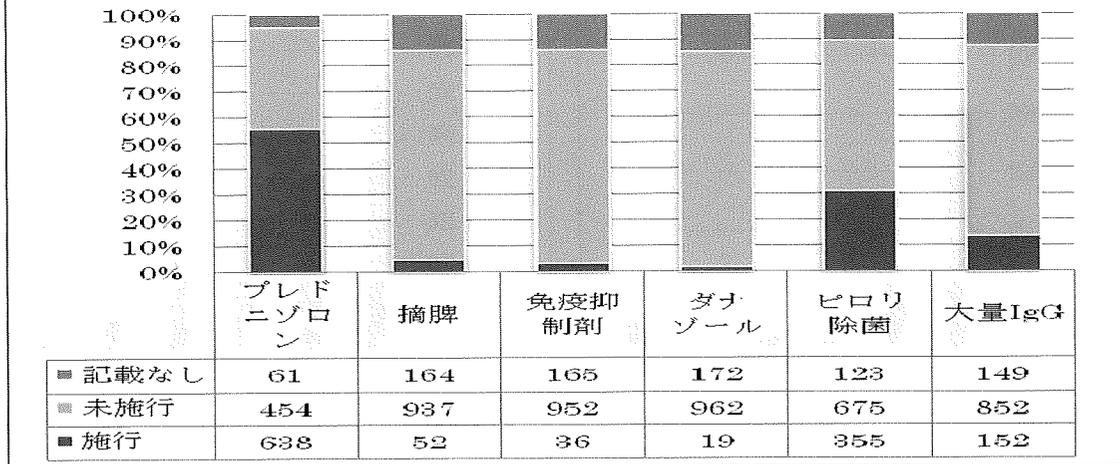


図 1 2 . この1年間の治療（更新慢性型）

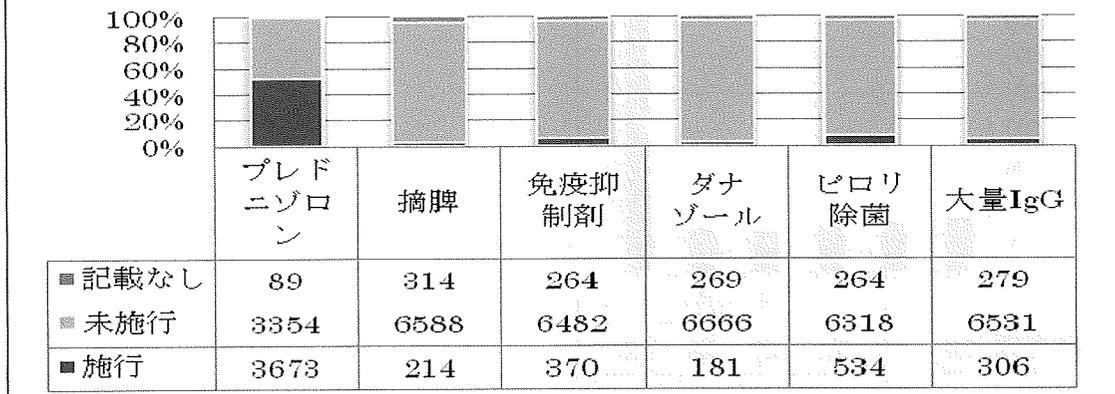


図 1 3 . 全経過での治療（更新慢性型）

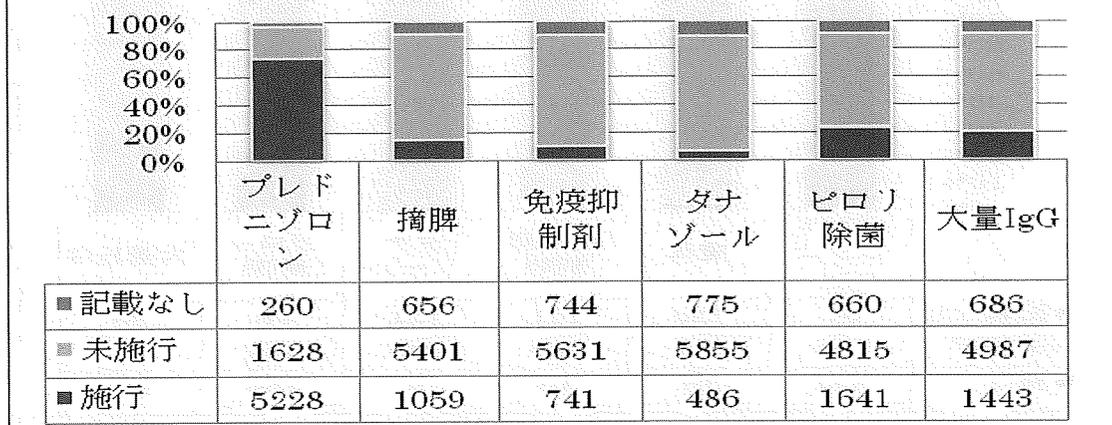


図14. この1年の経過（更新慢性型）

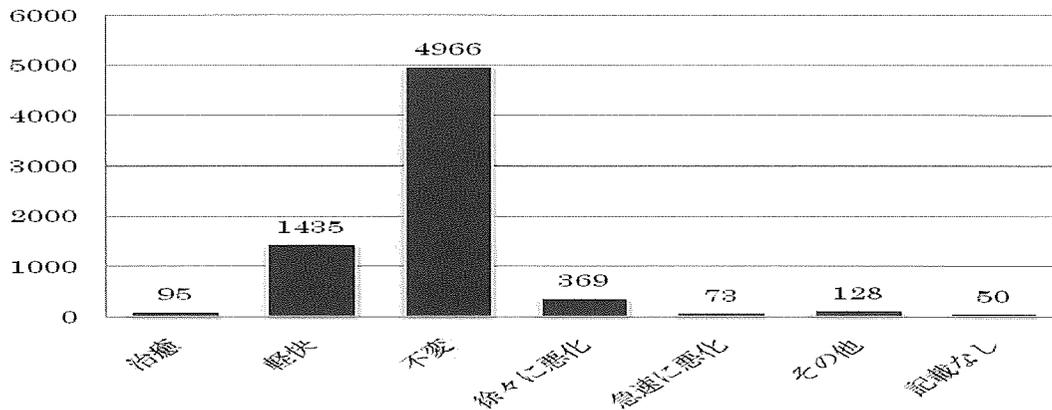


図15. 罹病期間（更新慢性例）

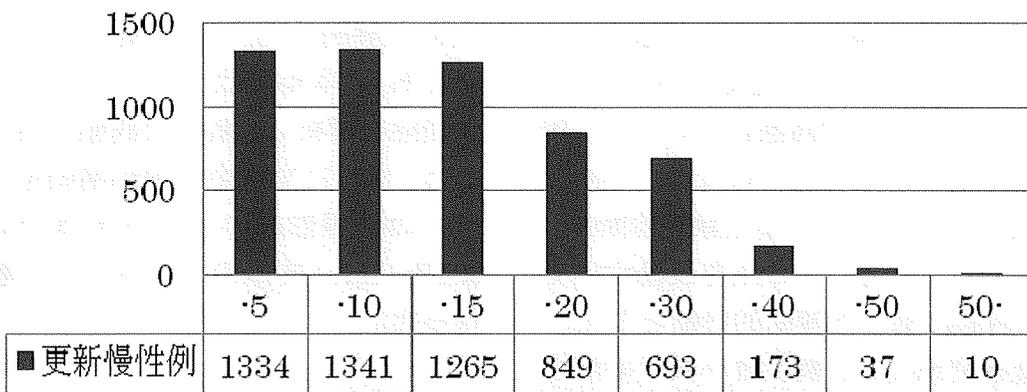
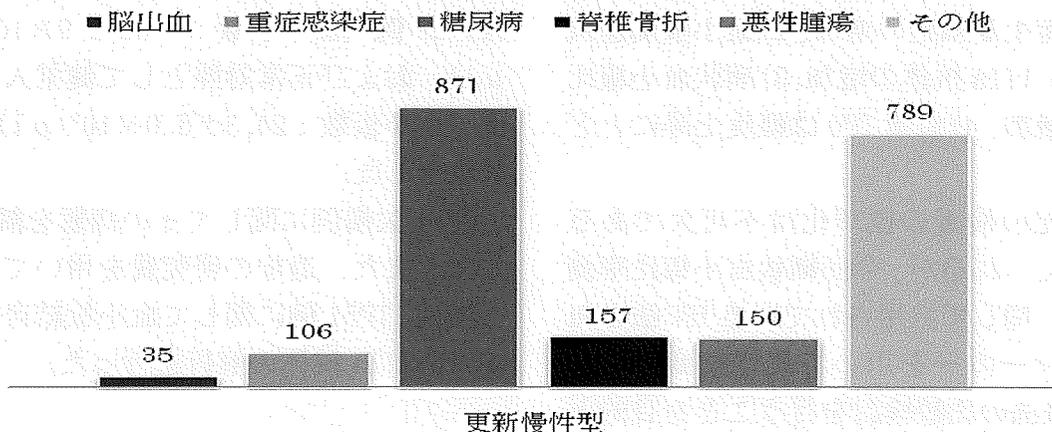


図16. 合併症（更新慢性型）



# 特発性血小板減少性紫斑病の病態解析

研究分担者：富山佳昭 大阪大学医学部 講師

## 研究要旨

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の補助的診断基準案として網状血小板比率測定が推奨されている。網状血小板比率測定にはフローサイトメーターを用いた方法（FCM法）と多項目自動血球分析装置を用いる簡便な自動定量法（IPF法）があるため、両法の比較検討を行った。さらに、ITPの新たな病態として後天性GPVI欠損症の病態を解析し、GPVI欠損の病因として血小板結合抗GPVI抗体によるGPVIのinternalizationを新たに明らかにした。

### A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は血小板に対する自己抗体に感作された血小板が早期に網内系により破壊され減少する難治性の自己免疫疾患である。しかしながら、日常診療においてはITPの診断は必ずしも容易ではなく、その診断は現在においてもいまだ除外診断が基盤となっている。この点を改善すべく、ITPの病態に則した補助的診断として、本調査研究班では、網状血小板比率測定法や抗GPIIb-IIIa自己抗体検出法などを検討している。平成16年案では、診断基準として以下の4項目が取り入れられている。1)末梢血中の抗GPIIb-IIIa抗体産生B細胞の増加、2)血小板関連抗GPIIb-IIIa抗体の増加、3)網状血小板比率の増加、4)血漿TPOは軽度上昇にとどまる。

上記の検査の標準化は不可欠であると考えられるが、今回網状血小板比率測定法に関して汎用されているIPF法と血小板マーカーを用いて測定精度を上げたFCM法の比較検討を行うことを目的とした。

またITPの病態は多彩であるため、その個々の病態の詳細な解析は本疾患の全容を解明するために極めて貴重な情報である。本年度はITPに合併したGPVI欠損症を解析し、新たな病態を明らかにした。さらに交付金の追加補助を受けてITPの病態形成の主たる抗体である抗GPIIb-IIIa抗体のエピトープの解析を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

ITP 61例（mean±SD；血小板数： $4.7 \pm 2.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ）、再生不良性貧血（AA）27例（血小板数： $4.6 \pm 2.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ）、および正常対照として健常人58例（血小板数： $24.3 \pm 5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ）を対象とした。

GPVI欠損例に関してその病態を解析した。また、追加の研究費を用いて慢性ITP51例に関して血小板結合抗GPIIb-IIIa抗体の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得、対象者からは書面にてインフォームド・コンセントを得た。

## 2. FCM 法

方法の概略は、全血  $15\mu\text{l}$ 、血小板モニター用モノクローナル抗体として PE 標識 CD42b 抗体 (BD Pharmingen 社)  $5\mu\text{l}$  と 2%PFA・PBS  $20\mu\text{l}$  加えて 30 分間反応する。チアゾールオレンジ (TO:Retic-COUNT 試薬、日本ベクトン・デイッキンソン(株)) を  $1\text{ml}$  加えて、 $350\text{G}$  で 30 秒間遠心して赤血球を除き、上清を室温 90 分反応させる。検体対照には TO の代わりに PBS を入れ 90 分反応させた。反応後、FACSCalibur (日本ベクトン・デイッキンソン(株)) を用いて、それぞれの血小板数を 1 万個測定し、RP% の解析には CellQuest Pro を使用した。

## 3. IPF 法

概略は、EDTA-2K 加末梢血を用い、IPF 解析用ソフトウェア XE-Pro シリーズを搭載した多項目自動血球分析装置 XE-2100 (シスメックス (株)) にて血小板数、IPF% を求めた。IPF は本装置の網状赤血球測定チャンネルにて測定・解析した。

## 4. GPVI の解析

血小板 GPVI 解析には、フローサイトメーター、免疫プロットを用いた。抗 GPVI 抗体の解析には、GPVI 発現 CHO 細胞を用いた。血小板結合抗体は患者血小板よりエーテルにて解離した。

## 5. 抗 GPIIb-IIIa 抗体の解析

抗 GPIIb-IIIa 抗体の解析には GPIIb-IIIa 発現 293 細胞を用いた。さらにマウス血小板、マウス GPIIb とヒト GPIIIa のキメラ蛋白を 293 細胞に発現させ解析した。

## C. 研究結果

### 1. ITP の鑑別診断における FCM 法と IPF 法の比較

血小板の破壊亢進状態である ITP 症例と血小板産生低下である AA 症例に対して、FCM 法と IPF 法の ITP 診断法としての感受性、特異性および予測値を比較検討した。その結果、FCM 法の ITP 診断の感受性 82%、特異性 93% であり、一方 IPF 法は感受性 67%、特異性 63% であった。このように、その感受性、特異性において FCM 法が IPF 法に比較し優れていることが明らかになった。

IPF 法は血小板数が低値の場合、計測する血小板数が減少するため、その再現性に問題があることも明らかとなった。一方、FCM 法は血小板数が少なくとも 1 万個を計測するため、再現性は良好であった。

以上の成績より、IPF 法は簡便であり汎用検査として普及する可能性はあるも、その精度は FCM 法に較べ若干劣っていることが明らかになった。今回の検討では、ITP 群と AA 群の鑑別診断における、ITP 群の感受性は 67% であり、FCM 法では 82% であることを考えあわせると、さらに精度を改善させる必要があることが明らかとなった。また、IPF 法では検体の保存が困難であるため、中央検査機関での測定に関してはこの点の改良が課題である。

## 2. ITP に合併した後天性血小板 GPVI 欠損症の解析

症例は 12 歳女児、生来健康であったが、ITP の発症とともに止血困難な鼻出血および紫斑が出現。その後数ヶ月で血小板数は 10 万程度に回復するも、軽度の出血傾向が持続。血小板凝集にては、コラーゲン凝集能が特異的に低下していた。患者血小板では GPVI が特異的に欠損していたが、患者血漿中には抗 GPVI 抗体は検出されなかった。また GPVI や FcRg の翻訳領域に遺伝子異常を認めなかった。患者血小板の PAIgG が増加していたため、血小板結合抗体をエーテルにて解離し解析すると、以外なことに抗 GPIIb-IIIa 抗体に加えて抗 GPVI 抗体が検出された。つまり本例では血小板 GPVI が著減しているのにも拘わらず抗 GPVI 抗体が血小板から検出された。本例を無治療にて経過観察していると、血小板数の回復とともに GPVI の発現の回復が観察され、後天性 GPVI 欠損症であることが明らかとなった。GPVI の回復と共に血小板結合 GPVI 抗体の減少が観察されたため、その関連性が示唆された。

GPVI 欠損症は現在まで全世界で 12 例が報告されているが、平成 21 年度になり先天性 GPVI 欠損症 2 例の分子異常が初めて明らかにされたところである。一方、後天性 GPVI 欠損症例に関しては、しばしば ITP に合併し血漿中に抗 GPVI 抗体が証明される例が多いが、必ずしも血漿抗体が検出されるわけではない。本例においても血漿抗体は検出されず、GPVI にも遺伝子異常は存在されなかった。本例では、興味深いことに血小板 GPVI が欠損しているのにも拘わらず血小板結合抗 GPVI 抗体が検出された。GPVI

の shedding を示す血小板に残存する 10kD の GPVI フラグメントは患者血小板には検出されなかったことより、血小板 GPVI は抗 GPVI 抗体により shedding されているわけではなく、むしろ internalize されており、そのため血小板をエーテル処理した時に細胞内の抗体が溶出され検出されたと考えられる。GPVI 欠損症に関して新たな病型であると考えられた。

## 3. ITP における抗 GPIIb-IIIa 自己抗体のエピトープ解析

ITP における主要な自己抗体として抗 GPIIb-IIIa 抗体が知られているが、その反応性は GPIIb-IIIa 特異的であり、 $\alpha_v\beta_3$  とは結合しない。今回 ITP 51 例より血小板結合抗体をエーテルにて解離し解析すると、18 例 (35.3%) において抗 GPIIb-IIIa 抗体が検出された。基礎的実験にて一部の症例における血小板抗体とマウス血小板との反応性を検討すると、ヒト血小板にくらべマウス血小板との反応性が極めて悪い抗体が存在した。さらに自己抗原エピトープを局限するため、HEK293 細胞にマウス GPIIb とヒト IIIa のキメラ蛋白を発現させ検討すると、マウス GPIIb との反応性が悪いことが明らかとなった。

上記のデータは主要な自己抗原が GPIIb 上に存在することを強く示唆している。種々のヒトとマウスのキメラ GPIIb 蛋白を作製し局在を限定しうると考えられる。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
2. 学会発表
- 1) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, 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  $\alpha$ IIb $\beta$ 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 rfficacious 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) 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)
- 7) 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)

- 8) 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 aIIbb3 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)

- 9) 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)

F. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

## 平成 21 年度 TMA サブグループ研究報告

グループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学輸血部 教授  
班員：宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長  
和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 准教授

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：藤村吉博

### 研究要旨

血栓性微小血管障害症（TMA）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。その中から先天的に ADAMTS13 活性が著減する Upshaw-Schulman 症候群を 41 例発見し、38 例で ADAMTS13 遺伝子解析を行った。また、後天性特発性血栓性血小板減少性紫斑病に分類した 284 例中 ADAMTS13 活性が 3%未満に著減する症例は 195 例（69%）であった。一方、様々な疾患に伴って TMA が発症する二次性では、チクロピジン内服、膠原病やリンパ腫合併例など一部の症例以外では、ADAMTS13 活性著減例は認めなかった。以上のように、本邦独自のデータベースを多数例で確立できたので、今後これらの症例の解析を詳細に行う予定である。

#### A. 研究目的

血栓性微小血管障害症（TMA）は、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、血小板血栓による臓器機能障害を特徴とする疾患である。TMA の代表的な疾患として、神経症状優位の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と腎臓症状優位の溶血性尿毒症症候群（HUS）がある。TTP では IgG 型の自己抗体（インヒビター）によって von Willebrand 因子（VWF）切断酵素（学術名 ADAMTS13）の活性が著減することが明らかになり、TMA 患者において、ADAMTS13 が注目されている。

TMA サブグループでは、TMA（TTP）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。サブグループ長の藤村吉博は、日本全国から依頼された

TMA919 例のデータベース化を行い、さらに個別解析を継続している。新たに発見された先天性 TTP である Upshaw-Schulman 症候群（USS）の遺伝子解析を行い、phenotype-genotype 特性を明らかにした。また、後天性・特発性 TTP 284 例の ADAMTS13 依存性と非依存性の 2 型比較解析を行った。宮田敏行班員は、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。和田英夫班員は、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を行った。森木隆典・研究協力者は、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を行った。日笠

聡・研究協力者は 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。

本稿では，本サブグループの研究の中心となっている本邦 TMA 解析センターで集積した 919 例の TMA データベースの解析結果について報告する。

## B. 研究方法（倫理面への配慮）

1. TMA の診断基準：1) ヘモグロビン 12g/dL 以下の溶血性貧血（クームス試験陰性で，ハプトグロビン著減，破碎赤血球 1 視野 2 個以上など），2) 血小板減少（10 万/uL 以下），3) 腎障害，神経障害など様々な程度の臓器障害の出現，のすべてを満たして，DIC が否定できること。
2. TMA 患者：1998 年 7 月から 2008 年 12 月末までに全国の 426 医療機関から 1564 名の TMA 疑い症例の解析依頼が奈良医大にあり、ADAMTS13 活性と同インヒビターを測定した。このうち臨床症状と検査成績から TMA と診断されたのは 919 例であった（図 1）。
3. ADAMTS13 活性と同インヒビターの測定：2005 年 3 月までは、VWF マルチマー (M) 法にて測定した。2005 年 4 月以降は、より簡便で高感度な chromogenic ADAMTS13-act-ELISA 法を用いて測定した。2005 年 3 月までに VWFM 法にて解析した 774 例のうち 724 例に関しては act-ELISA を用いて再検査を行いその結果を使用した。
4. ADAMTS13 遺伝子解析：ADAMTS13 活性著減例（正常の <3%）は 325 例であったが、この中で同インヒビター陰性（<0.5 Bethesda U/ml）所見から先天性 TTP（Upshaw-Schulman 症候群：USS）が疑わ

れた症例については各依頼施設と解析施設の双方で倫理委員会承認を得た後、ADAMTS13 遺伝子解析を行った（主に宮田班員が担当、一部は委託検査にて実施）。倫理面への配慮

ADAMTS13 遺伝子解析は、奈良県立医大、国立循環器病センター、慶応義塾大学および依頼病院の倫理委員会の承認を得た後、対象者に書面での同意を得た。

## C. 研究結果と考察

### TMA の分類

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図 1 に示す。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。

上記の分類をもとに基礎疾患で細分類した結果を表 1 に示す。

### 1. 先天性 TMA

#### a) Upshaw-Schulman 症候群（USS）

表 2 に示すように、男性 16 名、女性 25 名、計 36 家系 41 名の USS を登録し、38 例で ADAMTS13 遺伝子解析を終了した。本疾患は、常染色体劣性遺伝であることから男女比は 1 対 1 であるはずであるが、我々の集積した症例では明らかに女性優位であった。また、新生児期の重症黄疸による交換輸血は 17 例（41%）に行

われ、32例(78%)で小児期に血小板減少の既往があった。38例のADAMTS13遺伝子解析施行例のうち病因遺伝子を同定できた症例が37例で、ホモ接合体異常8例、複合ヘテロ接合体異常29例であった。

#### b) 原因不詳・先天性 TMA

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る。

## 2. 後天性 TMA

後天性 TMA 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)に分類した(図2)。

#### a) 特発性 TMA

後天性 TMA 390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。本疾患の詳細については藤村班員の個別報告に記載した。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

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。

#### i) 薬剤性 TMA

チクロピ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) 膠原病関連 TMA

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(表3)。詳細は、昨年度の本研究班報告書で報告した。

#### iii) 悪性腫瘍関連 TMA

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(表3)。この中で、インヒビターによって ADAMTS13 活性が著減する症例が5例あり、4例がリンパ腫で1例が Vater 乳頭がんであった。

#### iv) 造血幹細胞移植関連 TMA

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(表3)。54例全例で ADAMTS13 活性は著減していなかった。

#### v) 妊娠関連 TMA

15例の妊娠関連 TMA の中で、8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 関連 HUS

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) その他の疾患に関連した TMA

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（表 3）。肝臓疾患では，肝移植後に TMA が合併することを 2006 年に報告した（Ko et al. Liver Transplant）。また，肝硬変では病期の進行に伴って ADAMTS13 活性が低下することを報告した。感染症では，インフルエンザに合併した症例を 2 例経験した。そのうち 1 例は，IgG 型のインヒビターによって ADAMTS13 活性が著減していることを確認した（論文発表，英文原著 9）。海外では，HIV 感染に伴う TTP 症例が多数報告されているが，我々は 1 例のみ経験した。本症例では ADAMTS13 に対するインヒビターが存在し同活性が著減していた。

#### D. 結論

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。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

論文発表

総説

1. Fujimura Y, Matsumoto M.

Thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the patients with thrombotic microangiopathies across Japan by ADAMTS13 analysis during 1998–2008. *Vox Sanguinis* 4: 174–181, 2009.

2. Zakarija A, Kwaan H-C, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, Cursio JF, Ha Luu T-H, Richey EA, Fisher M, Ortel TL, Tallman MS, Zheng XL, Matsumoto M, Fujimura Y Bennett CL.

Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney International* 112: 520–524, 2009.

3. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol* 91:20–29, 2010.

#### 英文原著

1. Ito N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y. National questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol* 90: 328–335, 2009.

2. Watanabe N, Ikeda H, Kume Y, Satoh Y, Takai D, Tejima K, Mashima H, Tomiya T, Nagamine M, Noiri E, Omata M, Fujiwara K, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y. Increased

- production of ADAMTS13 in hepatic stellate cells leads to enhanced plasma ADAMTS13 activity in rat models of cholestasis and steato-hepatitis. *Thromb Haemost* 102: 371-378, 2009.
3. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost* 102: 371-378, 2009.
  4. Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S. Decreased ADAMTS13 levels in patients with living donor liver transplantation. *Thromb Res* 124: 541-545, 2009.
  5. Takemoto Y, Kawata H, Soeda T, Imagawa K, Somekawa S, Takeda Y, Uemura S, Matsumoto M, Fujimura Y, Jo J, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y. *Arterioscl Thromb Vas Biol* 29: 857-862, 2009.
  6. Shimizu M, Nomura S, Ishii K, Mohri Y, Umei N, Suzuki S, Matsuo Y, Isonishi A, Matsumoto M, Urase F, Maeda Y, Fujimura Y. The significance of ADAMTS13 in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by autoimmune hepatitis. *Thromb Haemost (Letters to the Editor)* 101: 599-600, 2009.
  7. 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, H. Wada, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* 144: 742-754, 2009.
  8. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med* 49: 7-15, 2010.
  9. Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Intern Med* (in press), 2010.
  10. Okano E, Ko S, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver function. *Hepato-gastroenterology* (in press), 2010.
  11. Sato A, Hoshi Y, Onuma M, Sato R, Tsunematsu Y, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y, Imaizumi M. A 9-month-old infant with acquired idiopathic thrombotic