

201024002A

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 22 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 23 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 22 年度

総括・分担研究報告書

平成 23 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

I TP（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：富山佳昭 大阪大学

班員：藤村欣吾 広島国際大学

桑名正隆 慶應義塾大学

倉田義之 四天王寺大学

研究協力者：野村昌作 関西医科大学

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

柏木浩和 大阪大学

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 ：富山佳昭	-----	15
---------------------------	-------	----

分担研究報告：

藤村欣吾	成人 ITP に対する治療ガイドの作成についてー慢性 ITP、並びに妊娠合併 ITP の管理に関する検討ー	-----	32
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	----	40
倉田義之	臨床調査個人票(平成 20 年度)集計による特発性血小板減少性の全国疫学調査	-----	46
富山佳昭	遺伝性血小板減少症例に見いだされた α IIb β 3 変異の血小板機能および血小板産生に及ぼす影響に関する研究	-----	58

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

小亀浩市 国立循環器病センター研究所

研究協力者：森木隆典 慶應義塾大学

日笠聡 兵庫医科大学

上田恭典 倉敷中央病院

松本雅則 奈良県立医科大学

TMA グループ研究総括 ：藤村吉博	-----	63
---------------------------	-------	----

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	-----	74
和田英夫	肝移植後 VWF プロペプチドの変動	-----	81
小亀浩市	ADAMTS13 活性測定に用いる標準試料の調製について	-----	87

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

特発性血栓症グループ研究総括：小嶋哲人 ----- 91

分担研究報告：

小嶋哲人	血栓傾向の分子病態解析研究 -----	104
坂田洋一	静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の簡易モニタリングに関する臨床研究への展開 -----	109
宮田敏行	地域一般住民を対象とした血小板数および血小板凝集能レベルと血中脂質量との関連 -----	116
川崎富夫	日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略 -----	119
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 -----	122

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

静脈血栓症／肺塞栓症グループ研究総括：小林隆夫	139
-------------------------	-----

分担研究報告：

小林隆夫	1. 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究—内因性トロンビン産性能(ETP)を用いた活性化プロテインC感受性比(APC-sr)	152
	2. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子：検診症例との比較	157
	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	159
榛沢和彦	震災後の深部静脈血栓症についての検討	162

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	167
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	179
-----------------	-----

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 22 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3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、に加え深部静脈血栓症／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)大規模な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、を目的としている。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、より多くの成果発信、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に注力した。本研究計画の最終年度である本年度は、アンケート調査のまとめ、個別実態調査のまとめ、診療ガイドライン作成など、研究成果が報告された。

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うて毎年行われる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20年度までまとめることが出来た。平成20年度の推定新規発症症例は3,220名（男1,251名、女1,969名）と昨年に比べ約500名の増加であった。その内訳は急性型1,153名、慢性型1,901例であった。急性型の性差は女/男、1.4、慢性型では女/男、1.7で慢性型、慢性型とも女性に多く、特に慢性型で顕著である。推定更

新症例は20,257名で女/男、は2.5と女性に多い疾患であることには変わりはない。これらの症例数はここ3年間で低下傾向にあったが平成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、平成20年度はさらに1,263例増加している。

2) 年齢分布
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
治療に関してはピロリ除菌療法が第一選択治療として定着していることが明らかとなり、昨年度に除菌療法が保険適応されたことは、ITP診療にとって福音

となる。さらには、除菌療法は安価に行なえるため、医療経済的にも画期的である。

4) 経過中の合併症については、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%弱である。この他中高年齢者に多いことを反映して悪性腫瘍も4%近く認められている。臨床調査表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。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への移管を目指して共同研究を行った。血小板抗体産生B細胞の定量化法に関しては、SRLでの体制は整ってきているが、いまだその精度管理に若干の問題が残っている。

網状血小板比率の測定に関しては、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あきらとなり、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法では、その疾患感受性および特異性は、どちらも60%台であり、研究室で行うチアゾールオレンジ染色と血小板膜蛋白GP1bを染める2重染色で測定するFCM法では感受性82%、特異性93%に比較して、若干劣っていることが明らかとなっている。IPF法を採血後短時間内で測定すれば研FCM法とは相関があるため、簡便な点を考慮すると、特異性は低いことを十分理解した上において、ITP診断に利用できる可能性はある。一方、血清トロンボポエチン(TPO)値を測定は安定した結果が得られ、さら

に今後使用頻度が増すと考えられるTPO受容体作動薬の適応を考える上でも、有用な検査であると考えられる。

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(案)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。昨年、ようやく除菌療法が保険適応となり、さらに新規薬剤であるTPO受容体作動薬も承認された。これらの変化を受け、研究班では、前回の治療ガイドラインのような司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドの作成を検討した。その理由のひとつには、実際にITPに用いられている薬剤の保険適応が無いことがあげられる。今年度は計2回の作業部会を開催し、草案は作成できたが、今後細部にわたり校正を行い、次年度には公表したい。

4. ITPに関する個別研究：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レセプター作動薬が承認され一部市販された。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 I T P に対する位置づけ、投与量、投与法、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。今後、班研究と連動しながら、医師主導型の臨床治験

を目指す予定である。基礎的研究では調節性 T 細胞の減少が I T P 発症に関係していること、また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 I T P と鑑別すべき先天性血小板減少症の分子機構に関して、一部の症例において GPIIb-IIIa の変異が関与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。2010 年 12 月末までに我々が集積した TMA は 1028 例となった。今年度は TMA 解析センターとして 10 年間の活動により集積した TMA 例の中からインフルエンザに合併した TMA 2 例を詳細に検討した。症例 1 は、世界で初めて IgG 型の自己抗体によって ADAMTS13 活性著減が証明されたインフルエンザ TTP であった。症例 2 は、ADAMTS13 活性は軽度の低下であるが、サイトカインストームによると思われる von Willebrand 因子（VWF）抗原量増加を認めた。症例 2 の VWF マルマー解析を経過中頻回に行ったところ、超高分子量マルチマー（UL-VWFM）を認めることもあるが、日によって高分子量マルチマーまで欠損していることが確認された。インフルエンザ TMA は、多くの場合サイトカインストームが強く、後者による TMA 発症と考えられるが、積極的に血漿交換を行うこと

でサイトカインストームを軽減して、予後の改善が図れる可能性が示唆された。インフルエンザによる精神神経症状を認める場合、インフルエンザ脳症が有名である。しかし、インフルエンザ脳症患者の脳や脳脊髄液からインフルエンザウイルスが確認されることが少ないなど、その発症機序は不明な部分が多い。今回我々は、全く異なった機序の 2 例の TMA を経験したが、インフルエンザに精神神経症状を認めた場合、TMA を鑑別診断として思い浮かべることが必要と考えられた。症例 1 は、IgG 型の自己抗体によって ADAMTS13 活性の著減が証明された世界で最初のインフルエンザ TTP である。症例 2 は、ADAMTS13 活性は著減しないが UL-VWFM が増加する非定型 TMA である。インフルエンザに感染した場合、TNF α をはじめとしたサイトカインストームが惹起され、血管内皮細胞が障害されて UL-VWFM が血液中に大量に放出される。それによって、ADAMTS13 活性が著減した場合と同様の機序で血小板血栓が産生され、TMA を発症する。インフルエンザ TMA では大多数の場合、後者の非定型であると考えられる。定型的 TTP において血漿交換は、最初に選択すべき治療法であるが、非定型 TMA においても治療効果が期待できる。インフルエンザ TMA の場合、サイトカインの除去、UL-VWFM

の除去などが期待できる。また、インフルエンザ脳症でも血漿交換で改善した症例も報告されている。インフルエンザ TMA を早期に診断し、血漿交換療法を早期に導入することで予後の改善が図れる可能性が期待された。

個別研究としては以下の研究が遂行された。

1) 奈良医大輸血部 TMA データベースの個別解析

TTP は ADAMTS13 活性著減でも診断されるが、同活性非著減例でも TTP の古典的 5 徴候を認める場合があり臨床的に TTP と診断される。我々は、後天性特発性 (ai-) TTP における活性著減例と非著減例の臨床的特徴を多数例で比較した。2008 年 12 月までに奈良医大輸血部で集積した TMA919 例のうち、ADAMTS13 活性が 3%未満に著減した症例 195 例 (著減例) と、TTP の 5 徴候を持つ 89 例 (非著減例) を ai-TTP と診断した。活性著減例は、60 才前後に最も大きなピークを認めたが、30 才以下の症例も一定の割合で認められ、2 才未満の症例も 5 例認めた。活性非著減例のピークは、70 才以上にあり、20 才未満の症例はわずか 3 例であった。ADAMTS13 インヒビターは著減例で 195 例中 193 例 (99%)、非著減例でも 89 例中 37 例 (42%) に認めた。しかし、非著減例では最高値 1.9 BU/ml (活性 5%) であり、比較的 low force のインヒビターであった。それに対して、活性著減例では 5 BU/ml 以上の症例が 44 例 (23%) も存在することが明らかになり、このような症例における血漿交換の効果などの治療経過を今後検討する予定である。

2) 肝移植後の VWFpp の変動

40 例の肝移植患者を対象に、血中 ADAMTS13、VWF、VWF propeptide (VWFpp)

を測定した。血中 ADAMTS13 値は、術後 1 日で著しく低下し、術後 28 日までその低下は持続した。血中 VWF ならびに VWFpp 値は術前高値であるが、術後 1 日に VWF 値は著しく低下し、VWFpp は高値を維持した。その結果、VWFpp/VWF 比は術後 1 日に著しく増加した。術後 1 日目の VWF、VWFpp、ADAMTS13 値と、90 日後の生命予後とは相関しなかったが、28 日後の ADAMTS13 の低下と VWFpp の増加は、肝移植の生命予後に相関した。以上、肝移植後の TMA の発症ならびに生命予後に、VWF/ならびに ADAMTS13 系が関与している可能性が示唆された。

3) ADAMTS13 活性測定に用いる標準試料の調製について

血漿の ADAMTS13 活性を測定することは、血栓性血小板減少性紫斑病の診断を行う上で、きわめて重要である。しかしながら、その標準試料としてプール正常血漿を調製する際に、何人以上の血漿試料を混和すべきかという検討はまだなされていない。そこで今回、日本人の ADAMTS13 活性データを利用して、適する試料数を導き出した。ADAMTS13 活性には有意な性差が存在するため、プール正常血漿の調製には男女同数の血漿試料を用いるべきである。そこで、男性群および女性群からそれぞれ無作為に同数の試料を抽出して活性平均値を算出する作業を繰り返した。その結果、被検試料の活性値を研究目的で正確に決定する場合、少なくとも男女各 20 試料以上からなるプール血漿を調製すべきであり、一方、TTP 診断の指標となる検査目的の測定では、男女各 10 試料からなるプール正常血漿でも使用可能であると結論づけられた。

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主に構成される。

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、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会に「ワルファリン服用患者におけるPT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」を申請し、平成 23 年 1 月 23 日に承認された(第臨 A10-47 号)。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明らかにし、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。すなわち、簡易型 PT-INR 測定機器を導入した患者自身の測定による詳細な PT-INR 値を測定により、出血および血栓症イベントとの関わりや自己測定がイベント発症率の軽減に繋がるか否かを、臨床研究「ワルファリン服用患者における PT-INR 自己測定の有効性と安全性についての検討」を通して明らかにすることが重要であると考えられる。

(2) 先天性血栓性傾向(AT、PC、PS 欠損症)日本人患者の実態調査：先天性血栓傾向を有する患者での静脈血栓塞栓症の発症頻度、好発年齢、再発予防治療法、再発頻度など日本人患者における実態アンケート調査の集計解析をした。AT 欠損症患者は、PC 欠損症、PS 欠損症患者と比較して若年で VTE を発症する例が多く、また再発の危険性も高いことが示唆された。また静脈血栓塞栓症を発症

した先天性血栓傾向を有する患者の多くでは、発症後長期間抗凝固薬を継続している傾向がみられた。

日本人静脈血栓塞栓症患者を対象とした調査研究

(1) 深部静脈血栓症患群 123 名と、年齢・性一致させた 100 名のコントロール群を対象とし、凝固第 V 因子の抗原量とリン脂質結合能を測定し、比較検討を行った。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 6.6、リン脂質結合能においては 7.4 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。また、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。

(2) 今まで原因不明であった家族内静脈血栓塞栓症発生の見られた家系において、その発症原因候補遺伝子の変異解析を行った結果、プロトロンビンの AT 結合領域に変異を同定した。今まで原因同定に至っていなかった血栓症家系においてプロトロンビンの AT 結合部領域に遺伝子変異を認め、凝固阻止因子の変異だけでなく凝固因子の変異でも先天性血栓性素因になることが明らかとなった。

その他

(1) 吹田研究での都市部地域日本人一般住民を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量を測定し、血小板数ならびに血小板凝集能を男女別四分位

(Q1-Q4) に分類し、脂質量との関連を年齢等の調整による共分散分析を用いて解析した。

日本人一般住民の男女共に、血小板数は年齢と負に相関した。女性では、血小板数は HDL-C と負に、LDL-C/HDL-C 比と正に相関した。また、女性での ADP 凝集能とコラーゲン凝集能は年齢と相関し、コラーゲン凝集能は LDL-C、LDL-C/HDL-C

比、non-HDL-C と相関した。
また、日本人一般集団を対象にみられた ADP 惹起血小板凝集能とコラーゲン惹起血小板凝集能の性差（女性は男性より高値を）は欧米での研究と良く一致し、血

中脂質量の変化によるものと考えられた。フラミンガム研究でも報告されている HDL-C のコラーゲン凝集能との負の関連は、HDL-C の抗血栓機能の一部を説明するものと思われる。

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) 入院患者における静脈血栓塞栓症発症予知に関する研究：県西部浜松医療センター入院患者で、帝王切開（5 例）、外科悪性腫瘍（15 例）、整形外科下肢手術（12 例）の計 32 例で内因性トロンビン産生能 (ETP) に基づく活性化プロテイン C 感受性比 (APC-sr) を測定し、後天性 APC 抵抗性の状態を把握することによ

って静脈血栓塞栓症予知スクリーニング法が確立できるか検討した。術前・術後の超音波検査にて DVT 症例なかったため現時点では明確な結論は出ていない。現在判明していることとして、i) 帝王切開妊産婦では術前術後とも ETP と APC-sr はともに高い。ii) 悪性腫瘍患者では術前の ETP と APC-sr はやや高く、術後 3-4 日目にかけて増加した。iii) 整形外科患者では術前の ETP と APC-sr はほぼ正常であるものの術後に増加し、4 日目に最大となった。iv) APC-sr と PS 抗原（活性）の間には負の相関がみられ、APC-sr の増加は PS の減少との関連性が示唆された。v) 予防的抗凝固薬投与中は ETP と APC-sr ともに抑制される。すなわち、血栓が形成されにくくなることなどが判明した。今後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ことが示唆される。

2) 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子－検診症例との比較：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した。それぞれの症例に対応した同性、年齢差が 5 才以内という条件を満たす最初の検診症例も同時に登録し、コントロール症例とした。住民検診症例とのペアが作れた 161 ペアの matched case-control から危険因子を評価した。単変量解析では長期臥床、活動性癌、最近の大手術、骨折・外傷が有意な危険因子であった（全て $P < 0.0001$ ）。肥満 (body mass index > 25) は VTE で少なかったが

($P=0.01$)、活動性癌でBMIが有意に低く、また、高齢者ほど matched pairs が得られなかった。生活習慣病との関連では糖尿病、高脂血症は有意な危険因子ではなく、高血圧はVTEで少ない傾向にあった ($P=0.09$)。血液型ではA型が多く ($P=0.02$)、O型で少なかった ($P=0.02$)。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: 内科領域の入院患者におけるVTEの発生頻度を明らかにするため、ネフローゼ症候群症例に関して調査した。三重大学附属病院に入院したネフローゼ症候群 53 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、24.5% (13/53) にDVTを認めた (両側7例、左側のみ4例、右側のみ2例、後脛骨静脈3例、腓骨静脈4例、ヒラメ静脈12例 (重複あり))。高齢者に有意に多く、ワルファリン服用例にはみられなかった。本邦でもネフローゼ症候群による入院患者 (特に高齢者) では高率にDVTが認められ、欧米同様、内科領域の危険因子となりうる。今後の予防措置の必要性が示唆された。

4) 震災後の深部静脈血栓症についての検討: 新潟県中越地震と中越沖地震および岩手・宮城内陸地震被災者に広報、マスコミを通じて呼びかける検診の形で行った。検診ではエコー検査で下腿静脈の血栓の有無を調べ、ヒラメ静脈最大径を測定した。これらの震災被災者の検診結果から、DVTは震災後に発生すると遷延することが確認され、6年以上も影響が残っている。また中越地震、中越沖地震の両者の被災者においてDVTは高血圧既往または検診時に測定した血圧が高い方で有意に多いことから、震災時において高血圧や血圧が高い傾向 (白衣高血圧など) がある方ではDVTにより注意する必要があると考えられた。震災後のDVTは無症状または症状が軽いことから治療されずに放置されることが多く、そのために慢性化し遷延することが多い。震災被災者のDVTでは無症状のPEが多く認められることから、震災後のDVTは無症状ではあるが二次的健康被害の原因になる可能性があり、予防と治療が必要である。

グループ研究報告書

平成 22 年度 ITP(特発性血小板減少性紫斑病)サブグループ

研究報告

グループリーダー：富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 病院教授

班員：藤村欣吾 広島国際大学薬学部 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

研究協力者：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

野村昌作 関西医科大学

西本哲也 慶應義塾大学大学院

松原由美子 慶應義塾大学医学部

高蓋寿朗 西神戸医療センター

柏木浩和 大阪大学医学部

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

分担研究者：富山佳昭

研究要旨

ITP 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 20 年度まで毎年本邦における ITP の実態を調査把握している。平成 20 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ヘリコバクタ・ピロリ除菌療法が広く定着している事が伺えた。今年度の特徴としては、国際的には ITP 国際作業部会において本疾患の呼称や、急性および慢性 ITP の定義の見直しが提唱されたこと、および本邦においてヘリコバクタ・ピロリ除菌療法の保険適応やトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬が新たに承認されたことが挙げられる。これらの進展に対応すべく、本研究班にて臨床個人調査表の改訂および ITP 治療の参照ガイドの改訂を計画し、計 2 回の作業部会を開催した。診断に関しては、引き続き検査の標準化を検討した。網状血小板比率については IPF 法では FCM 法に比し感度、特異性が劣っていること、さらに IPF%は経時的に変化するため、検体保存ができないことが問題となっている。今年度は、IPF 法に関して、検体保存に関する検討を加えた。さらに TPO 受容体作動薬の承認もあり、TPO 測定 of 保険適応の必要性がさらに増大した。治療抵抗性 ITP に適応が承認された TPO 受容体作動薬については、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適正使用の推奨が必要である。一方、妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成にむけても検討を開始した。個人研究では調節性 T 細胞の減少が ITP 発症に関係していること、また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 ITP と鑑別すべき先天性血小板減少症の分子機構に関して、一部の症例において GPIIb-IIIa の変異が関与していることを明らかにした。

A. 研究目的

ITP は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、本研究班では本疾患の疫学を初めとして、その診断ならびに治療法を向上させることは急務の課題であることを常に念頭おいている。この目的のために、本研究班では ITP に関して、その病態に則した新たな診断基準の作成および、治療薬の副作用を含めた総合的な治療目標の設定などを検討してきた。まず特定疾患治療研究事業の対象疾患であることから、ITP の臨床疫学的研究を経年的に行い最近の ITP の臨床実態を明らかにする。診断基準に関しては、その病態に即した診断法を検討し、除外診断のみの診断法ではなく、より正確に

ITP を診断できるよう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 ITP 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もなっており毎年行われる ITP 臨床個人調査表を基に、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 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 への移管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を引き続き学会を通じて行う。難治症例に対する治療薬として新たに承認されたトロンボポイエチン受容体作動薬による治療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、その後の知見を取り込んだガイドラインにする。

C. 研究結果

1. 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 20 年度までまとめることが出来た。平成 20 年度の推定新規発症症例は 3,220 名（男 1,251 名、女 1,969 名）と昨年に比べ約 500 名の増加であった。その内訳は急性型 1,153 名、慢性型 1,901 例であった。急性型の性差は女/男、1.4、慢性型では女/男、1.7 で慢性型、慢性型とも女性に多く、特に慢性型で顕著である。推定更新症例は 20,257 名で女/男、は 2.5 と女性に多い疾患であることには変わりはない。これらの症例数はここ 3 年間で低下傾向にあったが平成 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、平成 20 年度はさらに 1,263 例増加している。

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 つのピークを認めている。

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

治療に関してはピロリ除菌療法が第一選択治療として定着していることが明らかとなり、昨年度に除菌療法が保険適応されたことは、ITP 診療にとって福音となる。さらには、除菌療法は安価に行なえるため、医療経済的にも画期的である。

4) 経過中の合併症については、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% 弱である。この他中高年齢者に多いことを反映して悪性腫瘍も 4% 近く認められている。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。

臨床調査表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。

5) 個人調査表の改訂作業

国際的見地からすると、最近 ITP 国際作業部会において本疾患の呼称や、急性および慢性 ITP の定義の見直しが提唱された。ITP は、血小板減少が 6 ヶ月以内に寛解する急性 ITP と 6 ヶ月以上持続する慢性 ITP に分類されている。しかしながら急性との表現は、その曖昧さと 6 ヶ月経過後にレトロスペクティブに診断されるという理由により、その使用は好ましくないと判断された。ITP がどのぐら

いの期間持続するかを予測するマーカーが無い場合、新規の ITP はすべて newly diagnosed ITP と表記する。また新たなカテゴリーとして血小板減少が 3 ヶ月～12 ヶ月持続する場合は、persistent ITP と表記する。この範疇には自然寛解しなかった症例や治療を止めた後に血小板が減少した症例も含む。Persistent ITP では自然寛解する可能性がまだ残っていると考えられる。そのため摘脾などのより強力な治療法は persistent ITP に関しては延期しても良いとの意見である。また、この期間設定により chronic ITP は 12 ヶ月以上持続する場合、としている。これらの国際的な動向を考慮し、さらに国際的には骨髓穿刺が ITP 診断の必須の検査項目では無いことより、研究班として個人調査表の改訂を提唱しており、厚生労働省とも改訂案を協議中である。また、個人調査表の内容のより簡便に記載できるように配慮する。具体的には、骨髓検査を「その他、参考となる所見」欄に移動し、末梢血に血小板減少以外の異常（白血球減少や大球性貧血など）を認める場合や年齢が 65 歳以上なら MDS との鑑別に骨髓検査を推奨するとの立場である。PAI gG 測定は必須ではないため、削除する予定である（個人調査表案は後述）。次々年度を目標に具体的に ITP 個人調査表を改訂したい。

2. ITP の診断基準の設定と問題点（富山班員、桑名班員、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 5 年前から SRL との共同研究を開始し準備は整いつつあるが、若干の問題点が残っている。血小板抗体産生

B 細胞の定量化法に関しては、SRL での体制は整ってきているが、いまだその精度管理に若干の問題が残っている。網状血小板比率の測定に関しては、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あきらとなり、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 法では、その疾患感受性および特異性は、どちらも 60% 台であり、研究室で行うチアゾールオレンジ染色と血小板膜蛋白 GPIIb/IIIa を染める 2 重染色で測定する FCM 法では感受性 82%、特異性 93% に比較して、若干劣っていることが明らかとなっている。IPF 法を採血後短時間内で測定すれば研 FCM 法とは相関があるため、簡便な点を考慮すると、特異性は低いことを十分理解した上において、ITP 診断に利用できる可能性はある。しかし IPF 法では抗凝固薬として EDTA を使用していることにより網状血小板比率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。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。この問題を克服するため、種々の凝固薬を用いて IPF 法による網状血小板比率測定を検討した。その結果、検体を室温保存し、抗凝固薬としてクエン酸、テオフィリン、アデノシン、ジピリダモールの混合液にて保存すると、採血 4 日目まで網状血小板比率が安定することが明らかになった。一方、血清トロンボポエチン (TPO) 値を測定は安定した結果が得られ、さらに今後使用頻度が増すと考えられる TPO 受容体作動薬の適応を考える上でも、有用な検査であると考えられる。

3. ITP 治療の参照ガイドと妊娠合併 ITP 管理の参照ガイド（藤村

班員、宮川研究協力者、桑名班員、倉田班員、富山班員、村田班長)

2004年に提案した治療ガイドライン(案)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。昨年、ようやく除菌療法が保険適応となり、さらに新規薬剤であるTPO受容体作動薬も承認された。これらの変化を受け、研究班では、前回の治療ガイドラインのような司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドの作成を検討した。その理由のひとつには、実際にITPに用いられている薬剤の保険適応が無いことがあげられる。今年度は計2回の作業部会を開催し、草案は作成できたが、今後細部にわたり校正を行い、次年度には公表したい。今年度は新たに妊娠合併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。約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、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。

4. 個人研究

1) 難治性ITPに対する取り組み(桑名、藤村、倉田、富山班員、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レセプター作動薬が承認され一部市販された。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、骨髄線維症、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症例に対して治療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。今後、班研究と連動しながら、医師主導型の臨床治験を目指す予定である。

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

ITP患者では、制御性T細胞(Treg)の減少や機能障害が報告され、病態との関連が考えられている。昨年度までの検討により、BALB/cヌードマウスに同系マウスCD4⁺CD25⁻細胞を移入することで作製したTreg欠損マウスの約1/3が慢性的な血小板減少を自然発症し、抗血小板自己抗体陽性のITP病態を呈することを明らかにしてきた。本年度はITPモデルマウスにおける抗血小板自己抗体の対応抗原の同定とTregによるITP発症抑