

TMA サブグループ

研究分担者 藤村 吉博 奈良県立医科大学
和田 英夫 三重大学
小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者 森木 隆典 慶応義塾大学
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

総括目標：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。

個別研究として以下の項目を行った。

藤村吉博 (松本雅則)

- 1) 奈良医大輸血部 TMA データベースの個別解析 (継続)
 - (1) USS の phenotype 追跡調査
 - (2) USS 患者で発見した ADAMTS13 遺伝子異常の発現
 - (3) 後天性特発性 TTP の解析
- 2) ADAMTS13 と同インヒビター複合体の可視化法の開発
- 3) インフルエンザ重篤化要因としての TMA 解析

和田英夫

- 1) ADAMTS13に起因しないTMAの解析ならびにVWFppの意義
- 2) 三重大での TMA 症例の解析

小亀浩市

- 1) ADAMTS13の立体構造解析 (構造未決定のドメインおよび変異体)
- 2) ADAMTS13 活性測定法の改良

研究協力者

森木隆典

- 1) VWF および TTP 患者 IgG と ADAMTS13 の反応に関連するアミノ酸配列の解析

日笠聡

- 1) 新規TMA患者の集積
- 2) 妊娠USS患者のFFP定期補充とADAMTS13解析

上田恭典

- 1) 新規TMA患者の集積
- 2) 新たな治療法の検討

ITP サブグループ

班員：	富山佳昭	大阪大学医学部附属病院	輸血部
	藤村欣吾	広島国際大学	薬学部
	倉田義之	四天王寺大学	人間福祉学科
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部	リウマチ内科
研究協力者：	降旗謙一	SRL	
	松原由美子	慶應義塾大学医学部	臨床検査医学
	宮川義隆	慶應義塾大学医学部	血液内科
	高蓋寿朗	西神戸医療センター	免疫血液内科
	柏木浩和	大阪大学大学院医学系研究科	血液・腫瘍内科
	野村昌作	関西医科大学	第一内科
特別協力者：	杉田 稔	東邦大学医学部	衛生学
	島田直樹	昭和大学医学部	衛生学

ITP 診療に関して従来の班研究を継続した形において、ITP に関する国際的な新しい名称も考慮しつつ、疫学研究、診断および治療の標準化、病態解析を柱として ITP の解析を行なう。最近、欧米を中心とした国際作業部会により ITP の用語の標準化やガイドラインが作成されており、これらとの整合性に関する議論していく必要あり。

1) 疫学研究

2004 年からのデータの蓄積あり。上記の国際作業部会との整合性を考慮しつつ疫学データを蓄積した。さらに、臨床調査個人票の改訂作業を行なう。

2) ガイドライン作成

H. Pylori 除菌療法の ITP への適応が追加承認された (2010.6)。さらに、TPO 受容体作動薬の承認も予定されており、従来の診療の参照ガイドの改訂を予定。さらに妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成を行なう。一方、ITP の診断基準案に関してその基盤となる検査法の一般化、標準化が必要。

3) 病態解析

ITP における制御性 T 細胞の役割、GPIIb-IIIa 変異に起因する先天性血小板減少症の病態解析、脂肪前駆細胞からの巨核球分化誘導機構の解析を行なった。

H22年度 血液凝固異常症研究班 第2回班会議
特発性血栓症研究班サブグループ研究報告

班員 小嶋哲人 名古屋大学医学部
宮田敏行 国立循環器病センター研究所
坂田洋一 自治医科大学
川崎富夫 大阪大学医学部
横山健次 慶應義塾大学医学部

目的

近年増加している静脈血栓塞栓症（VTE）のエビデンスを収集するとともに、VTE発症の原因とメカニズムを明らかにし、日本人におけるVTEの予知・予防のための対策確立を目指す。

特発性血栓症サブグループは、これまでに、

- 1) 日本人の静脈血栓症の遺伝的背景の検討
- 2) 特発性血栓症予防法として「ヘパリンの在宅自己注射」に関するアンケート調査
- 3) 特発性血栓症再発予防に対するワルファリン療法に関するアンケート調査
- 4) 先天性血栓傾向（AT、PC、PS欠乏症）日本人患者の実態調査等を行ってきた。これらの活動を今後更に発展させ、日本人を対象としたエビデンスの収集とそれに基づいた対策指針の策定を目指す。

計画・方法

特発性血栓症サブグループでの研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と血栓症患者を対象とした研究などから構成される。

- 1) アンケート調査研究：平成20年度より「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]欠乏症）日本人患者の実態調査」を実施しており、日本人における先天性血栓傾向のエビデンスを収集・解析した。ワルファリンの適正使用の指針づくりのため「ワルファリンの使用に関するアンケート調査」、および「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」を実施したが、今後、簡易型PT-INR測定機器を導入して出血および血栓症イベントの関わりを検討し、日本人に適したワルファリン療法の確立を目指す。
- 2) 日本人VTEの遺伝的背景に関する調査研究：これまでの研究により、凝固制御因子の先天性欠乏症が静脈血栓症の高リスク群であることが確認され、また、新たな血栓性素因の同定を行った。この高リスク群の患者の同定を進めると共に、再発予防に関するエビデンスを収集し、再発予防の対策指針策定を目指す。
- 3) その他：日本人一般住民を対象にした血小板数、ADP凝集能とコラーゲン凝集能の個人差に影響する因子解析を行った。動脈硬化と凝固/内皮・内膜での凝固障害を解析した。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治疾患克服研究事業
血液凝固異常症に関する調査研究班
静脈血栓症/肺塞栓症グループ抄録および今後の研究計画

分担研究者： 県西部浜松医療センター 小林隆夫
新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科 榛沢和彦
研究協力者： 国立循環器病センター心臓血管内科 佐久間聖仁
三重大学大学院医学系研究科循環器内科 中村真潮、山田典一

1) 研究要約

わが国における静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症/肺塞栓症）発症の実態調査を行う。

2) 研究概要

本研究はわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査することであるが、引き続き研究を継続するとともにその臨床的特徴を明らかにし、入院患者のリスク評価および静脈血栓塞栓症の予知・予防にまで研究を発展させたい。なお、本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行され、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。

3) 研究の目的・必要性・特色・独創的な点

前年度までに産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査、肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度・臨床的特徴に関する研究、精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討、新潟中越地震など震災後の被災者における深部静脈血栓症調査、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を行い、日本人の特徴を明らかにし得た。特に精神科領域での調査および地震後の発症調査は海外でも例がなく、極めて独創的である。今後はさらに研究を発展させ、医療や福祉行政にも反映させたい。

4) 研究の目的・必要性・期待される成果

本研究ではわが国において様々な状況下で発症する深部静脈血栓症/肺塞栓症の現況を調査し、「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。なお、平成 19 年度には震災被災者における静脈血栓塞栓症の調査結果をもとに「災害緊急避難時の静脈血栓塞栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）発症予防指針」の提言を行った。

5) 研究計画・方法

平成 22 年度は以下の研究を行った。研究施設・研究環境は整っており、調査のフィールド確保も問題ない。次年度以降の研究継続の有無は今年度末に検討する。

1. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子
(継続、複数年：佐久間聖仁、中村真潮)
2. 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
(継続、複数年：小林隆夫)
3. 震災後の DVT についての検討 (継続、複数年：榛沢和彦)
4. 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
(新規、複数年：山田典一、中村真潮)

6) 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行される。また、本研究は、各参加施設の倫理委員会の承認を得た後に実施される。すべての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ施行される。個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的・社会的不利益が生じないように最大限の配慮と対策を講じる。

7) 研究結果 (研究結果の詳細は個々の抄録を参照のこと)

1. 院外発症静脈血栓塞栓症の危険因子
(継続、複数年：佐久間聖仁、中村真潮)

外来新患患者を対照とした場合、静脈血栓塞栓症の危険因子として長期臥床、活動性癌が有意な危険因子であったが、住民検診症例との比較では、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り、血液型との関連も示唆された。

2. 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
(継続、複数年：小林隆夫)

整形外科下肢手術 (13 例)、外科悪性腫瘍 (14 例)、帝王切開 (4 例) と症例数が少なく、また超音波検査にて 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、妊産婦では ETP と APC-sr はともに高く、PS 抗原・活性はともに低かった。悪性腫瘍患者では術前の ETP と APC-sr はやや高く、術後にさらに増加した。整形外科患者では術前の ETP と APC-sr は正常より低いものの、術後に増加した、などである。

3. 地震と深部静脈血栓症との関連についての研究 (継続、複数年：榛沢和彦)

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。

4. 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

(新規、複数年：山田典一、中村真潮)

日本人においても、ネフローゼ症候群患者では欧米と同程度の高頻度(13/53：24.5%)に深部静脈血栓症が発生しており、内科領域における危険因子として捉え、一次予防の徹底が必要と考えられた。

MEMO

個別研究

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

奈良県立医科大学 輸血部 藤村吉博、○松本雅則

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は ADAMTS13 活性著減で診断されるが、一方で同活性非著減例でも TTP の古典的 5 徴候を認める場合も臨床的に TTP と診断される。奈良医大輸血部では、1998 年より血栓性微小血管障害症 (TMA) 解析センターとして活動してきた。全国の医療機関からの依頼による ADAMTS13 解析を通じて、2008 年 12 月までに解析を終了した TMA 919 例のうち、後天性で基礎疾患のない特発性は 390 例であった。このうち、後天性で基礎疾患のない特発性 TMA は 390 例で、ADAMTS13 活性が 3%未満に著減した症例 195 例 (活性著減群) と TTP の 5 徴候を持つ 89 例 (活性非著減群) を後天性・特発性(ai-)TTP と診断した。残りの 106 例は溶血性尿毒症症候群 (HUS) と診断された (Inter Med 49:7-15, 2010)。

ai-TTP 発症時の年齢分布は、活性著減群では 60 才前後に最も大きなピークを認め、40 才前後に 2 番目のピークを認めた。しかし、従来は少ないとされていた 20 才未満においても一定の頻度で発症し (18/195、9.2%)、特に驚いたことに 2 才未満で活性著減例を 5 例認めた。活性非著減群では、70 才超に大きなピークを認め、20 才未満での発症は稀であった (3/89、3.4%)。臨床的特徴として、活性著減群は非著減群に比較して、発症年齢が若く、血小板数が低く、腎機能が良好であった ($p < 0.01$)。

ADAMTS13 に対するインヒビターに関して、0.5 Bethesda 単位/ml (BU/ml) 以上のインヒビターは、活性著減群で 98.1% (103/105) と高率に発見されたが、活性非著減群でも 58.4% (52/89) と半数以上に認められた。1.0 BU/ml 以上の明らかなインヒビターは、活性著減例 88.6% (93/105)、非著減例 23.6% (21/89) であった。非著減群のインヒビターの最高値は 1.9 BU/ml (活性 5%) で、1 BU/ml 以上の症例は ADAMTS13 活性が 20%未満であったが、1 例 25% (1.6 BU/ml) の症例が存在した。著減群では 5 BU/ml 以上のインヒビターが 44 例 (22.6%)、10 BU/ml 以上が 11 例 (10.5%) で認められ、高単位インヒビターを比較的高率で持つことが明らかとなり、今後高単位インヒビター症例の治療法を検討する必要がある。

ADAMTS13 が著減しない TMA と肝移植における VWF プロペプチド

和田英夫、波部尚美

【目的】

Thrombotic microangiopathy (TMA)は、ヴェロトキシンによるもの (TMA/O157)、ADAMTS13 著減によるもの (TMA/ADAMTS13)、その他の原因によるもの (TMA/other) に分けられる。ADAMTS13 測定法の普及により、今後は TMA/other の診断が重要と考えられる。

【対象・方法】

TMA 患者ならびに肝移植患者で von Willebrand factor (VWF)、VWF propeptide (VWFpp) ならびに thrombomodulin(TM)を測定した。

【結果・方法】

TMA/other 群では VWFpp は著しく高値を示した。また、生存群に比べ死亡群の VWFpp は著しく高値を呈した。TM が eGFR と相関するのに比べ、VWFpp は eGFR とは相関せず、VWFpp は腎機能の影響を受けにくいと考えられた。

肝移植例での検討では、術後 1 日目に VWF は減少傾向を示し、VWFpp は変動しないため、VWFpp/VWF 比は増加を示した。また、TMA 非合併例に比し、TMA 合併例では VWFpp/VWF 比は有意に高値を示した。

以上、VWFpp の測定は TMA の診断に有用である可能性が示唆された。

臨床医学への貢献を目指した ADAMTS13 に関する基礎研究

国立循環器病研究センター 分子病態部

小亀浩市

ADAMTS13 は von Willebrand 因子 (VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼであり、その遺伝子異常や自己抗体などによる活性損失は、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) の要因となる。本研究は「ADAMTS13 の作用メカニズムを解明し、血栓性血小板減少性紫斑病とそれを含む血栓性微小血管障害症の発症メカニズムを明らかにすること」を目的として、平成 20 年度から 3 年間の計画で開始した。まず初年度には、血漿 ADAMTS13 の活性を促進あるいは抑制する可能性をもつ相互作用タンパク質を同定するために、酵母 2-ハイブリッドスクリーニングを行い、ADAMTS13 とプラスミノゲンが直接結合することを見出した。ADAMTS13 と線溶系の関連を示唆する知見である。また、血漿 ADAMTS13 活性を指標にして抽出した日本人一般住民 128 人のシークエンシング解析を行い、既知のミスセンス多型 6 個に加え、稀な非同義変異を 14 個検出した。これを統計学的に計算し、日本人の先天性 ADAMTS13 欠損症者数を 80~150 人と推定した。平成 21 年度には、VWF 認識部位を含む ADAMTS13 の部分領域 DTCS ドメインの X 線結晶構造を報告した。得られた立体構造をもとに作製した多数の ADAMTS13 変異体を解析した結果、VWF と相互作用するエキソサイトが少なくとも 3 箇所存在することが明らかになった。一方、血漿 ADAMTS13 活性の測定は診断にとって重要であるにもかかわらず、国際標準試料が存在しないため、各医療施設のプール血漿の活性を 100%とみなした相対値が用いられている。そこで平成 22 年度には、日本人一般住民 3486 人の ADAMTS13 活性データを利用して、プール血漿を調製する場合に何人以上の血漿試料を混和すべきであるかを検討した。その結果、被検試料の活性値をほぼ正確に得たい場合、少なくとも男女各 20 試料以上からなるプール正常血漿を調製すべきであり、一方、TTP 診断の指標として重要な低活性領域に照準をあてる場合には、男女各 10 試料からなるプール血漿でも使用可能であるという結論が得られた。今後、これらの成果をさらに発展させつつ、医療現場で役立つよう展開していきたい。

α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) 変異をもつ遺伝性血小板減少症例の解析

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

柏木 浩和、富山 佳昭

インテグリン α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) はフィブリノゲンや VWF の受容体として血小板血栓形成の中心的役割を担う。 α IIb β 3 に認められる遺伝子変異は、その変異部位により α IIb β 3 の発現・機能に影響を与え血小板無力症の原因となるものや、 α IIb β 3 の発現・機能には影響を与えないが allo 抗原として血小板輸血不応などの原因となる変異が報告されている。しかしこれら α IIb β 3 変異においては血小板数の低下は認められないことから、 α IIb β 3 の変異は血小板数や血小板産生には直接影響を与えないと考えられてきた。國島および我々は遺伝性血小板減少症例の解析から、 α IIb 細胞膜直下の R995W 変異を有する家系を本邦において 4 家系みいだした。血小板数は 7~10 万程度に低下しており、血小板は大小不同であるが、全体的には大きな血小板が多く認められた。 α IIb β 3 の発現は正常の 70~80% 程度に低下していた。 α IIb (R995) は β 3 (D723) との水素結合を介して、 α IIb β 3 を非活性化状態に保つために重要であることが知られているが、実際、 α IIb (R995W) β 3 を発現させた CHO 細胞や 293T 細胞においては α IIb β 3 の恒常的活性化と FAK のリン酸化が認められた。また固相化フィブリノゲン上において細胞質の ruffling と突起を伴う特異な形態異常を認めた。本症例以外にも、 α IIb β 3 の細胞膜周辺の複数の変異において遺伝性血小板減少例が見いだされている。また、我々および國島らは、 α IIb β 3 活性化が抑制される新たな細胞外領域における遺伝子変異を他の遺伝性血小板減少症例の解析から複数見いだしている。これらの結果から、 α IIb β 3 活性化制御およびそれに付随する細胞内シグナルの異常が血小板産生あるいは血小板数の恒常性維持と関連している可能性を示すことができた。

成人慢性 I T P の治療ガイドラインについて

広島国際大学薬学部	藤村 欣吾
慶應義塾大学医学部免疫内科	桑名 正隆
大阪大学医学部附属病院 輸血部	富山 佳昭
四天王寺大学人文社会学部	倉田 義之
慶應大学義塾医学部血液内科	宮川 義隆
西神戸医療センタ 血液免疫内科	高蓋 寿郎

I T P 治療の今期の目標は 1) 成人 I T P 診療の参照ガイドの確立
2) 妊娠合併 I T P に対する治療ガイドラインの作成 である。

成人 I T P 治療ガイドラインは除菌療法が保険適応となった事、さらに新たに血小板増加薬として T P O レセプターアゴニストの保険承認が下される目処が年度内についた事、をふまえこの度従来「案」として提出していた治療ガイドラインに一部修正、追加を行い 2010 年度版成人 I T P 診療の参照ガイドを作成した。

妊娠合併 I T P に対する妊娠、分娩時の出血管理については今年度本班員の方々から頂いた意見を集約しコンセンサスを得た点を盛り込み素案を作成した。

1. 妊娠合併 I T P の診断：通常の外傷性疾患に加えに妊娠時特有の血小板減少症を除外する。特に妊娠性血小板減少症は通常妊娠の 5～8% に認められる。
2. インフォームドコンセント：妊娠経過に伴い血小板減少が増悪する。児に血小板減少が認められることがある。など
3. 妊娠時、妊娠中期の I T P 管理：無治療経過観察が原則。治療対象は、出血傾向がある、血小板数 3 万以下、手術を行う場合など。治療薬は副腎皮質ステロイドホルモンが基本、 γ グロブリン大量療法、血小板輸血を適宜加える。
4. 妊娠後期の管理：産科的に分娩方法を決定し止血管理を行う。
自然分娩の場合血小板数 5 万以上、帝王切開の場合 8 万以上にコントロールする。
治療として、副腎皮質ステロイドホルモンを中心に、 γ グロブリン大量療法、血小板輸血、高用量メチルプレドニゾン療法を適宜追加する。
5. 分娩時の産科的管理：経膈分娩に際し、鉗子分娩、吸引分娩は避ける。緩徐な分娩を心がける。
6. 新生児の管理：出血傾向をチェック、臍帯血の血小板数を測定、血小板減少は 24～48 時間後に起こることが多く、1 週間は連日血小板数を測定する。
治療対象は出血傾向がある、或いは血小板数 2 万以下。治療は γ グロブリン大量療法、血小板輸血 以上が概略である。

ITPとして診断、治療を受けていた先天性血小板減少症の一例

西神戸医療センター	免疫血液内科	高蓋寿朗
	小児科	松原康策
広島国際大学	薬学部	藤村欣吾

先天性（家族性）血小板減少症はしばしばITPと診断され治療を受けていることがある。今回、小児期よりITPと診断されていたが、第2子の血小板減少症の精査中に先天性血小板減少症であることが判明した症例を経験したので報告する。症例は31歳女性。8歳の時にITPと診断され、 γ グロブリン大量療法など受けられたとのことだが詳細は不明。初回妊娠時（25歳）より、当科受診中であり、本人からの問診上家族歴はないとのことであった。

非妊娠期は血小板数5から7万で推移しているが、第1子、第2子妊娠中ともに血小板数は3万から5万と減少し、軽度の紫斑、鼻出血などの出血傾向を呈した。妊娠後期に血小板数は3万台となり、プレドニゾロンを投与するも無効、 γ グロブリン大量療法にても効果はなく、血小板輸血の上帝王切開にて分娩を施行した。第2子（女兒）の出生直後の血小板数が6万前後であり、抗体移行に伴う血小板減少と考え経過観察としていた。しかし、数ヵ月後も血小板数は回復しなかった。この時点で、はじめて発端者の父が血小板減少を指摘されていることが判明し、先天性血小板減少症が疑われた。諸検査（名古屋医療センター国島先生に依頼）の結果、 α IIbの細胞内ドメインの異常をきたす遺伝子変異が同定された。血小板減少患者における、家族歴聴取の重要性を再認識させられた症例であり、孤発例の可能性も考慮し、ITPの診断時には十分な注意が必要であることを啓蒙する必要があると考えられた。

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

○桑名正隆 西本哲也 慶應義塾大学内科

【背景・目的】近年、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者において $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 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。また、Treg 欠損マウス作製時に Treg を同時移植すると、ITP 病態の発症が完全に抑制されることから、Treg が ITP の発症抑制に重要な役割を果たしていることが示した。そこで、今年度は 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 発症抑制効果の分子メカニズムを検討した。

【方法・結果】正常マウス血小板を抗原とした免疫ブロット法を行ったところ、血小板減少 Treg 欠損マウス血漿中に GPIIb、GPIIIa と反応する IgG 自己抗体が検出され、その反応パターンは個体により異なっていた。さらに、血小板溶出液と脾細胞培養上清中 IgG の血小板結合能をフローサイトメトリーにより調べたところ、正常マウス血小板に結合する IgG は血小板減少マウスに特異的に検出された。一部の血小板減少マウスの自己抗体は GPIIIa 欠損マウス血小板への結合能を欠如しており、血小板膜上の GPIIb/IIIa を認識することが確認された。Treg による ITP 発症抑制効果に CTLA4 を介した CD28 シグナル抑制が関わるかを検討するため、 $CD4^+CD25^-$ 細胞移植時に Treg とともに抗 CTLA-4 阻害抗体またはコントロール抗体を投与した。コントロール抗体投与マウスでは ITP を発症しなかったが、抗 CTLA-4 阻害抗体を投与することで ITP 発症を誘導できた。また、ITP 発症後に Treg を移入しても血小板増加は観察されず、Treg には確立した ITP 病態を是正する治療効果は認められなかった。

【考察】Treg 欠損により誘導した ITP では、ITP 患者と同様に複数の血小板膜蛋白に対するポリクローナルな IgG 自己抗体産生応答が誘導された。Treg は CTLA4 を介して ITP 発症を抑制するが、ITP に対する治療標的として $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg 単独では不十分と考えられた。

臨床個人調査票（平成 20 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

分担研究者 倉田義之 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科 教授

1. 研究目的

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）患者の実態を調査する。

2. 研究方法

厚生労働省より全国の ITP 患者の臨床個人調査票入力ファイルの提供を受け、
解析を行った。

3. 研究結果

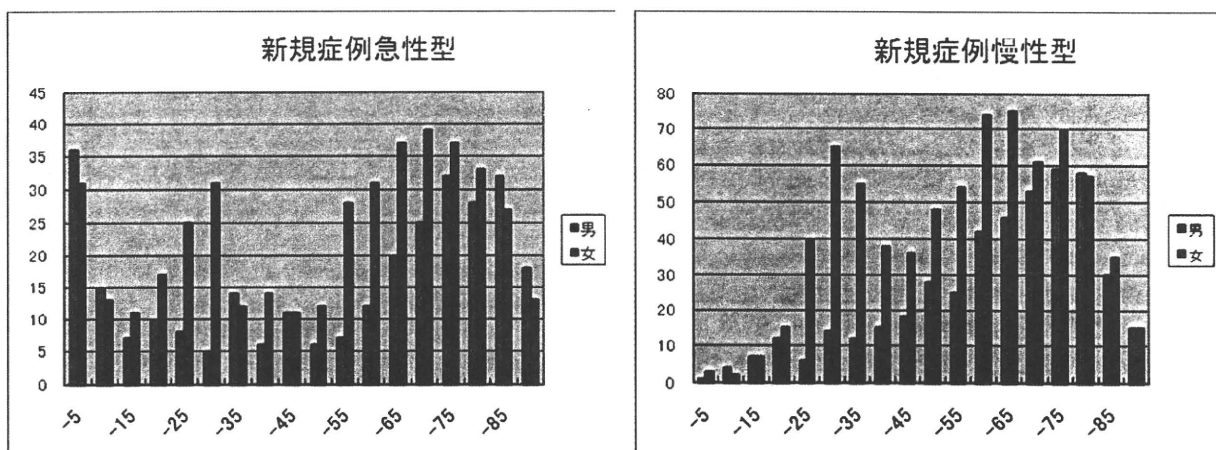
1) 新規患者数

新規患者	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度
登録患者数	2054	2204	1865	1955	2025
推定患者数	3277	3107	2405	2776	3220

2) 更新患者数

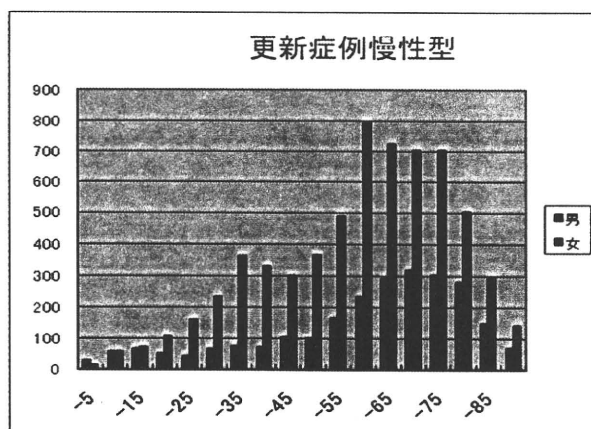
更新患者	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度
登録患者数	12925	11971	9764	8045	10009
推定患者数	18261	17708	16873	18994	20285

3) 年齢分布



まとめ

- 1) 新規患者数、更新患者数ともにこの数年
間増減はないと思われた。
- 2) 年齢分布も 21-40 歳よりも高齢者の
ほうが多いというここ数年の結果は
平成 20 年度も変わらなかった。



平成22年度 厚生労働省科研費補助金 難治性疾患克服事業
「血液凝固異常症に関する調査研究」村田班
第2回班会議

血栓傾向の分子病態解析

名古屋大学医学部 小嶋哲人

我々は、これまで生理的凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテインC (PC)、プロテインS (PS) の先天性欠損症が疑われた症例において、それぞれ原因となる遺伝子変異を解析し、変異分子の発現実験などを通して欠損症発症の分子病態解析を行ってきた。平成20年度においては、家族内発生の見られた先天性AT欠損症ならびに拡張型心筋症 (DCM) 合併症例において、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、p.Pro439Thr (AT Budapest5) 変異は発現実験の結果 pleiotropic effect を示さず、軽度の分泌低下と軽度活性の低下を合わせもつAT欠損症の原因であることを報告した。また、平成21年度は後天性血栓症リスクの一つである妊娠時にはPS低下が女性ホルモン・ 17β -estradiol (E2) により引き起こされる機序を解明した。すなわち、E2は *PROS1* プロモーターの-172にある GC-rich motif に Sp1/ER α 相互作用により転写抑制因子 NCoR、SMRT、HDAC3 をリクルートし、ヒストン脱アセチル化を通して *PROS1* の転写を抑制していることを明らかにした。本年度は、今までの先天性血栓傾向の遺伝子変異解析研究で未だ原因の同定に至っていなかった遺伝性血栓症症例において、新たな候補遺伝子の変異探索解析を行なった。その結果、プロトロンビンのAT結合領域の遺伝子変異を認め、その組換え蛋白発現実験では変異型トロンビンのAT結合能が低下し、Thrombin generation assay において Peak height は野生型 トロンビンと同程度であったが、Essential thrombin potential が約2倍、Start tail に3倍以上の延長を認めた。今後、さらにこの変異蛋白の性状解析を進めるとともに、血漿検体でのAT抵抗性検出検査法を開発し、原因未同定症例での検索をさらに進めて行く予定である。

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

窓岩清治*、坂田洋一 (*発表者)

自治医科大学分子病態研究部

本邦における静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の現状と問題点を把握するために、全国の臨床研修医療機関を対象とした「静脈血栓塞栓症に対するワルファリン使用に関するアンケート調査」や、二次調査として「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」を実施した。その結果、ほとんどの施設でワルファリン療法の抗凝固モニタリングとしてPT-INR値が用いられており、静脈血栓塞栓症予防ガイドラインに準じた用量調節ワルファリン療法が行われていた。しかしながら、医療機関での測定値が治療域内と思われる例でも出血イベントや血栓症がみられた。このことは、医療機関での測定時と実際のイベント時でPT-INR値が乖離していたためか、あるいはワルファリンの用量そのものに問題がある可能性を示唆するものであると考えられた。これらを明らかにするために、簡易型PT-INR測定機器を導入して、患者自身の測定による詳細なPT-INR値を測定し、出血および血栓症イベントの関わりを検討する。これらのエビデンスの蓄積により、ワルファリンの最も重要な副作用である出血予防案の作成へと研究を展開したい。

H 2 2 年度 血液凝固異常症研究班第 2 回会議 2011. 1. 28

研究分担者 大阪大学心臓血管外科 川崎富夫

2008 年度 ~ 2010 年度

1. 大阪大学病院ガイドラインの運用結果
過去 3 年間死亡患者ゼロ
safety and efficacy of LDUF for prophylaxis of DVT and PE ; BCF2008.
2. DVT 遺伝子解析
3. 止血関連研究
凝固第 V 因子低下と DVT
mild FV, FVII, FX deficiencies in Japanese; TR 2008.
low level of FV and DVT; BCF 2008, TR 2008.

動脈硬化と凝固：薬・マーカーの半減期と服用時期、内皮・内膜での凝固
effect of beraprost on coagulation in PAD; JJTH 2010.
4. 社会面からみた DVT・PE 予防の問題
司法医療水準と医療ガイドラインの間に見られる認識の相違
DVT・PE の判例紹介; L&T 2008.
コンセンサス形成／セッション・テーマ解析の重要性;血外学雑誌 2008.
総会記録集とコンセンサス; 血外学雑誌 2009.
司法が定義する医療水準の問題点の指摘; L&T 2010.

医療と司法の認識統合に向けた社会活動
「医療と司法の架橋研究会（代表：早大法 甲斐克則）」の運営

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

宮田敏行¹、亀田幸花²、阪田敏幸²、小久保喜弘³、光黒真菜²、岡本章²、佐野道孝²

国立循環器病研究センター、¹研究所、²臨床検査部、³予防検診部

【背景と目的】血小板はアテローム血栓症において主要な役割を果たしている。アゴニスト惹起血小板凝集能には大きな個人差が見られる。血小板凝集能の個人差に影響を与える因子を明らかにする目的で、地域一般住民を対象に血小板凝集能を測定した。

【対象および方法】吹田研究として行っている都市部地域一般住民を対象とした疫学研究の一環として、今回、薬剤投与がなく心血管系疾患の既往のない男性 387 名、女性 550 名（年齢：40-69 歳）を対象に、血小板数、血小板凝集能、血清脂質量（LDL-C, HDL-C, LDL-C/HDL-C 比, n-HDL-C）を測定した。血小板凝集能は ADP（1.7 μ M）とコラーゲン（1.7 μ g/ml）を惹起剤とし、透過度法による最大凝集率を測定した（PA-200、KOWA 社）。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。

【結果】男女共に、血小板数は年齢と負に相関した（スピアマン相関係数：男性 $r_s = -0.230$, 女性 $r_s = -0.227$, $p < 0.01$ ）。女性では、血小板数は HDL-C と負に相関し、LDL-C/HDL-C 比とは正に相関した（ $r_s = -0.135$, 0.119 ; $p < 0.01$ ）。女性では、ADP 凝集能とコラーゲン凝集能は年齢と相関し（ $r_s = 0.118$, 0.143 ; $p < 0.01$ ）、コラーゲン凝集能は LDL-C、LDL-C/HDL-C 比、non-HDL-C と相関した（ $r_s = 0.167$, 0.172 , 0.185 ; $p < 0.01$ ）。年齢、収縮期血圧、BMI、喫煙、飲酒で調整したあとも、女性において、血小板数と LDL-C/HDL-C 比との関係、コラーゲン凝集能と LDL-C/HDL-C 比、non-HDL-C との関係は同様であった。

【結論】日本人一般住民を対象にした研究より、血小板数、ADP 凝集能とコラーゲン凝集能の個人差に影響する因子として、性・年齢・脂質量が明らかとなった。

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

「血液凝固異常症に関する調査研究」

特発性血栓症サブグループ 慶應義塾大学医学部内科 横山 健次

H20-21 年度 D-ダイマーは 2 型糖尿病患者の合併症の指標となるか。

【目的】 静脈血栓塞栓症の指標として有用な D-ダイマーが、同時に動脈硬化、脳梗塞 (CI)、虚血性心疾患 (CHD) などの進展の指標となる可能性が報告されている。動脈硬化性疾患発症率の高い 2 型糖尿病患者において D-ダイマーが合併症の指標となるか、を検討するために研究を行った。【方法】 2 型糖尿病患者 55 人 (64+/-12.7 歳) を対象として D-ダイマーを測定、患者の合併症、他の検査値との関連を解析した。

【結果】 2 型糖尿病患者の D-ダイマーは年齢、血漿 VWF 抗原量と相関がみられたが、血糖、HbA1c、LDL などとは有意な相関はみられなかった。また網膜症合併例で高値となる傾向がみられたが、腎障害合併の有無で差はみられなかった。さらに 61 歳以上の 2 型糖尿病患者では CI、CHD の既往を有する症例で有意に D-ダイマーが高値であった。【結論】 2 型糖尿病患者では凝固線溶系活性化の指標である D-ダイマーと血管内皮障害の指標である VWF との間に一定の関連があること、61 歳以上の 2 型糖尿病患者では、D-ダイマー高値が CI、CHD の既往と関連する可能性があることが示唆された。

H21-22 年度 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

【目的】 先天性血栓傾向を有する日本人患者における血栓症発症、抗凝固療法の実態を調査することを目的として本研究を行った。【方法】 日本血栓止血学会、日本静脈学会、日本血管外科学会の各学会の評議員 321 人を対象にアンケート用紙を送付した。【結果】 103 人の先生から回答を頂き解析を行った (回収率 32%)。詳細な情報を得られた症例は AT 欠損症 50 例、PC 欠損症 62 例、PS 欠損症 59 例、複数の因子欠損症が 12 例の計 183 例であり、AT 欠損症 38 例、PC 欠損症 46 例、PS 欠損症 47 例の 142 例で 1 回以上静脈血栓塞栓症 (VTE) を発症していた。40 歳未満の若年者での VTE 発症は AT 欠損症男 12 例中 8 例、女 26 例中 15 例 (うち 8 例は妊娠・出産に関連)、PC 欠損症男 21 例中 9 例、女 25 例中 11 例 (うち 3 例は妊娠・出産に関連)、PS 欠損症男 22 例中 10 例、女 25 例中 11 例 (うち 6 例は妊娠・出産に関連)、であり、PC、PS 欠損症と比較して AT 欠損症では男女ともに 40 歳未満の若年で初回の VTE を発症した症例が多い傾向がみられた。また 2 回以上 VTE を発症した症例は AT 欠損症 15 例、PC 欠損症 8 例、PS 欠損症 8 例と、AT 欠損症に多くみられた。VTE の既往のある患者の中で現在も抗凝固薬内服中の症例は AT 欠損症 38 例中 34 例、PC 欠損症 46 例中 29 例、PS 欠損症は 47 例中 35 例であった。【結論】 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 VTE 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。