

た。一方、女子では、16-35歳と51-80歳に幅広い大きなピークを認めた。

慢性型の年齢分布を図2に示す。男子では、26-40歳に小さなピーク、56-85歳に大きなピークを認めた。女子では21-35歳と51-80歳にピークがあった。高齢者のピークは21-35歳のピークよりも高かった。21歳～65歳では女子が男子の約1.6～6.1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21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16,416名であった。16,416名を調査道府県の人口(116,461千人)で除して人口10万人あたりでITP更新症例頻度を計算すると14.09名であった。また16,416名は調査道府県での更新数であるので日本の総人口(127,510千人)でもって推計するとわが国では平成21年度に17,966名の患者が更新申請をしたと推計された。

平成18年度～平成21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18,000名前後であると考えられた。

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。男子では51歳より増加傾向を示し、71-75歳にピークを認めた。女子では21歳以後に増加し始め、31-50歳にピークがあり、51-80歳にさらに大きなピークがあった。女子が男子の1.43倍多かった。

5. 身体障害者手帳、介護認定、日常生活の 不自由度

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%～8.2%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った。

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。23-35%の症例がやや不自由あるいは介護を要する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

生活状況を表10に示す。新規・急性型症例では26%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11%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51%の症例が入院していた。新規・慢性型患者においても20%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、紫斑を77%の症例において認めた。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58%に認めたが、急性型に比べ粘膜出血の頻度は低かった。更新・慢性型では紫斑を39%に認めたが新規申請症例に比べると頻度は低かった。治療の結果、出血症状が軽減しているためと思われる。

9. 血小板数

血小板数を図7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64%と多かった。新規・慢性型においても血小板数1万以下の症例を28%に認めたが、2万～5万を示す症例も多く認められた。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、53%の症例で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。これらの特異的な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必要があると考えられた。

11. 治療

新規症例において選択された治療法を図8、9に示す。新規・急性型ではプレドニゾロン治療が83%の症例において選択されていた。次いでピロリ除菌、大量IgG療法が施行されていた。前年度までは大量IgG療法が第2位であったが、今年度はピロリ除菌が第2位となっていた。また新規・慢性型においてもプレドニゾロン治療が60%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、平成21年度においては保険適用ではないが多くの症例ですでに実施されていた。

図10が更新症例でこの1年間に試みられた治療法、図11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55%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、全経過で見るとプレドニゾロン治療が78%、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・慢性型症例では、この1年間、不変であった症例が70%、軽快した症例が20%、徐々に悪化した症例が5%などであった。ITPは良性疾患ではあるが治癒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12に示す。罹病期間は1年未満の患者から50年以上に及ぶ患者まで幅広く分布していた。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た。

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。特にプレドニゾロン治療が長期にわたって行われるのでプレドニゾロ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13に示す。

プレドニゾロンの影響と考えられる糖尿病の頻度が高い。またプレドニゾロ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脊椎骨折、重症感染症、悪性腫瘍の合併も報告されていた。最も重篤な合併症である脳出血は54例報告されていた。その他の合併症として高血圧症、高脂血症、骨粗しょう症などが報告されていた。

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、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13,698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2,633例（19.2%）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2,111例（15.4%）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ゾロン治療をされている症例は1,558例（11.4%）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、349例(2.5%)が難治例に相当すると考えられた。

なし

3. その他

なし

D. 結論

今回の調査では ITP の発症頻度は 10 万人あたり 2.41 人、更新患者は 10 万人あたり 14.09 人であった。年齢分布は平成 20 年度とほぼ同じで高齢者での発症増加が確認できた。特記すべきことは急性型における 10 歳以下の小児例が著減していることであった。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M: Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. Int J Hematol, 93; 329-335.
- 2) 倉田義之: 抗血小板抗体。臨床検査ガイド 2011~2012、文光堂、680-681.
- 3) 西山美保、林 悟、兜森 修、山西八郎、末久悦次、倉田義之、柏木浩和、富山佳昭: 多項目自動分析装置 XE-5000 を用いた幼若血小板比率 (IPE%) 測定における抗凝固剤と保存温度の影響—抗凝固剤 CTAD と室温保存の有用性—。臨床病理: 59; 452-458.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

表 1. 新規申請症例数

	全症例	男	女
症例数	2,631	1,006	1,625
10万人あたり	2.41	1.88	2.92
推計症例数	3,075	1,170	1,908

表 2. 病型別の症例数（新規症例）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	884	375	509	1,581	564	1,017	166
10万人あたり	0.81	0.70	0.91	1.45	1.06	1.83	0.15
推計症例数	1,033	436	598	1,848	659	1,194	194

表 3. 新規申請症例数の推移

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
推定症例数	2,405	2,776	3,220	3,075

表 4. 更新申請症例数

	全症例	男	女
症例数	16,416	4,784	11,632
10万人あたり	14.09	8.42	19.48
推計症例数	17,966	5,230	12,743

表 5. 病型別の症例数（更新症例）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
症例数	1,264	483	781	13,698	3,877	9,821	1,454
10万人あたり	1.08	0.85	1.31	11.76	6.83	16.45	1.25
推計症例数	1,383	528	856	14,991	4,239	10,759	1,591

表 6. 更新申請症例数の推移

	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
推定症例数	16,873	18,994	20,285	17,966

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	39	768	77
新規慢性型	55	1,393	133
更新急性型	97	1,089	78
更新慢性型	825	11,988	885

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	44	15	734	91
新規慢性型	45	28	1,350	158
更新急性型	90	33	1,050	91
更新慢性型	573	321	11,794	1,010

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	560	155	76	34	59
新規慢性型	1,135	218	96	21	111
更新急性型	790	300	103	20	51
更新慢性型	9,449	2,787	671	123	668

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	209	63	224	94	217	16	15
新規慢性型	526	68	511	178	167	14	20
更新急性型	324	85	411	276	45	21	42
更新慢性型	4,274	611	5,518	2,091	206	126	172

表 11. 受診状況

	入院	入院・通院	通院	往診あり	入通院なし	その他
新規急性型	423	106	251	3	35	16
新規慢性型	293	133	1,012	1	22	9
更新急性型	43	99	1,051	13	17	21
更新慢性型	154	356	12,581	61	48	204

表 1 2. 特殊検査

		骨髓検査	PAIgG	抗血小板	網血小板
新規急性型 714 例	施行	789	554	58	67
	未施行	95	330	826	817
新規慢性型 1195 例	施行	1,364	1,051	96	106
	未施行	217	530	1,485	1,475

表 1 3. 難治症例の頻度

	症例数	%
更新慢性型症例	13,698	100.0
血小板 2 万未満	2,633	19.2
+出血症状あり	2,111	15.4
+プレドニゾン治療あり	1,558	11.4
+摘脾済み症例	349	2.5

図 1. 年齢分布（新規・急性型）

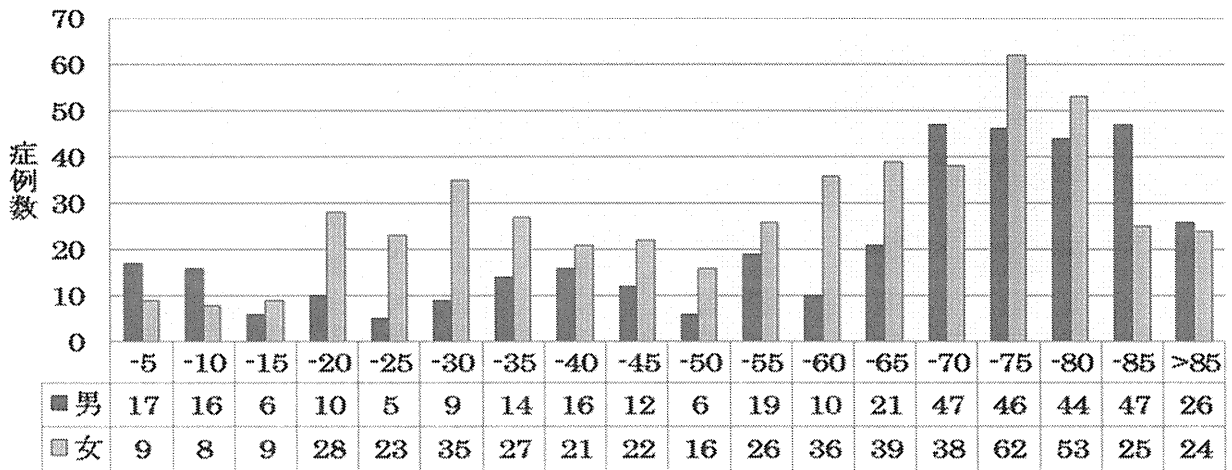


図 2. 年齢分布（新規・慢性型）

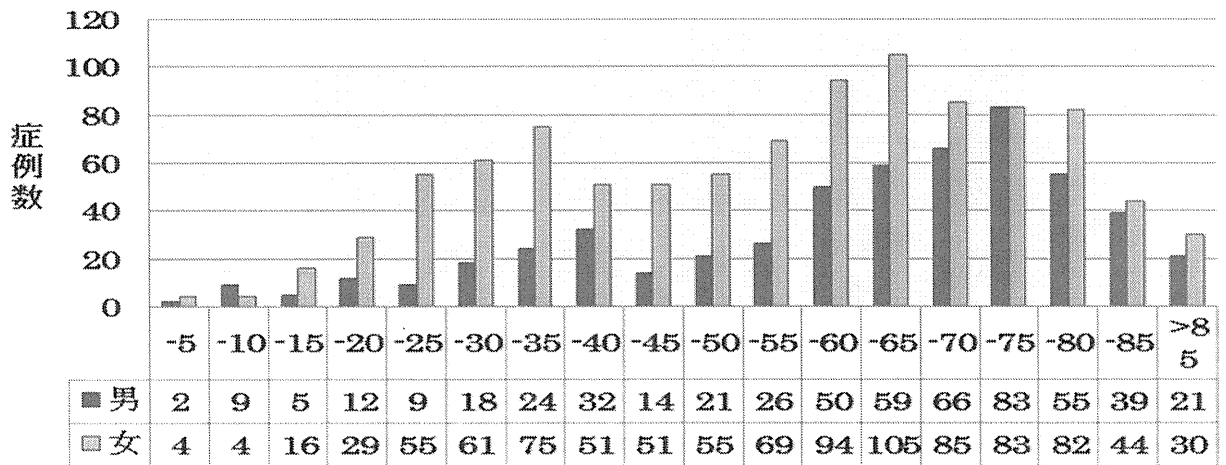


図 3. 年齢分布（更新・慢性型）

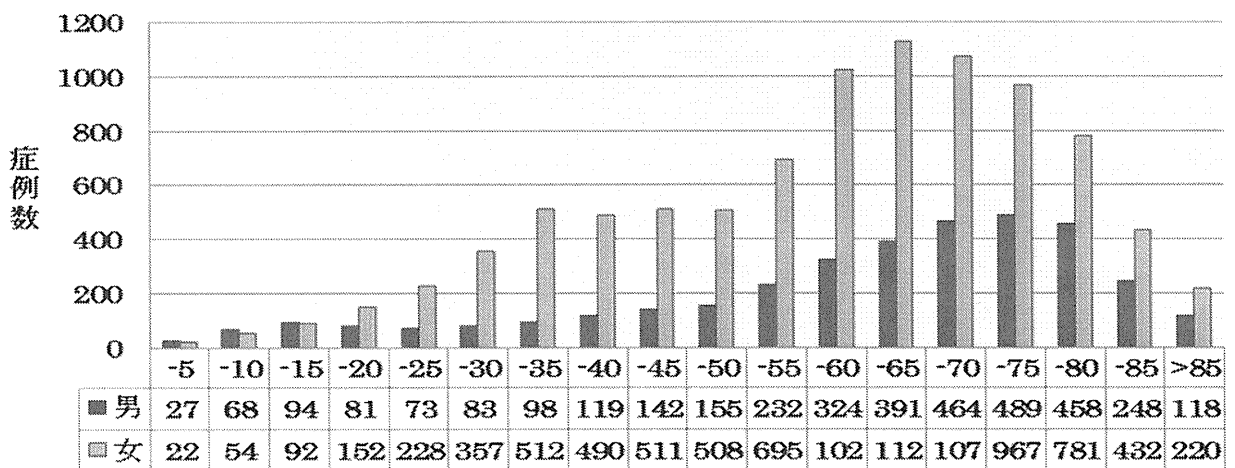


図4. 出血症状（新規・急性型）

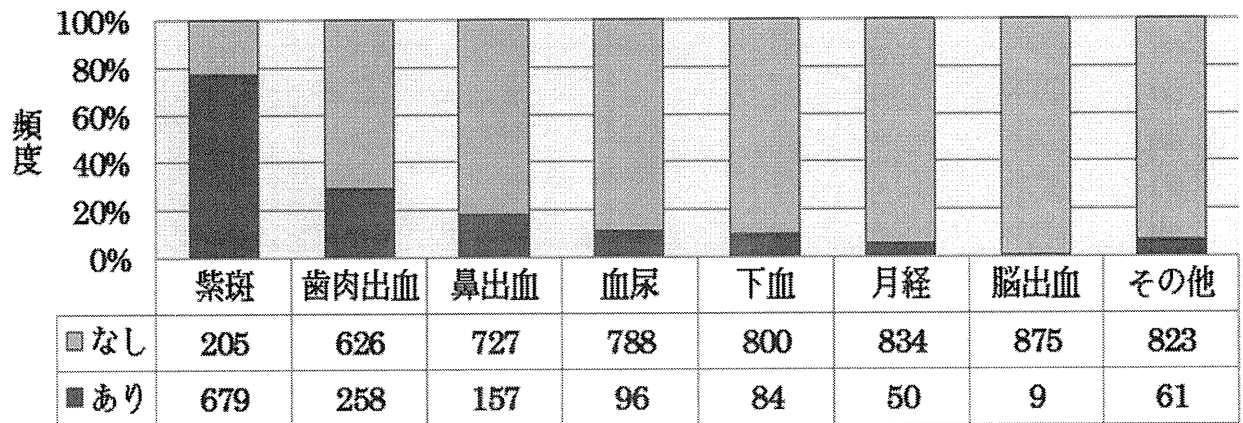


図5. 出血症状（新規・慢性型）

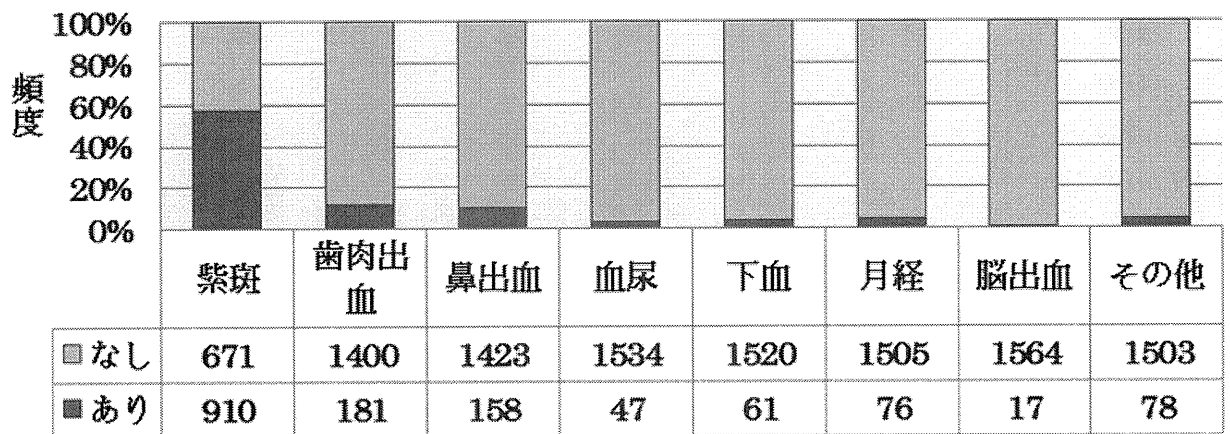


図6. 出血症状（更新・慢性型）

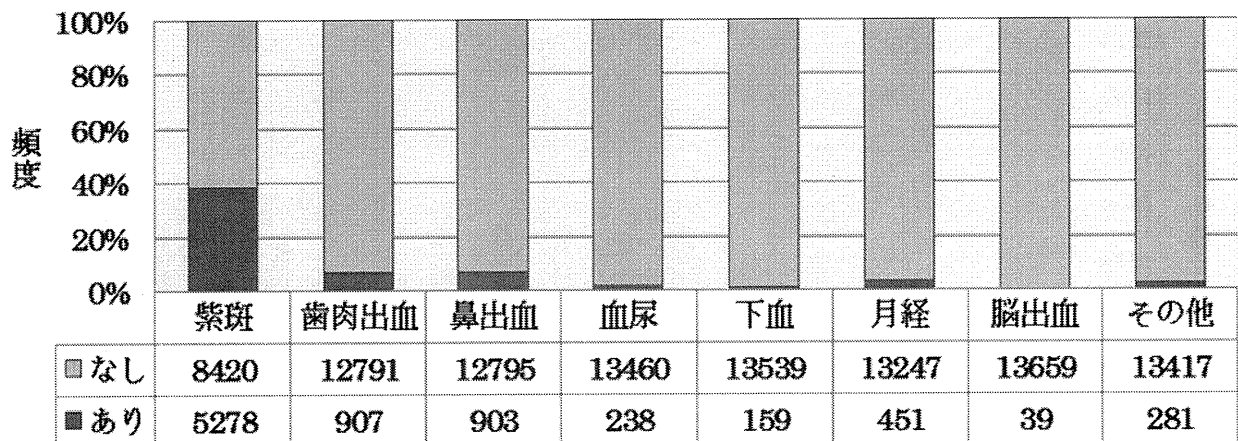


図7-1. 血小板数
(新規・急性型)

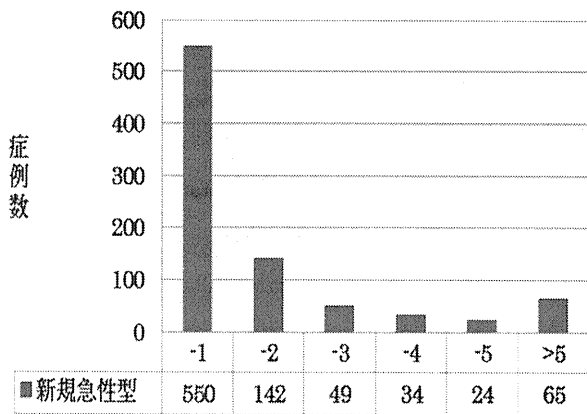


図7-2. 血小板数
(新規・慢性型)

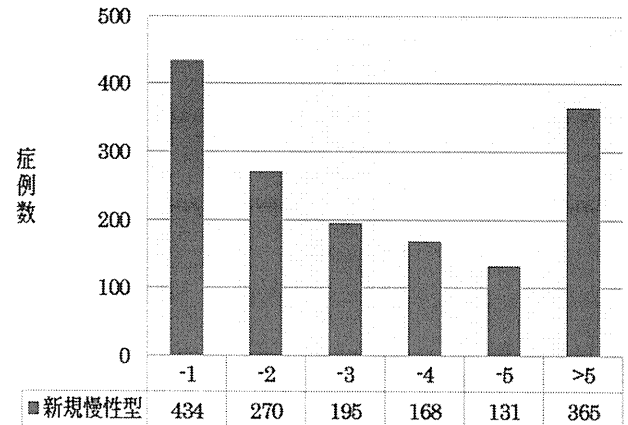


図7-3. 血小板数
(更新・慢性型)

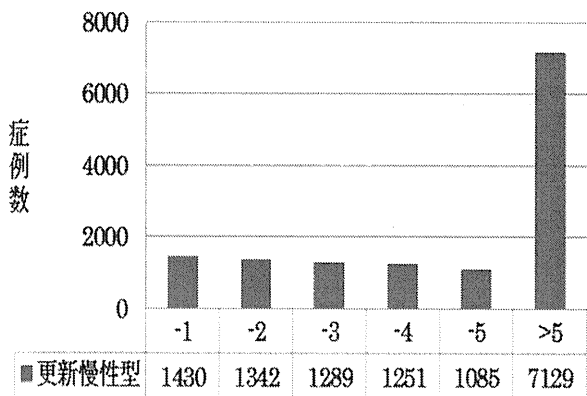


図8. 治療 (新規・急性型)

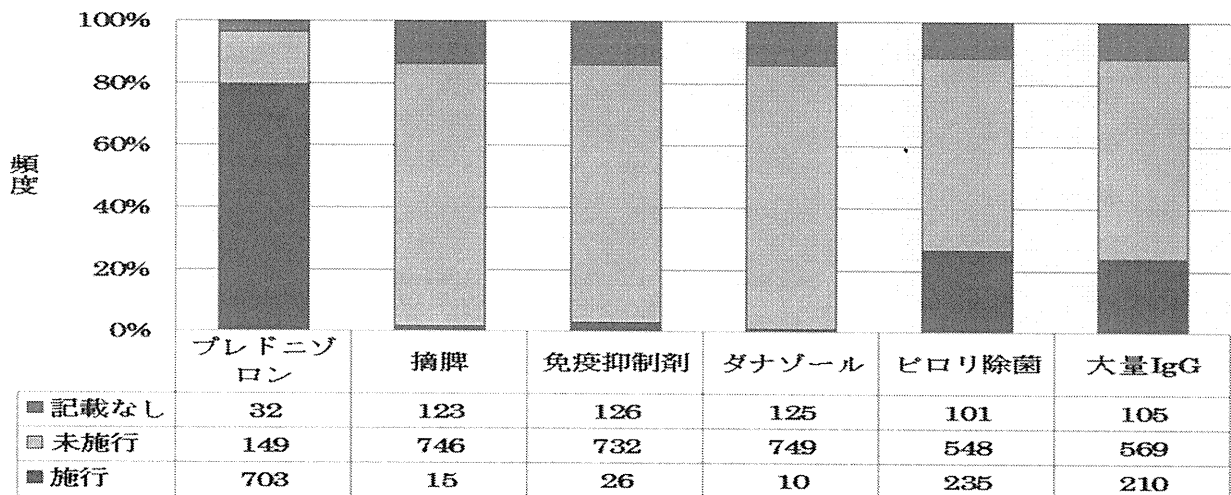


図 9. 治療（新規・慢性型）

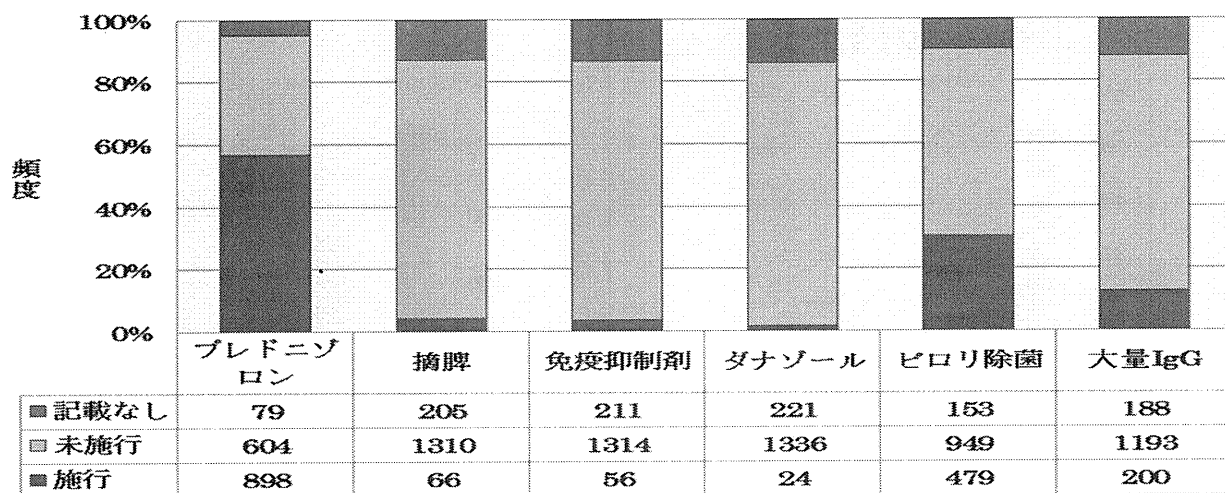


図 10. この1年間の治療（更新・慢性型）

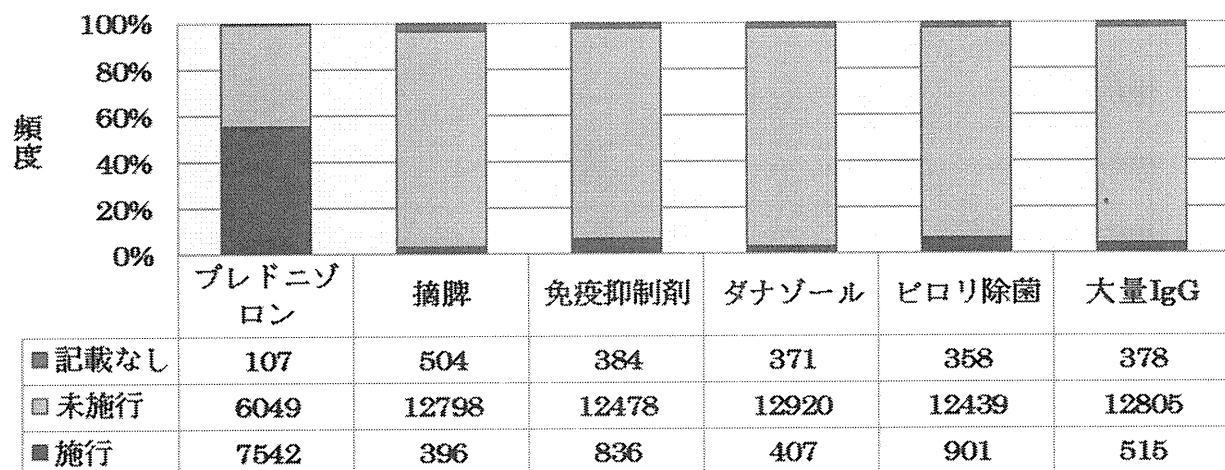


図 11. 全経過での治療（更新・慢性型）

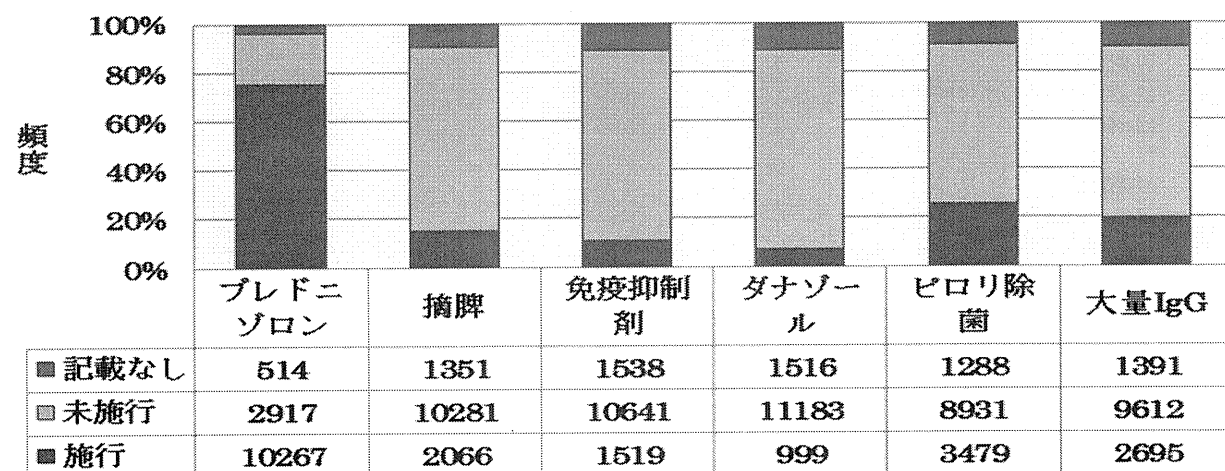


図12. 罹病期間（更新・慢性型）

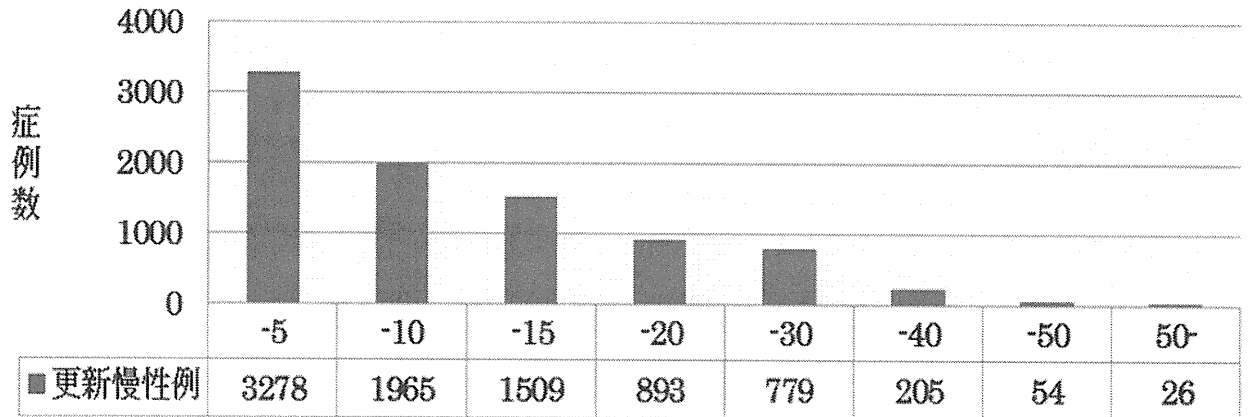


図13. 合併症（更新・慢性型）

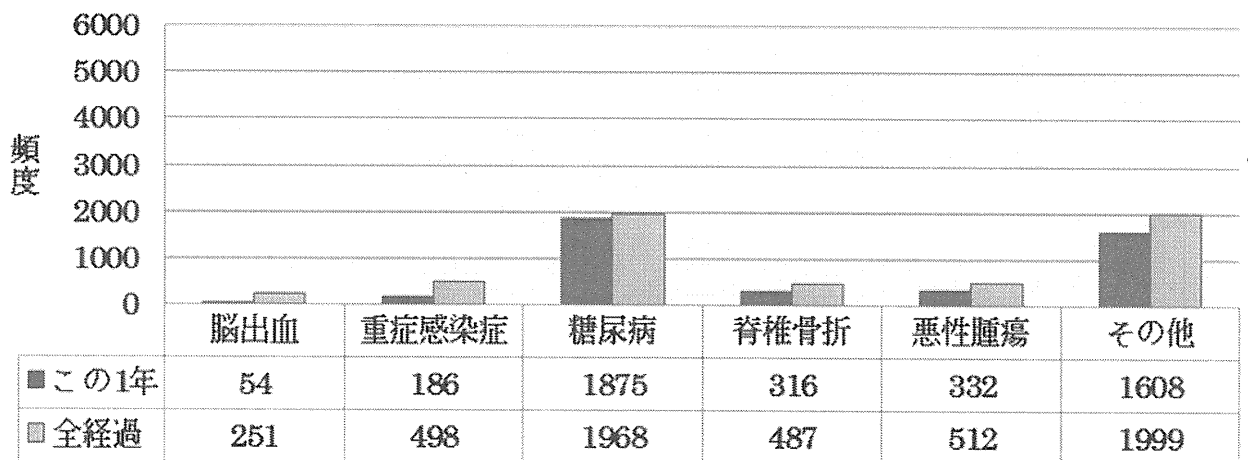
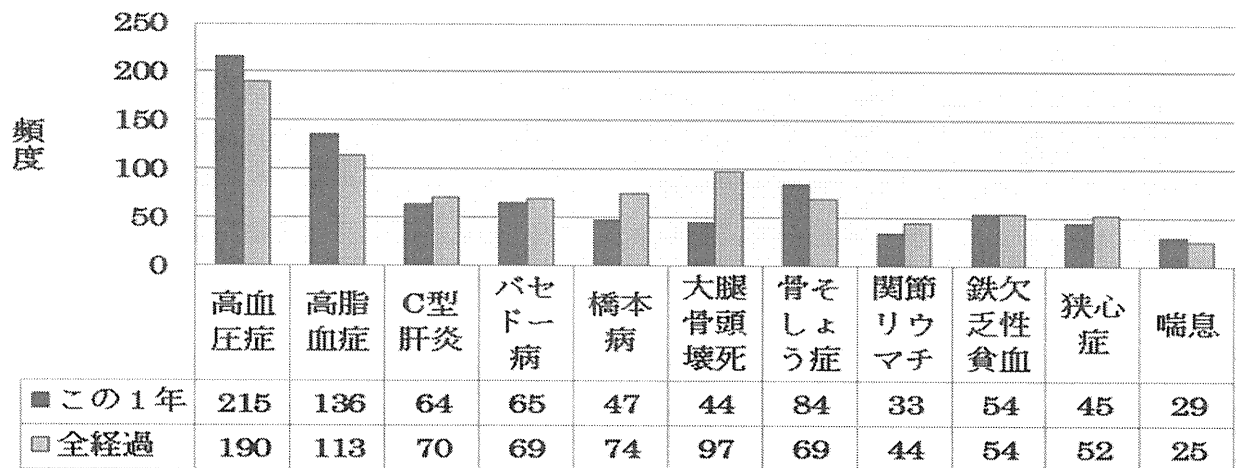


図14. その他の合併症（更新・慢性型）



I T P 治療の参照ガイド作成について

研究分担者： 藤村 欣吾 広島国際大学薬学部 教授

研究要旨： I T P 治療に対する治療ガイドラインは、1988 年に特発性造血障害調査研究班によって「特発性血小板減少性紫斑病診断・治療の手引き」（野村 武夫）として発表されたのが最初である。以来副腎皮質ステロイドホルモン、摘脾が治療の主流として長年定着してきた。その後我が国ではヘリコバクター・ピロリ陽性 I T P 症例に対する除菌治療効果が明らかとなり、本研究班では 2004 年にピロリ除菌療法の位置づけを加えた I T P 治療ガイドライン（案）を作成した。

近年、新たな作用機序を持った薬剤、トロンボポエチン受容体作動薬が治療抵抗性 I T P に対し有効性、有用性が示された。これら新薬や I T P の病名でのピロリ除菌療法が健康保険適用となり、新たな診療ガイドが必要となってきた。

このような背景に基づき本研究班として治療ガイドライン作成に取り組み、I T P サブグループで「I T P 治療の参照ガイド」として今回提案した。

特徴は 1) ピロリ陽性症例に対してはまずピロリ除菌を行うこと

2) 以後の治療に関しては血小板数と出血症状によって開始する

3) 治療目標を設定し漫然とした治療を避ける

4) First line 治療 は副腎皮質ステロイド

Second line 治療 は脾摘

Third line 治療 は今回保険適用となったトロンボポエチン受容体作動薬を始めとした各種薬剤 を使用する

5) これらの治療に対して推奨度(GRADE system による)を付記した

6) 保険適用薬と未承認薬を明確にした、等である。

A、B 研究目的並びに方法

本邦における I T P 治療ガイド作成の経緯

I T P 治療に対する治療ガイドライン的なものは、1988 年に特発性造血障害調査研究班によって「特発性血小板減少性紫斑病診断・治療の手引き」（野村 武夫）として発表されたのが最初である。

出血症状の「ある」、「なし」で治療を行う画期的な指針で、治療は副腎皮質ステロイドで開始し、出血症状が持続し、血小板増加効果の見られない症例について

は摘脾を勧める方法である。以来この指針が普及し、副腎皮質ステロイドホルモン療法、さらには摘脾が治療の主流として長年定着してきた。しかし摘脾効果のない症例に対する治療法に関しては主治医に一任とされ明確な指針が出されていない。しかしながらこの指針に乗っ取った治療成績が報告され約 70%がやや軽快以上（血小板数が治療前より 2 万以上増加）を示し有用性が確認されている。

その後我が国ではヘリコバクター・ピロ

り陽性 ITP 症例に対する除菌治療効果が明らかとなり、本研究班では 2004 年にピロリ除菌療法的位置づけを加えた ITP 治療ガイドライン（案）を作成した。すなわち本邦の ITP 症例の約半数近くを占める中高年齢者の 70%以上がピロリ菌陽性であることから、本邦においては除菌療法が現時点では有用な治療法と確認したことによる。しかし健康保険適応がなく、ガイドライン（案）に留まっていた。

2010年5月になり ITP の病名でのピロリ除菌療法が健康保険適用となった。またそれまで臨床治験が行われていた新たな作用機序を持った薬剤、トロンボポエチン受容体作動薬が本邦の治療抵抗性 ITP に対し有効性、有用性が示され、2011年に保険適用が認められた。このような背景に基づき本研究班として治療ガイド作成に取り組み、ITP サブグループで「ITP 治療の参照ガイド」としてまとめ今回公表した。

C, D 研究結果並びに考察

1) ガイドラインではなく何故“治療の参照ガイド”としたか

ガイドラインとするには高いエビデンスに基づいた治療法がない点、すなわち多くの治療はある ITP 集団に対する治療薬の有効性は RCT で行われていない。また専門家の治療経験によるところが多い。従って客観的評価に耐える治療成績がないことが大きな妨げとなっている。また使用される多くの薬剤が ITP に対して保険適用がない、さらに臨床研究段階の薬剤が多いなどガイドラインに積極的に使用を明記するような薬剤に乏しいこと、等が今回の“治療の参照ガイド”となった。

2) ITP 治療の参照ガイドの特徴

- 1) ピロリ菌陽性 ITP 症例に対する対応を定めた。すなわちまずピロリ菌を検査しピロリ陽性症例に対してはピロリ除菌を行うことを治療の第一歩とした。
- 2) ピロリ菌陰性、或いは除菌効果のない症例（血小板増加効果の見られない症例）に関しては、血小板数と出血症状によって治療対象を規定し治療を開始する。
- 3) 治療目標を設定し漫然とした治療を避ける。特に副腎皮質ステロイドによる副作用による併発症が多いことを考慮した。
- 4) First line 治療は副腎皮質ステロイド
Second line 治療は脾摘
Third line 治療は今回保険適用となったトロンボポエチン受容体を始めとした各種薬剤を使用する。
- 5) これらの各治療に対して 2011 年 Blood に掲載された ITP の治療ガイドラインを引用し推奨度(GRADE system による)を付記した。
- 6) 保険適用薬と未承認薬を明確にした。等である。

ITP は初期においては急性型と慢性型を鑑別することが困難である場合が多く、この治療の参照ガイドは成人の ITP を対象とし、急性、慢性を区別していない。また経過中の急性増悪、再発症例に対しての治療を別途に定めるとともに、緊急時或いは外科的処置などに対する対応についても記載した。

しかし妊娠合併 ITP に対しては他領域との意見調整が必要で、今回のガイドには組み込まず、別途に作成中である。

E. 結論

以上の特徴を盛り込んだ治療参照ガイド

の全文については本報告書の中に「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド」として掲載したので参照されたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤村 欣吾：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するヘリコバクターピロリ菌除菌療法 検査と技術 Vol. 39 No 1 (31-36) 2011

2) Kurata Y., Fujimura K., Kuwana M., Tomiyama Y., Murata M.
Epidemiology of primary immunethrombocytopenia in children and adults in Japan : a population-based study and literature review. Int. J. Hematol. 93: 329-335 2011

3) Yamaguchi M., Fujimura K., Kanegane H., Toga-Yamaguchi H., Chopra R., Okamura N.
Mislocalization or low expression of mutated Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein. Int. J. Hematol. 94 : 54-62 2011

著書

1) 藤村 欣吾：
ループスアンチコアグラント (LA) 臨床検査ガイド 2011~2012
文光堂 東京 637-639、2011. 3 2)

杉原 清香、藤村 欣吾：紫斑病

病気と薬 パーフェクトBOOK 2011

薬局 (2011年3月 増刊号) 南山堂
東京 Vol. 62 No 4 (786-790) 2011

3) 杉原 清香、藤村 欣吾：出血傾向
病気と薬 パーフェクトBOOK 2011

薬局 (2011年3月 増刊号) 南山堂
東京 Vol. 62 No 4 (158-159) 2011

4) 藤村 欣吾

3) 特発性血小板減少性紫斑病

②成人 静注用免疫グロブリン製剤
ハンドブック (監修 正岡 徹)

メディカルレビュー社 大阪

(79-90) 2011

5) 藤村 欣吾 止血・凝固系の異常：
特発性血小板減少性紫斑病

year note ATLAS 4th edition ME
DIC MEDIA 東京 32 2011

2 学会発表

1) 宮川 義隆、藤村 欣吾、富山 佳昭、倉田 義之、岡本 真一郎、桑名 正隆、菊池 佳代子、阿部 貴行、佐藤 裕史、村田 満、金倉 譲、池田 康夫
特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験の研究計画

第 73 回 日本臨床血液学会学術集会 平成 23 年 10 月 名古屋市
名古屋国際会議場

2) Masafumi Yamaguchi, Kingo Fujimura, Hirokazu Kanegane, Hanae Toga, Naoki Okamura,

Transcriptional regulation of
SBDS gene

第 73 回 日本臨床血液学会学術
集会 平成 23 年 10 月 名古屋市
名古屋国際会議場

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実案新案登録

なし

3. その他

なし

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：和田英夫 三重大学医学部臨床検査医学 准教授
小亀浩市 国立循環器病センター研究所 室長

研究協力者：森木隆典 慶応義塾大学保健管理センター 講師
日笠 聡 兵庫医科大学血液内科 講師
上田恭典 倉敷中央病院 血液内科 部長
宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長
松本雅則 奈良県立医科大学輸血部 准教授

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) グループは、TMA および血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の病態解析と新規の治療法の開発を目標としている。平成 23 年度は、TMA 患者の集積を続行するとともに、抗 CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブの TTP への保険適応拡大を目指した活動を重点的に行った。リツキシマブの TTP への保険適応の拡大は、企業治験の可能性は少ないため、高度医療評価制度の利用、もしくは公的研究費を用いた医師主導治験の可能性を探ることとなった。また、TMA の集積は、1998 年から 2011 年 12 月まで 1085 例となった。2008 年 12 月までの 919 例の段階で、ADAMTS13 活性 5%未滿を著減と定義し、初発例のみ 186 例について海外のデータとの比較を行った。海外からの報告では、最も症例数の多い研究でも 60 例であり、我々のデータベースは非常に症例数が多かった。また、我々の症例は年齢の中央値 54 才と海外の報告と比べて 15-20 歳ほど高齢で、女性の比率が 55%と低かった。生存率は 84%と海外の報告と比べて大きな差は認めなかったが、約 20%の患者が死亡することより新規治療薬としてリツキシマブの TTP への適応拡大により死亡率の低下が期待される。

A. 研究の目的

血栓性微小血管障害症 (TMA) グループの目標は、TMA および血栓性血小板減少性紫斑病 (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である。

B. 研究方法

平成 23 年度は、グループ全体として TMA 症例の集積の続行とリツキシマブの TTP への適応拡大を重点的に行った。個別研究として以下の活動を行った。

分担研究者

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 の病態解析

2) ADAMTS13 と同インヒビター複合体の可視化法の開発

3) ADAMTS13 と VWF の血漿中での存在様式の検討

和田英夫

1) 三重県内における TMA 症例の調査・研究の継続

2) 他疾患における ADAMTS13、VWF、VWF propeptide (VWFpp) の変動・意義の研究

小亀浩市 (宮田敏行)

1) Upshaw-Schulman症候群患者の遺伝子解析

2) ADAMTS13の立体構造未決定部分および変異体の構造決定

研究協力者

森木隆典

1) TTPにおけるADAMTS13機能ドメイン特異的自己抗体の定量的測定による解析

日笠聡

1) 新規TMA患者の集積

上田恭典

1) TTP患者集積と難治例の治療ガイドライン作成

2) TTPへのリツキサン適応拡大に向けた症例集積

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究成果

1. TMAの症例集積

奈良医大輸血部では1998年よりADAMTS13解析を通じて本邦TMA解析センターとして活動を行い、2011年12月末までに1085例のTMAの解析を終了した(図1)。最近、ADAMTS13活性と同インヒビターの測定は、検査会社でも検査可能となったため、我々の集積症例数は減少しているが、診断が困難な症例や治療不応例を中心に現在も当ラボへ紹介されてきていると思われる。

2. ADAMTS13活性著減症例の国際比較

1998年から2008年に当ラボで集積した919例のうち、後天性特発性(ai)TTPが284例であった。その中にADAMTS13活性著減例が195例登録されていたが、この活性

著減は3%未満と定義した。3%とした理由は、2005年まで使用していたADAMTS13活性測定法の測定限界が3%であったことによる。しかし、海外からの報告では、測定方法の感度の違いがあるため、5%未満を活性著減としている場合が多い。そこで、国際的な比較を行うため、今回我々は活性著減を5%未満とし、初発例のみを対象とした186例のai-TTPについて解析した(PLoS ONE, in press)。

図2に示すように発症年齢は8ヶ月から87歳まで非常に幅広く、60歳付近に最も大きな発症ピークを認めた。20歳未満は9.1%(17/186)、80歳以上は3.8%

(7/186)で、従来少ないとされていた小児や高齢者にも一定の発症を認めることを明らかにした。女性の比率は、海外に比べて低く、54.8%であった。表1に示すように20歳ごとに解析すると、女性の比率は20~40才で69.4%と最も高いが、60歳以上では45.7%と逆に男性の方が多かった。

ADAMTS13に対する自己抗体(インヒビター)に関して、0.5 BU/ml以上の陽性例は97.8%(182/186)に認めた(図2)。0.5~<1.0 8.1%, 1.0~<2.0 35.5%, 2.0~<5.0 33.3%, 5.0~<10.0 12.9%, 10 BU/ml以上は8.1%であり、5 BU/ml以上の高力価インヒビター症例が約20%に存在することを明らかにした。

表1に示すように年齢別に比較すると、高齢者になるほど腎機能が悪く、精神神経症状の発現率が高い傾向を認めた。また、高齢者ほどTTPによる短期死亡率が高かった。

3. リツキシマブのTTPへの保険適応拡大

平成23年11月11日に慶応大学病院でリツキシマブのTTPへの適応拡大に関するサブグループ会議を行った。適応拡大への方法としては、1) 企業治験、2) 公知申請、3) 高度医療評価制度、4) 社会保険診療報酬支払基金審査情報提供事例、5) 医師主導治験がある。1) はTTPの症例数が少なく、採算性から製薬会社が実施する可能性は少ない。2) は、欧米で公的医療保険の適応になっている必要があるが現状では該当しないので、可能性は少ないと考えている。現段階では3) もしくは5) の可能性がもっとも高いと考えられる。5) となった場合は、厚生労働科研の研究費を申請し、研究グループを組織して実施したいと考えている。

D. 考察

本年も本邦 TMA 症例の集積を続ける一方で、集積した症例について解析を行った。今回国際比較を行うために 5%未満を ADAMTS13 著減として ai-TTP を解析した結果を表 2 に示した。我々の症例 186 例は、最も症例数の多い Oklahoma の報告(60 症例)と比較しても 3 倍の規模であった。また、海外の報告と比べて我々の症例は 15-20 歳ほど年齢が高く、女性の比率が低かった。これは、高齢者ほど男性の比率が高くなることによると考えられた。検査所見は両者に大きな差は認めなかったが、発熱や精神神経症状を認める頻度が高かった。これは判定基準の差によるものと予想された。生存率に関しては、我々の研究は短期間の観察であるが、84%と

海外と比較して大きな差は認めなかった。

本年度から重点的に取り組んだ課題は、リツキシマブの TTP への適応拡大である。リツキシマブは、B リンパ球上に発現している CD20 に対するモノクローナル抗体製剤である。ADAMTS13 活性著減後天性 TTP の多くは、ADAMTS13 に対する自己抗体による自己免疫疾患であるので、抗体産生を抑制することで後天性 TTP が治療可能と考えられる。実際、国内外から後天性 TTP におけるリツキシマブの治療効果が報告されており、特異的な治療法として効果が期待される。前述の ai-TTP の生存率が約 80%であることから、リツキシマブが使用可能となれば、生存率の上昇が期待できる。また、難治例で血漿交換の回数が頻回となる TTP 症例において、リツキシマブを早期に投与することで、血漿交換の回数を減らすことが可能となると思われる。TTP は、症例数は少ないが致死性疾患であることより、早期の適応拡大を目指して取り組む予定である。

E. 結論

本邦の ADAMTS13 活性著減 TTP における生存率は 80%程度と海外と同程度で、血漿交換の導入により飛躍的に上昇した。今後さらなる予後の改善を図るためには、新規の治療法が必要であると考えられる。そのために、抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの早期の TTP への適応拡大に向けて活動していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

英文

1. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, Murata M, Miyata T. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:283-301.
2. Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. H1N1 influenza (swine flu)-associated thrombotic microangiopathy with a markedly high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. *Intern Med* 2011;50 : 643-647.
3. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Nakagawa T, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M. Epitope analysis of autoantibodies to ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2011;128 : 169-173.
4. Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Matsuyama T, Kato S, Morioka C, Ishizashi H, Hori Y, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Kurumatani N, Fukui H. The ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis - in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the MELD score. *Hepatol Res* (in press).
5. Matsuyama T, Uemura M, Takaya H, Matsumoto M, Kato S, Ishizashi H, Morioka C, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Hori Y, Koyama N, Hatake K, Fujimura Y, Fukui H. Decreased plasma ADAMTS13 activity during moderate to much consumption of ethanol in healthy volunteers: Differences between normal and heterozygous mutant aldehyde dehydrogenase-2 Alleles. *Hepatol Res* (in press).
6. Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Determination of ADAMTS13 and Its Clinical Significance for ADAMTS13 supplementation therapy to improve the survival of patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol (Review)* (in press).
7. Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Paradigm shift of childhood TTP with severe ADAMTS13 deficiency. *Le Presse Médicale (Review)* (in press).
8. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H. Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes *Eur Respir J* (in press)
9. Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, Sadamura S, Isonishi A, Soejima K, Fujimura Y, The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw - Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* (in press)
10. Matsumoto M, Bennett C. L., Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y. Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS ONE* (in press)
11. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, Sugiyama T, Yamada N, Maruyama K, Katayama N, Isaji S, Shimpo H, Kusunoki M, Nobori T: Prospective evaluation of three different