

201324005A

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 25 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 26 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 25 年度

総括・分担研究報告書

平成 26 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 -----1

II. 分担研究報告書

ITP（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 安田女子大学

倉田義之 四天王寺大学

桑名正隆 慶應義塾大学

研究協力者：降旗謙一 株式会社エスアールエル

宮川義隆 埼玉医科大学

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

高蓋寿朗 呉医療センター・中国がんセンター

柏木浩和 大阪大学

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 国際医療福祉大学

分担研究報告

富山佳昭：血小板減少患者における血小板機能解析

藤村欣吾：トロンボポエチン受容体作動薬の有効性と有害事象

—エルトンボパグの使用経験から—

倉田義之：臨床調査個人票（平成 23 年度）集計による特発性血小板減少性紫斑病の

全国疫学調査及び平成 23～25 年度の研究のまとめ

桑名正隆：モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発

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：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

宮田敏行 国立循環器病センター研究所

宮川義隆 埼玉医科大学

松本雅則 奈良県立医科大学

分担研究報告

藤村吉博：造血幹細胞移植後の致死的合併症である

移植後 TMA と肝中心静脈閉塞症の病態解析

和田英夫：補体活性化のマーカーである C5b-9 の測定

小亀浩市：定量 PCR および次世代シーケンサーを用いた ADAMTS13 遺伝子解析

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	厚生会第一病院
	横山健次	慶應義塾大学
	小林隆夫	浜松医療センター
	榛沢和彦	新潟大学
研究協力者 :	中村真潮	三重大学大学院
	山田典一	三重大学大学院
	太田覚史	三重大学医学部附属病院
	平井久也	浜松医療センター
	尾島俊之	浜松医科大学
	杉浦和子	浜松医科大学
	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 -----93

分担研究報告

小嶋哲人 : 日本人血栓症患者における血栓性素因の調査研究

坂田洋一 : 特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の有効性と
安全性に関する臨床研究

宮田敏行 : 日本人の血栓性遺伝素因プロテイン S K196E 変異の地理的分布

川崎富夫 : 日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略に関する研究

横山健次 : Bortezomib が巨核球、血小板に与える影響の解析、
多発性骨髄腫患者における静脈血栓塞栓症発症の解析

小林隆夫 : 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究
入院患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症予知に関する研究

榛沢和彦：震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究

太田覚史：肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 全国調査研究

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----171

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊 -----189

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25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

本調査研究班は特定疾患治療研究対象事業である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、の3疾患について、それぞれ3つのサブグループに分かれて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/普及およびその効果の検証、(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、を目指している。平成25年度は、今回の研究班3年目として、過去に確立された研究調査体制で、より多くの成果を生むべく研究を活性化した。具体的には、一部の疾患で新たな診断ガイドラインを作成と改訂、また臨床的有用性の高いデータベース化システムの構築、そして新しい体外診断薬の開発、新規治療の検証と保険適応へ向けての検討を班全員の参加のもとに行った。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成23年度の本邦におけるITPの実態を調査把握した。またTMA患者の集積を続行した。診断・治療ガイドライン等については、妊娠合併ITP管理の参照ガイドとTTP診断基準を作成したことなどが挙げられる。また特発性血栓症/静脈血栓症グループにおいては全国の医療施設を対象にしたアンケート調査を行ったこと、数年来の本研究班活動を通して日本人に多いプロテインS異常症の診断に欠かせない「プロテインS活性測定検査の保険収載」、ならびに「ヘパリン在宅自己注射の保険適用」が診療・予後改善に向けた医療行政上での成果である。

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

ITPは特定疾患治療研究事業の対象で公費助成対象疾患である。本研究班では本疾患の疫学をはじめとして、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、1)疫学調査、2)診断および治療の標準化（特に治療の参照ガイドの作成および改訂）、3)病態解析および新規治療法の開発、を中核としてグループ研究および個別研究を継続して行った。

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って毎年行われる 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。さらに ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。平成 15 年から開始し本年は平成 23 年度をまとめることが出来た。平成 23 年度の推定新規発症症例は 3,235 名で昨年に比べほぼ同程度であった。ここ数年の傾向であるが、急性型の申請人数の減少が続いている。推定更新症例は 19,201 名であった。これらの症例数は平成 16 年度より低下傾向にあったが平成 19 年度、20 年度の解析では再び増加し平成 16 年のレベルに近似しあるいは増加していたが、平成 22 年にくらべ増加している。

治療の標準化に関しては、妊娠合併 ITP の診療については従来のガイドラインの改訂をめざし、産婦人科、小児科などの専門家も参画した作成委員会を組織し、治療の参照ガイドの作成に取り組んだ。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。一方では、妊娠合併 ITP に関しては、妊婦という特殊事情もあり治療のエビデンスは皆無であり、今後も臨床試験を行うことは不可能に近い。なぜなら、ほとんどの妊婦は臨床試験に消極的であるからである。そのため、産婦人科、小児科、麻酔科の ITP のエキスパートに参画頂き、専門家のコ

ンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成する。また、理解を深めるためクリニカルクエスチョン (CQ) 形式も取り入れ作成中である。今後、「臨床血液」誌に投稿予定しており、広く公開する予定である。

その他個別研究に関しては、トロンボポエチン受容体作動薬の有効性と有害事象がある。最近、TRAs による治療によって血小板数が回復した症例の中に、治療を中断しても長期寛解が得られる症例の報告がある。一方、海外で再生不良性貧血に対する TRAs による治療研究が行われており、少数ではあるが染色体異常を伴う異常クローンが出現した症例があるとの報告がある。今回我々の経験した ITP 症例の中から、TRAs 投与中止後も血小板数が維持された症例と投与開始後数ヶ月で急性骨髄性白血病へと進展した症例を提示した。これらの経験を基に、TRAs の有効性と有害事象についてさらに検討する必要性を明らかとした。また血小板減少患者における血小板機能解析、モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発などが行われた。

TMA(血栓性血小板減少性紫斑病)研究グループ

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。平成 25 年度は、グループ全体として、TMA 症例の集積、リツキシマブの TTP への保険適用拡大、ADAMTS13 体外診断薬の開発、TTP 診断基準の作成を行った。

TMAの症例集積：TMAは稀な疾患であることから、多数例での解析を行うことは困難であると言われている。我々は、TMAの病態解析と治療法の開発を行うため、日本国内のTMAの集積を1998年から続行し、2013年12月末で1251例となった。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。

TTPの診断基準の作成：昨年度TTP診断基準案を作成したが、この診断基準について国際的な基準との整合性を保つため、2013年11月に英国のTTP診断基準作成責任者 Scully 先生を日本にお招きし、当研究班の診断基準作成委員会と意見交換を行った。今後、この診断基準について修正を行い、日本血液学会に提出して承認後に、公表する予定である。

USSの遺伝子解析と genotype-phenotype 解析：現在までに46家系52例のUSSを日本国内で発見し、49例についてADAMTS13遺伝子解析を実施した。そのうち、9例がホモ接合体変異、40例が複合ヘテロ接合体変異であった。また、典型的なUSSと考えられる新生児重症黄疸を認める症例は、わずか20例(38%)であることを確認した。

USS患者の妊娠時の管理：我々のデータベースの中で、USS患者15例で26回の妊娠を経験した。そのうち、13例がUSSと診断される前に妊娠を経験した。これら13例で計22回の妊娠を認め、そのうち13例の胎児が死亡し、母体死亡も1例認

めている。以上のようにUSS診断前の妊娠は母児ともに非常に危険である。

後天性TTPにおけるinhibitor boosting：後天性TTPで血漿交換を行い、それに不応、もしくは早期に再発する症例が存在する。このような症例で血漿交換治療中にADAMTS13インヒビターが急上昇している症例が存在し、我々はinhibitor boostingと呼んでいる。我々の集計では、ADAMTS13著減例の42%にinhibitor boostingを認めた。

難治性、再発性TTPに対するリツキシマブの医師主導治験の開始：TTPに対するリツキシマブの保険適用取得のため、新たに厚生労働科研究班を組織し、2016年1月より医師主導治験を開始予定である。この治験は、本研究班のメンバーが主体となり、現在まで本研究班で蓄積してきた成果を基に実施する。

以上、本サブグループではTMA解析センターとして日本国内のTMAを1251例集積し、USSを52例発見した。USSと診断される前の妊娠が13例存在し、母児ともに予後不良であった。USS患者の妊娠時の管理方法として、FFPの投与量を妊娠週数が進むに従い増加させるプロトコールで4回の分娩を成功させた。FFPに加えて、低容量アスピリン内服が有効である可能性があり、今後多数例での検討が必要であると考えている。

特発性血栓症研究グループ

本研究班における特発性血栓症サブグループ研究は、近年我が国でも増加している静脈血栓塞栓症のエビデンス収集とともに、その発症要因や発症メカニズム

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・予防の対策確立を目的とする。

全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究として「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症の全国調査研究」では、9383施設(医育機関 2797 講座, 病院 6586 施設)にアンケートを送付した結果、推定で肺血栓塞栓症は年間 16096 件、深部静脈血栓症は 24538 件発症しており、経年的に増加していることが示された。また、「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」では、9,318 診療科の一次調査(回収率 44.2%)、「症例あり」回答の 500 診療科に対し二次調査(現時点での回答率は 68.2%)を行っており、得られた調査結果を今後解析する予定である。「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略に関する研究」では、止血検査精度の向上と血栓予防・治療薬の安全性の向上に貢献した。「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」では、VTE 高リスク患者の APC-sr および PS 抗原と PS 活性の比活性測定が VTE 予知に寄与する可能性が判明した。「日本人の血栓性遺伝素因プロテイン S K196E 変異の地理的分布研究」では、本変異は日本人にだけ見られる血栓性遺伝子変異で比較的新しく生じたものと考えられることが示された。「特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の有効性と安全性に関する臨床研究」では、ワルファリン療法における PT-INR 自己測定の導入は、安全で有効な手法であることを明らかにした。「日本人血栓症患者における血栓性素因

の調査研究」では、*SERPINC1*、*PROC*、あるいは *PROS1* 遺伝子変異の発見率は欧米諸国の知見と同様、AT 欠損症 > PC 欠損症 > PS 欠損症の順であったことが報告された。「Bortezomib が巨核球、血小板に与える影響の解析、および多発性骨髄腫患者における静脈血栓塞栓症発症の解析」では、Bortezomib は血小板機能に影響を与えるものの、巨核球分化、血小板産生には影響を与えなかったこと、また多発性骨髄腫患者の VTE 発症率は欧米の報告と同等であることが報告された。「震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究」では、震災後の DVT は様々な因子によるものである。しかし自家用車による車中泊避難は本研究により国内外で危険性が特に高いことが示唆された。

数年来の本研究班活動を通じた「日本人に多いプロテイン S 異常症の診断に欠かせないプロテイン S 活性測定検査の保険収載」、ならびに「ヘパリン在宅自己注射の保険適用」の医療行政上の成果は、日本人での特発性血栓症での診療・予後改善に寄与することが期待される。今年度の全国調査研究では特に肺血栓塞栓症の経年的増加が示され、また周産期血栓症にも関わる女性ホルモンと血栓症の関連調査では日本人における貴重なエビデンスの収集が期待される。日本人での静脈血栓塞栓症のエビデンスを収集するとともに、発症原因・発症メカニズムを解明することは、我が国における特発性血栓症の予知・予防のための対策の確立に重要と思われる。

グループ研究報告書

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 安田女子大学 教授
倉田 義之 四天王寺大学 教授
桑名 正隆 慶應義塾大学医学部 准教授

研究協力者：降旗 謙一 株式会社エスアールエル
宮川 義隆 埼玉医科大学医学部
総合診療内科 教授
野村 昌作 関西医科大学 第一内科
松原由美子 慶應義塾大学医学部
高蓋 寿朗 呉医療センター・中国がんセンター
柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科
西本 哲也 慶應義塾大学医学部
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 国際医療福祉大学

グループ総括

分担研究者：富山 佳昭

研究要旨

ITP に関して、1)疫学調査、2)診断および治療の標準化（特に治療の参照ガイドの作成および改訂）、3)病態解析および新規治療法の開発、を中核としてグループ研究および個別研究を継続して行った。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 23 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。平成 23 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。新たな取り組みとして個別症例の臨床経過の解析を行った。本研究班にて臨床個人調査表の改訂（案）を作成し、新たに妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成に向け、産科、小児科、麻酔科の専門家も参加した作成委員会を組織し、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」を作成中である。診断に関しては、引き続き検査の標準化を検討した。個人研究では、血小板減少時の機能検査法の検討、トロンボポエチン受容体作動薬に関する有効性、安全性に関する検討、新たに開発した ITP マウスモデルを用いた新規治療法の検討を行った。

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、1)疫学調査、2)診断および治療の標準化（特に病態に則した新たな診断基準の作成、治療の参照ガイドの作成および改訂）、3)疾患のさらなる病態解析と新規治療法の開発、などを目的として検討してきた。

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。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、本疾患の治療の標準化をめざし「治療の参照ガイド」の

作成および啓蒙を行ってきた。本年度は、さらに妊娠合併 ITP に対する妊娠、分娩管理の参照ガイド作成へ向けて作成委員会を立ち上げその草案を作成中である。

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。さらに ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。

2. 治療の標準化に関しては、妊娠合併 ITP の診療については従来のガイドラインの改訂をめざし、産婦人科、小児科などの専門家も参画した作成委員会を組織し、治療の参照ガイドの作成に取り組んだ。

3. ITP の病態解析 (個別研究)

ITP の病態解析として、血小板減少状態での血小板機能解析、ITP モデルマウスを用いた分子病態解析と新規治療法の開発、TPO 受容体作動薬による ITP 病態修飾など ITP 病態の解析を行った。

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 23 年度をまとめることが出来た。平成 23 年度の推定新規発症症例は 3,235 名で昨年に比べほぼ同程度であった。3,235 名は調査できた都道府県での発症実数であるため、日本の総人口 (127,799 千人) をもとに推計するとわが国では 3,567 名の患者が発症したと推計された。その内訳は急性型 1,127 名、慢性型が 2,306 名であった。ここ数年の傾向であるが、急性型の申請人数の減少が続いている。

推定更新症例は 19,201 名であった。これらの症例数は平成 16 年度より低下傾向にあったが平成 19 年度、20 年度の解析では再び増加し平成 16 年のレベルに近似しあるいは増加していたが、平成 22 年にくらべ増加している。

2) 年齢分布

発症年齢分布についてはここ 5 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。新規・急性型では男女とも 56~85 歳に幅広いピーク (最大ピークは男女とも 71~75 歳) があり、加えて女子では 31~35 歳に小さなピークがあった。男女とも 5 歳以下にも小さなピークがあった。新規・慢性型では、男

女とも 51~85 歳に大きなピーク (男では 76~80 歳、女では 71~75 歳に最大ピーク) を認めた。女では更に 16~40 歳に幅広いピーク (26~30 歳に最大ピーク) を認めた。16~75 歳で女は男の約 1.3~5.9 倍多かった。一方、76 歳以上では男女差を認めなかった。

しかし、前述のように急性型の申請人数の減少が続いており、実患者数の減少か、申請者のみの減少かを検証する必要がある。

3) 治療

新規・急性型、慢性型ともにプレドニゾロン投与が最多で 84%、62%、次いで急性型では大量 IgG で 31%、慢性型では平成 22 年度より保険適応となったピロリ除菌が 35%であった。平成 22 年 12 月に発売が開始された TPO アゴニストは平成 23 年度にはレボレード 665 名、ロミプレート 117 名で投与されていた。

ピロリ除菌は、この 3 年間、急性型、慢性型とも 30%台で変化はなかった。

4) 難治症例の頻度

難治症例の定義は明確ではないが、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、臨床調査個人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 14,992 例を対象とした。まず血小板数 2 万以下の症例に絞り込むと 2,783 例 (18.6%) 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た症例に絞り込むと 2,204 例 (14.7%) が対象となった。出血傾向を示している症例のう

ちプレドニゾン治療をされていた症例は 1,641 例 (10.9%) 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、420 例 (2.8%) が難治例に相当すると考えられた。

5) 新規症例の検査

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検討した。骨髓検査は急性型で 90%、慢性型で 87% と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は 5~6%、網状血小板検査は 11~14% と実施率は非常に低かった。

ただし、普及しつつある網状血小板比率測定法である IPF 法の感度、特異性は、本研究班で検証した結果では、ともに 60% 台であったことを念頭におく必要がある。

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。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。さらに、この調査表は基本的には治療が必要となる ITP 患者の実数の把握という理解である。

6) 個別症例解析の試み

臨床調査表は各年度ごとにデータを厚生労働省より提供頂いているが、本年度では、個別の症例に関し経年的な追跡調

査を試みた。

7) 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。研究班として、これらの国際的な動向を考慮し、さらに臨床医に対して調査票記入の労力を軽減すべくより簡便に記載できるように配慮し、個人調査表の改訂を協議し、改訂案を作成した。厚生労働省に改訂案を提出済み。

2. 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、桑名班員、倉田班員、富山班員、村田班長、

宮川研究協力者、高蓋研究協力者、柏木研究協力者)

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を作成し「臨床血液」誌(53巻4号:433-442, 2012; 2012年4月)に掲載し公開した。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用が無いことがあげられる。

妊娠合併ITP診療の参照ガイドの作成に関しては、表に示す参照ガイド作成委員会を組織した。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。一方では、妊娠合併ITPに関しては、妊婦という特殊事情もあり治療のエビデンスは皆無であり、今後も臨床試験を行うことは不可能に近い。なぜなら、ほとんどの妊婦は臨床試験に消極的であるからである。そのため、産婦人科、小児科、麻酔科のITPのエキスパートに参画頂き、専門家のコンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成する。また、理解を深めるためクリニカルクエスション(CQ)形式も取り入れ作成中である。今後、「臨床血液」誌に投稿予定しており、広く公開する予定である。

3. 個人研究

1) トロンボポエチン受容体作動薬の有

効性と有害事象(藤村班員、高蓋研究協力者)

トロンボポエチン受容体作動薬(TRAs)として、2010年に経口製剤エルトロンボパグ、2011年に注射製剤のロミプロスチムが本邦でも発売され、難治性ITPの治療薬として使用されている。最近、TRAsによる治療によって血小板数が回復した症例の中に、治療を中断しても長期寛解が得られる症例の報告がある。一方、海外で再生不良性貧血に対するTRAsによる治療研究が行われており、少数ではあるが染色体異常を伴う異常クローンが出現した症例があるとの報告がある。今回我々の経験したITP症例の中から、TRAs投与中止後も血小板数が維持された症例と投与開始後数ヶ月で急性骨髄性白血病へと進展した症例を提示した。これらの経験を基に、TRAsの有効性と有害事象についてさらに検討する必要性を明らかにした。

2) 血小板減少患者における血小板機能解析(富山班員、柏木研究協力者)

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は抗血小板自己抗体による血小板破壊および産生障害に基づく血小板減少がその主たる病態であるが、自己抗体の結合部位によっては血小板機能が障害され、出血症状を増悪させる可能性がある。しかしながら血小板減少患者の血小板機能を把握することは従来の血小板機能検査では困難であった。本研究ではフローサイトメトリーを用いた血小板機能の多角的な評価方法を確立し、インテグリン α IIb β 3変異に起因する遺伝性血小板減少症患者における血小板機能異常を解析した。

$\beta 3$ (L718P)ヘテロ患者の細胞表面 α IIb $\beta 3$ 発現は正常の 50-60%程度であった。未刺激時に軽度の PAC1 結合を認めしたが、ADP あるいは PAR1p 刺激後の PAC1 結合は著明に障害されていた。更に ADP、PAR1p 刺激後の α 顆粒放出、および PAR1p 刺激後の濃染顆粒放出も著明に障害されていた。一方、 α IIb (R995W)ヘテロ患者における顆粒放出障害は軽度であった。

FCA 法を用いることにより、血小板数 2-3 万程度の血小板減少患者においても、経時的に PMA、ADP、PAR1p およびコラーゲン刺激後の血小板凝集能を検討することが可能となった。ITP の一例においては FCA 法および PAC1、CD62P 発現を検討し、血小板機能の軽度の低下が示唆された。

3) モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発 (桑名班員、西本研究協力者)

私たちはこれまで制御性 T 細胞 (Treg) 欠損マウスの約 35%が抗 GPIb 抗体産生による ITP 病態を自然発症することを報告した。そこで、ITP に対する新たな治療として抗 CD154 抗体を用いた免疫寛容導入療法に着目し、本モデルマウスを用いた検討を予定した。理論的に副刺激遮断は抗原曝露時に最大の効果が得られることから、トロンボポエチン (TPO) 投与後の血小板増加時に抗 CD154 抗体を投与するプロトコルを立案した。予備実験では、予想に反して TPO 投与のみで血小板が長期に渡って増加した。そこで、TPO 投与が ITP 病態に及ぼす効果とそのメカニズムについて検討するため、ITP マウスに TPO または溶解液のみを 5 日間連日静脈内投与し、血小板数、GPIb 反応性 CD4⁺T

細胞の抗原特異的な増殖反応を 4 週間以上に渡って観察した。さらに、血小板増加に伴い Treg が誘導された可能性を検証するため、脾細胞における Treg 比率、血漿中 TGF- β 濃度を測定した。TPO 投与マウスでは血小板数の持続的な回復が再現された。TPO 投与マウスの脾細胞では GPIb 反応性 T 細胞の増殖反応の抑制と CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Treg 比率の増加がみられ、その機序として TGF- β による Treg 誘導促進が想定された。以上の結果から、TPO 投与は血小板産生促進だけでなく Treg 分化誘導を介して ITP の自己免疫病態を是正する可能性ある。本作用メカニズムは免疫寛容を誘導する ITP の根治的治療法の開発に応用可能である。また、ITP モデルマウスは新規治療法の開発にきわめて有用であることが確認された。

D. 考案

ITP の診療は、近年大きく変化している。妊娠合併 ITP の診療の標準化をめざし、班会議の枠を超え、小児科、産科、麻酔科のエキスパートと妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドを作成し、その完成の近い所まできている。今後もさらに ITP 研究班の果たす役割は大きくなると考えられる。今後も、研究班として確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

E. 結論

ITP の現状把握し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含めた情報発信が急務であり、今後の課題として継続して取り組む予定で

ある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiyama Y. Thrombopoietin receptor agonists. In Current & Emerging Treatments for Immune Thrombocytopenia. (Salama A edit) Future Medicine, UK, 2013, pp88-106.
- 2) Tomiyama Y. Guest editorial: Pathophysiology and management of thrombocytopenia: possible clinical application of TPO receptor agonists. Int J Hematol 98:8-9, 2013.
- 3) Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol 98:24-33, 2013.
- 4) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, Kanakura Y, Tomiyama Y. Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. Molecular Genetics & Genomic Medicine 1:77-86, 2013.
- 5) Nakazawa T, Tadokoro S, Kamae T, Kiyomizu K, Kashiwagi H, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Agonist stimulation, talin-1, and kindlin-3 are crucial for α IIb β 3 activation in a human megakaryoblastic cell line, CMK. Exp Hematol 41:79-90, 2013.
- 6) Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. Int J Hematol 98:323-330, 2013.
- 7) Honda S, Shirotani-Ikejima H, Tadokoro S, Tomiyama Y, Miyata T. The Integrin-Linked Kinase-PINCH-Parvin Complex Supports Integrin α IIb β 3 Activation. PLoS One 8:e85498, 2013.
- 8) Satoh T, Miyazaki K, Shimohira A, Amano N, Okazaki Y, Nishimoto T, Akahoshi T, Munekata S, Kanoh Y, Ikeda Y, Higashihara M, Takahashi S, and Kuwana M. Fc γ receptor IIB gene polymorphism in adult Japanese patients with primary immune thrombocytopenia (letter). *Blood.* 2013; 122(11): 1991-1992.
- 9) Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(3): 714-723.
- 10) Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One.* 2014;

- 9(1): e86943.
- 11) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. *ISBT Sci. Ser.* In press.
 - 12) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. 今日の治療指針 2013 年版 (山口徹, 北原光夫, 福井次矢編), 医学書院, 東京, 2013, pp621-623.
 - 13) 富山佳昭. 急性特発性血小板減少性紫斑病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版) II No. 22:338-340, 2013
 - 14) 富山佳昭. 難治性特発性血小板減少性紫斑病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版) II No. 22:351-354, 2013
 - 15) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病の病態と診断. 臨床血液 54:343-349, 2013
 - 16) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和. 免疫性血小板減少性紫斑病の免疫病態. 臨床免疫・アレルギー科 59:649-657, 2013
 - 17) 富山佳昭. 血小板数, MPV, PDW. 臨床に直結する血栓止血学 (朝倉英策編) 中外医学社, 東京, 2013, pp70-72
 - 18) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 検査と技術 41:1114-1119, 2013
 - 19) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *medicina* 50(11 増刊号):310-314, 2013
 - 20) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の分子病態と新規治療法. 血液フロンティア 23:357-366, 2013
 - 21) 加藤 恒, 富山佳昭. インテグリン活性化とその制御～腫瘍細胞のコントロールにむけて. 日本血栓止血学会誌 24:507-515, 2013
 - 22) 清水一亘, 柏木浩和, 富山佳昭. Primary ITP における抗 α IIb β 3 自己抗体のエピトープ解析: 抗 α IIb β 3 抗体は β プロペラドメイン内の高度に限定された領域を認識する. 日本血栓止血学会誌 24:392-395, 2013
 - 23) 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 2013～2014 (和田功, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編), 文光堂, 東京, 2013, pp651-653
 - 24) 藤村欣吾. 出血性疾患. 臨床病態学 1 (北村 聖編), ヌーヴェルヒロカワ, 東京, 2013, pp613-627
 - 25) 藤村欣吾. *H. pylori* 感染症関連疾患と除菌治療の意義 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 日本臨床 71:1436-1441, 2013
 - 26) 高蓋 寿朗. 特発性血小板減少性紫斑病 - 病態と診断のすすめかた - *Medical Practice* 31:53-57, 2014
 - 27) Asano J, Ueda R, Tanaka Y, Shinzato I, Takafuta T: Effects of Immunosuppressive Therapy in a Patient with Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (AA-PNH) Syndrome during Ongoing Eculizumab Treatment. *Internal Med.* 53:125-128, 2014
 - 28) 宮川義隆. 国内外の ITP ガイドラインの特徴と課題. *Annual Review 血液*