

表 1. 新規申請症例数

	急性型	男	女
症例数	3,235	1,274	1,961
10万人あたり	2.79	2.25	3.30
推計症例数	3,567	1,402	2,166

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	1,022	466	556	2,092	753	1,339	121
10万人あたり	0.88	0.82	0.94	1.80	1.33	2.25	0.10
推計症例数	1,127	513	614	2,306	829	1,479	133

表 3. 新規申請症例数の推移

年度(平成)	17	18	19	20	21	22	23
登録患者数	2,204	1,865	1,955	2,025	2,631	2,695	3,235
推定患者数	3,107	2,405	2,776	3,220	3,075	2,933	3,567

表 4. 更新申請症例数

	全症例	男	女
症例数	16,894	5,005	11,889
10万人あたり	15.02	9.13	20.64
推計症例数	19,201	5,676	13,541

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	1,425	540	885	14,993	4,337	10,656	476
10万人あたり	1.27	0.98	1.54	13.33	7.91	18.50	0.42
推計症例数	1,620	612	1,008	17,040	4,918	12,136	541

表 6. 更新症例数の推移

年度(平成)	17	18	19	20	21	22	23
登録患者数	11,971	9,764	8,045	10,009	16,416	13,282	16,894
推定患者数	17,708	16,873	18,994	20,285	17,966	18,407	19,201

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	51	862	109
新規・慢性型	80	1,754	158
更新・急性型	103	1,178	144
更新・慢性型	924	12,438	1,630

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	52	22	834	114
新規・慢性型	67	31	1,707	287
更新・急性型	116	42	1,109	158
更新・慢性型	713	383	12,139	1,757

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	625	204	85	42	66
新規・慢性型	1,383	355	135	37	182
更新・急性型	869	283	117	29	127
更新・慢性型	9,747	2,802	770	161	1,512

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	226	40	258	127	256	16	35
新規・慢性型	674	60	669	267	211	27	32
更新・急性型	356	56	471	317	57	19	33
更新・慢性型	4,471	507	5,620	2,314	212	156	189

表 11. 受診状況

	入院	入院・通院	通院	入通院なし	その他
新規・急性型	512	132	278	36	9
新規・慢性型	388	180	1,315	22	19
更新・急性型	62	134	1,103	5	17
更新・慢性型	151	384	13,024	32	207

表 1 2 . 特殊検査の実施率

	骨髄検査	PAI g G	抗血小板自己抗体検査	網状血小板検査
新規・急性型	90.0	56.4	6.1	14.3
新規・慢性型	87.0	64.6	5.4	11.1

表 1 3 . 特殊検査実施率の年度別推移

年度 (平成)	新規・急性型				新規・慢性型			
	骨髄検査	PAI g G	自己抗体	網状血小板	骨髄検査	PAI g G	自己抗体	網状血小板
17	98.3	43.0	2.8	3.2	98.6	60.0	4.4	2.1
18	87.3	43.1	2.2	2.6	90	62.4	2.0	3.8
19	96.7	56.3	3.1	4.1	95.8	68.6	4.9	4.4
20	88.7	57.4	3.1	7.1	87.7	69.4	3.8	5.8
21	89.3	62.7	6.6	7.6	86.3	66.5	6.1	6.7
22	90.0	63.8	5.0	14.5	86.7	67.4	6.7	10.7
23	90.0	56.4	6.1	14.3	87.0	64.6	5.4	11.1

表 1 4 . その他の薬剤の使用状況

	レボレード	ロミプレート	リツキサン	セファランチン	V C	加味帰脾湯
新規・急性型	24	9	2	1	0	0
新規・慢性型	103	25	2	18	16	7
更新・急性型	28	5	3	16	3	9
更新・慢性型	510	78	22	402	324	128

表 1 5 . その他の薬剤の年度別推移

年度 (平成)	レボレード	ロミプレート	リツキサン	セファランチン	V C	加味帰脾湯
21	0	11	22	492	442	152
22	11	30	28	376	321	135
23	665	117	29	437	343	144

表 1 6 . この 1 年間の臨床経過 (更新症例)

	治癒	軽快	不変	徐々に悪化	急速に悪化	その他	記載なし
更新・急性型	49	780	476	40	23	23	34
更新・慢性型	82	3,021	10,529	777	200	260	123

表 1 7 . 難治症例の頻度

	症例数	%
更新・慢性型症例	14,992	100.0
血小板数 2 万未満	2,783	18.6
+出血症状あり	2,204	14.7
+プレドニゾン治療あり	1,641	10.9
+摘脾済み症例	420	2.8

表 1 8 . 難治症例頻度 (%) の年度別推移

年度 (平成)	21	22	23
更新慢性型症例	100	100	100
うち血小板 2 万未満	19.2	21.2	18.6
うち出血症状あり	15.4	16.8	14.7
うちプレドニンあり	11.4	12.3	10.9
うち摘脾済み症例 (難治症例)	2.5	2.6	2.8

图1. 年齢分布 (新規・急性型)

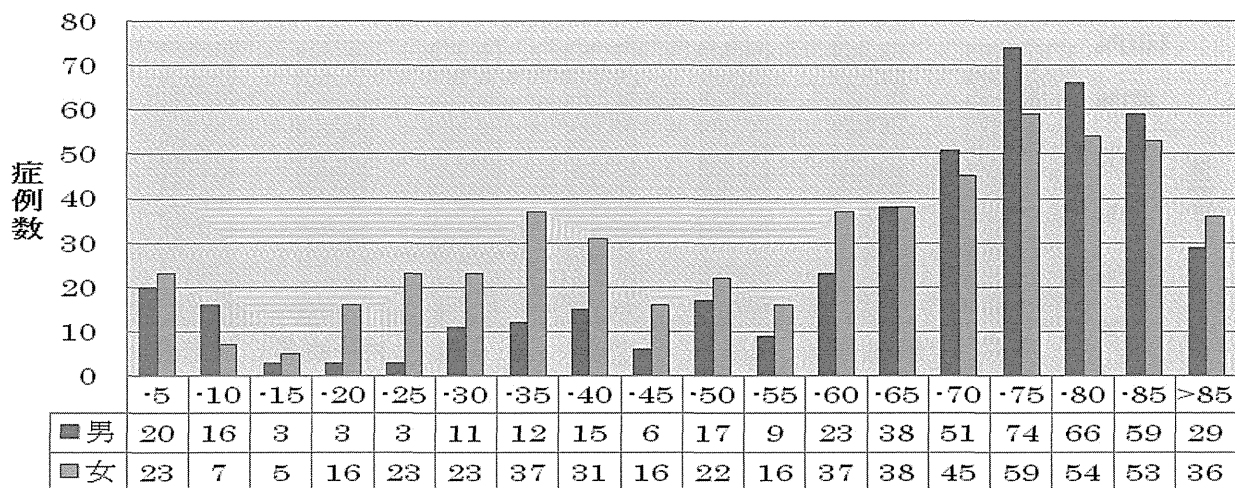


图2. 年齢分布 (新規・慢性型)

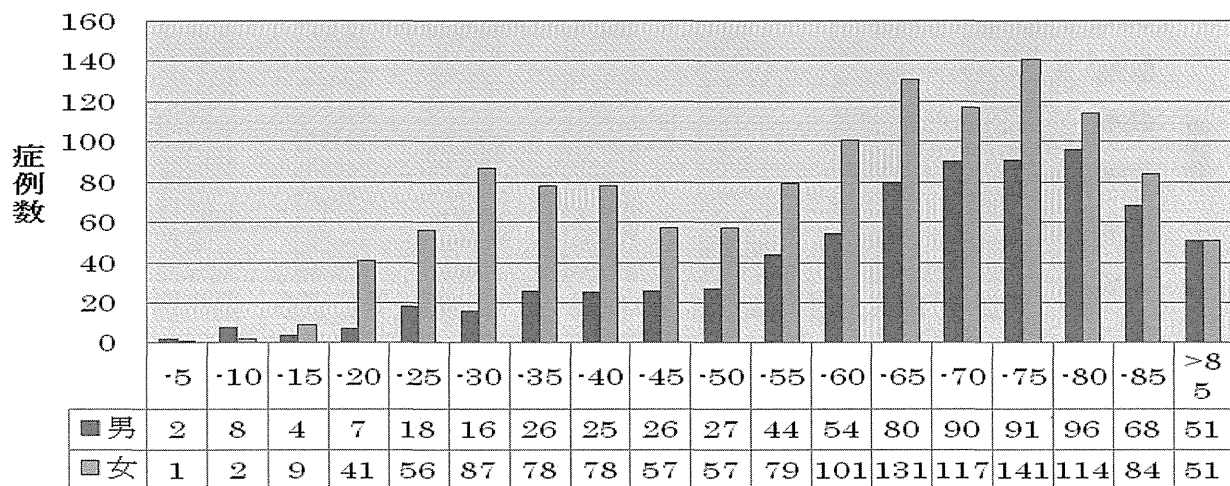


图3. 年齢分布 (更新・慢性型)

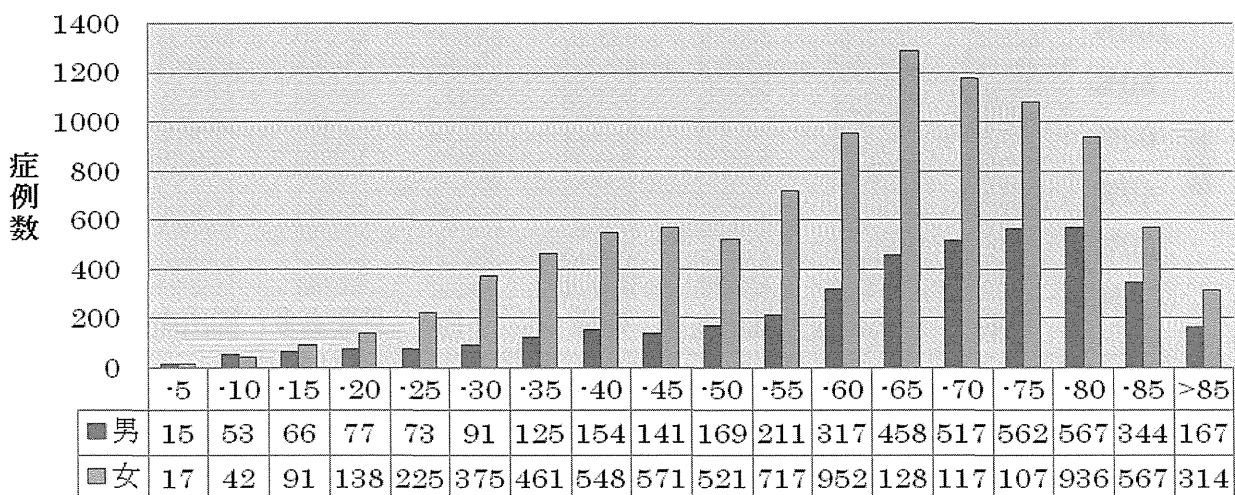


図4. 出血症状（新規・急性型）

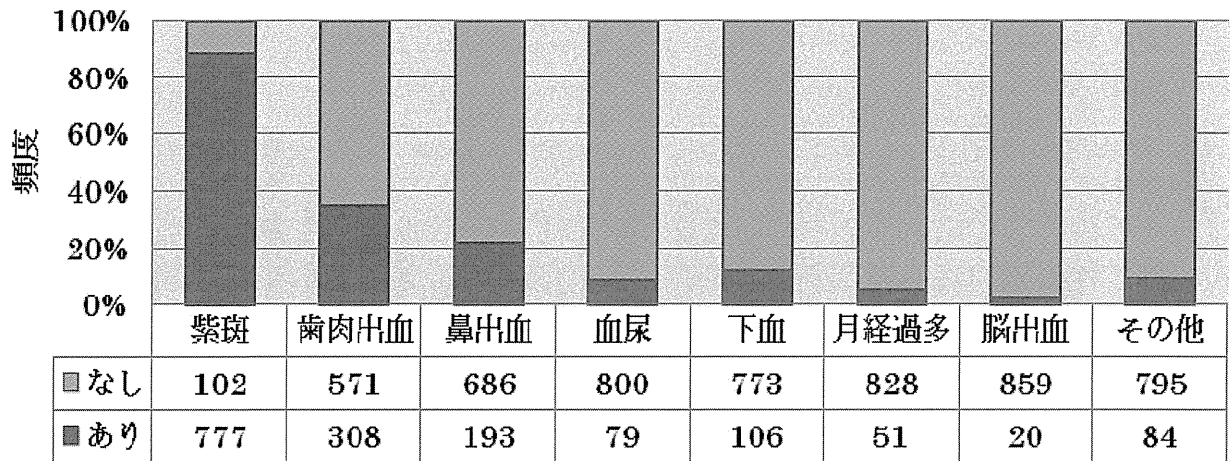


図5. 出血症状（新規・慢性型）

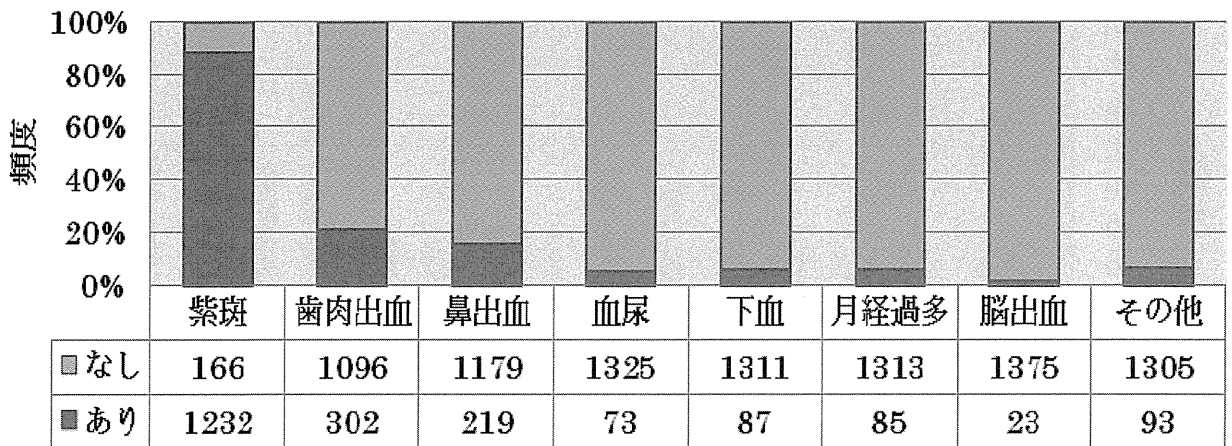


図6. 出血症状（更新・慢性型）

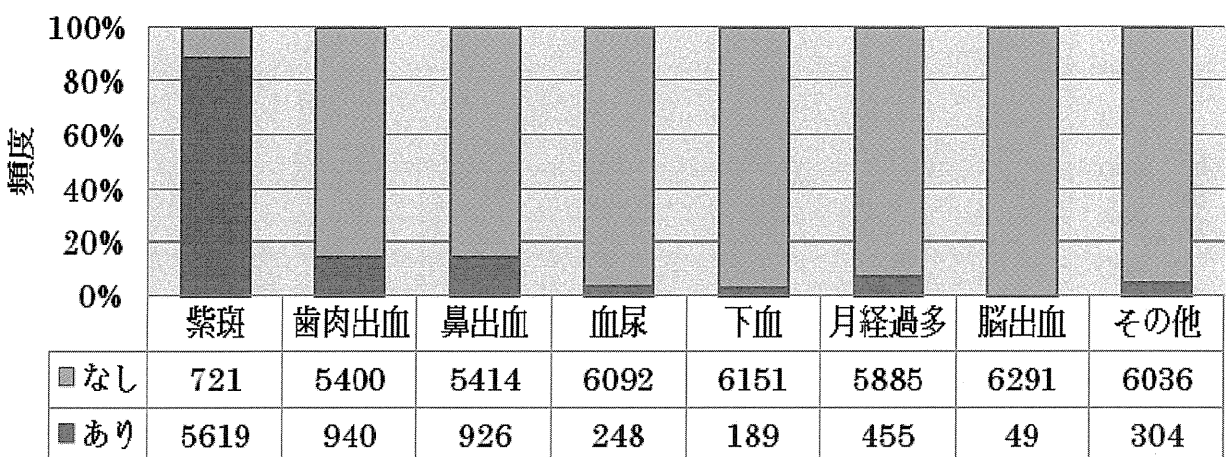


図7. 血小板数

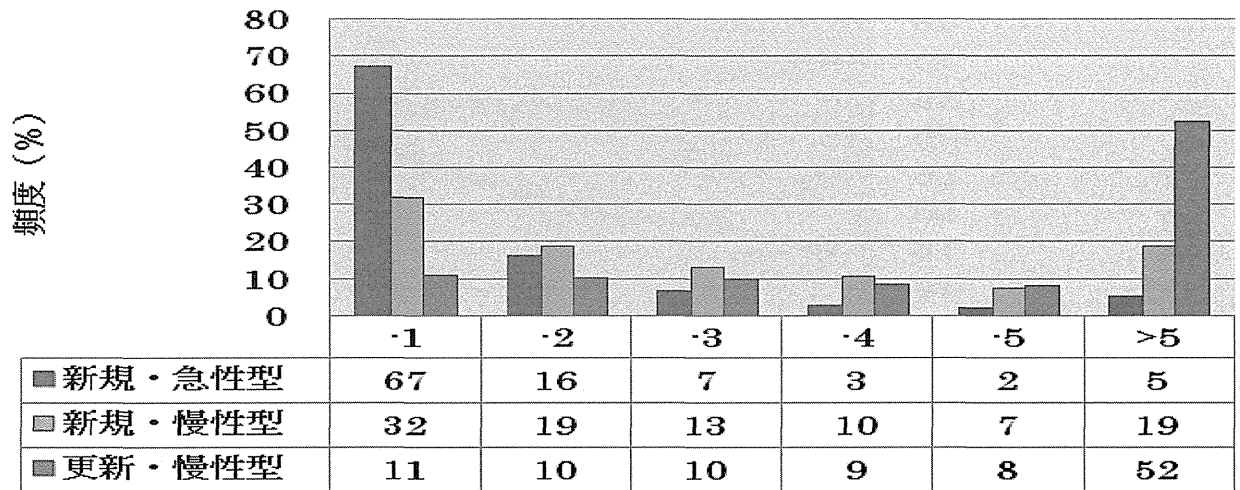


図8. 治療（新規・急性型）

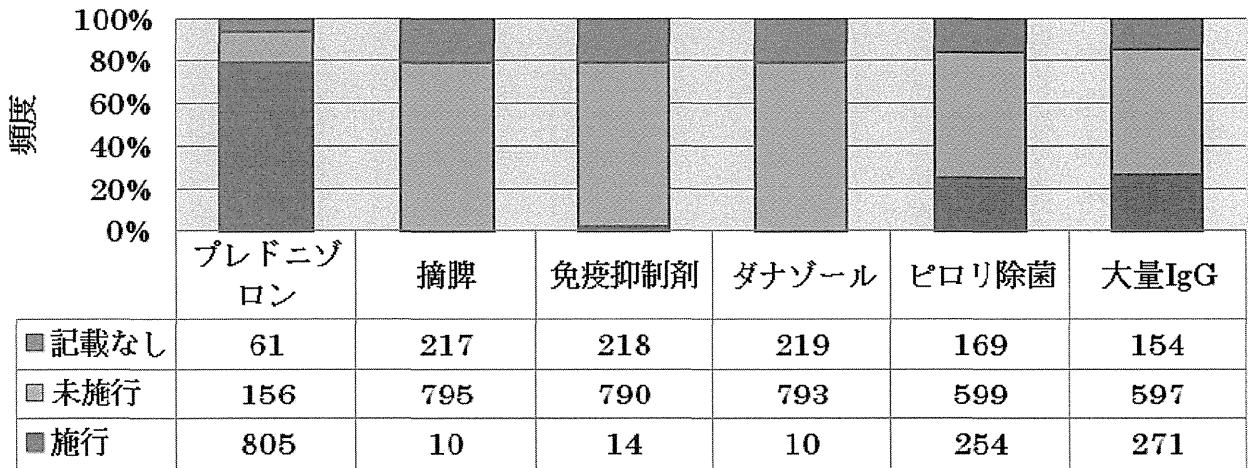


図9. 治療（新規・慢性型）

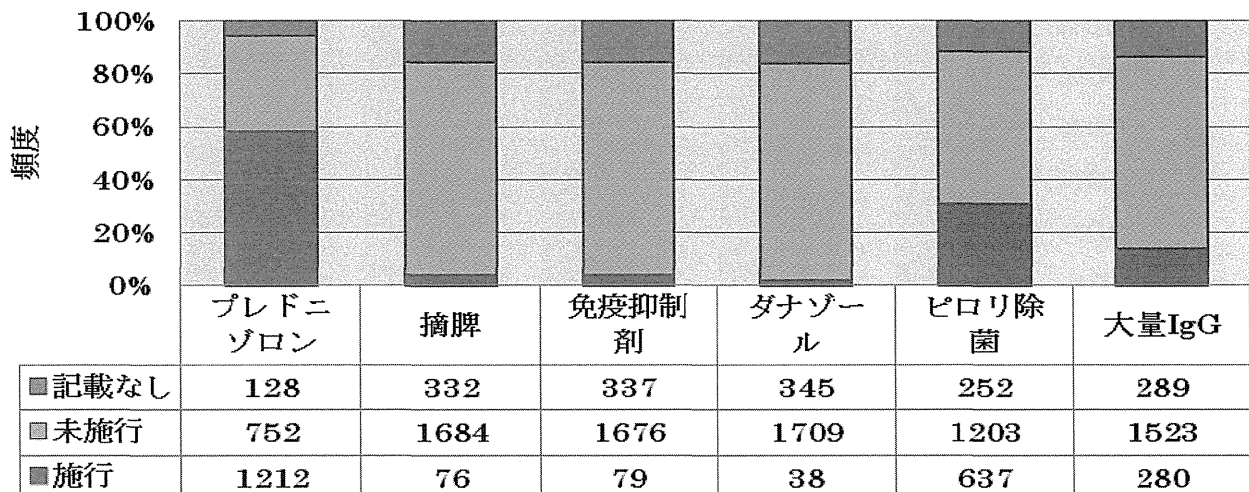


図10. ピロリ除菌率の年度別推移

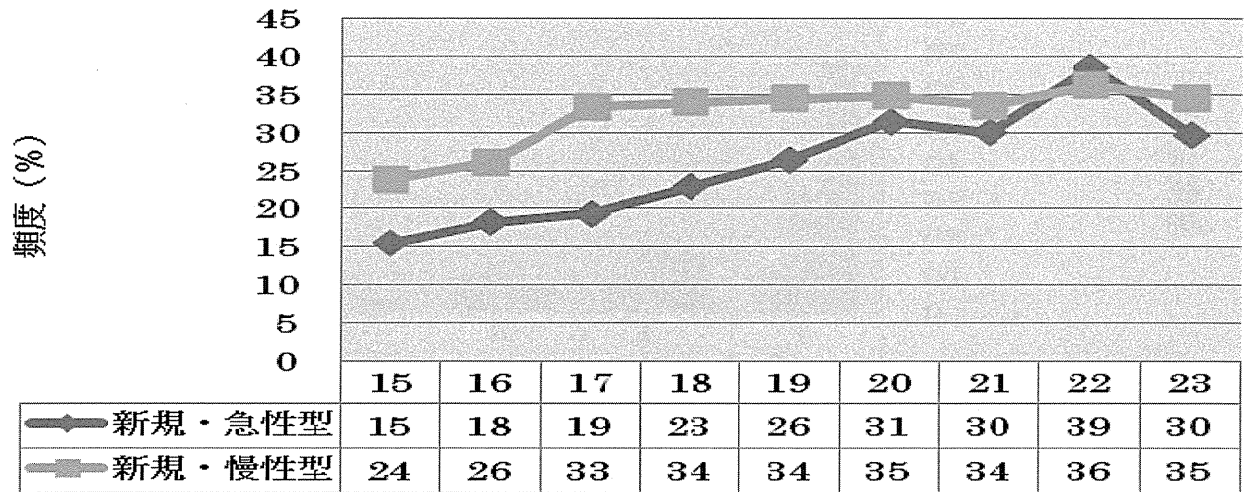


図11. この1年間の治療（更新・慢性型）

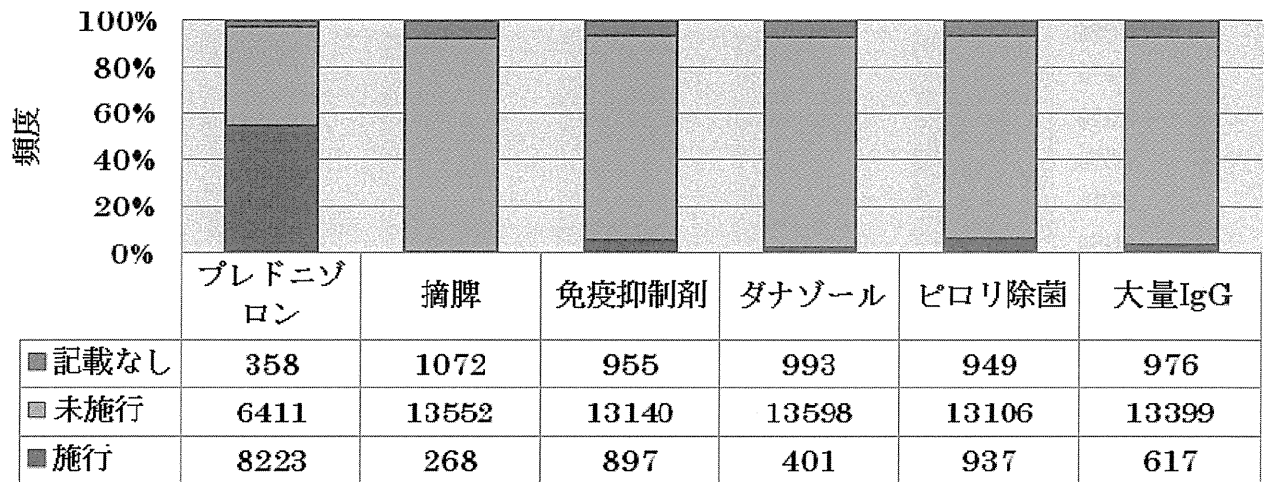


図12. 全経過での治療（更新・慢性型）

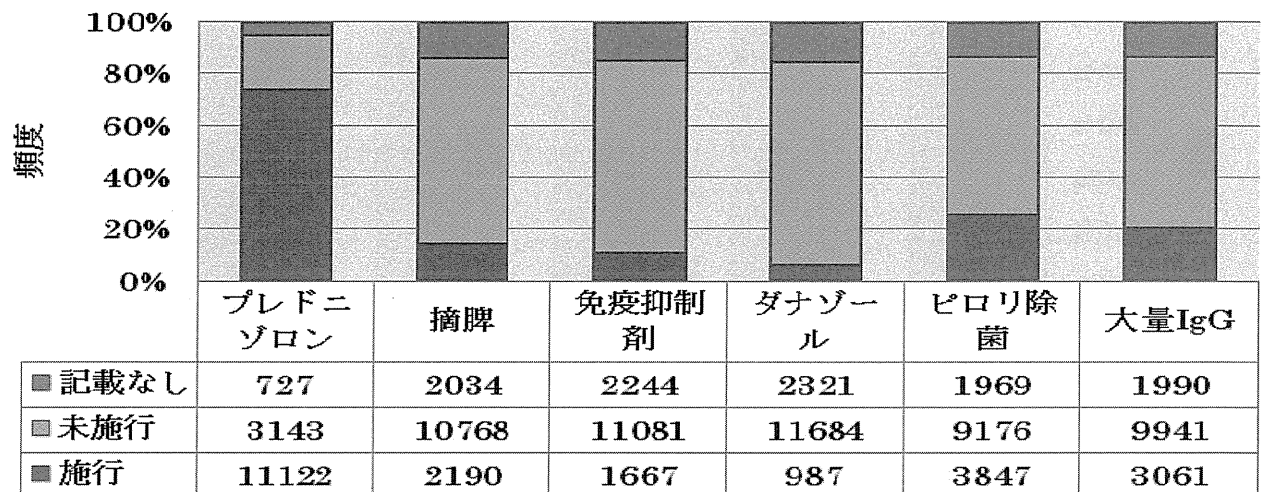


図13. 罹病期間（更新・慢性型）

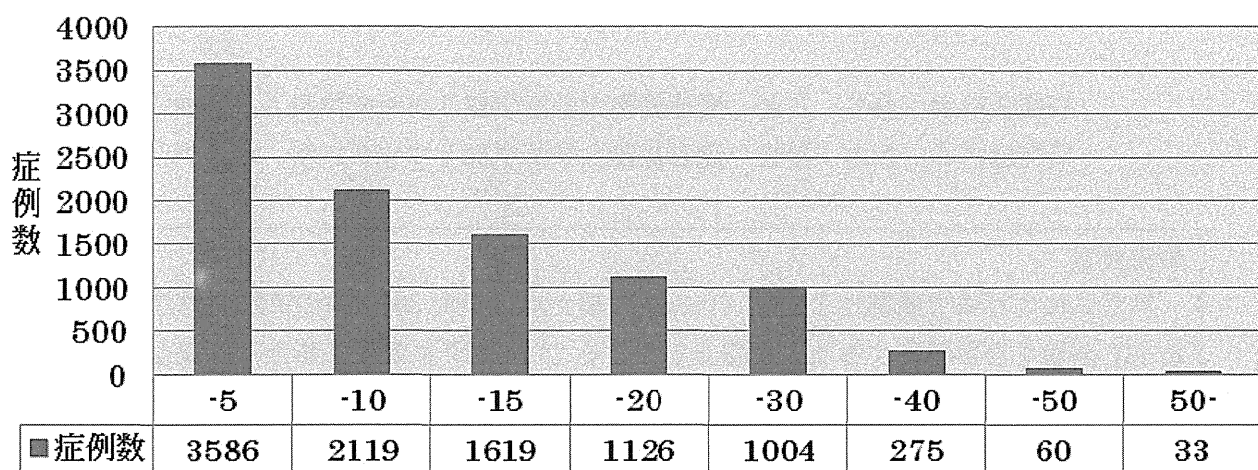


図14. 合併症（更新・慢性型）

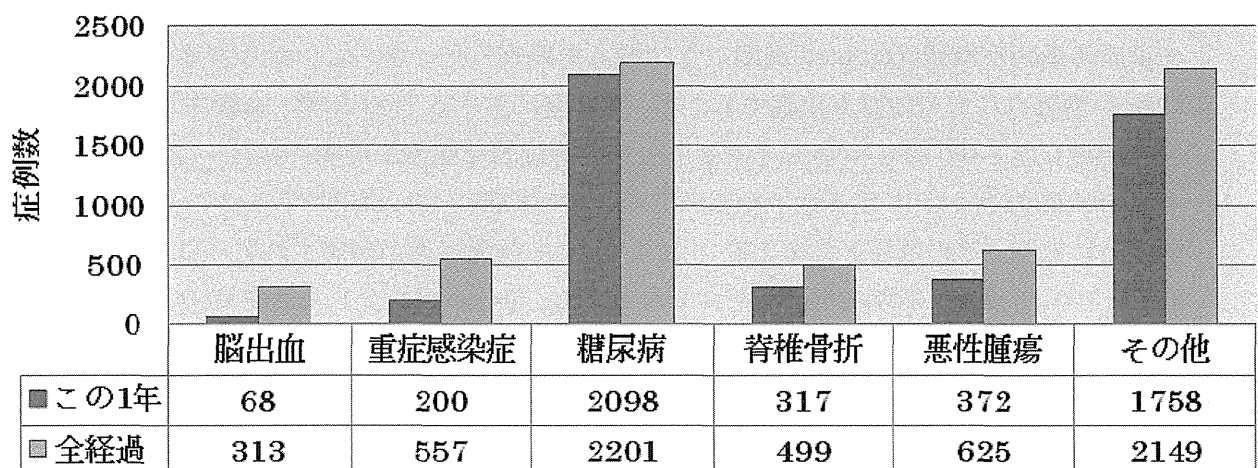
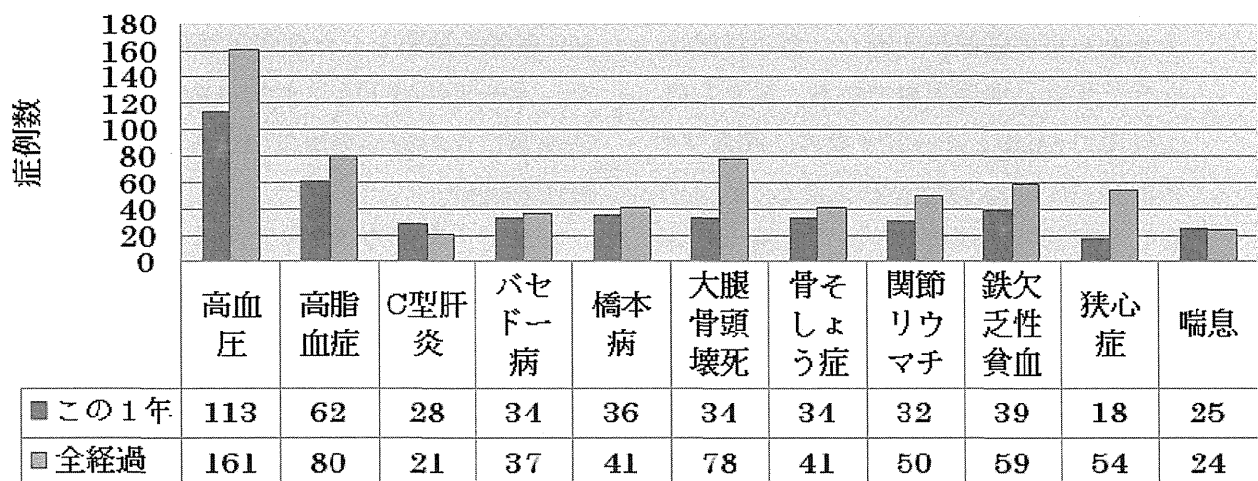


図15. その他の合併症（更新・慢性型）



モデルマウスを用いたITPの根治的治療法の開発

研究分担者 桑名 正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授

研究協力者 西本 哲也 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 研究員

研究要旨

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ールを立案した。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。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は血小板膜糖蛋白に対する自己抗体の産生により血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫疾患である。私たちはこれまで BALB/c ノードマウスに同系マウス由来 CD4⁺CD25⁻細胞を移入することで作製した制御性 T 細胞 (Treg) 欠損マウスの約 35%が ITP 病態を自然発症することを報告した。昨年度までの本研究班で本 ITP モデルマウスの抗血小板自己抗体の

主な対応抗原は GPIb で、Th1 の免疫環境の関与、GPIb 反応性 CD4⁺T 細胞の活性化を報告してきた。これら自己免疫病態は ITP 患者を対象とした報告と類似性が高く、本モデルは ITP に対する新たな治療法開発にきわめて有用なツールとなる可能性が高い。

そこで、今年度は 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。わが国で実施さ

れたヒト化抗 CD154 抗体(トラリズマブ) 単回投与の第 II 相臨床試験では高用量群で一過性の血小板増加が観察された。血小板抗原 GPIIb/IIIa に対する T 細胞、B 細胞の免疫応答は抑制されたが、その効果は一過性で免疫寛容の誘導には至らなかった。理論的に CD154 や CD28 を介した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

(TP0) 投与後の血小板増加時に抗 CD154 抗体を投与するプロトコールを立案した。予備実験では、予想に反して TP0 投与のみで血小板増加が長期に渡って持続した。そこで、本年度は TP0 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した。

B. 研究方法

1. Treg 欠損マウスの作製

BALB/c マウス(雌、8~11 週齢、日本チャールス・リバー)から脾臓を採取後、比重遠心法により単核球を採取した。さらに磁気細胞分離により回収した CD4⁺CD25⁻細胞(2×10⁷ 個)を BALB/c ノードマウス(雌、6~8 週齢、日本チャールス・リバー)に移植することで Treg 欠損マウスを作製した。

2. Treg 欠損マウスの ITP 病態評価

マウス眼窩静脈より採血した末梢血を FITC 標識抗マウス CD41 抗体(clone; MWReg30)と反応させた後、FLOW-COUNT® Fluorospheres(定量用マイクロビーズ)を加え、フローサイトメトリーを用いて、CD41⁺細胞と FLOW-COUNT® Fluorospheres との比により血小板数を測定した。血小板数が正常値の 30%以下のマウスを ITP

マウスと定義した。

3. ITP マウスに対する TP0 の治療効果

ITP マウスに対してリコンビナントマウス TP0(300ng)または PBS を尾静脈より 5 日間連続投与した(各群 n=6)。

4. GPIb 反応性 T 細胞の検出

TP0 または PBS を投与した ITP マウスから脾臓を採取し、比重遠心法により脾細胞単核球を回収した。抗原として maltose-binding protein (MBP) との融合蛋白として大腸菌で発現、精製した GPIb α 全長をカバーする 5 つのペプチド(・1~・5)を用いた。96 well プレートに 2×10⁵/well で脾細胞を播種した後、GPIb ペプチド(・1~・5)、MBP を加え(最終濃度:10⁻⁵ g/mL)、CO₂ インキュベーター内で 37°C、5% CO₂、加湿条件下で 7 日間培養した。その際、培養終了 16 時間前に [³H] 標識 Thymidine (37kBq/well) を添加した。培養終了後、96 well フィルタープレートを用いて細胞を回収し、マイクロプレートシンチレーションカウンターにより各 well の放射線量を測定した。また、T 細胞増殖の陽性コントロールとして phytohaemagglutinin (PHA) 存在下(最終濃度 5⁻⁵ g/mL)で 5 日間培養をおこない、同様に放射線量を測定した。全ての実験は同一条件につき各 3well ずつで検討し平均を求めた。各抗原ペプチドに対する反応性は Stimulation Index (SI) (GPIb ペプチド(・1~・5) 刺激時の放射線量 / MBP 刺激時の放射線量) として求めた。PHA に対する反応性は PHA 刺激時の放射線量 / 無刺激時の放射線量で算出した。SI 値が 2 以上を有意な反応と定義した。

5. 脾細胞中の Treg 存在比率の検出

TPO または PBS を投与した ITP マウスから回収した脾細胞を抗 CD4 抗体 (clone GK1.5; BD Biosciences)、抗 CD25 抗体 (clone 7D4; BD Biosciences) で染色後、抗 Foxp3 抗体 (clone FJK-16s; eBioscience) で細胞内染色をおこない、フローサイトメトリーを用いて解析した。

6. 血漿中 TGF- β 濃度の測定

TPO または PBS 投与前後の ITP マウス、血小板非減少マウスから採血して遠心分離により血漿を回収した。血漿中 TGF- β 濃度は luminex assay (Life Technologies) を用いて測定した。

7. 統計学的解析

各群間の比較には Mann-Whitney U test を用いた。

(倫理面に対する配慮)

本研究はマウスを用いた動物実験を含むため、文部科学省の指針に沿った学内の委員会での承認を受けた。

C. 研究結果

TPO を投与したマウスは投与 1 週間後から血小板数が徐々に増加し、4 週前後で一旦減少傾向となったが、その後さらに上昇して正常マウスのレベルまで回復した。6 週間以上の観察期間内に減少したマウスはなかった。一方、PBS 投与群では血小板数は低値のまま変動しなかった。脾細胞を用いて GPIb 反応性 T 細胞を検出したところ、PBS 投与 ITP マウスからは GPIb 断片の複数のリコンビナントに対する T 細胞増殖反応が検出されたのに対し

(5/7)、TPO 投与 ITP マウスでは T 細胞の特異的反応は観察されなかった (0/3)。さらに、TPO 投与 ITP マウスの脾細胞では

CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺ のフェノタイプを有する Treg の比率が PBS 投与 ITP マウスと比較して有意に増加していた (16.0% \pm 1.6% vs 7.7% \pm 5.8%、 $p < 0.05$)。末梢誘導性 Treg の分化誘導因子の一つである TGF- β の血漿中濃度を測定したところ、TPO 投与マウスでは投与前と比較して有意に増加していた (0.5 pg/ml \pm 0.2 pg/ml vs 3.1 pg/ml \pm 4.7 pg/ml、 $p < 0.05$)。一方、PBS 投与群では低値のまま変化はみられなかった。

D. 考察

ITP モデルマウスを用いた検討により、TPO 投与が持続的な血小板回復を誘導することが示された。そのメカニズムとして血小板産生促進のみならず自己免疫病態を改善している可能性が想定された。

TPO 投与 ITP マウスで

CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Treg 比率が増加していたことから、それらが GPIb に対する自己反応性 T 細胞の抑制に働く可能性がある。Treg 欠損マウス作成時の移入細胞中には Foxp3⁺細胞は存在しないため、TPO 投与により増加した Treg はエフェクター T 細胞から分化した末梢誘導性 Treg と考えられる。末梢誘導性 Treg の分化には TGF- β の存在が必要なことから、TPO 投与により増加した血小板から放出された TGF- β が誘導を促進したと考えられる。このような作用メカニズムで血小板自己抗原に対する免疫寛容が誘導できれば ITP の根治的治療法になりえる。

TPO 受容体作動薬 (ロミプロスチム、エルトロンボパグ) 投与例の一部で、投薬中止後も血小板回復が持続することが報告されている。しかし、その機序はいま

だ明らかでない。エルトロンボパグ投与下では末梢血中の CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Treg の増加はみられないが、免疫制御能が向上することが報告されている。したがって、TPO 受容体作動薬自身または血小板産生刺激を介して Treg の分化や機能に影響を及ぼす可能性は十分に考えられる。ただし、TPO 受容体作動薬中止後の血小板回復持続が観察される頻度は 5%以下と少ない。したがって、血小板回復持続効果のメカニズムを追究し、さらにそのプロセスを促進する人為的操作を加えることで有効率の向上できる可能性がある。本来は対症療法薬としての位置づけである TPO 受容体作動薬の免疫応答に対する新たな作用機序が解明されれば、長期投与による有害事象（骨髄線維化など）の懸念が払拭されるだけでなく、医療費の大幅な削減にもつながる。

E. 結論

ITP において TPO 投与が末梢誘導性 Treg の誘導を介して自己免疫病態を改善する可能性が示された。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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 桑名正隆: 自己免疫疾患・アレルギー一疾患（後篇）それぞれの疾患の理解；免疫性血小板減少症。最新医学 68(6, suppl): 1362-1370, 2013.

- 2) 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 \cdot receptor IIB gene polymorphism in adult Japanese patients with primary immune thrombocytopenia (letter). *Blood*. 2013; 122(11): 1991-1992.
- 3) Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(3): 714-723.
- 4) 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.
- 5) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. *ISBT Sci. Ser.* In press.

学会発表

- 1) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y: Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013 (Amsterdam). 2013. 7.

- 2) 桑名正隆: 特別講演; ITP に関する
最近の話題. 第 57 回日本輸血・細胞
治療学会北海道支部例会 (札幌).
2013. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 慶應義塾大学保健管理センター 准教授
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
宮川 義隆 埼玉医科大学医学部 総合診療内科 教授
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

我々は、血栓性微小血管障害症 (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。この中から先天性 TMA として Upshaw-Schulman 症候群 (USS) を 52 例発見し、49 例で ADAMTS13 遺伝子解析を行った。USS の特徴的な症状とされる新生児期重症黄疸を認める症例は 40% に過ぎず、先天性疾患でありながら成人になって診断される成人発症型が多数存在することを発見した。成人発症型のうち、USS 診断前に妊娠した症例が 13 例あり、母児ともに予後不良であった。そこで、今年度は、USS と診断された患者の妊娠時の管理ガイドラインを作成するため、新鮮凍結血漿 (FFP) の積極投与により出産に成功した 4 回の妊娠について解析した。

USS 患者の妊娠時の TTP 発作は妊娠 20 週以降に認められ、これは妊娠後期に von Willebrand 因子が妊娠前の 2-3 倍に上昇することが原因と考えられた。そのため、妊娠時の FFP 投与は、妊娠が進むに従い、投与量と投与回数を増やすプロトコルを計画し、4 回の分娩に成功した。また、FFP に加えて低容量アスピリン内服を 2 例に追加したが、アスピリン内服をしていない新生児に比べて明らかに出生児体重が大きく、アスピリン内服が有効である可能性が高いと考えられる。これは、胎盤の微小血管に血小板血栓が形成されることを防止する効果があるものと考えられた。今後、USS の妊娠管理ガイドラインの作成のために、症例数を増やし、経験を重ねることが重要であると考えられた。

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 25 年度は、グループ全体として下記を重点的に行った。

- 1) TMA 症例の集積
- 2) USS の妊娠時の管理方法の検討
- 3) リツキシマブの TTP への保険適用拡大

4) ADAMTS13 体外診断薬の開発

個別には以下の研究を行った。

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)
- 2) USS の妊娠時の管理方法の検討
- 3) 造血幹細胞移植後 TMA の病態解析

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) 非典型HUSにおける補体活性化マーカーの検討

小亀浩市 (宮田敏行)

- 1) Upshaw-Schulman症候群 (USS) 患者の遺伝子解析 (継続)
- 2) USS 患者の未解決症例の重点的解析

研究協力者

森木隆典

後天性 TTP における抗 ADAMTS13 自己抗体の定量的測定

日笠聡

新規TMA患者の集積

上田恭典

リツキシマブのTTPへの保険適応拡大と症例集積

宮川義隆

リツキシマブのTTPへの保険適用拡大とADAMTS13体外診断薬の開発

(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) 本邦 TMA 1251 例のデータベース

2013 年 12 月までに日本国内の医療機関から ADAMTS13 解析を依頼された TMA 症例は 1251 例となった。詳細は表 1 に示すが、この症例数は、世界でも類を見ないデータベースである。

2) 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。

3) 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。

4) 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。

USS と診断後に新鮮凍結血漿 (FFP) を定期的に補充し、分娩管理に成功した 3 症例、4 回の妊娠を経験した。表 1 に症例の詳細を示す。USS G-3 は、14 歳時に遺伝子解析にて USS と確定診断された。20 才以降に通院が不定期になり、FFP の定期輸注は受けていなかった。21 歳時に自然

流産した。22歳時に2度目の妊娠が判明し、図1の上段に示すようにFFPの定期投与を5ml/kg、2週毎に行った。妊娠29週以降1週毎とし、最終的にはFFP 7ml/kgを投与し、妊娠35週で女児を出産した。出生時体重1446gと低出生体重児であった。24歳時の3度目の妊娠時には同様のFFP輸注プロトコールに加え、低容量アスピリン内服100mg/日を妊娠12-28週に行った。その結果、妊娠37週に2632gの男児を出産した。

USS K-4は、25歳時に1回目の妊娠をし、妊娠20週でUSSと判明後、FFPの定期輸注を行いながら、妊娠29週で出産となっている。今回、USSと診断後の30歳時に2度目の妊娠が判明し、図1の3段目のようなFFP輸注を行ったが、3ml/kgと投与量は少なかった。妊娠30週に1522gの低出生体重時の女児を出産した。

USS LL-4は、27才時に遺伝子検査にてUSSと診断された。28歳時に1度目の妊娠が判明したが、USSによるリスクを考慮して中絶した。30歳時に2度目の妊娠となったため、妊娠9週からFFP 5ml/kgで2週毎に定期投与を開始した。11週から7ml/kgに増量したが、本症例ではFFP輸注前後のADAMTS13活性を経時的にモニターした。妊娠17週目に上気道炎を罹患し、血小板減少を認めたため、FFP輸注を毎週とした。妊娠32週から9ml/kgとし妊娠37週で帝王切開にて、3474gの女児を出産した。本症例も、低容量アスピリン内服(100mg/日)を9-34週まで継続した。ADAMTS13活性は、FFP輸注前は3-5%、輸注後は10%前後を維持した。

5) 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。

6) 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、新たに厚生労働科学研究班を組織し、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。

D. 考察

TMAサブグループの主たる活動として、TMAの集積がある。2013年12月末までに、日本全国の医療機関からの依頼により解析したTMAの症例数は、1251例となった。この症例数は、海外のデータベースと比べても類を見ない大きさであり、日本国内のTTP, HUSの状況の把握には極めて重要な情報が含まれていると考えられる。

この中から、先天性TTPを52例発見したが、この症例数も世界で最大規模である。USSは、新生児期の重症黄疸という特徴的な症状があるが、わずか20例(38%)に過ぎないことが判明した。残りの症例の中には、成人になるまでUSSと診断されず、

先天性の疾患でありながら成人後に初めて診断されている症例が存在する（成人発症型USS）。成人発症型の中で、最も頻度が高いのが妊娠時に発症する症例である。USSと診断される前に妊娠した場合、流産となる可能性が高く、母体の死亡例も経験されており、母児ともに非常に危険である。そのため、小児期に血小板減少を認めた場合、一度はADAMTS13を測定することが重要であると考えられる。

従来USS患者の妊娠や出産に関しては、リスクを考えて積極的に推進されてこなかった。しかし、USS患者は、FFPの定期輸注の有無にかかわらず日常生活は全く問題がないことが多く、多くの場合で配偶者はwild typeであるため、児はヘテロ接合体異常でありUSSは発症しない。よって、FFPを十分に投与することで妊娠管理をすれば、妊娠維持が可能であることが予想された。現在までの経験から妊娠20週以降にTTP発作が起こっているが、これは妊娠後期にはVWFの抗原量が2-3倍に増加することによる。妊娠週数が進むにつれて、FFPの輸注量と回数を増やすプロトコルで4回の出産を成功させた。さらに、FFPのみでなく低容量のアスピリン内服を併用することで、出生時の体重が増加しており、有効である可能性が高い。これは、胎盤中の微小循環における血小板血栓形成を抑制しているものと考えられる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

英文

- 1) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013;54:238-246.
- 2) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2013; 90:164-168.
- 3) Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko

- N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol*. 2013;161:896-898.
- 4) Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. *Transfusion*. 2013; 53 : 3192-3202
- 5) Tanaka H, Tenkumo C, Mori N, Kokame K, Fujimura Y, Hata T. A case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;(Epub ahead of print).
- 6) Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Intern Med*. 2013 ;52:1111-1114.
- 7) Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. *Shock*. 2013; 39: 409-414.
- 8) Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y. The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Transfusion*. 2013; (Epub ahead of print).
- 9) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Sugio Y, Yoshida S, Ono N, Kuriyama T, Yamashita K, Makino S, Inoue Y, Himeji D, Kodama K, Uezono S, Shimao Y, Matsumoto M, Iino H, Fujimura Y. Therapeutic modality of 11 patients with TTP: Experience in a single institution in Miyazaki during 2000-2011. *Internal Medicine*. 2013; 52: 1883-1891.
- 10) Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60: 1557-1558.
- 11) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T,