

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験計画

宮川義隆、松本雅則、上田恭典、藤村吉博、村田満

再発・難治性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対するリツキシマブは、英国ガイドラインにおいて高いエビデンスレベルで推奨されている。リツキシマブ治療を受けた約 100 名の TTP 患者を対象にした系統的レビューにおいても有効率は約 100% と高い。欧米では約 10 年前からリツキシマブが保険適用されており、ドラッグラグ解消のため医師主導治験の実施可能性を検討する。

1. 対象疾患名：再発・難治性の TTP
2. 治験薬：リツキシマブ (遺伝子組換え)
3. 主要評価項目：治験薬投与開始 12 週間後に測定した血小板数のベースラインからの変化率 (%)
4. 副次的評価項目
 - (ア) 有害事象
 - (イ) 血液中の B 細胞、T 細胞の推移
5. 探索的評価項目
 - (ア) 治療に要した血漿交換療法の回数
 - (イ) 初回の血漿交換から血小板数が 15 万/ μ L 以上に至るまでの治療日数
 - (ウ) 治療に要した新鮮凍結血漿の用量
6. 選択基準

日本人の後天性 TTP 患者 (20~79 歳) で、再発例もしくは下記のいずれかを満たす難治例

 - (ア) 血漿交換療法を 5 回施行しても血小板数が 5 万/ μ L を超えない
 - (イ) ADAMTS13 インヒビターが 2 BU/mL 以上
7. 治験薬の投与
 - (ア) リツキシマブ 375 mg/ m^2 を本登録当日、7 日後、14 日後、21 日後に点滴静注する
8. 併用薬および併用療法
 - (ア) 血漿交換
 - (イ) ステロイドパルス療法、または忍容性に問題がある場合はプレドニゾロン 1mg/kg
9. 薬事戦略相談
 - (ア) 平成 24 年度に事前面談を 3 回行い、被験者数 5 名、シングルアーム試験が妥当であると評価された。今後、対面助言を受ける予定。
 - (イ) ADAMTS13 体外診断薬の臨床開発についても推奨され、カイノス社が開発予定

「H25 年度の研究計画」

和田英夫（三重大学）

- 1) TTP 三重県内の症例を検討
 - a) ADAMTS13、VWF、VWFpp 測定
 - b) 可溶性血小板膜糖蛋白 GPVI の測定
 - c) TMA における sGPVI の論文化
- 2) aHUS 三重県内の症例を検討
 - a) 三重県の 8 家系（遺伝子解析を含めて）を論文化
 - b) 遺伝子解析の症例を増やす
 - c) 補体系の検討 C5b-9 の測定系を構築？
- 3) 測定系について
 - a) 膠原病など種々の疾患で、ADAMTS13、VWF、VWFpp 測定
 - b) 術後等の血小板活性化状態での sGPVI の測定
 - c) C5b-9 の測定系を構築

「抄録」

三重県内を中心とした、TMA ならびにその関連疾患の検討

和田英夫（三重大学）

三重県内の TMA 関連症例について提示する。測定項目は ADAMTS13、VWF、VWFpp、sGPVI などであり、ADAMTS13 著減群と ADAMTS13 非著減群に分けることにより、種々の病態がより明確になることが示唆された。VWF、VWFpp、sGPVI などの有用性についても検討する。

aHUS については、三重県の 8 家系（遺伝子解析を含めて）を論文化する予定であるが、さらに新しい症例を増やす予定である。また、補体系の C5b-9 の測定系構築の検討をしている。

また、膠原病など種々の疾患で、ADAMTS13、VWF、VWFpp を測定し、膠原病では ADAMTS13 が低下し、VWF や VWFpp が増加していることを確認した。術後等の血小板活性化状態での sGPVI の測定結果も報告する予定である。

定量 PCR を用いた ADAMTS13 遺伝子解析によるエクソン欠失の同定

国立循環器病研究センター・分子病態部

小亀浩市・樋口(江浦)由佳・宮田敏行

ADAMTS13 は、血小板の凝集過程で重要な役割を果たす von Willebrand 因子を特異的に切断する血漿プロテアーゼである。遺伝子異常や自己抗体の出現などによる ADAMTS13 活性の損失は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の要因となる。本研究事業の3年間では、以下の4項目を主な研究内容としている。(1) Upshaw-Schulman 症候群 (USS) 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、(3) ADAMTS13 遺伝子変異のタンパク質化学的・生物学的影響の解析、(4) ADAMTS13 活性阻害剤および促進剤の探索。今回、定量 PCR を用いた ADAMTS13 遺伝子解析に関して、前回以降の進展を報告する。

我々は奈良医大・輸血部と共同で、日本人 USS 患者の ADAMTS13 遺伝子解析をダイレクト・シーケンス法により実施してきた。41 家系のうち 38 家系の患者にホモあるいは複合ヘテロの変異を同定したが、残り 3 家系には 0 ~ 1 個の変異しか発見できず、USS 診断に疑問の余地が残されていた。ダイレクト・シーケンス法ではプライマー結合部位を含む変異を見逃す可能性がある。そこで定量 PCR を用いる相対的コピー数分析を導入した。前回、その基本的方法を確立し、2 家系でエクソン 1 個の欠失を示唆する結果を示した。今回、プライマーのデザインに工夫を加え、より感度よく変異を検出する系を確立した。さらに、欠失が示唆された部位の詳細を解析した。その結果、ミスセンス変異 p. G550R をもつ 1 家系の患者にはエクソン 7 の一部とエクソン 8 の全部を含む 1,782 塩基対の欠失 (c. 746_987+373del) が、ミスセンス変異 p. C281S をもつ 1 家系の患者はエクソン 27 のほぼ全部を含む 729 塩基対の欠失 (c. 3751_3892+587del) が見出された。ダイレクト・シーケンス法で変異が全く発見されなかった 1 家系の患者では、定量 PCR 法でも異常が見られなかった。これらの方法で検出できない型の変異 (逆位や転座等) あるいは ADAMTS13 の合成や分泌に関わる他の遺伝子に原因変異が存在するのかもしれない。

特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査

(2013 年度研究計画)

研究分担者：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. 2011 年度の疫学調査

昨年度と同じく厚生労働省から提供された臨床調査個人表のデータをもとに ITP 患者数、年齢分布、治療法、合併症などを解析する

昨年度からの検討で、

- 1) 15 歳までの小児の医療費が多く自治体では助成されており、無料である
- 2) 小児慢性特定疾患治療研究事業においても 18 歳未満（引き続き治療が必要な場合は 20 歳未満まで）は、治療費の自己負担分が免除される

上記のような助成システムがあるため、患児を特定疾患として登録されるケースはごく一部にすぎないと推察される。

そのため今年度からは、従来の解析に加えて、20 歳以上における発症頻度、罹患率なども解析する予定である。

2. 個々の症例の年度を越えての経過調査

個々の ITP 症例の年度を越えての経過を解析する予定である。

解析対象としては

- 1) 経過中に脳出血をきたしたケースの経過
- 2) 難治症例の経過

などを予定している。

妊娠合併 ITP の診療参照ガイド（案）の作成

宮川義隆（慶大）、柏木浩和（阪大）、高蓋寿朗（西神戸医療セ）、藤村欣吾（安田女子大）、
倉田義之（四天王寺大）、桑名正隆（慶大）、村田満（慶大）、富山佳昭（阪大）

前年度の第二回会議において、妊娠合併 ITP の診療参照ガイド（仮称）の委員とクリニカルクエスチョンについて承認を受けた。今年度は診療参照ガイドの完成と外部公表を目標に、以下の手順で編集作業を進めている。

1. 進捗状況

(ア)妊娠合併 ITP の診療ガイドラインを作成するにあたり、血液凝固異常症の調査研究班 ITP サブグループメンバーを中心に、小児科、産科、産科麻酔科領域の ITP に詳しい専門医を集め、クリニカルクエスチョンを作成した（平成 24 年度）。

(イ)初稿提出（平成 25 年 5 月 13 日）

(ウ)各領域内で相互査読をした第二稿提出（平成 25 年 6 月 26 日）

(エ)班会議にて審議（平成 25 年 7 月 12 日）

2. 診療の参照ガイド（仮称）

(ア)別紙

3. 今後の予定

(ア)第 1 回編集会議（平成 25 年 7 月 13 日）

(イ)第 2 回編集会議（未定）

(ウ)平成 25 年度 第二回班会議で承認を受けて外部公表予定

エルトロンボパグの中止後も血小板数が維持された ITP の 1 症例

高蓋 寿朗 1), 藤村 欣吾 2)

1) 西神戸医療センター 免疫血液内科,

2) 安田女子大学薬学部

【症例】 80 歳台, 女性

【経過】 2009 年他院にて特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と診断された。ピロリ除菌軽快していた。2012 年 8 月血小板数 1 万台に減少し、当科紹介受診となった。9 月よりプレドニゾロン (PSL) 20mg にて治療開始。11 月血小板数 6 万台で安定していたため、PSL 漸減を開始した。2013 年 1 月 PSL6mg とした後、血小板数 4 万前後に減少し、出血傾向も出現したため、エルトロンボパグ 12.5mg 内服開始した。2 週間後には血小板数 15 万まで増加し PSL 漸減を開始した。3 月に入り、PSL2mg まで減量し血小板数は 10 万前後で推移していたが、「めまいが強い」ため、自己判断でエルトロンボパグを中止、中止 1 週間後に受診時にはめまいは消失し、血小板数 25 万に維持されていた。以後、血小板数は一旦 5.7 万まで減少したが、PSL 少量維持のみで血小板数は 8~9 万で安定し、PSL は現在 2mg まで減量している。

【考察】 トロンボポエチン受容体作動薬 (TRAs) は中断することによって、急速に血小板数が減少することに注意が必要とされている。一方、Ghadaki らは TRAs によって、血小板数が上昇した 31 例のうち、9 例で TRAs 中止後も血小板数が維持されたと報告している。TRAs による血小板増加によって、血小板抗原に対する免疫寛容が誘導される可能性も考えられている。今後このような症例を蓄積することによって、TRAs の服薬中止の可能性を検討する必要があると思われる。

【参考文献】 Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013 March, Epub ahead of print.

モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発

桑名正隆、西本哲也 慶應義塾大学リウマチ内科

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。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 の免疫環境が ITP 病態を促進することを明らかにしてきた。昨年度は、GPIb リコンビナント蛋白を抗原として用いることで、GPIb 特異的な T 細胞増殖反応を検出する評価系を確立し、ITP モデルマウス脾細胞では GPIb 反応性 CD4⁺T 細胞の活性化がみられることを報告した。

Treg 欠損 ITP マウスに対してトロンボポエチン (TPO) を 5 日間連続投与したところ、投与終了 1 週後に血小板数が上昇した。予想に反して、血小板はその後も増え続けて正常域まで回復し、その効果は 4 週間以上持続した。したがって、TPO 投与は血小板産生を促すだけでなく、ITP 病態も是正している可能性が想定された。そこで、本年度は TPO 投与が ITP 病態に及ぼす効果および、そのメカニズムを検討する。具体的には、ITP マウスに TPO 300 ng または溶解液のみを 5 日間連日静脈内投与する。その後 4 週間以上観察し、血小板数、網状血小板比率、血小板関連抗血小板抗体、GPIb 反応性 CD4⁺T 細胞の抗原特異的な増殖反応を調べる。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、血漿中サイトカイン濃度 (IL-2, TGF- β)、脾細胞における Treg 比率を検討する。以上の解析を通じて ITP 病態を是正する治療法の開発をめざす。

血小板減少患者における血小板機能解析

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科 柏木 浩和

大阪大学医学部附属病院輸血部 富山 佳昭

血小板減少患者における出血傾向の予測は、血小板数と血小板機能に基づいてなされるべきであるが、比濁法を用いた血小板凝集能検査では血小板減少患者の血小板機能を評価できない。我々はフローサイトメトリーを用いた血小板機能検査の有用性を α IIb β 3 異常による先天性血小板減少症例を用いて検討した。

【症例と方法】 β 3(L718P)変異をヘテロで有する母親、息子および娘、および α IIb(R995W)変異ヘテロ患者を検討した。 β 3(L718P)変異をもつ母は紫斑、鼻出血に加え、46歳時に月経止血困難から Hb 4g/dl まで低下し、子宮内膜焼却術を受けた。息子は16歳時に頭部外傷後の硬膜下血腫、脳ヘルニアにて手術を受けるも術中止血困難、術後創部出血が持続した。いずれも血小板数は4-7万/ μ l程度であった。一方、 α IIb(R995W)ヘテロ患者では血小板数は7-10万程度であり、出血症状はほとんど認めなかった。 α IIb β 3 活性化は PAC1 結合、 α 顆粒放出は CD62P 発現、 δ 顆粒放出はメパクリン染色を用いてフローサイトメトリーにて評価した。【結果】 β 3(L718P)ヘテロ患者の細胞表面 α IIb β 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 δ 顆粒放出も著明に障害されていた。 α IIb(R995W)ヘテロ患者においては顆粒放出障害は軽度であった。【考察】血小板減少患者においても、フローサイトメトリーを用いることにより血小板機能を評価することが可能であり、臨床症状との相関が示唆された。今後、ITP 患者を含めた血小板減少例についての検討を進めていく予定である。

平成 25 年度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班

第 2 回班会議

日時：平成 26 年 1 月 24 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟 11 階中会議室

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

血液凝固異常症に関する調査研究班 第2回班会議プログラム

日時：平成26年1月24日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟11階中会議室

（サブグループ研究総括：25分 各個人研究総括：10分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満

10：15～ I T P研究班 研究計画 富山 佳昭

サブグループリーダー：富山 佳昭 大阪大学医学部

班員： 藤村 欣吾 安田女子大学

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部

倉田 義之 四天王寺大学

研究協力者：

降旗 謙一 株式会社エスアールエル／野村 昌作 関西医科大学 第一内科

宮川 義隆 埼玉医科大学／柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科

高蓋 寿朗 呉医療センター

10：40～ TMA研究班 研究計画 藤村 吉博

サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学

班員： 和田 英夫 三重大学医学部

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 慶應義塾大学医学部／日笠 聡 兵庫医科大学血液内科

松本 雅則 奈良県立医科大学／上田 恭典 倉敷中央病院

宮川 義隆 埼玉医科大学

11：05～ 特発性血栓症研究班 研究計画 小嶋 哲人

サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部

班員： 坂田 洋一 自治医科大学

川崎 富夫 厚生会第一病院

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

横山 健次 慶應義塾大学医学部

小林 隆夫 浜松医療センター

榛沢 和彦 新潟大学教育研究院

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

平井 久也 浜松医療センター／太田 覚史 三重大学医学部附属病院

尾島 俊之 浜松医科大学／杉浦 和子 浜松医科大学

11：30～12：30 昼休み

12 : 30～13 : 30

I T P 班研究報告 : 司会 富山 佳昭

藤村欣吾・高蓋寿朗 「エルトロンボパグ投与後, 急性骨髄性白血病に移行した
血小板減少症の 1 例」

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」

倉田義之 「臨床個人調査票に基づく特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 疫学調査
平成 23～25 年度の研究のまとめ」

宮川義隆 「妊娠合併 ITP の診療参照ガイドの作成」

富山佳昭・柏木浩和 「ITP を中心とした血小板減少症の病因および病態に関する解析」

13 : 40～14 : 50

TMA 班研究報告 : 司会 藤村 吉博

藤村吉博・早川正樹 「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」

宮川義隆 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」

和田英夫 「「H23-25 年度の研究報告」 TMA 診断ならびに診断マーカーの検討」

小亀浩市 「USS 患者の ADAMTS13 遺伝子解析における次世代シーケンサーの利用」

上田恭典 「当院における後天性 T T P の治療経験
倉敷中央病院 血液内科 血液治療センター 外来化学療法センター」

森木隆典・猪狩敦子 「後天性 TTP における抗 ADAMTS13 自己抗体の定量的測定」

14 : 50～15 : 10 休憩

15 : 10～16 : 40

特発性血栓症班研究報告 : 司会 小嶋 哲人

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・窓岩清治 「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」

川崎富夫 「平成 23-25 年度のまとめ」

宮田敏行 「日本人の血栓性遺伝素因を持つモデルマウスの樹立と解析」

横山健次 「多発性骨髄腫治療薬 Bortezomib (BOR) が巨核球分化に与える影響の解析」

太田覚史 「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究
- 肺血栓塞栓症治療の現状と変遷 -」

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」

終了

平成 25 年度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班 研究代表者 : 村田 満

事務局 : 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 富田ゆかり 村田教授室 TEL : 03-5363-3838

サブグループ研究

ITP サブグループ

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
松原由美子 慶應義塾大学医学部
宮川義隆 慶應義塾大学医学部
高蓋寿朗 国立病院機構呉医療センター
柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科
野村昌作 関西医科大学 第一内科
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

ITP 診療に関して本研究班では、従来成果を継続、発展すべく、1) 疫学研究、2) 診断および治療の標準化、特に ITP 治療の参照ガイドの作成、3) 病態解析、を柱として ITP の解析を行なった。

1) 疫学研究の継続、発展

ITP に関して、厚労省より平成 21～23 年度の ITP 患者の臨床個人調査票ファイルの提供を受け解析。臨床調査個人票の改訂作業は終了。小児症例に関しての実態把握は困難であるため、成人に焦点を当てた解析を行った。さらには、治療内容、難治症例頻度を解析した。

2) ITP 治療の参照ガイド作成と公開

成人慢性 ITP の診療に関して海外のガイドを参照しつつ、H. Pylori 除菌療法、TPO 受容体作動薬を含めわが国のデータを加味し ITP 治療の参照ガイド 2012 年度を作成、公開した。リツキシマブの治療上の位置づけに関しては今後の検討課題である（医師主導型治験の成績も考慮）。現在、妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドがほぼ完成。本班会議の枠にとらわれず、産婦人科、小児科、麻酔科など多くの診療領域からのエキスパートが参画。学術雑誌に投稿し公開予定。

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、保険収載が必要であるため、標準化にむけて検討する。

3) 病態解析

ITP における主要な抗体である抗 GPIIb-IIIa 抗体のエピトープ解析（ヒト）、血小板減少症の鑑別診断、血小板減少時の機能検査法の検討、ITP マウスモデルの開発とその病態解析、さらにそれを用いた新規治療法の開発、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。

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
	宮田 敏行	国立循環器病研究センター
	宮川 義隆	慶応義塾大学
	松本 雅則	奈良県立医科大学

TTP (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標に3年間活動してきた。主たる成果を以下に示す。

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。この中からADAMTS13活性が遺伝的に著減するUpshaw-Schulman症候群(USS)を52例、aHUSの診断基準に合致する症例を78例同定した。

2) TTPの診断基準の作成

TTP診断基準案を作成した。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、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。

3) Upshaw-Schulman症候群(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、50例についてADAMTS13遺伝子解析を実施した。解析が終了した49例のうち、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。これらの日本国内の症例で発見したADAMTS13遺伝子変異は、欧米のものとは全く異なることを明らかにした。

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、12例が初回妊娠時にTTP発作でUSSと診断されている。これら12例で計20回の妊娠を認め、そのうち11例の胎児が死亡し、母体死亡も1例認めている。

5) 後天性TTPにおけるinhibitor boosting

後天性TTPで血漿交換治療中にADAMTS13インヒビターが急上昇するinhibitor boostingについて解析した。我々の集計では、この現象はADAMTS13著減例の42%に発生することを明らかにした。

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、新たに厚生労働科研究班を組織し、2016年1月より医師主導治験を開始した。

特発性血栓症サブグループ研究報告

研究分担者

小嶋哲人 名古屋大学医学系研究科
宮田敏行 国立循環器病研究センター
坂田洋一 自治医科大学
川崎富夫 大阪大学大学院医学系研究科
横山健次 慶應義塾大学医学部
小林隆夫 浜松医療センター
榛沢和彦 新潟大学大学院

研究協力者

窓岩清治 自治医科大学
中村真潮 三重大学大学院医学系研究科
山田典一 三重大学大学院医学系研究科
太田覚史 三重大学大学院医学系研究科
平井久也 浜松医療センター

目的

難治性疾患である先天性血栓性素因に伴う特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の日本人での発症原因・メカニズムの解明やその予知・予防対策の確立は、我が国の医療行政上においても重要な課題である。本研究班の全国横断的調査研究は日本人での静脈血栓塞栓症発症のエビデンスを明らかにする貴重なデータであり、これまでに人種間の血栓性素因の違い、とくにプロテインS K196E変異が日本人に特有な血栓性素因であることを明らかにして来た。日本人での特発性血栓症／静脈血栓塞栓症のエビデンスの収集とともに、その原因・メカニズムを解明し、エコノミークラス症候群として国民からも注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防対策の確立を本研究の目的とする。

方法・結果

特発性血栓症／静脈血栓塞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、今年度はそれぞれ以下の研究を行っており、その結果を報告する。

- 日本人血栓症患者における血栓性素因の調査研究
 - 日本人の血栓性遺伝素因を持つモデルマウスの樹立と解析
 - 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
 - ダビガトラン服用患者における PT-INR、および APTT の測定値について
 - 多発性骨髄腫治療薬 Bortezomib (BOR) が巨核球分化に与える影響の解析
 - 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
 - 震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究
 - 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究 - 肺血栓塞栓症治療の変遷 -
- これらの調査・研究を通して、日本人における特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の発症エビデンスの収集とその原因・メカニズムを明らかにし、予知・予防法の確立を目指す。

特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究報告

個別研究

エルトロンボパグ投与後，急性骨髄性白血病に移行した 血小板減少症の1例

高蓋 寿朗¹⁾，藤村 欣吾²⁾

1) 国立病院機構 呉医療センター 血液内科

2) 安田女子大学薬学部

【症例】70歳台，女性

【経過】20XX年7月血小板減少精査のため，当院紹介受診。WBC 4600/ μ l (St 3, Seg 54, Eo 1, Ly 37, Mo 5), RBC 459万/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Ht 41.1%, Plt 1.7万/ μ l, 骨髄穿刺(腸骨)低形成で，顆粒球系の顆粒減少など軽度異型性あり。染色体異常なし。プレドニゾンへの反応悪く，出血傾向強い時期に血小板10単位輸血を行ったところ，1万から4万/ μ lに増加し，約5日間維持が可能であり，ITPよりも低形成性骨髄異形性症候群あるいは再生不良性貧血のような病態が疑われ，8月中旬よりプリモボラン+サイクロスポリンの投与を開始した。しかし，血小板数の増加はみられず，紫斑，眼底出血などをきたし，11月エルトロンボパグ12.5 mg内服を開始した。当初は血小板数の増加が緩徐であり，12月初旬に25 mg，12月中旬に37.5 mgに増量したところ，1月10万/ μ l，2月20万/ μ lと血小板数は増加し，出血症状も消失した。しかし，2月下旬の末梢血目視分類にて芽球3%を指摘され，骨髄検査を施行したところ，芽球が40%以上と増加しており，表面マーカー検査から急性骨髄性白血病(AML)と診断された。染色体検査では47, XX, +21を認めた。以後，家庭の事情で他県の病院にて白血病に対する治療を継続中である。

【考察】本例は当初から，ITPとしては非特異的であり，TRAsの使用は注意するべきであると考えていた。しかし，出血傾向が強く，頻回の通院ができない等の社会的な事情もあり，芽球が増加する危険性も説明の上，エルトロンボパグを開始した。血小板数は増加し，経過は良好かと思われたが，約3ヵ月後に芽球が出現し，AMLに移行していることが判明した。本例では，TRAs開始前に貧血はみられず，芽球の増加もとらえられていなかったが，エルトロンボパグが芽球増加に関与した可能性は高く，このような症例ではTRAsの使用は避けるべきであったと思われる。

モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発

桑名正隆、西本哲也 慶應義塾大学リウマチ内科

私たちは 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% が抗血小板自己抗体陽性の血小板減少症を自然発症することを報告した。Treg 欠損マウスでは、GPIb が抗血小板自己抗体の主な対応抗原で、Th1 免疫環境、GPIb 反応性 CD4+T 細胞活性化など ITP と同様の自己免疫応答がみられることから、ITP 病態を的確に反映したモデルマウスであることを示してきた。

今年度は ITP モデルマウスを用いて新規治療法の検討を行った。ITP を発症した Treg 欠損マウスにマウストロンボポエチン (TPO) 300ng を 5 日間連続投与したところ投与終了 1 週後に血小板数が上昇したが、溶解液のみの投与では血小板数に変化はなかった。予想に反して、TPO 投与マウスでは血小板はその後も増え続けて正常域まで回復し、その効果は 4 週間以上持続した。したがって、TPO 投与により血小板産生の促進だけでなく、ITP 病態を修飾する別のメカニズムが誘導された可能性が想定された。TPO 投与マウスの脾細胞中では対照マウスに比べて GPIb 刺激により誘導される CD4+T 細胞の増殖反応が抑制されており、免疫制御機構の存在が考えられた。TPO 投与マウスでは脾細胞中の CD4+Foxp3+Treg 比率が増加し、投与前と比較して血漿中の TGF- β が増加していた。したがって、TPO 投与による血小板増加により放出された TGF- β が末梢誘導性 Treg の分化を促進した可能性が想定された。

多くの ITP 患者で TPO 受容体作動薬の中止後速やかに血小板が減少するが、一部の症例で血小板高値が持続することが知られている。今回の ITP モデルマウスを用いた解析から、一過性の血小板数増加が Treg 分化誘導を介して血小板に対する免疫寛容を誘導する可能性が示された。

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. 研究方法

厚労省より平成 21～23 年度の 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。

2. 研究結果

1) 患者数（推計）

平成 23 年度の新規・急性型の患者数は 1,127 名、慢性型が 2,306 名であった。更新・急性型が 1,620 名、更新・慢性型が 17,040 名であった。

平成 21～23 年度の間、新規患者数は、3,075 名、2,933 名、3,567 名、更新患者数も 17,966 名、18,407 名、19,201 名と増加の傾向であった。

2) 年齢分布

新規・急性型では男女とも 71～75 歳、新規・慢性型では、男は 76～80 歳、女は 71～75 歳にピークがあった。女では新規・急性型で 31～35 歳、新規・慢性型では 26～30 歳に第二のピークを認めた。更新・慢性型では、男で 76～80 歳、女では 61～65 歳にピークを認めた。

3) 特殊検査（新規症例のみ）実施状況

骨髄検査は急性型で 90%、慢性型で 87%と多くの症例で施行されていた。PAIgG も急性型で 56%、慢性型で 65%と過半数の症例で施行されていた。一方、血小板自己抗原検査は急性型で 6%、慢性型で 5%、網状血小板測定は、急性型で 14%、慢性型で 11%と骨髄検査等に比べ低率であった。

この 3 年間に於いて自己抗原検査は、6%前後と変化はなかったが、網状血小板は、急性型で 7.6→14.3%、慢性型で 6.7→11.1%と上昇を認めた。

4) 治療

新規・急性型、慢性型ともにプレドニゾン投与が最多で 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。

5) 難治症例頻度

更新・慢性型 14,992 症例中、摘脾済み、プレドニゾン維持療法中であるが、血小板数 2 万未満、出血症状を認める難治症例を 420 例（2.8%）に認めた。

妊娠合併 ITP の診療参照ガイドの作成

宮川義隆、柏木浩和、高蓋寿朗、藤村欣吾、倉田義之、桑名正隆、
村田満、富山佳昭

妊娠合併 ITP 診療参照ガイドの作成にあたり、平成 25 年第 1 回班会議において名称、作成の手順、委員会構成員について承認を受けた。同年 7 月に第 1 回編集委員会を開催し、名称、執筆、パブリックコメントの求め方、外部公表の在り方、診療科横断的な課題について意見交換を行った。日本血液学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本麻酔科学会を通じて、9 月にパブリックコメントを集めた。11 月に各領域の委員長が集まり、パブリックコメントへの対応について協議を行った。今後、日本血液学会誌「臨床血液」へ投稿し、各領域の医学専門家に広く活用していただくことを目標にしている。