

總括研究報告書

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。

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。