

5因子(C5)に対する抗体医薬エクリズマブが2013年に国内でaHUSに対する適応を取得し、治療法が大きく進歩した^{3,4)}。

TTPの国内発症者数は、欧米の疫学データをもとに年間約400名、aHUSは半数の約200名と想定されるが、国内は疾病統計がなく正確な患者数は不明である。また、疾患そのものが広く知られておらず、両者をいかに鑑別して適切な治療を速やかに開始するかが臨床現場の課題である。

TTPとaHUSの診断

かつて、TTPは5徴候(血小板減少、細血管障害性溶血性貧血、精神神経症状、発熱、腎障害)をもとに診断されていた。一方、HUSは腸管出血性大腸菌の感染と下血を伴う急性腎不全をもとに臨床的に診断されていた。下痢がないHUSをaHUSと診断していた時代もあった。現在はTMAのうち、ADAMTS13活性が5%以下に低下していればTTP(海外では10%とする場合もある)、下痢と腎不全があり志賀毒素産生の大腸菌感染があるものをHUSと診断する。なお、TMAがあり急性腎不全かつADAMTS13活性が5%以上の場合、aHUSを検討する必要がある(図1)。

血栓性微小血管障害症(TMA)の診断は、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血、血栓による臓器障害を基本とする。細血管障害性溶血性貧血は臨床的には末梢血中に破碎赤血球が出現する溶血

性貧血で、Coombs試験陰性である。TMAの検査所見は、血小板減少、貧血、間接ビリルビンとLDHの上昇、血清ハプトグロビンが低下するのが特徴である。

救急医療の現場で、意識障害、虚血性心疾患、血小板減少症の患者に遭遇した場合、TTPの鑑別診断が必要となる。TTPの約1割は気管内挿管と人工呼吸器を要する。臨床的診断がつき次第、翌日までまたずに速やかに血漿交換療法を行う、あるいは同治療を行える専門医のいる医療機関に搬送することが望ましい(図1)^{3,4)}。

aHUSの病態と診断基準のゆらぎ

aHUSの約半数に先天的な補体経路の異常がある³⁾。補体の活性化経路には古典的経路、第2経路(副経路ともよぶ)、レクチン経路の3種類あるが、aHUSは第2経路がつねに活性化することが発症のおもな原因とされる⁵⁾。これまでに補体経路を抑制する制御因子(H因子、I因子、MCP、トロンボモデュリン)の変異と、補体活性化因子(C3、B因子)の遺伝子変異による恒常的な活性化が報告されている⁵⁾。なお、aHUSの約1割はH因子に対する自己抗体が原因で発症する³⁾。

医学研究の進歩が早く、国内外でaHUSの診断基準の見直しがされ、一部に混乱が生じている^{3,4)}。当初、薬剤、感染症、移植、妊娠を契機に発症するTMAを二次性aHUSとする診断基準と総説もあったが、最近はこちらをaHUSとは扱わないのが海外の主流である^{3,4)}。たとえば、造血幹

サイド メモ 1

ADAMTS13

von Willebrand 因子(vWF)を切断する酵素。2001年に海外の研究者により遺伝子クローニングされ、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の疾患遺伝子であることが明らかにされた。後天性TTPはADAMTS13に対する自己抗体が原因で発症する。先天的にADAMTS13を欠損するUpshaw-Shulman症候群は小児に多く、成人であれば妊娠を契機に発症することが多い。TTPと非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の鑑別において、ADAMTS13活性が5%未満(海外では10%未満とすることもある)であればTTPと診断する(保険適応外)。

サイド メモ 2

エクリズマブ

補体第5因子(C5)に対する完全ヒト型化モノクローナル抗体。国内では2010年に発作性夜間血色素尿症(PNH)。2013年にaHUSに対する適応を取得した。PNHに対する効果は貧血の改善、輸血依存からの離脱とQOLの改善である。一方、aHUSに対しては、血漿交換と血液透析からの離脱、aHUSの再燃予防、QOLを改善することが報告されている。副作用として免疫力の低下が懸念されるため、治療開始前に髄膜炎菌ワクチン(保険適応外)の接種が必要である。

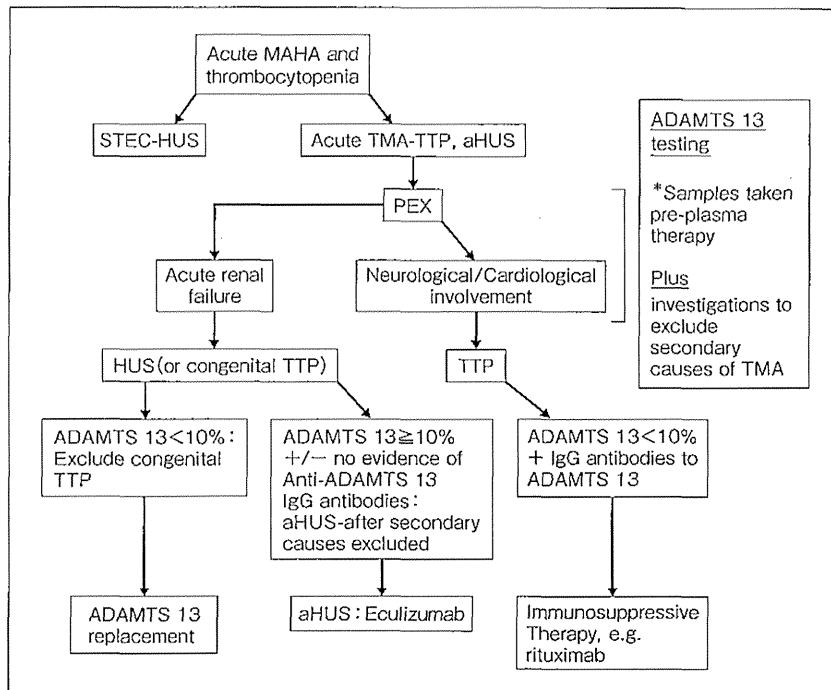


図 1 イギリス血液学会誌に掲載されたTTPとaHUSの診断と治療の流れ³⁾
 MAHA: 細血管障害性溶血性貧血, STEC-HUS: 腸管出血性大腸菌(志賀毒素産生)
 HUS, PEX: 血漿交換.

表 1 非典型型HUSの診断(イギリス)

<p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 志賀毒素関連 HUS 二次性の原因 <ul style="list-style-type: none"> 薬剤 感染症(HIV, 肺炎球菌) 移植(造血幹細胞, 肝, 肺, 心臓, 腎移植は除く) コバラミン欠損症 全身性エリテマトーデス 抗リン脂質抗体症候群 強皮症 ADAMTS13抗体陽性, または ADAMTS13欠損症 <p>【適格基準】 (下記的一方または両者を満たす)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血栓性微小血管障害を示す腎生検結果 古典的3徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少症, 腎不全)

表 2 aHUS診断のために必要なTMAをきたす疾患の除外

疾患名	検査法
TTP	ADAMTS13 活性
STEC 陽性 HUS	便培養
	大腸菌エンドトキシン抗体 (IgM)
抗リン脂質抗体症候群	抗リン脂質抗体
全身性エリテマトーデス	抗 dsDNA 抗体
HIV 感染症	HIV 検査
強皮症	抗核抗体
	抗 SCL-70 抗体
コバラミン C 欠損症	血漿ホモシステイン濃度
	血漿と尿中のメチルマロン酸濃度

TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病, STEC: 志賀毒素産生大腸菌, HUS: 溶血性尿毒症症候群, HIV: ヒト免疫不全ウイルス.

細胞移植後の TMA は aHUS ではなく, 造血幹細胞移植関連 TMA と診断する³⁴⁾.

本稿ではイギリスの aHUS 専門家が作成した診断基準(<http://rarerenal.org>)を紹介する(表 1). aHUS の診断にはまず腸管出血性大腸菌(志賀毒素産生型)による HUS とさまざまな基礎疾患による TMA を除外する必要がある(図 1)³⁾. すなわち, 薬剤, 感染症, 移植, 膠原病, TTP などを除

外する(表 1, 2)³⁾. つぎに, 腎生検で TMA の病理所見を認めるか, 古典的3徴候(細血管障害性溶血性貧血, 血小板減少, 腎不全)があれば, aHUS の診断に至る(表 1)³⁾.

TMAの鑑別診断におけるADAMTS13検査

国内では保険適応外ではあるが、ADAMTS13活性とADAMTS13インヒビターを測定することが望ましい。ADAMTS13活性が5%未満であれば、TTPと診断する²⁾。インヒビターが陽性であれば、後天性TTPと考える。なお、インヒビターが陰性の場合、家族歴があれば先天性、家族歴がなければADAMTS13活性を抑制しない自己抗体の存在が疑われる。ADAMTS13検査は血漿交換により活性が上昇するため、血漿療法前の検体を測定に用いることが望ましい^{3,4)}。なお、海外ではADAMTS13活性10%未満をTTPと定義することもある(図1)^{3,4)}。診断基準における検査値にばらつきがあるのは検査法が標準化されていないこと、前向き試験がなく専門家意見に基づくためとされる^{3,4)}。

aHUSではADAMTS13活性が正常、または30~40%に低下することが多い^{3,4)}。なお、悪性高血圧、膠原病、臓器移植関連のTMAにおいても同様にADAMTS13活性が低下することが知られており、鑑別診断において留意する。

TTPとaHUSの鑑別診断

ADAMTS13活性が5%未満であればTTPと診断できるので、同検査の結果があれば鑑別診断は容易であるが、保険適応外の検査であり、さらに結果が手元に届くまで数日かかる。そこで両者を臨床的に鑑別する必要がある。たとえば、乏尿、あるいは透析が必要であればaHUSを疑う。検査値からADAMTS13活性の低値(<10%)を予想する方法がフランスのTMAセンターから報告されている⁶⁾。血小板が3万/ μ L未満、あるいは血清クレアチニンが2.2 mg/dL未満であれば、ADAMTS13活性の低下によるTTPの可能性が高い^{4,6)}。かつて精神神経症状があればTTP、急性腎不全があればaHUSと診断していたが、aHUS患者にも精神神経症状を認め、TTPにも比較的まれではあるが、急性腎不全を合併することがあるため、臨床所見のみで両者を鑑別診断するのは難しい。このためADAMTS13検査と可能であれば補体遺伝子の検査を行うことが望ましい³⁾。ADAMTS13検査は国内において民間の検査会社

(保険適応外)または奈良医科大学の輸血部などが臨床研究として測定を行っている。補体関連遺伝子の解析はイギリスでは2カ月以内に判明するが³⁾、国内では限られた医療機関が臨床研究として行っており、結果が出るまで3~6カ月かかる。

治療

急性期のTMAと診断した場合、血漿交換を行える専門の医療機関に迅速に搬送することが望ましい。

TTPの治療

TTPと診断したら速やかに血漿交換を行う必要がある(図1)^{3,4)}。同治療を行わず、翌日まで経過観察をするのは好ましくない。病院の体制の関係で血漿交換を行えない、あるいは搬送ができない場合は新鮮凍結血漿の輸注を行う。血漿交換の目的は、①不足しているADAMTS13の補充、②ADAMTS13インヒビターの除去、③巨大化したvon Willebrand(vWF)因子の除去である。後天性TTPでは自己抗体の産生を抑制するため、副腎皮質ステロイド療法(ステロイドパルス、またはプレドニゾロン1 mg/day)の併用を検討する。

なお、血漿交換の用法と用量は医療機関により異なる。イギリスのScullyらはカナダの臨床研究をもとに最初の3日間は血漿1.5容量に相当する新鮮凍結血漿(FFP)を用い、以後血小板が2日連続して15万/ μ Lを超えるまで血漿1容量のFFPを用いた血漿交換療法を推奨している³⁾。国内においては健康保険で血漿交換療法が1カ月当り毎週3回、合計12回が上限にされている。このため、一部の医療機関では血漿1容量のFFPによる血漿交換療法を血小板数が5万/ μ Lに回復するまで連日行い、5万/ μ Lを超えたら隔日に減らして15万/ μ Lを2日連続で超えるまで行っている。

TTPに対するリツキシマブ

海外では約10年前から抗体医薬リツキシマブが広く使われている。リツキシマブはB細胞に対する分子標的薬であり、強力な免疫抑制作用がある。副腎皮質ステロイドよりも効果が高く、副作用が少ない^{2,3)}。

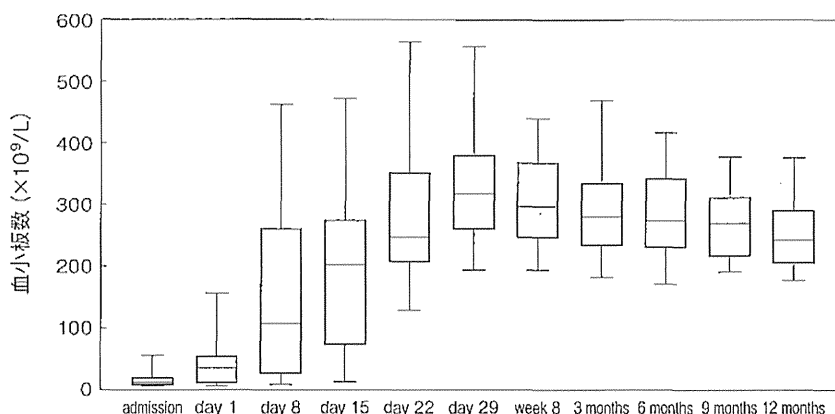


図 2 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第Ⅱ相臨床試験(海外)⁷⁾ 被験者 40 名の血小板数の推移. 血小板数が正常化したのは治療開始 12 日(中央値)であった.

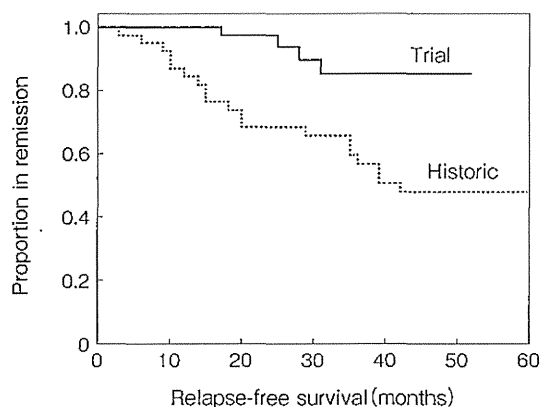


図 3 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第Ⅱ相臨床試験における無再発期間(海外)⁷⁾

リツキシマブと血漿交換の併用療法を受けた 40 名のうち 4 名(10%)が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率 57% と比べて再発予防効果が確認された。

イギリスで行われた急性期 TTP に対する第Ⅱ相試験では、血漿交換療法との併用により 12 日(中央値)で血小板数が正常化し、1 年以内の再発を認めなかった(図 2)⁷⁾。長期観察により 27 カ月(中央値)で約 10%が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率 60% と比べて再発の抑制効果を認めた($p=0.0011$)(図 3)⁷⁾。なお、再発・難治例の 25 名を対象にした海外第Ⅱ相試験でも全員が寛解に到達した⁸⁾。多くの研究者は、リツキシマブ 375 mg/m²を毎週 1 回、合計 4 回投与しているが、フランスのグループは血漿交換療法で

リツキシマブの血中濃度が下がることを想定し、治療開始 2 週間以内にリツキシマブを 4 回投与するプロトコルを採用した⁹⁾。被験者 22 名のうち生存した 21 名全員は寛解に到達し、1 年以内の再発を認めなかった⁹⁾。

なお、リツキシマブ治療を受けた後天性 TTP 患者 100 名の系統的レビューにおいても完全寛解率は 98% と高く、13 カ月(中央値)の観察期間における再発率は 9% であった¹⁰⁾。一連の研究により ADAMTS13 活性低値と同インヒビター陽性であれば、リツキシマブの有効性が高いことが明らかにされている。なお、海外では完全寛解到達後に、ADAMTS13 インヒビターを測定し、インヒビター力価が上昇した時点でリツキシマブを投与して再発を予防する試みもされている³⁾。

再発・難治性のTTPに対する リツキシマブの医師主導治験

平成 26 年 1 月から 12 月末まで、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業として再発・難治性の TTP に対するリツキシマブの医師主導治験を行っている。治験調整事務局を埼玉医科大学におき、全国 13 施設で行っている。被験者数 6 名のシングルアーム試験であり、再発例または難治例を対象とする。難治例の定義は、血漿交換を 5 回以上施行しても血小板数が 5 万/ μ L 以下、あるいは ADAMTS13 インヒビターが 2 bethesda unit (BU)/mL 以上である。治験薬リツキシマブ 375

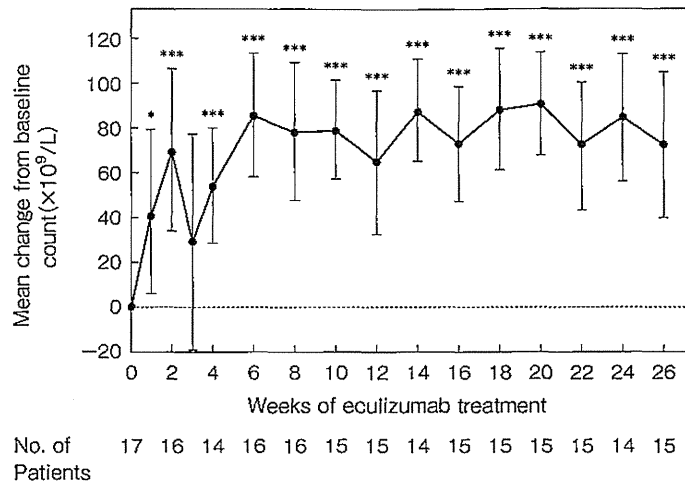


図 4 aHUS患者に対するエクリズマブの第Ⅱ相臨床試験(海外C08-002試験)¹¹⁾
 4回以上の血漿療法が無効なaHUS患者(12歳以上)17名が対象。
 エクリズマブ投与1週間後に、53%の患者の血小板数が正常化した。
 治療開始26週後に、87%の患者の血小板数は正常であった。
 * : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$.

mg/m²を毎週1回、合計4回投与し、治療開始4週間後に効果と安全性を評価する。現在、全国で被験者を募集している (<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02-04/JMACTRE02-04.aspx?kbn=3&seqno=4042>)。

aHUSに対する初期治療

以前に補体経路の遺伝子異常をもとにaHUSと診断されている症例を除き、発症当初にTTPとaHUSを鑑別するのは難しいことがある。このため、TMA患者が入院したら、まず志賀毒素産生大腸菌の検査を行い、HUSを除外診断する(図1)³⁾。つぎに、血漿交換を3~5日ほど行う。ADAMTS13検査結果が届いた時点で、ADAMTS13活性が5%未満(イギリスでは10%未満)であればTTPと診断して血漿交換を継続する。なお、ADAMTS13に対する自己抗体が陽性であれば副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法を同時に行う(図1)³⁾。なお、ADAMTS13活性が5%以上であれば、aHUSの可能性が高くなり、血漿交換を中止してエクリズマブへの変更を検討する(図1)^{3,4)}。

aHUSに対するエクリズマブ

補体C5に対する抗体医薬エクリズマブは2013年に国内で発作性夜間血色素尿症(PNH)に加えて、aHUSに適応拡大された。それまで、aHUSは小児腎臓内科医など限られた専門家にのみ知られていたが、新薬の登場で生命予後と患者の生活の質(QOL)が大きく改善したことから、急に注目されることになった^{3,4)}。従来、血漿交換か血漿輸注で対応していたが、死亡率が約1割、慢性腎不全になるのが約5割と予後不良であった^{3,4)}。エクリズマブの登場により血漿療法をほぼ100%中止し、多くの患者に腎機能の改善、血液透析の回避を期待できるようになった。

Legendreらが2013年に『*N. Engl. J. Med.*』誌に発表した論文は、2つの第Ⅱ相試験(37名)からなる¹¹⁾。C08-002試験は12歳以上かつ血漿療法が無効で進行性のaHUS患者(17名)を対象にした。エクリズマブにより治療開始26週間後に、治療開始前と比べて血小板が7.3万/ μ L増加した(図4)¹¹⁾。血小板数の回復は早く、被験者の約半数は1週間以内に血小板数が正常化し、治療開始26週間後には87%が正常化した(図4)¹¹⁾。なお、血小板数の速やかな回復に比べて緩やかであるが、eGFRも時間依存的に改善した(図5)¹¹⁾。透析を

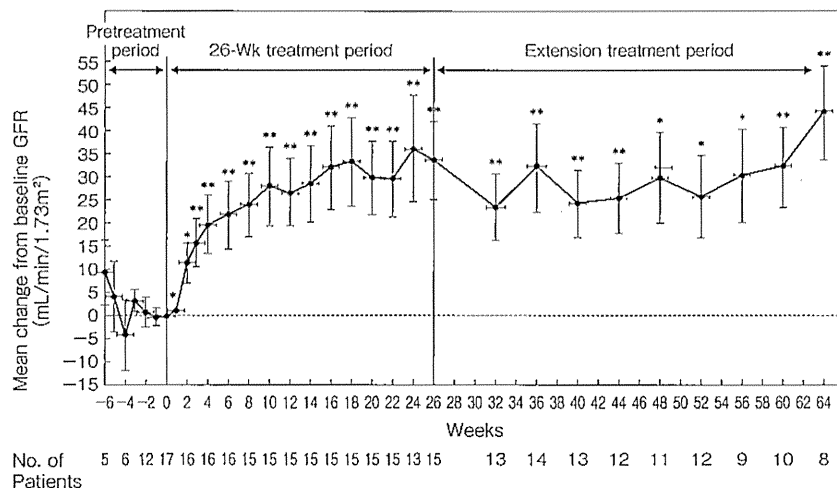


図5 aHUS患者に対するエクリズマブの第Ⅱ相臨床試験(海外C08-002試験)¹¹⁾
 エクリズマブ投与により治療開始26週後に、eGFRは32 mL/min/1.73 m²改善した。
 なお、5名中4名(80%)が透析から離脱した。
 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

必要とした患者5名のうち4名(80%)が透析を離脱しており、腎機能の回復の観点から、すくなくとも約半年間の治療継続が望ましい。C08-003試験は血漿交換に依存性の被験者(20名)を対象に行い、観察期間(26週)中、80%の患者がTMAイベントフリー(25%以上の血小板減少、血漿療法と透析開始のすべてなし)を達成した¹¹⁾。また、両試験とも被験者のQOLの改善を認め、約60週(中央値)の治療期間中に死亡と重篤な有害事象を認めなかった。なお、被験者の約7割に補体遺伝子の変異を認めたが、有効性との関連はなかった¹¹⁾。

aHUS発症の不思議

aHUSの約半数に補体経路の遺伝子異常、約1割に補体経路を抑制するH因子に対する自己抗体がある^{3,4)}。aHUSを発症した患者の家族を調べると、遺伝子異常があっても約3割だけ発症することが明らかになっている。さらに、補体関連遺伝子に異常のあるaHUS患者の約半数において補体の遺伝子異常を複数認める^{3,4)}。このことから、aHUSの発症には先天的な補体経路の異常に加えて補体関連因子の2つ目の異常、あるいは感染症など補体を活性化させるきっかけが必要と考えられている。

aHUSに対するエクリズマブを中止できるか

aHUSに対するエクリズマブの治療効果は高いが、年間の薬剤費が約6,000万円(成人の場合)と高額であること、髄膜炎菌に対する予防接種をしても他の感染症にかかる懸念があること、さらに年余にわたり点滴のために隔週で通院することは患者のQOLを低下させることもあり、海外ではエクリズマブを安全に中止できるか研究が進められている^{3,4)}。Legendreの第Ⅱ相試験と後ろ向き試験のうち、エクリズマブを中止した18名中5名(27%)にTMAが再燃した¹¹⁾。さらに、Ardissinoらはエクリズマブで寛解に到達したaHUS患者のうち、同治療の中止について同意を得られた被験者10名については自宅において簡易尿検査で潜血の有無を確認する方法で慎重に経過を観察した¹²⁾。その結果、6週間以内に3名(33%)が再発したが、治療再開で完全に病勢を抑えられたことを報告した¹²⁾。現時点で安全にエクリズマブを中止できる方法は確立していないが、今後臨床研究が進めば、予後が良好なMCP異常、H因子に対する自己抗体陽性例にはエクリズマブを中止できる可能性が明らかにされるかもしれない。

まとめ

ADAMTS13 酵素欠損により発症する TTP と

補体異常症の aHUS は病態と治療が大きく異なる。TMA 患者をみたら専門医への迅速な紹介が望ましい。

本稿が TMA の鑑別診断の役に立てば幸いである。なお、再発・難治例の TTP に対するリツキシマブの医師主導治験(厚生労働科学研究難治性疾患実用化研究事業)へのご支援もお願いしたい。

文献

- 1) Scully, M. et al. : Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.*, **158** : 323-335, 2012.
- 2) 松本雅則・藤村吉博 : 後天性 TTP に対するリツキシマブ療法, In Annual Review 血液, 中外医薬社, 2013, pp.201-208.
- 3) Scully, M. and Goodship, T. : How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br. J. Haematol.*, **164** : 759-766, 2014.
- 4) Cataland, S. R. and Wu, H. M. : How I treat : the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*, **123**(16) : 2478-2484, 2014.
- 5) 藤村吉博・他 : 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS), *臨床血液*, **53** : 351-359, 2014.
- 6) Coppo, P. et al. : Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies : the French TMA reference center experience. *PLoS One*, **5** : e10208, 2010.
- 7) Scully, M. et al. : A Phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, **118** : 1746-1753, 2011.
- 8) Scully, M. et al. : Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br. J. Haematol.*, **136** : 451-461, 2006.
- 9) Froissart, A. et al. : Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit. Care Med.*, **40** : 104-111, 2012.
- 10) Tun, N. M. and Villani, G. M. : Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a systematic review with pooled data analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*, **34** : 347-359, 2012.
- 11) Legendre, C. M. et al. : Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **368** : 2169-2181, 2013.
- 12) Ardissino, G. et al. : Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome : a report of 10 cases. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014. doi : 10.1053/j. ajkd. 2014.01.434.

* * *



解説

血栓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*

宮川 義隆**

Key Words : thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), rituximab, investigator-initiated clinical trial

はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は、細血管障害性溶血性貧血と血小板減少を特徴とする良性疾患である¹⁾。後天性 TTP の標準的治療は血漿交換療法であり、約 8 割に有効である。初発例のうち約 2 割は血漿交換療法が無効な難治例であり、一度治療に成功しても約 3 割が再発する。また、血漿交換療法中に悪化する難治例もある。再発・難治例に対して、海外では脾臓摘出術 (脾摘)、免疫抑制剤のシクロスポリン、シクロホスファミドなどが経験的に使用されてきた²⁾。いずれの治療も副作用が多く、治療効果も臨床試験間ではばらつきが大きい。

このため、再発・難治例に対して、より高い効果がある治療法の開発が望まれていた。約 10 年前から海外では、再発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが広く使われている^{3,4)}。米国 Brooklyn 病院の Tun と Villani による系統的レビューによれば、特発性 TTP 患者 100 名に対して、リツキシマブの治療効果は完全寛解率が 98% と高く、再発率は 9% (観察期間中央値 13 か月) と低かった⁵⁾。血小板が正常化するまでの期間は 14 日 (中央値) と、効果発現までの期間が早いのが特徴である⁵⁾。

2012 年の英国血液学会による TTP 診療ガイド

ラインにおいても、リツキシマブの使用が強く推奨されている⁶⁾。あいにく、国内ではリツキシマブは TTP に対して未承認のため、再発・難治例に処方することができない。このため、私は本年 1 月から厚生労働科学研究班として、TTP に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験を進めている。本稿では Rituximab-TTP 医師主導治験の概要と、海外臨床試験の成績などを解説する。

疫学と病態

国内には TTP の疾病統計がないが、欧州の発症率が人口 100 万人あたり約 4 名であることから、国内患者数は約 500 名と推定される。TTP の病態は、フォンビルブランド因子切断酵素である ADAMTS13 酵素の欠損が原因である。TTP の約 5% は先天性で、遺伝子異常により ADAMTS13 を欠損している。残りの約 95% は後天性であり、ADAMTS13 に対する自己抗体が原因である。すなわち、後天性 TTP は自己免疫疾患である。ADAMTS13 の欠損により血管内に巨大なフォンビルブランド因子 (vWF) が蓄積し、細い血管内で血栓を形成する。狭くなった血管内を血球が無理に通過するため、破碎赤血球と血小板減少が出現する。なお、脳、心臓、腎臓など主要臓器で血栓症を起こすと、それぞれ意識障害、虚血性心疾患、腎機能障害を合併することになる。標準的治療である血漿交換療法は、

* Investigator-initiated trial of rituximab for TTP.

** Yoshitaka MIYAKAWA, M.D., Ph.D.: 埼玉医科大学総合診療内科・血液内科 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38] ; Department of General Internal Medicine and Hematology, Saitama Medical School, Saitama 350-0495, JAPAN

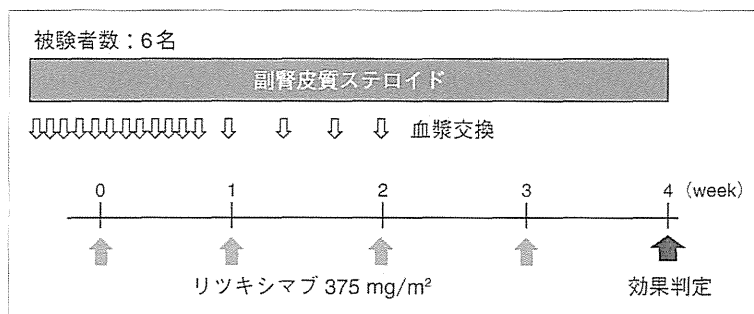


図1 TTPに対するリツキシマブの第II相医師主導治験

再発または難治例の後天性TTP患者に、治験薬リツキシマブ 375 mg/m²を週1回、合計4回投与する。血漿交換療法と副腎皮質ステロイド療法は併用し、治療開始4週間後に効果判定を行う。

ADAMTS13の補充、ADAMTS13自己抗体と巨大化したvWFの除去が目的である¹⁾³⁾。無治療では約9割が死亡するが、血漿交換療法により約8割が救命される。しかしながら、再発・難治例に対する標準的治療は、国内で確立されていない。

再発・難治例に対する リツキシマブの医師主導治験

適応拡大を目的とする医師主導治験は、国内で行われている全治験の約5%といわれる。企業治験と比べて、私たち医師は薬剤の臨床開発についてノウハウを持ち合わせていない。このため、私はTTP専門家、生物統計家、治験、薬事業務の経験者などを集め、厚生労働科学研究(難治性疾患実用化研究事業)の研究班を立ち上げた。

治験の成功の可否を握るのは、治験プロトコルの設計である。治験薬の開発対象とする被験者の選び方、効果と安全性の評価をどのように行うか、被験者の人数、シングルアーム試験か無作為化比較対照試験のどちらにするかなど、検討する課題は多い。2013年10月に医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を受けた。企業による第II相臨床試験の開始前相談には約300万円の費用がかかるが、大学・ベンチャー企業など一定条件を満たす場合、相談費用が約15万円と大幅に安くなるのが特徴である。薬事戦略相談において、TTPの国内患者数が約500名と少ない希少疾病であり、厚生労働省が指定した難治性疾患であること、急性かつ致命的で他に代わる治療

法がないことから、再発・難治例の被験者6名を対象にしたシングルアームの第II相臨床試験を行い、適応拡大の承認申請をすることで双方の合意を得た(図1)。

なお、治験に参加できる被験者は、再発例または難治例とした。再発例の定義は、前回の発症から少なくとも30日以上経過して再発した被験者である。一方、難治例の定義は、①血漿交換を5回以上施行しても血小板が5万/μl以下。または、②仮登録時に測定したADAMTS13インヒビターが、2 bethesda unit (BU)/ml以上とした。インヒビター2 BU/ml以上の設定根拠は、初発TTP患者376名を対象にした米国Oklahomaスタディにおいて、同インヒビターが2 BU/ml以上では生命予後が悪いことを参考にした⁶⁾。なお、今回の治験は特発性TTPを対象にしており、薬剤、造血幹細胞移植、臓器移植、膠原病、がん、妊娠などによる二次性TTP患者は除外した。

治験薬のリツキシマブは、ヒトBリンパ球に対するモノクローナル抗体である。投与法は海外臨床試験と海外ガイドラインと同様に、治験薬375 mg/m²を週1回、合計4回点滴静注する(図1)。治験薬の輸注に伴う発熱、じんま疹などのinfusion reactionを予防するため、治験薬投与の30分前に抗ヒスタミン剤と解熱鎮痛剤を投与する。

本治験の有効性を評価するための主要評価項目は、治験薬投与4週後に以下のすべての条件を満たし、有効と判定された患者の割合とする。

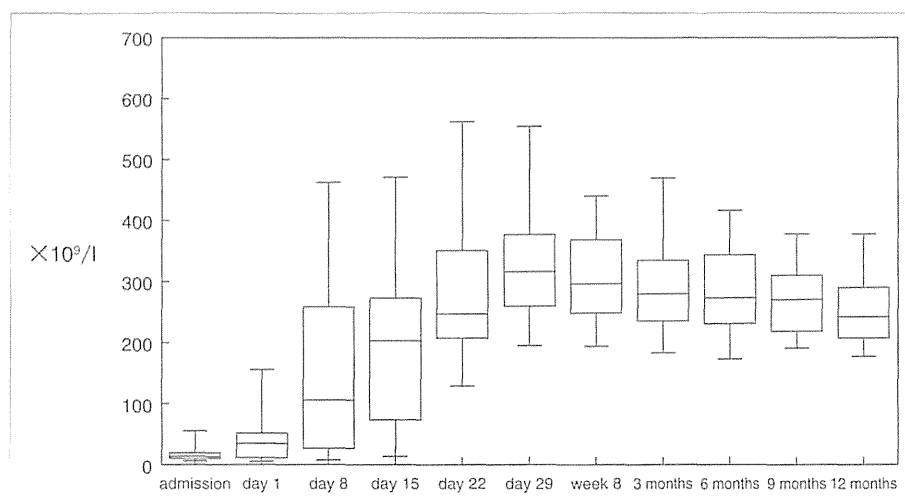


図2 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第II相臨床試験(海外)被験者40名の血小板数の推移. 血小板数が正常化したのは治療開始12日(中央値)であった.
(文献⁷⁾より引用改変)

具体的には、①血小板数の正常化、②血漿交換の中止、③臨床症状の改善である。なお、治験施設の選定は、TTP治療の経験が豊富であること、治験の支援体制が整備されていることを条件にした。最も重視したのは、限られた予算と試験期間中に医師主導治験を成功させるため、治験施設の近隣から休診日も関係なくTTP患者の搬送を受け入れる熱意のある医師と支援者がいることである。支援者とは分担医師、臨床試験コーディネーター、治験事務室のスタッフなどである。彼らの支援なくして、医師主導治験の成功はない。なお、日本医師会治験促進センターの協力を得て治験施設の公募も行い、全国13施設で治験を実施している。該当患者がいる場合は、ぜひとも治験調整事務局(埼玉医科大学病院総合診療内科、電話：049-276-1111)までご相談いただきたい。

英国血液学会TTPガイドライン

2012年に英国のScullyらを中心に英国血液学会が、TTPガイドラインを発表した²⁾。後述する複数のTTPに対するリツキシマブの臨床試験成績をもとに、リツキシマブの積極的な処方推奨の内容になっている。急性TTP患者において精神神経症状や虚血性心疾患を合併する場合は死亡率が高いため、リツキシマブを血漿交換療法

とステロイド療法を速やかに併用するよう強く推奨されている²⁾。また、再発・難治例に対してもリツキシマブが強く推奨されている²⁾。なお、寛解時にADAMTS13活性が10%未満、またはADAMTS13に対する自己抗体が陽性であれば、1年後の再発率が3倍高いことが紹介されている。さらに、寛解時にADAMTS13活性が5%未満に低下した時点でリツキシマブを投与すると、ADAMTS13活性の回復とTTPの再燃が予防できることが記載されている²⁾。

急性期TTPに対する リツキシマブの臨床試験

英国のScullyらが後天性TTPの急性期患者に対してはじめて、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁷⁾。被験者は18歳以上の成人であり、総数40名のうち34名が初発、残りの6名が再発例であった。入院3日以内にリツキシマブを投与し、血漿交換療法とステロイドを併用した。リツキシマブは375 mg/m²を週1回、合計4回点滴静注した。なお、ADAMTS13活性が基準値以下、もしくはADAMTS13に対する自己抗体を検出した場合、リツキシマブは最大8回まで投与した。観察期間は、治療開始12か月間であった。リツキシマブの効果は早く、血小板数が正常化するまで12日(中央値)であった⁷⁾(図2)。また、寛

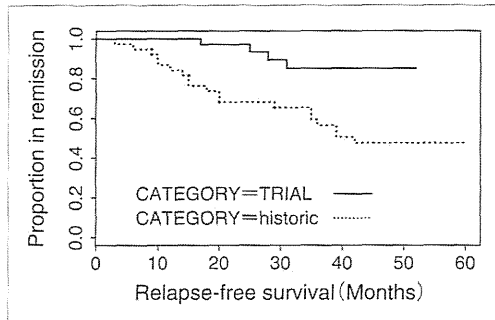


図3 後天性の急性期TTPに対するリツキシマブと血漿交換併用療法の第II相臨床試験における無再発期間(海外)

リツキシマブと血漿交換の併用療法を受けた40名のうち4名(10%)が再発したが、ヒストリカルコントロール群の再発率57%と比べて再発予防効果が確認された。(文献⁷⁾より引用改変)

解に至るまでに要した血漿交換の回数は16.5回であった。TTPは再発しやすいことが知られている。再発率はヒストリカルコントロール群では57%であったが、本試験では10%(中央値27か月間)に低下しており、リツキシマブの再発抑制効果を認めた⁷⁾(図3)。なお、感染症や重篤な有害事象もなく、リツキシマブの安全性が確認されている。

再発・難治例のTTPに対する リツキシマブの臨床試験

英国のScullyらは、再発・難治例のTTP患者25名に対して、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁸⁾。有効率は100%ときわめて高く、再発・難治例に対する治療に悩む医療関係者を驚かせた。再発例の定義は前回の発症から6か月以上であること、難治例の定義は血漿交換療法を7日行っても血小板が正常化しない、もしくは標準的治療中の悪化とした。試験ではステロイドパルス療法と血漿交換療法を併用し、リツキシマブは375 mg/m²を週1回、4回点滴静注した。なお、ADAMTS13活性が基準値以下、またはADAMTS13に対する自己抗体を認める場合、リツキシマブは最大8回投与した。被験者25名のうち14名が難治例、11名が再発例であった。リツキシマブ投与開始11日(中央値)で、被験者25名全員の血小板数が正常化し、血漿交換を中止することに成功した⁸⁾。リツキシマブ投与によ

り21名のADAMTS13活性は正常化し、23名では自己抗体が陰性化した。なお、感染症の合併もなく、再発もなかった⁸⁾。以上より再発・難治例に対するリツキシマブの効果と安全性が確認され、世界中でリツキシマブがTTPに対して使われるようになった。

リツキシマブの投与頻度を 上げた臨床試験

フランスTMAセンターのFroissartらは、血漿交換療法が無効なTTP患者22名を対象に、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁹⁾。他の海外試験と異なり、本試験ではADAMTS13活性が10%未満の患者を組入基準に採用している。TTPに対して行う血漿交換により治療薬リツキシマブが体外へ除去されることを懸念し、他の臨床試験ではリツキシマブを週1回、合計4回投与しているのに対し、本試験では治療開始2週間以内に集中的に4回投与したのが特徴である。あいにく1名が死亡したが、治療開始35日までに、生存者21名全員が寛解に到達した⁹⁾。ヒストリカルコントロール群と比べて、寛解に至るまでの期間が短縮している。なお、1年以内の再発はなく、重篤な有害事象も認めなかった⁹⁾。以上より、血漿交換療法が無効な難治例に対してリツキシマブは有効かつ安全であり、さらに再発を予防する効果があることを確認した。

おわりに

再発・難治例のTTPに対する標準的治療として、海外ではリツキシマブが約10年前から広く使われ、英国のTTP診療ガイドラインでも強く推奨されている。国内では医師主導試験が進められており、TTPに対してリツキシマブが早期に承認されることが期待される。

文 献

- 1) 藤村吉博, 松本雅則, 石西綾美, ほか. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2014; 55: 93.
- 2) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2012; 158: 323.

- 3) Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014 ; 164 : 759.
- 4) 松本雅則, 藤村吉博. 後天性TTPに対するリツキシマブ療法. 高久史磨, 坂田洋一, 金倉 謙, ほか・編. *Annual Review 血液* 2013. 東京 : 中外医学社 ; 2013. pp. 201-8.
- 5) Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura : a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012 ; 34 : 347.
- 6) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrel DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010 ; 115 : 1500.
- 7) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011 ; 118 : 1746.
- 8) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2006 ; 136 : 451.
- 9) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 104.

* * *

難治がん告知 医師が研修

再発がんや末期がんなどで治療が難しい状態だと知ったら、誰でも衝撃を受けるだろう。しかし、そんな難治がんの告知も、患者とのコミュニケーションの研修を受けた医師に伝えられた方が、患者のうつ程度が低い、との研究報告が今月発表された。こうした研修が医療現場に広がっている。（医療部 高橋圭史）

2日 で講義や模擬面接

外科医になって5年目、乳がんを告知した患者が突然、病室から姿を消し、捜し回った。やっと見つけた彼女は、中庭の片隅にぼつんと一人座っていた。「そんな姿を見て、少しでも相手をうつくさせない伝え方はできないものか、ずっと頭のどこかで気になっていました」

外科医歴29年の現・国立病院機構名古屋医療センター緩和ケア科医長の竹川茂さんが、2007年にがん診療医向けの「コミュニケーション技術研修会」を受講しようと思ったのは、こんな思いがあったからだ。

研修は日本サイコオンコロジー学会が主催。2日間で講義や模擬患者面接などを通じ、難治がんの告知の際に注意すべき点を学ぶ。

例えば、①いきなり悪い知らせを伝えない②話が早過ぎないか確認する③沈黙し、相手が考えを整理する時間を設ける④「はい」「いいえ」の答えで終わる質問ではなく、自由な発言を引き出す問いかけを心がける



▲研修会で行われる模擬患者面接。白衣を着た医師役の参加者（左から3人目）が、模擬患者（同2人目）相手に、一定のシナリオに基づいて告知を行い、気づいた点を参加者で話しあう（日本サイコオンコロジー学会提供）

――などがポイントだ。

以前は、医師が黙り込むのは良くないと思っていた竹川さん。だが研修を受けて、「沈黙する時間が相手の気持ちを引き出すために必要だと気づき、落ち着いて向き合えるようになった」。研修の効果を実感し、昨

患者に寄り添い、うつ和らげる

年3月まで勤めていた金沢医療センターでは毎年、院内研修会を開き、留意点を医師約30人に伝えた。

話しやすい雰囲気

愛知県がんセンター中央病院緩和ケア科医長の下山理史さんも、外科医時代に研修を受けた一人。患者の話や聞きかたが

かけているつもりだったが、模擬患者面接の記録を見返すと、ほとんど自分だけが話していて、患者の話や聞きかたが話して、患者の話を聞いていなかったことに気付いたという。以後、患者に説明が早過ぎないか確認する

などしながら、より話しやすい雰囲気作りを心がける。研修の普及に取り組み日本医科大学教授の久保田馨さんは「難しい告知の際、正確な説明や精神的ケアのために、医師はたくさん言葉を重ねなくてはならないと考えがちだが、シロツクで頭が真っ白な状態の人に、

いくら情報を提供しても伝わらない」と話す。前もって大事な話をすることを伝え、患者の心の準備を確認したり、患者のペースに合わせて会話したりすることが大切だという。

全国で90人が受講

こうした研修が患者に与える効果について、厚生労働省研究班が行った調査研究の成果が今月、米田臨牀腫瘍学会誌に発表された。

研究は06～07年、国立がん研究センターの医師30人を、研修を受ける群と受けない群に分けて実施。各医師が受け持つ患者約600人に、難治がん告知後、心理検査を行った。

その結果、うつの程度について、研修を受けた医師の患者の平均は4.59点で、受診を勧めた基準（5点以上）を下回った。未研修医師の患者は5.32点。コミュニケーション力は人柄などが個人の資質と考えられがちだが、研修で改善することが示された。

- 場の設定**（雰囲気作り）
 - ・あいさつをする
 - ・視線を合わせる
 - ・十分な時間を取る
- 伝え方**
 - ・質問や相談を促す
 - ・いきなり検査結果を伝えない
 - ・紙に書いて説明する
 - ・理解度を確認する
 - ・話の進み具合を確認する
- 情報提供**
 - ・患者の質問に十分答える
 - ・利用できる支援、サービスの情報を伝える
 - ・日常生活や仕事に触れる
- 情緒的サポート**
 - ・気かけ、心配事を尋ねる
 - ・心の準備を促す
 - ・沈黙して、気持ちを整理する時間を作る
 - ・気持ちの表出を受け止める
 - ・気持ちを和らげる言葉をかける

血液の難病 新薬開発進まず

血栓性血小板減少性紫斑病 治療が難航

体内で血が異常に固まりやすくなり、脳梗塞や腎不全を起す「血栓性血小板減少性紫斑病」の新薬の開発が難航している。患者が少ないため、薬事承認を得る臨床試験（治験）に参加する患者の獲得が進まないからだ。有望な薬が使えないと命が救えないと、医師は危機感を募らせている。

同病の年間発症者は約400人。主な治療は血液3リットルを毎日入れ替える血漿交換療法だが、治らない患者も1～2割いる。一時良くなったとしても、3～5割が再発する。悪性リンパ腫の治療薬リツキシマブが、原因を作る悪い免疫細胞を取り除くことが分かり、海外では9割以上が治っている。

治験は12月末で終わり、6人に達しない場合、薬事承認の可能性がなくなる。宮川さんは「治療が難しい患者・家族、医師は情報を寄せて」と呼びかけている。事務局は埼玉医大（☎049-276-1111）。

「いつかほくもピースになる！」（米野嘉朗）

米野綾子著
免疫がうまく働かない難病などを患う嘉朗（よしろう）君が12歳で亡くなった。彼が生前に書いた詩を母親がまとめた。題名のピースはリハビリに使ったもので、ピースをつないで鈴をつけた。「すずはほくまわりのピースは家族、友達……先生、かんさふさん……いつもほくをまもってくれている いつかほくもピースになる！」
闘病中の思いは……。 「おいらは今さなき無
理してとびだそうとすれば死んでしまおう まだ
はがまんのとききれいなちよるになっただけ
こちとびまわられるようになるために今はちよる
とがまんのときママ。まわってな
中をとびまわろうな」
素直な感性に胸を打たれる。
（東方出版、1000円＝税抜き）



来週は「病院の実力 関節リウマチ」です

ハピビこ健康

12月26日までに「あと3例」募集 TTPに対するリツキシマブの医師主導治験

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対するリツキシマブの有効性、安全性を検討する第Ⅱ相医師主導治験がわが国で進行中だ。試験責任医師を務める埼玉医科大学総合診療内科教授の宮川義隆氏は1日も早く症例登録、データ解析を進め、承認を得る必要性を訴えた。

海外の試験ではほぼ全例有効

TTPは有効な治療を行わなければ2週間以内に9割が死亡する。定型例的TTPでは、第一選択の血漿交換にステロイド療法を併用する。この治療により約80%が救命可能とされるが、半数近くが再発・難治化する。その場合は有効率が著しく低下する。

近年、抗CD20キメラ抗体であるリツキシマブがTTP再発・難治例に劇的な治療効果をもたらすことが明らかにされた。海外の第Ⅱ相試験では再発・難治25例全例で有効。系統的レビューでは再発・難治約100例で98%の有効率だった。英国のガイドライン(2012年)では、再発・難治例への使用を強く推奨しているが、わが国ではまだTTPに適応がない。

治験では現登録の6例全例が完治

現状を憂慮した宮川氏らは、厚生労働科学研究として、TTPに対するリツキシマブの第Ⅱ相医師主導治験を今年1月に開始した。全国13施設が参加する非対照オープンラ

ベル試験。症例選択基準は、日本人の後天的TTPの再発・難治例とした。薬剤、造血幹細胞移植、臓器移植、膠原病、がん、妊娠などに伴う続発性TTP患者やB型・C型肝炎ウイルス、HIVの感染者は除外される。目標症例数は8例。これまで4施設から6例が登録され、全例、後遺症なく完治した。重篤な有害事象は認められていない。

「この治験に失敗したら、おそらく日本でTTPにリツキシマブは永遠に使えなくなる。(解析不能例が出る可能性などを考慮して)あと3例募集しているので、ぜひご紹介いただきたい」と呼びかけた。症例登録は12月26日(金)まで。

治験施設の詳細、治験の背景などは「医師主導治験により救える命がある」または日本医師会治験促進センターの各公式サイトを参照。

Medical Tribune 2014年11月27日 Vol.47 No.48

医師主導治験により救える命がある。

※特許出願中。厚生労働省の承認を待たず、患者に提供されるものではありません。治験実施に必要となる承認を得るまで、患者に提供されません。

TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）でお悩みの方、 治験にご協力ください。

希少な難病の治療のために、医師個人からできること。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は国内で患者数が約400名、未治療のまま2週間以内で亡くなります。

患者数の少なさゆえ、日本では企業が新薬の開発を行っていない状況です。
TTP治療先進国である欧米では、約10年前から多くの命が救われています。

日本でこの薬の承認を得るために、わたしは医師主導治験をはじめました。

医師主導治験とは、医師が個人の責任において、臨床試験によって薬の有効性と安全性のデータを集め、
国内での薬の承認につなげていくものです。

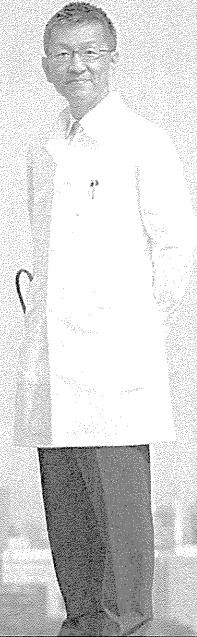
TTP治療の未来のために、医師主導による、TTPの治験にご協力ください。

〈TTPお問い合わせセンター〉

 0120-000-000

わたしと一緒に、
TTP治療の未来を切り拓いてくれる
患者さんを探しています。

厚生労働省
医薬品医療機器総合機構
承認番号
宮川 義隆



医師主導治療で助かるはずの患者を救いたい

埼玉医科大学総合診療内科 宮川義隆教授

血液希少疾患「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」の事例から

「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病新法)」が今年1月1日に施行され、希少疾患に対する研究のさらなる推進が期待されています。1月に難病指定を受けた疾患の一つに「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」が入り、血液の急性疾患がある。TTPは適切な治療をしなければ2週間以内に死亡に至るといいますが、海外では再発・難治の患者に対し抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブが広く使われ有効性が確立している。そこでTTPに対するリツキシマブの医師主導治療(第II相試験)を行った埼玉医科大学総合診療内科・宮川義隆教授に、希少疾患に対する研究促進やドラッグ開発のために必要なこと、医師から見た難病新法への期待などを聞いた。

宮川義隆教授



宮川義隆教授

助かるはずの命を助けられていない
TTPは血液中のADM(TS)活性が減少して血小板が減少し、数日で血球が壊れてしまう。細い血管が詰まる初期の特徴としては、動揺する神経症状が挙げられている。標準的な治療は約3リットルの血液を平均20回交換する血液交換とステロイドを併用するもの。8割の患者に有効だが3割が再発する。また身体への負担や回復までの治療費が高額(約35万円)という課題に加え、アレルギー反応と感染等の不安も伴う。

登録ができたが、思うように被験者は集まらず8月時限まで3人にとどまった。6人集まらなければ承認申請すらできず2年日以降研究を継続する手段もないことから、宮川氏は「公的研究費が無駄にただけではない、治験に参加してくれた患者さんの好意も無駄にない」と、やり遂げようと腹を決めて様々な方法を考案したという。

医師主導治療を活性化し、ドラッグ開発を促すために、今回の治験は研究班の意向を様々なアイデアによって目標を達成できたが、宮川氏は「医師をサポーターとして、公的研究費が無駄にならないように、治験に参加してくれた患者さんの好意も無駄にない」と、やり遂げようと腹を決めて様々な方法を考案したという。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

有効性を期待できるといっても、日本では適応外使用となるためおおよそ100万円かかる。このため、患者が1人も集まらず、このままでは治験失敗すると冷や汗をかいたと振り返る。そこで広報活動を始めた。具体的には研究班の医師を通じて各県に日本医師会や日本血液学会等のホームヘルプを呼び、宮川氏が全国へ足を運び、宮川氏に「足を通す医師」に対して各県のお困りごとと各治験に参加することを決め、診断から1日後に治療を投与した。宮川氏は「一回院をはじめて良い仲間と巡り合えたことも治験成功の要因だった」と語った。

「足を通す医師」に対して各県のお困りごとと各治験に参加することを決め、診断から1日後に治療を投与した。宮川氏は「一回院をはじめて良い仲間と巡り合えたことも治験成功の要因だった」と語った。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

「主治医が生まれて初めてみた病変になる患者と家族は不安になる。TTPは診断がつかない適切な治療がされる場合が多いが、情報不足も手伝って病院へセカンドオピニオンに訪れる患者は多い」と明かした。このほか希少疾患は初診の際に全く受診料を受診することも多く、他科の医師への情報も重要となる。TTPでは意識障害や救急外来に運ばれたケースも少なくないから宮川氏は日本救急医学会で講演を行うなど、積極的に情報発信している。

http://www.yakujinews.com/

薬事ニュース社 THE DOCTOR 薬事ニュース

薬事ニュース社が、日々の取材の間に思うこと
『コラム・医言放火』
メディアカル・エッセイの幅広い視点で、医薬関連エピソードを幅広く紹介します。

『薬剤師ケアマネ日記』
前後で活躍する薬剤師ケアマネジャーの日々の活動を紹介、日々のリアルな業務への悩みに合わせて紹介します。

『スクラップブック』
通信紙「薬事ニュース」の中から特集記事やトピックスなどを随時紹介していきます。

『ヘルスケアの窓』
ちょっとした体の不調や病気が気になる方へ、予防法や対処の仕方を簡単に解説。

『新製品』
OTC製品だけでなく、ドリンク、健康食品や医療用医薬品も掲載。日々更新していきます。

薬関係の記事、ニュースなら

ヘッドライン
薬に関する安全性情報・行政ニュース・業界ニュースが一望に、かなり早いと好評です。

ホームページ内に製薬メーカー様、薬局・薬店様、医薬関係各種団体様へ向けての告知・広告スペースもご用意いたします。新聞媒体への広告掲載・パンフレット等作成もご相談に応じます。

薬事ニュース社 企画営業部 TEL: 03-3295-5461 FAX: 03-3293-8734

