

2014/5098A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究

平成 26 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 27 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究

平成 26 年度

総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

## 目次

### 血液凝固異常症等に関する研究

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 大阪大学医学部附属病院

班員： 桑名正隆 日本医科大学

羽藤高明 愛媛大学医学部附属病院

研究協力者： 藤村欣吾 安田女子大学

倉田義之 四天王寺大学

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

宮川義隆 埼玉医科大学

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：ITP診断における新機種を用いたIPF%の有用性およびITP治療における  
血小板機能測定の意義に関する検討

桑名正隆：抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞検出法の実用化に向けた試み

羽藤高明：臨床調査個人票（平成24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

TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）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：宮川義隆	埼玉医科大学
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	国立循環器病研究センター
八木秀男	近畿大学奈良病院
松本雅則	奈良県立医科大学

分担研究報告

藤村吉博：ADAMTS13 活性測定試薬の保険適用取得への活動状況

宮川義隆：血液凝固異常症等に関する研究

和田英夫：肝移植におけるTMAの発症と血小板活性化との関係に関する研究

小亀浩市：先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析に関する研究

## 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：	宮田敏行	国立循環器病研究センター
	小林隆夫	浜松医療センター
	森下英理子	金沢大学
研究協力者：	坂田洋一	自治医科大学
	横山健次	東海大学
	榛沢和彦	新潟大学
	尾島俊之	浜松医科大学
	杉浦和子	浜松医科大学
	根木玲子	国立循環器病研究センター
	中村真潮	村瀬病院

特発性血栓症グループ研究総括：小嶋哲人 -----98

### 分担研究報告

小嶋哲人：特発性血栓症リスク・AT resistance検出検査

宮田敏行：日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的リスクであるプロテインS K196E  
変異のELISA法を用いた検出法の確立に関する研究

小林隆夫：先天性プロテインS欠損症患者の妊娠管理および女性ホルモン剤  
使用に関する診療ガイドラインの策定

森下英理子：先天性アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS欠損症の  
臨床症状・検査所見、ならびに新規経口抗凝固薬が活性測定におよ  
ぼす影響

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----135
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊	-----149
Ⅴ. その他	

# 総括研究報告書

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

### 平成26年度総括研究報告書

#### 「血液凝固異常症等に関する研究班」

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

本研究班は難治性疾患政策研究事業として、エビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、診療ガイドライン等の確立や改正及び普及などを目的としている。領域別基盤研究分野「血液系分野」の中で、特に止血・血栓領域を対象とし、平成26年度は特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、特発性血栓症（先天性血栓性素因）を取り上げた。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り、(1)分子病態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、予後の把握と治療の標準化などを図る。平成26年度は3年計画の1年目として、新たに治療参照ガイドを作成、また、平成27年1月より新たに施行された指定難病医療費助成制度にむけて臨床個人調査表の改訂、重症度分類の設定などを行った。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や検証、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24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。特発性血栓症/静脈血栓症グループにおいては先天性血栓性素因の診断基準を作成した。研究班全体の活動を公開するためホームページを作成した。<http://ketsuekigyoko.org/index.html>

#### 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。その診断ならびに治療法の向上、標準化は急務である。このために本研究班ではITPに関して、1)疫学調査、2)診断および治療の参照ガイドの作成および改訂、3)病態解析および

び新規治療法の評価を中核としてグループ研究および個別研究を行った。

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。平成15年から開始し本年は平成24年度をまとめ

ることが出来た。平成 24 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 24,100 人であり、このうち解析可能であった臨床調査個人票は 18,115 人分 (75%) であった。これら解析症例のうち新規患者数は 3,192 人、更新患者数は 14,923 人であり、平成 23 年度とほぼ同数であった。また個人調査表の改訂作業については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、個人調査表の改訂案を作成した。平成 27 年 1 月より ITP の臨床調査個人表は、改訂版に変更されている。

妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成に関しては、参照ガイド作成委員会を組織した。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し、「臨床血液」誌に掲載した（妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド。臨床血液 55:934-947, 2014）。本参照ガイドもオープンアクセス化している。

その他個別研究に関しては、1) ITP 診断における IPF%測定の有用性、2) 血小板減少状態での血小板機能解析法の検

討、3) 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞検出法の実用化に向けた試みなどが実施された。

## TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)研究グループ

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) グループの目標は、本疾患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 26 年度は、グループ全体として、TTP 症例の集積、TTP の診断基準作成、重症度分類作成を行った。また血栓性血小板減少性紫斑病における ADAMTS13 測定の保険適用取得にむけ「早期導入を要望する医療機器に関する要望書」を作成し、日本血液学会を通じて厚生労働省に提出し、ヒアリングを受けた。また、本年度は後天性 TTP で血漿交換に対して難治性、再発性の症例に対して、CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブの保険適用拡大のための医師主導治験を別研究班と協力して実施した。平成 26 年末で治験は終了し、来年度に保険適用取得を目指している。

1) TTP の診断基準と重症度分類の作成：平成 27 年 1 月 1 日から新しい医療費助成制度が始まることより、TTP が指定難病となり公費助成の対象となった。疾患の診断基準および助成対処を決定する重症度分類を作成した。

2) 日本国内の TMA 症例の集積：1998 年 7 月から日本国内の医療機関からの依頼によって ADAMTS13 活性測定を行うことで、TMA 症例の集積を行ってきた。その症例数は 2014 年 12 月末で 1323 例となり、

この1年間で72例増加した。

3) ADAMTS13 検査の保険適用取得への取り組み：TTP の診断基準に ADAMTS13 活性とインヒビターが含まれているが、日本国内では ADAMTS13 検査は保険適用となっていない。そのため、ADAMTS13 検査が保険収載されるように厚生労働省へ要望するとともに、ADAMTS13 活性測定キットの体外診断用医薬品承認を目指している。来年度は承認申請を行うため、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談後に臨床性能試験を実施する予定である。

4) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの医師主導治験：血漿交換に不応であるもしくは難治である症例が報告されており、最近まではビンクリスチンやサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤が経験的に使用されてきた。このような症例では、CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブが有効であることが国内外から報告されている。日本国内においてリツキシマブは TTP に対して保険適応を有していないことから、本サブグループが中心となって、医師主導治験を2014年に実施した。目標の症例数は6例で、7例の登録があったが、評価対象は目標通り6例となった。

#### 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、その発症要因である先天性血栓性素因の診断基準ならびに診療ガイドの作成を通して、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している。

今年度は、特発性血栓症（静脈血栓塞栓症）の誘因となる先天性血栓性素因についての政策研究として先天性血栓性素因の診断基準を作成するとともに、診療ガイドの策定の策定に向けての調査研究を行った。

さらに各個研究については、それぞれ特発性血栓症の発症実態の把握、発症予防のための適切な診療に向けての診断法の開発やその有効性についての調査研究を行った。特発性血栓症（静脈血栓塞栓症）の先天的要因である「先天性血栓性素因」の診断基準作成を行い、次年度以降に「先天性血栓性素因患者の診療ガイド」や「先天性血栓性素因患者の周術期診療ガイド」の作成に向けて、先天性血栓性素因についての実態調査アンケートを計画している。また、個別研究として「特発性血栓症リスク・AT resistance 検出検査法による新たな症例」、「広島豪雨土砂災害の深部静脈血栓症」、「日本人静脈血栓塞栓症の遺伝的リスクであるプロテイン S K196E 変異の ELISA 法を用いた検出法の確立」、「先天性プロテイン S 欠損症患者の妊娠管理および女性ホルモン剤使用に関する診療ガイドラインの策定」、「先天性アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S 欠損症の臨床症状・検査所見、ならびに新規経口抗凝固薬が活性測定値におよぼす影響」の研究が行われた。

# 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：桑名正隆 日本医科大学 教授

羽藤高明 愛媛大学医学部附属病院 病院教授

村田 満 慶應義塾大学医学部 教授

研究協力者：藤村欣吾 安田女子大学 教授

倉田義之 四天王寺大学 教授

高蓋寿朗 国立病院機構呉医療センター 科長

柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 講師

宮川義隆 埼玉医科大学 教授

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) 治療の標準化（特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、を中核としてグループ研究および個別研究を行った。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 24 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。平成 24 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。本研究班にて、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、横断的に作成した「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」を完成し、日本血液学会にて承認を受け、臨床血液誌に掲載した。論文は、血液内科医以外の診療科の医師も参照できるように、フリーアクセスとした。さらに本班会議から血液学会、産婦人科学会、小児科学会など関係する医師に別冊を配布した。また、平成 27 年 1 月より新たに施行される指定難病医療費助成制度にむけて、ITP の臨床個人調査表の改訂、重症度分類の設定を行った。個人研究では、診断に関して、引き続き検査の標準化を検討し、IPF%の測定法の保険収載に向けての基礎的検討、血小板抗体測定法である ELISPOT 法の検討、血小板減少時の機能検査法の検討を行った。

#### 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) 治療の標準化（特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、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を完成し、その公開、啓蒙に努めた。

#### 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。

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完成およびその公開と啓蒙に努めた

### 3. ITP 診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、(個別研究)

ITP の補助診断法として、網状血小板比率(RP%)を提唱しているが、日常診療にて利用できる幼若血小板比率(IPF%)の感度、特異度を検証した。血小板減少状態での血小板機能解析法の検討、抗血小板抗体検出法である ELISPOT 法のさらなる標準化の検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、当該施設の臨床研究倫理審査委員会での承認を得たのち、インフォームドコンセントを得て施行した。また、一部研究では、残余検体を用いた。

## C. 研究結果

### 1. ITP の疫学研究(羽藤班員、倉田研究協力者、島田研究協力者)

#### 1) 登録症例数と性差

平成 15 年から開始し本年は平成 24 年度をまとめることが出来た。平成 24 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 24,100 人であり、このうち解析可能であった臨床調査個人票は 18,115 人分(75%)であった。これら解析症例のうち新規患者数は 3,192 人、更新患者数は 14,923 人であり、平成 23 年度とほぼ同数であった。

#### 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・新

規慢性型では男女とも 56-85 歳に幅広いピークがあり、加えて女性では 31-35 歳にもピークを持つ 2 峰性を示した。更新慢性型では男女とも 56-85 歳に幅広いピークがあり、最大ピークは 61-65 歳であった。女性は男性の 2.36 倍であった。

#### 3) 出血症状

新規急性型では紫斑を 77%、下血を 9.1%、脳出血を 2.3%の症例において認め、慢性型よりも出血症状のある症例が多かった。

#### 4) 血小板数

急性型は血小板数 5 万未満の患者が 95%と大多数を占めていた。慢性型では新規症例の 80%が血小板数 5 万未満であったが、更新症例では 47%に減少していることから慢性型では治療により血小板数が増加している症例が増加していると思われる。

#### 5) 特殊検査

骨髄穿刺と PAIgG は 70-90%と高い実施率であったが、抗血小板膜蛋白自己抗体は 6%と低く、網状血小板は近年増加傾向にあるが 14%にとどまっていた。

#### 6) 治療

新規急性型ではプレドニゾン治療が 82%の症例において選択されていた。次いで大量 IgG 療法 31%、ピロリ除菌 28%の順であった。また新規慢性型においてはプレドニゾン治療が 57%の症例で選択され、次いでピロリ除菌、大量 IgG 療法の順であった。慢性更新型ではこの 1 年間にプレドニトロン治療が 56%の症例で選択されていて最も多かった。トロンボポエチン受容体作動薬は近年、急激に使用症例が増加しており、慢性更新型

の9%で使われていた。脾摘は慢性更新型の14%で行われていた。

#### 7) 合併症

副腎皮質ステロイドによる副作用と考えられる重症感染症は慢性更新型でこの1年間に193例(1.5%)が発症しており、脳出血を発症した53例(0.4%)よりも多かった。

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。

#### 8) 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ヵ月以内に寛解する急性ITPと6ヵ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ヵ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ヵ月～12ヵ月持続する場合は、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ヵ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、個人調査表の改訂案を作成した。平成27年1月よりITPの臨床調査個人表は、改訂版に変更されている。

#### 2. ITP治療の参照ガイドと妊娠合併ITP管理の参照ガイド(富山班員、桑名班員、村田班長、藤村研究協力者、倉田研究協力者、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、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。本年度において日本血液学会と協議し、本参照ガイドを制限なく閲覧できるようにオープンアクセス化を行った。

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/53/4/53\\_433/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/53/4/53_433/_article/-char/ja/)

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治療の参照ガイドを作成し、「臨床血液」誌に掲載した（妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド、臨床血液 55:934-947, 2014）。本参照ガイドもオープンアクセス化している。

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55\\_934/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55_934/_article/-char/ja/)

### 3. 個人研究

#### 1) ITP 診断における IPF% 測定の有用性（富山班員、柏木研究協力者）

ITP の診断の基本は除外診断であるが、特に再生不良性貧血との鑑別が問題になることが多い。網状血小板 (RP) は細胞内に RNA を豊富に含む幼若な血小板であり、網状血小板比率 (%RP) は血小板寿命を反映していると考えられている。本研究班では Flow cytometry を用いた RP% 測定 (FCM 法) が ITP と再生不良性貧血の鑑別

に有用であることを報告してきた。しかし、FCM 法は精度は高いものの高価な機器と煩雑な操作のため本法による網血小板測定が実施可能な施設は限られている。近年、RP の自動測定が試みられ、シスメックス社製多項目自動血球分析装置を用いて、RNA が含まれる血小板分画を幼若血小板分画 (immature platelet fraction, IPF) として簡便かつ迅速に測定する方法が開発されている。従来の XE-2100 を用いた IPF% 測定は ITP 診断の感度と特異性に難点があったが、最新機器である XN シリーズにおいては IPF 専用チャンネルを設けたことによりその精度の改善が期待されていた。我々は ITP 47 例、再生不良性貧血あるいは化学療法後の血小板減少患者 28 例の %IPF を XE-2100 および XN-1000 を用いて測定し、XN-1000 を用いた %IPF の有用性に関する検討を行った。その結果、ITP 診断における感度、特異度は XE-2100 ではそれぞれ 83.0% および 75.0% であったが、XN-1000 では 85.1% と 89.3%、RP% (FCM 法) では 93.6% と 89.3% であり、XN-1000 において良好な結果が得られた。さらに夜間発作性血色素尿症患者 16 名の検体を用いて、溶血による影響を検討したが、XE-2100 では赤血球フラグメントの影響を受け 16 例中 6 例で IPF% が高値を示したが、XN-1000 では高値を示した例は 0 例、RP% では 2 例であった。このように XE-2100 にくらべ XN-1000 では赤血球フラグメントによる影響はほとんど見られなかった。

#### 2) 血小板減少状態での血小板機能解析法の検討（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、ITP 患者における血小板機能の評価を行った。

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、血小板機能が軽度に障害されていることが示唆された。

### 3) 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞検出法の実用化に向けた試み (桑名班員)

本年度は、すでにキット化に成功している抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞 (ITP-ELISPOT) を体外診断薬としての質を高めることを目的とし、陽性コントロールの設定、保存安定性について基礎検討を行った。その結果、B 細胞の variability を評価する陽性コントロールとして抗ヒト IgG 抗体の固相化、GPIIb/IIIa に対する特異的反応の陽性コントロールとしてキメラ型抗 GPIIb/IIIa モノクローナル抗体を固相化したビーズの使用により課題を解決できることが確認できた。また、固相化 GPIIb/IIIa 抗原

の安定性についても長期の安定性を検討中である。今後は改良版 ITP-ELISPOT の性能評価のために、血小板減少症患者を対象とした多施設臨床試験による検証が必要である。

## 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、その無料公開もおこなった。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. Eliminate dark side from antiplatelet therapy. *Blood* 123:2599-2601, 2014.
- 2) Kiyokawa T, Koh Y, Mimura K, Nakayama K, Hosokawa M, Sakuragi M, Morikawa T, Nakao M, Aochi H, Fukumori Y, Kanagawa T, Nagamine K,

- Kimura T, Tomiyama Y. A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the presence of both anti-HPA-4b and anti-HPA-5b antibody: clinical and serological analysis of the subsequent pregnancy. *Int J Hematol* 100:398-401, 2014.
- 3) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
  - 4) Kuwana M, Okazaki Y, and Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One*. 9(1): e86943, 2014
  - 5) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. *ISBT Sci. Ser.* 9:217-222, 2014.
  - 6) Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, and Kuwana M. Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.* 100: 341-344, 2014
  - 7) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Sato Y, Onishi S, Yasukawa M: Development of exogenous FVIII-specific inhibitor in a mild hemophilia patient with Glu272Lys mutation. *Haemophilia* 20:e179-182, 2014.
  - 8) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIIb/IX monoclonal IgM antibody. *Ann Hematol* 93:711-712, 2014.
  - 9) Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M: Dramatic and prompt efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol* 93:1779-1780, 2014
  - 10) Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T: Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 99:570-6, 2014
  - 11) 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. *Intern Med.* 53:125-8,

- 2014
- 12) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 小林隆夫, 木村正, 安達知子, 渡辺 尚, 今泉益栄, 高橋幸博, 松原康策, 照井克生, 桑名正隆, 金川武司, 村田 満, 富山佳昭. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. *臨床血液* 55:934-947, 2014
  - 13) 富山佳昭. 免疫性血小板減少性紫斑病. *血液疾患 最新の治療-2014-2016* - (直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二編), 南江堂, 東京, 2014, pp221-224
  - 14) 富山佳昭. 血小板減少. *medicina* 51:448-451, 2014
  - 15) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015* (門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹監修), メディカルレビュー社, 大阪, 2014, pp429-434
  - 16) 富山佳昭. 自己抗体の標的抗原 — ITP を中心に —. *日内会誌* 103:1570-1579, 2014
  - 17) 富山佳昭. 出血傾向の鑑別診断. *内科* 114:193-197, 2014
  - 18) 富山佳昭. ITP の治療指針. *EBM 血液疾患の治療 2015-2016* (金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp408-412
  - 19) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). *よくわかる血栓・止血異常の診療* (金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp80-91
  - 20) 柏木浩和, 富山佳昭. 血小板機能異常症. *よくわかる血栓・止血異常の診療* (金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp92-104
  - 21) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療. *臨床血液* 55:2087-2094, 2014
  - 22) 柏木浩和. 止血異常の診断のすすめかた — 病歴聴取、診察、止血スクリーニング検査とその読みかたの重要性 —. *Medical Practice* 31:14-22, 2014
  - 23) 柏木浩和. ITP の病態解析. *Annual Review 血液 2014* (高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2014, pp192-197
  - 24) 柏木浩和. 血小板機能異常症の診断と治療. *EBM 血液疾患の治療 2015-2016* (金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp434-438
  - 25) 加藤 恒, 富山佳昭. インテグリン  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 の構造変化と活性化: talin による活性化機構. *日本血栓止血学会誌* 25:619-628, 2014
  - 26) 桑名正隆. 免疫性血小板減少症. *血栓止血血管学* (分冊 1) 金芳堂, 京都, 2015 (印刷中)
  - 27) 羽藤高明. 止血異常に対する輸血療法の基本 — 適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方 —. *Medical Practice* 31:110-114, 2014.
  - 28) 羽藤高明. 血栓性血小板減少性紫斑病 *今日の治療指針 2014* PP654-655, 2014 医学書院 東京
  - 29) 羽藤高明. 先天性および後天性血管障害による出血 *血液疾患最新の治*

- 療 2014-2016 pp217-220, 2014 南江堂 東京
- 30) 羽藤高明 血小板輸血の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp59-64, 2014 南江堂 東京
- 31) 羽藤高明 新鮮凍結血漿の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp65-70, 2014 南江堂 東京
- 32) 羽藤高明 凝固因子製剤の分類とその適応 出血性疾患の実践診療マニュアル pp71-77, 2014 南江堂 東京
- 33) 宮川義隆 ITP と TTP に対するリツキシマブ. 日本内科学会雑誌 103, 1654-1659 (2014)
- 34) 宮川義隆 新規診断 ITP に対するリツキシマブとデキサメタゾン併用療法とデキサメタゾン単剤療法の前向き比較試験、血液内科 68, 250-253 (2014)
- 35) 宮川義隆 特発性血小板減少性紫斑病 内科 114, 209-213 (2014)
- 36) 宮川義隆 妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド *Thrombosis Medicine* 4, 388-394 (2014)
2. 学会発表
- 1) Tomiyama Y. (Oral) Proposal for a diagnostic test for ITP: Measurement of immature platelet fraction (IPF). *SSC 2014: 60th Annual Meeting* (2014. 6. 23-26, Milwaukee, R. Montgomery)
- 2) Tomiyama Y. (Oral) (Symposium) Pathophysiology and management of ITP in Asia The 8th Congress of Asian Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis (2014. 10. 9-11, Convension Center, Hanoi, Vietnam, Nguyen AT)
- 3) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. (Poster)  $\alpha$  IIb(R990W), a constitutive activating mutation of integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3, knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting (2014. 12. 6-9, Moscone Center, San Francisco, CA, USA, Burns LJ)
- 4) Yamanouchi J, Hato T, Matsubara E, Azuma T, Nakanishi H, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: Activation status of integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation. The American Society of Hematology 56th Annual Meeting (2014. 12. 6-9, Moscone Center, San Francisco, CA, USA, Burns LJ)
- 5) 富山佳昭 (教育講演) 血小板機能異常症の分子病態 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行)
- 6) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田