

- 38) Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS, Park CW: Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* **90**: 918–926, 2010.
- 39) Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, Myers K, Grimley M, Bleesing J, El-Bietar J, Wallace G, Chima RS, Paff Z, Laskin BL: Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* **124**: 645–653, 2014.
- 40) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* **158**: 323–335, 2012.
- 41) Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, Butler J, Mudie K, Durrant S: Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant* **45**: 699–704, 2010.
- 42) Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, Balduzzi A: Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **29**: 542–543, 2002.
- 43) Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N: Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* **41**: 1063–1065, 2008.
- 44) Au WY, Ma ES, Lee TL, Ha SY, Fung AT, Lie AK, Kwong YL: Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* **137**: 475–478, 2007.
- 45) Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, Kahl C, Junghans C, Hartung G, Casper J, Uharek L, Holler E, Freund M: Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **38**: 445–451, 2006.
- 46) Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, Togitani K, Yokoyama A: Successful treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* **45**: 803–805, 2010.
- 47) Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, Socié G: Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* **161**: 279–280, 2013.
- 48) Palmer KJ, Goa KL: Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* **45**: 259–294, 1993.
- 49) Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr Blood Cancer* **48**: 700–704, 2007.
- 50) Ho VT, Revta C, Richardson PG: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* **41**: 229–237, 2008.
- 51) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ: 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.
- 52) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, Waldherr R, Kirschfink M, Zipfel PF, Hoppe B: Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* **45**: 415–421, 2005.
- 53) Ikezoe T, Togitani K, Komatsu N, Isaka M, Yokoyama A: Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* **45**: 783–785, 2010.
- 54) Ikezoe T, Takeuchi A, Taniguchi A, Togitani K, Yokoyama A: Recombinant human soluble thrombomodulin counteracts capillary leakage associated with engraftment syndrome. *Bone Marrow Transplant* **46**: 616–618, 2011.
- 55) Nomura S, Ozasa R, Nakanishi T, Fujita S, Miyaji M, Mori S, Yokoi T, Ito T, Ishii K: Can recombinant thrombomodulin play a preventive role for veno-occlusive disease after haematopoietic stem cell transplantation? *Thromb Haemost* **105**: 1118–1120, 2011.
- 56) Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, Davies SM, Pluthero FG, Lu L, Laskin BL: Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* **122**: 2003–2007, 2013.

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究班

第 1 回班会議

日時：平成 26 年 7 月 18 日（金）午前 10 時～午後 4 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 2 号館 11 階大会議室

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

血液凝固異常症等に関する研究班 第1回班会議プログラム

日時：平成26年7月18日（金）午前10時～午後4時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 2号館11階大会議室

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満

10：15～ 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

研究分担者：和田 英夫 三重大学医学部

宮川 義隆 埼玉医科大学医学部

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

八木 秀男 近畿大学奈良病院血液内科

10：40～ ITP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

研究分担者：桑名 正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

羽藤 高明 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

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

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

宮川 義隆 埼玉医科大学医学部

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

研究分担者：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 金沢大学大学院医学系研究科病態検査学

研究協力者：

坂田 洋一 自治医科大学／横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院

榛沢 和彦 新潟大学教育研究院／中村 真潮 三重大学大学院

尾島 俊之 浜松医科大学／杉浦 和子 浜松医科大学

11：30～12：30 各グループミーティング

12 : 30～13 : 30 昼食

13 : 30-14 : 00

TMA研究班：司会 藤村 吉博

藤村吉博・和田英夫・宮川義隆・小亀浩市・松本雅則・上田恭典・日笠 聡・森木隆典・
八木秀男

14 : 00～14 : 30

I T P研究班：司会 富山 佳昭

富山佳昭・桑名正隆・羽藤高明・藤村欣吾・倉田義之・柏木浩和・高蓋寿朗・宮川義隆

14 : 30～14 : 40 休憩

14 : 40～15 : 10

特発性血栓症研究班：司会 小嶋 哲人

小嶋哲人・宮田敏行・小林隆夫・森下英理子・坂田洋一・横山健次・榛沢和彦・中村真潮・
尾島俊之・杉浦和子

終了

平成 26 年度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

サブグループ研究計画

TTP の診断と治療のガイドライン策定

研究分担者：

藤村吉博（委員長 平成26年度）

和田英夫

宮川義隆

小亀浩市

研究協力者：

森木隆典

日笠 聡

上田泰典

松本雅則（委員長予定 平成27-28年度）

八木秀男（近畿大学奈良病院血液内科准教授）

研究背景：

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)は1924年に米国のMoschowitzによって「ヒアリン膜血栓症」として最初に報告された予後不良疾患である。1966年にAromorosi & Ultmannによって自験例と他験例の計255例のレビュー解析にて、血小板減少、細血管障害性溶血性貧血(MAHA)、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状の5徴候(pentad)を特徴とする疾患でTTPと命名された。一方、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome, HUS)は1955年にドイツのGasser等によって、血小板減少、MAHA、腎機能障害の3徴候(triad)を特徴とする重篤疾患として報告された。この3徴候は血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy, TMA)という病態に共通で、TTP, HUS以外にも産科領域でのHELLP症候群、そして様々な移植や感染症に合併するものが知られている。従って、TTPとHUSは夫々の歴史的経緯から、神経症状優位そして腎症状優位と云われてきたが、実施臨床においては両者不可分のものも多く、このような状況からOklahoma大学のJim George等は長年に渡りTTP-HUSという包括的診断名を用いて来た。しかし近年、以下の発見や観察によって、TMA病態を明瞭に識別できる指標が得られるようになった。

これ迄の知見と問題点：

1) STEC-HUS: 1980年代に志賀毒素を産生する腸管出血性病原大腸菌(STEC)感染による下痢症の重篤合併症としてSTEC-HUS(典型HUS)が引き起こされる事が示された。

2) ADAMTS13発見: 1998年にFurlan等、Tsai等によって、von Willebrand因子切断酵素活性の欠損によってTTPが生じる事、また2001年にはこの酵素がADAMTS13であることがLevy等によって同定された。

3) 先天性と後天性 TTP:ADAMTS13 の発見によって ADAMTS13 遺伝子異常にて先天性 TTP (Upshaw-Schulman syndrome, USS) が、またこの酵素に対する活性中和抗体 (インヒビター) の発生にて、後天性 TTP が生じる事が明らかにされた。

4) ADAMTS13 活性の迅速測定法の開発: 2004 年に Kokame 等により ADAMTS13 の易切断基質として VWF-A2 ドメイン内の VWF73 ペプチドが同定され、これを用いた ADAMTS13 活性の簡易迅速測定法 2 種類が本邦で開発され、現在世界規模で汎用されている。これらは蛍光法の FRETs-VWF73 と chromogenic act-ELISA である。また論文未発表であるが、金コロイドを用いた全自動の高速 (約 10 分) ・高感度 ADAMTS13 活性測定法も本邦で開発された。

5) aHUS: 下痢を伴わない家族性 HUS の存在は 1980 年代から知られていたが、1998 年に遺伝子連鎖解析にて、補体活性化の第二経路に関わる補体 (C3) や補体調節因子 (CFH 等) の遺伝子異常にて制御不能の補体活性化が起こり、非典型 (atypical, a) HUS が生じる事が示された。

6) Rituximab: 後天性 TTP に対する first-line therapy は血漿交換 (PE) である。通常、副腎皮質ステロイド (多くは steroid pulse) が併用されるが、屢々 PE 治療抵抗性で症状の再燃が見られる例がある。これらは難治性 TTP と言われてきたが、最近、我々は PE 後、インヒビター力価が急上昇する inhibitor boosting と云われる現象を確認した。これが起こると rituximab (抗 CD20 キメラモノクローナル抗体) や cyclophosphamide による強力な免疫抑制療法の併用が必須となる。しかし、これでも万全ではなく、脾臓摘出に至る例も海外では報告されている。

7) Eculizumab: aHUS に対する first-line therapy は (抗 C5 キメラモノクローナル抗体) であるが極めて高価である。一方、aHUS の日米での診断ガイドラインは TMA - ADAMTS13 欠損 TTP - STEC-HUS = aHUS となっており、本邦では eculizumab の不適正使用が大きな社会問題となりつつある。一方、英国やスペイン等の欧州では aHUS 診断において、exclusion criteria を設けて、感染や移植に伴うものは二次性 TMA として、狭義 aHUS には組み入れず、eculizumab 乱用を防いでいる。

8) aHUS 診断: 最近の本邦での aHUS 解析によると、溶血アッセイ、CFH 抗体、RFLP の 3 者併用により、約 60% 弱の患者については 5 日以内に補体介在性 aHUS の診断根拠を示す事ができる。その後、約 2 ヶ月で包括的な補体関連遺伝子解析の結果を得る事ができる。これにて最終的には約 75% の患者については補体介在性 aHUS である事を診断できる (この診断システムは平成 26 年 9 月初めから東大南学研-担当: 加藤秀樹・吉田瑤子に移行予定)。

9) 検査と治療製剤の現状: 以上の診断と治療に必要なものの中で、1) ADAMTS13 検査の保険収載については申請中、2) rituximab の難治性 TTP への適用は医師主導治験中、3) eculizumab の使用指針については現在腎臓学会で検討中、そして 4) 遺伝子発現 (recombinant, r) ADAMTS13 製剤については、本邦 USS 患者 2 名を含むグローバル治験が始まっている。

本研究班で解決すべき事：

- 1) 本邦 TTP 診断ガイドラインの作成：ADAMTS13 解析の普及により、TTP は血漿 ADAMTS13 活性著減によって引き起こされるとのコンセンサスが得られているので、これを前提にした欧米の新しい診断基準に沿った形での本邦 TTP 診断ガイドラインを1年以内に作成する。
- 2) TTP に対する治療ガイドラインの作成：rituximab の医師主導治験と連動した形で進める。
- 3) 先天性 TTP (Upshaw-Schulman syndrome, USS) の登録：USS の頻度は当初予期された数字よりも遥かに多い事が示唆されており、とりわけ妊娠合併 TMA の原因としては一番多いものではないかと云われている。本疾患の認知度普及を計るために倫理委員会承認のもとに USS registry を作成し、患者や患者主治医に情報の共有と、了解の元に情報開示を行う。
- 4) TTP 治療の公費負担申請活動：TTP は難治疾患であるが医療費の公費負担は認められていない。後天性 TTP は勿論であるが、USS (先天性 TTP) については TMA 発症防止のために、定期的な新鮮凍結血漿輸血が必要である。この費用の公費負担制度については各都道府県で温度差があるので、一律公費負担を患者団体と共に厚労省に請願する運動を展開する。

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：	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

ITP 診療に関して本研究班では、従来の成果を継続、発展すべく、

- 1) 疫学研究、
 - 2) 治療の標準化、特に ITP 治療の参照ガイドの作成、
 - 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3つの柱として ITP の解析を行っていく予定。

以下にその概要を記載

- 1) 疫学研究の継続、発展（羽藤、倉田）

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してきた。また臨床調査個人票をより最新版にするべく、その改訂作業を行ってきた。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今後も継続して行う予定。平成 24～26 年度の臨床調査個人表のデータを中心に、難治症例の頻度やその治療内容に関しても解析を予定している。

2) ITP 治療の参照ガイドの作成の継続 (2012 年版の改訂作業の準備) (班員全員)

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。現在リツキシマブは ITP に対する適用はないが、難治性 ITP に対するリツキシマブの医師主導治験も終了し、その適応拡大に向けて準備中である。そのため、リツキシマブの ITP に対する適応拡大が確定した時点で、2012 年版の改訂作業を進める予定。2016 年度 (あるいは 2017 年度) に改訂版を公開予定。

妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドは完成しており、日本血液学会の機関紙である「臨床血液」に受理され掲載予定。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。今後は、日本血液学会とも協議しつつ、ITP 診療医が自由に妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドにアクセスできるように、関連学会と連携し Web 上で公開する予定。

3) 病態解析と ITP 診断検査の開発 (桑名、富山)

ITP の診断は、いまだ除外診断が主体となっている。そのため、さらなる病態解析とそれに基づく診断法の開発が必要である。当 ITP サブグループが提唱した ITP 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、保険収載にむけて検討する。

同時に ITP における抗血小板抗体の解析とその検出法の開発、ELISPOT assay の実用化、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など、ITP 病態の解析を行う予定。

特発性血栓症サブグループ事業計画

研究分担者

小嶋哲人 名古屋大学
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

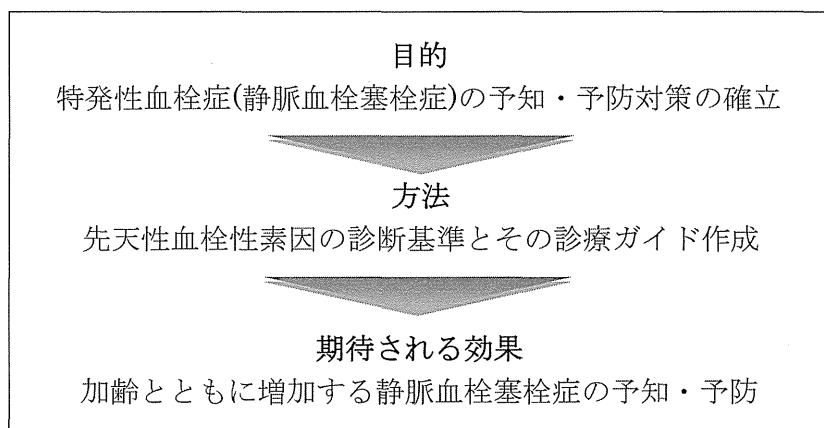
研究協力者

坂田洋一 自治医科大学
横山健次 東海大学
中村真潮 三重大学
榛沢和彦 新潟大学
根木玲子 国立循環器病研究センター
尾島俊之 浜松医科大学
杉浦和子 浜松医科大学

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・重症度分類の改正、診療ガイドライン等の確立や改正及び普及などを行う。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、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）を取り上げる。主たる関連学会は日本血液学会で、本研究班の研究代表者、分担者は当該学会の専門委員会（診療委員会）のメンバーであり、連携が取れている。

(3) 特発性血栓症/先天性血栓性素因

加齢とともに増加する静脈血栓塞栓症の日本人での発症原因と発症メカニズムを明らかにし、その予知・予防対策を確立することは、超高齢化社会を迎えた我が国において急務である。本研究では、エコノミークラス症候群としても国民から注目される静脈血栓塞栓症である特発性血栓症の予知・予防のための対策確立を目的とする。人種差を認めるものの日本人にも決して少なくない特発性血栓症（静脈血栓塞栓症）の先天的な誘因となる「先天性血栓性素因」について、その診断基準ならびに診療ガイドラインの作成を目指す。なかでも、日本人に多い「先天性プロテインS欠損症」の妊娠合併症例や女性ホルモン剤服用者の診療ガイド、および周術期治療ガイドの作成は重要な課題である。



研究計画・方法

(3) 特発性血栓症/先天性血栓性素因

特発性血栓症に対し、診断基準や治療ガイドの策定を中心に活動する。これらの作成にはエビデンスの収集と診断法の確立が必須であり、研究班として新たな診断法や治療法の保険収載へ向けての活動も行う。特発性血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を行う。具体的には、以下の先天性血栓性素因の診断基準および治療ガイドの策定を目指す。

(a) 「先天性血栓性素因の診断基準」

(b) 「先天性血栓性素因患者の診療ガイド」

(c) 「先天性血栓性素因患者の周術期診療ガイド」

(日本人にも多くみられるアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの各欠損症患者におけるの個別周術期診療ガイド策定も視野に入れる)

(d) 「妊娠合併および女性ホルモン剤服用先天性プロテインS欠損症患者の診療ガイド」

(日本人には先天性プロテインS欠損症の頻度が高く、妊娠時や女性ホルモン剤服用時にはプロテインSが低下する)

初年度に診断基準、治療ガイドの素案を策定、

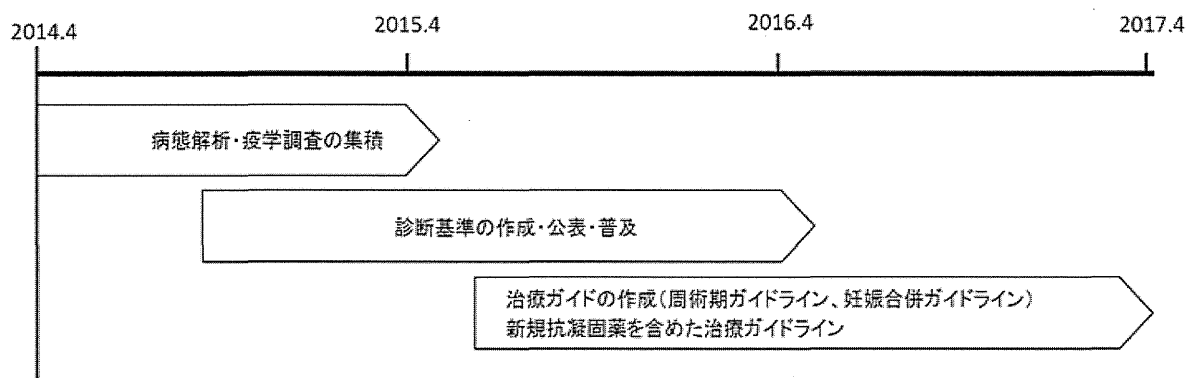
2年目に全国医療施設対象のアンケート調査を実施、

3年目に診断基準および治療ガイドの策定を目指す。

これらの研究を通して先天性血栓性素因患者における静脈血栓塞栓症の発症予防ガイドを策定し、特発性血栓症の発症予防を期す。

- 平成26年度：病態解析、診断基準の作成
- 平成27年度：診断基準の公表、普及、治療ガイドの作成開始
- 平成28年度：治療ガイド（周術期、妊娠合併）の完成、新規抗凝固薬を含めた診療ガイドの作成も

先天性血栓性素因のロードマップ



先天性血栓性素因（家族性／遺伝性血栓性素因）の疾患概念（案）

- 血液凝固・制御因子の遺伝子異常に伴う血栓傾向（血管障害、血流障害に伴う血栓傾向を除く）を示す病態
- 静脈血栓塞栓症（VTE）の家系内発生、若年性（40歳以下）発症、繰り返す再発、まれな静脈（上矢状洞静脈洞、上腸間膜静脈など）での発症、などがみられる

<診断基準（案）>

本人もしくは家系内に静脈血栓塞栓症（VTE）の発症がみられ、かつ以下のいずれかを示す

1. VTE 発症リスクとなる血液凝固／制御因子の遺伝子異常をもつ
2. 遺伝子異常は不明でも、VTE 発症リスクとなる血液凝固／制御因子異常を家族性／遺伝性にもつ

なお、VTE 発症リスクとなる血液凝固／制御因子異常の主なものには以下のものがある

- a. 凝固制御因子（AT、PC、PS など）欠乏症
- b. APC 抵抗性
- c. AT 抵抗性
- d. 凝固因子（プロトロンビン、第 VIII 因子、第 IX 因子など）増加症

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究班

第 2 回班会議

日時：平成 27 年 1 月 30 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 2 号館 11 階中会議室

プログラム・抄録集

研究代表者 村田 満

血液凝固異常症等に関する研究班 第2回班会議プログラム

日時：平成27年1月30日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 2号館11階中会議室

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満

10：10～ 国立保健医療科学院 武村 真治 様

10：20～ 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

研究分担者：桑名 正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

羽藤 高明 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

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

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

宮川 義隆 埼玉医科大学医学部

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

研究分担者：和田 英夫 三重大学医学部

宮川 義隆 埼玉医科大学医学部

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

八木 秀男 近畿大学奈良病院血液内科

11：00～ 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

研究分担者：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 金沢大学大学院医学系研究科病態検査学

研究協力者：

坂田 洋一 自治医科大学／横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院

榛沢 和彦 新潟大学教育研究院／中村 真潮 三重大学大学院

尾島 俊之 浜松医科大学／杉浦 和子 浜松医科大学

11：20～12：20 各グループミーティング

12：20～13：00 昼食

13 : 00～13 : 45

ITP 班研究報告：司会 富山 佳昭

羽藤高明・島田直樹・倉田義之 「臨床調査個人票集計による ITP の全国疫学調査」

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」

柏木浩和 「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」

13 : 45～14 : 45

TMA 班研究報告：司会 藤村 吉博

藤村吉博 「ADAMTS13 活性測定試薬の保険適用取得への活動状況」

和田英夫 「三重大学における TMA の検討」

宮川義隆 「TTP に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」

小亀浩市 「先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析～新たに見つかったスプライシング異常～」

14 : 45～15 : 00 休憩

15 : 00～16 : 15

特発性血栓症班研究報告：司会 小嶋 哲人

小嶋哲人 「特発性血栓症リスク・AT resistance 検出検査」

榛沢和彦 「広島豪雨土砂災害の深部静脈血栓症」

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」

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値におよぼす影響」

終了

平成 26 年度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・佐野有果

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：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
島田直樹	国際医療福祉大学 教授

ITP 診療に関して本研究班では、従来の成果を継続、発展すべく、

- 1) 疫学研究、
- 2) 治療の標準化、特に ITP 治療の参照ガイドの作成、
- 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3つの柱として ITP の解析を行っていく予定。

以下にその概要を記載

- 1) 疫学研究の継続、発展（羽藤、倉田、島田）

ITP に関して、厚労省より平成 24 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した。ITP 医療受給者証所持患者は 24,100 人であった。また臨床調査個人票をより最新版にするべく、その改訂作業を行ってきた。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今後も継続して行う。トロンボポエチン受容体作動薬の使用実態および、難治症例の頻度やその治療内容に関する解析も行う。重症度分類に関する検討も行う予定。

- 2) ITP 治療の参照ガイドの作成の継続（2012 年版の改訂作業の準備）（班員全員）

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（現在オープンアクセス化）。現在リツキシマブは ITP に対する適用はないが、難治性 ITP に対するリツキシマブの医師主導治験も終了し、その適応拡大に向けて準備中である。そのため、リツキシマブの ITP に対する適応拡大が確定した時点で、2012 年版の改訂作業を進める予定。2016 年度（あるいは 2017 年度）に改訂版を公開予定。

妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドは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。日本血液学会の機関紙である「臨床血液」に受理されオープンアクセス掲載。さらに本班会議から関係する医師に別冊配布した。「臨床血液」に掲載されている、成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版もオープンアクセス掲載となった。さらに「血液凝固

等の研究班」のホームページを作成した（村田）

3) 病態解析と ITP 診断検査の開発とその普及（桑名、富山、柏木）

ITP の診断は、いまだ除外診断が主体となっている。そのため、さらなる病態解析とそれに基づく診断法の開発が必要である。当 ITP サブグループが提唱した ITP 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、保険収載にむけて検討する。

同時に ITP における抗血小板抗体の解析とその検出法の開発、ELISPOT assay の実用化、網状血小板比率測定の見直し（多項目自動血球分析装置との比較検討）、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など、ITP 病態の解析を行う予定。

TTP サブグループ

グループリーダー：	藤村吉博	奈良県立医科大学輸血部	特任教授
班員：	宮川義隆	埼玉医科大学総合診療内科	教授
	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	慶応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
	松本雅則	奈良県立医科大学輸血部	教授

日本国内のTTP症例の病態解析を行い、独自のTTP診断と治療ガイドラインを作成することを目的としている。

1998年から本研究班として継続して実施しているTMA症例登録は、2014年12月末までに1323例（速報値）のTMAを日本国内で集積した。先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群：USS)患者数は57例となったが、昨年新規に発見した症例は5例であった。このうち54例でADAMTS13遺伝子解析を実施した。また、後天性TMA1177例のうち、基礎疾患が無い原発性でADAMTS13活性著減例295例を後天性TTPとして同定した。

海外のTTP診断基準に準拠してADAMTS13活性が10%未満の症例をTTPとする診断基準を作成した。また、TTPが指定難病となったため、その重症度も判定するための重症度分類も作成した。しかし、現状ではADAMTS13検査が保険適用となっていないことより、本年度「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。今後、ADAMTS13活性測定キットを製造・販売している会社と協力して体外診断薬承認のために治験を行う計画である。

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年末で終了し、来年度も緊密に連携を取りながら、治験の結果に基づき早期の保険適用取得を目指す。最終的には、血漿交換に加えてリツキシマブの使用を追加したTTP治療ガイドラインを作成する予定である。