

總括研究報告書

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って、(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ピン、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。

