

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
島田直樹	国際医療福祉大学 教授
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、島田）

ITP に関して、H27 年度より特定疾患より指定難病に変更され、臨床個人調査表の様式も改訂されている。厚労省より平成 25 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 24,956 人であった。成人に焦点を当てた解析を行った。トロンボポエチン受容体作動薬は近年、急激に使用例が増加していたが、H25 年度は前年度とほぼ同じ程度の使用で慢性更新型の約 12%であった。

- 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、2015 年 IJH 誌に掲載された。リツキシマブの ITP に対する適応拡大に配慮しつつ、2012 年版の改訂作業を進める予定。

一方、妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドは 2014 年に日本血液学会の機関紙「臨床血液」に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。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その他施設共同研究の検討、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 診断法の検討およびその病態の解析法の検討を行う予定。

TTP グループ

グループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学輸血部 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 国立循環器病研究センター 部長
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 国立循環器病研究センター 前部長
八木 秀男 近大奈良病院 血液内科 准教授
藤村 吉博 奈良県立医科大学輸血部 特任教授

平成27年度の実績

以下の5項目を行った。

- 1) 全国の医療機関から血栓性微小血管症（TMA）症例の集積を続行した。2014年度末までで1323例。2015年末は現在集計中。
- 2) 先天性TTP（Upshaw-Schulman症候群）診断のためADAMTS13遺伝子解析を行った。USS登録数59例で遺伝子解析実施済み57例。
- 3) TTP治療ガイドライン案を作成した。（添付）
- 4) リツキシマブのTTPへの保険適用拡大
2014年に医師主導治験を実施し、治験報告書を作成した。
- 5) ADAMTS13検査の保険収載と同活性測定キットの体外診断薬承認。
キットの体外診断薬承認のため、患者検体を使った臨床性能試験を2016年1月から3月まで実施予定である。

平成28年度の計画

上記1)～5)の継続に加えて、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)が対象疾患として当グループ担当となり、新たな班員、協力者が加わってTMAグループとして以下の項目につき活動予定である。

- 6) aHUSの症例集積と病態解析
- 7) 補体調節因子の遺伝子解析

TTP 治療ガイド (案) Version 5

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)は、緊急に治療を必要とする致死性疾患である。原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に本疾患を疑うことが重要である。指定難病の診断基準では、ADAMTS13 活性が 10%未満の症例のみを TTP としているが、10%以上の症例でも同様の治療方法が有効な症例も存在する。また、ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、病状によってはその結果を待たずに治療を開始する必要がある。

TTP には先天性 (Upshaw-Schulman 症候群 : USS) と、後天性が存在する。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体 (インヒビター) が産生されることにより発症する。ADAMTS13 活性が 10%未満に低下している症例でインヒビターが存在すれば後天性である。それ以外の症例は USS が疑われるが、経時的な同活性の確認や両親の検査で後天性との鑑別が可能な場合があるが、最終的な診断は ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

本ガイドラインでは後天性を中心に記載し、最後に先天性を別項目として記載する。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。ADAMTS13 活性非著減例 (10%以上) の治療については、本ガイドでは扱わない。

1. 後天性 TTP

1) 急性期

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合、後天性 TTP を疑うことが重要である。できるだけ、早期に治療を開始することが必要である。他疾患との鑑別のため直接クームス試験陰性を確認し、破碎赤血球の存在が参考になる。また、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、トロポニンを確認する。

A 初期治療

a) 血漿交換 (1 A)

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量の 1~1.5 倍 (一般に循環血漿量は 40~50 mL/kg とされる) を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない超高分子量 von Willebrand 因子重合体の除去、などが予想される。1) の効果が期待できないため、アルブミンを置換液として使用してはいけない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が悪いことが報告されている。

血漿交換

FFP 50-75mL/kg を置換液として、1 日 1 回連日施行する。

理想としては、英国ガイドラインに記載されているように、血小板が正常化 (15 万/uL 以上) して、2 日後まで連日施行することであるが、日本国内では保険適用 (1 週間

に3回、3ヶ月まで)の問題から実際には困難である。そのため、当初5日程度連日施行後に隔日に施行し、血小板数とADAMTS13等の推移を見ながら、血漿交換の実施を判断する。

b) ステロイド療法 (1 B)

ステロイドパルス療法、ステロイド大量内服のいずれも使用されているが、どちらが有用かは明らかになっていない。重症例にステロイドパルスが選択される傾向にある。ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待できる。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。

ステロイドパルス療法 (保険適用外)

5%ブドウ糖 または生理食塩水 500mL

メチルプレドニゾン 1000mg

1日1回 約2時間かけて点滴静注 当初3日間継続
その後ステロイド量を漸減する

ステロイド大量内服 (保険適用外)

プレドニゾン 1mg/kg/日 朝を中心に内服

例 患者体重60kgの場合 プレドニゾン60mg、12錠内服
朝6錠、昼4錠、夕2錠

c) 抗血小板薬 (2 B)

血小板数が5万/uL以上に回復した場合にアスピリン投与が行われる場合があるが、TTPの再発に対する効果は明らかではない。

抗血小板薬療法 (保険適用外)

アスピリン 81-100mg 1日1回、朝内服 ステロイド中止まで

d) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値7.0g/dL未満を目安に行うが、心疾患が存在すれば8.0g/dL未満を目安とする(1 A)。なお、血小板輸血は明らかな出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる(1 B)。

また、膠原病、悪性腫瘍やチクロピジンなどの薬剤使用などによりADAMTS13活性が著減する二次性TTPが存在する。薬剤性の場合は薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。

B 難治例、早期再発例

上記の急性期の治療を5回以上行っても血小板数が5万/uL以上とならない場合、も

しくは15万/uL以上に回復しても再度血小板数が5万/uL未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する(1B)。この場合に、血漿交換によるADAMTS13の投与によって、ADAMTS13インヒビターが上昇している場合(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13検査が必要である。ADAMTS13 inhibitor boostingの場合は、リツキサン治療が強く推奨される。なお、TTPに対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は10日~14日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合がある。

a) リツキシマブ(1B)(保険適用外)

リツキシマブは、CD20に対するモノクローナル抗体で、Bリンパ球に作用することでADAMTS13インヒビターの産生を抑制する。

リツキシマブ療法

1回投与量 リツキシマブ 375 mg/m² 輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。

1週間に1回投与、合計4回

リツキシマブ以外に下記の治療が難治性、再発性症例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

b) シクロfosファミド(2B)(保険適用外)

生理食塩水 500mL

シクロfosファミド 500mg/body or m²

1日1回、2時間で投与、通常は1回のみ投与

c) ビンクリスチン(2B)(保険適用外)

生理食塩水 20m l

ビンクリスチン 1mg/body、1日1回ゆっくり静脈投与、通常は1回のみ投与

d) シクロスポリン(2B)(保険適用外)

シクロスポリン 4mg/kg 1日2回に分けて連日内服投与。

シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ100-200ng/mL程度を維持する。

e) その他の治療(保険適用外)

以前は脾臓摘出(2C)、免疫グロブリン大量療法(2C)が難治例、再発例のTTPに対して実施されていたが、リツキシマブが使用できるようになったことより、現状では選択される機会が少なくなっている。

C. 寛解期

寛解期となった場合、ステロイド治療は、ADAMTS13活性およびインヒビターの経過

を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、最低1年間は定期的に通院し、血小板数とADAMTS13検査などを行うことが望ましい。

2. 先天性TTP (USS)

USSの特徴として、新生児期の重症黄疸にて交換輸血を受けている場合がある。その後、血小板減少が再発するためFFPの定期輸注が行われている早期発症例がある。また、妊娠、感染などを契機に初めてTTP発作が出現し、成人以降に診断される症例も存在する。USSの中には、FFPの定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみFFPの輸注が必要で、定期輸注は必要がない症例まであり、FFPの定期輸注の必要性は症例によって異なる。

FFP輸注 (1B)

FFP 5~10 mL/kgを2~3週ごとに輸注する。症状出現時には、まず10mL/kgを輸注して効果を確認する。この際ドナーの人数が最小となるように考慮する。

現在までに日本国内で経験はないが、USSでADAMTS13同種抗体が産生された場合にはFFPの効果が悪くなると思われるので、USSにおいてもADAMT13インヒビターの定期的な検査が必要である。

表1 GRADE systemによる推奨度

推奨度の強さ
1: 強い推奨 胎どの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い
2: 弱い推奨 良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い
推奨の基になったエビデンスの質
A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス
B: RCTsによる限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス
C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

註: RCT: ランダム化比較試験

特発性血栓症／先天性血栓性素因サブグループ研究報告

研究分担者：

森下英理子 金沢大学
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

研究協力者：

坂田洋一 自治医科大学
津田博子 中村学園大学
横山健次 東海大学
中村真潮 村瀬病院
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
關谷暁子 金沢大学

特発性血栓症サブグループ研究は、静脈血栓塞栓症(VTE)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、VTEの予知・予防の対策確立を目的としている。具体的には、以下の4項目を研究課題としている。

- (a) 「先天性血栓性素因の診断基準」の策定
- (b) 「先天性血栓性素因患者の診療ガイドライン」の策定
- (c) 「先天性血栓性素因患者の周術期診療ガイドライン」の策定
- (d) 「妊娠合併先天性プロテインS欠損症患者の診療ガイドライン」の策定

「先天性血栓性素因」は難治性疾患であるにもかかわらず厚労省の指定難病に認定されていないため、本年度は特に指定難病認定の取得を目指して、「先天性血栓性素因の診断基準」ならびに「重症度分類」の策定を行った。

1. 「先天性血栓性素因の診断基準」の策定（班員全員）

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究班」の研究代表である山口大学の賀正一先生の協力を得て、小児期の年齢別活性値の下限値など貴重なデータを頂戴し、「特発性血栓症（先天性血栓性素因による）」の診断基準ならびに「重症度分類」を作成した。作成した診断基準および重症度分類は、日本血栓止血学会SSC血栓性素因部会、静脈血栓症/肺塞栓症部会にて検討いただいたのち、理事会の承認を得た。また、作成した診断基準ならびに重症度分類を用いて、指定難病の申請を行った。今後は、日本血液学会あるいは日本血栓止血学会の機関誌に、特発性血栓症の診断基準を投稿し、広く周知されることを目指す。

2. 「妊娠合併先天性プロテインS欠損症患者の診療ガイドライン」の策定（小林、渡島、杉浦）

個別研究にて「先天性PS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」をめざし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のデータベースを用いた日本における経口避妊薬(OC)の副作用としての血栓塞栓症の解析を行ない、日本のOC服用者の血栓塞栓症の実態及びリスクがはじめて明らかにな

った。今後は血栓性素因を有する場合の解析を行い、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を目指す。

3. 先天性血栓性素因の病態解析

個別研究として、アンチトロンビン(AT)欠損症 10 例の遺伝子解析（小嶋）、プロテインS-K196E 変異の酵素学的解析（宮田）、AT 抵抗性およびフィブリノゲン活性化低下により無症状を示した先天性プロトロンビン異常症（Prothrombin Himi）の機能解析（森下、關谷）など、血栓性素因の発症機序の解明の検討を行った。

平成28年度は、「先天性血栓性素因患者の診療ガイドライン」や「妊娠合併先天性PS欠損症患者の診療ガイドライン」「先天性血栓性素因患者の周術期診療ガイドライン」の策定を予定している。

個別研究

アンチトロンビン抵抗性およびフィブリノゲン活性化低下により無症状を示した先天性プロトロンビン異常症 (Prothrombin Himi) の機能解析

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科病態検査学 森下英理子、高田麻央、關谷暁子
名古屋大学大学院医学系研究科 高木明、小嶋哲人

【目的】先天性プロトロンビン (PT) 異常症は通常出血傾向を呈するが、無症候の症例も報告されている。近年、アンチトロンビン (AT) に抵抗性を示し血栓傾向となる異常トロンビンが報告され、新しい血栓性素因として「AT 抵抗性」が提唱された。我々は以前、無症候性の先天性 PT 異常症 (Prothrombin Himi) 患者の遺伝子解析を行い、2 種類の遺伝子変異 g. 8751T>C, p. Met380Thr および g. 8904G>A, p. Arg431His を同定した。今回、この 2 種類の変異プロトロンビンを作製し、AT 抵抗性ならびにフィブリノゲン活性化能を検討したので報告する。

【方法及び結果】野生型、M380T 変異型、R431H 変異型の 3 種類のリコンビナント PT を、CHO 細胞を用いて発現させ、機能解析を行った。凝固一段法を用いた活性測定の結果、M380T 変異型の凝固活性は検出感度以下であり、R431H 変異型は野生型の 20%に低下していた。一方、合成基質法を用いて測定した活性は、野生型を 100%とすると M380T 変異型は 61%、R431H 変異型は 67%とやや低下していた。変異型トロンビンの AT による不活化動態を解析するために、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) 量を測定した結果、R431H 変異型では、TAT の形成が野生型と比較して 40%に低下していた。一方、M380T 変異型は 120 分間の不活化反応で TAT の形成がほとんど認められなかった。

【考察】以上の結果から、M380T 変異型は凝固能がほとんど存在せず、生体内での止血は R431H 変異型が担っていると推測された。発端者がまったく出血傾向を示さなかった理由として、R431H 変異型は凝固活性が低下しているが、AT との結合不全により AT の不活化に抵抗するため、通常のプロトロンビンよりも長く活性が保たれ、その結果止血に必要な凝固能が維持されていると推測された。

血栓性素因の調査研究:先天性 AT 欠損症の遺伝子解析

名古屋大学大学院医学系研究科 小嶋哲人

【はじめに】これまで我々は、先天性血栓性素因の原因となるアンチトロンビン (AT) プロテイン C、プロテイン S 欠損症の遺伝子異常解析、さらに新たな先天性血栓性素因の AT レジスタンスの原因遺伝子異常としてプロトロンビン異常症を報告してきた。今回、本研究班の 2 年間に AT 欠損症疑い 10 症例の遺伝子解析を行ったので報告する。

【方法】各症例のゲノム遺伝子を用い、それぞれ *SERPINC1* の全エクソンをそのイントロンとの境界領域を含めて PCR 増幅後、直接シーケンス法により塩基配列を解析した。さらに、遺伝子変異を同定されなかった症例では MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法にて遺伝子欠失解析を行い、欠失症例の breakpoint 同定を行った。なお、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと施行した。

【結果および考察】*SERPINC1* 各エクソン PCR 産物のダイレクトシーケンス法では 10 症例中、3 症例に AT 欠損症の原因と思われる遺伝子変異を同定した。また、残り 7 症例について MLPA 法にて遺伝子欠失解析を行った結果、1 症例にエクソン 3-5 の欠失と 2 症例にエクソン 7 欠失を同定した。前者は、*SERPINC1* 領域内 (イントロン 2 とイントロン 5) に存在する Alu 配列間の相同組み換えの結果生じたエクソン 3-5 の欠失症例と判明した。また、後者 2 症例は親子例で、相同組み換えを繰り返す FoSTeS (Fork Stalling and Template Switching) モデルで説明できる 7 塩基挿入を伴う *SERPINC1* のイントロン 6 から下流 35kb に及ぶ大規模欠失例と判明した。残り 4 症例の AT 活性低下は、妊娠合併 DVT や原因不明 DVT による消耗性、あるいは新生児期の産生低下によるものと考えられた。

【結論】特発性血栓症を発症し AT 欠損症を疑われた症例において、*SERPINC1* 遺伝子解析を行った結果、6 症例に種々の遺伝子変異・異常を同定した。また、*SERPINC1* 遺伝子異常を同定できなかった症例の AT 活性低下には、他の原因の存在が示唆された。

日本人の静脈血栓塞栓症のリスクであるプロテインS-K196E 変異の
酵素学的解析

国立循環器病研究センター 宮田敏行、丸山慶子、秋山正志、小亀浩市

プロテイン S(PS) K196E 変異(PS Tokushima 変異)は日本人特有の血栓性素因である。PS K196E 変異は、日本人の約 55 人に 1 人の頻度で存在する。本研究では、組換えヒト PS-K196E 変異体の酵素学的解析を行い、変異による血栓症発症の分子メカニズムを検討した。野生型および変異型 PS 発現細胞を大量培養し、培養上清からアフィニティークラム、および翻訳後修飾された PS を精製できるといわれる陰イオン交換カラムを用いて、野生型 PS と変異型 PS を精製した。これらの精製した PS を用いて、APC 依存性抗凝固能および TFPI 依存性抗凝固能を測定した。その結果、変異型 PS は、APC 依存性抗凝固能が野生型に比べ約 46%と低下していたが、TFPI 依存性抗凝固能は正常であった。また、PS の抗凝固能発揮に必要なリン脂質との結合 (K_d : 野生型 77.09 ± 6.45 nM、変異型 78.25 ± 7.61 nM) や、PS の抗凝固能を阻害する C4BP との結合 (K_d : 野生型 8.15 ± 1.10 nM、変異型 8.22 ± 0.78 nM)、PS を失活させるトロンビンによる切断は、いずれも正常であった。以上の結果より、K196E 変異が VTE のリスクになるのは、APC 依存性抗凝固能の低下によると考えた。

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

研究分担者： 浜松医療センター院長 小林 隆夫
研究協力者： 浜松医科大学健康社会医学講座教授 尾島 俊之
名古屋市立大学大学院看護学研究科講師 杉浦 和子

経口避妊薬（エストロゲンとプロゲステンの合剤：combined oral contraceptive；COC）に関連した血栓塞栓症の報告は海外では多いものの日本人における実態は不明である。この実態調査としてわれわれは 2 つの研究を行っている。一つは「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、もう一つは「独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のデータベースを用いた日本における経口避妊薬の副作用としての血栓塞栓症」である。今回は後者の解析結果を報告する。

われわれは PMDA の医薬品の副作用に関するデータベースを用いて 2004 年 4 月以降 2013 年 12 月までに報告された COC 使用に関連した血栓症（静脈血栓塞栓症：VTE および動脈血栓塞栓症：ATE）の実態およびそのリスクを評価した。肥満リスクに関する症例対照研究のコントロールは日本の国民健康・栄養調査（2012 年）のデータを用い、発症率を推定するための分母はアイ・エム・エスジャパン社のデータ（全国の処方数）を用いた。本研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認を受けて行った。その結果、10 年間に 581 件の報告を抽出した。その内訳は、VTE394 件、ATE154 件、部位不明の血栓症 33 件であった。VTE では、DVT と PE がもっとも多く 78.4%を占めており、脳静脈血栓症は 11.4%、その他の静脈血栓症が 40 件であった。ATE では、脳梗塞が最も多く 76.0%で、冠動脈疾患は 17 件、その他の動脈血栓症が 20 件であった。服用開始 90 日以内に発症したすべての血栓塞栓症の頻度は 45.5%であり、360 日以内の発症が 81.2%であった。すべての COC およびプロゲステン単剤を合算した発症頻度は、VTE が 1.11、ATE が 0.37、すべての血栓塞栓症が 1.56 であり、発症頻度は欧米人よりわずかに低い程度であった。肥満群（BMI \geq 25）の COC 使用者では標準体重群に比し VTE リスクは 2 倍以上であった。ジェノゲストを除く月経困難症治療薬の年齢階層別発症頻度は、特に VTE で、日本人においても欧米人と同様に高く、40 歳を過ぎてから急激に増加することが明らかになった。また、第 4 世代プロゲステンの発症頻度は、欧米人同様第 1 世代プロゲステンより高く、この傾向は VTE で顕著であった。なお、ATE の発症頻度に関しては、50 歳代では高くなったものの、プロゲステン世代による差異は小さかった。今回の解析は PMDA に報告された症例に限られるものの、日本の OC 服用者の血栓塞栓症の実態及びリスクがはじめて明らかになった。死亡率は極めて低かったが、リスクである血栓症も常に念頭に置いて、安全な処方と血栓症の早期発見・早期診断を心がけることが肝要である。今後は血栓性素因を有する場合の解析を行い、適切な予知方法を盛り込んだ診療ガイドラインの策定を行いたい。

血小板輸血は後天性 TTP の予後を悪化させるか？

奈良県立医科大学 輸血部

吉井 由美、藤村吉博、松本雅則

後天性原発性 TTP (aTTP)患者に対する血小板輸血は従来禁忌と考えられてきたが、近年では出血傾向を認める患者に対して、最低限の血小板輸血は予後に影響しないとの報告もある。今回我々は、aTTP 患者において、血小板輸血が予後に及ぼす影響について解析した。

2000年3月から2013年12月までに日本全国の医療機関から当ラボへ解析を依頼された1211例の血栓性微小血管障害症(TMA)患者のうち、ADAMTS13活性が10%未満で自己抗体陽性の265名のaTTP患者を対象とした。ADAMTS13活性測定は2005年3月まで(前期)はVWFマルチマー法を使用し、2005年4月以降(後期)はELISA法を用いた。なお臨床医にADAMTS13活性を報告するまでの期間は、前期で4-7日、後期では2日であった。また、調査票ベースで診断時の症状、治療、生存日数について調査を行った。

COX 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、263例全体では60歳以上および中枢神経障害合併症例で有意に生存期間が短縮した。血小板輸血の有無は予後に影響しなかった。次に、前期91例、後期174例に分けてサブ解析を行った。血小板輸血を受けたのは前期17例(18.7%)、後期31例(18.0%)であった。後期症例では60歳以上、中枢神経症状合併例で予後不良であり、血小板輸血は有意な危険因子とはならなかったが、前期症例では60歳以上、血小板輸血が有意な予後不良因子として抽出された。

血小板輸血は、前期症例で有意に予後を悪化させたが、後期症例では有意差はなかった。これはADAMTS13検査が早期に判明することにより、血漿交換や免疫抑制療法の開始および継続や追加治療の必要性を的確に判断することが可能になり、救命できた可能性があると考えられる。

TMA と DIC の鑑別ならびに aHUS の鑑別

三重大学検査医学 和田英夫

播種性血管内凝固 (DIC) は溶血を伴うことがある血小板減少性疾患であり、血栓性微小血管障害 (TMA) との鑑別が必要である。TMA 病態を呈する DIC には、固型癌 (特に胃癌) の骨髄転移ならびに溶連菌感染に伴う敗血症 DIC がある。特に救急領域では、溶連菌感染に伴う敗血症 DIC で、著しい臓器障害ならびに溶血を伴うことがあり、血漿交換の対象になることがある。これらの、DIC 症例を紹介する。

また、腎障害を伴う自己免疫疾患では否定形容血性貧血 (aHUS) との鑑別が重要である。我々は C3_Ile1157Thr の 8 家系を follow しているが、これらは必ずしも経過が良好でなく、再発を繰り返す症例もあり、再発例で C3 腎症を合併した症例も経験した。エクリツマブは、これらの 4 例で著効を示している。これらの aHUS 症例の最新の状況について紹介する。

先天性 TTP 疑い患者 3 家系の ADAMTS13 遺伝子解析

国立循環器病研究センター分子病態部 小亀浩市

先天性 TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）は von Willebrand 因子切断酵素 ADAMTS13 の活性著減によって起こる疾患であり、患者は ADAMTS13 遺伝子異常の複合ヘテロ接合体あるいはホモ接合体である。本研究では、日本における先天性 TTP 疑い患者家系の ADAMTS13 遺伝子解析を行っている。今年度は、先天性 TTP 疑い患者の 3 家系を解析した。

USS-XX 家系においては、患者・父・母・兄の ADAMTS13 遺伝子をダイレクト・シーケンシング法で解析した。その結果、患者は c. 2723G>A (p. C908Y) のホモ接合体で、父および母は p. C908Y のヘテロ接合体であった。兄は異常なしであった。p. C908Y は過去に解析した 47 家系中 7 家系に同定された原因変異である。

USS-YY 家系においては、患者・父・母・弟を解析した。患者は c. 2918_2919del (p. R973Nfs*14) と c. 3092G>A (p. G1031D) の複合ヘテロ接合体と推定された。母は p. G1031D のヘテロ接合体であったが、父に異常が見られなかったため、患者の p. R973Nfs*14 の由来は不明である。弟は正常であった。いずれの変異もこれまで国内外で報告例のない変異である。

USS-ZZ 家系では、患者・母・兄を解析し、患者は c. 1198T>C (p. C400R) と c. 2723G>A (p. C908Y) の複合ヘテロ接合体と推定された。母は p. C908Y の、兄は p. C400R のヘテロ接合体であった。患者および兄の p. C400R は父由来であると思われる。p. C908Y は上述のように既知の変異であり、p. C400R は初めて見つかった変異である。

これまでの症例と合わせると、先天性 TTP 疑い患者 56 名 (50 家系) を解析し、53 名 (47 家系) に複合ヘテロ接合体性 (37 家系) あるいはホモ接合体性 (10 家系) の原因変異を同定したことになる。

後天性 TTP に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験

宮川義隆（埼玉医科大学病院）

【背景】欧米では約 10 年前から再発・難治性の後天性 TTP に対して、抗体医薬リツキシマブが広く処方されている。ドラッグラグ解消のため、2014 年 1 月～12 月にかけて国内 13 施設で第 II 相医師主導治験を行った。【試験の概要】対象は日本人成人のうち、少なくとも 5 回の血漿交換療法が無効、または ADAMTS13 インヒビターが 2 BU/mL 以上の再発・難治例とした。医薬品医療機器総合機構の対面助言見解を反映させ、試験デザインはシングルアームとし、承認申請パッケージは本試験のみとすることで当局と合意を得ている。リツキシマブの用法・用量は、375 mg/m²を週 1 回、4 週間投与した。なお、標準的治療である血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの併用を認めた。【結果】被験者 13 名が仮登録し、7 名に治験薬を投与した。治験薬の安全性を 7 名について評価し、6 名を効果判定の対象とした。被験者 6 名のうち 3 名（50%）が女性で、年齢中央値は 41.5 歳であった。ベースラインの血小板数は 2.2 万/μL と低値であった。被験者 6 名全員が前治療の無効な難治例であり、再発例は含まれなかった。なお、ADAMTS13 インヒビターが 2 BU/mL 以上の症例は 2 名（33%）であった。試験成績として、リツキシマブ投与により全員が血漿交換の中止に成功した。治験薬投与 4 週後の血小板数が 10 万/μL を超えたのは 5 名（83%）、15 万/μL を超えたのは 2 名（33%）であった。治療開始 4 週後の血小板数（中央値）は、13.6 万/μL（6.4 万～20.1 万/μL）であり、未知の重篤な有害事象を認めなかった。【考察】海外からの既報と同様、日本人成人の難治性 TTP に対するリツキシマブの効果と安全性を確認できた。【今後の予定】平成 28 年度に論文化して国内における適応拡大の早期承認を目指し、現在作成中の TTP 診療ガイドに反映させたい。

臨床調査個人票集計による ITP の全国疫学調査

研究分担者 羽藤高明 (愛媛大学)

研究協力者 島田直樹 (国際医療福祉大学)

倉田義之 (千里金蘭大学)

1. 方法

厚生労働省に提出された平成 25 年度臨床調査個人票をもとに解析した。

2. 結果および考察

1) 患者数

平成 25 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 24,956 人であり、過去 5 年間ほぼ同数であった。今年度解析可能であった臨床調査個人票は 13,126 人分 (53%) であり、新規患者数は 2,071 人、更新患者数は 11,055 人であった。

2) 年齢分布

新規急性型・新規慢性型では男女とも 65-80 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 61-80 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 2.29 倍であった。

3) 出血症状

新規急性型では紫斑を 79.3%、下血を 8.1%、脳出血を 1.4%の症例において認めた。下血と脳出血は 60 歳以上で血小板数 1 万未満の患者に多かった。

4) 血小板数

新規急性型は血小板数 5 万未満の患者が 98.6%と大多数を占めていたが、治療が行われた慢性更新症例では 45%であり、19.2%が血小板数 2 万未満にとどまっていた。

5) 特殊検査

骨髄穿刺は 90%と高い実施率であった。網状血小板は近年増加傾向にあり、20%に実施されていた。網状血小板数の中央値は 13.4%であり、増加していた。

6) 治療

新規急性型ではプレドニゾン治療が 83%の症例において選択されていた。次いで大量 IgG 療法 30%、ピロリ除菌 29%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 58%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 年間にプレドニゾン治療が 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、急激に使用例が増加していたが、今回は慢性更新型の 12%と前年度とほぼ同じ程度であった。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 148 例 (1.5%) が発症しており、脳出血を発症した 51 例 (0.5%) よりも多かった。

抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞検出法の実用化に向けた試み

桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

ITP の診断には今なお 1990 年に厚生省研究班により作成された診断基準が用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり骨髓検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他疾患の除外が診断根拠となる。しかし、血小板減少をきたす全ての疾患を診療で除外することは現実的に困難で、そのために多岐に渡る血液、画像検査を実施することは医療経済的にも好ましくない。本研究班では平成 16 年度に多施設前向き研究を実施し、ITP に感度、特異度の高い臨床検査に組み合わせて ITP を診断する診断基準案を作成した。本基準は侵襲性の低い血液検査のみで迅速に結果が得られ、感度 93%、特異度 75%と良好な結果を示したが、項目に含まれる検査を保険診療で測定できない点が診療での使用の大きな障害となっている。抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、網血小板比率、血漿トロンボポエチンは研究目的での受託測定が可能になったが、検査費用が発生することから一般診療で普及していない。これら問題点を解決するためには、再現性・汎用性の高い臨床検査薬の開発が不可欠である。そこで、昨年度から抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞 (ITP-ELISPOT) を体外診断薬として認証を受けることを目的とした基礎検討を行っている。昨年度はキットで陽性、陰性コントロールとして用いる抗 GPIIb/IIIa モノクローナル抗体、ヒト IgG を固相化したビーズを最適化することに成功した。本年度は測定系における陽性コントロールや標準化のために必須な較正用基準物質として抗 GPIIb/IIIa モノクローナル抗体産生細胞の作成を目指してきた。まず、ヒト GPIIIa に対するマウスモノクローナル抗体を作成し、IgG-Fc をヒト型に変換したキメラ抗体を作成することができた。本キメラ抗体を産生する CHO 細胞をさらに浮遊化することで、患者末梢血中の抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞と同じ挙動を示す較正用物質として使用可能である。さらに、性能評価のために必要な血小板減少症患者を対象とした多施設臨床試験に実施に向けた準備を進めている。