

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 27 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。平成 27 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 27 年度は 3 年計画の 2 年目として、臨床調査個人票の改定、診断基準の改定、指定難病検討資料などを行った。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より血栓性血小板減少性紫斑病が指定難病となった。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 25 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。血栓性血小板減少性紫斑病については、これまで行ってきた患者集積を続行した。特発性血栓症（先天性血栓性素因）グループにおいては指定難病検討資料を作成した。また、次年度（平成 28 年度）からは非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）についても本研究班で取り扱うことが決定、既存の研究班と合流して研究組織を再編することとした。なお、当研究班の活動はホームページに公開されている。
<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、標準化は極めて重要である。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継続的に行っている。

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 25 年度をまとめることが出来た。さらに ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。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。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た。

妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成に関しては、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いた。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) グループの主要な目標は、本疾患の病態解析と、独自の診断/治療ガイドラインを作成することである。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。平成 27 年度は、グループ全体として、血栓性微小血管症 (TMA) の症例集積、Upshaw-Schulman 症候群 (USS) における ADAMTS13 遺伝子解析の継続、TTP 治療ガイドラインの作成、難治性・再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応の拡大、ADAMTS13 検査の保険収載と測定キットの体外診断薬承認に向けて活動した。今後診断、治療ガイドを含んだ診療ガイドラインを論文としてまとめ、それを実際の臨床で生かせるように ADAMTS13 検査の保険収載とリツキシマブの TTP に対する保険適用拡大を目指して活動を継続する

1) 本邦 TMA の症例集積の継続、症例の特徴の解析：奈良医大輸血部では TMA 症例において ADAMTS13 解析を全国の医療機関から受け付けている。1998 年から開始し、2015 年 12 月末で総数が、1369 例となった。2015 年 1 年間での新規登録患者数は 46 例であり、後天性 TTP で 23 例、膠原病合併 TMA で 14 例が新規登録された。

2) USS における ADAMTS13 遺伝子解析の継続：ADAMTS13 遺伝子解析を 3 例で行い、遺伝子変異が同定された。

3) TTP 治療ガイドの作成：TTP 治療ガイドを作成した。後天性 TTP の急性期では血漿交換とステロイド治療の併用療法を強く推奨したが、ステロイド治療は保険適用が無い。難治例や再発例では、リツキシマブを強く推奨したが、これも保険適用になっていない点が問題である。

4) 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。体外診断薬承認を目指して、臨床性能試験を開始した。奈良医大、倉敷中央病院、埼玉医科大学の3施設を中心に実施する。

5) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応の拡大：血漿交換に不応であるもしくは難治である症例に対してリツキシマブの有効性が報告されている。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。13名が仮登録、6名が効果判定の対象となった。全例で血漿交換が中止可能となり、血小板数の増加を認めた。重篤な有害事象は認めなかった。これらの治験結果をもとに次年度中の適用拡大を目指している。

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、特発性血栓症の先天的要因である「先天性血栓性素因」の診断基準ならびに重症度分類を作成した。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やアンケートを計画している。

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（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された後、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。「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(PT)異常症(Prothrombin Himi)の機能解析に関する研究」では、無症候性PT異常症患者から同定した2種類の変異に対するリコンビナントPTを作成し、活性低下にも関わらず無症候である原因を検索した。「血栓性素因の調査研究：先天性AT欠損症の遺伝子解析」の調査研究では、本研究の2年間にAT欠損症疑い10症例の

SERPINC1 遺伝子解析を行った。「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に関する研究」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。「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 - 女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の調査結果を中心に」の調査研究では、「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」に関して、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て日本における女性ホルモン剤の副作用としての血栓塞栓症の発症について調査した。