

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28年度総括研究報告書
「血液凝固異常症等に関する研究」

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。血液凝固異常症である3つの疾患、すなわち特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性微小血管障害症（TMA）、特発性血栓症、を対象としている。ITPとTMAは平成27年1月より、特発性血栓症は特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による。）として平成29年より指定難病医療費助成制度の対象疾患として位置づけられた。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28年度は3年計画の3年目として、臨床調査個人票の改定、診断基準の改定、診療ガイドの作成および改訂、指定難病検討資料の作成などに取り組んだ。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。平成28年度より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になり、TMAサブグループの中で検討された。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、平成26年度における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、USSにおけるADAMTS13遺伝子解析やTTP診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拡大について検討された。特発性血栓症グループにおいては平成28年度より新生児・小児特発性血栓症研究班と合流し、共同で「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による）」の診断基準および重症度分類を作成し、指定難病認定に向けて資料作成、病態解析を通じた診断法の検討などを行った。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://ketsuekiigyoko.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 臨床個人調査票を基に、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 臨床個人調査票の改訂作業を計画した。今年度は平成 26 年度臨床個人調査票に加え平成 24~26 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。平成 26 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 27,455 人であり、過去 10 年間ほぼ同数であった。また個人調査票改訂作業について今年度は、これまで新規例と更新例の様式が別様式であったが、それを一つの様式に統一する作業を行った。

ITP 治療の参照ガイドと妊娠合併 ITP 診療の参照ガイドの作成に関して、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。また班会議の枠を超え、産科、小児科、麻酔科の専門家も参画し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)。これらの成果はすべてオープンアクセス化している。これらの成果はすべて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

診断法(網状血小板比率、血中 TP0 濃度)の標準化と病態解析、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

TTP グループの本年度の主要な目標は、日本国内の TMA 症例の集積と病態解析を行い、独自の TTP と aHUS の診療ガイドラインを作成することにあつた。本年度から TTP に加えて aHUS も当サブグループの担当となり、グループ名も TMA グループと変更した。TTP と aHUS の症例の集積は順調に継続しており、現在までの解析症例数は TTP 607 例、aHUS146 例となった。aHUS のガイドラインは既に作成されており、本年度 TTP の診療ガイドラインが完成した。

本邦 TMA の症例集積の継続、症例の特徴の解析:ADAMTS13 活性著減例以外も含めた奈良医大 TMA registry では、2016 年に 51 例が追加され、1998 年以降の症例数は総数 1420 例となった。このうち、TTP の診断基準である ADAMTS13 活性 10%未満の症例が 607 例あり、2016 年の増加数は 26 例であった。

USS における ADAMTS13 遺伝子解析の継続:本年度に USS で ADAMTS13 遺伝子解析を実施した症例は 2 例であり、1 例(USS-S)は以前から我々の registry に登録されており今回解析可能となった症例で、もう 1 例(USS-AAA)は今年新規に登録された症例である。

TTP 治療ガイドの作成:昨年度まで

に本グループでは TTP の診断基準と治療ガイドを作成しており、それを併せさせた形で TTP 診療ガイド 2016 を 9 月 30 日に完成させた。その後、日本血液学会から公表していただくため、同学会の診療委員会で討議していただくとともに、同学会雑誌「臨床血液」に投稿し、査読を受け、受理された。TTP 診療ガイド 2017 として、臨床血液 4 月号に掲載される予定である。

難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応拡大：リツキシマブの TTP への保険適用拡大のため 2014 年に医師主導治験を実施し、その結果を 2015 年に論文報告した。この結果をもとに PMDA に保険適用の拡大を申請している。

aHUS について：補体制御因子の遺伝子解析：東京大学腎臓・内分泌内科で aHUS と診断した症例は 77 例であり、それ以前に奈良医大輸血部で集積した 69 例を合わせて、146 例となった。このうち、83 例(56.8%)で異常因子が同定され、H 因子異常が 10 例(6.6%)、MCP 異常が 9 例(6.2%)、C3 異常が 37 例(25.3%)、抗 H 因子抗体陽性例が 20 例(13.7%)であった。

特発性血栓症研究グループ

「特発性血栓症」は、先天性プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症により新生児・乳児期から成人期に亘って重篤な血栓症を発症する疾病である。若年性発症で、再発を繰り返し、重篤な機能障害を合併する。今年度は昨年度に続いて特発性血栓症の指定難病認定に取り組んだ。具体的には診断基準、重症度分

類を策定した。また、先天性血栓性素因の病態解析および診断法・治療法の検討を行うとともに「先天性血栓性素因保有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」に取り組んだ。平成 29 年度実施分として疾病対策部会にて指定難病に認定され、平成 29 年 4 月から医療費助成が開始される予定である(特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による))。今後は患者救済だけでなく、臨床調査個人票による実態調査が可能となることが期待される。

個別研究として：「先天性 AT、PC、PS 欠乏症の遺伝子変異同定率・臨床症状・ならびに直接経口抗凝固薬が活性測定値に及ぼす影響に関する研究」、「新生児発症 PC 欠乏症の臨床像と遺伝子解析の推奨基準」、「プロトロンビン Arg596 ミスセンス変異解析による新たな血栓性素因検索」、「妊娠中の治療域ヘパリンによる抗凝固療法のモニタリングに関する研究」、「先天性血栓性素因保有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」、「熊本地震における静脈血栓塞栓症」、「特発性血栓症としての腹部静脈血栓症」、「超変革 APTT による抗凝固療法のモニターと不育症と血栓性素因」、「ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞における合成プロゲステロン製剤による PS mRNA 発現増加の分子機構解析」が行われた。

特発性血栓症は難治性疾患であるにも拘らず医療費助成の対象となっていなかったが、平成 26-28 年度の研究活動により先天性 PC、PS、AT 欠乏症を要因とする「特発性血栓症(遺伝性血栓性

素因による。)」が平成 29 年度実施分の指定難病に認定されたことは大きな成果といえる。今後、診断法・治療法の標準化、先天性 PC、PS、AT 欠乏症以外の先天性血栓性素因への対応、先天性血栓性素因保有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策定などが課題である。