

# 総合研究報告書

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 26-28 年度総合研究報告書  
「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

血液凝固異常症に関する本調査研究班は、開始時に特定疾患治療研究対象事業であった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、を対象とした研究班である。前2疾患は平成27年1月より、後1疾患は特発性血栓症（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ている。それぞれ3つのサブグループに分かれ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)分子病態解析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、予後などの正確な把握、を目指している。本研究(平成26-28年度)は過去に確立された研究調査体制を踏襲しつつ、より多くの成果発信、具体的には診療ガイドラインの作成や臨床的有用性の高いデータベースの構築などに注力した。診断基準の確立（改訂）、治療ガイドラインの作成（改訂）、疫学調査、は共通事項である。本研究班は、サブグループに分かれ課題に取り組んではいるが、3疾患の病態学や疾患の専門性などの特徴から、専門領域が比較的近い専門家間での情報交換が行われ、班会議以外での場でもグループ間の相互議論が活発であった。さらに疫学専門家を交えた疫学調査を実行した。

(1) ITP:本研究班では、いまだ不明である ITP の病態解析とそれに基づく診断法および治療法の開発、ITP の疫学調査と治療実態に関する情報の解析、適正な治療を提唱する治療ガイドラインの策定を大きな目的としており、これらの事項は ITP の臨床において必須の要件である。ITP に関して、1)疫学調査、2)治療の標準化とその啓発（治療の参照ガイドの作成および改訂）、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（特に病態に則した新たな診断基準の作成）を大きな柱として検討してきた。また新規治療法としてのリツキシマブ療法に関する研究し発表を行った。

(2) TMA:本研究では TMA の病因を明らかにし、早期の診断方法と適切な治療法の確立を目指した。TMA に含まれる代表的な疾患として、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と溶血性尿毒症症候群（HUS）がある。平成28年度から従来主に対象としてきた TTP に加えて aHUS も当サブグループに加わり、TMA グループとして活動した。我々の目標は、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である。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、aHUS 146 例となった。TTP のうち先天性 TTP 症例では ADAMTS13 遺伝子解析、aHUS では補体因子の遺伝子解析を継続している。それらの結果をもとに aHUS のガイドラインは既に作成されており、28 年度 TTP の診療ガイドラインが完成した。

(3) 特発性血栓症：我が国では静脈血栓塞栓症（VTE）の発症頻度は欧米に比べて低いと言われてきたが、食生活の欧米化および高齢化に伴い、VTE の頻度は増加してきている。先天性血栓性素因を要因として発症する特発性血栓症は、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。先天性血栓性素因としては、血液凝固制御因子のプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症、活性化 PC 抵抗性(resistance)、AT 抵抗性(resistance)、血液凝固因子(プロトロンビン、第 Ⅲ 因子、第 Ⅴ 因子など)増加症をきたす遺伝子異常などが含まれる。特発性血栓症サブグループは、エコノミークラス症候群としても注目される静脈血栓塞栓症を対象とし、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療ガイドラインの作成を通して、特発性血栓症の予知・予防の対策確立を目的とした。

## ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

疫学調査、治療の標準化（特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂）、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、を中核としてグループ研究および個別研究を行った。

1) 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。さらに指定難病医療費助成制度への移行に伴い ITP 臨床個人調査表の改訂作業を遂行した。

2) 治療の標準化に関しては、「治療の参照ガイド」の公表に引き続き、「妊娠合併 ITP 診療の参照ガイド」については班会議のメンバーを中心に、産婦人科、小児

科などの専門家も参画した作成委員会を組織し作成、その公開と啓発に努めた

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：個別研究として、1) ITP 診断法(網状血小板比率、血中 TPO 濃度)の標準化と病態解析(富山班員、柏木研究協力者)、2) 血小板減少状態での血小板機能解析法の検討(富山班員、柏木研究協力者)、3) 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞検出法の実用化に向けた試み(桑名班員)が施行された。ITP の補助診断法として、網状血小板比率(RP%)を提唱しているが、日常診療にて利用できる幼若血小板比率(IPF%)の感度、特異度を検証した。血小板減少状態での血小板機能解析法の検討、抗血小板抗体検出法である ELISPOT 法のさらなる標準化の検討を行った。

## TMA（血栓性微小血管障害症）研究グループ

TMA グループでは、1) 本邦 TMA の症例集積(藤村、松本、和田)、2) 先天性 TTP(USS) における ADAMTS13 遺伝子解析(小亀)、3) TTP 診療ガイドラインの作成(TTP グループ)、4) 難治性、再発性 TTP に対するリツキシマブの保険適応拡大(宮川)、5) ADAMTS13 検査の保険収載と体外診断薬承認(松本、宮川、上田)が行われた。平成 28 年度から aHUS 班と合併し、6) 本邦 aHUS の患者集積(南学、香美、加藤)、aHUS 疑い患者で溶血アッセイや H 因子抗体の存在などの検査(南学、加藤)、8) aHUS 疑い患者で補体制御因子の遺伝子解析(宮田)、9) aHUS 疑い患者でデジタル PCR を用いた遺伝子解析(南学、加藤)が施行された。

奈良医大 TMA registry では、1998 年から ADAMTS13 検査を通じて症例集積を開始し、2016 年 12 月までに表 1 に示すように総数 1420 例となった。2015 年 1 月から指定難病制度の開始時に TTP の診断基準と重症度分類を作成した。その後、TTP 診療ガイドラインを作成し、それを合併させた形で TTP 診療ガイド 2016 を 9 月 30 日に完成させた。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。カイノス社製の ADAMTS13 活性測定キットの臨床性能試験を 2015 年度に実施し、このキットの対外診断薬としての承認申請を PMDA に行なっている。また aHUS 研究は、2014 年 8 月までは奈良医大輸血部で実施していたが、その後東京大学腎臓・内分泌内科で継続している。奈良医大で集積した 6

9 例と東大で集積した 77 例を合わせて総計 146 例について解析を終了した。

## 特発性血栓症 研究グループ

1. 「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の指定難病認定：先天性血栓性素因を要因として発症する特発性血栓症は、若年性発症で、再発を繰り返し、時に重篤な機能障害を合併する。そこで、診療ガイドライン作成に向けて平成 26 年度は先天性血栓性素因の診断基準を作成した。平成 27 年度より、先天性 PC、PS、AT 欠乏症による特発性血栓症の指定難病認定に向けて、難治性疾患政策研究事業(平成 26～27 年度)「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」(研究代表者：大賀正一先生)との共同で、「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、日本血栓止血学会、日本血液学会の承認を得て、新たに対象とすべき疾病として厚労省に情報提供した。平成 29 年 1 月の疾病対策部会にて承認され、4 月から臨床調査個人票をもとに医療費助成が開始する予定である。

2. 「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の病態解析と診断法の開発

3. AT 抵抗性の病態解析と診断法開発

4. 抗凝固療法の検討

5. 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

「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による)」の指定難病認定により、先天性 PC、PS、AT 欠乏症を要因とする特発性血栓症については臨床調査個人票に基づく実態調査が可能となる。今後、診断法・治療法

の標準化を推進し、予知・予防対策を確立するための診療ガイドライン策定が望まれる。

## 結論と今後の展望について

研究期間の3年間に疫学調査、診断基準や診療参照ガイド作成において成果を充分にあげることができた。ITPについては上記実績に加え、ITP診断に向けた検査の開発ならびに標準化、それらの保険収載などに取り組む必要がある。TMAについてはTTPとaHUSの症例集積は順調に継続しており、ADAMTS13遺伝子や補体遺伝子の解析も継続している。重要な目標であったTTP診療ガイドラインも完成し、概ね目標は到達できたと考えている。また特発性血栓症については「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による。)」の指定難病認定により、先天性PC、PS、AT欠乏症を要因とする特発性血栓症については臨床調査個人票に基づく実態調査が可能となる。今後、診断法・治療法の標準化を推進し、予知・予防対策を確立するための診療ガイドライン策定が望まれる。

# グループ研究報告書