

総括研究報告書

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 29 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。血液凝固異常と関連する4疾患、すなわち特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）、を対象としている。ITP、TTP、aHUSは平成27年1月より、特発性血栓症（遺伝性血栓性素因による。）は平成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。4疾患について、それぞれ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、改正、(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目標とした。平成29年度は3年計画の1年目として、診断基準の改定、診療ガイドの改訂、指定難病検討資料の作成、臨床情報に基づく病態解明に注力した。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。結果は執筆活動や市民公開講座を行うことにより、その啓発に努めた。疫学研究につい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17年度から26年度の10年間における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、レジストリーの継続、ADAMTS13遺伝子解析の継続、ADAMTS13検査(活性とインヒビター)の保険適用の取得、リツキシマブの後天性TTPへの保険適用拡大、後天性TTPに対する血漿交換の回数制限の撤廃、TTP診療ガイドラインの改定、を計画として設定した。aHUSについては日本国内のaHUS症例の疫学的・蛋白質学的・遺伝学的解析を通して、本研究班独自のaHUS診療ガイドラインを作成することを目的とした。特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）は平成29年4月より厚労省の指定難病として認定されたばかりであることから、全国の症例数や実態は十分に把握することが取り組むべき課題である。先天性血栓性素因患者の診療ガイドラインの策定、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、妊娠合併先天性血栓性素因患者の診療ガイドラインの策定、を目指した。

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

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。

平成 29 年度においては、特定疾患治療研究事業の対象疾患であることから、ITP の臨床疫学的研究を経年的に行い最近の ITP の臨床実態を明らかにした。治療に関しては治療プロトコルを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、本疾患の治療の標準化をめざし「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および公開を行ってきた。本年度は、「成人 ITP 治療の参照ガイド 2012 年版」の改訂に向けて論点の整理など、改訂作業に取り組んだ。

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 ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。新規登録患者数は 21,811 人であり、更新登録患者数はのべ 126,009 人であった。各年度別登録患者数は平成 19 年度を除くとほぼ一定の範囲の登録数であった。

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。そのダウンロード数は当該雑誌における年度の 1 位と 2 位を占めた。

個別研究に関しては、1) 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞測定法、2) TPO 測定キットの開発、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

日本国内の TMA(血栓性微小血管症)症例の集積と病態解析を行い、TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)の実態を明らかにし、予後の改善を図ることを目的としている。我々は、昨年度までに TTP 診療ガイド 2017 を作成し、本年度に和文と英文で発表した。

平成 29 年度は、1) TMA レジストリーの継続、2) ADAMTS13 遺伝子解析の継続、3) ADAMTS13 検査の保険適用の取得、

4) リツキシマブの後天性 TTP への保険適用拡大、5) 後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の変更、6) TTP 診療ガイドラインの改定、を行った。

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であった。TTP 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 607 例となった。

奈良県立医科大学輸血部では、1998 年以降 ADAMTS13 の検査を通じて、日本全国の医療機関から TMA 症例の集積を行ってきた。その症例数は 2017 年 12 月末で 1474 例となった。遺伝子解析について、先天性 TTP は本年度 3 例新たに同定し、全部で 64 例となった。ADAMTS13 遺伝子解析を本年度 2 例で行い、1 例は複合ヘテロ接合体異常、1 例がホモ接合体異常であった。これまでに、61 例について ADAMTS13 遺伝子解析を行い、57 例(93.4%)で責任遺伝子変異を同定した。10 例がホモ接合体異常、47 例が複合ヘテロ接合体異常であった。一方、ADAMTS13 活性とインヒビターの保険適用について日本血液学会を通じて提案し、平成 30 年度 4 月から保険適用となった。また難治性、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は、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。また後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の変更について活動し、成果を得た。

aHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)研究グループ

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は血栓性微小血管症 (TMA) に含まれる疾患であり、補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症する。約 60% の症例で補体や補体制御因子 (H 因子、I 因子、C3、MCP) の遺伝子異常、H 因子に対する自己抗体の存在が報告されているが、近年では凝固系因子の異常も原因となりうるようになってきた。当研究班平成 29 年度は、aHUS コホート研究、蛋白質学的解析、遺伝学的解析、genotype-phenotype の関連性解析が行われた。研究班では aHUS 診断のための体系的な検査体制を構築しており、本邦最大の aHUS 患者コホートを有する唯一の組織である。集積患者数は日本国内における推定 aHUS 患者の約 8 割を占めることから、当研究班の解析データは、本邦における aHUS の疾患背景を反映すると言っても過言ではない。したがって、本研究班における aHUS サブグループの目的は、当研究班の解析システムを用いて aHUS の疫学的、蛋白質学的、遺伝学的なデータの集積を継続し、得られた知見をもとに本邦独自の aHUS 診療ガイドラインを作成することにある。東京大学医学部附属病院は平成 26 年 9 月に奈良県立医科大学輸血部から aHUS 患者コホートならびに

診断システムを引き継ぎ、2017年12月末までに180例の臨床的aHUS患者を同定した(うち77例は、奈良医大診断例)。200例近いaHUS症例のコホートを樹立したことにより、本邦におけるaHUS患者の実情をより正確に把握できることが可能となったと言える。

そしてaHUS解析活動を通して本邦におけるaHUS患者の独自の疾患背景が明らかにされつつある。これらの成果を通して、本邦独自の診療ガイドライン策定を目指す。今後も引き続き、各々の原因因子ごとの解析を推し進め、どういった症例にどのような治療が必要か、という点を明らかにしていく必要がある。

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)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。本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(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。本疾患は平成29年4月より、厚労省の指定難病に「特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」として認定されたばかりである。した

がって、全国の症例数や実態は十分に把握しきれていない。本研究班は研究課題として「先天性血栓性素因患者の診療ガイドライン」の策定、「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、「妊娠合併先天性血栓性素因患者の診療ガイドライン」の策定、を目指した。

個別研究として、新生児・乳児に発症するPC欠乏症の早期診断と治療管理法の確立、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、遺伝性血栓性素因の人種差および血中PS濃度の予測因子の解明、AT抵抗性(ATR)検出検査法の自動凝固検査機器への適用、ATRを示す無症候性の先天性プロトロンビン異常症の解析が行われた。

今年度の研究成果を元に今後は全国実態調査の計画や、蓄積された症例のデータや欧米の論文報告や指針などを参考にして、ガイドライン策定に向けての準備を行う。また、新生児・小児血栓症を早期に診断し、適切な急性期治療と長期治療管理の方針を確立するために、全国の解析ネットワークを拡充、血栓傾向を正確に評価するための凝固機能測定法の確立、また有効な抗凝固療法、補充療法の検討、更には肝細胞移植療法などを含めた新規根治療法の開発に向けて取り組む。