

# 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）  
総合研究報告書

血液凝固異常症に関する研究班

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、4つの疾患、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限る。）を対象とした研究班である。それぞれ4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29-令和元年度）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、4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。

**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) 疫学調査では、平成17年度から26年度（10年間）のITP臨床調査個人票のデータを用いて出血症状出現のリスク因子を調査し、著名な英文誌「Blood Advance」

にて成績を発表した。

2) 治療の標準化に関しては、本研究班にて作成した「成人ITP治療の参照ガイド2012年版」を改訂し「成人ITP治療の参照ガイド2019年版」を日本血液学会の公式雑誌である「臨床血液」および英文誌「Int. J. Hematol.」に公開した。

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（桑名班員、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)、が施行された。TPO については CLEIA 法を用いた汎用性の高い体量の検体を迅速に処理できる TPO 測定系を確立した。

## TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)研究グループ

TMA グループでは、1) TMA レジストリの継続(松本班員)、2) ADAMTS13 遺伝子解析の継続(小亀班員)、3) ADAMTS13 検査(活性とインヒビター)の保険適用の取得(松本班員、宮川班員)、4) リツキシマブの後天性 TTP への保険適用拡大(宮川班員)、5) 後天性 TTP に対する血漿交換の回数制限の撤廃(松本)、6) TTP 診療ガイドラインの改定(松本班員、宮川班員)、7) 後天性 TTP における HLA 解析(松本班員、小亀班員)、8) MINDS 方式による TTP ガイドラインの作成(全員)、造血幹細胞移植後 TMA の病態解析(全員)が行われた。

奈良医大で 20 年間継続してきた TMA レジストリは、本グループの基盤となっている。この 3 年間で登録された症例数は 130 例である。ADAMTS13 検査が外注検査となったが、現在でも TTP 症例を中心に症例の集積が継続できている。この中には先天性 TTP が 67 例含まれており、65 例で ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、61 例で責任遺伝子異常を同定した。

「TTP 診療ガイド 2017」の改定に関しては、MINDS の方法ではできなかったが、最近の保険診療の進歩を取り入れた「TTP 診療ガイド 2020」が作成できた。今後科学的根拠に基づいたガイドラインの作成が必

要である。

## 非典型溶血性尿毒症症候群 研究グループ

平成 29 年度より aHUS は本研究班のサブグループに加わり、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て研究活動を開始した。当研究班は 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。これまでのコホート情報に新規の aHUS 症例を累積していき、日本人独自のより質の高いデータを構築する必要があった。

疫学調査：東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科において臨床所見、検査所見、薬剤使用状況などを記載する質問票と家系図を作成、これらの書式を各解析依頼施設の主治医に送付し、データの集積を行った(丸山班員、香美班員)。

蛋白質学的解析(丸山班員)：羊赤血球溶血試験、抗 H 因子抗体解析を確立した。当事務局に問い合わせ・コンサルテーションのあった 264 例のうち、aHUS 発症急性期の採血検体が得られた症例は 49 例であった。異常因子別に見ると、CFH：7 例、抗 CFH 抗体陽性：7 例、CFH/CFHR 融合遺伝子：2 例、C3：14 例、MCP：3 例、DGKE：1 例、変異なし：15 例であった。

遺伝子解析(宮田研究協力者)：184 例の患者について解析を実施した結果、遺伝子異常の特定率は 61%であった。

aHUS の凝固プロファイルの検討：東大のコホートの症例(aHUS 15 例、二次性 TMA

20 例、正常コントロール 15 例) で凝固系プロファイルについて解析した。

さらに aHU ガイドライン策定活動、学会での啓発活動を積極的に行った (全員)。

## 特発性血栓症 研究グループ

特発性血栓症サブグループは、日本人における VTE の発症原因と発症メカニズムを明らかにし、静脈血栓塞栓症 (VTE) の予知・予防のための対策確立を目的としている。平成 29 (2017) 年 4 月に、「特発性血栓性素因 (遺伝性血栓性素因に限る。)」が指定難病に認定され (告示番号 327)、重症型先天性プロテイン C (PC) 欠乏症患者らの小児期から成人への移行医療と助成が滞りなく行われるようになった。3 年間に於ける研究内容は以下の通りである。

1. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究 (大賀ら) : 新生児血栓症遺伝子解析パネル検査の作成、新生児血栓症の全国調査を行った。
2. 遺伝性血栓性素因の分子病態解析 (森下、小嶋、松下) : 先天性凝固阻止因子欠乏症患者の phenotype と genotype についての検討、ならびに変異 AT 蛋白の分子病態解析、*SEPINCI* 遺伝子異常の分子病態解析、新たな遺伝性血栓性素因 AT 抵抗性 (ATR) の病態解析、を行った。
3. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究と診療ガイドラインの策定 (小林、森下ら) : 415 施設を対象にアンケート調査を行った。
4. 血栓性素因検査法の検討 (森下、小嶋・松下、津田) : スクリーニング検査として使用可能な ATR 検出法の開発、AT 活性測定試薬の標準化と健常成人における AT 活性

基準値の設定、PS 活性測定の変動要因および診断特性の検討、を行った。

5. 国際共同研究による遺伝性血栓性素因の人種差の検討 (津田ら) : 東アジア (日本、韓国)、東南アジア (シンガポール)、東ヨーロッパ (ハンガリー)、南アメリカ (ブラジル) の 4 地域、5 カ国の研究者との国際共同研究の解析結果について統計解析を実施した。

## 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、遺伝子解析等を含む病態解明、診断基準や診療参照ガイド作成、保険適応取得、疾患啓発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、病態およびその治療に関し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含め「ITP 治療の参照ガイド」を改訂、公開し、継続して情報発信に努めていく必要がある。TTP についてはグループの活動により、保険診療上で大きな進歩を得ることができた。それに基づいて TTP ガイドラインの改定を行ったが、今後科学的根拠に基づいたガイドラインの作成が必要である。また二次性 TMA へのアプローチも必要と考える。aHUS については解析活動を通して、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。今後も引き続き、各々の原因因子ごとの解析を推し進め、こ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。そして本邦独自の診療ガイドライン策定を目指す。特発性血栓症については新生児・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し、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、パネル診断の解析効率の向上、また根治療法、特異的因子補充療法および新規凝固療法の有効性を解析し、包括的診療アルゴリズムの確立を目指してゆく。

今後、診断法・治療法の標準化をさらに推進し、診療ガイドラインの策定、改定を続けると共に疾患啓発活動の継続が必要である。