

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森下 英理子

令和5年（2023）年 5月

## 目次

### 血液凝固異常症等に関する研究

#### I. 総括研究報告書

血液凝固異常症等に関する研究	-----	1
----------------	-------	---

金沢大学 森下英理子

#### II. 分担研究報告書

##### ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

グループリーダー：柏木 浩和 大阪大学 医学部附属病院  
班員：村田 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター  
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科  
島田 直樹 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター  
研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院  
山之内 純 愛媛大学 医学部附属病院 輸血部  
加藤 恒 大阪大学 血液・腫瘍内科学  
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター  
富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学

1. ITP 研究グループ 研究総括	-----	8
--------------------	-------	---

大阪大学 柏木浩和

2. ITP 診療ガイドおよび診断基準の改定	-----	15
------------------------	-------	----

大阪大学 柏木浩和

3. ITP 診断における骨髓検査推奨条件の検討 ～新たな ITP 診断基準作成に向けて～	-----	21
--	-------	----

国際医療福祉大学 村田 満

4. 全身性エリテマトーデスにおける成人免疫性血小板減少症 診断基準案の検討	-----	23
---	-------	----

日本医科大学 桑名正隆

5. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査

----- 26

国際医療福祉大学 島田直樹

国際医療福祉大学 村田 満

TTP (血栓性微小血管障害症)/ aHUS (非典型溶血性尿毒症症候群)  
研究グループ

グループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学血液内科

班員：丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科

宮川 義隆 埼玉医科大学血液内科

小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部

研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学

池田 洋一郎 東京大学

伊藤 秀一 横浜市立大学

上田 恭典 倉敷中央病院

小川 孔幸 群馬大学

加藤 規利 名古屋大学

香美 祥二 徳島大学

南学 正臣 東京大学

日笠 聡 兵庫医科大学

藤村 吉博 奈良県立医科大学

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

八木 秀男 奈良県総合医療センター

和田 英夫 三重県立総合医療センター

6. TTP/aHUS 研究グループ 研究総括 ----- 35

奈良県立医科大学 松本雅則

7. 病態生理に基づいた iTTP と DIC の鑑別

-ハプトグロビンと第 XIII 因子活性の有用性- ----- 44

奈良県立医科大学 松本雅則

8. aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査

の開発研究 ----- 53

名古屋大学 丸山彰一

9. Minds 式 TTP ガイドラインの作成 ----- 56

10. 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析 ----- 57

国立循環器病研究センター 小亀浩市

### 特発性血栓症 研究グループ

グループリーダー：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院  
班員：大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学  
松下 正 名古屋大学医学部附属病院  
根木 玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部  
研究協力者：石村 匡崇 九州大学  
尾島 俊之 浜松医科大学  
落合 正行 九州大学  
小林 隆夫 浜松医療センター  
杉浦 和子 名古屋市立大学  
鈴木 伸明 名古屋大学  
田村 彰吾 北海道大学  
辻 明宏 国立循環器病研究センター  
津田 博子 中村学園大学  
橋本 典諭 東海大学  
宮田 敏行 国立循環器病研究センター  
家子 正裕 岩手県立中部病院  
長屋 聡美 金沢大学  
松木 絵里 慶應義塾大学

11. 特発性血栓症研究グループ 研究総括 ----- 63

東海大学 横山健次

12. 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究 ----- 68

東海大学 横山健次

13. 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 ----- 71

九州大学 大賀正一

14. 先天性血栓性素因の分子病態解析 ----- 76

名古屋大学 松下 正

15. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き  
Q&A」の策定および普及・啓発活動と今後の改定に向けて ---- 78

国立循環器病研究センター 根木玲子

- Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 80

- Ⅳ. 倫理審査等報告書の写し

# I. 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）

### 令和4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：森下英理子 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

#### 研究要旨

本研究班は指定難病の中でも、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、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および普及などを目的に活動している。4疾患について、それぞれのサブグループ (TTP と HUS は病態が類似しているのを合わせて一つのサブグループとした) 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。小児と成人を対象とし、さらに小児から成人への移行期医療も含めて検討している。令和4年度は3年計画の3年目として、前年度に引き続き疫学調査、レジストリ構築、遺伝子解析、診断法の標準化、診療ガイドの改訂、臨床情報やゲノム情報に基づく病態解明に注力し、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、新規治療の検証を継続した。

ITP は、2018年～2019年のITPの臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数(受給者数)、新規発症者数、年齢および治療の実施状況についての最近の動向を明らかにした。また、2019年に改定された成人ITP治療参照ガイドの普及に努め、次期改定への準備を行った。特記すべきことは、2007年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率(あるいは幼若血小板比率)および血漿トロンボポエチン濃度を組み入れた新たなITP診断基準を15年ぶりに提唱し、その有用性に関する検討を行った。さらにITP診断において骨髄検査を必要とする条件、および二次性ITPにおける診断基準の有用性についての個別研究も行った。

TTP は、奈良県立医科大学輸血部でADAMTS13活性とインヒビター検査を行い、TMA症例の集積を継続し、患者数は1635例となった。そのうち、本年度は先天性TTP 1例においてADAMTS13遺伝子解析を実施した。11施設で後天性TTP症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。また、令和4年11月に保険収載されたカプラシズマブを追加したTTP診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会の査読後、「臨床血液」に受理された。

aHUS は、名古屋大学腎臓内科で aHUS 疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積した。また、aHUS 診療ガイド 2022 を作成するため、改訂委員会を実施し、パブリックオピニオンを募集した。

特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)は、診断された患者を前向きに登録するレジストリを構築した。また、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成し、パブリックオピニオンを募集した。個別研究として、特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施して同定を行った他、マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン(ATR-FII)ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討した。また、血栓症合併妊婦に対する未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、抗 Xa 活性(ヘパリン血中濃度)の測定と検証を行った。

研究分担者：

柏木浩和・大阪大学医学部附属病院

輸血部 准教授

村田 満・国際医療福祉大学臨床医学研

修センター 教授

桑名正隆・日本医科大学大学院医学

研究科 教授

島田直樹・国際医療福祉大学基礎医学

研究センター 教授

松本雅則・奈良県立医科大学 血液内科

教授

丸山彰一・名古屋大学腎臓内科 教授

宮川義隆・埼玉医科大学血液内科 教授

小亀浩市・国立循環器病研究センター研

究所分子病態部 部長

横山健次・東海大学医学部付属八王子

病院 教授

大賀正一・九州大学大学院医学研究院

成長発達医学 教授

松下 正・名古屋大学医学部附属病院

教授

根木玲子・国立循環器病研究センター

ゲノム医療支援部 室長

## ITP（特発性血小板減少性紫斑病）

### 研究グループ

ITP研究班では、本疾患を克服すべくその疫学を初めとして、治療ならびに診断を向上させることを目的としている。その目的のために、令和4年度は以下の1) - 3) の項目を中核としてグループ研究および個別研究を行ない、ITPの疫学および治療状況に関する最近の動向を明らかにすることができた。またITPの新たな診断基準を用いることにより、より精度の高い診断が可能となることを明らかにした。

#### 1) 疫学調査：

難病法施行後初めて、新たな指定難病患者データが入手できるようになった。ITP臨床調査個人票データを用いたITP患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などのITPの基本的実態に関するデータを用いて、以前のデータとの比較も可能となった。今回は、2018年～2019年のITPの臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数（受給者数）、新規発症者数、年齢および治療の実施状況について

の最近の動向を明らかにした。性別・年齢別発症状況に大きな変化はないが、治療に関しては、ステロイドやエルトロンボパグの使用の増加傾向が認められた。

## 2) ITP治療参照ガイドの普及と次期改定への準備：

2019年に改定された成人ITP治療参照ガイドの普及に努めるとともに、新規治療薬の治験進行動向について主に国際学会における発表を中心に情報収集を行った。治療参照ガイド2019年版の普及は、かなり広く進んできていると思われる。一方、Syk阻害薬であるfosamatinibにおいては本邦での治験でも良好な成績が得られ、近日中に使用可能となるなど、新たなITP治療薬の開発が続々と進行している。これら新規治療薬の位置づけが、今後の課題となる。

## 3) ITP診断基準の改定と検証：

2007年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率（あるいは幼若血小板比率）および血漿トロンボポエチン濃度を組み入れた新たなITP診断基準を15年ぶりに提唱し、その有用性に関する検討を行った。さらにITP診断において骨髓検査を必要とする条件および二次性ITPにおける診断基準の有用性についての個別研究も行った。血漿TPO濃度と更に血小板のturnoverを反映する幼若血小板比率(RP%またはIPF%)を組み込んだ新たな診断基準の作成を行い、ITPとの鑑別がしばしば問題となる再生不良性貧血を明確に鑑別できることが示された。MDSとの鑑別は、末梢血を丁寧に観察することで、少なくともhigh-risk MDSは鑑別可能であると考えられた。この診断基準により侵襲的な骨髓検

査を減らすことが可能となるだけでなく、適切な治療を早期に開始可能となり、臨床上の大きな有用性があると考えられる。

## TTP（血栓性血小板減少性紫斑病） / aHUS（非典型溶血性尿毒症症候群）研究グループ

TTP/aHUS研究グループは、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とaHUS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。

令和4年度は以下の1) -5) の項目を中核としてグループ研究および個別研究を行った。6) については当初計画に含まれていなかったが、年度内に急遽実現した。

### 1) TMAにおけるADAMTS13解析（遺伝子解析を含む）・TTP症例の集積：

奈良県立医科大学輸血部でADAMTS13活性とインヒビター検査を行い、TMA症例の集積を継続し、患者数は1635例となった。そのうち、本年度は先天性TTP1例においてADAMTS13遺伝子解析を実施し、複合ヘテロ接合体異常を同定した。

### 2) TTP前向きコホート：

長期の予後、特に臓器障害を日本人で確認する計画を立て、11施設で後天性TTP症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Webでの症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始し、令和5年3月まで3例の症例が登録された。

### 3) Clinicalquestion(CQ)に基づいたTTP

#### 診療ガイドラインの作成：

2017年にTTP診療ガイド2017として作成し、発表後、血漿交換の回数の撤廃、リツキシマブの保険適応拡大、ADAMTS13活性の保険適用などを追加して、TTP診療ガイド2020を発表した。今回、TTP診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会診療委員会の査読を受け、「臨床血液」に受理され、in pressの状態である。今回のガイドラインの大きな変更点は3つあり、リツキシマブに関するCQに対する文献検索を行い、推奨文を追加したこと、令和4年11月に保険収載されたカプラシズマブの記載を追加したこと、ADAMTS13活性著減を予測するスコアリングシステムとしてFrench scoreとPLASMIC scoreを紹介したこと、である。

#### 4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積：

名古屋大学腎臓内科でaHUS疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積している。これは当初奈良医大でTMA registryと並行して行ってきたが、aHUS registryとして分離し、東京大学腎臓内分泌内科に移転した後、現在は名古屋大学腎臓内科で実施している。名古屋大学に移転以降、現在までに177例の疾患相談を受け232検体のヒツジ溶血試験などを施行し、27例のaHUSを診断した。

#### 5) aHUS診療ガイドの改定：

2013年に日本腎臓学会、日本小児科学会がaHUS診断基準を作成し、2015年にaHUS診療ガイド2015年を発表している。この診療ガイドを改訂するために日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学

会、日本補体学会から委員を選出し、改訂委員会が組織された。計11回の改訂会議を実施し、aHUS診療ガイド2023案を完成させた。パブリックコメントを募集し、最終版がほぼ完成し、出版を目指す。

#### 6) 先天性TTP公開講演会：

令和4年7月17日に先天性TTP患者会とともに公開講演会を実施した。2020年6月に設立された先天性TTP患者会は、設立当初から我々の医師グループとも密接に連携してきたが、今年度初めて合同で公開講演会をWebinarで開催し、患者ご本人の経験をお聞きし、活発な討議を行うことができた。

#### 特発性血栓症研究グループ

特発性血栓症は、先天性アンチトロンビン (AT)、プロテインC (PC)、プロテインS (PS) 欠乏症により、新生児・乳児期から成人期にかけて重篤な血栓症を発症する疾患であり、若年性、再発性発症で、時に重篤な機能障害を合併する場合がある。エビデンス収集とともに、その発症要因である遺伝性血栓性素因の診療ガイドラインの作成を通して、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的としている。令和4年度は以下の1) -4) の項目を中核としてグループ研究および個別研究を行った。

#### 1) 特発性血栓症レジストリ構築に関する研究：

厚生労働省の診断基準に従って「特発性血栓症」と診断された患者を前向きに登録するレジストリを作成し、2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者

を登録、登録後2年までの経過を観察する。

構築したレジストリへの患者登録を進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になる。

#### 2) 先天性血栓性素因の分子病態解析：

特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われる10例の遺伝子解析を実施して、プロテインC欠乏症1例、プロテインS欠乏症3例、FVLeiden1例の同定を行った。

マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン

(ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓両方について検討した。ATR-FIIの抗血栓薬に関してはトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられる。

#### 3) 妊娠中の抗凝固療法の管理の検討：

未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、

ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗Xa活性（ヘパリン血中濃度）を測定して、プロトコールの検証をした。

#### 4) 「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」の作成：

新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（EOT：early-onset thrombosis/thrombophilia）と捉えて、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。今後診療ガイドについて意見を求めていき、出版を目指す。

#### 5) 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引きQ&A」の啓蒙：

第32回日本産婦人科・新生児血液学会、第84回日本血液学会、第33回日本疫学会やセミナー等で講演するとともに、総説等も執筆し周知を図った。

#### 健康危険情報

該当なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

## ITP 研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 准教授

研究分担者：柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 准教授  
村田 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授  
桑名正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科 教授  
島田直樹 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター 教授

研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院  
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部  
加藤 恒 大阪大学 血液・腫瘍内科学  
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター  
富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学

### 研究要旨

ITP に関して、以下の項目についてグループ研究および個別研究を行った。1) 疫学調査：2018 年～2019 年の ITP の臨床調査個人票および医療意見書を用いて、患者数（受給者数）、新規発症者数、年齢および治療の実施状況についての最近の動向を明らかにした。2) ITP 治療参照ガイドの普及と次期改定への準備：2019 年に改定された成人 ITP 治療参照ガイドの普及に努めるとともに、新規治療薬の治験進行動向について主に国際学会における発表を中心に情報収集を行った。3) ITP 診断基準の改定と検証：2007 年の診断基準案を基盤に、網状血小板比率（あるいは幼若血小板比率）および血漿トロンボポエチン濃度を組み入れた新たな ITP 診断基準を提唱し、その有用性に関する検討を行った。さらに ITP 診断において骨髄検査を必要とする条件および二次性 ITP における診断基準の有用性についての個別研究も行った。

#### A. 研究目的

ITP は平成 26 年度までは特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、平成 27 年(2015 年)1 月よりは指定難病医療費助成制度の対象疾患として、難病に位置づけられる疾患である。本研究班では本疾患を克服すべくその疫学をはじめとして、治療ならびに診断を向上させることを課題として継続して検討を重ねている。この目的のために、本研

究班では 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定）、3)ITP 診断法の標準化、を大きな柱として検討してきた。

平成 27 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築し、令和元年度後半から新たなデータベースの利用が可能

となり、近年における ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態を明らかにすることができた。

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。2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を作成し、国内外に公表し、その普及に努めるとともにその改定に向けての情報収集をすすめた。

診断に関しては、当研究班の成果として、新たな血漿トロンボポエチン (TPO) 測定法の開発に成功した。血漿 TPO 測定および網状 (幼若) 血小板比率を組み入れた新たな診断基準の作成、学術集会での紹介および論文作成を進めた。また診断のための骨髄検査を必要とする要件に関する検討および二次性 ITP の診断における新診断基準の有用性に関する検討も行った。

## B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては、資料として、2018 年 1 月～2019 年 12 月の ITP の臨床調査個人票および同じ期間の小児慢性特定疾病の医療意見書の電子データおよびそれ以前のデータを用いて、性別年齢別新規診断患者数、発症年齢別新規患者数、成人における 2015 年以降の各種治療の実施状況および発症からの年数ごとの各種治療実施状況を集計した。

2. 治療の標準化に関しては、学会等における医師への啓蒙に加え、今後の改定に向けて、新薬の治験状況について学会等にて情報収集を行った。

3. ITP 診断法の確立およびその検証に関しては、診断基準案を班員間で検討し確立した。またその有用性について、以下のデータを用いてその感度、特異度を検証した。

- ① 2002～2004 年に血小板減少にて ITP が疑われ、RP% および TPO 濃度が測定された多施設前向き試験 112 例
- ② 大阪大学にて血小板数 10 万以下で RP% および TPO 濃度測定した MDS 症例 32 例
- ③ 大阪大学にて血小板数 10 万以下で IPF% および TPO 濃度を測定した MDS 症例 13 例

## (倫理面への配慮)

臨床研究に関しては、当該施設の臨床研究倫理審査委員会での承認を得たのち、インフォームドコンセントを得て施行した。また、一部研究では、オプアウトにて残余検体を用いた。

## C. 研究結果

1. ITP の疫学研究 (村田、島田、羽藤) 2015～2019 年の臨床調査個人票の入力件数および入力率、2018～2019 年の性別・年齢別患者数および 2015～2019 年治療の実施状況の変遷についてデータの解析を行った。小児慢性特定疾病の医療意見書のデータも追加したが、患者数は少なく、患者数全体へのインパクトは小さかった。2018～2019

年患者の性別・年齢別発症状況については、2017年以前と大きな違いはみられなかった。新規診断患者の治療状況については、2015年から2019年にかけてファーストライン治療である副腎皮質ステロイド、緊急時治療である血小板輸血の割合が増加しており、特に申請年に発症した症例での割合が高かった。また、セカンドライン治療であるエルトロンボバグ、リツキシマブも増加傾向にあった。更新患者の治療実施状況では、副腎皮質ステロイドは発症0～1年で83.6%とピークであったが、いずれの年数でも50%以上で実施していた。また、セカンドライン治療のうちリツキシマブは発症0～1年でピークであったがエルトロンボバグは発症2～3年でピークであった。

## 2. 治療参照ガイドの普及と次期改定への準備（班員全員）

専門医および一般医向けの雑誌、図書（内科129；645-648，2022、「専門医のための血液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之編。p.302-304，医学書院2022年3月など）、学会のランチョンセミナー（2022年血栓止血学会学術集会）などとおして、2019年治療参照ガイドの普及を図った。また、ITPに関する新たな治療薬の治験が主に海外で進行している。これらに関する情報を国際血栓止血学会（2022.7.9-13）、アメリカ血液学会（2022.12.10-13）で収集した。またFostamatinibの本邦における治験において有効性および安全性が確認され、近日中に保険収載されるこ

と、FcRn阻害薬、BTK阻害薬、補体阻害薬などの効果および安全性に関する情報も入手した。

## 3. ITP診断基準の改定とその検証（班員全員）

血漿トロンボポエチン（TPO）濃度および幼若血小板比率を組み込んだ新たなITP診断基準として以下のものを提唱した。

### ITP診断基準

1. 以下のすべての項目を満たす\*1
    - ① 血小板減少を認める（10万/ $\mu$ l未満）
    - ② 貧血を認めない（出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする）
    - ③ 白血球数は正常である（ただし軽度の白血球増減を示すことがある）
    - ④ 末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない
  2. 血漿TPO濃度は正常～軽度上昇にとどまる（<カットオフ値）\*2
  3. 幼若血小板比率（RP%またはIPF%）が増加する（>ULN）
  4. 血小板減少をきたしうる各種疾患、二次性ITPを否定できる\*3
- 
- 1-4の要件をすべて満たす場合、“ITP”と診断する。
  - 2または3のいずれかが基準を満たさない場合は、“ITP疑い”とする。ただし、血小板膜蛋白（GP）特異的抗血小板抗体陽性もしくはGP特異的抗血小板抗体産生B細胞の増加、あるいは臨床経過から“ITP”と診断してよい（補足事項）

\*1. 骨髄検査は必須ではないが、末梢血にて次の所見を認める場合は骨髄検査にて他疾患を除外する必要がある：白血球数 $<3,000$  または $\geq 10,000/\mu\text{L}$ 、 $\text{MCV} \geq 110$ 、好中球 $<30\%$ またはリンパ球 $\geq 50\%$ 、幼若白血球の出現

\*2. カットオフ値はR&Dシステムズ社ELISAキットの場合、 $300\text{pg/ml}$ 、MBL社キット(TPO-CLEIA)の場合、 $70\text{pg/ml}$ とする。

\*3. 薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症を含む感染症、サルコイドーシス、血管腫などがある。また血小板減少を認める先天性疾患として、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、MYH9異常症、Kasabach-Merritt症候群、Upshaw-Schulman症候群などがある。

本診断基準の有用性について、最初に2002～2004年に血小板減少にてITPが疑われ、RP%およびTPO濃度が測定された多施設前向き試験112例について検討した。その結果、「ITP」および「ITP疑い」をITPであるとした場合の、診断感度は94.3% (83/88)、特異度は75.0% (18/24)であった。特異度の低さは骨髄異形成症候群の鑑別の困難さにあったことから、血小板低値を示し、RP%またはIPF%を測定したITP

症例を後方視的に検討したところ、ITPあるいはITP疑いと判定されたMDS症例の多くは末梢血において血小板減少以外の異常を認め、骨髄検査が必要と判定される。一方、骨髄検査が不必要と判定される症例のほとんどはLow risk MDSであることが明らかとなった。

また個別研究として本診断基準で骨髄検査推奨条件とされている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について後方視的に検証した(村田)。骨髄検査後にITPの診断が確定した症例の95%が分布する検査値をカットオフ値とすると、それらを外れる値は、白血球数 $\leq 3,000$  または $>11,000/\mu\text{L}$ 、 $\text{MCV} \geq 102$ 、好中球 $\leq 30\%$ 、リンパ球 $\geq 55\%$ となり、現状の骨髄検査推奨値と近いものの若干異なる値となった。

さらに二次性ITPの代表的疾患であるSLEでの血小板減少における本診断基準の有用性について評価した(桑名)。他疾患の除外後に残された26例(ITP24例、無巨核球性血小板減少症(AMT)2例)で血漿TPOとRP%での結果で層別化すると、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ かつRP%上昇の「ITP」は9例、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ またはRP%上昇のいずれしか満たさない「ITP疑い」は15例、 $\text{TPO} < 300\text{ pg/ml}$ 、RP%上昇いずれも満たさない「低形成性血小板減少」は2例であった。低形成性血小板減少」に分類された2例はいずれも抗TPO受容体抗体陽性、骨髄巨核球がほぼ消失したAMTであった。

## D. 考案

本研究班では 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定）、3)新たな診断基準の作成、を大きな柱として検討を続けてきた。

疫学研究に関しては、他の研究班に先駆けて初めて難病法施行後の新たな指定難病患者データベースでの ITP 臨床調査個人票のデータを用いて ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態に関するデータを入手することができ、以前のデータとの比較も可能となった。性別・年齢別発症状況に大きな変化はないが、治療に関しては、ステロイドやエルトロンボパグの使用の増加傾向が認められた。

治療の標準化に関しては、ダウンロード回数などから治療参照ガイド 2019 年版の普及はかなり広く進んできていると思われる。一方、Syk 阻害薬である fosamatinib においては本邦での試験でも良好な成績が得られ、近日中に使用可能となるなど、新たな ITP 治療薬の開発が続々と進行している。これら新規治療薬の位置づけが今後の課題となる。

診断に関しては、血漿 TPO 濃度と更に血小板の turnover を反映する幼若血小板比率 (RP%または IPF%) を組み込んだ新たな診断基準の作成を行い、ITP との鑑別がしばしば問題となる再生不良性貧血を明確に鑑別できることが示された。MDS との鑑別は、末梢血を丁寧観察することで、少なくとも

high-risk MDS は鑑別可能であると考えられた。この診断基準により侵襲的な骨髄検査を減らすことが可能となるだけでなく、適切な治療を早期に開始可能となり、臨床上の大きな有用性があると考えられる。また本診断基準は二次性 ITP の鑑別においても有用である可能性が示されたが、骨髄検査推奨条件については更なる検討が必要である。

## E. 結論

ITP の疫学および治療状況に関する最近の動向を明らかにすることができた。また ITP の新たな診断基準を用いることにより、より精度の高い診断が可能となることを明らかにした。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost.* 2022 Jul;20(7):1589-1598.
- 2) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent

- Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.
- 3) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol*. 2022 Mar;115(3):322-328.
  - 4) 加藤恒、柏木浩和. 免疫性（特発性）血小板減少症治療の動向と開発状況. *血液内科* 84(3): 417-423, 2022
  - 5) 柏木浩和. 免疫性血小板減少症. *救急医学* 46: 189-194, 2022
  - 6) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. *内科* 129; 645-648, 2022
  - 7) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In 「専門医のための血液病学」鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之編. p. 302-304, 医学書院 2022年3月
  - 8) 柏木浩和. COVID-19 ワクチンと ITP. In 「Land-Mark in Thrombosis and Haemostasis」 p. 111-114, メディカルレビュー社 2022年6月
  - 9) 加藤恒、柏木浩和. 血小板の異常. In 「血液疾患のすべて」日本医師会雑誌第 151 巻特別号 (1) p. 84-85, 2022年6月
  - 10) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. In 「血液疾患最新の治療 2023-2025」松村到、張替秀郎、神田善伸編. p207-209 南江堂 2022年10月
- ## 2. 学会発表
- 1) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準. 日本血栓止血学会第 17 回 SSC シンポジウム (保田知生会長. 東京)、2023年2月18日 (口演)
  - 2) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準案とその検証. 第 84 回日本血液学会学術集会 (赤司浩一会長. 福岡). 2022年10月16日 (口演)
  - 3) Nakata K, Akuta K, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. Non-activating  $\beta 3$ (R734C) mutation develops macrothrombocytopenia in human and mouse 第 84 回日本血液学会学術集会 (赤司浩一会長. 福岡). 2022年10月15日 (口演)
  - 4) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka M, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage by ADAMTS13 causes acquired von Willebrand syndrome in essential

- thrombocytopenia. 第84回日本血液学会学術集会（赤司浩一会長、福岡）. 2022年10月15日（ポスター）
- 5) 柏木浩和. ITPの治療と最近のトピックス. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月23日（ランチョンセミナー）
  - 6) 小池翠、加藤恒、中田継一、保仙直毅、柏木浩和. 硝子体出血の止血管理が困難であったGlanzmann血小板無力症の一例. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月24日（口演）
  - 7) 芥田敬吾、福島健太郎、中田継一、林悟、堤一仁、日野彬央、戸田淳、草壁信輔、上田智朗、藤田二郎、加藤恒、横田貴史、富山佳昭、保仙直毅、柏木浩和. 同種造血幹細胞移植後ITPの診断における網状血小板比率、抗血小板自己抗体測定の意味. 第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）2022年6月25日（口演）
  - 8) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の性・年齢別頻度分布の推計. 第81回日本公衆衛生学会総会, 2022年10月8日（甲府）
  - 9) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計によるITPの記述疫学調査－免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の性・年齢別頻度分布の推計－. 第87回日本健康学会総会, 2022年11月3日（東京）
- 3. 一般向け講演会**  
なし
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得 : なし
  2. 実用新案登録 : なし
  3. その他 : なし

## ITP 診療ガイドおよび診断基準の改定

研究分担者：柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究協力者：加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

### 研究要旨

現在の ITP 診療診断は、除外診断を基本としている。2007 年には当研究班から「成人 ITP 診断基準案」が提唱され、そこには診断特異性を高めるための抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度が組み入れられたが、これらは現在も一般臨床での測定は困難である。このため一般臨床での幅広い使用を可能とし、血小板減少症の正確な診断につながる診断基準改定についての検討を行い、新たな診断基準を作成した。治療に関する点では、ITP 治療薬の進歩に伴い改定した「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」は一般臨床の場に定着し、主に再発難治 ITP 症例のコントロール改善に貢献している。既存治療薬とは異なる作用機序を有する新規 ITP 治療薬開発が活発に行われ、ITP 治療のさらなる進歩が期待されており、将来の治療参照ガイドアップデートに向けた検討を行った。

#### A. 研究目的

ITP では、血小板膜蛋白に対する自己抗体による血小板破壊亢進が血小板減少の主たる原因とされている。ITP 以外にも血小板減少をきたす疾患、状態は多数あり、正確な診断を行うことは非常に重要である。

現在の一般臨床において ITP 診断時には、除外診断を基本とする 1990 年発表の難病申請時に使用される診断基準と ITP 診断特異性を高めた 2007 年発表の「成人 ITP 診断基準 (案)」の二つが使用可能となっている。しかし、診断を進める上で必要とされる検査が一般の施設では実施が困難など、2019 年に当研究班より発表した「ITP 治療の参照ガイ

ド 2019 改訂版」が示す治療に関連する進歩と比較し、ITP 診断にはまだ解決すべき課題が残されており、広く一般臨床の場で使用可能な診断基準が必要である。

また「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」発表後も、新たな作用機序による ITP 治療薬の開発が活発に行われており、将来の治療指針改定に向けた ITP 治療薬の評価も必要である。

#### B. 研究方法

ITP 診断基準の作成に向けて、診断フローチャートを作成するとともに、血小板減少症例において測定された既存の血中 TPO 濃度、網状血小板比率測定結果を用い、フローチャートの有用性評価を行った。

ITP 治療薬に関しては、新規治療薬の臨床試験に関する最新の情報の収集、エビデンスの収集を実施した。

### C. 研究結果

#### ITP 診断基準改定に向けた検討

2007 年発表の ITP 診断基準案に含まれる抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定は、診断特異性向上に有用であるものの、これら検査は現在まで一般施設での測定が困難なままである。しかし、血漿トロンボポエチン濃度測定については測定キットの開発が進み、近い将来の測定一般化が実現しつつあり、網状血小板比率も同様に一部の自動血球測定装置での測定が可能となっている。そこで、幅広い臨床の場で使用可能となりつつある血漿トロンボポエチン濃度、網状血小板比率を鑑別診断の中心とする診断フローチャートを作成した。

#### (図 1)

このフローチャートの有用性を血小板減少症例における既存の測定データを用いて評価、確認を行った。この過程で低形成骨髓異形成性症候群などフローチャートでの鑑別が困難な鑑別すべき疾患が明らかとなり、条件により骨髓検査を推奨するなど改善を行った。作成した改定診断基準は、2022 年日本血液学会学術集会において発表するとともに、日本血液学会誌「臨床血液」への論文投稿を行った。

#### ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討

現在の「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」は広く臨床の場に受け入れられているが、ファーストライン治療におけるステロイド剤の投与方法・期間、セカンドライン治療間の薬剤選択、サードライン治療として示されている薬剤のエビデンス不足など課題が残されている。さらに新規 ITP 治療薬の開発も多数進行中であり、アップデートに向けた継続的な準備が必要である。

#### Fostamatinib

Syk 阻害によりマクロファージ Fc $\gamma$  受容体シグナル、B リンパ球 BCR シグナルを抑制し、マクロファージによる血小板貪食と B リンパ球による自己抗体産生が抑制される。2018 年より米国では ITP 治療薬としてすでに使用されており、本邦でも臨床試験 (FIT-1、FIT-2) で示された有効性により 2023 年使用可能見込みである。使用開始後の実臨床における継続的な情報収集により、将来の治療ガイド改定における Fostamatinib の位置づけについての検討が必要である。

#### Sutimlimab

古典補体経路 C1s 阻害剤 Sutimlimab は、2019 年アメリカ血液学会における第 1 相試験結果が示すように平均血小板数の速やかな改善が得られる新規治療薬である。本邦ではすでに寒冷凝集素症に対して使用が始まっているが、ITP に関する臨床試験の進捗は現在みられていない。将来の ITP 治療における有効な選択肢となり得る治療薬であり、寒冷凝集素症に対する実臨床における使用時の有害事象など含めた情報の蓄積が重

要と考えている。

#### **Rilzabrutinib**

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球、マクロファージへの作用で抗血小板自己抗体産生、Fc 受容体依存性貪食を抑制する ITP 治療薬である。2021 年国際血栓止血学会での第 I/II 相試験の報告以降、継続的に臨床試験の進捗が報告されている（New Engl J Med 2022;386:1421-）。2022 年アメリカ血液学会では、難治性 ITP 症例に Rilzabrutinib を使用した場合の効果予測について報告され、ITP 発症後の期間、TPO-RA とリツキシマブ治療歴の有無が効果と相関することが報告されている。すでに他の血液疾患において BTK 阻害剤は広く使用されており、ITP 治療薬としての使用が期待できる。

#### **FcRn 阻害薬**

FcRn の阻害により ITP 発症の原因となる抗血小板自己抗体のクリアランスが亢進、血小板増加効果が期待される FcRn 阻害剤 efgartigimod は、重症筋無力症に対する治療薬としてすでに本邦で使用可能となっている。難治性 ITP 症例における効果は 2022 年アメリカ血液学会プレナリーセッションで第 3 相 ADVANCE IV 試験の結果が報告され、有効性ととも高い安全性が示されている。

#### **D. 考察**

ITP を積極的に診断する特異的検査は依然として見つかっておらず、2007 年発表の ITP 診断基準案に挙げられている、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、

血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定が ITP 診断の特異性改善に有用である。しかし、これら検査は現在まで一般施設での測定が困難なままで、実際の臨床の現場では他疾患の除外により ITP の診断が行われている。最近では自動血球計測器の進歩による幼若血小板比率の測定が可能になりつつあり、また血漿トロンボポエチン濃度測定法の開発も進んでいることから、これら二つの検査利用を念頭においた血小板減少症の診断フローチャートを作成した。ただ除外診断が基本となっている点に変化はなく、ITP 特異的診断を可能とする検査法が必要とされる。この点については情報収集、開発を継続的に行っていく事が重要と思われる。

ITP 治療では、2019 年の参照ガイド改定により実臨床への大きな貢献ができていたが、セカンドライン治療抵抗性症例への対応などエビデンスの蓄積が求められている。また既存治療とは作用機序が全く異なる新規治療薬開発も活発である。2023 年には Syk 阻害剤 Fostamatinib の使用も本邦で可能となり、これら将来の ITP 治療を大きく改善することが期待される薬剤の適切な使用につながる検討を継続していきたい。

ITP 治療では、副腎皮質ステロイドの使用が中心であるが、ファーストライン治療におけるステロイド投与法、投与期間、デキサメサゾン大量療法に関する情報発信ではあまり進捗が得られていない。海外の ITP 治療ガイドラインと異なる点もあり、継続的な検討課題として議

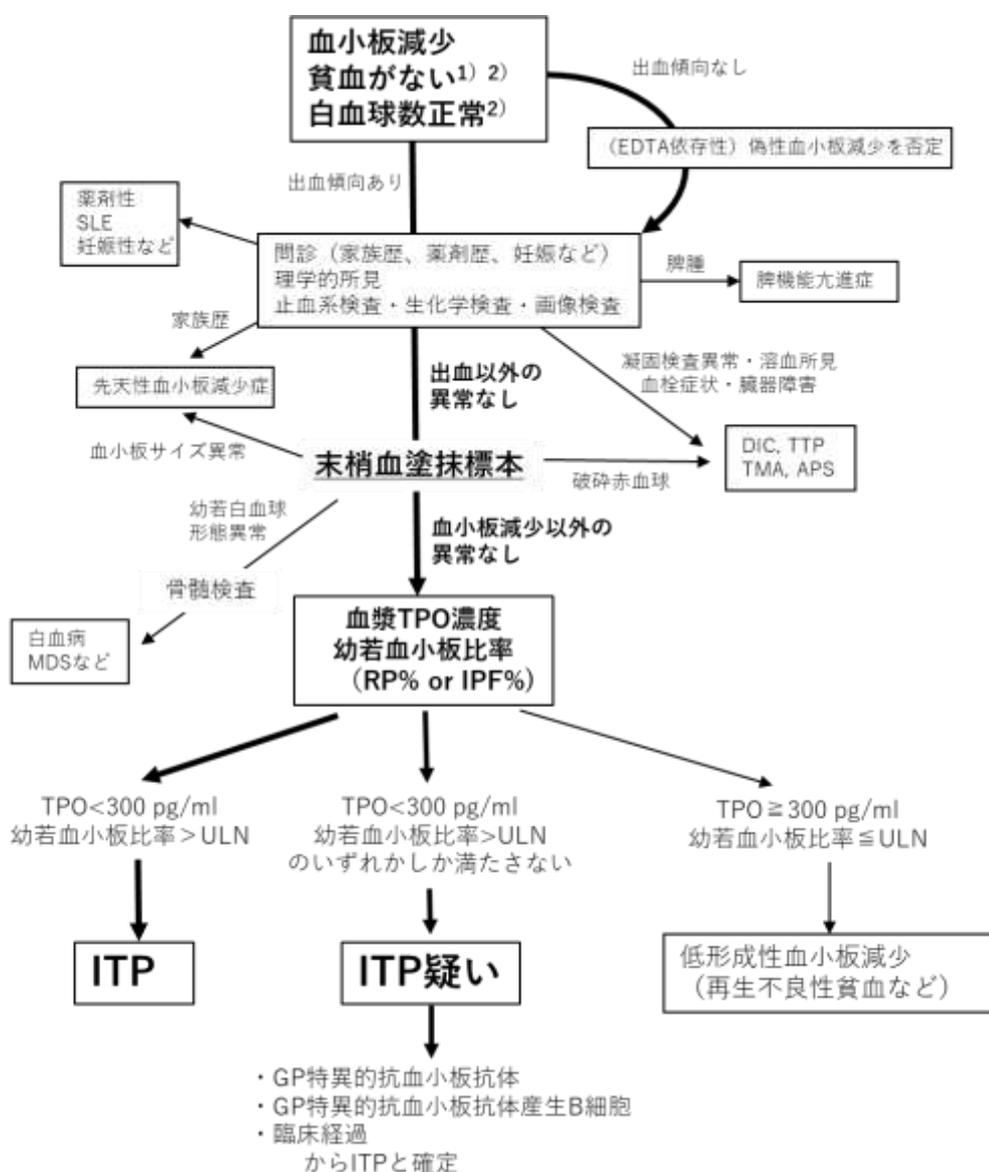
論を行っていく予定である。

### E. 結論

2007年の成人から改定が進んでいなかった ITP 診断基準について、広く一般で活用可能となる見込みの検査法を中

心とした新たな診断基準を作成した。ITP の正確な診断は、活発な開発が続く ITP 新規治療薬とともに治療効果改善にもつながる大きな貢献となり得るものである。

図 1. ITP 診断フローチャート



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 11) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost.* 2022 Jul;20(7):1589-1598.
- 12) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jan 26;12(2):313.
- 13) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol.* 2022 Mar;115(3):322-328.
- 14) Tanaka K, Koseki M, Kato H, Miyashita K, Okada T, Kanno K, Saga A, Chang J, Omatsu T, Inui H, Ohama T, Nishida M, Yamashita S, Sakata Y. Anti-GPIIb/IIIa Antibody-Positive Autoimmune Hyperchylomicronemia and Immune Thrombocytopenia. *J Atheroscler Thromb.* 2023 30(1):100-104.
- 15) 加藤恒、柏木浩和. 免疫性（特発性）血小板減少症治療の動向と開発状況 *血液内科* 84 ; 417-423, 2022
- 16) 柏木浩和. 免疫性血小板減少症. *救急医学* 46: 189-194, 2022
- 17) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病. *内科* 129; 645-648, 2022

### 2. 学会発表

- 10) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準. 日本血栓止血学会第 17 回 SSC シンポジウム（保田知生会長. 東京）、2023 年 2 月 18 日（口演）
- 11) 柏木浩和. 新たな成人 ITP 診断基準案とその検証. 第 84 回日本血液学会学術集会（赤司浩一会長. 福岡. 2022 年 10 月 16 日（口演）
- 12) Nakata K, Akuta K, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. Non-activating  $\beta 3$ (R734C) mutation develops macrothrombocytopenia in human and mouse 第 84 回日本血液学会学

術集会（赤司浩一会長．福岡）．  
2022年10月15日（口演）

- 13) Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka M, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M.  
Increased cleavage by ADAMTS13 causes acquired von Willebrand syndrome in essential thrombocytopenia. 第84回日本血液学会学術集会（赤司浩一会長．福岡）．2022年10月15日（ポスター）
- 14) 柏木浩和．ITPの治療と最近のトピックス．第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月23日（ランチョンセミナー）
- 15) 小池翠、加藤恒、中田継一、保仙直毅、柏木浩和．硝子体出血の

止血管理が困難であった Glanzmann 血小板無力症の一例．第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）、2022年6月24日（口演）

- 16) 芥田敬吾、福島健太郎、中田継一、林悟、堤一仁、日野彬央、戸田淳、草壁信輔、上田智朗、藤田二郎、加藤恒、横田貴史、富山佳昭、保仙直毅、柏木浩和．同種造血幹細胞移植後 ITP の診断における網状血小板比率、抗血小板自己抗体測定の意義．第44回日本血栓止血学会学術集会（堀内久徳会長、仙台）  
2022年6月25日（口演）

### 3. 一般向け講演会

なし

## ITP診断における骨髄検査推奨条件の検討

### ～新たなITP診断基準作成に向けて～

研究分担者：村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授

研究協力者：三ツ橋雄之 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

佐藤泰憲 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

### 研究要旨

ITP 診断は現在でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や薬剤の関与を除外することが重要である。我が国では骨髄穿刺が頻繁に行われており、また、診断基準においても一定の条件下では骨髄検査が求められている。しかしながら骨髄穿刺を推奨する条件については、現状、科学的根拠は乏しいと言わざるを得ない。昨年度研究班では、単施設における多数の骨髄検査を後方視的に解析し、検査依頼時に ITP が疑われたものの骨髄穿刺によって診断が変更された症例では、高齢、好中球減少、貧血、MCV 高値などが高頻度に認められることを報告した。そこで今年度は、研究班として ITP 診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。具体的には現行の診断基準で骨髄検査を求める基準として記載されている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について後方視的に検証した。統計学的解析により、骨髄穿刺を推奨するこれらの値のカットオフ値を再検討したところ、骨髄検査を推奨する新条件は、現行診断基準における条件と比較的近いものの、異なる結果となった。さらに新条件で骨髄穿刺を省略した場合のメリット、デメリットについて検討した。

#### A. 研究目的

ITP の診断に骨髄穿刺検査が頻繁に行われているが、ITP では特定の所見を呈さないことが多く、その主な目的は他疾患の除外である。我が国では指定難病における診断基準で一定の条件下での骨髄検査が求められているが、ITP 診断における骨髄検査の必要性について科学的根拠に基づいたものは少なく、欧米では骨髄検査を省略することも多い。今年度は研究班として ITP 診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。

#### B. 研究方法

2012 年 1 月～2020 年 9 月に慶應義塾大学病院において診療の為に行われた全ての骨髄検査を後方視的に解析した。骨髄検査依頼時に、臨床診断として ITP が記載されている症例および血小板減少等のため ITP の可能性ある症例、合計 266 症例についてデータを取得した。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て施行した。「特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 診断における骨髄検査の必要性に関する後方視的研究」慶應義塾大学倫理

### C. 研究結果

骨髄検査依頼時に ITP 疑いと記載とされたもの 152 件、血小板減少の記載があるものの ITP が記載されていないもの 114 件、合計 266 件を対象とした。骨髄検査により診断が ITP 以外に変更された症例は 266 例中、38 例 (14.3%) であった。骨髄検査後に ITP の診断が確定した症例の 95% が分布する検査値をカットオフ値とすると、それらを外れる値は、白血球数  $\leq 3,000$  または  $>11,000/\mu\text{L}$ 、MCV  $\geq 102$ 、好中球  $\leq 30\%$ 、リンパ球  $\geq 55\%$  となり、現状の骨髄検査推奨値と近いものの若干異なる値となった。これら 4 基準のうち「1 つ以上に該当する場合には骨髄穿刺を推奨する」とした場合、骨髄検査実施の非 ITP 診断に対する効果は、感度 36.8%、特異度 84.1%、陽性的中率 31.1%、陰性的中率 87.2% となった。

### D. 考察

本検討結果に基づく骨髄検査を推奨する新たな条件は、現行診断基準における条件と若干異なるものとなった。新しい骨髄検

査推奨基準に則れば ITP 患者の 8 割以上で骨髄検査が省略できる一方、骨髄検査を省略した場合は 10% 以上の確率で ITP 以外の疾患を見逃す可能性があり、さらなる検討が必要である。

### E. 結論

今回の結果を踏まえ、性別や年齢別の条件設定や、スコアリングの可能性の検討、そして他のマーカーを用いた検討が必要と考えられる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

#### 3. 一般向け講演会

なし

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

## 全身性エリテマトーデスにおける成人免疫性血小板減少症診断基準案の検討

研究分担者：桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科 教授

### 研究要旨

本研究班では再現性・汎用性の高い臨床検査法が開発されたトロンボポエチン (TPO) および網状血小板比率 (RP%) を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人免疫性血小板減少症 (ITP) の診断基準案を作成した。本基準案は指定難病の特発性血小板減少性紫斑病の診断目的に作成されたが、全身性エリテマトーデス (SLE) を含めた二次性 ITP の病態評価にも役立つ可能性がある。そこで、血小板減少を伴った SLE 連続 41 症例の臨床・検査データを用いて、新診断基準の血小板減少症の病態鑑別における有用性を検討した。診断基準案の「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」以外の項目を当てはめると、基準を全て満たした例はわずか 4 例 (10%) であった。該当しなかった項目として、「貧血を認めない」が 63%、「白血球数は正常である」が 39%、「幼若血小板比率が増加する」が 61%と頻度が高かった。一方、診断フローチャートを用いて、他疾患を段階的に除外していくフローに従うと 24 例が ITP または ITP 疑いに分類され、臨床診断と完全に一致した。以上より、診断フローチャートは SLE を含めた二次性 ITP においても病態鑑別に役立つ可能性が示された。

#### A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病の診断には今なお 1990 年に厚生省研究班により作成された診断基準が用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり骨髓検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他疾患の除外が診断根拠となる。本研究班では平成 16 年度に多施設前向き研究を実施し、特発性血小板減少性紫斑病に感度、特異度の高い血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、網状血小板比率 (RP%)、トロンボポエチン (TPO) を組み合わせ特発性血小板減少性紫斑病を診断する診断基準案を作成した。本基準では侵襲性の低い血液検査のみで迅速に結果が得られ、感度 93%、特異度 75%と良好な結果を示したが、項目に含まれる検査は標準化さ

れてない上に保険診療で測定できないため一般診療で普及していない。そこで、昨年度にこれら検査項目の中で再現性・汎用性の高い臨床検査法が開発された血漿 TPO および RP%を含む幼若血小板比率を用いた新たな成人免疫性血小板減少症 (ITP) の診断基準案を作成した。新しい診断基準案の普及にあたって、二次性 ITP の代表的疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) での評価が必要である。そこで、血小板減少を伴った SLE の臨床・検査データを用いて、新診断基準の血小板減少症の病態鑑別における有用性を検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象

本研究班で 2009 年度から 2012 年度に実施した研究のために収集した保存データを

用いた。このデータには2008年5月から2011年4月に慶應義塾大学病院を受診した血小板減少(10万/ $\mu$ L以下)を伴うSLE患者連続41例の臨床情報が収集されていた。全例が2019年に策定されたACR/EULAR分類基準を満たしていた。

## 2) 評価項目

データベースにはベースラインで収集された以下の情報が含まれていた: 偽性血小板減少症検査、末梢血検査(血算、塗抹)、生化学検査(間接ビリルビン、フェリチン、ハプトグロビンなど)、凝固機能検査

(APTT、PT、D-dimer、FDP)、抗リン脂質抗体(IgG抗カルジオリピン体、ループス抗凝固因子)、抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞(ELISPOT法)、RP%(フローサイトメトリー)、血漿TPO濃度(R&Dシステムキット)、抗TPO受容体抗体、ADAMTS13活性、ADAMTS13インヒビター。

## 3) 臨床診断

担当医が6ヶ月後に臨床経過を踏まえて後ろ向きに臨床診断を行った。

### (倫理面に対する配慮)

本研究ではヒト検体を使用することから学内倫理委員会で承認済みである(慶應義塾大学)。今回の検体使用に当たってはオプアウトを行った。

## C. 研究結果

血小板減少を伴うSLE患者41例のベースラインでの年齢は $48.0 \pm 14.1$ 歳で、32例(78%)が女性であった。6ヶ月後の臨床診断は、偽性血小板減少症2例、骨髄異形成症候群(MDS)1例、血栓性微小血管障害症(TMA)2例、播種性血管内凝固症(DIC)3例、ITP24例、無巨核球性血小板減少症(AMT)2例、血球貪食症候群2例、薬剤性

血小板減少症5例(被疑薬アセトアミノフェン、アザチオプリン、ST合剤、ランソプラゾール、エポプロステノール)であった。

ITP診断基準案の各項目を満たす割合を調べると、「血小板減少を認める(10万/ $\mu$ L以下)」は41/41(100%)、「貧血を認めない(出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする)」は15/41(37%)、「白血球数は正常である(ただし軽度の白血球増減を示すことがある)」は25/41(61%)、「末梢血塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない」は41/41(100%)、「血漿TPO濃度は軽度上昇にとどまる( $<300$ pg/ml)」は33/41(80%)、「幼若血小板比率(RP%またはIPF%)が増加する」は16/41(39%)であった。「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」を除いたITP診断基準案を満たした割合はわずが4/41(10%)であったが、全例の臨床診断はITPであった。

ITP診断基準には診断フローチャートが含まれており、診療における他疾患の鑑別、除外のフローが示されている。今回対象とした41例のうち15例は偽性血小板減少症、MDS、TMA、DIC、血球貪食症候群などで、フローチャートでは最初に除外される。そこで、他疾患の除外後に残された26例(ITP24例、AMT2例)で血漿TPOとRP%での結果で層別化すると、 $TPO < 300$  pg/mlかつRP%上昇の「ITP」は9例、 $TPO < 300$  pg/mlまたはRP%上昇のいずれしか満たさない「ITP疑い」は15例、 $TPO < 300$  pg/ml、RP%上昇いずれも満たさない「低形成性血小板減少」は2例であった。「ITP疑い」とされた15例中13例でELISPOT法による抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞が上昇していた。一方、「低形成性血小板減少」に分類さ

れた2例はいずれも抗TPO受容体抗体陽性、骨髓巨核球がほぼ消失したAMTであった。以上より、血小板減少をきたす他疾患が除外された例に限れば、ITPとAMTの鑑別が可能なことが示された。

#### D. 考察

SLE患者では40%以上に多彩な機序で血小板減少を伴うことが知られている。ITPの頻度が高いが、それ以外にAMT、TMA、血球貪食症候群、免疫複合体による非特異的血小板破壊、抗リン脂質抗体症候群、DIC、門脈圧亢進症などによる血小板減少症がみられる。また、SLE患者では経過中に免疫抑制薬やST合剤などによる薬剤性、サイトメガロウイルス感染症などの感染などでも血小板減少を伴う。そのため、診療における血小板減少症の鑑別はきわめて重要である。

ITPの診断基準案で取り込む対象は指定難病の特発性血小板減少性紫斑病、あるいは原発性ITPを想定しており、二次性ITPは除外される。実際に診断基準案には「血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる」という項目が含まれ、SLE患者であれば除外される。

今回の検討では、対象がSLEであっても血漿TPOとRP%の測定によりITP、AMTの鑑別が可能なことが明らかにされた。成人ITP診断基準案は指定難病のITPの診断目的に作成されているが、SLEを含めた二次性ITPの病態評価にも役立つ可能性がある。

#### E. 結論

SLEに伴う血小板減少症の鑑別にITP診断フローチャートが有用であった。

#### G. 研究発表

論文発表  
該当なし

学会発表  
該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査

研究分担者：島田直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター 教授  
村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授  
研究協力者：羽藤高明 愛媛県赤十字血液センター

### 研究要旨

2018 年～2019 年の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の臨床調査個人票および医療意見書の電子データを使用して記述疫学調査を実施した。小児に多い疾患の場合は臨床調査個人票および医療意見書の電子データを利用した分析は有用であると考えられた。但し、更なる一体的活用のためには、臨床調査個人票と医療意見書のフォーマットの統一が必要であると考えられた。さらに新規・更新別に治療の実施状況についても分析した。

#### A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業の医療受給対象疾患に指定されてきた。2015 年 1 月からは、難病法施行による指定難病として引き続き医療費助成対象となっている。特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで、多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において臨床調査個人票は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。臨床調査個人票の内容は、厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、都道府県によって WISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力されて、オンラインで厚生労働省ヘデ

ータが届く仕組みになっている。2003 年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となり、臨床調査個人票データの有効活用が進められてきた。我々は、ITP の疫学像（性年齢分布、臨床症状、検査所見、治療状況など）を分析してきた<sup>1)~11)</sup>。

2015 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築して、2019 年度後半から新たなデータベースの利用が可能となった。

一方、ITP は児童福祉法による小児慢性特定疾病にも指定されている。従って、ほとんどの 20 歳未満の患者は指定難病には含まれておらず、年齢分布を分析する上での課題となっていた。小児慢性特定疾病の医療費助成の申請では医療意見書を提出することとなっており、これも電子入力されており、データの利用が可能である。

そこで本研究では、指定難病および小児慢性特定疾病の患者データベースを用いて、ITP の患者数（受給者数）、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを目的とする。

なお、本研究で得られた結果は、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なるものである。

## B. 研究方法

資料として、2018年1月～2019年12月のITPの臨床調査個人票を利用した。臨床調査個人票については2017年の途中からOCR形式に変更されており、データの正確性が向上していることが期待される。

また今年度は、同じ期間の小児慢性特定疾病のITPの医療意見書も利用した。臨床調査個人票と医療意見書の集計結果を合わせることにより、特にITPの年齢別頻度分布などが完全な形で得られることが期待される。

従来、臨床調査個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、そのデータ入力率を確認することが必要である。そのため分母として、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例<sup>12)～13)</sup>から得た。入力率は、「電子入力された臨床調査個人票件数／衛生行政報告例による受給者数」として求めた。各年のデータ入力率を確認した上で、分析を実施した。新規受給者の男女別の

年齢・発症年齢の分布を確認した。また、新規・更新別に治療の実施状況について分析した。

（倫理面への配慮）

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」に基づいてデータの第三者提供申請を行う。提供されるデータには、氏名・住所など個人が特定される情報は含まれていない。本研究は、国際医療福祉大学栃木地区倫理審査委員会の承認を得て実施する（2021年10月12日、21-Io-27）。

## C. 研究結果

### 1. データの入力状況

2018年～2019年のITPの臨床調査個人票の入力件数、入力率（2022年4月6日現在）を観察した。過去の研究<sup>10)</sup>で観察された2015年～2017年の結果と比較する形で表1に示した。2018年、2019年の入力件数（入力率）はそれぞれ14,928件（89.3%）、13,527件（81.8%）であった。

### 2. 男女別の年齢・発症年齢の分布

2018年～2019年のITPの新規申請患者の臨床調査個人票および医療意見書のデータを使用して、男女別に年齢および発症年齢の分布を検討した。図1に男性の年齢別新規患者数、図2に女性の年齢別新規患者数、図3に男性の発症年齢別新規患者数、図4に女性の発症年齢別新規患者数を示した。

### 3. 新規申請患者の治療の実施状況

2018年～2019年のITPの新規申請患者の臨床調査個人票のデータを使用し

て、治療の実施状況（複数選択）を集計した。過去の研究<sup>10)</sup>で集計した2015年～2017年の結果と比較する形で表2に示した。さらに、新規申請患者であっても発症から年数が経過している患者も少なくないことから、申請年に発症した患者のみでの集計結果も併記した。

#### 4. 更新申請患者の治療の実施状況

2018年および2019年のITPの更新申請患者の臨床調査個人票のデータを使用して、治療の実施状況（複数選択）を集計した。その際、発症からの年数を計算して、発症からの年数ごとに集計した。表3に2018年の集計結果、表4に2019年の集計結果を示した。

### D. 考察

#### 1. データの入力状況

2018年～2019年の入力率は2017年以前より大きく改善していた。これには、難病法施行に伴い2017年4月に個人票の書式変更およびOCR入力の導入など大きな変更がなされたことが関係していると考えられる。一方、難病法施行に伴い医療費助成の対象が、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合とされたことから、医療受給者証所持者数は2016年以前に比較して大きく減少している。

なお、小児慢性特定疾病については、制度全体での患者数の報告はあるものの、疾患ごとの患者数の報告は渉猟した限りで見つからなかったため、入力率は不明である。

#### 2. 男女別の年齢・発症年齢の分布

年齢および発症年齢ともに、男性が80

歳以上をピークとする一峰性、女性が30歳代および80歳以上をピークとする二峰性を示し、2017年以前と大きな違いはなかった。

さらに、ITPにおいては、小児慢性特定疾病の患者数は予想以上に少なく、患者数全体へのインパクトも小さかった。この理由として、まず、実際に小児の医療費助成者数が少ないことが考えられる。小児のITPは急性の経過を経て治療する症例が多いことから、多くは医療費助成の申請に至らない可能性がある。但し、医療意見書の入力率が臨床調査個人票に比べて低い可能性も考えられる。

#### 3. 新規申請患者の治療の実施状況

治療の実施状況については、成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版<sup>14)</sup>を参照しながら考察する。臨床調査個人票は医療受給申請の際に提出されることから、いずれの年も80%以上が治療ありであった。2015年から2019年にかけてファーストライン治療である副腎皮質ステロイド、緊急時治療である血小板輸血の割合が増加しており、特に申請年に発症した症例での割合が高かった。また、セカンドライン治療であるエルトロンボバグ、リツキシマブも増加傾向にあった。エルトロンボバグと比較してロミプロスチムの割合が低いのは週1回の通院・注射が必要であるという短所が影響している可能性がある。一方、ピロリ除菌療法、免疫グロブリン大量療法は減少傾向にあった。ピロリ除菌療法についてはピロリ菌陽性例が減少している可能性がある。また免疫グロブリン大量療法は緊急時治療で

あるが、血小板輸血が優先している可能性がある。

#### 4. 更新申請患者の治療の実施状況

2018年と2019年で傾向に大きな違いを認めないことから、ここでは2019年について考察する。ファーストライン治療である副腎皮質ステロイドは発症0～1年で83.6%とピークであったが、いずれの年数でも50%以上で実施していた。緊急時治療である血小板輸血および免疫グロブリン大量療法も発症0～1年でピークであった。また、セカンドライン治療のうちリツキシマブは発症0～1年でピークであった一方、エルトロンボグは発症2～3年がピークであったが、発症0～1年でも40%以上の患者で使用されており、発症早期から積極的に使用されていることが示された。一方、セカンドライン治療でも脾摘治療は発症からの年数が経過するほど増加していたが、手術であり元に戻せないことを考えると当然の結果である。さらに、サードライン治療であるダナゾール治療も発症からの年数が経過するほど増加していた。その他、ピロリ除菌療法、ロミプロスチム（セカンドライン）、免疫抑制剤治療（サードライン）については一定の傾向を認めなかった。

#### E. 結論

2018年～2019年の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の臨床調査個人票および医療意見書の電子データを使用して記述疫学調査を実施した。小児に多い疾患の場合は臨床調査個人票および医療意見書の電子データを利用した分析は

有用であると考えられた。但し、更なる一体的活用のためには、臨床調査個人票と医療意見書のフォーマットの統一が必要であると考えられた。さらに新規・更新別に治療の実施状況についても分析した。

#### 文献

- 1) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴 ～認定基準の観点から～. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 20 年度 総括・分担研究報告書. 2009(3):62-69.
- 2) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の臨床調査個人票の改訂. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010(3):61-62.
- 3) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):149-153.
- 4) 杉田 稔, 島田直樹. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 (研究代表者: 小澤敬也)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書。  
2011(3):51-56.

5) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票(平成 24 年度)集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田満) 平成 26 年度 総括・分担研究報告書. 2015(3):45-61.

6) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票(平成 25 年度)集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田満) 平成 27 年度 総括・分担研究報告書. 2016(3):30-46.

7) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田満) 平成 29 年度 総括・分担研究報告書. 2018

8) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田満) 平成 30 年度 総括・分担研究報告書. 2019

9) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働

科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田満) 令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020

10) 村田満, 島田直樹, 羽藤高明, 倉田義之. 難病法施行後初の臨床調査個人票集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:森下英理子) 令和 2 年度 総括・分担研究報告書. 2021

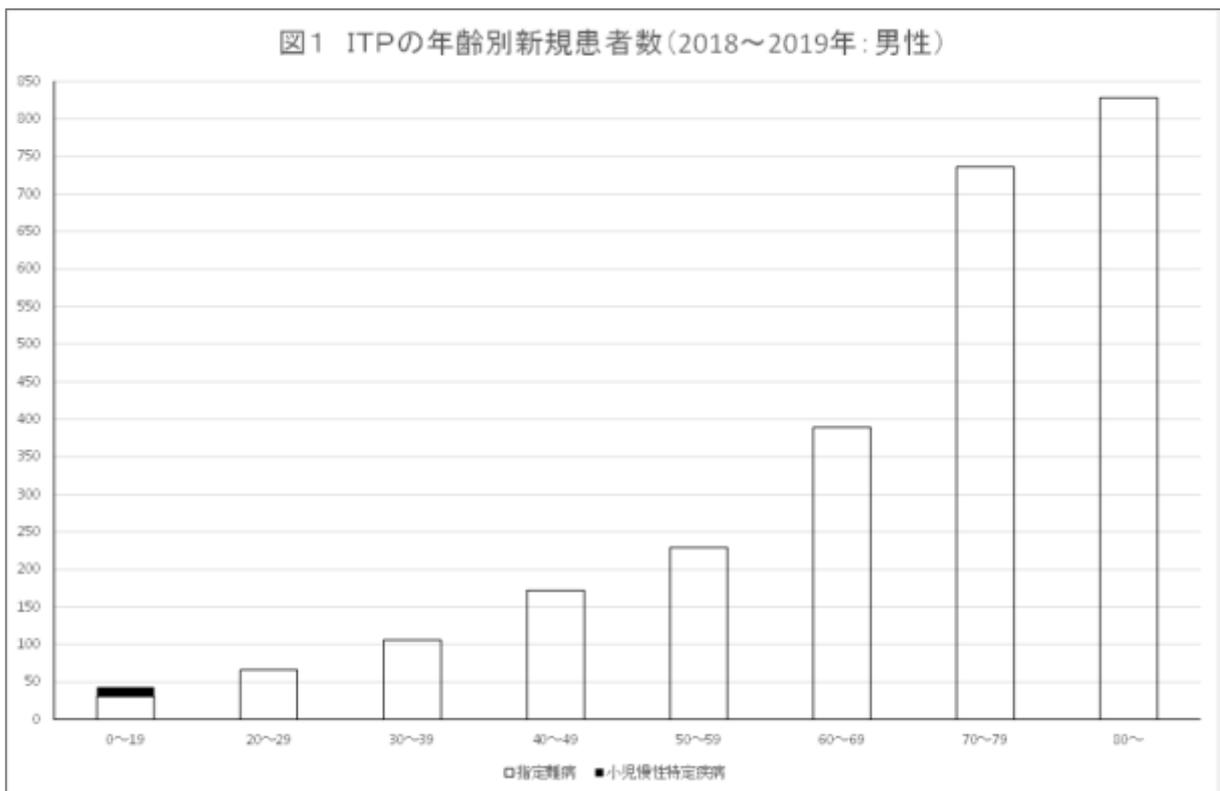
11) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:森下英理子) 令和 3 年度 総括・分担研究報告書. 2022

12) 厚生労働省大臣官房統計情報部編:保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)(平成 17~平成 20 年度)

13) 厚生労働省大臣官房統計情報部編:衛生行政報告例(平成 21~平成 30 年度)

14) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 村田満, 富山佳昭, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版. 臨床血液 2019(8);60(8):877-896.

	臨床調査個人票				医療受給者証
	新規	更新	合計	入力率	所持者数
2015	1,958	11,573	13,531	53.6%	25,236
2016	2,192	13,059	15,251	60.8%	25,074
2017	978	4,864	5,842	33.2%	17,618
2018	3,014	11,914	14,928	89.3%	16,724
2019	3,009	10,518	13,527	81.8%	16,532



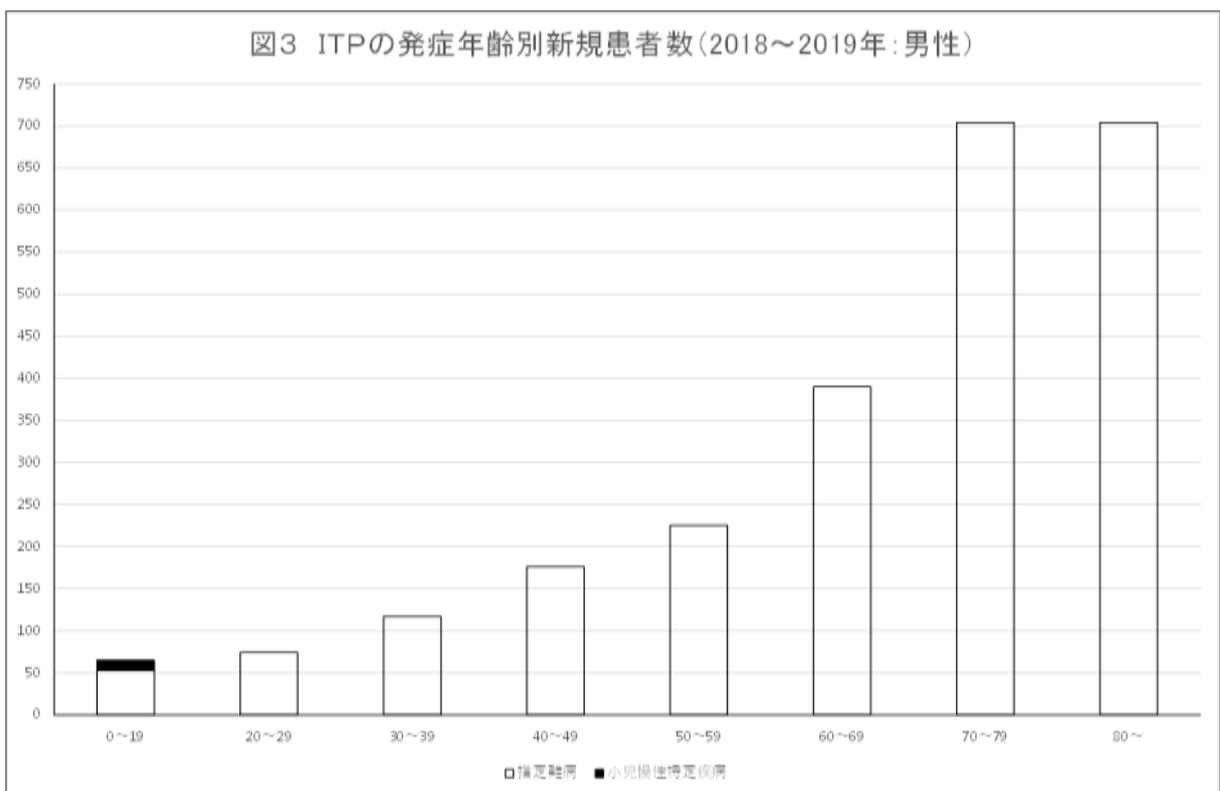
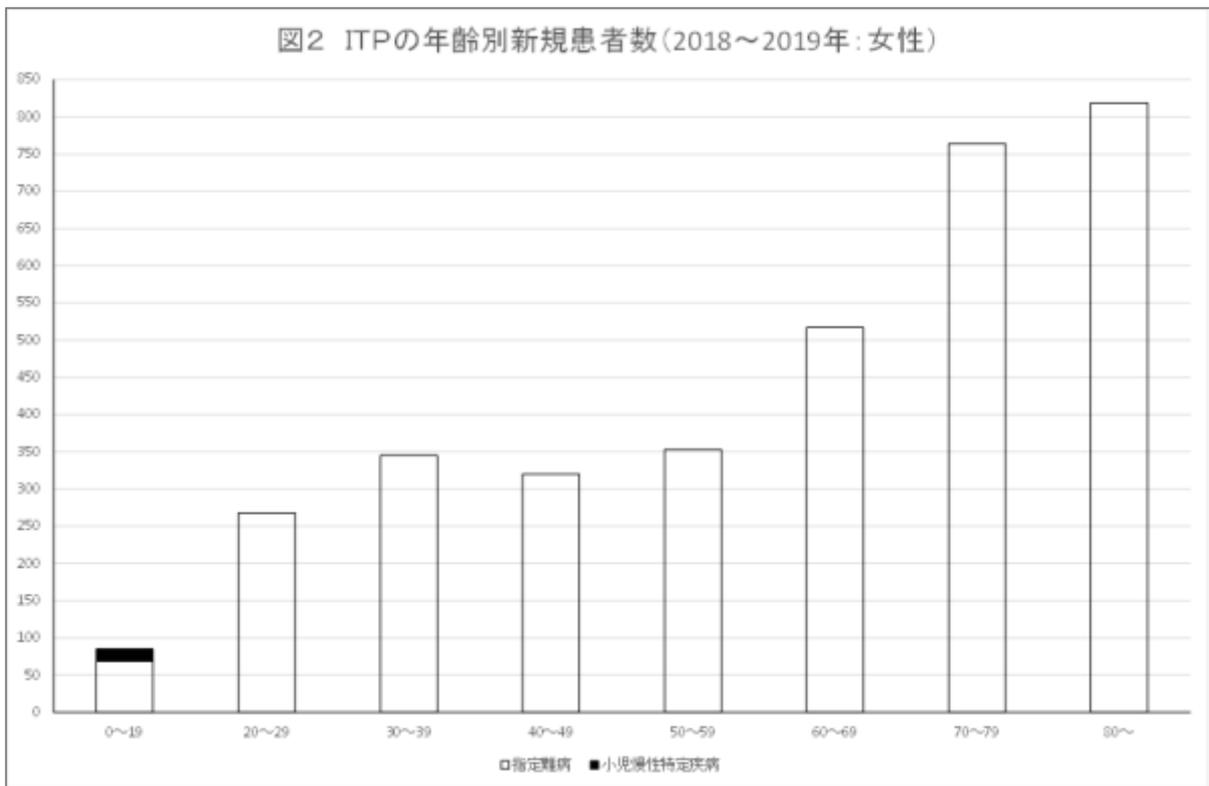


図4 ITPの発症年齢別新規患者数(2018~2019年:女性)

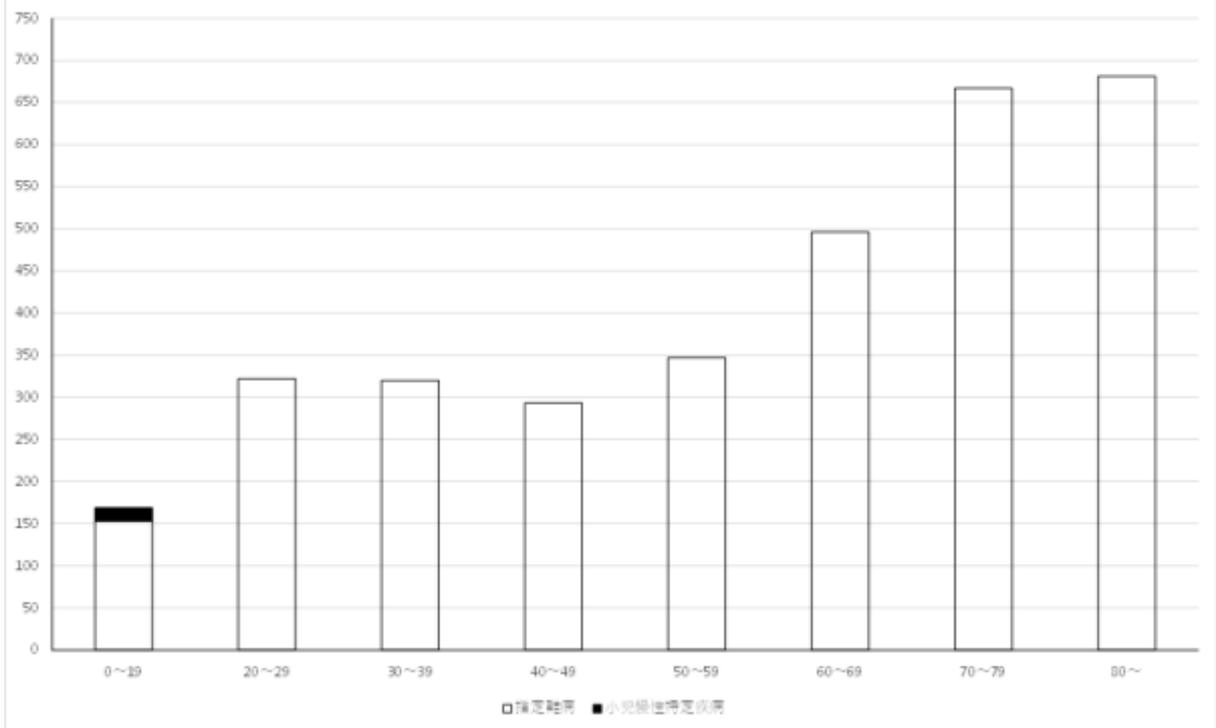


表2 ITP新規申請患者：治療の実施状況（複数選択）

	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2018年	2019年
治療あり	81.3%	82.0%	85.5%	84.1%	85.5%	88.8%	89.5%
ピロリ除菌療法	26.2%	24.7%	21.1%	22.8%	20.9%	21.0%	18.8%
副腎皮質ステロイド	67.1%	70.0%	73.3%	76.0%	78.7%	83.6%	84.3%
脾摘治療	3.1%	2.0%	2.3%	1.9%	2.2%	<0.4%	<0.4%
トロンボポエチン受容体作動薬				22.2%	23.3%	19.7%	21.1%
ロミプロスタム	2.1%	2.3%	3.2%	2.9%	2.9%	3.0%	2.6%
エルトロンボバグ	11.3%	12.4%	15.7%	18.3%	19.2%	15.5%	17.4%
その他				<0.4%	<0.4%	<0.4%	<0.4%
免疫抑制剤治療	3.1%	2.2%	2.5%	2.5%	2.3%	2.0%	1.9%
ダナゾール治療	0.8%	0.5%	<1.1%	<0.4%	0.5%	<0.4%	<0.4%
免疫グロブリン大量療法	18.1%	16.5%	19.3%	17.8%	16.3%	22.8%	20.3%
血小板輸血	19.3%	20.8%	24.0%	38.8%	35.4%	47.8%	45.9%
リツキシマブ投与	0.8%	0.5%	1.1%	2.1%	2.7%	2.2%	2.4%
その他	4.7%	4.3%	4.9%	3.5%	3.5%	3.3%	3.1%

\* 2015年~2017年は2020年度報告書より転載

\*\* 2018年と2019年の比較

申請年に発症した症例のみ

表3 ITP更新申請患者（2018年）：治療の実施状況（複数選択）

発症からの年数	0～1年	2～3年	4～6年	7～9年	10～14年	15～19年	20～29年	30～39年	40年以上
治療あり	92.7%	89.3%	86.9%	83.4%	84.5%	80.2%	79.9%	81.8%	78.9%
ピロリ除菌療法	28.6%	27.1%	28.8%	25.4%	28.4%	23.7%	26.8%	24.2%	24.2%
副腎皮質ステロイド*	82.0%	85.4%	57.0%	55.2%	57.7%	58.0%	58.3%	54.3%	60.3%
脾摘治療	1.5%	5.2%	8.9%	11.3%	13.7%	14.7%	23.3%	31.8%	41.3%
トロンボポエチン受容体作動薬*	41.6%	48.8%	47.8%	41.5%	36.9%	32.3%	30.0%	33.5%	33.5%
ロミプロステム	7.2%	6.2%	7.8%	7.6%	4.3%	6.0%	5.8%	6.1%	9.4%
エルトロンボパグ	36.1%	44.3%	40.8%	35.2%	33.3%	27.4%	25.4%	29.3%	25.2%
その他	0.2%	1.1%	0.7%	1.1%	1.0%	1.6%	1.9%	1.3%	1.1%
免疫抑制剤治療*	3.1%	5.3%	4.6%	6.5%	7.6%	6.8%	6.6%	4.6%	4.3%
ダナゾール治療*	0.4%	0.7%	0.5%	1.3%	1.7%	1.7%	2.3%	2.6%	5.8%
免疫グロブリン大量療法*	17.3%	6.0%	3.9%	6.0%	5.5%	5.3%	4.6%	5.5%	6.5%
血小板輸血*	30.0%	5.9%	4.5%	4.4%	3.3%	4.8%	3.9%	3.7%	6.4%
リツキシマブ投与*	6.9%	5.7%	4.8%	4.2%	2.2%	3.2%	2.7%	2.4%	2.1%
その他	3.5%	5.7%	5.0%	6.4%	7.8%	8.8%	10.4%	9.8%	9.8%

\*最近1年間の治療

表4 ITP更新申請患者（2019年）：治療の実施状況（複数選択）

発症からの年数	0～1年	2～3年	4～6年	7～9年	10～14年	15～19年	20～29年	30～39年	40年以上
治療あり	92.8%	89.9%	88.7%	86.0%	86.4%	82.7%	82.0%	84.2%	79.7%
ピロリ除菌療法	21.7%	26.0%	28.8%	26.2%	29.8%	23.7%	26.9%	25.7%	24.4%
副腎皮質ステロイド*	83.8%	83.7%	57.6%	52.1%	57.9%	56.3%	55.9%	55.8%	56.0%
脾摘治療	1.3%	3.3%	7.9%	10.3%	12.1%	14.8%	21.7%	32.2%	39.5%
トロンボポエチン受容体作動薬*	44.9%	54.6%	54.0%	49.7%	42.3%	39.9%	38.9%	38.8%	43.4%
ロミプロステム	6.6%	6.4%	7.0%	8.4%	4.7%	7.1%	6.3%	6.8%	9.5%
エルトロンボパグ	39.2%	49.2%	48.1%	42.8%	38.1%	33.4%	30.8%	33.3%	34.2%
その他	0.2%	0.3%	0.7%	0.5%	0.8%	1.0%	1.3%	1.7%	0.6%
免疫抑制剤治療*	3.2%	4.2%	6.0%	4.7%	7.5%	5.1%	7.1%	6.1%	2.9%
ダナゾール治療*	0.3%	0.4%	0.4%	0.7%	1.7%	2.1%	1.8%	2.0%	2.8%
免疫グロブリン大量療法*	18.4%	6.0%	3.3%	3.3%	5.4%	5.1%	4.2%	5.4%	4.0%
血小板輸血*	32.8%	6.7%	4.9%	4.5%	3.9%	4.2%	3.9%	4.2%	5.7%
リツキシマブ投与*	5.5%	3.8%	3.2%	2.8%	3.4%	2.2%	2.2%	2.4%	2.8%
その他	3.7%	2.8%	4.9%	6.1%	6.8%	8.7%	9.1%	9.3%	10.8%

\*最近1年間の治療

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

- 1) 島田直樹. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計. 第81回日本公衆衛生学会総会, 2022年10月8日 (甲府)
- 2) 島田直樹, 村田満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査 - 免疫性血小板

減少性紫斑病 (ITP) の性・年齢別頻度分布の推計 - 第87回日本健康学会総会, 2022年11月3日 (東京)

## 3. 一般向け講演会

なし

## H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## TTP/aHUS グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

研究分担者：松本 雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

宮川 義隆 埼玉医科大学血液内科 教授

小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部 部長

丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科 教授

研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学

池田 洋一郎 東京大学

伊藤 秀一 横浜市立大学

上田 恭典 倉敷中央病院

小川 孔幸 群馬大学

加藤 規利 名古屋大学

香美 祥二 徳島大学

南学 正臣 東京大学

日笠 聡 兵庫医科大学

藤村 吉博 奈良県立医科大学

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

八木 秀男 奈良県総合医療センター

和田 英夫 三重県立総合医療センター

### 研究要旨

令和4年度は以下の1) -5) について計画し、実施した。6) については当初計画に含まれていなかったが、年度内に急遽実現した。1) TMAにおけるADAMTS13解析（遺伝子解析を含む）・TTP症例の集積：奈良県立医科大学輸血部でADAMTS13活性とインヒビター検査を行い、TMA症例の集積を継続し、患者数は1635例となった。そのうち、本年度は先天性TTP 1例においてADAMTS13遺伝子解析を実施した。2) TTP前向きコホート：11施設で後天性TTP症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を3年にわたり調査する研究を開始した。Webでの症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始している。3) Clinical question(CQ)に基づいたTTP診療ガイドラインの作成：リツキシマブに関するCQに関する文献検索を行い、令和4年11月に保険収載されたカブラシズマブを追加したTTP診療ガイド2023案を作成し、日本血液学会の査読後、臨床血液に受理された。4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積：名古屋大学腎臓内科でaHUS疑い症例において、ヒ

ツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積した。5) aHUS 診療ガイドの改定：aHUS 診療ガイド 2022 を作成するため、改訂委員会を 11 回実施し、パブリックオピニオンを募集し、ほぼ完成した。6) 先天性 TTP 公開講演会：令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、患者ご本人の経験をお聞きし、活発な討議を行った。

#### A. 研究の目的

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)と aHUS(非典型溶血性尿毒症症候群)の実態を明らかにし、予後の改善を図る。

#### B. 研究方法

令和 4 年度は以下のように 1) -5) について計画し、実施した。6) については当初計画に含まれていなかったが、年度内に急遽実現した。

- 1) TMA における ADAMTS13 解析(遺伝子解析を含む)・TTP 症例の集積(松本、小亀)
- 2) TTP 前向きコホート(松本、宮川、上田、小川、日笠、八木)
- 3) Clinical question(CQ)に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成(宮川、松本、小亀、上田、小川、日笠、藤村、宮田、八木、和田)
- 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積(丸山)
- 5) aHUS 診療ガイドの改定(丸山、松本、宮川、芦田、池田、伊藤、加藤、香美、南学)
- 6) 先天性 TTP 公開講演会(松本)

#### (倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な

説明を行い、同意を得た。また、TMA コホート研究は奈良医大倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、国立循環器病研究センターのヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

#### C. 研究成果

##### 1) TMA における ADAMTS13 解析(遺伝子解析を含む)・TTP 症例の集積

奈良県立医科大学輸血部では全国の医療機関からの依頼に応じ、ADAMTS13 活性とインヒビター検査を行い、TMA 症例の集積を継続している。1998 年から検査を開始し、2022 年 12 月末までに TMA 症例数は 1635 例となった。この 1 年間の増加数は 31 例であった。図 1 に 2001 年からの症例数の推移を示す。

このうち ADAMTS13 活性が 10%未満の TTP と診断される症例は 749 例で、この 1 年間の増加数は 24 例であった。詳細を表 2 に示す。TTP のうち先天性 TTP は 1 例増加した。2022 年に増加した後天性のうち、基礎疾患を認めない特発性が 15 例あり、基礎疾患のある二次性が 8 例であった。後天性二次性 TTP で最も症例数が増加したのが膠原病に合併したものであり、6 例であった。

令和 4 年度に ADAMTS13 遺伝子解析を実施した症例は 1 例であり、複合ヘテロ接合体異常を同定した。現在までに先天

性 TTP 70 症例のうち 68 例で ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、64 例 (94.1%) において責任遺伝子変異を同定した。

## 2) TTP 前向きコホート

前記の TMA registry は短期間の経過しか観察できていない症例が多く、長期の予後、特に臓器障害を日本人で確認する計画を立てた。日本全国の 11 施設で後天性 TTP 症例を前向きに検討し、脳、心臓、腎臓の臓器障害を 3 年にわたり調査する研究を開始した。Web での症例登録が可能なシステムを構築し、倫理委員会許可が得られた施設から開始し、令和 5 年 3 月まで 3 例の症例が登録された。

## 3) Clinical question (CQ) に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成

この班での TTP ガイドライン作成は、2017 年に TTP 診療ガイド 2017 として作成し、発表した。その後、血漿交換の回数の撤廃、リツキシマブの保険適応拡大、ADAMTS13 活性の保険適用などを追加して、TTP 診療ガイド 2020 を発表した。今回、TTP 診療ガイド 2023 案を作成し、日本血液学会診療委員会の査読を受け、臨床血液に受理され、in press の状態である (添付書類 1)。今回のガイドラインの大きな変更点は 3 つあり、リツキシマブに関する CQ に対する文献検索を行い、推奨文を追加したこと、令和 4 年 11 月に保険収載されたカブラシズマブの記載を追加したこと、ADAMTS13 活性著減を予測するスコアリングシステムとして French score と PLASMIC score を紹介したこと、である。

## 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積

名古屋大学腎臓内科で aHUS 疑い症例において、ヒツジ溶血性試験などを実施し、症例を集積している。これは当初奈良医大で TMA registry と並行して行ってきたが、aHUS registry として分離し、東京大学腎臓内分泌内科に移転した後、現在は名古屋大学腎臓内科で実施している。名古屋大学に移転以降、現在までに 177 例の疾患相談を受け 232 検体のヒツジ溶血試験などを施行し、27 例の aHUS を診断した。

## 5) aHUS 診療ガイドの改定

2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会が aHUS 診断基準を作成し、2015 年に aHUS 診療ガイド 2015 年を発表している。この診療ガイドを改訂するために日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会から委員を選出し、改訂委員会が組織された。計 11 回の改訂会議を実施し、aHUS 診療ガイド 2023 案を完成させた。パブリックコメントを募集し、最終版がほぼ完成した。

## 6) 先天性 TTP 公開講演会

令和 4 年 7 月 17 日に先天性 TTP 患者会とともに公開講演会を Web で実施し、活発な討議を行った。先天性 TTP 患者会 (<https://cttpjapan2020.wixsite.com/adamts13>) は、2020 年 6 月に設立され、患者および家族が参加して活動してきた。設立当初から我々の医師グループとも密接に連携し、今年度初めて合同で公開講演会を Webinar で開催した。添付 2 にプログラムを示すが、患者や家族が実名で自分の経験を発表して下さり、有意義な議論ができた。

#### D. 考察

我々が継続して実施している TMA registry, aHUS registry とも症例数は順調に伸びており、早期診断や日本の現状を把握することに関して重要な役割を果たしている。ただ、長期予後を観察することに関しては十分な役割を果たせていなかった。そのため、2) のような前向きに観察するコホート研究を開始した。3年間で30例の後天性 TTP の登録を計画しており、ヒストリカルコントロールとして参加施設で過去に経験した症例を50例登録する予定である。前向き研究のために Web でデータ入力できるシステムを立ち上げる必要があり、企業からの支援を受けた。この研究が開始されたほぼ同じ時期に、カプラシズマブという新規治療薬が使用可能となり、この薬剤の効果を検証することが期待できる。カプラシズマブは欧米では3年前から使用されている薬剤であり、優れた効果が報告されているが、アジア人での効果を我が国のデータで初めて観察できるものと考えている。

先天性 TTP の遺伝子解析に関して、我々の registry に登録されている70例のうち、68例(60家系)で遺伝子解析を実施した。そのうち64症例(94.1%)に、複合ヘテロ接合性(53症例)あるいはホモ接合性(11症例)の責任遺伝子変異を同定した。ただし、解析した68症例のうち4症例に責任遺伝子変異を発見できてい

ない。これらの4症例の異常を発見するため、長鎖 PCR を用いたロングリードシーケンシングによる解析で遺伝子変異の発見を試みている。

本研究班の大きな責務として、診療ガイドラインの作成がある。TTP/aHUS サブグループが担当している TTP、aHUS の2疾患において、計画通りにガイドラインを完成することができた。どちらも少ないながらも CQ を取り入れたガイドラインとなっている。TTP においてはリツキシマブ、aHUS においてはエクリズマブ・ラブリズマブという抗体治療薬に関する CQ であり、臨床現場で有用な情報となると考えられる。TTP においては、カプラシズマブという海外で優れた効果が報告されている抗体薬が2022年末から日本国内でも使用可能となった。今後カプラシズマブでの CQ を立てて、国内の文献を含めたエビデンスをガイドラインに含めることを計画している。

#### E. 結論

当初計画した患者集積、ガイドライン作成に加えて、患者会活動の支援など本年度当初計画以上の成果を達成することができた。さらなる活動により、TTP, aHUS 患者の予後の改善を図りたいと考えている。

図1 TMA registryの症例数の推移(2022年末まで)

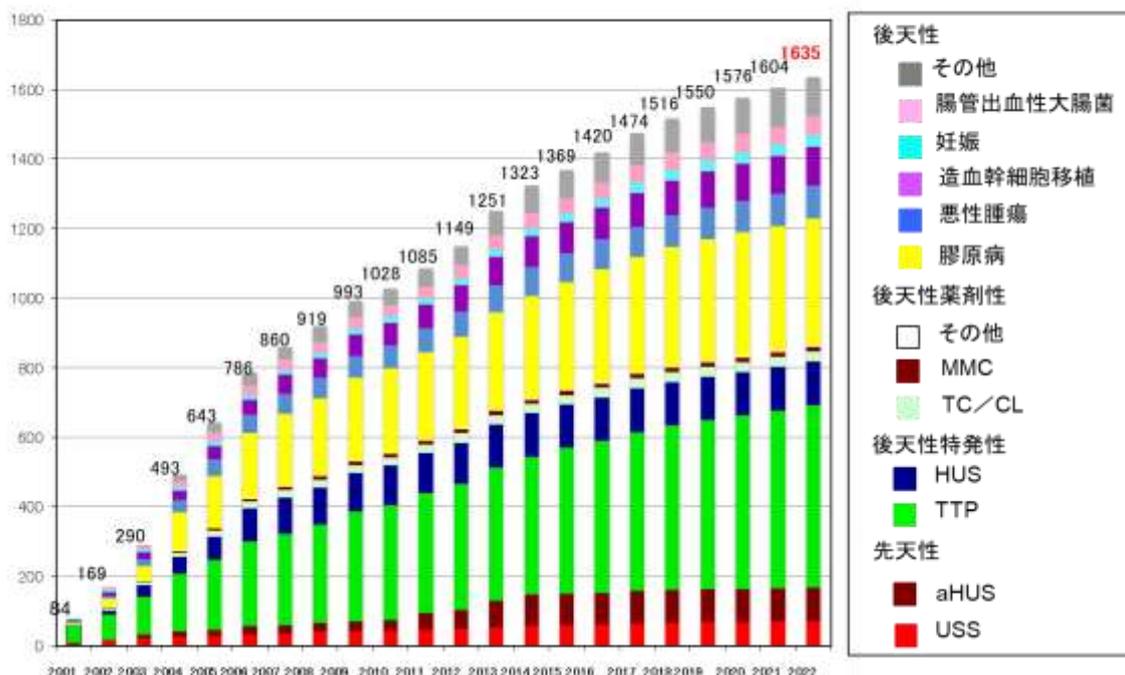


表1 TMA registry (n=1635)  
(1998. 7-2022. 12)

	Congenital TMAs (n=167)		Acquired TMAs (n=1453)											Total (n=1635)
	USS (n=70)	aHUS (n=97)	Primary (n=850)		Secondary (n=818)									
			TTP (n=525)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTD/AD (n=365)	Malignancies (n=95)	HSCT (n=110)	Pregnancy (n=35)	STEC-HUS (n=54)	Others (LC, etc) (n=112)	
ADAMTS13:AC (%)	(n=69)	(n=93)	(n=525)	(n=125)	TC(n=25)/CL(n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)	(n=365)	(n=95)	(n=110)	(n=35)	(n=54)	(n=112)	(n=1630)
<10	69	0	452	0	24	0	3	121	15	6	11	2	46	749
1年間の増加数	1	0	15	0	0	0	0	6	1	0	1	0	0	24
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	76	25	36	3	8	21	231
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	50	14	25	25	384
≥50	0	65	9	48	1	4	1	54	20	18	7	19	20	266
全体の年間増加数	1	0	15	0	0	0	0	7	1	3	1	2	1	31

TC: チクロピジン, CL: クロピドグレル  
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation  
 STEC: shiga toxin producing *E.coli*  
 LC: liver cirrhosis

## G. 研究発表

### 論文発表

#### 英文

1. Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. *Internal medicine*. 61(3)407-412, 2022. doi.10.2169/internalmedicine.8568-21
2. Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. *Annals of hematology*. 101(5)1115-1117, 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
3. Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *International journal of hematology*. 116(2)295-301, 2022. doi.10.1007/s12185-022-03319-7
4. Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzinger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K. Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis. *The Journal of biological chemistry*. 101962-101962, 2022. doi.10.1016/j.jbc.2022.101962
5. Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, Matsumoto M, Ochiai H. Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. *Renal Replacement Therapy*. 8(1) 2022. doi.10.1186/s41100-022-00396-6
6. Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, Matsumoto M, Sonoki T. Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Hematology reports*.

- 14(2)203-209, 2022.  
doi.10.3390/hematolrep14020027
7. Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, Matsumoto M, Arakawa H, Takizawa T. Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report. *Frontiers in Pediatrics*. 10 931669-931669, 2022. doi.10.3389/fped.2022.931669
  8. Sakai K, Matsumoto M, Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
  9. Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultz NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, Matsumoto M, Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 6(7) e12814, 2022. doi.10.1002/rth2.12814
  10. Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Annals of Blood*. 2022
  11. 梶田 樹矢, 小川 孔幸, 松本 彬, 内藤 千晶, 三原 正大, 石川 哲也, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 清水 立矢, 酒井 和哉, 早川 正樹, 松本 雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病 *臨床血液* 63(1) 55-61, 2022
  12. 山田 真也, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性 TTP) *臨床検査* 66(9) 1048-1055, 2022
  13. 久保 政之, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 *血液疾患診療ハンドブック* 173-178, 2022
  14. 濱田 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. 遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群) 別冊日本臨牀腎臓症候群 (第3版) II 16-20, 2022
  15. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol*. 117:366-377, 2022 Epub
  16. 宮川義隆, 後天性血栓性血小板減少性紫斑病: リツキシマブを使用した症

- 例, Land mark in thrombosis and hemostasis 2022, 126-127, 2022
17. 宮川義隆, 妊娠関連 TMA (HELLP 症候群を含む) のコントロール, 血液内科, 85:191-194, 2022
  18. 宮川義隆, 後天性 TTP の治療, 日本血栓止血学会誌, 33:414-420, 2022
  19. 宮川義隆, カプラシズマブ: 後天性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換は不要になるか?, 日本血栓止血学会誌, 33:583-582. 2022
  20. 宮川義隆, 特発性血小板減少性紫斑病と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ, リウマチ科, 68:526-529, 2022
  21. Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023;Mar6: 1-4.
  22. 立柰良崇、加藤規利、丸山彰一: TMA: 最新診療ガイドラインに基づく腎・透析診療指針 2021-'22 総合医学社
- 影響 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
3. 松本 雅則 ADAMTS13 の VWF 過剰切断による後天性 von Willebrand 症候群の治療法開発 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
  4. Masanori Matsumoto Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy with special reference to thrombotic thrombocytopenic purpura 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
  5. 松本 雅則 実臨床で鑑別に苦慮する TMA—妊娠関連 TMA と aHUS—第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/25
  6. Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Kenki Saito, Masaki Hayakawa, Hidesaku Asakura, Masanori Matsumoto. Differential Diagnosis Distinguishing Immune TTP from Septic DIC Using Plasma Levels of Haptoglobin and Factor XIII Activity. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
  7. Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. ADAMTS13 Conformation and Immunoprofiles in Japanese Patients with Immune-
- 学会発表**
1. 樋口 (江浦) 由佳, 松本 雅則, 小亀浩市 ロングリードシーケエンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24
  2. 濱田 恵理子, 山田 真也, 酒井 和哉, 久保 政之, 早川 正樹, 松本 雅則 新型コロナウイルスワクチンによる血栓性血小板減少性紫斑病患者への

- Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
8. Erika Tarasco, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul Knöbl, Ingrid Hrachovinova, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne Sophie Von Krogh, Bernhard Lammle, Johanna A. Kremer Hovinga Strebel. Neonatal Exchange Transfusion: When Should We Think about Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)? 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9
9. 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者に対するエクリズマブ市販後調査の解析：第 65 回日本腎臓学会学術総会、2022/6/10, 神戸市
10. 田崎優子, 辻本弘, 横山忠史, 日高義彦, 加藤規利, 丸山彰一, 井上徳光, 和田泰三. CFH/CFHR1 hybrid 遺伝子と CFHR3, 1, 4, 2 の重複を認められた非典型溶血性尿毒症症候群の 1 家系 小児腎臓病学会 2022/6 大阪
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得：なし
  2. 実用新案登録：なし
  3. その他：なし

## 病態生理に基づいた iTTP と DIC の鑑別 -ハプトグロビンと第 XIII 因子活性の有用性-

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学医学部 教授

研究協力者：山田真也 奈良県立医科大学輸血部、金沢大学附属病院血液内科

### 研究要旨

免疫性血小板減少性紫斑病 (iTTP) と敗血症性播種性血管内凝固症候群 (DIC) は、いずれも血小板を消費する微小血管血栓によって発症し、生命を脅かす疾患であるため早急に治療介入が必要である。iTTP と敗血症性 DIC の鑑別には ADAMTS13 活性の測定が重要であるが、実臨床で迅速に結果を得ることは困難であり、その他の臨床所見から治療介入を検討することになる。そこで我々は、この 2 疾患を鑑別する所見として、ハプトグロビンと第 XIII 因子 (FXIII) 活性を検討した。ハプトグロビンの中央値は iTTP 群 0.39 mg/dL (0.18-0.76 mg/dL)、敗血症性 DIC 群 54.20 mg/dL (0.63-143.90 mg/dL) であった。血漿 FXIII 活性の中央値は iTTP 群 91.3% (80.4-115.0%)、敗血症性 DIC 群 36.3% (14.7-61.9%) であった。2 項目とも有意な差 ( $p < 0.01$ ) を認めたと、さらに感度、特異度を高めるために 2 項目からなる、TTP/DIC index を考案した。TTP/DIC index は、ハプトグロビン (mg/dL) - 第 XIII 因子活性 (%) の計算式で求め、index が 60 以上で、laboratory TTP、60 未満で laboratory DIC と定義した。TTP/DIC index の感度と特異度はそれぞれ 94.3% と 86.7% であり、iTTP と DIC の鑑別に非常に有用な指標であると考えられる。

#### A. 研究目的

免疫性血栓性血小板減少性紫斑病 (iTTP) と敗血症性播種性血管内凝固 (DIC) はいずれも消費性血小板減少を生じる血栓性疾患であり、迅速な診断・治療介入がなされなければ致命的となりうる。実臨床において、患者の病歴や一般的な血算・生化学・凝固検査のみでは iTTP と DIC の鑑別に苦慮する事例が少なくない。これまで、iTTP ではハプトグロビンが著減すること、DIC では血液凝

固第 XIII 因子活性が著減することが報告されているが、DIC におけるハプトグロビン値、iTTP における第 XIII 因子活性を検討した報告は存在しない。iTTP と DIC におけるハプトグロビン・第 XIII 因子活性を測定し、これらのマーカーが両疾患の鑑別に有用であるかを検討した。

#### B. 研究方法

奈良県立医科大学輸血部 TMA Registry の iTTP 35 症例、敗血症性 DIC

30 症例における患者背景、血算・生化学検査、凝固・線溶マーカー(血小板数、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性、TAT、PIC)を臨床データから収集した。ハプトグロビンと第 XIII 因子活性はそれぞれ ELISA キット (DPHAGO, R&D systems, Inc., Minneapolis, USA)、全自動血液凝固測定装置 (CN-3000, Sysmex, Kobe, Japan)、ベリクローム FXIII® (Sysmex, Kobe, Japan) を用いて測定した。

### C. 研究結果

凝固線溶マーカーにおいて、有意差を認めたものは、血小板数、PT-INR、APTT、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性であった。

Figure 1 に示すように、ハプトグロビンの中央値は iTTP 群 0.39 mg/dL (0.18-0.76 mg/dL)、敗血症性 DIC 群 54.20 mg/dL (0.63-143.90 mg/dL) であった。血漿 FXIII 活性の中央値は iTTP 群 91.3% (80.4-115.0%)、敗血症性 DIC 群 36.3% (14.7-61.9%) であった。ROC 解析でハプトグロビンのカットオフ値は 2.868 mg/dL、AUC は 0.832 (0.727-0.938) であった。FXIII 活性のカットオフ値は 76.0%、AUC は 0.931 (0.873-0.989) であった (Figure 2)。

さらに感度、特異度を高めるために TTP と DIC の鑑別指標を以下のように設定した。

TTP/DIC index = FXIII 活性 (%) -  
ハプトグロビン (mg/dL)

TTP/DIC index の中央値は、iTTP 群で 90.8 (80.2-114.0)、DIC 群で -1.834 (-

94.9-36.7) であった。TTP/DIC index のカットオフ値は 60 (60 以上 : Laboratory TTP、60 未満 : Laboratory DIC)、AUC は 0.968 であった。TTP/DIC index の感度・特異度はそれぞれ 94.3%、86.7% であった。 (Figure 3)

### D. 考察

これまでの TTP と DIC の鑑別について着目した論文では、PT-INR、APTT、FDP、D-ダイマー、アンチトロンビン活性に有意な差を認めていた。我々の検討でも、凝固線溶マーカーに関しては同様の傾向を認めた。しかし、これらのマーカーは内服薬やその他の併存疾患・病態により容易に変動しうるため、実臨床で使用する上では困難な場合がある。

これまで、TTP ではハプトグロビンが低下することはよく知られていたが、DIC におけるハプトグロビンについては検討されてこなかった。ELISA 法での測定により、カットオフ値は 2.868 mg/dL となった。病院内や外注検査で行われるハプトグロビンの測定は全自動の測定装置が用いられ、測定下限は 2-10 mg/dL 程度に設定されている。検量線を少なくとも 2 mg/dL 程度まで作成することにより、全自動で迅速にハプトグロビン値を測定し、TTP と DIC の鑑別に役立てることができる。

第 XIII 因子活性について、DIC で低下を認めるとする報告が数件なされている。一方で、iTTP における XIII 因子活性を検討した報告は皆無である。DIC における第 XIII 因子活性低下の理由として、DIC の本態である著しい持続的か

つ全身的な凝固の活性化により、フィブリン血栓が過剰に生成され、その安定化に用いられることで消耗性に低下するからではないかと考えられる。

TTP は細動脈から毛細血管にかけて、血小板血栓を形成する。一方で、DIC では毛細血管から細静脈にかけてフィブリン血栓を形成する。血流の早い部位での血栓形成により溶血が強く生じる TTP ではハプトグロビンが著減し、血流の遅い部位で血栓形成を生じる DIC では溶血の程度が軽く、ハプトグロビンは軽度の低下から正常値になったものと考えられる。また、TTP での血小板の活性化と DIC での凝固系の活性化かという、血栓形成における主役の違いが、第 XIII 因子活性の動態に影響を及ぼしたものと考えられる。

第 XIII 因子活性は、多くの施設では外注検査となっているが、全自動凝固測定装置で使用可能な試薬も存在し、数十分のうちに結果を得ることができる。つまり、第 XIII 因子活性も院内測定の体制さえ整えれば、臨床現場において TTP と DIC の鑑別に有用な指標と考えられる。

以上の結果より、iTTP 群では第 XIII 因子は正常かつハプトグロビンは著減しており、両者を引き算することで、TTP/DIC index は中央値 90.8 となった。DIC 群では、第 XIII 因子は低下し、ハプトグロビンは軽度低下～正常値にとどまることにより、TTP/DIC index は中央値 -1.834 という結果が得られた。TTP/DIC index による感度・特異度は 94.3%、86.7%と極めて高いものであった。

我々が開発した TTP/DIC index には以下の利点がある。

- ・非常に高い感度・特異度を有すること。これまで発表されている French score や PLASMIC score に勝るとも劣らない感度・特異度を有している。

- ・測定項目が 2 項目のみでシンプルであり、その測定結果を単純に引き算するのみで index を計算することができる点で簡便性に優れている。

- ・特殊な検査項目を用いておらず、全自動測定装置で測定可能な試薬が存在する項目のみで index を求めることができる。そのため、検体提出から数十分のうちに、少なくとも当日中には結果を判断し、治療介入につなげることができる。

ただし、問題点として、以下のものが考えられる。

- ・今回、DIC 群の症例はいずれも敗血症を基礎疾患としたものである。敗血症では一般的に線溶抑制型 DIC の病型をとるが、急性前骨髄球性白血病や大動脈瘤などでみられるような線溶亢進型 DIC における検討がなされていない。

- ・ハプトグロビンや第 XIII 因子活性の測定は技術的には全自動測定装置を用いて行うことができるが、多くの医療機関でその院内検査が採用されていない点。

- ・バリデーションコホートが実施できていない。

今後の展望として以下の点が挙げられる。

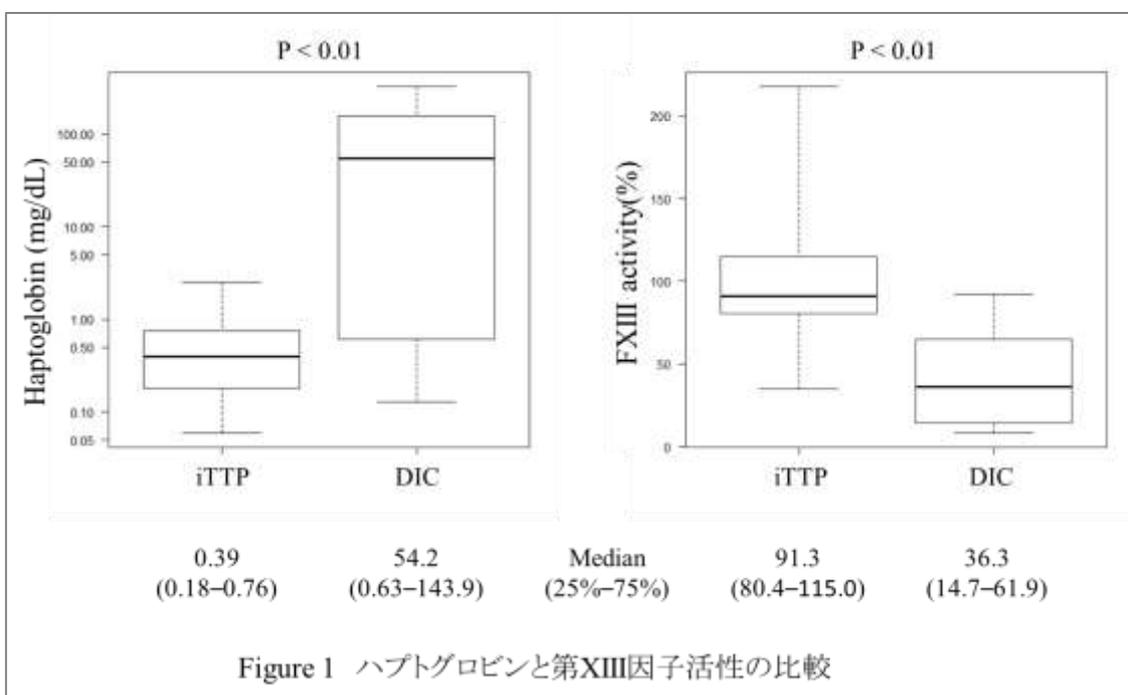
- ・TTP と DIC の鑑別のためには、やはり ADAMTS13 活性が最も重要であり、

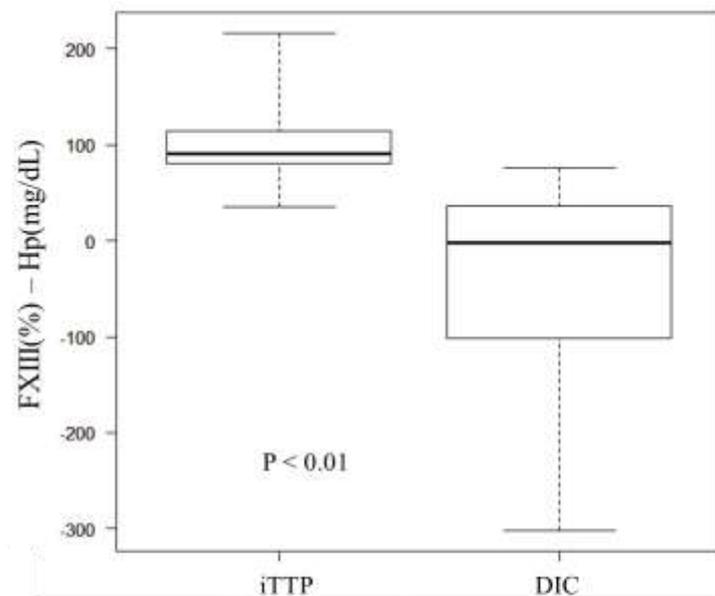
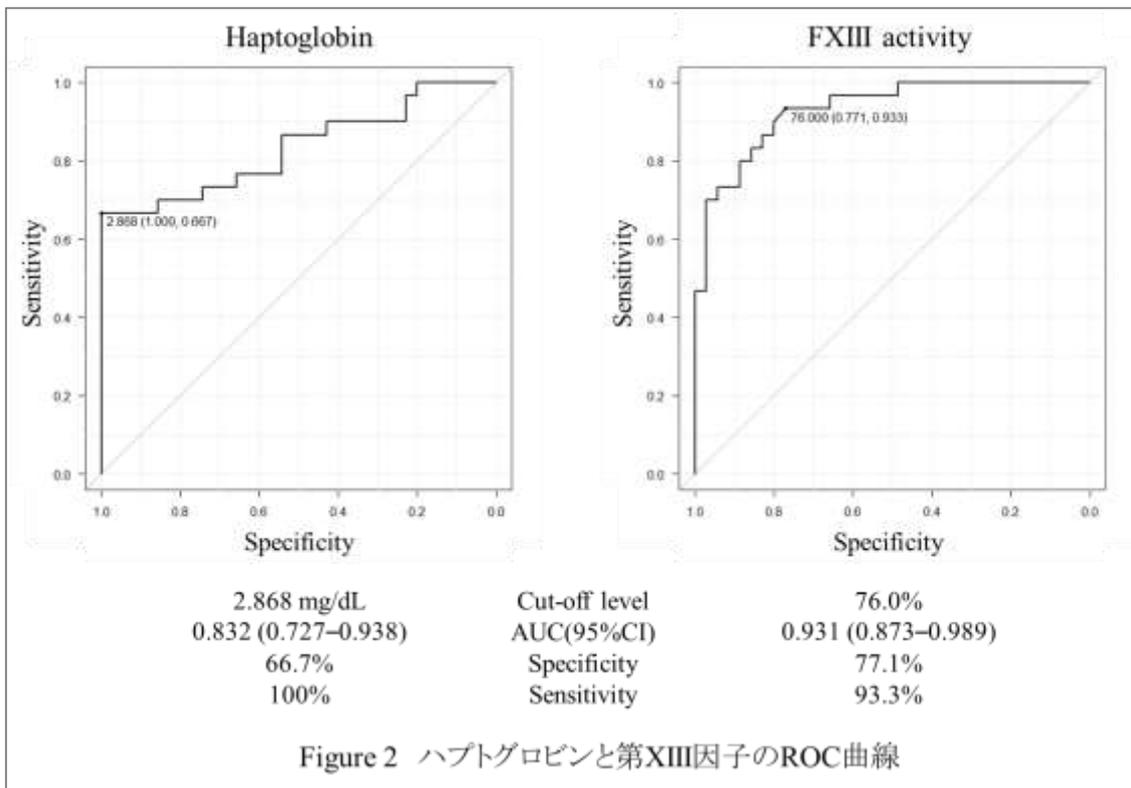
ADAMTS13 活性を迅速に測定する試薬・機器が開発が重要である。

・他の病型の DIC や、TTP 以外の TMA (aHUS や STEC-HUS、TA-TMA など) においても第 XIII 因子やハプトグロビンを検討する必要がある。

### E. 結論

ハプトグロビンと FXIII 因子活性からなる TTP/DIC index は iTTP と敗血症性 DIC の鑑別に有用であった。さらなる検証作業が必要であり、今後は TTP 以外の TMA や敗血症以外の DIC (造血器腫瘍や大動脈瘤など) でも検討を行う予定である。





FXIII(%) - Hp(mg/dL) (TTP/DIC index)	iTTP	DIC	total
$\geq 60$	33	4	37
$< 60$	2	26	28
total	35	30	65

Figure 3 TTP/DIC index

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1 Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. **Internal Medicine.** 61 (3) 407-412, 2022. doi.10.2169/internalmedicine.8568-21

2 Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. **Annals of Hematology.** 101 (5) 1115-1117, 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2

3 Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. **International Journal of Hematology.** 116(2)295-

301, 2022. doi.10.1007/s12185-022-03319-7

4 Enomoto M, Takaya H, Namisaki T, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Inoue T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von Willebrand factor antigen to ADAMTS13 activity is a useful biomarker for acute-on-chronic liver failure development and prognosis in patients with liver cirrhosis. **Hepatology Research.** 52 (4) 390-400, 2022. doi.10.1111/hepr.13743

5 Takaya H, Namisaki T, Asada S, Iwai S, Kubo T, Suzuki J, Enomoto M, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Sawada Y, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. ADAMTS13, VWF, and Endotoxin Are Interrelated and Associated with the Severity of Liver Cirrhosis via Hypercoagulability. **Journal of Clinical Medicine.** 11(7)1835, 2022. doi.10.3390/jcm11071835

6 Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzminger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K. Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

pathogenesis. **The Journal of Biological Chemistry.** 101962–101962, 2022. doi.10.1016/j.jbc.2022.101962

7 Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, Matsumoto M, Ochiai H. Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019. **Renal Replacement Therapy.** 8 (1) 2022. doi.10.1186/s41100-022-00396-6

8 Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushino T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, Matsumoto M, Sonoki T. Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. **Hematology Reports.** 14 (2) 203–209, 2022. doi.10.3390/hematolrep14020027

9 Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Takei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, Matsumoto A, Ogawa Y, Handa H, Matsumoto M, Arakawa H, Takizawa T. Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report. **Frontiers**

**in Pediatrics.** 10 931669–931669, 2022. doi.10.3389/fped.2022.931669

10 Sakai K, Matsumoto M, Waele L D, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, Meyer S D, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood Adv.** 7(1) 131–140, 2022. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885

11 Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl PN, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultz NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George JN, Matsumoto M, Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.** 6(7) e12814, 2022. doi.10.1002/rth2.12814

12 Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. **Annals of Blood.** 2022

13 越智 真一, 松本 雅則. 播種性血管内凝固. 内科 129(4) 654-657, 2022

14 梶田 樹矢, 小川 孔幸, 松本 彬, 内藤 千晶, 三原 正大, 石川 哲也, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 清水 立矢, 酒井 和哉, 早川 正樹, 松本 雅則, 半田 寛. 多発性脳梗塞を合併した難治性血栓性血小板減少性紫斑病 臨床血液 63(1) 55-61, 2022

15 久保 政之, 松本 雅則. 【救急医もちゃんと知っておきたい 出血性疾患・血小板数低下疾患】血小板数低下を伴う血栓性疾患・病態 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群/非典型溶血性尿毒症症候群 救急医学 46(2) 151-160, 2022

16 山田 真也, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性 TTP) 臨床検査 66(9) 1048-1055, 2022

17 久保 政之, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 血液疾患診療ハンドブック 173-178, 2022

18 濱田 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. 遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病 (Upshaw-Schulman 症候群) 別冊日本臨牀腎臓症候群 (第 3 版) II 16-20, 2022

## 2. 学会発表

1 松本 雅則. カプラシズマブ の有効性と安全性 第 16 回日本血栓止血学会

学術標準化委員会シンポジウム WEB 開催 2022/2/19

2 樋口 (江浦) 由佳, 松本 雅則, 小亀 浩市 ロングリードシークエンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24

3 濱田 恵理子, 山田 真也, 酒井 和哉, 久保 政之, 早川 正樹, 松本 雅則 新型コロナウイルスワクチンによる血栓性血小板減少性紫斑病患者への影響 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24

4 松本 雅則 ADAMTS13 の VWF 過剰切断による後天性 von Willebrand 症候群の治療法開発 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24

5 Masanori Matsumoto iagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy with special reference to thrombotic thrombocytopenic purpura 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/24

6 松本 雅則 実臨床で鑑別に苦慮する TMA—妊娠関連 TMA と aHUS—第 44 回日本血栓止血学会学術集会 仙台国際センター 2022/6/25

7 Shinya Yamada, Masayuki Kubo, Eriko Hamada, Kenki Saito, Masaki Hayakawa, Hidesaku Asakura, Masanori Matsumoto. Differential Diagnosis Distinguishing Immune TTP from Septic DIC Using Plasma Levels of Haptoglobin and Factor XIII Activity. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9

8 Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Laure De Waele, Charlotte Dekimpe, Eriko Hamada, Masayuki Kubo, Claudia Tersteeg, Simon F De Meyer, Karen Vanhoorelbeke. ADAMTS13 Conformation and Immunoprofiles in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9

9 Erika Tarasco, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul Knöbl, Ingrid Hrachovinova, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne Sophie Von Krogh, Bernhard Lammle, Johanna A. Kremer Hovinga Strebel. Neonatal Exchange Transfusion: When Should We Think about Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)? 64th ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center (New Orleans) 2022/12/9

### 3. 一般向け講演会

1. 松本雅則. 先天性 TTP の日本のレジストリ. 先天性 TTP 公開講演会. WEB 開催 2022/7/17

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

## aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査の開発研究

研究分担者：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 教授

研究協力者：加藤規利 名古屋大学医学部附属病院腎臓内科

### 研究要旨

aHUS は急速に TMA を発症し、血小板減少、溶血性貧血、AKI を含む臓器障害を呈する重篤な疾患である。補体介在性 TMA とも呼ばれるように、補体の異常活性化が病態の本質であり、補体活性化を抑制する抗 C5 抗体薬が開発されてからは、生存率が劇的に改善している。一方で確定診断に至るバイオマーカーがなく、治療に比して診断方法の開発が遅れていることが問題である。

現在唯一とも言える補体機能測定系として、ヒツジ赤血球溶血試験が挙げられる。本研究では、aHUS 全国調査研究と紐付ける形で、aHUS の臨床像、遺伝学的背景と、ヒツジ赤血球溶血試験の有用性を評価するとともに、溶血試験の欠点補った新たな補体機能検査の開発を目指す。

また、早期診断が除外診断に頼ることもあり臨床的な混乱を招いている実情がある。2015 年に作成した aHUS 診療ガイド以降、長期作用型の抗 C5 抗体薬の出現や、各国で Consensus Opinion 等が発刊されており、令和 5 年度中の改訂を目指す。

#### A. 研究目的

非典型溶結性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体制御蛋白をコードする遺伝子の先天的な異常、もしくは後天的な自己抗体の産生による、補体第二経路の異常な活性化が引き起こす血栓性微小血管障害症 (TMA) である。昨今抗 C5 抗体薬が開発され、aHUS の治療成績は劇的に改善している。早期の治療介入によりその後の腎臓を中心とした臓器障害を軽減できるといった報告がある一方で、遺伝学的検査は結果を得るのに時間を要し、早期に確定診断に至る方法がなく、臨床上の

大きな問題と考えられている。

aHUS の診断は、補体調節因子の遺伝学的検査と、抗 CFH 抗体測定、また他の TMA を引き起こす疾患を除外することによってなされるが、これらは aHUS の病態の本質である、発症時の補体系の活性化を評価する方法ではない。

aHUS は補体介在性 TMA とも称されるように、発症時の補体機能 (活性化) を評価する方法こそが診断に必要であり、浸透率の低いことを鑑みるに、補体関連遺伝子の病的変異は、aHUS 発症の素因と考えられる。

現在最も信頼される補体機能検査は

ヒツジ赤血球溶血試験である。奈良県立医科大において開発され、その後東京大学 aHUS 事務局において検査が引き継がれた。2020 年 4 月に aHUS 事務局が名古屋大学に移管されるに伴い、本法も名古屋大学に引き継がれ、名古屋大学 aHUS 全国調査研究に基づき、症例相談を受けた際に検査結果をフィードバックしてきている。溶血試験の診断への寄与、臨床的、遺伝学的バックグラウンドとの関連、より診断の感度をあげるための工夫に関して詳察を行う。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFH 病的バリエーション保有例、抗 CFH 抗体陽性例以外の検出率が低いこと、ヒツジ赤血球という生体材料を用いることから、溶血度が不安定であることといった欠点が挙げられる。このような点を補うため、新たな補体機能検査を開発する。

また今回、長期作用型の抗 C5 抗体薬の上市、本邦での PMS データに関する報告や、海外での抗 C5 抗体薬投与、あるいは投与中止に関わる知見が蓄積してきており、aHUS 診療ガイドの改訂を行う。

## B. 研究方法

ヒツジ赤血球溶血試験において 0-72 抗体にて CFH を阻害し、陽性コントロールとしたオリジナル法に加え、エクリズマブを *in vitro* で作用させ、陰性コントロールとした変法をそれぞれの臨床検体に対して行い、診断への感度を評価する。

またヒツジ赤血球の代わりに、血管内皮細胞株 X を用いて C3b や C5b-9 といった補体タンパクの沈着を FCM において評

価した。

ガイド改訂に関しては、日本小児科学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本補体学会、日本移植学会の各学会より委員を選出し、今回の期間中、2 回のガイド改訂委員会を開催した。論文検索式を作成し、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、エビデンスに基づき、推奨文を作成した。ガイドは関連学会等を通して広くパブリックコメントを求めた。

## C. 研究結果

2022 年度の 1 年間に、aHUS 事務局に相談のあった 66 例 77 検体の溶血試験を行った。事務局に於いて aHUS 臨床診断を行ったのが、研究期間の 3 年間で 33 症例に上り、保因者診断が 2 症例である。遺伝学的検査を行った 29 例のうち、溶血試験陽性例は 8 例であった。7 例が CFH の病的バリエーション保有例であり、1 例が C3 病的バリエーション保有例であった。反対に溶血試験が陰性であった症例の中に 1 例 CFH 病的バリエーション保有例が含まれた。検体の温度管理の問題の可能性もあるが、今まで感度が 100%であったため考察が必要である。

細胞 X に付着する C3b 及び C5b-9 の評価を FACS によって確認した。理論的には C3b の付着によって感度を、C5b-9 の付着に関しては特異度をあげられることが期待される。C5b-9 陽性の細胞に関しては、死細胞が含まれることになるため、死細胞を除く工夫をおこなった。

ガイド改定に関して、本年度 2 回、通算 10 回の改訂会議を行った。CQ の推奨

文作成には、論文検索式を用いて、アウトカムの益と害をデルファイ法にて採点した。推奨度に関しては成人と小児に分けて、Grade Grid 法にて投票を行い決定に至った。

#### D. 考察

ヒツジ赤血球溶血試験によって、CFHの関与する aHUS に関しては、高い感度、特異度を持って、診断が可能であった。逆にその他の遺伝子、あるいは病的バリエーション検出ない症例では、aHUS であっても陰性となる。不完全ではあるが、CFHの機能異常が重篤な病態を招くこと、CFHの病的変異は aHUS の多数を占めることを考えると、一定の評価ができると考えられる。

ヒツジ赤血球溶血試験の欠点を担保するために、細胞株 X を用いた検査の開発は進んでおり、溶血試験で検出しなかった症例でも陽性になる症例があった。ただしそれが本当に補体介在性の TMA なのかについてはさらなる考察が必要である。

aHUS 診療ガイドはパブリックコメントを受け、最終段階の校正中である。

#### E. 結論

ヒツジ赤血球溶血試験においては、CFHの機能異常に起因する aHUS を高い感度、特異度を持って、遺伝学的検査より早期に診断できた。

細胞株を用いた新規補体機能検査では、更に症例を重ねて検証が必要である。

本年度中に aHUS 診療ガイドの発刊を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Uwatoko R, Shindo M, Hashimoto N, Lio R, Ueda Y, Tatematsu Y, Kato N, Maruyama S, Hayashi T. Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023;1-4.

##### 2. 学会発表

1) 丸山彰一、池田洋一郎、要伸也、加藤規利、松本雅則、石川由美子、下野明彦、宮川義隆、南学正臣、柴垣有吾、岡田浩一：成人非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者に対するエクリズムマブ市販後調査の解析：第65回日本腎臓学会学術総会、2022年神戸市

2) Noritoshi Kato, Diagnosis and treatment of aHUS based on the Japanese clinical guide. The 12<sup>th</sup> Chronic Kidney Disease Frontier Meeting. Special Lecture 1, February 18, 2023

##### 3. 一般向け講演会

なし

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## Minds 式 TTP ガイドラインの作成

研究分担者：宮川義隆 埼玉医科大学血液内科 教授

### 研究要旨

Minds 形式による TTP 診療の参照ガイドを作成するあたり、クリニカルクエスチョンは抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの使い方を選び、医学文献データベースを用いた調査により推奨度を決定し、TTP 診療の参照ガイド 2023 を作成した。

#### A. 研究目的

Mind 形式に基づく TTP の診療参照ガイドを作成する。

マブは国際血栓止血学会ガイドラインで推奨されているが、現時点で科学的根拠が不足しており国内では弱い推奨（適応外）とした。

#### B. 研究方法

医学文献データベース Pubmed を用い、抗体医薬リツキシマブに関する文献を集める。Minds 形式に基づく診療の参照ガイドを作成する。

#### E. 結論

Mind 形式に基づく TTP 診療の参照ガイド 2023 を作成し、日本血液学会誌「臨床血液」に採択された。

#### C. 研究結果

Pubmed に登録されている論文は、TTP 13,015 件、リツキシマブ 27,340 件であった。このうち過去 10 年間に発表されている TTP とリツキシマブに関する論文 335 件を抽出し、論文内容の精査とリツキシマブの推奨度を決定した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

別紙

##### 2. 学会発表

別紙

##### 3. 一般向け講演会

なし

#### D. 考察

後天性 TTP の再発・難治例には、国内においてリツキシマブの適応があり、強く推奨した。なお、急性期と寛解期の ADAMTS13 活性著減例に対するリツキシ

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

## 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析

研究分担者： 小亀浩市 国立循環器病研究センター分子病態部 部長

### 研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) は、von Willebrand 因子切断酵素 ADAMTS13 の活性著減で発症する難治性疾患である。ADAMTS13 活性を著減させる原因の一つとして ADAMTS13 遺伝子異常があり、これは先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) をもたらす。本研究では、日本における先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、発症メカニズムの解明とともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の診療ガイド作成・改定に寄与することを目的とする。今年度は、昨年度に引き続き、新たな先天性 TTP 疑い患者を対象とした従来方法 (PCR ダイレクトシーケンシング法) による ADAMTS13 遺伝子解析と、新たな方法 (ロングリードシーケンシング法) の確立に向けた検討を行った。先天性 TTP 疑い患者 1 名に対するダイレクトシーケンシング法によるエクソン解析では、p. C754Afs\*24 と p. C908Y の複合ヘテロ接合体であることがわかった。いずれもこれまでに同定されたことのある原因バリエーションである。従来方法で原因バリエーションを同定できなかった症例の原因解明に向けて検討しているロングリードシーケンシング法については、種々の工夫を導入することで包括的解析方法の確立に近づくことができたが、新たな課題も明らかになった。

#### A. 研究目的

全身性の重篤な疾患である血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP、指定難病 64) は、止血タンパク質 von Willebrand 因子 (von Willebrand factor; VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼ ADAMTS13 の活性著減が原因で発症する。ADAMTS13 活性の損失は、先天的には ADAMTS13 遺伝子異常で、後天的には抗 ADAMTS13 自己抗体 (インヒビター) の出現で起こる。ADAMTS13 遺伝子異常によって潜性遺伝 (劣性遺伝) 様式で発症する TTP を先天性 TTP あるい

は Upshaw-Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome; USS) と呼ぶ。我々は、先天性 TTP 疑い患者の ADAMTS13 遺伝子解析、日本人一般住民の ADAMTS13 活性と遺伝子多型の分析、ADAMTS13 結合タンパク質の探索、ADAMTS13 分子の立体構造解析などに重点をおいて研究を進めてきた。本研究事業では、先天性 TTP 疑い患者の遺伝子解析を継続的に行い、遺伝子異常の特徴や発症機構に関する知見を蓄積することともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の診療ガイド作成・改定に寄与すること

を目的としている。

ADAMTS13 の酵素活性が 10%未満でインヒビターが陰性であれば、先天性 TTP の可能性が高いと考え、遺伝子解析を行う。我々はこれまで、先天性 TTP 疑い患者および家族を対象に ADAMTS13 遺伝子の塩基配列を調べ、先天性 TTP 発症の原因となる遺伝子異常を特定してきた。一般に、遺伝性疾患が疑われる患者の遺伝子の塩基配列は、標的遺伝子の各エクソンを PCR で増幅して塩基配列を解読する方法、すなわち PCR ダイレクトシーケンシング法によって決定される。我々もまず、ADAMTS13 遺伝子の各エクソンの外側に結合するよう設計した PCR プライマーを用いて、検体 DNA から各エクソンを選択的に増幅させ、その塩基配列を決定する。これまでに我々が行った先天性 TTP 患者解析の場合、約 9 割の症例はこの方法で複合ヘテロ接合性あるいはホモ接合性の原因バリエーションが同定された。PCR ダイレクトシーケンシング法で原因バリエーションが一つしか、あるいは一つも見つからない場合、PCR ダイレクトシーケンシング法の弱点を補完する方法として開発したゲノム定量 PCR 法を行ってきた。この方法で、これまでに 3 患者の ADAMTS13 遺伝子にそれぞれ異なる欠失異常を見出した。しかし、それでもなお 2 アレルに原因バリエーションが見つからない家系が残っており、解析方法のさらなる開発が必要な状況である。

今年度は、新たに見出された先天性 TTP 疑い患者 1 名の原因バリエーションを明らかにするために、患者および家族の ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。さらに、

これまでに PCR ダイレクトシーケンシング法およびゲノム定量 PCR 法で 2 アレルの原因バリエーションを同定できなかった未解決の 4 家系に対し、新たな方法（ロングリードシーケンシング法）による解析を継続し、種々の改善や工夫を加えて解析法の確立を目指した。

## B. 研究方法

患者および家族から得られた血球成分を凍結した状態で受け取り、解析を始めるまで冷凍保管した。DNA 調製には illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit (GE ヘルスケア) を使用した。血液からの調製を前提とした試薬キットなので、凍結血球 (約 200  $\mu$ L) を解凍しながら約 100  $\mu$ L の生理食塩水で懸濁して約 300  $\mu$ L の血液と見なし、マニュアルに従って調製した。

全 29 個のエクソンを PCR で増幅するために、24 ペアのプライマーを用いた。あとのシーケンシング反応を効率的に行うために、センス方向プライマーの 5' 側に M13F 配列 (TGTA AACGACGCCAGT) を、アンチセンス方向プライマーの 5' 側に M13R 配列 (CAGGAAACAGCTATGACC) をそれぞれ付加しておいた。エクソン 7 以外は一般的な PCR 条件で容易に増幅させることができた。エクソン 8 および 26-27 の増幅では反応液に DMSO 1  $\mu$ L を添加した。エクソン 7 は GC 塩基の割合が非常に高いため、GC-RICH PCR System (ロッシュ) を使用した。PCR 終了後、1  $\mu$ L を用いてアガロース電気泳動で予想通りの分子量のバンドを確認した。次に、PCR 反応液に残った過剰プライマー

の除去と未反応 dNTP の不活化を目的として、ExoSAP-IT (アフィメトリクス) 1  $\mu$ L を加え、37°C/30 分間、80°C/15 分間反応させた。このうち 1  $\mu$ L を鋳型にして、M13F および M13R プライマーでシーケンス反応を行った。BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (アプライド・バイオシステムズ) 試薬の 4 倍希釈液を用いて 5  $\mu$ L/反応で行った。反応終了後、CleanSEQ ダイターミネータ精製試薬キット (ベックマン・コールター) で精製し、Genetic Analyzer 3500x1 (アプライド・バイオシステムズ) に供して波形データを得た。

解析ソフトウェア Sequencher (ジーンコード) を用いて波形データを観察し、対象領域 (各エクソンとその前後約 20 塩基) のレファレンス配列と比較した。エクソンにバリエーションが見つかった場合、cDNA 配列 (GenBank: AB069698.2) と照合してアミノ酸配列への影響などを調べた。イントロンにバリエーションが見つかった場合、スプライシングに対する影響等を検討した。エクソンのバリエーションでもスプライシングに影響を与える可能性も検討した。バリエーションが先天性 TTP の原因として既知であれば、原因バリエーションとして確定した。未報告であれば、アミノ酸レベルでの変化の特徴から機能への影響を類推した。日本人の ADAMTS13 遺伝子に存在する 6 個のミスセンス多型 (p. T339R, p. Q448E, p. P475S, p. P618A, p. S903L, p. G1181R) は原因バリエーションから除外した。

一方、これまでに PCR ダイレクトシーケンシング法およびゲノム定量 PCR 法

で 2 アレルの原因バリエーションを同定できなかった 4 家系の原因バリエーションを探索するため、GridION (ナノポア・テクノロジー) によるロングリードシーケンシング解析の条件検討を進めた。

ナノポアによる解析では、標的 DNA の両端にシーケンシング用アダプターを付加するステップにおいて、PCR と同時に付加する four-primer PCR 法と、PCR 産物に後付けする ligation 法がある。昨年度の検討により ligation 法が適していると結論したため、今年度はそれを採用した。得られたデータは、ショートリードシーケンシングでは判別できない距離のハプロタイプ決定 (フェージング) が可能になることを期待し、種々のソフトウェアを比較検討しながら解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病研究センターおよび奈良県立医科大学の倫理委員会で研究計画の承認を受けた上で実施した。研究参加者からは書面でのインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

当該患者は、臨床症状や ADAMTS13 活性検査等から TTP が疑われ、奈良医大輸血部による詳細な検査の結果、ADAMTS13 活性 0.5%未満、インヒビター陰性であったため、先天性 TTP の可能性が強く推定された。そこで、ADAMTS13 遺伝子を PCR ダイレクトシーケンシング法で解析した結果、c.2259delA (p. C754Afs\*24) バリエーションと c.2723G>A (p. C908Y) バリエーションがそれ

ぞれヘテロ接合性で同定された。父と姉に c.2259delA バリエントが、母に c.2723G>A バリエントがヘテロ接合性で同定され、患者は両変異による複合ヘテロ接合体であると推定された。いずれもこれまでに同定されたことのある原因バリエントであった。

ロングリードシーケンシング法においては、ADAMTS13 遺伝子全長を1対のハプロタイプブロックで連結すること、すなわちフェージングに成功した。これにより解析精度が向上し、ロングリードシーケンシング法でイントロンに検出したバリエントが、PCR ダイレクトシーケンシング法でエクソンに同定した病的バリエントと同じアレル上にあるか否かを判定できるようになった。そこで、病的バリエント候補の抽出と絞り込みに着手したところ、1塩基バリエント (single nucleotide variant; SNV) の検出は非常に高精度であったが、使用するソフトウェアによって抽出結果が完全には一致しないことが分かった。特に同一塩基が連続する領域での InDel は偽陽性の可能性が高く、その原因は PCR 時の塩基取り込みエラーに依ることがわかった。このようなエラーは high fidelity を謳う PCR 酵素でも不可避であり、ロングリードシーケンシング後のバリエント絞り込みの際には要注意である。さらに、既存のソフトウェアによる解析では長鎖 PCR に特有の問題がフェージングに大きな影響を与えることが判明した。

#### D. 考察

遺伝性希少疾患の診断を確定する際、

原因バリエントを特定することはきわめて重要である。シーケンシング技術の向上に伴い、遺伝子解析の方法は変化していくと予想されるが、希少疾患で、かつ、先天性 TTP のように責任遺伝子が限定されている場合、依然として PCR ダイレクトシーケンシング法がコスト面等で優れている。今年度も、種々の工夫により効率化した PCR ダイレクトシーケンシング法で先天性 TTP 疑い患者1名に発症原因と考えられる ADAMTS13 遺伝子異常を同定した。今回同定されたのは、1種のミスセンスバリエントと1種のフレームシフトバリエントであった。いずれも、ADAMTS13 の本来の機能、すなわち VWF 切断活性を発揮できなくなるバリエントであると考えられる。これまでの知見から考えると、いずれもタンパク質が細胞外に分泌されなくなるバリエントである可能性が高い。

これまでに解析した結果をまとめると、先天性 TTP 疑い患者 67 名 (60 家系) のうち 63 名 (56 家系) に、複合ヘテロ接合性 (45 家系) あるいはホモ接合性 (11 家系) の原因バリエントを同定したことになる。バリエントは 68 種類で、その内訳は、ミスセンス 43 種類 (63.2%)、フレームシフト 11 種類 (16.1%)、ナンセンス 8 種類 (11.8%)、スプライシング異常 4 種類 (5.9%)、構造異常 2 種類 (2.9%) であった。論文発表されている海外の原因バリエントを含めると全部で約 200 種類となっている。

解析した 60 家系のうち 4 家系には、未発見の遺伝子異常が存在する可能性

があり、解決すべき課題として残っている。今年度の検討で、ロングリードシーケンシングによる解析の問題点が明確になってきたので、今後それらを解決することで ADAMTS13 遺伝子解析力が大きく向上することが期待される。

## E. 結論

先天性 TTP 疑い患者 1 名の ADAMTS13 遺伝子をダイレクトシーケンシング法で解析した結果、両アレル性の異常が同定された。さらに、ロングリードシーケンシングによる ADAMTS13 全長解析の問題点が明らかになった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Masashi Akiyama, Yuka Eura, Koichi Kokame: Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13. *Thromb. Res.* 219, 49-59 (2022)
- 2) Keiko Maruyama, Shigeki Miyata, Koichi Kokame: Alpha-HIT assay: A new assay for heparin-induced thrombocytopenia antibody detection using Fc  $\gamma$  RIIa-coated beads and Alpha technology. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 6, e12818 (2022)
- 3) Kazuya Sakai, Eriko Hamada, Koichi Kokame, Masanori Matsumoto: Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Ann. Blood* 2022, 1-14 (2022)

- 4) Akihiro Tsuji, Toshiyuki Miyata, Akihiro Sekine, Reiko Neki, Koichi Kokame, Tsutomu Tomita, Yumi Kashima, Ryotaro Asano, Jin Ueda, Tatsuo Aoki, Takeshi Ogo: Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance. *Intern. Med.* 62, 885-888 (2023)
- 5) Kazuki Fukuma, Hiroshi Yamagami, Masafumi Ihara, Tomotaka Tanaka, Toshiyuki Miyata, Shigeki Miyata, Koichi Kokame, Kunihiro Nishimura, Yuriko Nakaoku, Haruko Yamamoto, Mikito Hayakawa, Kenji Kamiyama, Yukiko Enomoto, Ryo Itabashi, Eisuke Furui, Yasuhiro Manabe, Masayuki Ezura, Kenichi Todo, Kazuo Hashikawa, Shinichiro Uchiyama, Kazunori Toyoda, Kazuyuki Nagatsuka: P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study. *J. Atheroscler. Thromb.* 30, 39-55 (2023)

### 2. 学会発表

- 1) 久郷佳央梨, 小亀浩市, 増田弘明, 正木沙賀恵, 古田賢二, 相庭武司: 先天性プロテイン S 欠乏症に対する遺伝子検査方法の構築. 第 71 回日本医学検査学会 in 大阪, 大阪,

2022年5月21-22日.

- 2) 小亀浩市: AlphaFold を使ってみよう. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 3) 丸山慶子, 小亀浩市: プロテインS 遺伝子のイントロン1による遺伝子発現調節. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 4) 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシーケンシングの強みを活かした ADAMTS13 遺伝子解析. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 5) 山崎泰男, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体はV-ATPase V0a1 によって制御される膜分離を経て形成される. 第44回日本血栓

止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.

- 6) 秋山正志, 小亀浩市: プラスミノゲンのエンドサイトーシスに関わる Siglecs の同定および機能解析. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.
- 7) Teena Bhakuni, 秋山正志, 小亀浩市: Protection of blood-brain barrier endothelial cells by the protein S-TAM receptor(s) axis. 第44回日本血栓止血学会学術集会, 仙台, 2022年6月23-25日.

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 特発性血栓症に関する研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授

研究分担者：横山健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授  
大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授  
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授  
根木玲子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・  
ゲノム医療支援部 室長

研究協力者：石村 匡崇 九州大学  
江上 直樹 九州大学  
尾島 俊之 浜松医科大学  
落合 正行 九州大学  
小林 隆夫 浜松医療センター  
杉浦 和子 名古屋市立大学  
鈴木 伸明 名古屋大学  
田村 彰吾 北海道大学  
辻 明宏 国立循環器病研究センター  
津田 博子 中村学園大学  
橋本 典諭 東海大学医学部附属八王子病院  
家子 正裕 岩手県立中部病院  
長屋 聡美 金沢大学  
松木 絵里 慶應義塾大学  
鈴木 敦夫 名古屋大学

### 研究要旨

- ・厚生労働省の診断基準に従って「特発性血栓症」と診断された患者を前向きに登録するレジストリーを作成した。
- ・特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施して、プロテインC欠乏症1例、プロテインS欠乏症3例、FVLeiden 1例の同定を行った。
- ・マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン（ATR-FII）ノックインマウスの効果的な抗血栓両方について検討した。
- ・新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（EOT：early-onset thrombosis/thrombophilia）と捉えて、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。

- ・血栓症合併妊婦に対する未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性（ヘパリン血中濃度）を測定して、プロトコールの検証をした。
- ・「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」を学会、セミナー等を通して周知を図った。

## A. 研究目的

特発性血栓症の誘因となる先天性血栓性素因の病態解析と診断法の開発、小児期から成人期発症患者全てを対象とする包括的診療ガイドラインの作成することにより、先天性血栓性素因による特発性血栓症の予防、重症型遺伝性血栓性素因患者の予後改善を図ることを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究（横山、松木、橋本、森下）

2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築する。

### 2. 先天性血栓性素因の分子病態解析（松下、田村、鈴木、鈴木）

特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施する。静脈血栓を誘発するマウスモデルを用いて抗血栓薬の評価を実施する。

### 3. 妊娠中の抗凝固療法の管理の検討（根木）

未分画ヘパリン(UFH)による治療量抗凝固療法のプロトコールを独自に作成し、ヘパリンの正確なモニタリング方法である抗 Xa 活性（ヘパリン血中濃度）で検証する。

### 4. 「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」の作成（大賀、落合、石村、市山） 診療ガイドを作成する。

### 5. 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の啓蒙（根木、小林、杉浦、尾島） 学会、セミナー等を通して周知を図る。

### （倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会に研究の申請、承認を得て行った。

## C. 研究結果

1. 情報収集に用いる EDC の構築、サーバー維持をクラウド株式会社に委託することとして、レジストリーを構築した。

2. 10例の遺伝子解析を施行、PC欠乏症1例、PS欠乏症3例、FVLeiden1例の

同定を行った。アンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) マウスモデルではフォンダパリヌクスの効果が弱く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高かった。

3. UFH 投与中の妊婦の抗 Xa 活性を測定した。

4. 新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症 (EOT : early-onset thrombosis/thrombophilia) と捉えて、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を作成した。

5. 全国学会やセミナー等で講演するとともに総説等も執筆した。

#### D. 考案

1. 研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になる。

2. ATR-FII の抗血栓薬に関してはトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられる。

4. 今後診療ガイドについて意見を求めていく。

#### E. 結論

1. 特発性血栓症レジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

2. ATR-FII に関しては低分子ヘパリンの結果待ちであるが、直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が示唆された。

4. 診療ガイドを作成、今後発行を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022

Jul;31(7):106526. doi:

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022

.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID:

35489183.

2. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病

Author : 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)

Source : 日本医師会雑誌(0021-

4493)151 巻特別 1 Page S314-

S316(2022. 06)

論文種類 : 解説/特集

3. Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. *Curr Drug Targets*. 2022;23(17):1567-1572.

4. Kobayashi T, Sugiura K\*, Ojima T, Hirai K, Morishita E. Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan. *Int J Hematol* 2022; 116(3): 364-371. doi: 10.1007/s12185-022-03354-4. (\*:co-first author)

5. 小林隆夫：ガイドライン ここがポイント！ 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. *Thromb Med* 2022; 12(1): 65-68

6. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. *臨床血液* 2022; 63(9): 1223-1232

7. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因に対する妊娠管理. 金倉讓監修, *EBM 血液疾患の治療* 2023-2024. 中外医学社, 東京, 2022; pp500-502

8. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 2023; 32(2): 13-20

9. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med*. 62(6):885-8, 2023.

10. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」*日本血栓止血学会誌*, 33(4): 448-56, 2022.

## 2. 学会発表

1. 先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第44回日本血栓止血学会学術集会

2. 異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第70回日本輸血・細胞治療学会学術集会

3. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A. 第32回日本産婦人科・新生児血液学会解説講演, 東京, 2022. 06. 03

4. 小林隆夫：遺伝性血栓性素因保有妊婦の診療ガイドランス. 第84回日本血液学会教育講演, 福岡, 2022. 10. 15

5. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓

症を有する妊婦の妊娠分娩管理に向けた全国調査～予防的抗凝固療法に関する検討～. 第33回日本疫学会総会, 浜松, 2023.02.03

6. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台

7. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、伊田和史、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコールの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台

8. 根木玲子、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコールの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡

### 3. 一般向け講演会

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 特発性血栓症レジストリー構築に関する研究

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授

研究協力者：松木 絵里 慶應義塾大学

橋本 典諭 東海大学

### 研究要旨

「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）」は、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）およびプロテインS（PS）が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、血栓症を発症する症候群である。2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する予定である。

#### A. 研究目的

「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）」とは、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）およびプロテインS（PS）が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、若年性（40歳以下）に重篤な血栓症を発症する症候群である。2017年に国の指定難病となつてはいるものの、その認知度はまだ高くない。本邦における遺伝性血栓性素因を有する特発性血栓症の診断の誘因となつたイベントや家族歴、遺伝性素因の確定にあつての遺伝子検査の実施、診断後の治療内容の詳細を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

2020年1月1日以降に特発性血栓症と診断された患者を登録、登録後2年までの経過を観察するレジストリーを構築

する。情報収集に用いるEDCの構築、サーバー維持をクラウド株式会社に委託する。

#### C. 研究結果

クラウド株式会社とのミーティングを行なつて表1に示す内容を登録するレジストリーを構築した。レジストリー構築・運用は東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得た(22R210)。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

#### D. 考察

AT、PCまたはPSが欠乏することにより若年性に重篤な血栓症を発症することがある。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症（VTE）の発症や繰り返す再発の原因となる。VTEでは主に深部静脈

血栓症 (DVT) および肺血栓塞栓症 (PTE) を発症するが、稀な部位における血栓症を発症することもある。また、PC 欠乏症では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈塞栓症をより若年で発症する可能性も近年示唆されており、早期に遺伝性素因を明らかとし、慎重な管理を行うことは生命予後にも影響を与える重要な課題である。本研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めることにより、本邦における遺伝性素因に基づく特発性血栓症の発症における疫学情報、血栓症の発症

パターンおよびその診断状況および診断後の治療の実施状況についての情報を収集することが可能になり、本邦における遺伝性特発性血栓症の実態を明らかにすることが期待される。

## E. 結論

特発性血栓症レジストリーを構築した。今後各機関で必要な手続きを行なった後に症例の登録を開始する。

表 1

診断に関する事項			
診断名	●		
症状			
臨床症状	●	●	●
CT、MRI、超音波等の画像検査で確認された無症候性の所見	●	●	●
検査所見			
遺伝学的検査	●		
遺伝性を示唆する所見	●		
発症と経過			
血栓症発症の有無	●	●	●
発症の誘因	●	●	●
出血症状			
入院または輸血を必要とする出血	●	●	●
治療			
治療*2の有無	●	●	●

\*1 診断時から登録時までのすべての情報

\*2 補充療法、抗凝固療法、血栓融解療、血栓吸引療法、下大静脈フィルター、ヘパリン自己注射、肝移植、その他

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Urano T, Yasumoto A, Yokoyama K, Horiuchi H, Morishita E, Suzuki Y. COVID-19 and Thrombosis: Clinical Aspects. Curr Drug Targets. 2022;23(17):1567-1572.

### 2. 学会発表

なし

### 3. 一般向け講演会

なし

## H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 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

研究分担者：大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授  
研究協力者：落合正行 九州大学病院小児科 講師  
石村匡崇 九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教  
園田素史 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 大学院  
江上直樹 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 大学院  
市山正子 福岡市立こども病院新生児科 医師  
堀田多恵子 九州大学病院検査部 部門長  
内海 健 九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科  
教授  
康 東天 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学 教授  
石黒 精 国立成育医療研究センター血液内科 診療部長  
西久保敏也 奈良県立医科大学附属病院総合周産期医療  
センター 病院教授  
野上恵嗣 奈良県立医科大学小児科 教授  
末延聡一 大分大学 大分子ども急性救急疾患学部門医療  
研究事業 教授

### 研究要旨

研究分担者らは、新生児・小児期に発症する遺伝性血栓症のための包括的な診療アルゴリズムの確立を目指して、「特発性血栓症（小児領域）診療ガイド」の策定を分担した。私たちは、新生児から成人までに発症する血栓症のうち、遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症（early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT）と捉え、前向きに症例を集積し、遺伝子検査ならびに診療支援を行った。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。効率的な迅速診断法の確立、網羅的解析に向けた遺伝子パネルの開発、ならびに診療ガイドを発刊し、個別化医療の実施を目指す。

#### A. 研究目的

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症は稀少であるが、集中治療や周術期医療の進歩、および疾患認知の普及に伴い、報告数が増加した。私たちの施設では、全国から問い合わせを受けた、小児期に発症した特発性血栓症に対

して、遺伝子検査ならびに診療支援を行ってきた。これまでの実績より、日本人小児患者は、成人患者と同様にプロテイン C (PC)、プロテイン S (PS)、ならびにアンチトロンビン (AT) 欠乏症が主因であること、発症時期は新生児期と Adolescents and Young Adults (AYA)

世代に多いこと、新生児・乳児患者はPC 欠乏症が多く、AYA 世代患者はPS とAT 欠乏症が多いこと、さらに胎児水頭症、頭蓋内出血、電撃性紫斑病など成人患者とは異なる臨床像を呈することを示した。そこで私たちは、新生児から成人までに発症する血栓症のうち遺伝性素因の関与が強いものを早発型遺伝性血栓症 (EOT: early - onset thrombosis / thrombophilia) と捉え、EOT 特有の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指した。

## B. 研究方法

九州大学病院小児科及び検査部で、全国から問い合わせを受けた血栓性素因の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療支援を行った。本研究計画は九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 (448-02) の承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1. EOT レジストリ

当院で凝固・抗凝固因子活性や遺伝子検査を行った症例を中心に、1993 年 6 月から 2011 年度までは後方視的に、2012 年度以降は前向きに 20 歳以下の血栓症患者を集積した。2020 年度までの 101 人の患者情報の解析を終了し、英文原著にて投稿中である。2020 年度から特発性血栓症における遺伝子検査の保険収載に伴い、かずさ DNA 研究所への検査依頼が増加した。私たちはかずさ DNA 研究所より、遺伝子検査の報告書作成支援の委託を受けている。診療支援につなげることで、悉皆性が高いレジストリ維持を目指した。

### 2. 新生児特発性血栓症遺伝子パネル

本邦で報告された新生児期血栓症の遺伝学的背景に基づき、遺伝子解析パネル (Ver. 1) を作成した。これまで 20 名の患者で探索を行い、9 名 (45%) で遺伝子 X のバリエーションが検出された。

### 3. 新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド

こどもから家族まで血栓症から守る治療管理のアルゴリズムを発信するために、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」発刊を計画した。希少疾患であるためエビデンスレベルの策定が困難であること、新規医薬品の開発段階でありことより、エキスパートオピニオンとしての診療ガイドの完成を目指している。

## D. 考察

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症の患者は、成人患者と同様な血栓性素因を有することが明らかになった。EOT レジストリ登録数は増加しているが、遺伝子検査を受けていない患者、遺伝子検査で確定診断が得られなかった患者が確認された。レジストリの認知と網羅的診断が課題となる。

## E. 結論

EOT レジストリより患者特有の臨床像が示され、遺伝性 PC 欠乏症に対する根治治療 (肝移植ほか) や新規医療 (直接経口抗凝固薬、プロトロンビン複合体濃縮製剤ほか) の有用性も確認された。個別化医療に向けたエビデンス構築が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var.* 2023 Mar 2;10(1):8.
2. Narazaki K, Nagatomo Y, Uike K, Sonoda M, Nagata H, Yamamura K, Ohga S. Vasospastic angina in a boy with hereditary hemorrhagic telangiectasia due to heterogenous large deletion around ENG. *Pediatr Int.* 2023 Feb 10:e15500.
3. Tetsuhara K, Kaku N, Arimura K, Sakai Y, Ohga S. Quantitative indices for an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage in early childhood: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Dec 19;22(1):488.
4. Sakemi Y, Nakashima T, Watanabe K, Ochiai M, Sawano T, Inoue H, Kawakami K, Isomura S, Yamashita H, Ohga S. Changing risk factors for postpartum depression in mothers admitted to a perinatal center. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 14:S1875-9572(22)00256-X.
5. Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2022 Nov 15:S1875-9572(22)00249-2.
6. Yada Y, Shiraishi A, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Kibe Y, Kamei K, Ohga S. Post-transplant Schizophyllum commune abscess in a pediatric patient with chronic granulomatous disease. *J Infect Chemother.* 2023 Feb;29(2):219-222.
7. Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S. Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30047.
8. Tocan V, Mushimoto Y, Kojima-Ishii K, Matsuda A, Toda N, Toyomura D, Hirata Y, Sanefuji M, Sawada T, Sakai Y, Nakamura K, Ohga S. The earliest enzyme replacement for infantile-onset Pompe disease in Japan. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15286.
9. Fukuoka S, Yamamura K, Nagata H, Toyomura D, Nagatomo Y, Eguchi Y, Uike K, Hirata Y, Inoue H, Ochiai M, Ohga S. Clinical outcomes of

- pulmonary agenesis: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Dec;57(12):3060-3068.
10. Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Feb;70(2):e29915.
  11. Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). *Haemophilia.* 2022 Sep;28(5):745-759.
  12. Sawano T, Kondo T, Ebihara G, Nagata K, Inoue H, Fujiyoshi J, Ochiai M, Kido S, Fujita Y, Sakai Y, Kato K, Tajiri T, Ohga S. Lung to thorax transverse area ratio as a predictor of neurodevelopmental outcomes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2022 Jul;170:105598.
  13. Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Hum Genome Var.* 2022 Jan 12;9(1):1.
  14. Lenhartová N, Ochiai M, Sawano T, Yasuoka K, Fujiyoshi J, Inoue H, Ohga S. Serum erythroferrone levels during the first month of life in premature infants. *J Perinatol.* 2022 Jan;42(1):97-102.
- ## 2. 学会発表
1. 落合正行、石村匡崇、江上直樹、園田素史、高橋大二郎、菅秀太郎、西久保敏也、野上恵嗣、大賀正一：効果的な新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症（VKDB）予防のエビデンス構築に向けて。第125回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 福島
  2. 落合正行、高橋大二郎、川口千晴：シンポジウム 新生児出血性疾患の予防と治療 VKDB 国際サーベイランス。第32回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 2022. 6. 3-4 東京
  3. 落合正行、石村匡崇、山村健一郎、内海健、西久保敏也、野上恵

嗣、石黒 精、末延聡一、大賀正  
一：シンポジウム「小児血栓止血  
の診療 update」（非腫瘍性血液疾患  
領域） 新生児から成人までに発症  
する特発性血栓症の診療ガイドラ  
イン（仮）の策定に向けて. 第 64  
回日本小児血液・がん学会学術集  
会 2022. 11. 25－27 東京

### 3. 一般向け講演会

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究協力者：鈴木伸明 名古屋大学医学部附属病院

田村彰吾 北海道大学医学部保健学科

鈴木敦夫 名古屋大学医学部附属病院

### 研究要旨

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、マウス静脈血栓症モデルを用いてアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討した。

先天性血栓性素因については、計 10 例の遺伝子解析を実施。プロテイン C 欠損症 1 例、プロテイン S 欠損症 3 例、FVLeiden1 例の病的バリエーションの同定をした。ATR-FII マウスモデルにおいては未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を実施。未分画ヘパリンの抗血栓効果が高いことが示されている。

#### A. 研究目的

国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、それぞれの遺伝子変異の分子病態を解明すること。および、マウス静脈血栓症モデルを用いて、本邦にて同定されたアンチトロンビン抵抗性プロトロンビン (ATR-FII) ノックインマウスの効果的な抗血栓療法について検討することを目的とする

#### B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院を受診した特発性血栓症患者を対象に血栓性素因の検索を行い先天性の素因が疑われるものを対象に遺伝子解析を実施。ATR-FII に関してはオリジナル作製した遺伝子組み換えマウスを用いて、下大静脈結紮モデルによる抗血栓症薬の評価を実施した。

#### C. 研究結果

計 10 例の遺伝子解析を実施。プロテイン C 欠損症 1 例、プロテイン S 欠損症 3 例、FVLeiden1 例の同定を行った。ATR-FII マウスモデルにおいては未分画ヘパリン、フォンダパリヌクスの抗血栓効果を実施。フォンダパリヌクスの効果が弱く、未分画ヘパリンの抗血栓効果が高いことから、低分子ヘパリンによる評価を開始、現在も進行中である。

#### D. 考察

ATR-FII の抗血栓薬に関してはトロンビンに対する直接作用を持つ薬剤が効果的と考えられるが、低分子ヘパリンの有効性によっては評価が変わる可能性がある。

## E. 結論

特発性血栓症患者に見られる先天性素因に関しては従来と同様の素因が同程度の頻度で確認された。

ATR-FII に関しては低分子ヘパリンの結果待ちであるが、直接トロンビン作用を持つ薬剤の有効性が示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R. Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022 Jul;31(7):106526. doi:

10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106526. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489183.

## 2. 【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病

Author: 松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部)

Source: 日本医師会雑誌(0021-4493)151 巻特別 1 Page S314-S316(2022. 06)

論文種類: 解説/特集

## 2. 学会発表

- ・先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規 SERPINC1 変異(AT-I218F)の分子病態解析 第44回日本血栓止血学会学術集会
- ・異常フィブリノゲン血症の臨床症状と分子遺伝学的特徴の関連 第70回日本輸血・細胞治療学会学術集会

## 3. 一般向け講演会

## H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他 : なし

## 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の策定および普及・啓発活動と今後の改定に向けて

研究分担者： 根木玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部・遺伝相談室・室長、産婦人科部

### 研究要旨

血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の遺伝的欠乏症により、若年性に重篤な血栓症を発症することが知られている。これを遺伝性血栓性素因という。初年度には「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」(日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54, 2021) に掲載。2 年目には「Clinical guidance for peripartum management of patients with hereditary thrombophilia.」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021.) と英文誌に掲載した。さらに普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーを実施した。セミナーでも多くの質問があり、妊娠中の抗凝固療法の管理に苦慮する現場の声が上がった。セミナーでの質問を検証し問題点を抽出。次のガイドライン改定版に向けての課題を整理し、改定版に反映する。諸外国のガイドラインや文献を参考に改定作業を進めている。

#### A. 研究目的

遺伝性血栓性素因と妊娠・分娩管理に関して、実施した Web セミナーでの課題を洗い出し整理した。これらに関して、国内外を含めて文献検索を行い次回のガイドライン改定版に反映することを目的とした。

#### B. 研究方法

Web セミナーでの課題をまず整理した。それに対する文献検索を行った。

以下に今後の課題について列挙した。

- 1) AT 欠乏症以外の場合、ヘパリン類による抗凝固療法中の AT 製剤の補充についてはどうあるべきか。
- 2) 抗凝固療法中に維持すべき AT 活性

値についてどうあるべきか。

- 3) 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の対応はどうあるべきか。
  - 4) 妊娠中の具体的な抗凝固療法はどうあるべきか。
- などである。

これらに関する情報について文献検索を行い情報収集した。

#### C. 研究結果

AT 欠乏症では、最近の欧米の報告でも I 型は妊娠中 VTE の高リスクであり、妊娠中は低分子ヘパリンの予防的な投与や、あるいは抗凝固療法に加えて AT 製剤の補充の検討を提案している。

また欧米の報告では、原因不明の不育症

や胎盤関連合併症についてのアスピリンと低分子ヘパリンの投与は、遺伝性血栓性素因の有無に関わらず、また遺伝性あるいは後天性血栓性素因に関わらず、現段階では多くの研究で予後の改善は示されていないと報告している。

一方、国内ではまだ明確には示されていない各血栓性素因の診断方法について、国際血栓止血学会が AT, PC, PS 欠乏症について推奨診断方法を提案している。しかし遺伝性血栓性素因の違いから日本人向けに改定の必要性を認めた。

#### D. 考察

今後はアンチトロンビン欠乏症についてはタイプ分類を積極的に盛り込んでいく必要があると考えられる。

国際血栓止血学会の推奨診断方法を検討した結果、そのまま国内の診断方法に当てはめることはできないが、大変、参考になると考えられる、これを基に日本人むけの診断方法に改定していく作業が必要があると考えられた。

#### E. 結論

海外でも様々な研究の成果が報告されつつある。これらを十分に吟味した上で国内の周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインに反映していくべきであると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al.

Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. Intern Med. 62(6):885-8, 2023.

2. 根木玲子「妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究」日本血栓止血学会誌, 33(4): 448-56, 2022.

##### 2. 学会発表

1. 根木玲子「Pregnancy and venous thrombosis」第44回日本血栓止血学会学術集会 岡本賞受賞講演「Utako Award」 6.23-25/'22 仙台
  2. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、伊田和史、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する治療量抗凝固療法の自施設プロトコルの検証」第44回日本血栓止血学会学術集会 6.23-25/'22 仙台
  3. 根木玲子、塩野入規、中西篤史、神谷千津子、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量未分画ヘパリンによる抗凝固療法のプロトコルの検討」第74回日本産科婦人科学会学術講演会 8.5-7/'22 福岡
- ##### 3. 一般向け講演会
- 該当なし

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 別添5

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森下英理子	IV出血・血栓症疾患, 8) 深部静脈血栓症	松村到, 張替秀郎, 神田善伸	血液疾患最新の治療2023-2025	南江堂	東京	2022	
落合正行、石村匡崇、大賀正一	救急・集中治療特集「徹底ガイドDICのすべて 2022-‘23」 VIII. 基本病態と治療 57. 新生児・小児	丸藤哲	救急・集中治療	総合医学社	東京	2022	607-609

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai Y, Nagaya S, Araisol Y, Meguro-Horiike M, Togashi T, Ohmori K, Makita Y, Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E.	Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency.	Int J Hematol	117(4)	523-529	2023
Marumo A, Sugihara H, Omori I, Morishita E	Relapse of acquired hemophilia A following COVID-19.	J Nippon Med Sch		doi: 10.1272/jnms. JNMS.2023_90-609. Online ahead	2023
Yamada S, Sugaga Y, Morishita E, Asakura H	Effect of Anticoagulant/Antifibrinolytic Combination Therapy on Enhanced Fibrinolytic-Type Disseminated Intravascular Coagulation in End-of-Life Stage Solid Tumor Patients.	J Palliat Med	26(2)	307-311	2023



Nakamura S, Sugasaki M, Souri M, Akazawa H, Sogawa M, Hori T, Yamagami H, Takishita M, Aihara KI, Abe M, Yasumoto A, Morishita E, Ichinose A	Autoimmune Acquired Factor XIII/13 Deficiency after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination.	Thromb Haemost		doi: 10.1055/a-1863-7265. Online ahead of print.	2022
Takatsuki M, Araki T, Kanno A, Yasumoto A, Morishita E, Shiohara H	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome after ChAdOx1nCoV-19 vaccination.	Rinsho Shinkeigaku	62(6)	487-491	2022
Deloughery TG, Hunt BJ, Barnes GD, Connors JM; World Steering Committee.	A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing.	Res Pract Thromb Haemost	6(4)	e12739	2022
Kaneshige R, Motoki Y, Yoshida M, Okutsu K, Morishita E, Ieko M, Ichihara K, Nojima J.	Determination of diagnostic threshold in harmonization and comparison of clinical utility for five major antiphospholipid antibody assays used in Japan.	J Clin Lab Anal	36(5)	e24340	2022
森下英理子, 林 朋恵	血液・造血器疾患 血栓性血小板減少性紫斑病	検査と技術	51(3増大号)	259-265	2023
森下英理子	COVID-19およびCovid-19ワクチンと血栓症の関係について教えてください	老年医学	60	153-157	2022
森下英理子	出血傾向	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	72-73	2022
森下英理子	血栓症	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特(1)	74-75	2022

森下英理子	血友病類縁疾患と線溶異常による出血性疾患	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特 (1)	317-319	2022
森下英理子	遺伝性血栓性素因	日本医師会雑誌 血液疾患のすべて	151特 (1)	97-101	2022
森下英理子	COVID-19の血栓性病態	Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis	2	97-100	2022
森下英理子	直接型経口抗凝固薬 (DOAC) 使用時の凝固関連検査の乖離 (AT活性およびPS活性検査試薬)	臨床検査	66(10)	1220-1223	2022
森下英理子	COVID-19の抗血栓療法～2022年7月に公表された国際血栓止血学会ガイドラインを中心に～	Thrombosis Medicine	12 (4)	55-59	2022
森下英理子	COVID-19による血栓症	糖尿病・内分泌代謝科	55 (6)	736-743	2022
Uwamino Y, Yokoyama T, Shimura T, Sato Y, Wakui M, Kosaki K, Hasegawa N, Murata M	The effect of the E484K mutation of SARS-CoV-2 on the neutralizing activity of antibodies from BNT162b2 vaccinated individuals	Vaccine	40(13)	1928-1931	2022

<p>Abe K, Kabe Y, Uchiyama S, Iwasaki Y, Ishizu H, Uwamino Y, Takenouchi T, Uno S, Ishii M, Maruno T, Noda M, <u>Murata M</u>, Hasegawa N, Saya H, Kitagawa Y, Fukunaga K, Amagai M, Siomi H, Suematsu M, Kosaki K Keio Donner Project</p>	<p>Pro108Ser mutation of SARS-CoV-2 3CLpro reduces the enzyme activity and ameliorates the clinical severity of COVID-19</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>12(1)</p>	<p>1299</p>	<p>2022</p>
<p>Wakui M, Uwamino Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Sakai A, Kurafuji T, Shibata A, Tomita Y, Noguchi M, Tanabe A, Arai T, Ohno A, Yokota H, Uno S, Yamasawa W, Sato Y, Ikeda M, Yoshimura A, Hasegawa N, Saya H, <u>Murata M</u></p>	<p>Assessing anti-SARS-CoV-2 cellular immunity in 571 vaccines by using an IFN-<math>\gamma</math> release assay</p>	<p>Eur J Immunol</p>	<p>52(12)</p>	<p>1961-1971</p>	<p>2022</p>

Mise-Omata S, Ikeda M, Takeshita M, Uwamino Y, Wakui M, Arai T, Yoshifuji A, Murano K, Siomi H, Nakagawara K, Ohyagi M, Ando M, Hasegawa N, Sayama H, <u>Murata M</u> , Fukunaga K, Namkoong H, Lu X, Yamasaki S, Yoshimura A	Memory B Cells and Memory T Cells Induced by SARS-CoV-2 Booster Vaccination or Infection Show Different Dynamics and Responsiveness to the Omicron Variant	J Immunol	209(11)	2104-2113	2022
Uwamino Y, Kurafuji T, Takato K, Sakurai A, Tanabe A, Noguchi M, Yatabe Y, Arai T, Ohno A, Tomita Y, Shibata A, Yokota H, Yamasawa W, Namkoong H, Sato Y, Hasegawa N, Wakui M, <u>Murata M</u>	Dynamics of antibody titers and cellular immunity among Japanese healthcare workers during the 6 months after receiving two doses of BNT162b2 mRNA vaccine	Vaccine	40(32)	4538-4543	2022
Yamada Y, Chubachi S, Yamada M, Yokoyama Y, Tanabe A, Matsuoka S, Niijima Y, <u>Murata M</u> , Fukunaga K, Jinzaki M	Comparison of lung, lobe, and airway volumes between supine and upright computed tomography and their correlation with pulmonary function test in patients with chronic obstructive pulmonary disease	Respiration	101	1110-1120	2022

Uwamino Y, Kurafuji T, Sato Y, Tomita Y, Shibata A, Tanabe A, Yatabe Y, Noguchi M, Arai T, Ohno A, Yokota H, Yamasawa W, Uno S, Nishimura T, Hasegawa N, Saito H, Wakui M, <u>Murata M</u> ,	Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff	Vaccine	40(7)	1019-1025	2022
Yamada Y, Yamada M, Chubachi S, Yokoyama Y, Matsuo S, Tanabe A, Nijima Y, Murata M, Abe T, Fukunaga K & Jinzaki M	Comparison of inspiratory and expiratory airway volumes and luminal areas among standing, sitting, and supine positions using upright and conventional CT	Scientific Reports	12(1)	21315	2022
Otake S, Chubachi S, Nakayama S, Sakurai K, Irie H, Hashiguchi M, Itabashi Y, Yamada Y, Jinzaki M, <u>Murata M</u> , Nakamura H, Asano K, Fukunaga K	Clinical Utility of the Electrocardiographic P-Wave Axis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Respiration	101(4)	345-352	2022
Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Kato A, Daigo M, Ishihara O, Igari H, Inose R, Hasegawa N, <u>Murata M</u>	Efficient automated semi-quantitative urine culture analysis via BD Urine Culture Application	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	102(1)	115567	2022

Yahagi K, Arai T, Katagiri H, Yatabe Y, Yokota H, Nagai Y, Mitsuhashi T, Wakui M, <u>Murata M</u>	Performance evaluation of a novel reticulocyte identification method that uses methachromatic nucleic acid staining based on a crossover analysis of emission DNA/RNA light (RNP Determination™) in hematology analyzer Celltac G+	International Journal of Laboratory Hematology	44(6)	1050-1059	2022
荒井智子、片桐尚子、近藤直美、谷田部陽子、横田浩充、永井豊、三ツ橋雄之、涌井昌俊、 <u>村田満</u>	メタクロマジー核酸染色によるRNP法™を用いたCelltac G+™試作機. の網赤血球算定の基礎的性能	日本検査血液学会雑誌	23 ( 2 )	265 - 273	2022
<u>Kuwana M</u> , Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kallel-goo T, Tanimoto K, Saotome S, Tomiyama Y, and R788-1301 Investigators.	Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study	Br J Haematol	200(6)	802-811	2023
Sato T, Takiguchi H, Uojima H, Kubo M, Tanaka C, Yokoyama F, Wada N, Miyazaki K, Hidaka H, Kusano C, <u>Kuwana M</u> , and Horie R	B cell-activating factor is involved in thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis	Ann Hematol	101(11)	2433-2444	2022
Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, <u>Kashiwagi H</u> , Tomiyama Y and <u>Kuwana M</u>	Development of an automated chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring thrombopoietin in human plasma	Diagnostics (Basel)	12(2)	313	2022

Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushi T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S.	Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient.	Internal medicine.	61(3)	407-412	2022
Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M.	No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey.	Annals of hematology.	101(5)	1115-1117	2022
Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A.	Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature.	International journal of hematology.	116(2)	295-301	2022
Yokoo T, Tanabe A, Yoshida Y, Caaveiro JMM, Nakakido M, Ikeda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Entzinger K, Maruyama T, Okumura CJ, Nangaku M, Tsumoto K.	Antibody recognition of complement Factor H reveals a flexible loop involved in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome pathogenesis.	The Journal of biological chemistry.		101962-101962	2022

Kawano N, Abe T, Ikeda N, Nagahiro Y, Kawano S, Tochigi T, Nakaike T, Yamashita K, Kubo K, Yamanaoka A, Terasaka S, Marutsuka K, Mashiba K, Kikuchi I, Shimoda K, <u>Matsumoto M</u> , <u>Ochiai H</u> .	Clinical features and outcomes of four atypical hemolytic uremic syndrome cases at a single institution in Miyazaki Prefecture from 2015 to 2019.	Renal Replacement Therapy.	8(1)		2022
Yoshida K, Murata S, Morimoto M, Mushihiro T, Tanaka K, Yamashita Y, Hosoi H, Nishikawa A, Tamura S, Hatakeyama K, <u>Matsumoto M</u> , Sonoki T.	Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report.	Hematology reports.	14(2)	203-209	2022
Takagi Y, Kobayashi Y, Hirakata A, Tanakei M, Ogasawara S, Yajima C, Ikeuchi Y, <u>Matsumoto A</u> , <u>Ogawa Y</u> , <u>Handa H</u> , <u>Matsumoto M</u> , <u>Arakawa H</u> , <u>Takizawa T</u> .	Systemic Lupus Erythematosus Presenting With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Onset: A Case Report.	Frontiers in Pediatrics.	10	931669-931669	2022
Sakai K, <u>Matsumoto M</u> , <u>Walle L D</u> , <u>Dekimpe C</u> , <u>Hamada E</u> , <u>Kubo M</u> , <u>Tersteeg C</u> , <u>Meyer S D</u> , <u>Vanhoorel</u>	ADAMTS13 conformation and immunoproteomic profiles in Japanese patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura.	Blood Adv.	7(1)	131-140	2022

Tarasco E, von Krogh AS, Hrdlickova R, Braschler TR, Iwaniec T, Knöbl P N, Hamada E, Pikovsky O, Farese S, Gutwein O, Kessler P, Schultzhult NH, von Auer C, Windyga J, Friedman K, Hrachovinova I, George J N, <u>Matsumoto M</u> , Schneppe nheim R. Läm	Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and COVID-19: Impacts of vaccination and infection in this rare disease.	Research and practice in thrombosis and haemostasis.	6(7)	e12814	2022
Sakai K, Hamada E, Kokame K, <u>Matsumoto M</u> .	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies.	Annals of Blood			2022
Uwatoko R	Relapse of atypical hemolytic uremic syndrome triggered by COVID-19: a lesson for the clinical nephrologist.	J Nephrol	Mar 6	1-4	2023
Roth A, Barcellona W, Tvedt THA, et al.	Sutimlimab improves quality of life in patients with cold agglutinin disease: results of patient-reported outcomes from the CARDINAL study	Ann Hematol	101	2169-2177	2022
Yamazaki S, Naito E, Sasaki R, et al.	Pure red cell aplasia accompanied by COVID-19 successfully treated with cyclosporine	J Infect Chemother	28	304-307	2022
Roth A, Barcellona W, D' Sa S, et al.	Complement 1S inhibition with sutimlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow up results	Haematologica	107	1698-1702	2022
Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al.	The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study.	Int J Hematol	117	366-377	2022 Epub

宮川義隆	高齢者ITPに対するトロンボポエチン受容体作動薬の効果と安全性	血液内科	84	603-607	2022
宮川義隆	後天性血栓性血小板減少性紫斑病：リツキシマブを使用した症例	Land mark in thrombosis and hemostasis	2022	126-127	2022
日本小児・血液がん学会 血小板委員会	小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン2022年版	日本小児・血液がん学会雑誌	59	50-57	2022
宮川義隆	妊娠関連TMA（HELLP症候群を含む）のコントロール	血液内科	85	191-194	2022
宮川義隆	後天性TTPの治療	日本血栓止血学会誌	33	414-420	2022
宮川義隆	カプラシズマブ：後天性血栓性血小板減少性紫斑病に血漿交換は不要になるか？	日本血栓止血学会誌	33	583-582	2022
安部涼平、 宮川義隆	新型コロナウイルスワクチンとITP	日本血栓止血学会誌	33	576-579	2022
宮川義隆	特発性血小板減少性紫斑病と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ	リウマチ科	68	526-529	2022
Akiyama M, Eura Y, Kokame K	Siglec-5 and Siglec-14 mediate the endocytosis of ADAMTS13	Thromb Res	219	49-59	2022
Maruyama K, Miyata S, Kokame K	Alpha-HIT assay: A new assay for heparin-induced thrombocytopenia antibody detection using Fc $\gamma$ RIIa-coated beads and Alpha technology	Res Pract Thromb Haemost	6	e12818	2022
Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies	Ann Blood	2022	1-14	2022

Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, Kashima Y, Asano R, Ueda J, Aoki T, Ogo T.	Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance	Intern Med	62(6)	885-888	2023
Fukuma K, Yamagami H, Ihara M, Tanaka T, Miyata T, Miyata S, Kokame K, Nishimura K, Nakaoku Y, Yamamoto H, Hayakawa M, Kamiyama K, Enomoto Y, Itabashi R, Furui E, Manabe Y, Ezura M, Todo K, Hashikawa K, Uchiyama S, Toyoda K, Nagatsuka K.	P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study	J Atheroscler Thromb	30(1)	39-55	2023
Urano T, Yas umoto A, Yok oyama K, Hor iuchi H, Mor ishita E, Su zuki Y.	COVID-19 and Thrombosis: Cli nical Aspects.	Curr Drug Targ ets	23	1567-1572	2022

落合正行	周産期医学2022年4月増大号「Late preterm・Early termを展望する」 II. 各論：新生児編 7. 退院後の貧血予防	周産期医学	52	607-609	2022
松下正	【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 von Willebrand 病	日本医師会雑誌	151	314-316	2022
Nishihori M, Araki Y, Suzuki N, Tamura S, Hattori M, Izumi T, Goto S, Yokoyama K, Uda K, Matsushita T, Saito R.	Medical Management of a Mural Thrombus Inducing Repeated Ischemic Strokes in a Patient with Congenital Afibrinogenemia.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	28	620-629	2023
根木玲子	妊娠と静脈血栓症および治療量抗凝固療法に関する研究	日本血栓止血学会誌	33(4)	448-456	2022

## 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2023

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「血液凝固異常症等に関する研究班」 TTP グループ

松本雅則	奈良県立医科大学 輸血部・血液内科
宮川義隆	埼玉医科大学 血液内科
小亀浩市	国立循環器病研究センター
上田恭典	倉敷中央病院 血液内科
和田英夫	三重県立総合医療センター
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科
八木秀男	奈良県総合医療センター 血液・腫瘍内科
小川孔幸	群馬大学 血液内科
酒井和哉	奈良県立医科大学 輸血部
宮田敏行	国立循環器病研究センター
森下英理子	金沢大学 病態検査学
藤村吉博	奈良県立医科大学

## 目次

### I ガイドラインの作成方法

### II TTP の病態

### III ADAMTS13 検査

### IV 後天性 TTP

- 1) 歴史的背景
- 2) 後天性 TTP の定義
- 3) 疫学
- 4) 診断
- 5) 鑑別診断
- 6) 治療
  - A 急性期
  - B 難治例、早期再発例
  - C 寛解期
- 7) 重症度分類
- 8) 予後

### V 先天性 TTP

- 1) 歴史的背景
- 2) 先天性 TTP の定義
- 3) 疫学
- 4) 診断
- 5) ADAMTS13 遺伝子解析
- 6) 治療
- 7) 重症度分類
- 8) 増悪因子
- 9) 予後

### 参考資料

### 利益相反

### 文献

## I ガイドラインの作成方法

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることで発症する重篤な疾患である<sup>1)</sup>。TTPは、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)と共に、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)に分類される代表的な疾患である。TTPには後天性と先天性(Upshaw-Schulman syndrome: USS)が存在する。以前はTTPに対する特異的な診断マーカーが存在しなかったことから、古典的5徴候(血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状)を中心とした臨床所見で診断されていた。しかしその後、血液中の止血因子である von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素 ADAMTS13 の活性著減により TTP が発症することが報告され<sup>2,3)</sup>、現在では ADAMTS13 活性著減により TTP が診断されるようになった<sup>4)</sup>。先天性は ADAMTS13 遺伝子異常により<sup>5,6)</sup>、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることにより発症する<sup>2,3)</sup>。

この診療ガイドは「血液凝固異常症等に関する研究班」TTP グループに属する TTP 診療の専門家によるエキスパートコンセンサスとして 2017 年に「TTP 診療ガイド 2017」<sup>7)</sup>として作成した。その後、保険診療上での進捗(ADAMTS13 検査の保険適用、血漿交換の回数制限の解除)が認められたので、「TTP 診療ガイド 2020」として部分的に改定した。今回、Minds 方式の診療ガイドラインを目指し、リツキシマブに関するものだけであるが clinical question (CQ)を設定し、エビデンスの収集を行い、推奨を追加した。

TTP は希少疾患であるため多数例での検討は困難であるが、可能な限り科学的根拠に基づいた記述となるよう努めた。また、後天性と先天性 TTP を別項目として記載し、治療法には GRADE システムに従い推奨度(表 1)を付けた。後天性は成人について記載しており、小児に対する薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する。さらに、指定難病の TTP の診断基準が ADAMTS13 活性 10%未満となったことより、ADAMTS13 活性非著減例(10%以上)は TTP と診断されなくなった。古典的 5 徴候などで臨床的に TTP が強く疑われるにもかかわらず ADAMTS13 活性が著減していない症例は、現状ではその病態が明らかでないが、TTP と同様に直ちに血漿交換などの治療が必要な症例が存在する。

## II TTP の病態

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)は、ADAMTS ファミリーで 13 番目に報告された酵素である<sup>8)</sup>。ADAMTS13 の基質である VWF は主として血管内皮細胞で

産生されるが、産生直後は非常に大きな分子量の超高分子量 VWF 重合体 (unusually large VWF multimers: UL-VWFM) で、血液中に分泌されると直ちに ADAMTS13 によって切断される<sup>1)</sup>。VWF の血小板との結合能はその分子量に依存し、大きな分子量の VWF は血小板血栓を作りやすい<sup>9)</sup>。また、VWF の血小板血栓形成能はずり応力にも依存し<sup>10)</sup>、血流の速い動脈や血管径の細い部分で高いずり応力が発生し、VWF が活性化する。ADAMTS13 活性の著減する TTP においては、血管内皮細胞から血液中に分泌された UL-VWFM が ADAMTS13 による切断を受けないために血液中に残存し、高ずり応力の発生する微小血管内で構造変化を受け、血小板と付着しやすくなり血小板血栓を形成する。この血小板血栓が、腎臓や脳などの流入血管に形成されると臓器障害が発症する。

### III ADAMTS13 検査

ADAMTS13 活性測定には、当初は全長 VWF を切断させる方法<sup>11,12)</sup>が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短い VWF 合成基質<sup>13)</sup>が用いられるようになった<sup>14,15)</sup>。これによって、手技が簡便となり数時間で ADAMTS13 活性の結果が得られるようになった。正常血漿の活性を 100% (1 U/mL) とした単位で示される。

ADAMTS13 に対する自己抗体として、*in vitro* で活性を阻害する抗体 (インヒビター) と、ADAMTS13 に結合するが活性は阻害しない抗体 (結合抗体) が知られている<sup>16)</sup>。自己抗体の多くは IgG であるが、IgA や IgM の場合もある<sup>17)</sup>。ADAMTS13 自己抗体は、日本国内ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を 50% 低下させる力価を 1 Bethesda Unit (BU) と定義する<sup>18)</sup>。後天性 TTP 症例の多くでインヒビターが検出される<sup>19,20)</sup>が、1 BU/mL 以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するように ADAMTS13 インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性 TTP である可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

なお、日本国内で ADAMTS13 活性とインヒビター検査は保険適用となっているが、多くの病院では外注検査で対応するため結果を得るまでに 3-5 日程度の時間を要する。TTP 治療を早急に開始するため、ADAMTS13 活性著減を予想するスコアリングシステムとして、French スコア<sup>21)</sup>と PLASMIC スコア<sup>22)</sup>が用いられている (表 2)<sup>23)</sup>。2つのスコアリングシステムは TMA が疑われる症例において ADAMTS13 活性著減を予測するものであり、TMA の徴候が無い症例で使用することは意味がない。

## IV 後天性 TTP

### 1) 歴史的背景

1924年に米国の Moschowitz<sup>24)</sup>により最初の後天性 TTP と考えられる症例が報告されたが、長く病因不明のまま、同様の症例報告のみが続いた。1966年に Amorosi と Ultmann<sup>25)</sup>によりこれらの症例報告に共通して認められる5つの症状が報告され、古典的5徴候と呼ばれるようになった。その後、5徴候の中でも血小板減少と溶血性貧血の2徴候が診断に重要であることが認識されるようになり、この2徴候をもとに診断して血漿交換の有用性が示された<sup>26)</sup>。なお、TTP という病名は、1947年に Singer ら<sup>27)</sup>によって提案されている。

1991年に TTP に対する血漿交換の有用性が示されても、その病因については不明なままであった。1980年代から TTP 患者血漿中に UL-VWFM が存在すること<sup>28)</sup>、TTP 患者の剖検で認める血栓は VWF が豊富な血小板血栓であること<sup>29)</sup>など、VWF の病因への関与が示されていた。1996年に VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の活性測定法が確立され<sup>11,12)</sup>、1998年に TTP 患者において ADAMTS13 活性が著減することが報告された<sup>2,3)</sup>。しかし、従来後天性 TTP と診断されていた症例の中でも ADAMTS13 活性が著減しない症例が存在することから<sup>30-32)</sup>、ADAMTS13 による診断と臨床所見による診断という2つの診断基準が存在する状態が続いた。ADAMTS13 活性著減の程度についても議論があったが、最終的に ADAMTS13 活性 10%未満のみを TTP と診断することで国際的なコンセンサスが得られている<sup>33)</sup>。

### 2) 後天性 TTP の定義

ADAMTS13 に対する自己抗体によって ADAMTS13 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成されることによって発症する。

### 3) 疫学

TTP の発症頻度は、臨床所見で診断していた時期では海外から年間 100 万人当たり 4~11 人と報告されていたが<sup>34,35)</sup>、ADAMTS13 活性が 10%未満で診断した場合の頻度は不明である。ただし、ADAMTS13 活性 5%未満で診断した場合には 100 万人あたり 1.74 人という報告がある<sup>34)</sup>。発症年齢は、ADAMTS13 活性著減で診断した海外の症例では中央値 36~51 歳で、女性の比率は 65%~100%であった<sup>19,31,36,37)</sup>。ADAMTS13 活性 5%未満の日本の症例では、中央値 54 歳とやや高齢で、女性の比率は 55%とやや低かった<sup>20)</sup>。

### 4) 診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合に ADAMTS13 活性を測定し、10%未満に著減している症例を TTP と診断する。抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断する。活性阻害抗体（インヒビター）が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります、注意を要する。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性 TTP と診断し、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連して ADAMTS13 自己抗体が産生される場合には後天性二次性 TTP と診断する。

TTP を疑う際の古典的 5 徴候の目安

#### ① 血小板減少

血小板数が 10 万/ $\mu$ L 未満が基準とされるが、1-3 万/ $\mu$ L の症例が多く、日本人における TTP の集計では中央値は 1 万/ $\mu$ L である<sup>20)</sup>。

#### ② 溶血性貧血

細血管障害性溶血性貧血に分類される赤血球の機械的破壊による貧血である。ヘモグロビンは、海外では 8-10 g/dL の症例が多いとされるが<sup>38)</sup>、日本人では中央値 7.3 g/dL とやや低い<sup>20)</sup>。破碎赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などの溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。他に赤血球の形態異常がなく、末梢血に 1%以上の破碎赤血球が存在することが TMA の有意な所見とされている<sup>39)</sup>が、破碎赤血球は定量化が困難で、TTP でも認めないことがあるため、重要視しすぎてはいけない。

#### ③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから、血清クレアチニンが上昇する症例まで様々である。ただし、血清クレアチニンは 2 mg/dL 未満であることが多く<sup>20)</sup>、血液透析を必要とする重症の急性腎不全の場合は HUS が疑われる。

#### ④ 発熱

37°C 以上の微熱から 39°C 台の高熱まで認める。30%程度<sup>36,37)</sup>から 72%<sup>20)</sup>の症例で認めるとの報告がある。

#### ⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害など、様々な症状が出現する場合がある。症状の改善と増悪、部位が移動するなどのいわゆる動揺性が特徴

であり、血漿交換で劇的に軽快することも多い。日本人の検討では79%の症例で認めているが<sup>20)</sup>、海外では50%程度<sup>19,31)</sup>の症例にしか認めないとの報告もある。

#### 5) 鑑別診断

ADAMTS13 活性による明確な診断基準が作成されたことにより、鑑別に困ることは少ないと考えられるが、以下のような代表的な鑑別疾患が存在する。また、TMA はその病因により分類されるようになり、現状では表3に示すように臨床診断と対応すると考えられる。

##### ① 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

TTP 症例ではPT、APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP、D-dimer は軽度の上昇にとどまることが多い<sup>40)</sup>。DICの血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

##### ② 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS)

O157 などの志賀毒素産生大腸菌 (Shiga toxin producing *E. coli*: STEC) 感染による STEC-HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA) などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS (エンドトキシン) IgM 抗体などで診断する。STEC-HUS 以外の症例は、非典型 (atypical) HUS (aHUS) と呼ばれていた。最近では、aHUS は H 因子や補体 C3 異常などの補体関連因子異常のみを指すようになっており<sup>41)</sup>、病因分類では補体介在性 TMA と呼ばれている。

##### ③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子癩に伴って、溶血 (hemolysis)、肝逸脱酵素の上昇 (elevated liver - enzymes)、血小板減少 (low platelets) を認める多臓器障害である。診断は、Sibai らの診断基準<sup>42)</sup>によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。ADAMTS13 活性が著減していれば TTP と診断する。

##### ④ Evans 症候群

Evans 症候群は自己免疫性溶血性貧血に免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) を合併する疾患で、直接クームス陽性である。ただし、直接クームス陰性 Evans 症候群も存在するが、このような症例の中から

ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

#### ⑤ 二次性 TMA

全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、造血幹細胞移植、腎臓移植などの移植、悪性疾患などに伴って TMA が発症することが報告されている。病因は明らかになっていないが、血管内皮細胞障害が主たる要因であると考えられている。

#### ⑥ その他の TMA

基礎疾患も伴わず、臨床的に TMA であるが ADAMTS13 活性が著減していない TMA が存在する。また、古典的 5 徴候を持つことから以前は TTP と診断されていた症例も含まれる。

### 6) 治療

後天性 TTP の治療で歴史的に評価が定まっているのは血漿交換である<sup>26)</sup>。血漿交換の開始の遅れが予後を悪化させるとの報告があるため<sup>43)</sup>、後天性 TTP を疑った場合には、できるだけ早期に血漿交換を開始することが必要である。ADAMTS13 活性の結果が判明するまでに現状では数日を要するため、その結果を待たずに治療を開始する必要がある。2022 年 9 月に日本でも VWF A1 ドメインに対する 1 本鎖ヒト化モノクローナル抗体カプラズマブが販売承認された<sup>44)</sup>。これは血小板と VWF との結合を直接的に阻害する新たな作用機序の薬剤であり、血漿交換以外で初めて二重盲検試験で後天性 TTP の死亡率を減少させることが報告された<sup>45)</sup>。

以下に代表的な治療法と推奨度（表 1）を記載する。

#### A 急性期

##### a) 血漿交換（推奨度 1 A）

新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）を置換液とした血漿交換を 1 日 1 回連日施行する。FFP の量は、患者循環血漿量（以下の計算式で概算可能）の 1～1.5 倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13 の補充、2) ADAMTS13 インヒビターの除去、3) ADAMTS13 で切断できない UL-VWFM の除去、などが予想される<sup>32)</sup>。アルブミンでは 1) の効果が期待できないため、置換液として使用してはならない。なお、緊急避難的に FFP 輸注が行われることがあるが、FFP を置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が劣ることが報告されている<sup>26)</sup>。

循環血漿量(mL) = 体重(kg) x 70 (mL/kg) x (1 - ヘマトクリット/100)

#### 血漿交換

FFP 50~75mL/kg を置換液として、1日1回連日、開始後1ヶ月を限度として、血小板数が正常化(15万/ $\mu$ L以上)して2日後まで連日施行する。以前は血漿交換の回数が週3回までに制限されていたが、2018年4月から上記の国際基準<sup>38)</sup>と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

#### b) 副腎皮質ステロイド療法 (推奨度 1 B)

ステロイドパルス療法、高用量ステロイドのいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない<sup>46)</sup>。副腎皮質ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度 1 にした。

#### ステロイドパルス療法 (保険適用外)

メチルプレドニゾロン 1,000mg

血漿交換実施後に1日1回 約2時間かけて点滴静注する。

当初3日間継続、その後副腎皮質ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、副腎皮質ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しない。精神神経症状の存在やICU管理などの影響で、点滴を継続する場合はメチルプレドニゾロン500mg/日、250mg/日、125mg/日を2日間ずつ投与し、その後副腎皮質ステロイド内服30mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、プレドニゾロン0.5-1mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

#### 高用量ステロイド (保険適用外)

プレドニゾロン 1mg/kg/日内服

減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行う。1mg/kg/日を2週間維持し、その後0.5mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降は1週間ごとに2.5-5mg程度のペースで減量するが、血小板数やADAMTS13インヒビター力価を参考に減量する。

#### c) カプラシズマブ (推奨度 1 A)

カプラシズマブは、血小板とVWFの相互作用による血栓形成を直接的に阻害する低分子抗体である<sup>47,48)</sup>。血漿交換と副腎皮質ステロイド療法に併用し、

海外の無作為二重盲検試験で血小板の正常化までの期間を有意に短縮することが報告されている<sup>47,48)</sup>。国内でも第 II/III 相試験が実施された<sup>44)</sup>。

#### カプラシズマブ療法

カプラシズマブ 10mg

投与初日は、血漿交換 15 分前までに 10mg を静脈内投与し、血漿交換後に 10mg を皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に 1 日 1 回 10mg を皮下投与する。血漿交換終了後も 1 日 1 回 10mg を 30 日間皮下投与する。30 日以降も ADAMTS13 活性が 10%を超えない場合は、カプラシズマブの継続は追加で 28 日間可能である。なお、カプラシズマブの投与開始に関して ADAMTS13 活性著減を確認する前に開始可能であるが、活性が 10%以上であることが確認され TTP が否定された場合は速やかに中止すべきである。

#### d) リツキシマブ (推奨度 2B)

リツキシマブは、CD20 に対するモノクローナル抗体であり、体内の B リンパ球を減らすことで ADAMTS13 インヒビターの産生を抑制する。難治例を中心に広く使用されている薬剤である<sup>49-51)</sup>。日本国内では難治例、再発例のみに適応となっており急性期での使用は保険適用外であるが、後天性 TTP の急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い (後述 CQ 1)。

#### リツキシマブ療法

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>

リツキシマブ投与によりインフュージョンリアクション (発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素血症など) などの重篤な副作用が生じることがあるので、前投薬 (抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン) を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。特に初回投与時には注意が必要である。血漿交換と併用する場合には血漿交換実施後に投与する。

1 週間に 1 回投与、合計 4 回

#### e) 抗血小板薬 (推奨度 2 B)

血小板と VWF を中心とした血小板血栓によって TTP が発症することから、抗血小板薬は TTP 治療に有効である可能性がある。イタリアのグループの研究では、アスピリンとジピリダモールを急性期で使用した場合、治療反応性は変化がなかったが、死亡率の低下が報告されている<sup>52)</sup>。ただし、急性期での使用により出血症状が認められたとの報告がある<sup>53)</sup>。さらに、チクロピジンやクロピドグレルによって後天性 TTP が発症することが報告されていること

より<sup>54,55)</sup>、これらの薬剤の使用は TTP 患者では避けられている。そのため、アスピリンの少量投与が血小板数 5 万/ $\mu$ L 以上に回復した以降に TTP の再発予防に経験的に用いられているが、効果は明らかではない<sup>38)</sup>。

#### 抗血小板薬療法（保険適用外）

アスピリン 81~100 mg 1日1回、朝内服 副腎皮質ステロイド中止まで

#### f) その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値 7.0 g/dL 未満を目安に行うが<sup>38,56)</sup>、心疾患が存在すれば 8.0g/dL 未満を目安とする<sup>57)</sup>（推奨度 1 A）。なお、血小板輸血は致死的な出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる<sup>38, 58, 59)</sup>（推奨度 1 B）。

また、後天性二次性 TTP で薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。後天性二次性 TTP でも ADAMTS13 活性が著減しているので、原発性と同様に血漿交換を実施する。

### B 難治例、早期再発例

血漿交換を 5 回以上行っても血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上に回復しない場合、もしくは 15 万/ $\mu$ L 以上に回復しても再度血小板数が 5 万/ $\mu$ L 未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する（推奨度 1B）<sup>51)</sup>。この場合に、血漿交換による ADAMTS13 の投与に反応して、ADAMTS13 インヒビターが上昇していること（ADAMTS13 inhibitor boosting）が予想されるので、ADAMTS13 活性とインヒビター検査を反復することが望ましい<sup>60)</sup>。ADAMTS13 活性とインヒビターは、TTP と診断した日から 1 ヶ月以内は、保険診療で 1 週間に 1 回測定可能であるが、カプラシズマブ使用中は追加で 4 週間測定可能である。ADAMTS13 inhibitor boosting の場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、リツキシマブ治療の併用が強く推奨される。なお、TTP に対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は 10 日~14 日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合が多い。

#### a) リツキシマブ（推奨度 1 B）

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数の Phase 2 試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する（後述 CQ2）。

リツキシマブ以外に下記の治療が難治例、再発例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

b) シクロfosファミド（推奨度 2 B）（保険適用外）<sup>61)</sup>

シクロfosファミド 500mg/body

1 日 1 回、2 時間で投与、通常は 1 回のみ投与  
複数回投与は骨髄抑制の可能性あり

c) ビンクリスチン（推奨度 2 B）（保険適用外）<sup>62)</sup>

ビンクリスチン 1 mg/body、1 日 1 回ゆっくり静脈投与、通常は 1 回のみ投与  
複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり

d) シクロスポリン（推奨度 2 B）（保険適用外）<sup>63)</sup>

シクロスポリン 4 mg/kg 1 日 2 回に分けて連日内服投与。  
シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ 100-200 ng/mL 程度を維持する。

e) その他の治療（保険適用外）

以前は脾臓摘出（推奨度 2 C）<sup>64)</sup>、免疫グロブリン大量療法（推奨度 2 C）<sup>65)</sup>が難治例、再発例の TTP に対して実施されていたが、リツキシマブが使用されることが多くなり、現状では選択される機会が少なくなっている。

### C. 寛解期

寛解期となった場合、副腎皮質ステロイド治療は、ADAMTS13 活性およびインヒビターの経過を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し、血小板数と ADAMTS13 検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても、ADAMTS13 活性が著減し、インヒビターを認める場合がある<sup>17,66)</sup>。寛解期に ADAMTS13 活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されている<sup>17,66)</sup>。そのため先制的にリツキシマブの投与が行われている。後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い（保険適用外、後述 CQ3）

## 7) 重症度分類

指定難病で使用されている重症度分類を表 4 に示す。8 項目のうち 1 項目でもあれば中等症以上となり、指定難病による医療費補助の対象となる。

## 8) 予後

TTP は、無治療の場合は 90%以上死亡する極めて予後不良の疾患であったが<sup>25)</sup>、血漿交換が導入され 80%前後の生存率が得られるようになった<sup>19, 20, 26, 31, 36)</sup>。ADAMTS13 活性 10%未満の症例における予後因子として、血清クレアチニン高値、インヒビター 2BU/mL 以上が報告されている<sup>19)</sup>。なお、急性期には心血管イベントによる死亡が問題となるため、心筋トロポニンを検査することが必要である<sup>38)</sup>。トロポニンが高値で虚血性心疾患が疑われる場合は突然死に注意する。

## V 先天性 TTP (Upshaw-Schulman syndrome, USS)

### 1) 歴史的背景

1950 年代から新生児期に重症黄疸と血小板減少を合併する疾患の存在が知られていた<sup>67)</sup>。1960 年に Schulman ら<sup>68)</sup>は、新生児期から出血症状や血小板減少を反復する 9 才女児例を報告したが、本症例の特徴的所見は少量の FFP 輸注で血小板減少が劇的に改善することであった。1978 年には Upshaw<sup>69)</sup>が同様に慢性血小板減少を示す 29 才女性例で FFP 輸注によって劇的に症状が改善することを報告した。その後、このような症例の原因が血中フィブロンectin 低下に関連づけられ Upshaw-Schulman syndrome (USS) と命名されたが<sup>70)</sup>、フィブロンectin 低下の所見はその後否定された。以後 USS の病名は欧米では殆ど用いられなくなり、慢性再発性(chronic relapsing: CR)TTP<sup>28)</sup>という病名が長く使用されるようになったが、この名称は TTP が先天性と後天性の二種類存在する事を曖昧にしてしまった。

一方、1982 年に Moake ら<sup>28)</sup>は CR-TTP の寛解期には UL-VWFM が出現するという重要な発見を行い、また 1997 年に Furlan らは<sup>71)</sup>、CR-TTP 患者では VWF 切断酵素(VWF-CP、後の ADAMTS13)活性が著減している事を報告した。しかし、彼等の CR-TTP 患者には先天性と後天性 TTP の双方が含まれていた事、また Furlan らの VWF-CP 活性測定法では患者両親の活性も正常と報告された。2001 年 7 月に Kinoshita らは<sup>72)</sup>、本邦 USS 患者解析で、患者は活性著減、患者の両親は活性が半減することを見だし USS は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式であることを示した。同年 10 月 Levy らは<sup>5)</sup>、家族性 TTP の患者と家族における positional cloning で ADAMTS13 遺伝子を同定した。このことによ

って、USS が *ADAMTS13* 遺伝子異常によって発症する先天性 TTP として認識され、USS の呼称は先天性 TTP と同一のものとして認識されるようになった。以後、本邦で 2 種類の *ADAMTS13* 活性の簡易測定法が開発されたこともあり<sup>14,15)</sup>、多数の先天性 TTP 患者が発見されている。

## 2) 先天性 TTP の定義

*ADAMTS13* 遺伝子異常により *ADAMTS13* 活性が著減し、全身の微小血管に血小板血栓が形成される遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）である。

## 3) 疫学

先天性 TTP の正確な頻度は不明である。後天性 TTP に比べてかなり少ないと考えられているが<sup>73)</sup>、ヨーロッパでの推計は人口 100 万人あたり 0.5~4 人との報告もある<sup>74)</sup>。日本での推計では 110 万人に 1 人との報告があり<sup>75)</sup>、実際 2022 年末までに日本国内で同定された先天性 TTP は 70 例である。常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）であるので、男女は同数であるはずであるが、国内の 70 例では男性 29 例、女性 41 例と女性に多い傾向がある。これは妊娠時に先天性 TTP と診断される症例が多いためと考えられる。

また、発症時期により 2 つの臨床タイプに分類できる<sup>76)</sup>。

早期発症型：先天性 TTP の特徴的な所見として、新生児期に交換輸血を必要とするクームス試験陰性の重症黄疸で発症する例が全体の 25-40%に見られる<sup>77)</sup>。その際に血小板減少を認めるが、必ずしも血小板数 5 万/ $\mu$ L 未満に著減するわけでは無い<sup>77)</sup>。その後、乳幼児から小児期の間は発熱を伴う感染症時に血小板減少を繰り返す。このため、しばしば ITP と誤診されやすい。先天性 TTP と正しく診断された症例には、FFP の定期輸注が行われている。

成人発症型：小児期以降に妊娠や感冒などの感染に伴って血小板減少が出現し、先天性 TTP と診断される。ただし、成人発症型においても小児期に血小板減少が認められ、ITP と誤診されている症例もある。このように先天性 TTP では溶血性貧血の程度が軽く、見過ごされている可能性があるが、女性の場合は妊娠すると TTP 症状が明らかになる<sup>78)</sup>。なお、男性の場合には 63 歳で初めて TTP と診断された日本人の報告もある<sup>79)</sup>。

## 4) 診断

血小板減少を認め、*ADAMTS13* 活性が 10%未満に低下している症例で、

ADAMTS13 インヒビターが陰性の症例は先天性 TTP が疑われる。しかし、インヒビター陰性の判断は必ずしも容易ではなく、経時的な同酵素活性の確認や両親の ADAMTS13 検査で後天性との鑑別が可能な場合がある。確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。先天性 TTP 患者の両親はヘテロ接合体異常であることから、ADAMTS13 活性は 30～50%を示す場合が多い<sup>6,80)</sup>。

鑑別すべき疾患として、通常の治療に反応しない ITP や妊娠で発症する補体介在性 TMA、HELLP 症候群などがある。先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、非発作時には血小板減少などの症状を常に認めるわけではないことを認識する。

#### 5) ADAMTS13 遺伝子解析

先天性 TTP の遺伝形式は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であり、ADAMTS13 遺伝子異常はホモ接合体異常と複合ヘテロ接合体異常が報告されている<sup>5,81)</sup>。ADAMTS13 遺伝子解析で先天性 TTP と確定診断された日本国内の 65 例では、ホモ接合体異常 11 例と複合ヘテロ接合体異常 54 例であった。

#### 6) 治療

先天性 TTP 症例の中には、FFP の定期輸注が継続的に必要な症例から、増悪時のみに FFP 輸注が必要な症例まであり、有効な FFP の投与方法は症例によって異なる。血小板数の増加や尿潜血の程度などで、FFP の投与量と投与期間を決定する必要がある。

#### FFP 輸注 (推奨度 1B)

FFP 5～10 mL/kg を 2～3 週ごとの輸注が経験的に行われている<sup>81)</sup>。症状出現時には、まず 10 mL/kg を輸注して効果を確認する。この際には、アレルギー反応や感染症などの副作用を最低限にするため、FFP 提供ドナーの人数が最小となるように考慮する。また、FFP によるアレルギー性副反応の予防に、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイドが使用されることがあるが、明確な科学的根拠はない。国際血栓止血学会の TTP ガイドラインでは 10-15 mL/kg の FFP を 1-3 週毎に行うことが推奨されているが<sup>82)</sup>、実臨床で外来にて日本人に投与するには量が多く、困難な場合がある。ただし、長期的な臓器障害を予防するのに必要な FFP の量は現状では明らかではない<sup>83)</sup>。

#### 7) 重症度分類

指定難病で使用されている先天性 TTP の重要度分類を表 5 に示す。治療の必要のない軽症以外は医療補助の対象となる。

## 8) 増悪因子

TTP 発作を誘発する因子として、出生直後の動脈管の開存<sup>77)</sup>、ウイルス/細菌感染症、妊娠およびアルコール多飲などが知られている<sup>84)</sup>。特に妊娠に関連した TTP 発作は、母体のみでなく胎児にも多大な影響を与えることが判明している。妊娠中に積極的な FFP 定期投与を行わなかった場合には、胎児死亡率は 50%にも及ぶ<sup>85)</sup>。その原因として胎盤形成不全や胎児循環障害などが示されている<sup>86)</sup>。妊娠期には非妊娠期に FFP 投与を必要としない症例であっても、積極的な FFP 投与が不可欠であり母体の血小板数や LDH とともに胎児サイズなどを慎重にフォローする必要がある。5 ml/kg 以上の FFP 定期輸注を毎週行うことが、妊娠管理に不可欠と考えられる<sup>85)</sup>。

## 9) 予後

先天性 TTP は適切に診断し、FFP による治療を行えば、予後は比較的良好であると考えられる。日本で発見された 70 例中に死亡例が 10 例報告されている。そのうち 5 例は血液透析導入後であり、腎機能障害の悪化を予防することが予後の改善につながると考えられる。また、現在までに日本国内からの報告はないが、先天性 TTP で FFP 投与により ADAMTS13 同種抗体が産生された場合には FFP の効果が悪くなる可能性があるため、ADAMTS13 インヒビターの定期的な検査が必要である。

## リツキシマブに関する Clinical Question (CQ) 一覧 エビデンス収集方法

### PubMed (National Library of Medicine) の一次調査と二次調査

2022年1月7日時点でPubMedに登録されたTTPに関する文献数は13,015件、リツキシマブに関するものは27,340件あった。このうち過去10年間に発表されたTTPに関するリツキシマブの英語論文は335件あった。内訳はガイドライン11件、臨床試験43件、システマティックレビュー8件、症例報告151件であった。一次調査で得られたガイドライン、臨床試験、システマティックレビューの論文の内容を精査し、後天性TTPに対するリツキシマブに関する文献を選択した。

## 急性期

### CQ1 後天性TTPの急性期にリツキシマブ投与を推奨するか

(回答) 後天性TTPの急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い(推奨度2B)(保険適用外)

#### (解説)

後天性TTPの初発または再発例の急性期の標準治療は、血漿交換と副腎皮質ステロイドである。急性期に対するリツキシマブは、国際血栓止血学会TTPガイドライン2020において、症例毎に考慮することが推奨されている。複数のシングルアーム試験の結果から、急性期にリツキシマブを併用すると、再発リスクが軽減されると報告されている<sup>49,87)</sup>。

2009年、急性期の症例に対する標準治療(血漿交換、副腎皮質ステロイド)にリツキシマブ併用の有効性を評価する前向き、無作為化比較試験、STAR trialが計画された。米国の公的研究機関の治験審査委員会で承認を受けて医師主導治験が開始されたが、被験者が半年間で3名しか集まらず試験が中止されている。その後、プロトコルを変更して後ろ向きのReSTAR研究(対象113名)が行われ、リツキシマブ投与群では再発が低いことが報告されている<sup>88)</sup>。

2011年、英国のScullyらは、急性期の後天性TTP患者40名に対して、リツキシマブの前向きPhase 2試験を発表した<sup>49)</sup>。入院3日以内にリツキシマブの投与を開始し、1回375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与した。なお、血漿交

換と副腎皮質ステロイドと併用した。再発率はヒストリカルコントロール群（40名）57%に対し、リツキシマブ投与群は10%（観察期間は27か月間（中央値））と低下した。なお、リツキシマブ投与により入院期間も短縮した。

2017年、中国のChenらは、急性期の後天性TTP患者14名に、血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブ投与を併用した<sup>87)</sup>。リツキシマブは1回375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間投与した。寛解に至るまでに要した血漿交換の回数は5回（中央値）、血液学的寛解に5日間（中央値）を要した。

2019年、米国のZwickerらは、急性期の後天性TTP患者19名に対して、低用量（1回100 mg）のリツキシマブの有効性を評価した<sup>89)</sup>。研究の背景として、免疫性血小板減少症など良性疾患は、悪性リンパ腫と比べて少量のリツキシマブで治療効果を期待できるとしている。リツキシマブは1回100 mgを週1回、4週間投与した。血小板数の回復、Bリンパ球数の減少、ADAMTS13活性の回復などは、直接比較ではないが過去の標準投与量と比べて遜色がなかった。

なお、国際血栓止血学会ガイドライン2020において、後天性TTPの初発急性期に血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブを追加することを推奨している<sup>82)</sup>。2021年に発表された英国とフランスで行われた臨床試験においても、急性期の患者に対するトリプル療法の有効性が確認された<sup>90)</sup>。

なお、国内では急性期に対するリツキシマブの効果と安全性に関するデータが乏しい。このため海外の臨床試験とガイドラインを参考に、症例毎に投与を検討しても良いとした（推奨度2B）。

## 難治例、早期再発例

### CQ2 後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨するか

（回答）後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨する（推奨度1B）

（解説）

国際血栓止血学会によるTTPガイドライン2020<sup>82)</sup>、オーストラリアとニュージーランドのTMAコンセンサス報告書2018<sup>91)</sup>において、再発・難治例に対してリツキシマブが推奨されている。なお、後天性TTPは希少疾病であるため、再発・難治例に対するリツキシマブの無作為化比較試験は発表されていない。

よくデザインされた複数の Phase 2 試験が報告されており、ヒストリカルコントロールと比べて、再発率を抑えるのが特徴である。なお、試験間で差があるが、血小板数が正常化するまでの日数と入院日数を短縮する傾向もある。

2006年に英国の Scully らが再発・難治性の 25名の患者に対して、血漿交換と副腎皮質ステロイドに加えて、リツキシマブ 1回 375 mg/m<sup>2</sup>、週 1回を 4週間投与した<sup>92)</sup>。25名全員が完全寛解になり、検査値が正常化するまで 11日(中央値)、23名でインヒビターが消失した。

2012年にフランス TMA センターの Froissart らは、再発・難治性の 22名に対するリツキシマブの Phase 2 試験結果を発表した<sup>50)</sup>。リツキシマブは 1回 375 mg/m<sup>2</sup>を 2週間以内に 4回投与した。ヒストリカルコントロール群と比べて、血小板数が正常化するまでの日数が短縮し、1年以内の再発がなかった。

2015年にカナダの Clark らが、再発・難治性の 40名に対するリツキシマブの Phase 2 試験を行った<sup>93)</sup>。リツキシマブは 1回 375 mg/m<sup>2</sup>を週 1回、4週間投与した。治療開始から 8週間後の完全奏効率は、難治例 74%(14/19名)、再発例 89%(16/18名)であった。また、1年後の生存率は再発例 100%、難治例 85%であった。

2016年に本邦の宮川らは、厚生労働科学研究費による Phase 2 医師主導試験を行い、論文発表をしている<sup>51)</sup>。血漿交換 5回後の血小板数が 50,000/μL を超えない、又は ADAMTS13 インヒビター ≥ 2 BU/mL を難治例と定義した。難治例 7名を対象に、血漿交換と副腎皮質ステロイドに、リツキシマブを 1回 375 mg/m<sup>2</sup>、週 1回、4週間投与した。試験薬の投与開始から 4週間後に、血小板数が 150,000/μL を超えたのは 33%(2/6名)、100,000/μL を超えたのは、83%(5/6名)であった。

2016年にフランス TMA センターの Benhamou らは、難治性の患者 24名に対する Phase 2 試験成績を公表した<sup>94)</sup>。入院 14日以内にリツキシマブを 1回 375mg/m<sup>2</sup>を 2回投与し、15日目の Bリンパ球数が残存している場合、リツキシマブを追加投与した。リツキシマブの投与回数を上記のように 2~4回に減らしても、4回投与したヒストリカルコントロール群と比べて、ADAMTS13 活性の回復、ADAMTS13 インヒビターの低下、1年後の再発率に遜色がなかった。

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数の

Phase 2 試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する（推奨度 1B）。

## 寛解期

**CQ3 後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が著減した場合、リツキシマブ投与を推奨するか**

**（回答）後天性 TTP の寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い（推奨度 2B）（保険適用外）**

（解説）血漿交換により血小板数が正常化しても、約 3 割が再発する。寛解期の血小板数が正常で、後天性 TTP の再発を疑う徴候がない患者でも、ADAMTS13 活性が 10%未満になると再発リスクが高いことが知られている。

国際血栓止血学会 TTP ガイドライン 2020 において、ADAMTS13 活性が著減した寛解例に対して、リツキシマブの投与が推奨されている<sup>82)</sup>。その理由として、リツキシマブの投与による再発予防と、無再発生存期間の延長が挙げられている。なお、国際血栓止血学会の TTP 診療ガイド（Good practice statement）は、寛解期の ADAMTS13 活性の測定頻度として、最初の 3 ヶ月は毎月、3～12 ヶ月は 3 ヶ月毎、12 ヶ月以降は年 1～2 回を推奨している<sup>95)</sup>。

2012 年、英国の Westwood らは、寛解期 15 名の後天性 TTP 患者に関する後ろ向き研究を報告した<sup>96)</sup>。ADAMTS13 活性が著減した寛解例にリツキシマブの予防投与を行った。14 名（93.3%）が 3 ヶ月以内に ADAMTS13 活性が正常化し、観察期間中（中央値 23 ヶ月）に 1 名（6.7%）が 70 か月後に後天性 TTP を再発した。なお、4 名の患者において、ADAMTS13 活性が低下し、リツキシマブの再投与を行った。

2014 年、フランス TMA センターの Hie らは 385 名の後天性 TTP 患者のうち、寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 48 名の後ろ向き研究成果を発表した<sup>97)</sup>。このうち 30 名がリツキシマブの投与を受け、18 名が受けなかった。その結果、17 カ月後（中央値）の再発は、リツキシマブ投与により 0.57 回/年から 0 回/年に減少した。また、無再発生存期間がリツキシマブ投与群で延長することが確認された。リツキシマブの初回投与から 3 ヶ月後に、ADAMTS13 活性は 46%（IQR, 30%-68%）に回復したが、9 名（30%）がリ

ツキシマブの再投与を必要とした。

2018年、フランス TMA センターの Jestin らは、寛解期に ADAMTS13 活性が著減した症例 92 名に対するリツキシマブの初めての前向き Phase 2 試験成績を発表した<sup>98)</sup>。寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に低下した患者 92 名に、リツキシマブを 1 回 375 mg/m<sup>2</sup> を主治医判断で 1~4 回投与した。その結果、再発率は 0.33 回/年から 0 回/年に低下した。なお、31.5 か月間の観察期間中に、患者の 37%において ADAMTS13 活性が基準値内に保たれた。ADAMTS13 活性が正常化した患者の 49%において ADAMTS13 活性が低下したが、リツキシマブの再投与によりほとんどの症例で同活性が回復した。なお、リツキシマブの投与により、85%が再発を回避できた。

2017年、英国の Westwood らは ADAMTS13 活性が 15%以下に低下した寛解例 45 名、76 件の症例について、リツキシマブの再発予防効果を後ろ向きに研究した<sup>99)</sup>。リツキシマブの用法・用量を、標準 (375 mg/m<sup>2</sup>, 4 回)、低用量 (200 mg, 4 回)、中間 (500 mg, 4 回) の 3 群を比較した。リツキシマブの投与により、78.9%の患者で ADAMTS13 活性は正常化した。観察期間 15 ヶ月 (中央値) において、低用量群の 3 名 (3/19 名、15.8%) のみ再発した。なお、初回治療から 17.5 ヶ月間 (中央値) で、半数がリツキシマブの再投与を受けた。なお、再投与を必要としたのは、低用量群 0.38 回/年に対し標準群 0.17 回/年であり、リツキシマブは標準量 (1 回 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 回) の投与が望ましいと結んでいる。

寛解期に ADAMTS13 活性が 10%未満に著減すると数か月以内に、後天性 TTP が再発するリスクが高い。再発例も標準治療で救命することができるが、一定数の患者が死亡または後遺症を合併すること、血漿交換のリスク (アレルギー反応、カテーテル挿入時の合併症) などもあり、症例毎にリツキシマブによる再発予防を検討しても良い (推奨度 2B)。

利益相反

松本雅則	顧問（アドバイザーなど）（サノフィ、武田薬品、アレクシオンファーマ、中外製薬）、特許（アルフレッサファーマ）、研究費（サノフィ、アレクシオンファーマ）、講演料（サノフィ、武田、アレクシオンファーマ）、奨学寄付金（中外製薬、旭化成ファーマ）
宮川義隆	医学顧問（全薬工業）、研究費（中外製薬、アレクシオンファーマ、サノフィ）、講演料（中外製薬、アレクシオンファーマ、サノフィ）
小亀浩市	特許（カイノス、ペプチド研究所、Werfen）
上田恭典	顧問（アドバイザーなど）（サノフィ、大塚製薬）、講演料（サノフィ、日本血液製剤機構）
和田英夫	なし
日笠 聡	講演料（サノフィ、武田薬品、CSL ベーリング、ノボノルディスクファーマ、中外製薬）、奨学寄付金（中外製薬）
八木秀男	なし
小川孔幸	講演料（中外製薬）、奨学寄付金（バイエル薬品）
酒井和哉	研究費（武田薬品）
宮田敏行	特許（カイノス、ペプチド研究所、Werfen）
森下英理子	なし
藤村吉博	相談役・特別研究員（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）、アドバイザー（カイノス、シスメックス）、特許（アルフレッサファーマ）、講演料（アレクシオンファーマ）

## 文献

- 1) Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the systemic clumping "plague". *Annu Rev Med* 2002; **53**: 75-88.
- 2) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1578-1584.
- 3) Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1585-1594.
- 4) George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1847-1848.
- 5) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; **413**: 488-494.
- 6) Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 11902-11907.
- 7) 松本雅則, 藤村吉博, 和田英夫, et al. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. *臨床血液* 2017; **58**: 271-281.
- 8) Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; **276**: 41059-41063.
- 9) Furlan M. Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol* 1996; **72**: 341-348.
- 10) Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; **84**: 289-297.
- 11) Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; **87**: 4223-4234.
- 12) Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996; **87**: 4235-4244.
- 13) Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 2004; **103**: 607-612.
- 14) Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; **129**: 93-100.

- 15) Kato S, Matsumoto M, Matsuyama T, et al. Novel monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for determining plasma levels of ADAMTS13 activity. *Transfusion* 2006; **46**: 1444-1452.
- 16) Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; **102**: 3241-3243.
- 17) Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007; **109**: 2815-2822.
- 18) Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; **34**: 875-876.
- 19) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; **115**: 1500-1511.
- 20) Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, et al. Acquired Idiopathic ADAMTS13 Activity Deficient Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Population from Japan. *PLoS One* 2012; **7**: e33029.
- 21) Coppo P, Schwarzingger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010; **5**: e10208.
- 22) Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; **4**: e157-e164.
- 23) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2486-2495.
- 24) Moschcowitz E. Hyaline Thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceeding New York Pathological Society* 1924; **24**: 21-24.
- 25) Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; **45**: 139-159.
- 26) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; **325**: 393-397.
- 27) Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; **2**: 542-

554.

- 28) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1432-1435.
- 29) Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; **38**: 469-479.
- 30) Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; **98**: 1765-1772.
- 31) Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; **102**: 60-68.
- 32) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2004; **41**: 68-74.
- 33) Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017 ; **15** : 312-322.
- 34) Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1432-1436.
- 35) Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008; **142**: 819-826.
- 36) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; **103**: 4043-4049.
- 37) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; **83**: 233-244.

- 38) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**: 323-335.
- 39) Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012; **34**: 107-116.
- 40) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, et al. Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med* 2021; **36**: 436-442.
- 41) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016; **20**: 536-543.
- 42) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 1000-1006.
- 43) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; **70**: 319-323.
- 44) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, et al. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol* 2023 ; **117** : 366-377. .
- 45) Peyvandi F, Cataland S, Scully M, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv* 2021; **5**: 2137-2141.
- 46) Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; **89**: 591-596.
- 47) Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; **374**: 511-522.
- 48) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **380**: 335-346.
- 49) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118**: 1746-1753.
- 50) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic

- Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012; **40**: 104-111.
- 51) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; **104**: 228-235.
- 52) Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997; **82**: 429-435.
- 53) Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982; **96**: 27-33.
- 54) Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1773-1777.
- 55) Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 541-544.
- 56) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1381-1391.
- 57) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-417.
- 58) Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol* 2015; **90**: E127-129.
- 59) Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion* 2015; **55**: 1116-1127.
- 60) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, et al. Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 2015; **55**: 2321-2330.
- 61) Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; **52**: 2436-2444.
- 62) Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic

- thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 2005; **45**: 41-49.
- 63) Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; **84**: 313-314.
- 64) Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**: 768-776.
- 65) Kawano N, Yokota-Ikeda N, Yoshida S, et al. Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011. *Intern Med* 2013; **52**: 1883-1891.
- 66) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; **93**: 232-239.
- 67) Dacie JV, Mollison PL, Richardson N, Selwyn JG, Shapiro L. Atypical congenital haemolytic anaemia. *Q J Med* 1953; **22**: 79-98.
- 68) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960; **16**: 943-957.
- 69) Upshaw JD, Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978; **298**: 1350-1352.
- 70) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med* 1979; **300**: 368.
- 71) Furlan M, Robles R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; **89**: 3097-3103.
- 72) Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2001; **74**: 101-108.
- 73) Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; **2015**: 631-636.
- 74) Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie* 2013; **33**: 138-143.

- 75) Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1654-1656.
- 76) Fujimura Y, Kokame K, Yagi H, et al. Hereditary Deficiency of ADAMTS13 activity: Upshaw-Schulman syndrome. *ADAMTS13* 2015; 73-90. Rodgers GM. Ed., Springer.
- 77) Fujimura Y, Lammle B, Tanabe S, et al. Patent ductus arteriosus generates neonatal hemolytic jaundice with thrombocytopenia in Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Adv* 2019; **3**: 3191-3195.
- 78) Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol* 2009; **144**: 742-754.
- 79) Taguchi F, Yagi H, Matsumoto M, et al. The homozygous p.C1024R- ADAMTS13 gene mutation links to a late-onset phenotype of Upshaw-Schulman syndrome in Japan. *Thromb Haemost* 2012; **107**: 1003-1005.
- 80) Matsumoto M, Kokame K, Soejima K, et al. Molecular characterization of ADAMTS13 gene mutations in Japanese patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood* 2004; **103**: 1305-1310.
- 81) Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* 2011; **9 Suppl 1**: 283-301.
- 82) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2496-2502.
- 83) Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, et al. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol* 2021; **194**: 444-452.
- 84) Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1653-1662.
- 85) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2929-2941.
- 86) Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; **124**: 211-219.

- 87) Chen H, Fu A, Wang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res* 2017; **45**: 1253-1260.
- 88) Uhl L, Kiss JE, Malynn E, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion* 2017; **57**: 2532-2538.
- 89) Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood* 2019; **134**: 1106-1109.
- 90) Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2021; **137**: 733-742.
- 91) Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)* 2018; **23**: 507-517.
- 92) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; **136**: 451-461.
- 93) Clark WF, Rock G, Barth D, et al. A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Br J Haematol* 2015; **170**: 208-217.
- 94) Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol* 2016; **91**: 1246-1251.
- 95) Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 2503-2512.
- 96) Westwood JP, Webster H, McGuckin S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 481-490.
- 97) Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; **124**: 204-210.
- 98) Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018; **132**: 2143-2153.
- 99) Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent

thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv* 2017; **1**: 1159-1166.

図の説明

図1 TMAの診断と治療

\* インヒビター陰性であっても、ADAMTS13 結合抗体陽性の後天性 TTP が存在する。

\*\*非典型 HUS: 保険病名や慣用名としてしばしば使用されている。

## 表1 GRADE systemによる推奨度

---

### 推奨度の強さ

#### 1. 強い推奨

ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い

#### 2. 弱い推奨

良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い

### 推奨の基になったエビデンスの質

A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、  
あるいは観察研究による極めて強いエビデンス

B: RCTsによる限定的なエビデンス、  
あるいは観察研究による強いエビデンス

C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、  
観察研究による弱いエビデンス、  
あるいは間接的エビデンス

---

RCT;ランダム化比較試験

表2. FrenchスコアとPLASMIC スコア

指標	French スコア	PLASMIC スコア
血小板数	<3.0×10 <sup>9</sup> /L (+1)	<3.0×10 <sup>9</sup> /L (+1)
血清クレアチニン	<2.26mg/dL (+1)	<2.0mg/dL (+1)
溶血		+1
間接グロブリン >2mg/dL または網状赤血球 >2.5% またはハプトグロブリン検出限界未満		
前年まで活動性の悪性腫瘍なし		+1
臓器移植または造血幹細胞移植の既往なし		+1
PT-INR <1.5		+1
MCV <90fL		+1
<b>ADAMTS13 著減の可能性</b>	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0-4% 5: 5-24% 6-7: 66-82%

Frenchスコアは2点満点、PLASMICスコアは7点満点

2つのスコアとも、TMAが疑われる症例において使用する

PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio;

MCV, mean corpuscular volume;

ADAMTS13, a disintegrin–like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13

表3 病因によるTMAの分類と臨床診断

病因による分類	病因	原因	臨床診断	臨床診断に重要な所見
ADAMTS13欠損TMA	ADAMTS13活性著減	ADAMTS13遺伝子異常	先天性TTP (Upshaw-Schulman症候群)	ADAMTS13遺伝子異常
		ADAMTS13に対する自己抗体	後天性TTP	ADAMTS13活性著減、 ADAMTS13自己抗体あり
感染症合併TMA	感染症	志賀毒素産生大腸菌(STEC) (O157大腸菌など)	STEC-HUS	血液や便検査でSTEC感染を証明
		肺炎球菌 (ノイラミニダーゼ分泌)	肺炎球菌HUS	肺炎球菌感染の証明
補体介在性TMA	補体系の障害	遺伝的な補体因子異常 (H因子、I因子、MCP, C3、B因子)	Atypical HUS	補体因子遺伝子異常 C3低値、C4正常 (これらは全例で認める訳ではない)
		抗H因子抗体		抗H因子抗体の証明
凝固関連TMA	凝固系の異常	Diacylglycerol kinase $\epsilon$ (DGKE)、THBD遺伝子異常	Atypical HUS?	遺伝子異常の証明
二次性TMA	病因不明	自己免疫疾患	膠原病関連TMAなど	SLE、強皮症などの膠原病が多い
		造血幹細胞移植	造血幹細胞移植後TMA	血小板輸血不応、 溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		臓器移植(腎臓移植、肝臓移植など)	臓器移植後TMA	原因不明の血小板減少と溶血の存在(ハプトグロビン低値など)
		悪性腫瘍	悪性腫瘍関連TMA	悪性リンパ腫、胃がん、膵がんなどに多い
		妊娠	妊娠関連TMA, HELLP症候群	HELLP症候群は妊娠30週以降に発症し、高血圧を合併することが多い。
		薬剤(マイトマイシンなど)	薬剤性TMA	薬剤使用歴
その他のTMA	病因不明	その他	TTP類縁疾患、他	TTPの古典的5徴候の存在、など

TMA: thrombotic microangiopathy

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura

HUS: hemolytic uremic syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

THBD: thrombomodulin

HELLP症候群: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets 症候群

## 表4 後天性TTPの重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2 BU/mL以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害(トロポニン上昇、ECG異常等)
5. 腸管障害(腹痛等)
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

<判定> 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

## 表5 先天性TTP重症度分類

### 1) 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

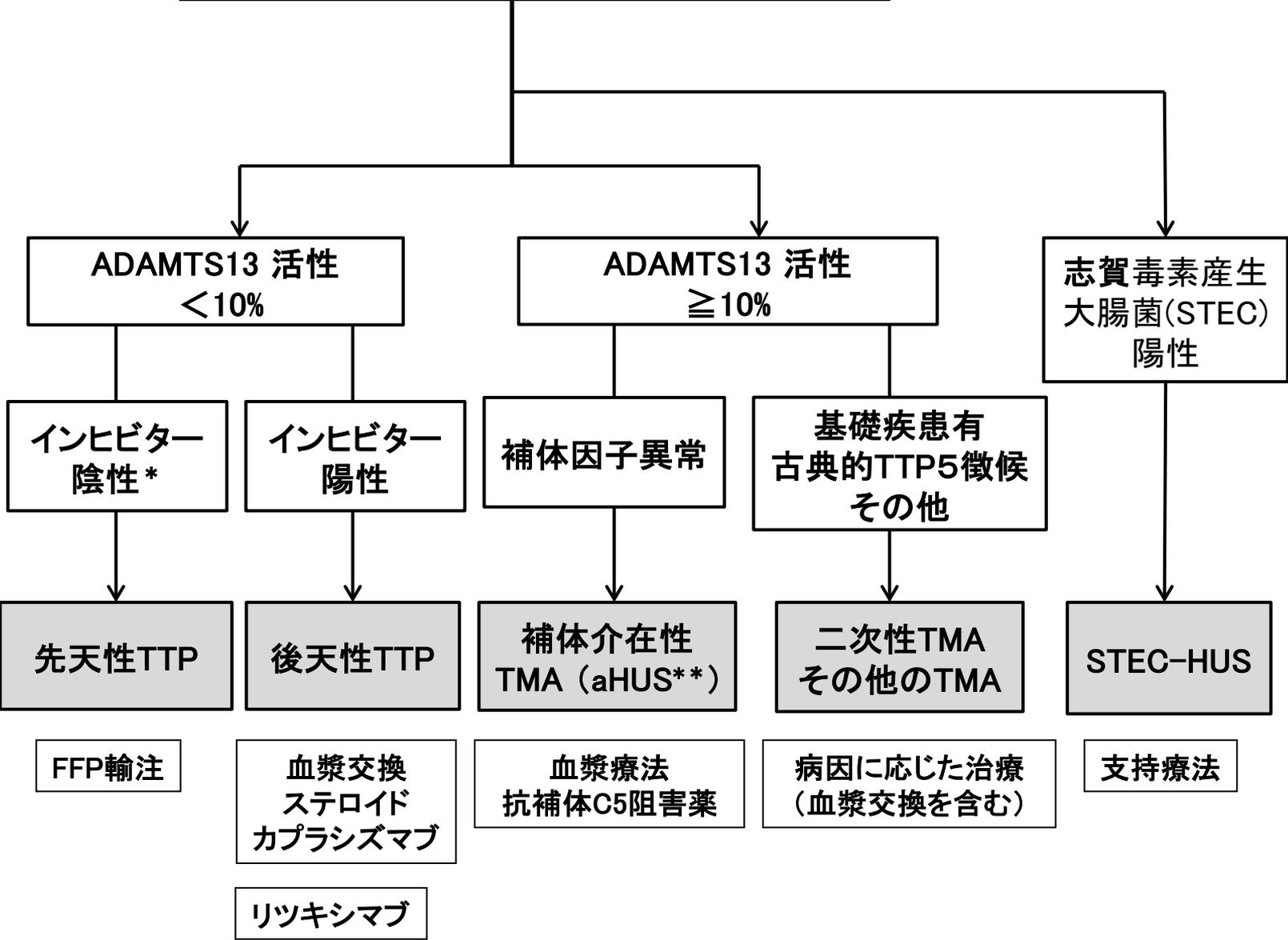
### 2) 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿(FFP)輸注が必要な患者

### 3) 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

原因不明の溶血性貧血と血小板減少



治療

第一選択

第二選択

令和5年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域保健学系・教授

(氏名・フリガナ) 森下 英理子・モリシタ エリコ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 医学部附属病院長

氏 名 竹原 徹郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授

(氏名・フリガナ) 柏木 浩和・カシワギ ヒロカズ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 高木 邦格

次の職員の 令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床医学研究センター・教授

(氏名・フリガナ) 村田 満・ムラタ ミツル

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 桑名 正隆・クワナ マサタカ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人国際医療福祉大学  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 高木 邦格

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 基礎医学研究センター・教授  
(氏名・フリガナ) 島田 直樹・シマダ ナオキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 細井 裕司

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 松本 雅則・マツモト マサノリ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏名 木村 宏

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 丸山 彰一 ・ マルヤマ ショウイチ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液内科・教授

(氏名・フリガナ) 宮川 義隆・ミヤカワ ヨシタカ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所分子病態部・部長  
(氏名・フリガナ) 小亀 浩市・コカメ コウイチ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 横山 健次 (ヨコヤマ ケンジ)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 大賀 正一・オオガ ショウイチ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長

氏 名 小 寺 泰 弘

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学医学部附属病院 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 松下 正 ・ マツシタ タダシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 大津 欣也

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) ゲノム医療支援部 遺伝相談室・室長  
(氏名・フリガナ) 根木 玲子・ネキ レイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。