

I. 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血液疾患と腎疾患を対象に、政策研究事業としてエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、診療ガイドライン等の確立や改正および普及などを目的に活動している。具体的には特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）/非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）、を対象としている。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で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2年度は3年計画の1年目として、前年度（研究代表者：村田 満）に引き続き疫学調査、レジストリー、遺伝子解析、診断法の標準化、診療ガイドの改訂、指定難病検討資料の作成、臨床情報やゲノム情報に基づく病態解明や保険適用拡大に注力した。臨床的有用性の高いデータベース化システムの構築、そして新しい体外診断薬の開発や検証、新規治療の検証を継続した。

ITP については、難病法施行後初の臨床調査個人票集計による全国疫学調査（2015年～2017年のデータ）を行い、最新の疫学像として患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。また「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年改訂版」の普及・啓発、今度の改訂に向けての課題検討を行った。診断に関しては、ITP 診断の新しいマーカーとしてのトロンボポエチン（TPO）の測定系の性能評価を行った。

TTP と aHUS の2疾患については、TMA・TTP レジストリーの継続、先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析、aHUS の蛋白質学的・遺伝学的解析と症例集積を継続して行った。さらに、ガイドラインについては Clinical question (CQ) に基づいた TTP 診療ガイドラインの作成、aHUS 診療ガイドの改定のための CQ の作成を行った。造血幹細胞移植後 TMA の病態解析にも着手した。TTP と aHUS それぞれの病態と治療に関して患者向けの動画を作成し、当研究班のホームページ（HP）に公開した。また、COVID-19 ワクチン接種に際して先天性 TTP 患者向けの注意事項を作成し、血栓止血学会学術評価委員会 VWD/TMA 部会から発表し

た。

特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）では、遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の全国アンケート一次調査が終了し、データを収集、解析した。周産期領域の遺伝性血栓性素因の診療ガイドとして、「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」を作成し、日本産婦人科・新生児血液学会誌に掲載され、当研究班のHPにも公開した。新生児・小児期における血栓症の臨床像の多様性と後天性因子が明らかになり、遺伝性血栓症の効率的早期診断法の確立や小児血栓症遺伝子パネル解析を進め、個別治療管理を実施し評価している。先天性血栓性素因の遺伝学的解析と症例集積を継続的に行った。また、今年度はCOVID-19 関連血栓症の全国アンケート調査を日本血栓止血学会、日本動脈硬化学会との合同で行い、6000 例の回答を解析した。その調査結果については J Atheroscler Thromb に掲載され、かつ全国の医療者・国民に向けて web セミナーを開催した。また、当研究班のHPにも公表した。

ITP（特発性血小板減少性紫斑病） 研究グループ

ITPに関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化（特にITP治療の参照ガイドの普及・啓発および改訂）、3) ITP診断法の標準化と病態解析を基盤とした新規診断法の検討、を中核としてグループ研究および個別研究を継続的に行っている。ITPの最新の疫学像に関して、難病法施行後初の臨床調査個人票集計データベース（2015年～2017年のデータ）を用いて、患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、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、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。

治療の標準化に関しては、本研究班にて2019年に作成した「成人ITP治療の参照ガイド2019年版」を国内外に発表した。最近発表された国際的なガイドラインとの比較検討および新薬の治験情報の収集を行い、今後の改訂に向けての課題を検討した。

また病態解析に基づいたITP 診断法の標準化については、トロンボポエチン（TPO）

測定法を企業と共にキット化し、さらに全自動検査システムで短時間に大量の検体測定が可能な化学発光試薬にアップグレードした。また、臨床検体を用いてTPO測定系の性能評価を行った。いまだ除外診断である現状を打開し、より良い診療を確立するために、本研究班では、ITP 診断基準案を2004年に提唱しているが、その検査法の保険収載にむけて、一步一步前進しているところである。

さらに、「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）をめぐる最近の話題～研究班の成果を分かりやすく解説」といった市民公開講座をwebにて開催し、広く患者ならびに医療関係者にITPの病態・診断・治療について周知を行った。

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。

A. TTP研究グループ

令和2年度は、1) TMA・TTP症例の集積の継続、2) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析、3) Clinical question (CQ) に基づいたTTP診療ガイドラインの作成、4) 造血幹細胞移植後TMAの病態解析、5) TTPの患者向け動画の作成、を行っている。

1998年から奈良県立医科大学輸血部でTMA症例を集積しており、本年度も27例の新規登録を行い、総数で1577例となった。そのうちTTPが702例で先天性TTPは66例(9.4%)、後天性TTPが636例であり、後天性TTPの中で特発性TTPが425例(60.5%)、それ以外は2次性211例(30.1%)であった。今年度先天性TTP疑い患者1例でADAMTS13遺伝子解析を行い、責任遺伝子変異を同定した。責任遺伝子を同定できていない4例については、今後long read sequenceを用いた解析を試みる予定である。

TTPに対する診療ガイドラインとして、本研究班で「TTP診療ガイド2020」を完成させたが、今後はclinical question(CQ)に基づいたガイドラインの作成を目指している。今年度はリツキシマブの使用時期について、1) 急性期、2) 慢性/再発性の場合、3) 寛解期にADAMTS13活性著減時、の3つの場合を想定して、リツキシマブを使用する可否についてCQを作成した。今後文献検索を行い、科学的根拠に従った推奨を作成する。

造血幹細胞移植後TMAの病態解析については、倉敷中央病院で2011年から2018年までに同種造血幹細胞移植を行なった全例の血漿サンプルを入手し、臨床データを集積した。

さらに、TTPとaHUSそれぞれの病態と治療に関して、患者を対象とした5分程度の動

画を作成し班会議のホームページに公開した。また、COVID-19ワクチン接種に際して先天性TTP患者向けの注意事項を作成し、血栓止血学会学術評価委員会VWD/TMA部会から発表し、患者の不安を取り除くことに努めた。

B. aHUS研究グループ

aHUSは補体第二経路の異常活性化によって引き起こされるTMAであり、病因として補体関連因子の遺伝的・後天的異常により発症するとされる。令和2年度は、1) 蛋白質学的・遺伝学的解析と症例集積、2) aHUS診療ガイドの改定、3) aHUS患者向け動画の作成、を行っている。

名古屋大学腎臓内科においてaHUSのヒツジ溶血試験などの蛋白質学的試験を行いながら症例の集積を行い、本年度12月までに44例の相談を受けた。

診療ガイドの改訂に関しては、本班会議と日本腎臓学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本補体学会が共同で改定作業を開始し、CQの策定を完了した。

C. 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因による。)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る。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。令和2年度は、1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究、2) 周産期領域の遺伝性血栓性素因のガイドラインの策定及び公表、3) 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、4) 先天性血栓性素因の

遺伝学的解析と症例集積、5) COVID-19 関連血栓症の全国アンケート調査、を行っている。

遺伝性血栓性素因の全国一次アンケート調査を全国の医療施設に送付して PC、PS、AT の検査法、基準値、遺伝子解析施行の有無、および症例の臨床情報を収集、解析した。

遺伝製血栓性素因患者の安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、C Q に回答する形で「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」を作成し、日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2)号、p5-54、2021 年に掲載され、当研究班の HP にも公表されている。

一方、新生児・小児血栓症の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指し、「特発性血栓症（小児領域）診療ガイドの策定」を進めている。これまでの症例登録により、新生児・小児期における血栓症の臨床像の多様性と後天性因子が明らかになり、遺伝性血栓症の効率的早期診断法の確立や小児血栓症遺伝子パネル解析を進め、個別治療管理を実施し評価している。また、全国の周産期母子医療センターと新生児・小児診療施設を対象に、新生児期血栓症の全国調査を実施し、診療情報、遺伝子型、治療選択および長期予後を検討し、PC 欠乏症の遺伝子解析の有用性を明らかにした。遺伝子変異が検出されなかった後天性 PC 欠乏症については、後天性因子と活性値の推移を追跡調査した。今後治療管理案とモニター法を確立、新規治療法の保険的に向けた診療アルゴリズムの作成を目指す。

先天性血栓性素因症例の集積と分子病態解析を継続して行った。特発性血栓症 9 症例（AT 欠乏症 2 症例、PC 欠乏症 1 症例、PS 欠

乏症 2 症例）の遺伝子解析を行い、原因遺伝子を同定した。AT 欠乏症に同定した遺伝子変異 SERPINC1 c.652A>T p.Ile218Phe (AT I218F) は極めて強い血栓性素因であり、その分子病態について細胞強制発現系を用いた解析を進めた。

さらに、今年度は COVID-19 パンデミックに直面し、本邦における COVID-19 関連血栓症について、日本血栓止血学会、日本動脈硬化学会との合同で全国アンケート調査を行った。109 の病院（回収率 27.3%）から、6,082 症例の回答が得られた。血栓症は全体の 1.85%に発症し、軽・中等症以下の症例では 0.59%の発症率であったが、人工呼吸・ECMO 中には 13.2%と高率に発症していた。D-dimer は全体の 72%の症例で測定され、入院中に基準値の 3-8 倍の上昇を認めた症例は 9.5%、8 倍以上の上昇を認めた症例は 7.7%と、多くの症例で血栓傾向が窺われた。血栓症としては深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症が最も多かったが、症候性脳梗塞の発症が比較的多く、血栓症の 21%を占めた。血栓症は症状悪化時に多かったが、回復期にもかなりの数が発症していた。抗凝固療法は、COVID-19 入院患者の 14.5%に、多くは D-dimer 高値や症状の悪化のために施行されていた。調査結果は速やかに全国の医療者・国民に向けて web セミナーを開催して公表した。さらに、J Atheroscler Thromb(28: 406-416, 2021)に掲載され、当研究班の HP にも公表した。

健康危険情報

該当なし