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

研究分担者：柏木 浩和　大阪大学医学部附属病院　輸血部
村田　　満　慶應義塾大学　臨床検査部
桑名 正隆　日本医科大学　リウマチ膠原病内科
島田 直毅　国際医療福祉大学
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
冨山 佳昭　大阪大学　血液・腫瘍内科学

研究要旨

ITP に関して、1）疫学調査、2）治療の標準化：ITP 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備、3）病態解析を基盤とした ITP 診断基準の確立、4）ITP と二次性免疫性血小板減少症と治療反応性に関して、グループ研究および個別研究を行った。ITP の最新の疫学像に関して、昨年度、初めて指定難病患者データベースを用いて、患者数（受給者数）、年齢、出血症状、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにし、本年度は、2018 年 1 月～2019 年 12 月の成人 ITP（特発性血小板減少性紫斑病）の臨床調査個人票および小児 ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書のデータについて第三者提供申請を行った。治療の標準化に関しては、本研究班にて 2019 年に「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」を国内外に発表した。本参照ガイドの普及に努めるとともに、今後の改訂に向けての主に海外の治験進行状況に関する情報収集を行った。新たな ITP の診断基準確立のため、2007 年の診断基準案を基盤にその改訂および有用性の確認を行った。また個別研究として、骨髄検査の意義および二次性免疫性血小板減少症と治療反応性に関しての検討を行った。

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初めとして、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**

診断法の確立、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、昨年度、初めて指定難病患者データベースにおける 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、治療プロトコー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今後の改訂に向けての情報収集をすすめた、診断に関しては、昨年度までの当研究班の成果として、新たな血中トロンボポエチン（TPO）測定法の開発に成功した。今年度は TPO 測定を組み入れた新たな診断基準の確立とその検証を行った。

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 ITP（免疫性血小板減少性紫斑病）の医療意見書も利用することとした。
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、市民公開講座等にて患者、および家族等を対象に最新の知見の提供を行う。今後の改訂に向けて、新薬の治験状況について学会等にて情報収集を行う。
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するとともに、過去に施行された前向き研究および後方視的研究にてその有用性を検証した。

（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、オプト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）

「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、2021 年 8 月に第三者提供窓口に連絡を取り、10 月下旬に必要書類を提出し、2021 年 12 月 24 日に第 6 回ワーキンググループが開催されて審査され、2022 年 1 月 17 日に承諾の連絡を得た。2022 年 1 月から 3 月にかけて第三者提供窓口と利用項目の確認を行った。並行して、令和 4 年 2 月 15 日付で厚生労働省健康局難病対策課に必要書類を提出した。
現在はデータの提供待ちである。

2. 治療の標準化（班員全員）

ITP 治療参照ガイド 2019 年版に関し、市民公開講座（2021.12.15-21、オンデマンド配信）や学会での教育講演（日本血栓止血学会 2021.5.28-31、オンデマンド配信）等にて普及。啓蒙を行った。また ITP に関する新たな治療薬として、Syk 阻害薬(fostamatinib)、BTK 阻害薬、FcRn 阻害薬、補体阻害薬などの治験が海外で進行している。これらに関しての有効性・安全性に関する情報を国際血栓止血学会（2021.7.17-21)、アメリカ血液学会（2021.12.11-14）で収集した。

3. ITP 診断基準の改訂とその検証（班員全員）

TPO および幼若血小板比率を組み込んだ新たな ITP 診断基準案を考案した。またその検証において、ITP と再生不良性貧血を明確に鑑別できること、骨髄異形成症候群との鑑別が問題になる場合があるが、骨髄検査の必要条件を厳密にすることにより High-risk の MDS は鑑別可能であることが明らかとなった。

D. 考案

ITP の診療は、近年大きく変化している。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訂)、3）病態解析を基盤とした新たな ITP 診断基準の作成、を大きな柱として検討している。

疫学研究に関しては、昨年度、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 の基本的実態を明らかにした。本年度は更に新しいデータを用いた解析を進める予定であったが、データ入手に関する多くの書類提出およびワーキンググループの日程の関係があり、データ入手が遅れた。実際の解析は来年度行うこととなる。

治療の標準化に関しては、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。一方で新たな ITP 治療薬の治験が続々と進んでおり、海外に比べステロイド依存性が高い本邦の治療がこれらの新薬登場により今後更に変わっていくことが予想される。新たな情報収集と参照ガイドの改訂が今後も必要である。

診断に関しては、当研究班の成果として新たな TPO 測定法の開発が昨年度終了し論文発表された（Nishikawa Y, et al. Diagnostics (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.)。TPO 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%)を用いることにより、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 との鑑別においても臨床上問題となる高リスク MDS は鑑別可能であることが示された。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る。

E. 結論

ITP の病態およびその治療に関し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含め「ITP 治療の参照ガイド」を改訂、公開し、継続して情報発信に努めていく。また ITP 診断に関し、新たな診断基準案を検討し、その有用性が確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2021. 医学書院、東京、2021、pp728-730

4) 柏木浩和. 血小板減少症. medicina 58(13): 2158-2162, 2021

5) 芥田敬吾、柏木浩和、冨山佳昭. 血栓による血小板機能の評価法. モデル動物の作製と利用。循環器疾患 2021. 堀内久徳編 エル・アイ・シー、東京、2021.9.9. pp425-429.

2. 学会発表

1) International Society of Thrombosis and Haemostasis 2021 Congress(July 17-21, 2021, virtual congress).
Kubo M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amono I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. (ポスター発表)

2) 柏木浩和. 成人 ITP 治療参照ガイド 2019 年版～ASH および ICR ガイドラインとの比較. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム（2021.2.27-3.31 オンデマンド）

3) 芥田敬吾、柏木浩和、林 悟、中田継一、加藤 恒、保仙直毅 、冨山佳昭. トロンボポエチン受容体作動薬の切り替えが著効し寛解となった慢

性 ITP.　第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021.5.28-31 発表日 5.29）口頭発表

4)柏木浩和．教育講演「ITP の病態、診断と治療」．第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021.5.28-31 オンデマンド配信）

5)島田直樹，村田 満，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．第 86 回日本健康学会総会，2021.11.13.　（神戸）Web ポスター

6)島田直樹，村田 満，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．第 11 回国際医療福祉大学学会学術大会，2021.11.14.（成田）Web ポスター

3．一般向け講演会

1）**吹田市保健所主催難病広域講演会**

柏木浩和．特発性血小板減少性紫斑病の最新治療と日常生活について」2021.12.15-21（オンデマンド）

H.　知的財産権の出現・登録状況

1．特許取得　該当なし

2．実用新案登録　該当なし

3．その他　該当なし