

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3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3年度は3年計画の2年目として、前年度に引き続き疫学調査、レジストリ、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、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たが、本年度は2018年1月～2019年12月の成人ITPの臨床調査個人票および小児ITP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。また「成人ITP治療の参照ガイド2019年改訂版」の普及・啓発を目的として、市民公開講座や学会での教育講演を実施し、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。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）の測定系の開発が完了し、英文誌に掲載された。さらに、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、ITPとSLEに伴う二次性免疫性血小板減少症(SLE-ITP)の治療反応性の違いを明らかにするために系統的文献レビューをおこなった。TTPとaHUSの2疾患については、TMA・TTPレジストリの継続、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 の決定、論文の選択は終了し、次年度の公表に向けて本文の遂行中である。また、TMA と志賀毒素産生性 HUS (STEC-HUS) の病態と治療に関して患者向けの動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。特発性血栓症では、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、和文・英文誌に掲載された。さらに医療従事者向けに手引きの周知を図るために web セミナーを 2 回実施した。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、診療レジストリーを構築して前向きに 20 歳以下の血栓症患者を登録して患者の遺伝子解析を行った。また、強制発現系を用いて I 型 PS 欠乏症の病態解析を行い、マウスモデルを用いて AT レジスタンスの血栓傾向と抗凝固療法の検討を行なった。

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、ITP の 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きた。

1) 疫学調査

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。

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

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」に関し、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（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）を実施し、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。また、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 Syk 阻害薬（fostamatinib）、BTK 阻害薬、新生児 Fc 受容体（FcRn）阻害薬、補体阻害薬など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。

3) 病態解析を基盤とした ITP 診断基準の確立

当研究班の成果としては、診断のための検査法として、トロンボポエチン

（TP0）測定法の開発が昨年度終了し、英文誌に掲載された（Nishikawa Y, et al.

Diagnostics (Basel) 2022 Jan 26; 12(2):313)。さらに、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、骨髓異形成症候群との鑑別が問題になる場合があるが、骨髓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を明らかにした。

4) ITPと二次性免疫性血小板減少症と治療反応性の検討

今年度はITPとSLEに伴う二次性免疫性血小板減少症(SLE-ITP)の治療反応性の違いを明らかにするために系統的文献レビューをおこなった。その結果、薬剤によりSLE-ITPとITPに対する治療反応性および安全性に違いが認められた。これらは両者の病態の違い、免疫性血小板減少症の分類ごとに治療法の差別化の必要性を示唆した。このような評価は、今後診断基準の改定や治療参照ガイドの改訂に役立つものと思われる。

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。

A. TTP研究グループ

令和3年度は、1) TMA・TTP症例の集積の継続、2) TTP前向きコホート、3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析、4) Clinical question (CQ) に基づいた

TTP診療ガイドラインの作成、5) 患者向け動画の作成、を実施した。

1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積

奈良医大でのTMA/TTP症例の集積を継続し、2021年に27例の新規登録があり、総数は1604例となった。そのうち、ADAMTS13活性が10%未満に著減しているTTP症例は23例新規登録され、総数は725例である。先天性TTPは69例(9.5%)で、後天性TTPが656例である。後天性TTPの中で特発性TTPが437例(66.6%)であり、それ以外は2次性211例(33.5%)であった。二次性で最も多いのが膠原病115例(54.5%)である。

2) TTP前向きコホート

奈良医大のレジストリは後ろ向き研究であり、臨床個人調査票も継続的な観察は難しい。そのため、外部資金を得てTTP前向きコホートを行う計画であるが、今年度外部資金の獲得の目処が立ち、現在参加施設の調整、プロトコルの作成を行なっている。倫理委員会の許可後、次年度早期に症例の登録を開始する予定である。

3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析

2022年に先天性TTP患者疑いを2例発見し、そのうち1例でADAMTS13遺伝子解析を実施し異常を同定した。現在までに67例の先天性TTP疑い患者でADAMTS13遺伝子解析を行い、63例(94.0%)において両アレルの遺伝子変異を同定した。

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

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、後天性 TTP に対するリツキシマブに関する CQ を決定し、文献検索を実施し、論文の選択を終了した。今後、論文の内容を精査し、推奨を決定する。

5) 患者向け動画の作成

昨年度は TTP、aHUS について患者向けの短い動画を作成したが、令和 3 年度は TMA および志賀毒素産生性 HUS (STEC-HUS) の 2 本の動画を作成し、本研究班のホームページなどで公開した。

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 3 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、を行った。

1) 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っている。本年度は 112 例の aHUS 疑い症例の相談を受け、154 検体の溶血試験等の検査を実施し、17 例を aHUS と診断した。

2) aHUS 診療ガイドの改定

2015 年に aHUS 診療ガイド 2015 を作成したが、これを改定するため、本研究班と日本腎臓学会、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た。現在までに 8 回の会議を実施し、clinical question を含む内容をほぼ確定し、本文の推敲の段階であり、次年度の完成を目指している。

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 3 年度は、1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学調査、2) 「妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の普及・啓発、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、を行っている。

1) 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究

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。最終的に 24 施設から回答を得、PC 欠乏症、PS 欠乏症、AT 欠乏症と診断された症例は各々 36 例、52 例、118 例、うち血栓症を発症していた症例は 29 (12) 例、36 (17) 例、51 (26) 例であった [() 内は 40 歳までに発症した症例数を示す]。今回の解析では、特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因によるものに限る。) と診断されている症例は、若年発症、誘因のない血栓症発症などの臨床的特徴を有していた。

2) 「妊娠分娩管理に関する診療の手引き Q&A」の普及・啓発

「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. 2021;30(2): 5-54)、「Clinical guidance for peripartum

management of patients with hereditary thrombophilia」(J Obstet Gynaecol Res 47: 3008-3033, 2021)を和文および英文誌に掲載した。

また、全国の医療者向けに、「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」の解説(2021年8月20日、201名参加)、「特発性血栓症の臨床」(2021年12月2日、193名参加)の2回のWebセミナーを開催し、本手引きの普及に尽力した。

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

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。

診療レジストリを構築して前向きに20歳以下の血栓症患者を登録して患者の遺伝子解析を行った。1993年6月から2012年3月までの後ろ向き研究で306人、2012年以降の前向き研究で2020年4月までに182人の患者が登録された。うち182人が遺伝学的検査を受けており、102人の遺伝性血栓症患者が登録された。遺伝型はPROC変異が55人、PROS1が29人(うち1人がPROCとPROS1の重複)、およびSERPINC1が18人であった。

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(early-onset thrombosis/thrombophilia, EOT)にとらえ診療指針を作成する必要があり、現在取り組んでいる。

4) 先天性血栓性素因の分子病態解析

PS欠乏症に同定した遺伝子変異PROS1 c.50T>C (p.Leu17Pro)の分子病態について細胞強制発現系を用いた解析を行い、その細胞内分解メカニズムはユビキチン-プロテアソーム系であることを明らかにした。

また、下大静脈結紮マウスモデルを用いて、ATレジスタンスの性質を示すR593Lマウスの血栓傾向の特徴と抗凝固療法に関する検討を行った。プロトロンビンR593LはATレジスタンスであり、変異蛋白それ自体はヘパリンに対して抵抗性であるが、個体レベルでは変異プロトロンビン蛋白の発現量が少ないため、野生型マウスと比較して、ヘパリンの量が相対的に過量となり、効果的であったと考えられた。

健康危険情報

該当なし