

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