

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2-4年度総合研究報告書

「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

本研究班が取り扱う難病は、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。）の4疾患である。R2年～R4年までの3年間、これらの4つの対象疾患について、診断基準、治療指針の確立、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、などを目標として取り組んだ。

ITPの研究は、①疫学調査として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、最近の動向を解析、②「成人ITP治療の参照ガイド2019年版」を作成し治療の標準化を行い、③2007年の診断基準を改定し「ITP診断基準2023年」を作成しその有用性を検証した。TTP/aHUSの研究は、①TTPレジストリの継続、②TTP前向きコホートを立ち上げ、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、③Clinical question (CQ)に基づいた、かつ新薬カプラズマブを追加した「TTP診療ガイドライン2023年」の作成、④これまでのガイドラインの改訂版として「aHU診療ガイド2023年」を作成、⑤一般向けの疾患解説として、TTP、aHUS、TMA、STEC-HUSの4本の動画を作成、⑥先天性TTP患者会とともに公開講演会をWebで実施した。特発性血栓症の研究は、①遺伝性血栓性素因妊婦・小児・成人の全国調査を実施、②特発性血栓症レジストリの構築、③「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」の英文化、患者・医療者へweb講演会やセミナー開催、④早発型遺伝性血栓症 (early-onset thrombosis/ thrombophilia, EOT) レジストリの構築、⑤「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、などを主に行った。

研究分担者：

富山佳昭・大阪大学血液・腫瘍内科学

教授(令和2)

柏木浩和・大阪大学医学部附属病院

輸血部 准教授

村田 満・慶應義塾大学臨床検査部

教授(令和2)/・国際医療福祉大

学臨床医学研修センター

教授(令和3-4) 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・名古屋大学大学院医学系研究
科腎臓内科 教授

宮川義隆・埼玉医科大学総合診療内科
教授(令和2) / ・埼玉医科大学
血液内科 教授(令和3-4)

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

A. 研究目的

血液凝固異常症に関する本研究班は、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aHUS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）に分かれて 課題に取り組むとともに

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、などを目標としている。

B. 研究方法

本研究(令和2年度-令和4年度)は、過去に確立された研究調査体制を踏襲しつつ、より多くの成果発信、具体的には診療ガイドラインの作成や臨床的有用性の高いデータベースの構築などに注力した。診断基準の確立(改訂)、治療ガイドラインの作成(改訂)、疫学調査、にすべてのサブグループが取り組んだ。本研究班は、サブグループに分かれ課題に取り組んではいるが、4 疾患の病態学や疾患の専門性などの特徴から、専門領域が比較的近い専門家間での情報交換を行い、コロナ禍においても、グループ間の相互議論や全体の班会議における議論をオンラインにて多数行った。

C. 研究結果

ITP（特発性血小板減少性紫斑病） 研究グループ

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）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、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**：令和2年度に初めて指定難病患者データベースを用いた解析を行うこと可能となり、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) **治療の標準化（ITP治療の参照ガイドの普及および改定）**：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。講演会などにて本参照ガイドの普及に努めるとともに、今後の改定に向けての海外の最新のガイドラインとの比較や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(TPO)濃度を組み入れた新たな「ITP診断基準2023年」を提唱し、その有用性に関する検討を行った。また血漿TPO濃度測定に関し、企業と共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作成を行い、その有用性を示した。また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関する個別研究を行った。

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

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、予後の改善を図ることを目的とし、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) **TMA registryにおける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、この3年間でTMA症例 85例、TTP症例 65例を集積した。

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) **先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析**：現在までに68例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ている。遺伝子異常が明らかになっていない症例においても、さらなる解析を継続している。

4) **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を終了し、ガイドラインを完成させた。

5) **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。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。

6) **aHUS診療ガイド2023年の作成**：aHUS診療ガイドの改定を行い、「aHUS診療ガイド2023年版」を作成し、パブリックオピニオンが終了した。

7) **患者・一般向けの取り組み**：一般向けの疾患解説として、TTP, aHUS, TMA, STEC-HUSの4本の動画を作成して、研究班ホームページ上に公開している。

(<https://ketsuekigyoko.org/movie/>) また、患者会と共同して令和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。

特発性血栓症 研究グループ

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し、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) **遺伝性血栓性素因による特発性血栓症の疫学研究**：遺伝性血栓性素因であるプロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症と診断された症例を全国的に収集、解析した。

2) **特発性血栓症レジストリ構築**：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た。

3) **先天性血栓性素因の分子病態解析**：特発性血栓症患者の遺伝子解析を行った。また、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療法について検討した。

4) **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**：「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」を作成して論文、学会、セミナー等を通して周知を図った。

5) **妊娠中の抗凝固療法の管理の検討**：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。

6) **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」の策定を行った。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) 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い、EOTレジストリより臨床像の多様性が示

された。

7) 「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：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ることより、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。

8) 調査研究の報告と啓蒙活動：「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」、「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する全国調査研究」の結果を論文報告し、啓蒙活動を行った。

D. 結論と今後の展望について

ITP:

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。また新たな参照ガイドを通して、治療の標準化を進めることができ、さらに新たな診断基準を提唱しその有用性を示した。今後は、疫学調査に関し臨床個人票データの収集と解析を引き続き行うことで、ITP診療の実態に関して極めて貴重な情報を提供することが可能になる。さらに二次性ITPの病態・解析も行っていく。また、令和4年作成「成人ITP診断基準」の普及・啓発、有用性に関する検証、新薬の承認に合わせ治療参照ガイドの改正版作成を目指し、適切な治療の選択、および患者により負荷の少ない検査を提供することを目指

す。

TTP/aHUS:

患者集積、ガイドライン作成、患者および一般に対する活動も当初計画以上の成果が得られた。本研究班の大きな責務である、診療ガイドラインの作成についても、TTP、aHUSの2疾患において、計画通りに完成することができ、臨床現場で有用な情報となると考えられる。今後は、ガイドラインの周知を図り、より良いガイドラインとなるように、情報収集活動を行う計画である。令和4年に保険収載された新規治療薬を加えた「TTP診療ガイド2023」、「aHUS診療ガイド改正版」の学会誌への掲載・普及・啓発活動、TTP・aHUSの国内レジストリの継続、さらなる診断方法の確立と新規治療法の開発、新たなエビデンスや新規薬剤の適正使用を推進する適切なガイドラインの改正を目指す。また、TTPの患者会との連携した取り組みの継続や、疾患解説動画の続編作成等の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る。

特発性血栓症:

遺伝性血栓性素因妊婦・小児・成人の全国調査を実施し、結果を基に妊婦の診療の手引きを作成完了し、小児は作成中である。

今後は、特発性血栓症レジストリの運用を開始し、遺伝性血栓性素因の症例数、血栓発症頻度、血栓発症の危険因子などを明らかとし、貴重な情報を

提供可能にしたいと考える。また、新生児・小児血栓症を早期に診断し、適切な急性期治療と長期治療管理の方針を確立するために、全国の解析ネットワークを拡充し、血栓傾向を正確に評価するための凝固機能測定法の確立、パネル診断の解析効率の向上、また根治療法、特異的因子補充療法および新規凝固療法の有効性を解析し、包括的診療アルゴリズムの確立を目指す。診断法の開発、診断基準の改正ならびに包括的診療ガイドの作成により、本疾患の診断をより適切に行うことが可能となり、効果的な VTE の発症予防策として患者 QOL の改善が期待できると考える。

以上のとおり、各疾患ともに、研究

期間の3年間で、疫学調査、遺伝子解析等を含む病態解明、診断基準や診療参照ガイド作成、疾患啓蒙等において成果を充分にあげることができた。今後も、診断法・治療法の標準化をさらに推進し、診療ガイドラインの策定、改定を続けると共に疾患啓蒙活動の継続と各患者会との連携が必要であると考える。

F. 健康危険情報 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