

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5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5年度は3年計画の1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 サブグループ：血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度および幼若血小板比率を組み込んだ新たな診断基準を論文として国内外に公表した。また新薬が複数保険収載されたことから、次年度に参照ガイドの改訂を早急にすすめるための準備を開始した。血小板機能異常症を指定難病として申請するために、診断基準の作成を新たな取り組みとして開始した。**TTP/aHUS サブグループ**：TMA レジストリは1671例に達し、世界最大級のレジストリに成長しており、多くの貴重な情報を提供することができる。今年度は、TTP 診療ガイド2023 と aHUS 診療ガイド2023 を出版し、臨床現場への周知を図った。TTP 診療ガイド2023 は英文誌にも掲載され、日本の TTP 診療を世界に知らしめた。**特発性血栓症サブグループ**：今年度の着目すべき成果は、包括的診療ガイドである「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」が完成したことである。また、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についても、成果を英文誌に掲載した。特発性血栓症のレジストリも登録施設並びに登録症例が、徐々に増加してきている。また、R6 年度1月1日の能登半島地震発災後には被災地入りをし、被災者を対象として DVT 検診を実施し、VTE 予防の啓蒙を積極的に行った。

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

山之内純・愛媛大学医学部附属病院

輸血部 准教授

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)

サブグループ

ITP サブグループでは、R5 年度は 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、を大きな柱として活動してきた。

1) 疫学調査：

2020 年 1 月～2022 年 12 月の成人 ITP の臨床調査個人票のデータについて第三

者提供申請を行った。データが得られ次第、2020 年以降の性別・年齢別患者数、治療実施状況の変遷に関する検討を行う予定である。

2) 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備

2019 年に改定された成人 ITP 治療参照ガイドの普及に努め、また患者・家族に向けての講演会も行った。

本年度、コルチコステロイド不応性 ITP の治療薬として脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害薬であるホスタマチニブ (タバリス®)、ならびに胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 阻害薬であるエフガルチギモド (ウィフガード®) が保険収載された。新たなセカンドライン治療薬となる可能性があり、今後の位置づけをさらに検討する必要がある。

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。新たな TPO 受容体作動薬であるアバトロンボパグの本邦における治験も進んでいる。本剤はエルトロンボパグと異なり食事や薬剤の影響を受けない経口薬であり、注目される薬剤である。さらにブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬であるリルザブルチニブなどの ITP に対する有効性も報告され、治験が進行中である。

3) ITP 診断基準の改訂

今年度は、血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度および幼若血小板比率を組み込んだ新たな ITP 診断基準として以下のものを提唱した。

ITP 診断基準

1. 以下のすべての項目を満たす*1

①血小板減少を認める (10 万/ μ l 未満)

②貧血を認めない (出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする)

③白血球数は正常である (ただし軽度の白血球増減を示すことがある)

④末梢血塗抹標本で 3 系統すべてに明らかな形態異常を認めない

2. 血漿 TPO 濃度は正常～軽度上昇にとどまる (<カットオフ値)^{*2}

3. 幼若血小板比率 (RP%または IPF%)が増加する (>ULN)

4. 血小板減少をきたしうる各種疾患、二次性 ITP を否定できる^{*3}

-
- 1-4 の要件をすべてみたす場合、”ITP”と診断する。
 - 2 または 3 のいずれかが基準を満たさない場合は、”ITP 疑い”とする。ただし、血小板膜蛋白 (GP) 特異的抗血小板抗体陽性もしくは GP 特異的抗血小板抗体産生 B 細胞の増加、あるいは臨床経過から”ITP”と診断してよい (補足事項)

*1. 骨髄検査は必須ではないが、末梢血にて次の所見を認める場合は骨髄検査にて他疾患を除外する必要がある：白血球数 $<3,000$ または $\geq 10,000/\mu$ L、 $MCV \geq 110$ 、好中球 $<30\%$ またはリンパ球 $\geq 50\%$ 、幼若白血球の出現

*2. カットオフ値は R&D システムズ社 ELISA キットの場合、 300pg/ml 、MBL 社キット (TPO-CLEIA) の場合、 70pg/ml とする。

*3. 薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、

白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症を含む感染症、サルコイドーシス、血管腫などがある。また血小板減少を認める先天性疾患として、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、MYH9 異常症、Kasabach-Merritt 症候群、Upshaw-Schulman 症候群などがある。

この診断は、臨床血液 (2023;64:1245-1257) とその英訳版が Internatinal Journal of Hematology 誌 (2024;119:1-13) に掲載された。

新診断基準に組み込まれている血漿 TPO 濃度測定は、まだ保険収載されていない検査項目であるため、当研究班が企業と合同で開発した TPO 測定キットの臨床性能試験を 2024 年 4 月より開始し、最終的には保険収載を目指す。

4) 「血小板機能異常症」の指定難病に向けての検討

血小板無力症やベルナル・スーリエ症候群に代表される血小板機能異常症は生涯にわたり重篤な出血症状を呈する。現在、小児においては小児慢性特定疾患に指定されているが、成人では公的助成がない状況にある。そこで、本疾患の指定難病の認定に向けて、本邦における症例数の把握、診断基準、重症度基準の作成などを行う必要がある。R5 年度は日本血栓止血学会と合同で、診療ガイド作成委員会を設置し、R6 年度中に診療ガイドの作成を予定している。

5) ITP サブグループ活動のまとめ

R5年度は、新診断基準を論文として国内外に公表することができた。また新薬が複数保険収載されたことから、次年度は参照ガイドの改訂を早急にすすめる必要がある。血小板機能異常症の診療ガイド作成も新たな取り組みとして開始され、指定難病の申請に向けて活動を開始している。

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) サブグループ

TTP/aHUS サブグループでは、日本国内の血栓性微小血管症 (TMA) 症例の集積と病態解析を行い、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と非典型溶血性尿毒症症候群 (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、今年度も活動した。

1) TMA における ADAMTS13 解析・TTP 症例の集積および ADAMTS13 遺伝子解析

1998年7月から開始した奈良医大 TMA レジストリは、2023年12月末までに1671例となり、今年度の1年間で36例が追加となった。これは世界最大のレジストリであり、多くの情報をもたらしてくれる。追加した症例のうち、ADAMTS13 活性が10%未満のTTP症例は32例で、多くはカプラシズマブ使用例であった。カプラシズマブの使用例は、非使用例に比べて血小板正常化までの期間が短く、その結果、血漿交換の回数や終了までの日数が短くなる。一方で、カプラシズマブ使用例のADAMTS13 活性は、非使用例に比べて有意に回復が遅れることを明らかにした。

本年度は1例の先天性TTP患者におい

てPCRダイレクトシーケンス法でADAMTS13 遺伝子解析を行い、p.C908 と p.C1130S という2つのバリエントを発見した。p.C1130S バリエントは今までに報告されていないものであった。従来の解析法では異常を同定できなかったが、ロングリードシーケンス法を確立し、同定に成功した。

2) 後天性TTP 前向きコホート

後天性TTPの臓器障害を長期に観察するため、前向き後天性TTPコホート研究を2022年12月から開始し、現在までに登録が終了したのが8例であり、登録予定を含めると全部で16例となった。3年間で30例を集積する計画であり、計画通りに症例登録は進捗している。

3) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成

名古屋大学腎臓内科で、ヒツジ溶血性試験、H因子抗体の検査を行いaHUSの診断を行い、遺伝子解析はかずさDNA研究所と連携し、遺伝子解析の結果を共有している。今年度は、本年度は51例のaHUS 疑い症例の相談を受け、53件のヒツジ赤血球溶血試験などの検査を実施し、15例をaHUSと診断した。15例の遺伝子解析の結果、バリエントあり6例、なし7例、未検査2例であった。

4) TTP/aHUS の臨床個人調査票を用いた疾患解析

TTP、aHUSの臨床個人調査票を調査し、症例数の推移や日本の疾患の特徴を解析するため、申請準備中である。

5) ガイドラインの臨床への周知とリツキシマブの適応拡大

1. 昨年度完成させた「TTP診療ガイ

ド2023」と「aHUS 診療ガイド2023」を出版し、臨床現場への周知を図った。「TTP 診療ガイド2023」は、臨床血液(2023; 58:271-28)と Int J Hematol (2023;118: 529-546)に掲載された。一方、「aHUS 診療ガイド2023」は2023年6月に東京医学社から出版された。

リツキシマブは、本邦では後天性TTPの再発難治症例にのみ使用可能であるが、海外では急性期から使用されている。2024年3月に、日本血液学会から厚生労働省にリツキシマブの適用拡大の公知申請を行った。

6) TTP/aHUSサブグループ活動のまとめ

TMAレジストリは1671例に達し、世界最大級のレジストリに成長しており、多くの貴重な情報を提供することができる。今年度は、「TTP診療ガイド2023」と「aHUS診療ガイド2023」を出版し、臨床現場への周知を図った点が最も重要な活動であった。「TTP診療ガイド2023」は英文誌にも掲載され、日本のTTP診療を世界に知らしめることができた。

2024年3月に遺伝子組換えADAMTS13が先天性TTPに対して保険承認され、次年度に臨床で利用が開始される。適正に使用されるように注視していく必要があり、また診療ガイドの改定も今後必要になってくると思われる。

また、次年度はaHUSの難病プラットフォームの構築を目指すこと大きな目標としたい。

特発性血栓症研究サブグループ

特発性血栓症サブグループでは、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をすることにより、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て、今年度も活動した。

1) 特発性血栓症のレジストリ運用

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レジストリを開始した。今年度は、レジストリ参加施設を11施設まで拡大した。

2) 特発性血栓症の症例集積

名古屋大学医学部血液内科血栓止血グループを母体とする Japan Thrombosis and Haemostasis Research Consortium (J-THReC) では、積極的に凝固異常症の遺伝子解析を行っており、2023年1月から2023年12月までの1年間に先天性血栓性素因の遺伝子解析を7例施行した。その結果、3例の原因遺伝子バリエーション(各欠乏症1例ずつ)の同定に至った。

金沢大学保健学系病態検査学の血液研究室では、今年度30家系の特発性血栓症(AT欠乏症7家系、PC欠乏症8家系、PS欠乏症15家系)の解析を行い、18例の原因遺伝子バリエーション(AT欠乏症7例、PC欠乏症4例、PS欠乏症7例)を同定した。

3) 抗凝固阻止因子活性測定値の標準化と健常人の基準値設定

今年度は、日本血栓止血学会標準化委員会血栓性素因部会、日本検査血液検査学会標準化委員会のメンバーと共同で設立したワーキンググループ(WG)として、プロテインS(PS)活性の標準化、基準値を設定した。

4) 遺伝性血栓性素因妊婦の診療の手引きの改正

改正を目的とするWGを結成して、全国アンケート二次調査結果、海外のガイドラインも参考にして現時点での問題点を抽出、ガイドライン改訂版に向けての項目を整理して、CQを設定し、担当者を決定し、改訂作業に着手した。

5) 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

今年度、全国アンケート調査結果をまとめた。症例数は、PS 欠乏症 317 例（総分娩数 725,405 に対し 0.044%）、AT 欠乏症 80 例（同 0.011%）、PC 欠乏症 50 例（同 0.007%）であった。これは回答率 58.5%の5年間のデータなので、もし回答率を 100%と仮定すれば、毎年の妊娠分娩数は AT 欠乏症 27 例、PC 欠乏症 17 例、PS 欠乏症 108 例、合計約 150 例程度と推定された。また妊娠中の予防的抗凝固療法は未分画ヘパリン投与（10,000 単位/日）が最多であり、予防的抗凝固療法施行例は妊娠中も分娩後も非施行例より有意に血栓症発症を抑制していた（ $p < 0.0001$ ）。この調査結果は、英文誌 *Thromb J.* 2024 に掲載された。

6) 特発性血栓症診断基準の改正

改訂に際して、診断基準に新たな遺伝性血栓性素因としてアンチトロンビンレジスタンス（ATR）などを含めるかの検討を開始した。

7) 包括的診療ガイドの作成準備

今年度は、日本小児血液・がん学会、日本周産期・新生児医学会、ならびに本研究班が編集を担当し、「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」の書籍を作成した。次年度、発行予定である。

8) 災害時における血栓症予防の啓発

日本は災害の多い国である。榛沢氏を中心として、災害後の被災地における VTE 発症状況についてこれまでに集積したデータを見直し、解析法を検討した。次年度は、集積したデータから災害時の VTE 発症の危険因子を特定し、災害時の VTE 予防の手引き書の作成を目指す。

また、令和 6 年 1 月 1 日能登半島地震の際には、発災後 1 週間以内に榛沢氏が現地入りをし、避難住民を対象とした DVT 検診を開始し、1 月下旬には金沢大学の DVT 検診グループも加わり、地震後の VTE 予防の啓発を行った。

9) 特発性血栓症サブグループ活動のまとめ

症例の集積は順調に進んでおり、レジストリの登録も少しずつではあるが着実に進んでいる。今年度の着目すべき成果は、包括的診療ガイドである「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」が完成したことである。また、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についても、成果を英文誌に掲載することができた。次年度は、遺伝性血栓性素因妊婦の診療の手引の改定版を発表できるよう、活動中である。

さらに注目すべき点は、能登半島地震の際に被災地入りをし、DVT 検診ならびに VTE 予防の啓蒙活動を積極的に行った。

F. 健康危険情報

該当なし