

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

血液凝固異常症等に関する研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森下 英理子

令和6年（2024）年5月

目次

血液凝固異常症等に関する研究

I. 総括研究報告書 ----- 1

血液凝固異常症等に関する研究

金沢大学 森下英理子

II. 分担研究報告書 ----- 8

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究グループ

グループリーダー：柏木 浩和 大阪大学 医学部附属病院
班員：村田 満 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター
桑名 正隆 日本医科大学 リウマチ膠原病内科
島田 直樹 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター
山之内 純 愛媛大学 医学部附属病院 輸血部
研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院
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
富山 佳昭 大阪大学 血液・腫瘍内科学

1. ITP 研究グループ 研究総括 ----- 9

大阪大学 柏木浩和

2. ITP 診療ガイド、ITP 診断基準の改定 ----- 15

大阪大学 柏木浩和

3. 新 ITP 診断基準の普及と有用性の検討 ----- 19

国際医療福祉大学 村田 満

4. ITP 治療の参照ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携 ----- 21

日本医科大学 桑名正隆

5. 臨床調査個人票の集計による ITP の記述疫学調査 ----- 24

国際医療福祉大学 島田直樹
国際医療福祉大学 村田 満
愛媛大学 山之内純

TTP (血栓性微小血管障害症)/ aHUS (非典型溶血性尿毒症症候群)
研究グループ

グループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学血液内科
班員：丸山 彰一 名古屋大学腎臓内科
宮川 義隆 埼玉医科大学血液内科
小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所分子病態部
研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学
池田 洋一郎 東京大学
伊藤 秀一 横浜市立大学
上田 恭典 倉敷中央病院
小川 孔幸 群馬大学
加藤 規利 名古屋大学
香美 祥二 徳島大学
南学 正臣 東京大学
日笠 聡 兵庫医科大学
藤村 吉博 奈良県立医科大学
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
八木 秀男 奈良県総合医療センター
和田 英夫 三重県立総合医療センター

6. TTP/aHUS 研究グループ 研究総括 ----- 29

奈良県立医科大学 松本雅則

7. 日本人後天性 TTP 患者ではカプラシマブ使用症例で
ADAMTS13 活性の回復が遅延している ---- 42

奈良県立医科大学 松本雅則

8. aHUS の診断、治療効果判定を目的とした
補体機能検査の開発研究 ----- 52

名古屋大学 丸山彰一

9. 血栓性血小板減少性紫斑病の疫学調査 -----	55
----------------------------	----

埼玉医科大学 宮川義隆

10. 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析 -----	56
--------------------------------------	----

国立循環器病研究センター 小亀浩市

特発性血栓症 研究グループ

グループリーダー：	横山 健次	東海大学医学部附属八王子病院
班員：	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院
	根木 玲子	国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部
研究協力者：	尾島 俊之	浜松医科大学
	落合 正行	九州大学
	小林 隆夫	浜松医療センター
	杉浦 和子	名古屋市立大学
	鈴木 伸明	名古屋大学
	田村 彰吾	北海道大学
	辻 明宏	国立循環器病研究センター
	橋本 典諭	東海大学医学部附属八王子病院
	宮田 敏行	国立循環器病研究センター
	家子 正裕	岩手県立中部病院
	松木 絵里	慶應義塾大学
	榛沢 和彦	新潟大学
	野上 恵嗣	奈良県立医科大学

11. 特発性血栓症研究グループ 研究総括 -----	62
-----------------------------	----

東海大学 横山健次

12. 特発性血栓症レジストリ構築に関する研究 -----	71
-------------------------------	----

東海大学 横山健次

13. 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 -----	75
---	----

九州大学 大賀正一

14. 先天性血栓性素因の分子病態解析 -----	79
---------------------------	----

名古屋大学 松下 正

15. 「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」の策定および普及・啓発活動と改定版策定に向けて ---- 85

国立循環器病研究センター 根木玲子

16. 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—二次調査結果 ----- 89

浜松医療センター 小林隆夫

- Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 92

- Ⅳ. 倫理審査等報告書の写し

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 International 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ント(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ント(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

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 国際医療福祉大学
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
山之内 純 愛媛大学医学部附属病院 輸血部
研究協力者：高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院
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
富山 佳昭 上ヶ原病院

研究要旨

ITP に関して、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：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。2) ITP 治療参照ガイドの普及と次期改訂への準備：2019年に改訂された成人 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の情報収集を行った。3) 幼弱血小板比率 (RP%、IPF%) と血中トロンボポエチン濃度測定を組み入れた新しい診断基準を提唱しオープンアクセス可能な論文として国内外に向け発表した。またその有用性を検討する臨床試験の検討を行った。4) ITP 治療参照ガイドと SLE 診療ガイドラインとの連携に関する検討を行った。さらに本年度の新たな試みとして血小板機能異常症の難病指定に向けた取り組みを開始した。

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はじめとして、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、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、それをを用いて、ITP の患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などを検討する。

治療に関しては、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 年に作成された「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」の普及に努

めるとともにその改訂に向けての情報収集をすすめる。

診断に関しては、血漿トロンボポエチン (TPO) 測定および幼若血小板比率を組み入れた新たな診断基準の作成を行い、論文発表する。さらにこれら検査の保険収載を目指す。

また本年度より新たに血小板機能異常症の難病指定に向けた検討を本グループで開始する。

B. 研究方法

1. 疫学研究：2020年1月～2022年12月の臨床個人調査票の収集に関する津書類作成を行う。
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、今後の改訂に向けて、新薬の治験状況について国際血栓止血学会（2023年6月24-28日）、アメリカ血液学会（2023年12月9-12日）等にて情報収集を行った。また代表的な二次性 ITP の原因疾患である SLE ガイドラインとの整合性を検討するため、文献的レビューを行った。
3. ITP 新診断基準に関する論文発表およびトロンボポエチン (TPO) 測定キットの臨床性能試験のプロトコール作成を行った。
4. 血小板機能異常症の難病指定に向けて血栓止血学会と連携し診療ガイド作成委員会を設立した。

(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

C. 研究結果

1. ITP の疫学研究 (村田、島田、山之内、羽藤) 「指定難病患者データおよ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、必要書類を作成、当局への申請を行った。データが得られ次第、2022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 (班員全員)

専門医および一般医向けの雑誌や、学会でのセミナー (第45回日本血栓止血学会ランチョンセミナー、第85回日本血液学会イブニングセミナー2023年10月12日) などを通して2019年治療参照ガイドの普及を図った。また患者・家族向けの講演会も行った (2023年9月17日)。

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®) が保険収載された。本剤は従来のセカンドライン治療薬 (エルトロンボパグ、ロミプロスチム、リツキシマブ) 無効例においても有効である可能性が示されている。また TPO 受容体作動薬と異なり血栓症のリスクはない。副作用として下痢、高血圧を認めるが通常軽度で対応可能であり、今後の位置づけをさらに検討する必要がある。また、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®) も近日中に保険収載される。本薬剤もコルチコステロイド不応性 ITP に対する有効性が示されており、新たなセカンドライン治療薬となる可能性がある。さらに新たな TPO 受容体作動薬であるアバ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 (班員全員)

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 の要件をすべて満たす場合、”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 ≥ 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。

本診断基準は日本血液学会診療委員会の査読を経たのち、臨床血液誌に掲載された(2023;64:1245-1257)。またその英訳版に関しても International Journal of Hematology 誌(2024;119:1-13)に掲載された。いずれもオープンアクセス可能とした。

新診断基準に組み込まれている血漿 TPO 濃度測定の保険収載のために我々が企業とともに開発した新たな TPO 測定キット (Diagnostics (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313) の臨床性能試験を行うためのプロコール作成を行った。2024 年 4 月より開始される予定である。

4. 血小板機能異常症の難病指定に向けての検討 (柏木、山之内、加藤、島田)

グランツマン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にもかかわらず、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。本疾患の難病指定に向けて、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。本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た。次年度中に診療ガイドの作成を予定している。

D. 考案

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)、3)診断基準の作成、を大きな柱として検討を続けてきた。

疫学研究に関しては、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臨床調査個人票のデータを用いて、2019 年度までの患者数や年齢分布、臨床所見、治療の実施状況などの ITP の基本的実態に関するデータを昨年度報告した。そこでは性別・年齢別発症状況に大きな変化はないが、治療に関してはコルチコステロイド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。来年度には 2020 年以降のデータも解析可能となるので、治療動向の変遷に加えて、発症数における COVID-19 の影響も解析可能となることが期待される。

治療参照ガイドに関しては、臨床血液誌におけるダウンロード回数などからもその普及は広く進んできていると思われる。また特筆すべき事項としてコルチコステロイド不応性 ITP に対して 2023 年ホスタマチニブ、2024 年エフガルチギモドと従来と作用機序の異なる新薬が承認された。ホスタマチニブは海外では比較的早く承認されており、そのデータも比較的豊富であるが、エフガルチギモドに関しては、世界に先駆けて本邦で最初に承認された薬剤である。また新たな TPO 受容体作動薬であるアバトロンボパグも近日中に承認されることが予想される。このような新たな治療薬の位置づけに関する情報を提供するため、参照ガイドの改訂を進めていくことを予定している。

今年度からの新たに血小板機能異常症の難病指定に向けた取り組みを開始した。血小板機能異常症の多くは後天性（薬剤性）であるが、グランツマン血小板無力症やベルナル・スーリエ症候群に代表される先天的な異常により、強い出血傾向を示す症例が少数ではあるが存在する。成人においては生理出血過多や手術、外傷時の対応が問題になることが多く、基本的には血小板輸血で対応することになるが、同種抗体の産生により血小板輸血不応となった血小板無力症においては Recombinant FVII 製剤（ノボセブン®）が使用される場合がある。これらの治療、特にノボセブンは非常に高価であり、大きな患者負担となる。現在成人に対して公的補助の制度がないことから、指定難病として対応されることが望ましいと考える。今後、疾患実態の把握とともに診療ガイドを作成し、難病指定を目指したい。

E. 結論

本年度は、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、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して開始された。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y; Committee for Reference Guide

for diagnosis of adult ITP Research Team for Coagulopathy and Other Intractable Diseases supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Science Research Grant Project: Research on Health Care Policy for Intractable Diseases. Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition. *Int J Hematol.* 2024;119(1):1-13.

3. Kiyokawa T, Mimura K, Nagamine K, Nakayama K, Horiuchi M, Morikawa T, Hosokawa M, Nakao M, Endo M, Kimura T, Kato H, Tomiyama Y, Kashiwagi H. FNAIT pathogenesis determined by serial analysis of three subsequent pregnancies of a woman with severe fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) with anti-HPA-4b and anti-HPA-5b alloantibodies in the first sibling. *Int J Hematol.* 2023 Jul;118(1):146-150.
4. Kuwana M, Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kagoo T, Tanimoto K, Saotome S, Tomiyama Y; R788-1301 Investigators. Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Br*

J Haematol. 2023 Mar;200(6):802-811.

5. 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班 「ITP 診断参照ガイド」作成委員会, 柏木 浩和, 桑名 正隆, 村田 満, 島田 直毅, 高蓋 寿朗, 山之内 純, 加藤 恒, 羽藤 高明, 富山 佳昭. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版. 臨床血液 2023;64:1245-1257
6. 柏木 浩和. 免疫性血小板減少症の病態と治療. 臨床血液 2023;64:397-405
7. 柏木 浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 検査と技術 2023;51:1060-1063

2. 学会発表

1. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y. Proposal of New Diagnostic Criteria for Primary Immune Thrombocytopenia. The 65th American Society of Hematology annual meeting. 2023.12.9-12, San Diego, CA, USA (poster)
2. Nakata K, Akuta K, Endo T, Koike M, Kato H, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Non-activating Integrin $\beta 3$ (R734C) Mutation Associated with Macrothrombocytopenia with impaired platelet function in human and mouse. The 65th

American Society of Hematology annual meeting. 2023.12.9-12, San Diego, CA, USA (poster)

3. 柏木 浩和. 新たな成人 ITP 診断基準. 第 17 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム (WEB 開催、2023 年 2 月 18 日) (口演)
4. 中田 継一, 芥田 敬吾, 小池 翠, 加藤 恒, 保仙 直毅, 柏木 浩和. インテグリン α IIb β 3 非活性化変異 $\beta 3$ (R734C) ノックインマウスは巨大血小板性血小板減少症を示す. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会. (北九州市、岡本好司 2023 年 6 月 15 日~17 日) (口演)
5. 中田 継一, 芥田 敬吾, 小池 翠, 加藤 恒, 富山 佳昭, 保仙 直毅, 柏木 浩和. 非活性化変異 $\beta 3$ (R734C) ノックインマウスは血小板機能異常を伴う巨大血小板性血小板減少症を呈する. 第 85 回日本血液学会学術集会 (東京、豊嶋崇徳 2023 年 10 月 13 日~15 日) (口演)

3. 一般向け講演会

1. ITP 市民公開講座~ITP と上手につきあいながら暮らすために~ 柏木 浩和、宮川義隆、森万希子. TKP ガーデンシティ PREMIUM 京橋 (東京) 2023 年 9 月 17 日

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

ITP 診療ガイド、ITP 診断基準の改定

研究分担者： 柏木浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者： 加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

研究要旨

本邦では 2007 年に「成人 ITP 診断基準（案）」が診断特異性を高めるための抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度など新たな検査を加えて作成されているが、検査の一般への普及が進まず、診断基準の活用が十分にできていない。しかし、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン濃度測定検査について一般化可能な開発が進み、一般臨床で幅広く使用できる新たな診断基準を作成し、発表した。

治療に関しても、「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」に記載の薬剤以外に、新規作用機序を持つ薬剤の開発が進んでおり、治療参照ガイドの改訂に向けた情報収集、検討を行っている。

A. 研究目的

ITP では、血小板膜蛋白に対する抗血小板自己抗体が病態の中心であるが、自己抗体の測定が容易ではなく、ITP 以外の血小板減少をきたす疾患を鑑別し、正確な診断を行うことは簡単ではない。

現在の ITP 診断では、除外診断を基本とする 1990 年発表の難病申請時の診断基準と ITP 診断特異性を高めた 2007 年発表の「成人 ITP 診断基準（案）」の二つが使用可能であるが、十分には活用できておらず改訂が必要な状態である。

また治療の面でも「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」発表後、新たな作用機序を持つ ITP 治療薬が使用可能になるなど、その他の開発中の新規 ITP 治療薬を含め、将来の治療指針改定に向けた ITP 治療薬の評価が必要である。

B. 研究方法

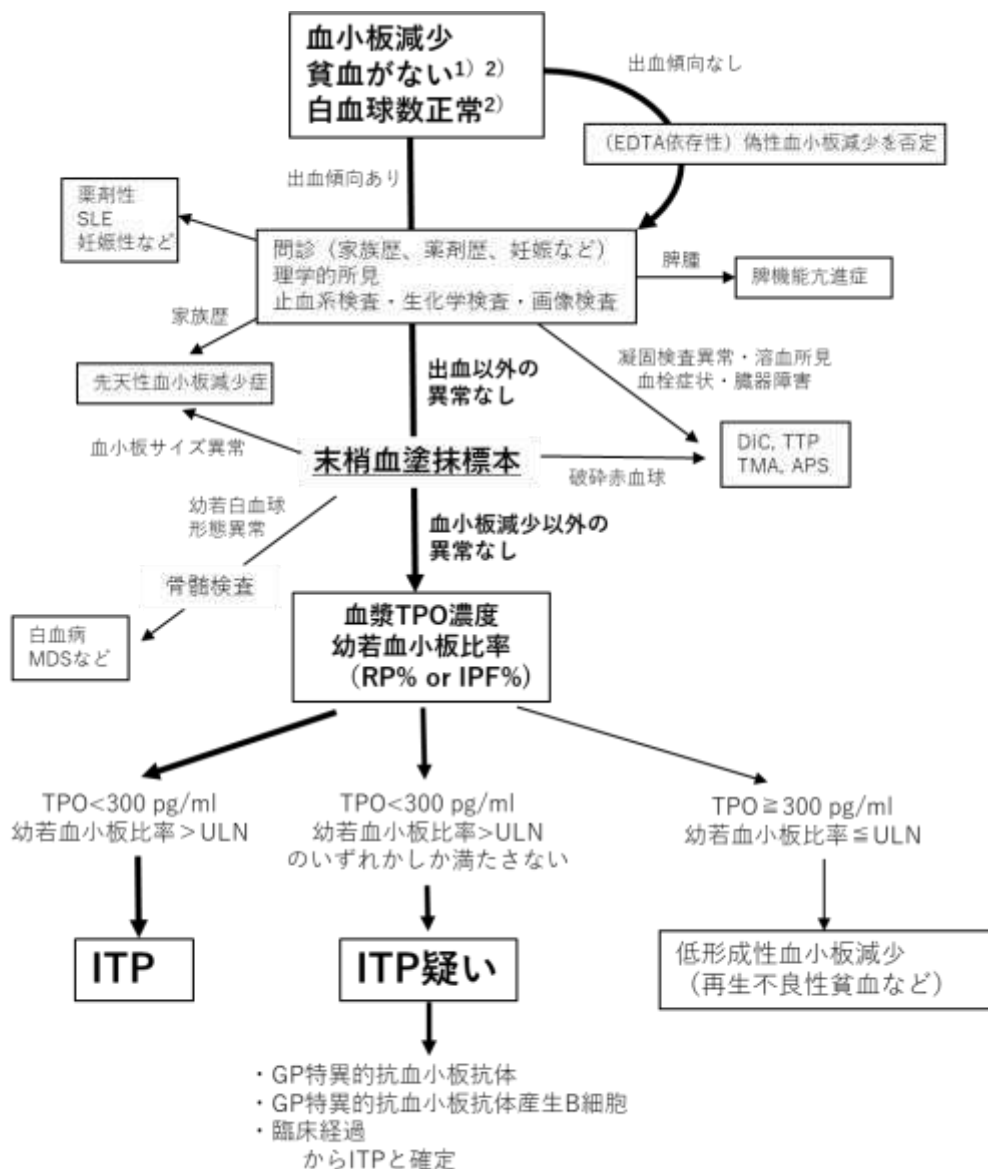
ITP 診断基準の作成を進め、論文作成、学会発表など行った。

ITP 治療薬について、新規治療薬の臨床試験に関する最新の情報、海外での使用状況に関する情報収集を実施した。

C. 研究結果

ITP 診断基準改定に向けた検討

血漿トロンボポエチン濃度測定は CLEIA 法による測定キットの開発、網状血小板比率も自動血球測定装置での測定が可能となり、臨床の場で使用可能な状況となりつつあるこれら二つの検査を鑑別診断の中心とする診断フローチャートを作成した（図）。



血小板減少症例における既存の測定データを用いた評価、確認を行った後、改訂診断基準の作成を進め、論文化するとともに、日本血系学会、アメリカ血液学会で発表を行い、日本血液学会誌「臨床血液」「International Journal of Hematology」への論文発表を行った。

ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討

現在の「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」は広く臨床の場で活用されている。しかし、ファーストライン治療におけるステロイド剤の投与法・期間、セカンドラインでの薬

剤選択をはじめ改善すべき課題が残されており、さらに新規 ITP 治療薬の承認、開発も多数行われており、治療参照ガイド改定に向けた継続的な準備を行った。

Fostamatinib

Syk 阻害薬で、マクロファージ Fc γ 受容体シグナル、B リンパ球 BCR シグナルの抑制によりマクロファージの血小板貪食と B リンパ球による自己抗体産生を抑制する。2018 年より米国では ITP 治療薬として使用されており、本邦では 2023 年に発売となっている。既存薬剤との作用機序の違いによる効果、副

作用など今後の治療ガイド改定における Fostamatinib の位置づけの検討が必要である。

Sutimlimab

古典補体経路 C1s 阻害剤 Sutimlimab は、第 1 相試験結果で速やかな平均血小板数の改善が示され、将来の ITP 治療における有効な選択肢として期待されていた。しかし、現在海外での ITP を対象とした臨床試験は中止となっている。

Rilzabrutinib

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球、マクロファージの抗血小板自己抗体産生、Fc 受容体依存性貪食抑制作用が期待される新規 ITP 治療薬である。現在第 III 相試験が終了し、承認が待たれる状態である。すでに他の血液疾患において BTK 阻害剤の使用経験は多く、ITP 治療薬としても大きく期待されている。

FcRn 阻害薬

FcRn 阻害による IgG リサイクリングの抑制で、抗血小板自己抗体が除去されるユニークな作用機序を有する薬剤である。正常 IgG も低下するため感染症などの副作用が懸念されるが、すでに重症筋無力症治療薬として本邦でも使用され、副作用に関する情報も蓄積されつつある。

D. 考察

「ITP 診断参照ガイド 2023 年版」を発表したが、依然 ITP を積極的に診断する特異的検査はなく、今回の診断参照ガイドで骨髓低形成により血小板低下をきたす再生不良性貧血などとの鑑別は容易になるものの、MDS との鑑別など解決すべき課題は残っている。引き続き診断法の向上にむけた検討が必要と考えられる。

2019 年の参照ガイド改定により ITP 治療

への大きな貢献ができていますが、Syk 阻害剤の本邦での承認、近い将来の FcRn 阻害薬の承認、その他にも多数の新規治療薬が今後使用可能となる可能性がある。既存治療薬とこれら新規治療薬の位置づけの再編成など行い、治療参照ガイドの改訂に向けた検討継続が必要である。またエビデンスの少ないステロイド治療に関する提言をどうすべきか、増加しつつあるセカンドライン治療の選択法などを中心とした改訂を検討していく。

E. 結論

ITP 診断基準について、長く改訂が行われていなかったが今回新たな「ITP 診断参照ガイド 2023 年版」を発表することができた。今後の治療参照ガイド改訂とあわせ、ITP 診療の改善への貢献を続けることが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y; Committee for Reference Guide for diagnosis of adult ITP Research Team for Coagulopathy and Other Intractable Diseases supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Science Research Grant Project: Research on Health Care Policy for Intractable Diseases. Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition. *Int J Hematol.* 2024;119(1):1-13.
2. 柏木浩和、桑名正隆、村田満、島田直毅、高蓋寿朗、山之内純、加藤恒、羽藤高明、富山佳昭. 成人免疫性血小板減少症診

- 断参照ガイド 2023 年版、臨床血液、第 64 巻 10-、2023 年
3. 加藤 恒. 血小板活性化機構の解明を目指した血小板機能異常症解析. 日本血栓止血学会誌 2023;34(4)
 4. 加藤 恒. ITP 病態に基づく診断と治療. 臨床血液 2023;64(9)
 5. 加藤 恒, 柏木浩和. 血栓・止血に関連する疾患、出血性疾患「特発性血小板減少性紫斑病」内科 2023;132(4)
- 2. 学会発表**
1. Hirokazu Kashiwagi, Masataka Kawanana, Mitsuru Murata, Naoki Shimada, Toshiro Takafuta, Jun Yamanouchi, Hisashi Kato, Takaaki Hato and Yoshiaki Tomiyama.
 2. Proposal of New Diagnostic Criteria for Primary Immune Thrombocytopenia. 65th ASH annual meeting Dec9, 2023.
 3. 加藤 恒. ITP 病態に基づく診断と治療. 第 85 回日本血液学会学術集会、教育講演 EL3-5-4、2023 年 10 月 15 日
- 3. 一般向け講演会**
1. ITP 市民公開講座～ITP と上手につきあいながら暮らすために～ 柏木浩和、宮川義隆、森万希子. TKP ガーデンシティ PREMIUM 京橋（東京）2023 年 9 月 17 日
- H. 知的財産権の出現・登録状況**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
該当なし

新ITP診断基準の普及と有用性の検討

研究分担者：村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター

研究要旨

本研究班による新 ITP 診断基準では、血漿トロンボポエチン濃度や幼弱血小板比率の増加が診断に於いて重要な位置を占めるが、これらは限られた医療施設でしか測定できない、保険収載されていない、などの懸念が指摘されている。そこで今回、特に幼弱血小板比率に関して、代表的測定法である IPF%検査の国内での普及状況について調査を行った。IPF%測定機器を製造販売する Sysmex 社に協力を依頼し、日本国内での機器導入状況を調べたところ国内 1297 施設に機器が測定可能な状態で導入されていた。このうち調査可能であった 686 施設のうち 468 施設 (68.2%) で実際に IPF%が測定されていた。測定された検体数は月に 50 件以下が大半を占めた。すなわち IPF%測定については相当に普及していると考えられた。

一方、前年度までの個別研究において ITP 診断における骨髓検査の位置付けに関する検討を行ってきた。すなわち旧 ITP 診断基準で骨髓検査を求める基準として記載されている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について検証した。統計学的解析により提示された新条件は、旧診断基準における推奨条件と比較的近いものの異なる結果となった。新旧いずれの条件でも骨髓穿刺によって ITP 以外の疾患を発見できる確率 (感度) が低く、骨髓検査の省略による非 ITP 患者を見逃可能性が示唆された。しかしながら、新条件で骨髓検査を省略する対象を 60 歳未満に限定すると (60 歳以上は全員骨髓検査を施行する)、感度は著明に上昇し、骨髓検査の省略により非 ITP を見逃す確率が 3%程度まで減少することが示された。

A. 研究目的

本研究班による新 ITP 診断基準では、血漿トロンボポエチン濃度や幼弱血小板比率の増加が診断に於いて重要な位置を占めるが、これらは限られた医療施設でしか測定できない、保険収載されていない、などの懸念が指摘されている。そこで今回、特に幼弱血小板比率に関して、代表的測定法である IPF%検査の国内での普及状況について調査を行った。

また、前年度までの個別研究において ITP 診断における骨髓検査の位置付けに関する検討を行ってきたが、今年度は骨髓検査を推奨する条件につい

てさらに解析を進めた。

B. 研究方法

IPF%測定機器を製造販売する Sysmex 社に協力を依頼し、測定可能な機器である XR シリーズ、XN シリーズ、XE シリーズの各機器について、日本国内での導入状況を調べた。

ITP 診断における骨髓検査を推奨する条件は統計学的手法を用い、2012 年 1 月～2020 年 9 月に慶應義塾大学病院において診療の為に行われた全ての骨髓検査を後方視的に解析した。骨髓検査依頼時に、臨床診断として ITP が記載されている症例および血小板減少等のため ITP の可能性ある症例、合計

266 症例についてデータを取得した。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て施行した。「特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 診断における骨髄検査の必要性に関する後方視的研究」慶應義塾大学倫理委員会承認 20200199

C. 研究結果

IPF%測定機器は国内 1297 施設にいずれかの機器が測定可能な状態で導入されていた。令和 4 年度日本医師会サーベイ (血液検査) に参加した検査室施設数 3143 が血液検査を自前でできる施設と仮定すると、およそ 4 割の検査室で IPF%が測定可能と推察される。1297 施設のうち調査可能であった 686 施設のうち 468 施設 (68.2%) で実際に IPF%が測定されていた。測定された検体数は月に 50 件以下が大半を占めた。

骨髄検査の位置付けに関する検討については、旧 ITP 診断基準で骨髄検査を求める基準として記載されている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について検証した。統計学的解析により提示された新条件は、旧診断基準における推奨条件と比較的近いものの、異なる結果となった。新旧いずれの条件でも骨髄穿刺によって ITP 以外の疾患を発見できる確率 (感度) が低く、骨髄検査の省略による非 ITP 患者を見逃可能性が示唆された。しかしながら、新条件で骨髄検査を省略する対象を 60 歳未満に限定すると (60 歳以上は全員骨髄検査を施行する)、感度は著明に上昇し、骨髄検査の省略により非 ITP を

見逃す確率が 3%程度まで減少することが示された。

D. 考察

IPF%測定が大手検査センターはほぼ対応可能との情報から、IPF%測定については相当に普及しているものと考えられた。

ITP 診断における骨髄検査の位置付けの検討については、骨髄検査省略条件を異なる集団で検証することが望ましいと考えられる。

E. 結論

IPF%検査の国内での普及状況を検討するとともに、ITP 診断における骨髄検査の位置付けについて検討し、成果を得た。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

該当なし

ITP 治療の参照ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携

研究分担者： 桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

研究要旨

免疫性血小板減少症は基礎疾患のない特発性血小板減少性紫斑病（ITP）だけでなく、全身性エリテマトーデス（SLE）など多彩な基礎疾患に伴って発症する二次性病態も存在する。ITP の治療はこれまでグルココルチコイド、脾摘、免疫グロブリンなどが主流であったが、近年リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬、Syk 阻害薬ホスタマチニブなどの分子標的薬が導入された。グルココルチコイド、免疫抑制薬など非特異的に免疫・炎症を抑制する治療薬は基礎疾患の有無にかかわらず広く免疫性血小板減少症に一定の効果を示すが、分子標的薬では病態毎に治療反応性が異なる可能性がある。2025 年度に ITP 治療の参照ガイドと SLE 診療ガイドラインの改訂が予定されている。そこで、血液凝固異常症等と自己免疫疾患に関する研究班で情報共有し、ITP と SLE のガイドラインを作成するためのエビデンス収集を行い、作成方針を策定した。

A. 研究目的

免疫性血小板減少症は抗血小板自己抗体による II 型アレルギー機序で誘発される自己免疫疾患である。基礎疾患のない特発性血小板減少性紫斑病（ITP）だけでなく、全身性エリテマトーデス（SLE）、リンパ増殖性疾患、ヒト免疫不全ウイルスなどの感染症に伴って発症する二次性病態も存在する。近年、様々な疾患での病態解明が進み、病態と密接に関連する分子や細胞に対する分子標的薬の開発が盛んに行われている。ITP の治療はこれまでグルココルチコイド、脾摘、免疫グロブリンなどが主流であった。近年、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬、Syk 阻害薬ホスタマチニブなどの分子標的薬が ITP 治療に導入され、新生児 Fc 受容体を標的とし

たエフガルチギモドの承認も見込まれている。一方、二次性免疫性血小板減少症の中で最も患者数の多い SLE の標準的治療薬であるヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチルの ITP における有用性が報告されている。また、SLE 治療薬として抗 B-cell activating factor (BAFF) 抗体ベンリスタや I 型インターフェロン受容体抗体アニフロムマブが承認され、さらに JAK、BTK シグナルや CD154、TLR7、形質細胞様樹状細胞を阻害する分子標的薬の開発が進んでいる。

グルココルチコイド、免疫抑制薬、免疫グロブリン、脾摘など非特異的に免疫に作用する治療薬は基礎疾患の有無にかかわらず広く免疫性血小板減少症に一定の効果を示すが、治療標的がピンポ

イントの分子標的薬では病態毎に治療反応性が異なる可能性がある。また、診療では、SLE の分類基準を満たさないが、抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗リン脂質抗体など自己抗体陽性の ITP 症例も多く経験する。このような状況で、ITP、SLE に対する新規の分子標的薬の導入が診療の現場で混乱をもたらす懸念がある。そこで、来年度に向けて ITP 治療の参照ガイドと SLE 診療ガイドラインの改訂がほぼ同時期に予定されていることから、血液凝固異常症等に関する研究班と自己免疫疾患に関する研究班で情報共有し、2つのガイドラインで齟齬が生じない取り組みが必要である。本年度は ITP と SLE のガイドラインを作成するためのエビデンス収集を行い、作成方針を策定した。

B. 研究方法

Pubmed を用いて系統的文献レビューをおこなった。Mesh term として疾患名 “immune thrombocytopenia”、“Idiopathic thrombocytopenic purpura”、“SLE”、治療薬として “Hydroxychloroquine”、“rituximab”、“splenectomy”、“thrombopoietin receptor agonists”、“Mycophenolate mofetil”、“fostamatinib”、“belimumab”、“aniflumumab”、“efgartigimod” を組み合わせて、2000 年から 2023 年 8 月までを検索期間とした。

C. 研究結果

ITP を対象としたプラセボ対照無作為比較臨床試験は 24 件検出されたが、SLE に伴う免疫性血小板減少症を対象とし

たプラセボ対照無作為比較臨床試験は 1 件も見出されなかった。一方、SLE ではプラセボ対照無作為比較臨床試験の複合エンドポイントに含まれる疾患活動性指標に血小板減少症が含まれているものの、血小板減少症を独立したエンドポイントに設定した試験はなかった。SLE に伴う免疫性血小板減少症を対象とした治療法の効果、安全性を検討した履歴的調査、前向きコホートデータを用いた解析、前向き観察研究は少なくとも 20 件検出されたが、対照群を設定した報告はなく、個々の治療法の有用性を評価できる質の高いエビデンスは存在しなかった。

D. 考察

ITP と異なり、SLE に伴う免疫性血小板減少症では治療法の質の高いエビデンスは欠如しており、履歴的調査や前向き観察研究を参照したエキスパートオピニオンによるレビュー論文が存在するのみである。したがって、CQ として「SLE の免疫性血小板減少症に対する治療はどのように行うか？」を設定し、改訂予定の ITP 治療の参照ガイドを可能な限り引用する方針とした。ITP 治療の参照ガイドに含まれる治療薬の中で、①SLE に伴う免疫性血小板減少症での有効性の報告のあるもの、②SLE 治療薬の中で ITP での有効性の報告のあるもの、を取り上げることとした。

E. 結論

2025 年度に 2 つの研究班で作成する「ITP 治療の参照ガイド」と「SLE 診療ガイドライン」の改訂に関する方向性を明確にすることができた。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

該当なし

臨床調査個人票の集計による ITP の記述疫学調査

研究分担者：島田直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター
村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター
山之内純 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
研究協力者：羽藤高明 愛媛大学大学院医学系研究科
愛媛県赤十字血液センター

研究要旨

2020年1月～2022年12月の成人ITP（特発性血小板減少性紫斑病）の臨床調査個人票のデータについて第三者提供申請を行った。
2024年度にデータが提供される予定であり、そのデータを使用して具体的な集計・分析を実施する予定である。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業の医療受給対象疾患に指定されてきた。2015年1月からは、難病法施行による指定難病として引き続き医療費助成対象となっている。特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで、多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において臨床調査個人票は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。臨床調査個人票の内容は、厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、都道府県によってWISH（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力されて、オンラインで厚生労働省ヘデ

ータが届く仕組みになっている。2003年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となり、臨床調査個人票データの有効活用が進められてきた。我々は、ITPの疫学像（性年齢分布、臨床症状、検査所見、治療状況など）を分析してきた^{1)~12)}。

2015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て、2019年度後半から新たなデータベースの利用が可能となった。

本研究は、指定難病の患者データベースを用いて、ITPの患者数（受給者数）、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを目的とする。

なお、本研究で得られた結果は、厚生

労働省が作成・公表している統計等とは異なるものである。

B. 研究方法

資料として、2020年1月～2022年12月のITPの臨床調査個人票を利用することとした。臨床調査個人票については2017年の途中からOCR形式に変更されており、データの正確性が向上していることが期待される。

(倫理面への配慮)

「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」に基づいてデータの第三者提供申請を行う。提供されるデータには、氏名・住所など個人が特定される情報は含まれていない。本研究は、国際医療福祉大学栃木地区倫理審査委員会の承認を得て実施する(2023年9月20日、23-Io-26)。

C. 研究結果

「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、2023年7月24日に第三者提供窓口で連絡を取り、2023年10月21日に必要書類を提出した(申出書の受付締切日:2023年11月22日)。

事務局による事前書類審査の過程で数回の加筆修正を行い、2024年2月17日に了承を得た。2024年2月26日に第14回ワーキンググループが開催されて審査された。

2024年3月21日に第三者提供窓口より条件付き承諾の連絡を頂き、条件に従って一部書類の修正を行い、2024年3月27日に提出した。今後は、利用項目の確

認と厚生労働省健康局難病対策課への必要書類の提出を経て、データが提供される予定である。

D. 考察

第三者提供の手続きには、多種多様の書類の提出と、相応の時間が必要となることが確認された。特に、ワーキンググループは年4回しか開催されないことから、タイミングを逸すると大きなタイムロスを生じてしまう。そのため、本研究では集計・分析を2024～2025年度に実施する予定とした。

今後の予定として、2024～2025年度に具体的な集計・分析を実施する。まず成人のITP(特発性血小板減少性紫斑病)について、衛生行政報告例^{13)~14)}から各年の受給者数(患者数)を確認した上で、各年のデータ入力率を「電子入力された臨床調査個人票件数/衛生行政報告例による受給者数」として求める。各年のデータ入力率を確認した上で、各年のデータを集計する。現時点では、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを予定している。

なお、2024年4月より新ガイドラインが策定・適用される予定のため、現行ガイドラインにおける審査は第14回が最後となる。新ガイドラインについて、定期的に情報を確認する必要がある。

E. 結論

2020年1月～2022年12月の成人ITP(特発性血小板減少性紫斑病)の臨床調

査個人票のデータについて第三者提供申請を行った。

2024 年度にデータが提供される予定であり、そのデータを使用して具体的な集計・分析を実施する予定である。

文献

1. 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴 ～認定基準の観点から～. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 20 年度 総括・分担研究報告書. 2009(3):62-69.
2. 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の臨床調査個人票の改訂. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010(3):61-62.
3. 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 (研究代表者: 永井正規) 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):149-153.
4. 杉田 稔, 島田直樹. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 (研究代表者: 小澤敬也) 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):51-56.
5. 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票 (平成 24 年度) 集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究 (研究代表者: 村田 満) 平成 26 年度 総括・分担研究報告書. 2015(3):45-61.
6. 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票 (平成 25 年度) 集計による特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究 (研究代表者: 村田 満) 平成 27 年度 総括・分担研究報告書. 2016(3):30-46.
7. 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究 (研究代表者: 村田 満) 平成 29 年度 総括・分担研究報告書. 2018
8. 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異

- 常症等に関する研究（研究代表者：村田 満）平成 30 年度 総括・分担研究報告書. 2019
9. 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究（研究代表者：村田 満）令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020
 10. 村田 満, 島田直樹, 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究（研究代表者：森下英理子）令和 2 年度 総括・分担研究報告書. 2021
 11. 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究（研究代表者：森下英理子）令和 3 年度 総括・分担研究報告書. 2022
 12. 島田直樹, 村田 満, 羽藤高明. 臨床調査個人票・医療意見書の集計による ITP の記述疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究（研究代表者：森下英理子）令和 4 年度 総括・分担研究報告書. 2023
 13. 厚生労働省大臣官房統計情報部編：保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）（平成 17～平成 20 年度）
 14. 厚生労働省大臣官房統計情報部編：衛生行政報告例（平成 21～令和 4 年度）
- G. 研究発表**
1. **論文発表**
 1. 柏木浩和, 桑名正隆, 村田満, 島田直樹, 高蓋寿朗, 山之内純, 加藤恒, 羽藤高明, 富山佳昭, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 診断参照ガイド」作成委員会. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版 . 臨床血液 2023(10);64(10):1245-1257.
 2. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y, Committee for Reference Guide for diagnosis of adult ITP Research Team for Coagulopathy and Other Intractable Diseases supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Science Research Grant Project: Research on Health Care Policy for Intractable Diseases. Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition. International Journal of Hematology 2024;119:1-13.
 2. **学会発表**

1. 島田直樹，村田満，羽藤高明，山之内純．特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者の治療の実施状況－新規申請患者の臨床調査個人票の集計による記述疫学調査－．第88回日本健康学会総会，2023年12月1日（弘前）

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

TTP/aHUS グループ 研究総括

サブグループリーダー：松本 雅則 奈良県立医科大学

研究分担者：宮川 義隆 埼玉医科大学

小亀 浩市 国立循環器病研究センター研究所

丸山 彰一 名古屋大学

研究協力者：芦田 明 大阪医科薬科大学

池田 洋一郎 東京大学

伊藤 秀一 横浜市立大学

上田 恭典 倉敷中央病院

小川 孔幸 群馬大学

加藤 規利 名古屋大学

香美 祥二 徳島大学

日笠 聡 兵庫医科大学

藤村 吉博 奈良県立医科大学

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

八木 秀男 奈良県総合医療センター

和田 英夫 三重県立総合医療センター

研究要旨

令和5年度は以下の1) -5) について実施した。

- 1) TMA における ADAMTS13 解析・TTP 症例の集積
- 2) 後天性 TTP 前向きコホート
- 3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析
- 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成
- 5) TTP/aHUS の臨床個人調査票を用いた疾患解析

これらは、前年度からの継続課題が多く、概ね順調に計画を進めている。

それ以外に、前年度に完成させた TTP 診療ガイド 2023 と aHUS 診療ガイド 2023 を出版し、臨床現場での周知を図った。また、リツキシマブの保険適用が後天性 TTP の再発難治となっていることから、急性期で使用できず臨床現場で問題となっている。希少疾患であるため、新たに医師主導治験を行うことは困難であり、公知申請を目指して厚生労働省への申請を行った。

A. 研究の目的

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。

B. 研究方法

令和5年度は以下のように1) -5) について計画し、実施した。この5つの項目以外にも、昨年度に完成したTTP診療ガイド2023とaHUS診療ガイド2023を出版し、広く臨床医へ周知を図った。さらにリツキシマブの適応拡大のために、日本血液学会を通じて公知申請を厚生労働省に行った。

1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積(松本)

奈良医大輸血部では、1998年より日本国内の医療機関からの依頼により、TTPの診断や治療方法の選択のためにADAMTS13活性とインヒビターの測定を行っている。

2) 後天性TTP前向きコホート(松本)

後天性TTPの臓器障害を長期に観察するため、前向きに後天性TTPコホート研究を今後3年間で30例を集積する計画を開始した。参加施設は、現状で全国の医療機関11施設である。

3) 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析(小亀)

国立循環器病研究センターで先天性TTP疑い症例における解析を、サンガー法と次世代シーケンサーを組み合わせ実施した。従来の検査方法で遺伝子異常が発見できていない症例で新たな解析方法の開発を目指している。

4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成(丸山)

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、症例の集積を行った。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とともに、発見されたバリエーションの病的意義について患者主治医にアドバイスしている。

5) TTP/aHUSの臨床個人調査票を用いた疾患解析(宮川、丸山)

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。

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、主治医より十分な説明を行い、同意を得た。また、TMAコホート研究は奈良医大倫理委員会、遺伝子解析は奈良医大、国立循環器病研究センターのヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究成果

1) TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集

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例となった(表1)。2023年の1年間で36例TMAは増加した(図1)。増加した症例のうち、ADAMTS13活性が10%未満のTTP症例は32例であった。

今年度に登録のあったTTP症例の多くは、カプラシズマブ使用例であり、薬剤の中止時期の判断のために、我々のところへ測定が依頼があった症例である。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なる。この結果、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（詳細は松本の個別報告に記載）。

2) 後天性 TTP 前向きコホート

後天性 TTP 症例では、脳、心臓、腎臓などの虚血性の臓器障害が発生する。ただし、多くの症例は急性期のみで臓器障害が明らかであり、慢性期になると大きな障害を残さない。そのため、長期にわたる観察は少ない。日本人での後天性 TTP の臓器障害を長期に観察する研究を計画した。2022 年 12 月から症例登録を開始し、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 例となり、計画通りに症例登録は進捗している。次年度はヒストリカルコントロールの登録を開始するが、この症例はわれわれの TMA レジストリから参加施設の症例を選択して依頼する。

3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

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 pC1130S という 2 つのバリエーションを発見した。p. C908 は母親に、pC1130S は父親にも発見され、複合ヘテロ接合体異常であることが明らかとなった pC1130S バリエーションは今までに報告されていないものであった。

PCR ダイレクトシーケンス法の他に、現在までに遺伝子異常が明らかにな

っていない 4 例の症例を解析するため、ロングリードシーケンス法の確立を行った。それによって、従来の方法では異常が明らかにできなかった 1 例において、*de novo* のバリエーションを本年度発見し複合ヘテロ接合体異常であることを確認した。（詳細は小亀先生の個別報告に記載）

4) 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た。aHUS と診断した症例は 15 例と多く、遺伝子異常の内訳は、バリエーションあり 6 例、なし 7 例、未検査 2 例であった。

5) 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。

6) ガイドラインの臨床への周知

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。まず、TTP 診療ガイド 2023 は、日本血液学会の雑誌である臨床血液 2023 年 6 月号に掲載した。続いて、その英語版も作成し日本血液学会の英文雑誌 Int J Hematol の 11 月号に掲載された。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。

7) リツキシマブの適応拡大

日本の現状として、リツキシマブは後天性 TTP の再発難治症例にのみ使用

可能である。ただし、海外では急性期から血漿交換、副腎皮質ステロイド、カプラシズマブと同時に使用されている。日本では急性期に保険適用が無いため、1で記載したようなカプラシズマブ使用時に ADAMTS13 活性回復遅延が起こるのではないかと考えている。そのため、急性期の保険適用を取得したいが、希少疾患のため治験等の実施は困難である。そのため、海外で使用されることから公知申請を目指すことになった。まず、日本血液学会の診療委員会で審議を受け、2024年3月に日本血液学会から厚生労働省への申請を行っていただいた。

D. 考察

本年度の計画は、継続の課題が多くおおむね計画通りに進捗した。

まず、TMA レジストリは本年度 36 例増加し、1671 例となった。これは、世界最大のレジストリであり、我々に多くの情報をもたらしてくれる。本年度は新規薬剤カプラシズマブが日本でも本格的に使用できるようになった。この薬剤の使用により、血小板数などの臨床所見は早期に回復しているが、病気の本体である ADAMTS13 活性が回復していないという現象が認められ、注意が必要である。そのため、カプラシズマブ使用中は1週間に一度は ADAMTS13 活性が回復しているかどうかを確認し、カプラシズマブの中止時期を判断する必要がある。ADAMTS13 活性が回復していない時期に血小板数のみでカプラシズマブを中止すると再発する可能性が高い。本年度のその相談を受けるために TMA レジストリへの登録症例数が増えたと考えてい

る。

TTP の前向きコホートに関しても、カプラシズマブを使用するために症例経験が多い施設に後天性 TTP 症例が多く集まり、登録が増えた可能性がある。3 年で 30 例の登録を目標としており、希少疾患であるが目標達成を目指している。次年度からヒストリカルコントロールの症例登録を開始するが、こちらの方は症例の把握はできているので達成可能と考えている。このコホートの開始は、日本でのカプラシズマブの開始時期とほぼ一致しているので、長期の臓器障害へのカプラシズマブの効果を評価できると期待している。

先天性 TTP に対する ADAMTS13 遺伝子解析は、本年に発見した 2 例のうち 1 例でダイレクトシーケンスを行い、複合ヘテロ接合体異常を発見した。さらに本年は、ダイレクトシーケンス法とゲノム定量 PCR 法で遺伝子異常を明らかにできなかった先天性 TTP 4 例のうち 1 例で遺伝子異常を明らかにすることができた。新たに開発したロングリードシーケンス法で両親には発見されていない *de novo* の遺伝子異常を同定し、複合ヘテロ接合体異常であることを明らかにした。

aHUS レジストリは奈良医大から東大に移り、2020 年から現在の名古屋大学腎臓内科で活動している。本年度は 51 例の aHUS 疑い症例の相談を受け 15 例で aHUS と診断した。症例数も増えており、名古屋大学での活動が広く認知されるようになったと考えられる。

臨床個別調査票の解析に関しては、

本年度に厚労省に申請予定であったが、体制が整わず次年度になったが、次年度に解析予定である。

その他、ガイドラインの出版やリツキシマブの適用拡大の公知申請も行うことができ、当初計画以外に研究を進めることができたと考えている。

E. 結論

前年度からの継続項目が多く、概ね順調に進捗できている。2024年3月に遺伝子組み換え 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。今までにない全く新しい製剤であるので、予期せぬ副反応が出ないように適正な使用を見守っていく必要があると考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表 英語論文

1. Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 21(3) 616-628 2023.
doi.10.1016/j.jtha.2022.09.002
2. Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M. Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. *Res Pract*

Thromb Hae. 7(2) 100076-100076, 2023.

doi.10.1016/j.rpth.2023.100076

3. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol.* 117(3) 366-377, 2023.
doi.10.1007/s12185-022-03495-6
4. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J.* 21(1) 43-43 2023.
doi.10.1186/s12959-023-00489-0
5. Suzuki M, Shimozawa K, Yagasaki H, Ueno M, Hirai M, Matsumoto M, Morioka I. A robust response to high-dose plasma, prednisolone, and rituximab in an infant with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* e30416, 2023.
doi.10.1002/pbc.30416.

6. Uchida A, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H, Katayama Y, Matsumoto M. Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *J Obstet Gynaecol Re.* 49(12) 2969-2974, 2023. doi.10.1111/jog.15793
7. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K. The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 29:1-8, 2023.
8. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 7(1) 131-140, 2023. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
9. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M. Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv.* 2023012451. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012451.
10. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 117(3) 331-340, 2023
11. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 12(10) 2023. doi.10.3390/jcm12103365
12. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol.* 118(5):529-546, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0.
13. Röth A, Broome CM, Barcellini W, Tvedt THA, Miyakawa Y, D'Sa S, Cella D, Bozzi S, Jayawardene D,

- Yoo R, Shafer F, Wardecki M, Weitz IC. Long-term sutimlimab improves quality of life for patients with cold agglutinin disease: CARDINAL 2-year follow-up. *Blood Adv.* 2023 Oct 10;7(19):5890-5897
14. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, Kuter DJ, Jilma B, Tvedt THA, Weitz IC, Yoo R, Jayawardene D, Vagge DS, Kralova K, Shafer F, Wardecki M, Lee M, Berentsen S. Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. *Am J Hematol.* 2023 Aug;98(8):1246-1253.
 15. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, Carpenedo M, Kuter DJ, Al-Samkari H, Bussel JB, Godar M, Ayguasanosa J, De Beuf K, Rodeghiero F, Michel M, Newland A; ADVANCE Investigator Study Group. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Nov 4;402(10413):1648-1659.
 16. Shindo R, Abe R, Oku K, Tanaka T, Matsueda Y, Wada T, Arinuma Y, Tanaka S, Ikenoue T, Miyakawa Y, Yamaoka K. Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature. *Immunol Med.* 2023 Dec;46(4):182-190.
 17. Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Ko Sakatsume, Tsuyoshi Doman, Mihoko Yamashita, Kota Goto, Masaki Tateishi, Misako Suzuki, Ryutaro Shirakawa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yasunori Kawate, Mizuki Miura, Hiroshi Takiguchi, Yoshimitsu Soga, Shin-ichi Shirai, Kenji Ando, Yoshio Arai, Takaharu Nakayoshi, Yoshihiro Fukumoto, Hiroyuki Takahama, Satoshi Yasuda, Toshihiro Tamura, Shin Watanabe, Takeshi Kimura, Nobuhiro Yaoita, Hiroaki Shimokawa, Yoshikatsu Saiki, Koichi Kaikita, Ken-ichi Tsujita, Shinji Yoshii, Hiroshi Nakase, Shin-ichi Fujimaki, Hisanori Horiuchi: von Willebrand factor Ristocetin cofactor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 8, 102284 (2023)
 18. Kazuki Fukuma, Hiroshi Yamagami, Masafumi Ihara, Tomotaka Tanaka, Toshiyuki Miyata, Shigeki Miyata,

- Koichi Kokame, Kunihiro Nishimura, Yuriko Nakaoku, Haruko Yamamoto, Mikito Hayakawa, Kenji Kamiyama, Yukiko Enomoto, Ryo Itabashi, Eisuke Furui, Yasuhiro Manabe, Masayuki Ezura, Kenichi Todo, Kazuo Hashikawa, Shin-ichiro Uchiyama, Kazunori Toyoda, and Kazuyuki Nagatsuka: P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study. *J. Atheroscler. Thromb.* 30, 39-55 (2023)
19. Akihiro Tsuji, Toshiyuki Miyata, Akihiro Sekine, Reiko Neki, Koichi Kokame, Tsutomu Tomita, Yumi Kashima, Ryotaro Asano, Jin Ueda, Tatsuo Aoki, and Takeshi Ogo: Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance. *Intern. Med.* 62, 885-888 (2023)
- 日本語論文
6. 松本 雅則, 宮川 義隆, 小亀 浩市, 上田 恭典, 和田 英夫, 日笠 聡, 八木秀男, 小川孔幸, 酒井和哉, 宮田敏行, 森下英理子, 藤村 吉博. 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. *臨床血液* 58 (4), 271-281, 2023
7. 山田 真也, 松本 雅則. 「ADAMTS13 活性/ADAMTS13 インヒビター」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1005-1008, 2023
8. 山田 真也, 松本 雅則. 「溶血性尿毒症症候群(HUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1121-1124, 2023
9. 山田 真也, 松本 雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1125-1129, 2023
10. 山田 真也, 松本 雅則. 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて. *腎と透析*. 2023年95巻増刊号, 294-299.
11. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【血栓・止血の異常を理解する-広くて深い基礎知識】 [Chapter 2] 血栓止血に関連する疾患 B. 血小板が減少する血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. *内科*. 132: 752-755, 2023
12. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント】 血栓性疾患(先天性・後天性) 後天性血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 溶血性尿毒症症候群(HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). *Medical Practice*. 40: 928-932, 2023
13. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). *日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群 III* 44-48, 2023
14. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. TMA の診断と治療. *日本血栓止血学会誌(0915-7441)* 34(6) 641-653,

- 2023
15. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 松本 雅則. TTP/HUS の発症メカニズム. *Thrombosis Medicine*(2186-0327)13(4) 259-263, 2023
 16. 中村 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. COVID-19 ワクチンと TTP(新規発症と再燃). *Thrombosis Medicine*(2186-0327)13(3) 180-184, 2023
 17. 齋藤 健貴, 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床検査*. 68(2)134-143, 2024
 18. 秋山正志, 小亀浩市: von Willebrand 因子・ADAMTS13 研究における最近の進歩. *Thromb. Med.*, 印刷中 (2024)
2. 学会発表
1. 松本 雅則 後天性 TTP は血漿交換無しで治療が可能か? 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023 年 5 月 11 日
 2. 松本 雅則. 国内の血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療の現状、第 45 回日本血栓止血学会学術集会. 2023 年 6 月 15 日
 3. 松本 雅則. aHUS の診断と治療を再確認する —aHUS 診療ガイド 2023 をもとに、第 45 回日本血栓止血学会学術集会、2023 年 6 月 17 日
 4. Masayuki Kubo, Kazuyasu Konko, Emi Kinoshita, Satoshi Uemae, Katsushi Kobayashi, Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto. Evaluation of a novel ADAMTS13 activity reagent using fully automated analyzer. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023 年 6 月 25 日
 5. Paul Coppo, Parth Patwari, Björn Mellgård, Hong Li, Marie Scully, Masanori Matsumoto, Jerzy Windyga, Thomas L Ortel, Spero Cataland, Paul Knoebl, Ziqiang Yu, Linda T Wang. Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic thrombo-cytopenic purpura: interim analysis from phase 3b continuation study. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023 年 6 月 25 日
 6. Shinya Kobayash, Masami Yamamoto, Atsushi Otani, Shinichi Ochi, Hideo Yagi, Fumihiko Nakamura, Kenki Saito, Masayuki Kubo, Masanori Matsumoto. The experiences of three patients with immunemediated TTP treated with caplacizumab in our hospital, 第 85 回日本血液学会学術集会” 2023 年 10 月 13 日
 7. Kazunori Imada , Yoshitaka Miyakawa , Satoshi Ichikawa , Hitoji Uchiyama, Yasunori Ueda, Yasuhiro Hashimoto , Masashi Nishim, Sayaka Tahara, Masanori Matsumoto. ADAMTS13 activity in a phase 2/3 study in Japanese

- patients with iTTP treated with caplacizumab, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
8. Kenki Saito, Masayuki Kubo, Kazuya Sakai, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Caplacizumab might delay the recovery of ADAMTS13 activity levels in Japanese patients with iTTP, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
 9. Naoki Akashi, Yuri Miyazawa, Yoshiyuki Ogawa, Genya Yoshida, Shuhei Kanay, Yohei Osaki, Masanori Matsumoto. Angio-immunoblastic T-cell lymphoma complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura during relaps, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
 10. 松本雅則, 明日から活かせる後天性 TTP 治療戦略～TTP 診療ガイド 2023 の改定のポイント～第 67 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会, 2023 年 11 月 18 日
 11. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombo-cytopenic Purpura The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 11 日
 12. Paul Coppo, Michaël Bubenheim, Ygal Benhamou, Linus A. Voelker, Paul T. Brinkkoetter, Lucas Kühne, Paul N. Knoebl, Maria Eva Mingot, Maria Cristina Pascual Izquierdo Javier De La Rubi, Julio Del Rio Garma, Shruti Chaturvedi, Camila Masias, Marshall Mazepa, X. Long Zheng Gyorgy Sinkovits, Marienn Reti Christopher J. Patriquin, Katerina Pavenski, Tiago Boechat, Joao Farias, Eduardo Flavio Oliveira Ribeiro, Michaela Larissa Lobo de Andrade, Agnès Veyradier, Bé-rangère Joly Sr., Pharm D, Raïda Bouzi, Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Ilaria Mancini, Pasquale Agosti, , Flora Peyvandi, Matthew James Stubbs, Amjad Hmaid, Sobia Sharif, Sharif, Tina Dutt, Spero Cataland, Bernhard Lammle, Marie Scully. Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 10 日
 13. Marissa Schraner, Erika Tarasco,

- Odile Stalder, Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Insight into the Natural History of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Short- and Long-Term Outcomes in a Longitudinally Followed Large Patient Cohort of the International Hereditary TTP Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日
14. Marissa Schraner, Erika Tarasco, Odile Stalder Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日
15. 久保 政之、松本 雅則. 化学発光酵素免疫測定装置を用いた新規ADAMTS13 活性迅速検査の有用性、第18回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム、2024年2月17日
16. 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: Long range PCRを用いたロングリードシーケンシングのフェージング攻略法. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日
17. 秋山正志, Teena Bhakuni, 小亀浩市: プロテインSとTAM受容体を介した血管内皮細胞における血液脳関門保護機能. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日
18. 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードのターゲットシーケンシングと全ゲノムシーケンシングを併用したADAMTS13遺伝子解析. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
19. 叶盛, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: VWF 遺伝子解析の困難性を克服するロングリードシーケンシング法の構築. 第45回日本血栓

- 止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
20. 丸山慶子, 小亀浩市: プロテイン S 遺伝子のイントロン 1 に同定した転写調節領域の機能解析. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
 21. 山崎泰男, 小亀浩市: Weibel-Palade 小体の形成過程で内腔は V-ATPase により酸性化される. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
 22. 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一: 大動脈弁狭窄症に随伴する後天性フォンヴィレブランド症候群の診断における VWF:RCo/VWF:Ag の有用性についての検討. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
 23. 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一. 大動脈弁狭窄症症例における凝固第 VIII 因子活性とフォンヴィレブランド因子活性 (VWF:RCo)、抗原量 (VWF:Ag) の関係についての検討. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023 年 6 月 15-17 日
 24. Hisanori Horiuchi, Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori

Matsumoto, Yasunori Kawate, Shin-ichi Fujimaki: Comparison of VWF:RCo/VWF:Ag ratios with the VWF large multimer indices in patients with aortic stenosis. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Montreal, Canada, June 24-28, 2023

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

図1 奈良医大輸血部で集積したTMA症例数の推移 (2023年末まで)

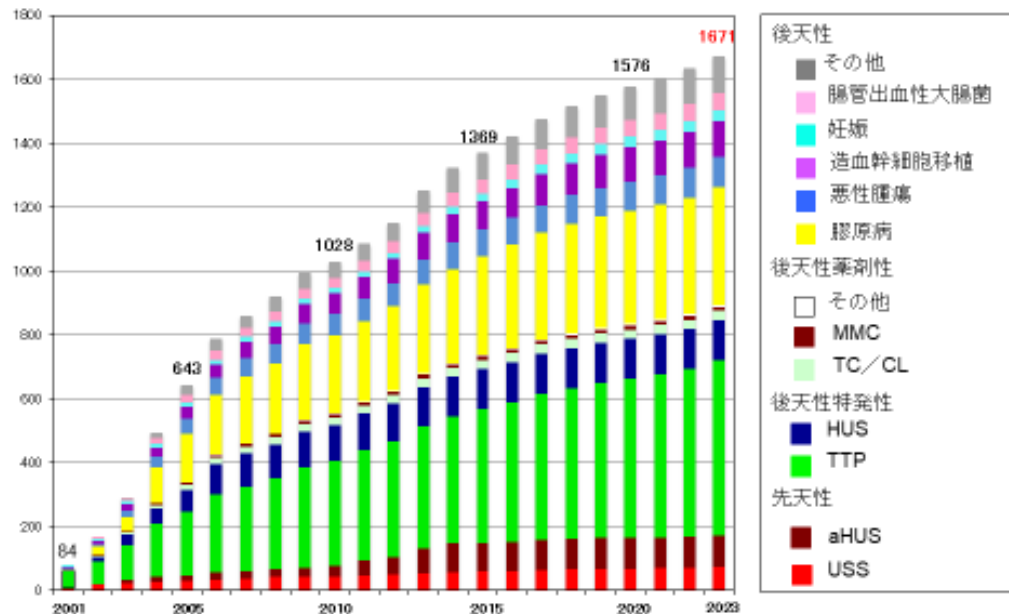


表1 TMA registry (n=1671) (奈良医大輸血部1998.7-2023.12)

	Congenital TMA (n=170)		Acquired TMA (n=1501)											Total (n=1671)
	USS (n=72)	aHUS (n=98)	Primary (n=675)		Secondary (n=626)									
			TTP (n=550)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=47)			CTO/AD (n=371)	Malignancies (n=95)	HSCT (n=110)	Pregnancy (n=36)	STEC-HUS (n=54)	Others (LC, etc) (n=113)	
					TC (n=25)/CL (n=4)	MMC (n=13)	Others (n=5)							
ADAMTS13:AC (%)	(n=71)	(n=94)	(n=550)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=5)	(n=371)	(n=95)	(n=110)	(n=36)	(n=54)	(n=113)	(n=1666)
<10	71	0	477	0	24	0	3	125	15	6	12	2	46	781
1年間の増加数	2	0	25	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	32
10~<25	0	7	35	15	3	2	0	77	25	36	3	8	22	233
25~<50	0	21	29	62	1	7	1	114	35	50	14	25	25	384
≥50	0	66	9	48	1	4	1	55	20	18	7	19	20	268
全体の年間増加数	2	1	25	0	0	0	0	6	0	0	1	0	1	36

TC: テクロロピジン, CL: クロロピダグレル
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation
 STEC: shiga toxin producing E.coli
 LC: liver cirrhosis

日本人後天性 TTP 患者ではカプラシズマブ使用症例で ADAMTS13 活性の回復が遅延している

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学 血液内科・輸血部

研究協力者：齋藤健貴、酒井和哉 奈良県立医科大学輸血部

研究要旨

VWF A1 ドメインに対する抗体製剤であるカプラシズマブが、2022 年 12 月より日本においても使用できるようになった。海外治験データでは後天性 TTP 患者で血漿交換に加えてカプラシズマブを使用することにより、死亡率を低下させることが報告されたことから、TTP 診療ガイド 2023 では推奨度 1A として、急性期でカプラシズマブを使用することを推奨した。日本での実臨床で使用経験が増えたことより、後天性 TTP 症例をカプラシズマブ使用例 (n=14) と非使用例 (n=16) の二群に分けて解析した。血小板数、ADAMTS13 活性、および抗 ADAMTS13 インヒビター・抗 ADAMTS13 IgG 力価を比較した。発症時および血漿交換開始から 28 日後までの期間に ADAMTS13 関連項目を週 1 回以上測定可能であった症例を解析した。血小板数が 15 万/ μ L に到達するまでの日数は、カプラシズマブ群で有意に短縮した (6 日 vs 14.5 日、 $p=0.002$)。血漿交換開始後 14 日、21 日、28 日目の ADAMTS13 活性中央値はカプラシズマブ群で有意に低く、同日の抗 ADAMTS13 インヒビター・抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価の中央値は、カプラシズマブ群で有意に高値であった。さらに、血漿交換初日から ADAMTS13 活性が 10%以上に達するまでの期間中央値は、カプラシズマブ群で有意に延長した (42 日 vs 23 日、 $p=0.014$)。カプラシズマブ使用例で ADAMTS13 活性の回復が遅れた原因としては、血漿交換の回数が有意に減少したことや、急性期に保険適用が無いことからリツキシマブの使用開始時期が遅いことなどで、抗 ADAMTS13 抗体が十分低下せず、ADAMTS13 活性に影響を与えたことが推察された。

A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、全身の微小血管に血小板血栓を形成することで虚血性臓器障害を引き起こす致命的疾患で、未治療の場合は 90%以上の症例が死亡するとされている。TTP の主病態はフォンウィルブランド因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 酵素の活性著減であり、全体 95%以上が抗 ADAMTS13 自己抗体による後天性である。後天性 TTP は血漿交換の

導入により致死率は大幅に低下し、多くの症例で副腎皮質ステロイドが併用されている。ただし、日本では抗 CD20 抗体リツキシマブは、急性期では未だ保険適用外であることが問題である。2018 年以降欧米で、後天性 TTP に対する新規治療薬カプラシズマブが使用可能となり、本邦でも 2022 年 12 月に使用可能となった。実臨床の使用経験から、カプラシズマブ投与患者の一部で ADAMTS13 活性の回復遅延がみら

れることが 2023 年に英国のグループより報告されている。他の欧米諸国では回復遅延は認めないと報告されており、結論が得られていない。本年度我々は、日本国内でのカプラシズマブの実臨床での使用例が増えてきたことから、カプラシズマブ投与患者における ADAMTS13 関連項目の推移をヒストリカルコントロールと比較した。

B. 研究方法

奈良県立医科大学 TMA レジストリに登録されている患者のうち、2019 年 1 月以降に発症した原発性後天性 TTP 患者が 68 例存在した。このうち血漿交換開始後 28 日まで週 1 回以上 ADAMTS13 活性とインヒビターを測定した 30 例を解析対象とした。カプラシズマブ治療例（カプラシズマブ群、n=14）、カプラシズマブ非治療例（非カプラシズマブ群、n=16）であった。後天性 TTP の診断は、原因不明の溶血性貧血と血小板減少を呈した患者のうち ADAMTS13 活性の著減 (<10%) が確認され、ADAMTS13 インヒビターが陽性 (≥ 0.5 BU/mL) であることで行った。ADAMTS13 活性とインヒビターは ADAMTS13-act ELISA 「カイノス」を用いて測定し、抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価は TECHNOZYM ADAMTS13 INH ELISA (Technoclone, Vienna, Austria) を使用した。両群の ADAMTS13 関連項目は、TTP 発症日、血漿交換開始 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目で比較した。連続データは Mann-Whitney U 検定を用いて比較し、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。本研究は本学 IRB によって承認されている。

C. 研究結果

解析患者の初発時の背景を表 1 に示す。解析対象症例全例において ADAMTS13 活性

が著減しており、インヒビター陽性であった。両群間で抗 ADAMTS13 インヒビター力価に有意差はみられなかったものの、カプラシズマブ群で力価が高い傾向にあった ($p=0.058$)。ただし、抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価の中央値は両群で有意な差を認めなかった。

表 2 で患者群間での治療内容を比較したが、血漿交換とステロイド治療は全例で行われていた。カプラシズマブ群でのカプラシズマブ投与期間の中央値は 49 日であった。表には記載されていないが、血小板数が 15 万/ μ L に到達するまでの日数の中央値は、カプラシズマブ群で有意に短縮していた（カプラシズマブ群：6 日 vs. 非カプラシズマブ群：14.5 日、 $p=0.002$ ）。それに従って、カプラシズマブ群での血漿交換日数の中央値は非カプラシズマブ群と比較し有意に短縮した（8 日 vs. 15 日、 $p=0.025$ ）。一方で、血漿交換初日からリツキシマブ投与初回投与までの日数の中央値や、リツキシマブ投与の割合は 2 群間で同等であった。

図 1 に ADAMTS13 関連パラメーターの推移を示す。血漿交換初日から ADAMTS13 活性が 10%以上に達するまでの期間の中央値は、カプラシズマブ群で有意に延長した（カプラシズマブ群：42 日 vs. 非カプラシズマブ群：23 日、 $p=0.014$ ）。カプラシズマブ群における ADAMTS13 活性および同抗原量の中央値は、血漿交換開始 14、21、28 日目では非カプラシズマブ群に比較して有意に低値であった。一方、同じ血漿交換開始 14、21、28 日目での抗 ADAMTS13 インヒビターと抗 ADAMTS13 IgG 力価の中央値に関して、カプラシズマブ群は非カプラシ

ズマブ群に比較して、有意に高値であった。

D. 考察

日本国内の実臨床においても治験の結果と同様に、カプラシズマブ治療を受けた後天性 TTP 急性期例において、血小板数の速やかな改善と血漿交換の回数および血漿必要量の有意な減少が観察された。一方で、英国からの報告と同様に、カプラシズマブ群で ADAMTS13 活性の回復遅延がみられた。この遅延の一因として、カプラシズマブ群では血漿交換回数の減少によって ADAMTS13 の補充やインヒビターの除去が不十分であったことが考えられた。加えて、カプラシズマブ投与群において初発時の抗 ADAMTS13 インヒビターおよび抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価と、ADAMTS13 活性の回復に要する期間との間に有意な相関関係が確認された。カプラシズマブ投与群が非投与群に比べて、初発時のインヒビターが高いことが活性回復遅延に影響した可能性もある。

さらに、諸外国と比較してリツキシマブの治療開始の時期が遅れていることが ADAMTS13 活性回復遅延に繋がっている可能性が考えられた。英国やフランスからは血漿交換、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブ）、カプラシズマブの併用によって ADAMTS13 活性が速やかに回復することが観察されている。日本ではリツキシマブの保険での使用が再発・難治例に限定されているため、急性期での使用は躊躇されている状況である。このため、血漿交換で投与される ADAMTS13 抗原がトリガーとなる ADAMTS13 インヒビターboosting の回避ができずに、ADAMTS13 活性の回復遅延につながった可能性もある。我々は、早期の

免疫抑制のために公知申請によるリツキシマブの急性期への適用拡大を目指して、日本血液学会を通じて厚生労働省への申請をすでに行った。

本研究の限界としては小規模で後ろ向きの観察研究であること、また臨床情報が検査を依頼してきた病院からの検査依頼書の範囲に限定されている点が挙げられる。加えて疾患の希少性から、ADAMTS13 関連項目の頻回のモニタリングが困難であるため、今後は前向きな症例研究が望まれる。本研究は日本人患者を対象としているため、ほかの人種においても同様の結果かどうかは、今後の報告の結果を待ちたい。

E. 結論

本研究では、カプラシズマブ治療を受けた後天性 TTP 急性期例における ADAMTS13 活性の回復遅延が認められた。このことは、抗 ADAMTS13 インヒビターや抗 ADAMTS13 IgG 抗体が低下することが遅れていることに起因する可能性が高いと思われる。このような所見はカプラシズマブ使用例において ADAMTS13 関連項目を密にフォローアップすることの重要性を強く示唆している。さらに、後天性 TTP における急性期治療では、早期の免疫抑制が重要と考えられるため、今後リツキシマブの急性期への保険適用の拡大が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英語論文

20. Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and

- DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 21(3) 616-628 2023. doi.10.1016/j.jtha.2022.09.002
21. Takaya H, Namisaki T, Enomoto M, Kubo T, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. The Ratio of von Willebrand Factor Antigen to ADAMTS13 Activity: Usefulness as a Prognostic Biomarker in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biology*. 12(2) 2023. doi.10.3390/biology12020164
22. Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M. Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. *Res Pract Thromb Hae*. 7(2) 100076-100076, 2023. doi.10.1016/j.rpth.2023.100076
23. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol*. 117(3) 366-377, 2023. doi.10.1007/s12185-022-03495-6
24. Tadokoro T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Sugiyama M, Katano H, Hatakeyama K, Matsumoto M, Tashiro H. COVID-19-associated myocardial injury: A case report. *ESC heart fail*. 10(2) 1461-1466, 2023. doi.10.1002/ehf2.14295
25. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J*. 21(1) 43-43 2023. doi.10.1186/s12959-023-00489-0
26. Harada Y, Sato A, Nishioka A, Ogusu S, Matsumoto M, Sueoka E, Kawaguchi A, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Usefulness of blood biomarkers for predicting venous thromboembolism in Japanese patients with cancer. *Oncol Lett*. 25(5) 180-180 2023. doi.10.3892/ol.2023.13766
27. Suzuki M, Shimozawa K, Yagasaki H, Ueno M, Hirai M, Matsumoto M, Morioka I. A robust response to high-dose plasma, prednisolone, and rituximab in an infant with

- acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. e30416, 2023. doi.10.1002/pbc.30416.
28. Takeyama M, Ozu N, Kasama S, Kasahara M, Matsumoto M, Shima M, Nogami K. Study protocol for assessment of the coagulation potential of concomitantly used factor VIII concentrates in patients with haemophilia A with emicizumab prophylaxis (CAGUYAMA Study): a multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2023 Jul 10;13(7):e072565. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072565. PMID: 37429679 Free PMC article. *Clinical Trial*.
 29. Uchida A, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H, Katayama Y, Matsumoto M. Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *J Obstet Gynaecol Re*. 49(12) 2969-2974, 2023. doi.10.1111/jog.15793
 30. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K. The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 29:1-8, 2023.
 31. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2023. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
 32. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M. Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv*. 2023012451. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012451.
 33. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 117(3) 331-340, 2023
 34. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med*. 12(10) 2023. doi.10.3390/jcm12103365
 35. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP

group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol.* 118(5):529-546, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0.

日本語論文

8. 山田 真也, 松本 雅則. 「ADAMTS13 活性/ADAMTS13 インヒビター」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. *検査と技術* 51(9)1005-1008, 2023
 9. 山田 真也, 松本 雅則. 「溶血性尿毒症症候群(HUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. *検査と技術* 51(9)1121-1124, 2023
 10. 山田 真也, 松本 雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. *検査と技術* 51(9)1125-1129, 2023
 11. 山田 真也, 松本 雅則. 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて. *腎と透析*. 2023年95巻増刊号, 294-299.
 12. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【血栓・止血の異常を理解する-広くて深い基礎知識】 [Chapter 2] 血栓止血に関連する疾患 B. 血小板が減少する血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. *内科*. 132: 752-755, 2023
 13. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント】 血栓性疾患 (先天性・後天性) 後天性血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). *Medical Practice.* 40: 928-932, 2023
 14. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP). *日本臨床 (0047-1852) 別冊血液症候群 III* 44-48, 2023
 15. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. TMA の診断と治療. *日本血栓止血学会誌 (0915-7441)* 34(6) 641-653, 2023
 16. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 松本 雅則. TTP/HUS の発症メカニズム. *Thrombosis Medicine*(2186-0327) 13(4) 259-263, 2023
 17. 中村 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. COVID-19 ワクチンと TTP (新規発症と再燃). *Thrombosis Medicine*(2186-0327) 13(3) 180-184, 2023
 18. 齋藤 健貴, 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床検査*. 68(2)134-143, 2024
- #### 学会発表
25. 松本 雅則 後天性 TTP は血漿交換無しで治療が可能か? 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023年5月11日
 26. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子,

- 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 多施設共同研究による待機手術患者の術前貧血の実態調査 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023年5月11日
27. 舘野 友紀, 日高 陽子, 奥田 誠, 高橋 浩之, 塩野 則次, 遠藤 輝夫, 松浦 秀哲, 岡崎 仁, 紀野 修一, 田中 朝志, 松下 正, 松本 雅則. 各種保冷庫の保管場所による庫内温度および血液製剤内温度の比較検討、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2023年5月12日
28. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子, 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 手術前貧血と周術期赤血球輸血に関する多施設調査研究～周術期赤血球輸血の検討、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2023年5月13日
29. 松本 雅則. 国内の血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療の現状、第45回日本血栓止血学会学術集会. 2023年6月15日
30. 松本 雅則. aHUS の診断と治療を再確認する —aHUS 診療ガイド2023をもとに、第45回日本血栓止血学会学術集会、2023年6月17日
31. Masayuki Kubo, Kazuyasu Konko, Emi Kinoshita, Satoshi Uemae, Katsushi Kobayashi, Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto. Evaluation of a novel ADAMTS13 activity reagent using fully automated analyzer. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023年6月25日
32. Paul Coppo, Parth Patwari, Björn Mellgård, Hong Li, Marie Scully, Masanori Matsumoto, Jerzy Windyga, Thomas L Ortel, Spero Cataland, Paul Knoebl, Ziqiang Yu, Linda T Wang. Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic thrombo-cytopenic purpura: interim analysis from phase 3b continuation study. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023年6月25日
33. Shinya Kobayash, Masami Yamamoto, Atsushi Otani, Shinichi Ochi, Hideo Yagi, Fumihiko Nakamura, Kenki Saito, Masayuki Kubo, Masanori Matsumoto. The experiences of three patients with immunemediated TTP treated with caplacizumab in our hospital, 第85回日本血液学会学術集会” 2023年10月13日
34. Kazunori Imada, Yoshitaka Miyakawa, Satoshi Ichikawa, Hitoji Uchiyama, Yasunori Ueda, Yasuhiro Hashimoto, Masashi Nishim, Sayaka Tahara, Masanori Matsumoto ADAMTS13 activity in a phase 2/3 study in Japanese patients with iTTP treated with caplacizumab, 第85回日本血液学会学術集会, 2023年10月15日
35. Kenki Saito, Masayuki Kubo, Kazuya

- Sakai, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Caplacizumab might delay the recovery of ADAMTS13 activity levels in Japanese patients with iTTP, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
36. Naoki Akashi, Yuri Miyazawa, Yoshiyuki Ogawa, Genya Yoshida, Shuhei Kanay, Yohei Osaki, Masanori Matsumoto, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura during relaps, 第 85 回日本血液学会学術集会, 2023 年 10 月 15 日
37. 長谷川真弓、谷山歩、田中宏明、大前和人、田邊雅世、酒井和哉、松本雅則. 抗 D 免疫グロブリンを投与された RhD 陰性妊婦の抗体価測定、第 67 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会、2023 年 11 月 18 日
38. 松本雅則、明日から活かせる後天性 TTP 治療戦略～TTP 診療ガイド 2023 の改定のポイント～第 67 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会、2023 年 11 月 18 日
39. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. 695 Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombo-cytopenic Purpura The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 11 日
40. Paul Coppo, Michaël Bubenheim, Ygal Benhamou, Linus A. Voelker, Paul T. Brinkkoetter, Lucas Kühne, Paul N. Knoebl, Maria Eva Mingot, Maria Cristina Pascual Izquierdo, Javier De La Rubi, Julio Del Rio Garma, Shruti Chaturvedi, Camila Masias, Marshall Mazepa, X. Long Zheng Gyorgy Sinkovits, Marienn Reti Christopher J. Patriquin, Katerina Pavenski, Tiago Boechat, Joao Farias, Eduardo Flavio Oliveira Ribeiro, Michaela Larissa Lobo de Andrade, Agnès Veyradier, Bérange Joly Sr., Pharm D, Raïda Bouzi, Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Ilaria Mancini, Pasquale Agosti, , Flora Peyvandi, Matthew James Stubbs, Amjad Hmaid, Sobia Sharif, Sharif, Tina Dutt, Spero Cataland, Bernhard Lammle, Marie Scully. Caplacizumab Frontline Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023 年 12 月 10 日
41. Marissa Schraner, Erika Tarasco,

Odile Stalder, Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Insight into the Natural History of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Short- and Long-Term Outcomes in a Longitudinally Followed Large Patient Cohort of the International Hereditary TTP Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日

42. Marissa Schraner, Erika Tarasco, Odile Stalder Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górska-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits , Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic

Thrombocytopenic Purpura Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日

43. 久保 政之、松本 雅則. 化学発光酵素免疫測定装置を用いた新規ADAMTS13 活性迅速検査の有用性、第18回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム、2024年2月17日

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

表1 患者背景

	カブラシズマブ群 (n=14)	非カブラシズマブ群 (n=16)	P value
フォローアップ期間(日)	55.0 (49.3-72.8)	44 (23.3-61.3)	0.197
年齢(歳)	71 (62.8-80.0)	66.5 (52.0-84.3)	0.983
女性, n/n total (%)	6/14 (42.9%)	9/16 (56.3%)	0.715
初発割合, n/n total (%)	13/14 (92.9%)	15/16 (93.8%)	1
初発時ヘモグロビン, g/dL	8.1 (7.5-9.1)	7.9 (6.7-10.0)	0.901
初発時血小板数, ×10 ⁹ /L	11 (8-12)	11 (7-13)	0.754
初発時LDH, IU/L	1086 (931-1282)	1038 (857-1272)	0.854
初発時血清クレアチニン, mg/dL	1.01 (0.68-1.51)	1.15 (0.82-1.39)	0.739
初発時T-Bil, mg/dL	3.9 (2.6-4.8)	3.1 (2.5-4.2)	0.394
初発時精神神経症状, n/n total (%)	11/14 (78.6%)	9/16 (56.3%)	0.26
初発時ADAMTS13活性 <0.5%の割合 n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
初発時ADAMTS13定量 (%)	<1.5 (<1.5-6.2)	<1.5 (<1.5-3.7)	0.077
初発時ADAMTS13インヒビター, BU/mL	8.0 (4.6-12.7)	3.3 (1.2-6.4)	0.058
初発時抗ADAMTS13 IgG抗体, U/mL	100.7 (59.6-215.9)	65.1 (24.6-76.0)	0.43

表2 治療内容の比較

	カブラシズマブ群 (n=14)	非カブラシズマブ群 (n=16)	P value
血漿交換施行割合, n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
血漿交換回数, n	8 (7-8.8)	15 (8-20)	0.025
血漿交換終了日 (日)	8 (7-16.5)	22 (9-27.3)	0.049
ステロイド治療, n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
リツキシマブ投与患者割合, n/n total (%)	11/14 (78.6%)	13/16 (81.4%)	1
リツキシマブ初回投与日 (日)	12 (4.5-15.5)	10 (7-13)	0.954
カブラシズマブ投与期間 (日)	49 (39.5-59.5)	-	-

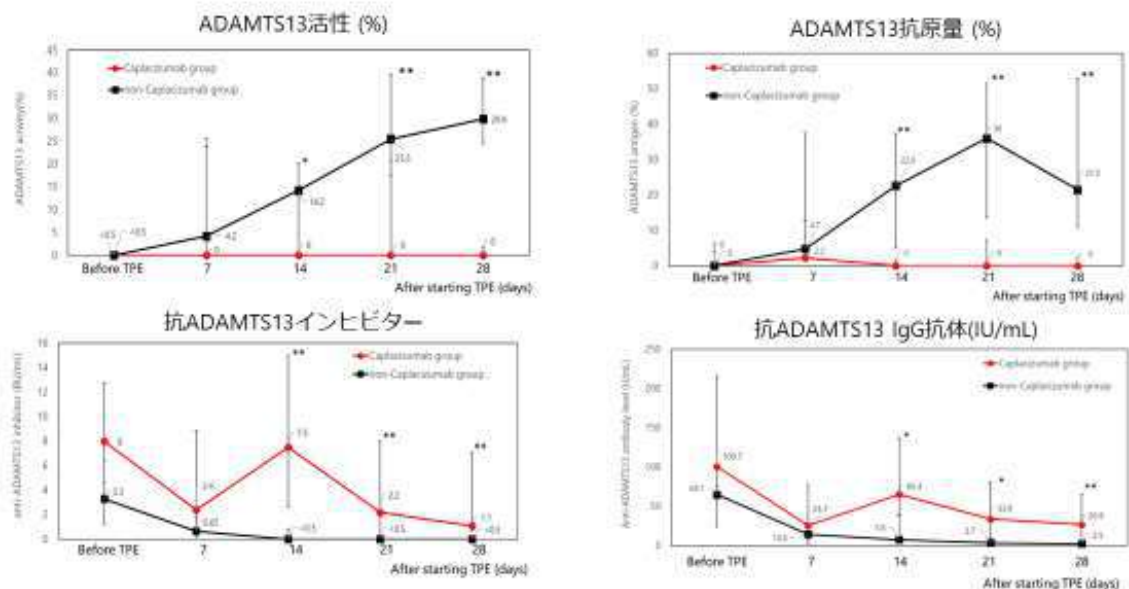


図1 カブラシズマブ使用群と非使用群のADAMTS13活性等の推移

aHUS の診断、治療効果判定を目的とした補体機能検査の開発研究

研究分担者：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

研究協力者：加藤規利 名古屋大学医学部附属病院腎臓内科

研究要旨

aHUS は急速に TMA を発症し、血小板減少、溶血性貧血、AKI を含む臓器障害を呈する生命にかかわる重篤な疾患である。補体介在性 TMA とも呼ばれるように、補体の異常活性化が病態の本質であり、補体活性化を抑制する抗 C5 抗体薬が開発されてからは、生存率が劇的に改善している。一方で確定診断に至るバイオマーカーがなく、治療に比して診断方法の開発が遅れていることが問題である。

現在唯一とも言える補体機能測定系として、ヒツジ赤血球溶血試験が挙げられる。本研究では、aHUS 全国調査研究と紐付ける形で、aHUS の臨床像、遺伝学的背景と、ヒツジ赤血球溶血試験の有用性を評価するとともに、溶血試験の欠点補った新たな補体機能検査の開発を目指す。

また、早期診断が除外診断に頼ることもあり臨床的な混乱を招いている実情がある。2015 年に作成した aHUS 診療ガイド以降も新たなエビデンスが蓄積してきており、本研究班のもと改訂委員会を結成し、6 月に aHUS 診療ガイド 2023 を発刊、aHUS の診断、治療の啓蒙に寄与した。

A. 研究目的

非典型溶結性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は、補体第 2 経路の異常な活性化が引き起こす血栓性微小血管障害症 (TMA) である。抗 C5 抗体薬が開発されてから、aHUS の治療成績は劇的に改善している。早期の治療介入によりその後の腎臓を中心とした臓器障害を軽減できるといった報告がある一方で、遺伝学的検査は結果を得るのに時間を要し、早期に確定診断に至る方法がなく、臨床上の大きな問題と考えられている。

aHUS の診断は、補体調節因子の遺伝学的検査と、抗 CFH 抗体測定、また他の TMA

を引き起こす疾患を除外することによってなされるが、これらは aHUS の病態の本質である、発症時の補体系の活性化を評価する方法ではない。

現在最も信頼される補体機能検査はヒツジ赤血球溶血試験である。奈良県立医科大において開発され、その後東京大学 aHUS 事務局において検査が引き継がれた。2020 年 4 月に aHUS 事務局が名古屋大学に移管されるに伴い、本法も名古屋大学に引き継がれ、名古屋大学 aHUS 全国調査研究に基づき、症例相談を受けた際に検査結果をフィードバックしている。溶血試験の診断への寄与、臨床的、遺伝学的バックグラウンドとの関連、

より診断の感度をあげるための工夫に関して詳察を行う。

また、ヒツジ赤血球溶血試験にも、CFHの機能喪失型の aHUS 以外において検出率が低いこと、ヒツジ赤血球という生体材料を用いることから、溶血度が不安定であることといった欠点が挙げられる。このような点を補うため、新たな補体機能検査を開発する。

抗 C5 抗体薬が使用できるようになり、治療方針、治療成績が変わり、様々なエビデンスが蓄積されてきている。2015 年に発行された aHUS 診療ガイドを今回 8 年ぶりに改定するに至った。

B. 研究方法

ヒツジ赤血球溶血試験において 0-72 抗体にて CFH を阻害し、陽性コントロールとしたオリジナル法に加え、エクリズマブを *in vitro* で作用させ、陰性コントロールとした変法をそれぞれの臨床検体に対して行い、診断への感度を評価する。

またヒツジ赤血球の代わりに、血管内皮細胞株 X を用いて C3b や C5b-9 といった補体タンパクの沈着を FCM において評価した。

ガイド改訂に関しては、日本小児科学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本補体学会、日本移植学会の各学会より委員を選出し、2020 年より合計 11 回の改訂会議を行った。CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」について、エビデンスに基づき、推奨文を作成した。ガイドは関連学会等を通して広くパブリックコメントを求めた。

C. 研究結果

2023 年度の一年間で、aHUS の疑い 83 件の臨床相談を引き受け、同胞含む 89 件のヒツジ赤血球溶血試験を行った。2020 年より 53 症例を aHUS と診断し、検査を行った症例に限れば、57%で補体関連遺伝子の病的バリエントを検出した。溶血試験は未発症者 3 例を含む 9 例で陽性。CFH バリエントは 6/7 (86%) で陽性。一方で日本人に多いと言われる C3 バリエントでは 1/11 (9%) でしか陽性所見を得ることが出来なかった。

新規検査法開発では、反応を起こさせる患者血漿にそもそも C3 が多く含まれないため、C3 を強制的に発現する血管内皮細胞を樹立し、検査データを集積中である。

2023 年 6 月に aHUS 診療ガイドを改定した。補体介在性 TMA と再定義したこと、その他の TMA のカテゴリーの新設、妊娠、高血圧、腎移植といった aHUS と鑑別の難しい二次性 TMA の解説を追加、診断フローチャートの新設、CQ 「aHUS に対し抗 C5 抗体薬は推奨されるか」の設定、抗 C5 抗体薬投与中の注意、中止の判断の内容を新たに盛り込んだ。

D. 考察

ヒツジ赤血球溶血試験は、決して aHUS の感度が高くないが特異度にかんしては、CFH の機能異常に対しては、ほぼ確実に検出することが出来、CFH が重症化しやすいバリエントであることを鑑みると、有意義であることがわかった。

新規検査法開発に関しては、遺伝学的検査でバリエントの検出のない aHUS をしっかりと検出することを主眼に、感度、特異度を算出し、臨床応用をめざし、

まずは事務局に相談の会った症例に対してフィードバックを行う準備をしている。

2023 年度に aHUS 診療ガイド改訂を行い、そこで新たな TMA のカテゴリーの新設や、抗 C5 抗体薬の中止の議論にも踏み込むことが出来た。さらに希少疾患である本疾患の認知を啓蒙していきたい。

E. 結論

今後も aHUS、あるいは TMA 疾患に対して臨床相談を広く受け付け、検査を通して主治医先生と議論を深めることで臨床成績に改善に微力ながら尽力したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osawa, K., Yamamoto, S., Yamano, Y., Kita, A., Okamoto, K., Kato, N., Tatematsu, Y., Kojima, F., Ohya, M., Hara, S., Murata, S.-I., Inoue, N., Maruyama, S., & Araki, S.-I. (2023). Overlapping Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy with Mutation in CFI in a Japanese Patient: A Case Report. *Internal Medicine*.
2. Tasaki, Y., Tsujimoto, H., Yokoyama, T., Sugimoto, N., Kitajima, S., Fujii, H., Hidaka, Y., Kato, N., Maruyama, S., Inoue, N., & Wada, T. (2024). Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH::CFHR1 fusion gene and

CFHR3-1-4-2 gene duplication. *Frontiers in Immunology*, 15, 1360855.

2. 学会発表

1. 永尾ふみか、加藤大思、埜中広一、杉谷未央、古林勉、松本洋典、岩井俊樹、内山人二、丸山彰一、加藤規利、立俵良崇、臨床的非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) に対しエクリズマブが奏功した一例. 第 119 回 近畿血液学地方会
2. Noritoshi Kato, Diagnosis of aHUS and Japanese Clinical Guide. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology, Asian session • APSN Continuing Medical Education (CME) joint symposium, June 9, 2023, PACIFICO YOKOHAMA, Conference center Yokohama, Japan

3. 一般向け講演会 該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

血栓性血小板減少性紫斑病の疫学調査

研究分担者：宮川義隆 埼玉医科大学 血液内科

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の治療を受けている患者数は、特定医療費（指定難病）受給者証から 361 名（令和 3 年度）と判明した。有病率、発症年齢は欧米に近い。後天性 TTP の急性期と寛解期の再発予防に対する抗体医薬リツキシマブの適応拡大について、日本血液学会を通じて厚生労働省に適応拡大に関する要望書を提出した。

A. 研究目的

希少疾患で国の指定難病である血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の疫学調査を行う。

B. 研究方法

特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の調査、臨床個人調査票の疫学調査に必要なデータの精査、国際学会に参加して欧米の疫学調査を行う。

C. 研究結果

令和 3 年度の TTP 患者の特定医療費受給者証所持者は 361 名であった。欧米の罹患率から推定すると、国内患者数は約 400～500 名とされる。TTP と急性期と寛解期の再発予防に対するリツキシマブの適応拡大について、日本血液学会を通じて厚生労働省 未承認薬・適応外薬検討会議に審査依頼を行った。

D. 考察

国内の患者数は欧米の罹病率に近いと考えられる。来年度以降、臨床個人調査票を用いた疫学調査を行う。

E. 結論

超希少疾病に対する抗体薬リツキシマブの適応拡大と来年度の疫学調査に向けた情報収集を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Broome CM, et al. Lancet 402, 1648, 2023
2. Roth A, et al. Blod Adv 7, 5890-5897, 2023
3. Miyakawa Y, et al. Int J Hematol 117, 366-377, 2023
4. Roth A, et al. Am J Hematol 1246-1253, 2023

2. 学会発表

日本血液学会、日本血栓止血学会、アメリカ血液学会

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析

研究分担者： 小亀浩市 国立循環器病研究センター分子病態部

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) は、von Willebrand 因子切断酵素 ADAMTS13 の活性著減で発症する難治性疾患である。ADAMTS13 活性を著減させる原因の一つとして ADAMTS13 遺伝子異常があり、これは先天性 TTP をもたらす。本研究では、日本における先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析を実施し、発症メカニズムの解明とともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の診療ガイド作成・改定に寄与することを目的とする。今年度は、昨年度に引き続き、新たな先天性 TTP 疑い患者を対象とした PCR ダイレクトシーケンシング解析と、未解決患者を対象としたロングリードシーケンシング法の確立を目指した。先天性 TTP 疑い患者 1 名の解析では p. C908Y と p. C1130S の複合ヘテロ接合性が原因であることがわかった。ロングリードシーケンシング法については種々の工夫を導入したプログラムを開発した。その過程で、未解決患者のうち 1 名の発症原因が p. L274P と de novo の p. C1039Y による複合ヘテロ接合性であることが判明した。

A. 研究目的

全身性の重篤な疾患である血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP、指定難病 64) は、止血タンパク質 von Willebrand 因子 (von Willebrand factor; VWF) を特異的に切断する血漿プロテアーゼ ADAMTS13 の活性著減が原因で発症する。ADAMTS13 活性の損失は、先天的には ADAMTS13 遺伝子異常で、後天的には抗 ADAMTS13 自己抗体 (インヒビター) の出現で起こる。ADAMTS13 遺伝子異常によって潜性遺伝 (劣性遺伝) 様式で発症する TTP を先天性 TTP あるいは Upshaw-

Schulman 症候群 (Upshaw-Schulman syndrome; USS) と呼ぶ。我々は、先天性 TTP 疑い患者の ADAMTS13 遺伝子解析、日本人一般住民の ADAMTS13 活性と遺伝子多型の分析、ADAMTS13 結合タンパク質の探索、ADAMTS13 分子の立体構造解析などに重点をおいて研究を進めてきた。本研究事業では、先天性 TTP 疑い患者の遺伝子解析を継続的に行い、遺伝子異常の特徴や発症機構に関する知見を蓄積することともに、TTP を含む疾患群である血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) の診療ガイド作成・改定に寄与することを目的としている。

ADAMTS13 の酵素活性が 10%未満でい

ンヒビターが陰性であれば、先天性 TTP の可能性が高いと考え、遺伝子解析を行う。我々はこれまで、先天性 TTP 疑い患者および家族を対象に ADAMTS13 遺伝子の塩基配列を調べ、先天性 TTP 発症の原因となる遺伝子異常を特定してきた。一般に、遺伝性疾患が疑われる患者の遺伝子の塩基配列は、標的遺伝子の各エクソンを PCR で増幅して塩基配列を解読する方法、すなわち PCR ダイレクトシーケンシング法によって決定される。我々もまず、ADAMTS13 遺伝子の各エクソンの外側に結合するよう設計した PCR プライマーを用いて、検体 DNA から各エクソンを選択的に増幅させ、その塩基配列を決定する。これまでに我々が行った先天性 TTP 患者解析の場合、約 9 割の症例はこの方法で複合ヘテロ接合性あるいはホモ接合性の原因バリエーションが同定された。PCR ダイレクトシーケンシング法で原因バリエーションが一つしか、あるいは一つも見つからない場合、PCR ダイレクトシーケンシング法の弱点を補完する方法として開発したゲノム定量 PCR 法を行ってきた。この方法で、これまでに 3 患者の ADAMTS13 遺伝子にそれぞれ異なる欠失異常を見出した。しかし、それでもなお両アレルに原因バリエーションが見つからない家系が残っており、解析方法のさらなる開発が必要な状況である。

今年度は、新たに見出された先天性 TTP 疑い患者 1 名の原因バリエーションを明らかにするために、患者および家族の ADAMTS13 遺伝子解析を実施した。さらに、これまでに PCR ダイレクトシーケンシング法およびゲノム定量 PCR 法で両ア

レルの原因バリエーションを同定できなかった未解決の 4 家系に対し、ロングリードシーケンシング法による解析を継続し、種々の改善や工夫を加えて解析法の確立を目指した。

B. 研究方法

患者および家族から得られた血球画分を凍結状態で受け取り、解析開始まで冷凍保管した。DNA 調製には illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit (Cytiva) を使用した。全 29 個のエクソンを PCR で増幅するために、24 ペアのプライマーを用いた。あとのシーケンシング反応を効率的に行うために、センス方向プライマーの 5' 側に M13F 配列を、アンチセンス方向プライマーの 5' 側に M13R 配列を付加しておいた。エクソン 7 以外は一般的な PCR 条件で容易に増幅させることができる。エクソン 8 および 26-27 の増幅では反応液に DMSO を添加した。エクソン 7 は GC 塩基の割合が非常に高いため、GC-RICH PCR System (ロッシュ) を使用した。アガロースゲル電気泳動で PCR 産物の分子量を確認した。ExoSAP-IT (Thermo Fisher Scientific) で PCR 反応液に残ったプライマーの除去と未反応 dNTP の不活化を行った後、M13F および M13R プライマーでシーケンシング反応を行った。反応終了後、CleanSEQ (ベックマン・コールター) で精製し、Genetic Analyzer 3500xl (アプライド・バイオシステムズ) に供して波形データを得た。

解析ソフトウェア Sequencher (ジーンコード) を用いて波形データを観察し、対象領域 (各エクソンとその前後約 20

塩基) のレファレンス配列と比較した。エクソンにバリエーションが見つかった場合、cDNA 配列 (GenBank: AB069698.2) と照合してアミノ酸配列への影響などを調べた。バリエーションが先天性 TTP の原因として既知であれば、原因バリエーションとして確定した。未報告であれば、アミノ酸レベルでの変化の特徴から機能への影響を類推した。日本人の ADAMTS13 遺伝子に存在する 6 個のミスセンス多型 (p. T339R, p. Q448E, p. P475S, p. P618A, p. S903L, p. G1181R) は原因バリエーションから除外した。

一方、これまでに PCR ダイレクトシーケンシング法およびゲノム定量 PCR 法で両アレルの原因バリエーションを同定できなかった 4 家系の原因バリエーションを探索するため、GridION (ナノポア・テクノロジー) によるロングリードシーケンシング解析を進めた。ナノポアによる解析では、標的 DNA の両端にシーケンシング用アダプターを付加するステップにおいて、これまでの検討で PCR 産物に後付けする ligation 法が適していると結論したため、今回もそれを採用した。得られたデータは、ショートリードシーケンシングでは判別できない距離のハプロタイプ決定 (フェージング) が可能になるよう、種々のソフトウェアを比較しながら解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立循環器病研究センターおよび奈良県立医科大学の倫理委員会で研究計画の承認を受けた上で実施している。

C. 研究結果

当該患者は、臨床症状や ADAMTS13 活性検査等から TTP が疑われ、奈良医大輸血部による詳細な検査の結果、ADAMTS13 活性 0.5%未満、インヒビター陰性であったため、先天性 TTP の可能性が強く推定された。そこで、ADAMTS13 遺伝子を PCR ダイレクトシーケンシング法で解析した結果、c. 2723G>A (p. C908Y) バリエーションと c. 3389G>C (p. C1130S) バリエーションがそれぞれヘテロ接合性で同定された。母に c. 2723G>A バリエーションが、父に c. 3389G>C バリエーションがヘテロ接合性で同定され、患者は両変異による複合ヘテロ接合体であると推定された。c. 2723G>A は他の家系で同定されたことのある原因バリエーションであり、c. 3389G>C は未報告であった。

ロングリードシーケンシング法においては、これまでに ADAMTS13 遺伝子全長を 1 対のハプロタイプブロックで連結すること、すなわちフェージングに成功し、1 塩基バリエーション (SNV) 検出はかなり高精度になったものの、同一塩基が連続する領域では PCR に付随するエラーが存在することを報告していた。今回、ロングレンジ PCR に起因する、より大きな問題を見出した。ロングリードシーケンシング法では、ヘテロ SNV を利用したフェージングにより、2 個のバリエーションの複合ヘテロ性 (別アレルに載っている) を検証することができる。そこで、de novo バリエーションのため複合ヘテロ性の証明が困難であった患者の DNA を解析したところ、遺伝子全長でのフェージングに、一見、成功した。しかし、父母のゲノム DNA で検証すると誤りが生じて

いた。そこで、各リードを個別抽出して手作業で解析した結果、正確なフェージングに成功し、複合ヘテロ接合性であることが明らかになった。つまり、この患者は、母由来のアレルに存在していたミスセンスバリエント c. 821T>C (p. L274P) と父由来のアレルに生じた de novo ミスセンスバリエント c. 3116G>A (p. C1039Y) による複合ヘテロ接合性が発症原因であった。

さらに既存の解析ソフトウェアで誤りが生じた原因も分かった。それは、ロングレンジ PCR をベースとした解析において、1) リード間を跨ぐバリエントの組み合わせ多様性が低い、2) PCR キメラ産物が存在する、3) アレル間で PCR 効率が大きく異なる場合があるなど、特有の攪乱要素が考慮されていないためであった。そこで、バイオインフォマティクス専門家と共同で、PCR 産物のロングリードシーケンシングに最適化した新たなプログラムを開発した。そのプログラムでは、まずプライマー配列を入力して PCR 産物毎に解析した後、互いに重複した PCR 産物を連結するが、その際に必要な調整を行うことに注力した。患者の ADAMTS13 遺伝子で性能を検証した結果、フェージングの正誤もバリエント正答率も既存のプログラムより大きく向上していることがわかった。

D. 考察

遺伝性希少疾患の診断を確定する際、原因バリエントを特定することはきわめて重要である。シーケンシング技術の向上に伴い、遺伝子解析の方法は変化していくと予想されるが、希少疾患で、か

つ、先天性 TTP のように責任遺伝子が限定されている場合、依然として PCR ダイレクトシーケンシング法がコスト面等で優れている。今年度も、種々の工夫により効率化した PCR ダイレクトシーケンシング法で先天性 TTP 疑い患者 1 名に発症原因と考えられる ADAMTS13 遺伝子異常を同定した。今回同定されたのは、2 種のミスセンスバリエントであった。いずれも、ADAMTS13 の本来の機能、すなわち VWF 切断活性を発揮できなくなるバリエントであると考えられる。これまでの知見から考えると、いずれもタンパク質が細胞外に分泌されなくなるバリエントである可能性が高い。

これまでに解析した結果をまとめると、先天性 TTP 疑い患者 68 名 (61 家系) のうち 65 名 (58 家系) に、複合ヘテロ接合性 (47 家系) あるいはホモ接合性 (11 家系) の原因バリエントを同定したことになる。バリエントは 70 種類で、その内訳は、ミスセンス 45 種類 (64.2%)、フレームシフト 11 種類 (15.7%)、ナンセンス 8 種類 (11.4%)、スプライシング異常 4 種類 (5.7%)、構造異常 2 種類 (2.9%) であった。論文発表されている海外の原因バリエントを含めると全部で約 200 種類となっている。

解析した 61 家系のうち 3 家系には、未発見の遺伝子異常が存在する可能性があり、解決すべき課題として残っている。今年度の検討で、ロングリードシーケンシングによる解析の問題点と解決策が明確になったので、今後 ADAMTS13 遺伝子解析力が大きく向上することが

期待される。

E. 結論

先天性 TTP 疑い患者 1 名の ADAMTS13 遺伝子をダイレクトシーケンシング法で解析した結果、両アレル性の異常が同定された。さらに、ロングリードシーケンシングによる ADAMTS13 全長解析の問題点と解決策が明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Ko Sakatsume, Tsuyoshi Doman, Mihoko Yamashita, Kota Goto, Masaki Tateishi, Misako Suzuki, Ryutaro Shirakawa, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yasunori Kawate, Mizuki Miura, Hiroshi Takiguchi, Yoshimitsu Soga, Shin-ichi Shirai, Kenji Ando, Yoshio Arai, Takaharu Nakayoshi, Yoshihiro Fukumoto, Hiroyuki Takahama, Satoshi Yasuda, Toshihiro Tamura, Shin Watanabe, Takeshi Kimura, Nobuhiro Yaoita, Hiroaki Shimokawa, Yoshikatsu Saiki, Koichi Kaikita, Ken-ichi Tsujita, Shinji Yoshii, Hiroshi Nakase, Shin-ichi Fujimaki, Hisanori Horiuchi: von Willebrand factor Ristocetin co-factor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis. Res. Pract. Thromb. Haemost. 8,

102284 (2023)

- 2) Kazuki Fukuma, Hiroshi Yamagami, Masafumi Ihara, Tomotaka Tanaka, Toshiyuki Miyata, Shigeki Miyata, Koichi Kokame, Kunihiro Nishimura, Yuriko Nakaoku, Haruko Yamamoto, Mikito Hayakawa, Kenji Kamiyama, Yukiko Enomoto, Ryo Itabashi, Eisuke Furui, Yasuhiro Manabe, Masayuki Ezura, Kenichi Todo, Kazuo Hashikawa, Shinichiro Uchiyama, Kazunori Toyoda, and Kazuyuki Nagatsuka: P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study. J. Atheroscler. Thromb. 30, 39-55 (2023)
- 3) Akihiro Tsuji, Toshiyuki Miyata, Akihiro Sekine, Reiko Neki, Koichi Kokame, Tsutomu Tomita, Yumi Kashima, Ryotaro Asano, Jin Ueda, Tatsuo Aoki, and Takeshi Ogo: Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombin p.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance. Intern. Med. 62, 885-888 (2023)
- 4) 秋山正志, 小亀浩市: von Willebrand 因子・ADAMTS13 研究における最近の進歩. Thromb. Med., 印刷中 (2024)
- ### 2. 学会発表
- 1) 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: Long range PCR を用いた

ロングリードシーケンシングのフェーシング攻略法. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日

- 2) 秋山正志, Teena Bhakuni, 小亀浩市: プロテインSとTAM受容体を介した血管内皮細胞における血液脳関門保護機能. 第69回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023年5月27日
- 3) 樋口(江浦)由佳, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードのターゲットシーケンシングと全ゲノムシーケンシングを併用したADAMTS13遺伝子解析. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
- 4) 叶盛, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: VWF遺伝子解析の困難性を克服するロングリードシーケンシング法の構築. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
- 5) 丸山慶子, 小亀浩市: プロテインS遺伝子のイントロン1に同定した転写調節領域の機能解析. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
- 6) 山崎泰男, 小亀浩市: Weibel-Palade小体の形成過程で内腔はV-ATPaseにより酸性化される. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
- 7) 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一: 大動脈弁狭窄症に随伴する後天性フォンヴィレブランド症候群

の診断におけるVWF:RCo/VWF:Agの有有用性についての検討. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日

- 8) 堀内久徳, 大久保礼由, 菅原新吾, 藤原亨, 樋口(江浦)由佳, 小亀浩市, 早川正樹, 松本雅則, 川手康徳, 藤巻慎一. 大動脈弁狭窄症症例における凝固第VIII因子活性とフォンヴィレブランド因子活性(VWF:RCo)、抗原量(VWF:Ag)の関係についての検討. 第45回日本血栓止血学会学術集会, 北九州, 2023年6月15-17日
- 9) Hisanori Horiuchi, Noriyuki Okubo, Shingo Sugawara, Tohru Fujiwara, Yuka Eura, Koichi Kokame, Masaki Hayakawa, Masanori Matsumoto, Yasunori Kawate, Shin-ichi Fujimaki: Comparison of VWF:RCo/VWF:Ag ratios with the VWF large multimer indices in patients with aortic stenosis. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Montreal, Canada, June 24-28, 2023

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

特発性血栓症に関する研究グループ 研究総括

サブグループリーダー：横山 健次

研究分担者：横山健次 東海大学医学部附属八王子病院
大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
松下 正 名古屋大学医学部附属病院
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

研究協力者：尾島 俊之 浜松医科大学
落合 正行 九州大学
小林 隆夫 浜松医療センター
杉浦 和子 名古屋市立大学
鈴木 伸明 名古屋大学
田村 彰吾 北海道大学
辻 明宏 国立循環器病研究センター
橋本 典諭 東海大学医学部附属八王子病院
宮田 敏行 国立循環器病研究センター
家子 正裕 岩手県立中部病院
松木 絵里 慶應義塾大学
榛沢 和彦 新潟大学
野上 恵嗣 奈良県立医科大学

研究要旨

- ・全国医療機関からの症例の遺伝子解析、遺伝子変異部位のデータ集積を継続、情報の格納先を移転し(J-THReC. jp)、更新、公開している。
- ・特発性血栓症レジストリ参加施設を 11 施設に拡大した。
- ・プロテイン S (PS) 活性の標準化、基準値を設定した。
- ・遺伝性血栓性素因妊婦の診療ガイド改正を目的とする WG を結成して、改正点の検討をした。
- ・特発性血栓症診断基準改正のための WG を結成して改正作業を始める準備をした。
- ・「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」の書籍を発行した。
- ・地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査を行った。
- ・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—二次調査結果を報告した。

A. 研究目的

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する。

B. 研究方法

1. 遺伝性血栓性素因症例ならびに遺伝子変異部位のデータ集積 (松下、田村、鈴木、大賀)

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、データを集積する。

2. 特発性血栓症のレジストリ運用 (横山、森下、松木、橋本、疫学・統計解析：島田)

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への登録を進める。

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 (松下、森下、家子)

全国のWGの研究協力者とともに、健常人と欠乏症患者血漿を集めて解析を行う。

4. 遺伝性血栓性素因妊婦の診療の手引きの改正 (横山、大賀、根木、小林)

改正版の作成に向けてWGを結成、CQを設定し、情報を収集、最終的に改正版を作成する。

5. 特発性血栓症診断基準の改正 (横山、大賀、松下、根木、森下)

抗凝固阻止因子活性測定値の標準化を踏まえて診断基準の改正をすすめる。

6. 包括的診療ガイドの作成準備 (横山、大賀、松下、根木、森下)

診療ガイド作成に必要な情報を集める。

7. 災害時における血栓症予防の啓発 (横山、森下、榛沢)

地震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解析し公表する。

8. 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 (小林、杉浦、尾島、森下)

二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会に研究の申請、承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 2023年のJ-THReC参加施設は、共同研究機関が14施設、協力研究機関が1施設の、計15施設であった。J-THReC発足後1年間(2023年1月から2023年12月)の先天性血栓性素因の遺伝子解析数は7件であり、その解析症例の内訳はプロテインS欠乏症が2例、プロテインC欠乏症が3例、アンチトロンビン欠乏症が1例、原因不明の静脈血栓症が1例であった。また九州大学では検査部に依頼を受けた検査と診療支援、ならびにかずさDNA研究所の*PROC*、*PROS1*、ならびに*SER-PIN1* 遺伝子の解析支援を継続している。

2. レジストリ参加施設を 11 施設まで拡大した。
 3. 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ガイド改正を目的とする 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改訂作業に着手した。
 5. 新たな遺伝性血栓性素因（アンチトロンビンレジスタンスなど）を診断基準に含めるかの検討を開始した。
 6. 「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」の書籍を発行した。
 7. 地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査を行うとともに、過去のデータの見直しをして解析法を検討した。
 8. PS 欠乏症 317 例（総分娩数 725, 405 に対し 0.044%）、次いで 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、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（ $p < 0.0001$ ）。
- D. 考案**
1. 指定難病 327（特発性血栓症）の申請では遺伝子関連検査の果たす役割が

大きく、検査を希望する医療機関や患者のニーズ（特に遠方施設からの要望）に十分応えられない状況が続いてきた。今回、J-THReC を組織したことにより、患者に名古屋大学医学部附属病院を受診していただくことなく解析を実施することが可能となった。

2. 参加施設は拡大したが、レジストリへの登録はまだ進んでいない。各施設に働きかけを続ける必要がある。
3. 抗凝固因子活性測定の標準化、基準値設定は特発性血栓症の診断基準改訂のためにも重要である。
4. 遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定に当たっては、国内外の最新の情報を盛り込むことも重要ではあるが、国内の実臨床の状況も鑑みて策定すること、また政策的には、保険適用外の薬剤や検査項目もガイドラインに記載することで、公知申請に必要な条件を満たすという側面がある点に注意を払い策定する必要があると考えられる。
5. 標準化された抗凝固因子活性値を診断基準に適用していく。
6. 今後診療ガイドの周知を図り、啓蒙活動を進める。
7. 豊富なデータが蓄積されており、適切に解析することが重要である。
8. 二次調査結果は今後の診療指針作成の参考になると思われた。

E. 結論

3 年後の到達目標に向けて、最初の 1 年間で必要な研究を進めることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenet G, Nolan B, Zulfikar OB, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier CG, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammass F, Mei B, Andersson SR, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis (ATLAS-PPX). *Blood*. 2024 Mar 7;blood.2023021864. Epub ahead of print.
2. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. *Int J Lab Hematol*. 2024 Mar 1.
3. Notoh H, Yamasaki S, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T, Tamura S. Basement membrane extract potentiates the endochondral ossification phenotype of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-based cartilage organoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Mar 15;701:149583.
4. Reding MT, Álvarez-Román MT, Castaman G, Janbain M, Matsushita T, Meijer K, Schmidt K, Oldenburg J. Interim analyses of the multinational real-world prospective cohort HEM-POWR study evaluating the effectiveness and safety of daoctocog alfa pegol in patients with hemophilia A. *Eur J Haematol*. 2024 Feb;112(2):286-295.
5. Kenet G, Young G, Chuansumrit A, Matsushita T, Yadav V, Zak M, Male C. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov;21(11):3109-3116.
6. Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K; ADVANCE Japan Working Group. Hemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1519-1528.
7. Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, Halimeh S, Matsushita T, Nørland A, Wahid MN, Nemes L. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1475-1482.
8. Matsuda N, Imai N, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda

- T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Kawashima H. Clinical course and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and haemophilia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 1;35(10):1211-1215.
9. Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Use of nonacog beta pegol during surgery in persons with hemophilia B: a case series. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 21;7(7):102208.
 10. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
 11. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. *Intern Med*. 62(6):885-888, 2023.
 12. Fukuda I, Hirayama A, Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Tajima T, Tachiiri M, Okayama Y, Sunaya T, Hirano K, Hayasaki T. Safety Profile and Effectiveness of rivaroxaban for patients with venous thromboembolism in Japan -Results from Post-Marketing Surveillance (XASSENT) -. *Circ J* 2023; 87(9): 1175 - 1184. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0104
 13. Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thromb J*. 2024; 22:18. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00581-z>
 14. 小林隆夫：肺血栓塞栓症の予防と治療指針。土井研人編著，救急・集中治療最新ガイドライン 2024-' 25，総合医学社，東京，pp297-304，2024
 15. Shirozu H, Ichiyama M, Ishimura M, Kuraoka A, Egami N, Dongchon K, Ohga S, Nakano T, Sagawa K: Thrombosed pulmonary artery and ductus arteriosus aneurysm in a heritable protein S-deficient newborn. *AJP Rep*. 2023;13(3):e44-e48. doi: 10.1055/a-2101-7738.
 16. Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S: Stroke in a

- protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Apr;70(4):e30047.
17. 江上直樹, 落合正行, 市山正子, 井上普介, 園田素史, 石村匡崇, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一: 血栓性素因スクリーニングの臨床的意義 新生児血栓症の全国調査からの洞察. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 32 巻 2 号 Page51-58, 2023
 18. 落合正行、大賀正一: 新生児溶血性貧血. *日本臨牀 血液症候群* (第 3 版) I 2023;26:372-375
 19. 江上直樹、落合正行、石村匡崇、大賀正一: 【匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド】(5 章) 疾患まとめ 小児領域の DIC. *検査と技術* 2023;51(9):1101-1105
- 2. 学会発表**
1. Tadashi Matsushita , Nobuaki Suzuki , Chiai Nagae , Azusa Nagao , Masahiko Ando , Yachiyo Kuwatsuka , Daisuke Nosaka , Yui Kyogoku , Tomomi Shimura , Keiji Nogami AKATSUKI 48-Week Interim Analysis: Emicizumab and Immune Tolerance Induction in People with Hemophilia A and Factor VIII Inhibitors ASH2023 (USA) 2023/12/10
 2. 松下 正 血栓止血分野における基礎研究の臨床応用 第 85 回血液学会 学術集会 シンポジウム 6 2023/10/14
 3. 松下 正 血液製剤の製造と輸血療法における品質改善 第 47 回日本血液事業学会総会 2023/10/3
 4. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA 法による異常フィブリノゲン血症スクリーニング 1 年間の単施設前向き観察研究 第 24 回日本検査血液学会学術集会 2023/7/29
 5. 岡本 修一, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 患者由来 endothelial colony forming cell (ECFC) を用いた VWF 欠損状態における血管新生能の評価 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 6. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 川口 裕佳, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病患者における抗血小板療法の現状 当施設での経験 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 7. 松下 正, Reding Mark T., Alvarez Roman Maria Teresa, Sanabria Martin, Castaman Giancarlo, Janbain Maissaa, Meijer Karina, Schmidt Kathrin, Oldenburg Johannes ダモクトコグアルファペゴルの実臨床下での有効性と安全性を評価する HEM-POWR 研究中間解析結果 第

- 45 回日本血栓止血学会学術集会
2023/6/15-17
8. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 小林 亮太, 水野 成美, 尾崎 凌斗, 清井 仁, 松下 正, 嶋 緑倫 エミシズマブ出血予防投与を開始した難治性後天性血友病 A の一例 AGEHA 試験コホート 2 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 9. 徳丸 星奈, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 小嶋 哲人, 早川 文彦, 松下 正 マウス下大静脈結紮モデルを用いたアンチトロンビンレジスタンスに対する抗血栓療法の検討 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 10. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 川口 裕佳, 岡本 修一, 兼松 毅, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 フィブリノゲン製剤の定期補充療法が有効であった先天性無フィブリノゲン血症の 1 例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 11. 田村 彰吾, 桂木 裕実, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 藤井 渉, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 能藤 日向子, 山崎 智司, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 先天性無フィブリノゲン血症 2 症例に同定した FGA exon 4 のホモ接合体欠失 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
 12. 山崎 尚也, 近澤 悠志, 兼松 毅, 野島 正寛, 竹谷 英之, 鈴木 伸明, 澤田 暁宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聡, 松下 正, 長尾 梓 成人血友病患者の合併症に関する多施設共同前向きコホート研究 (ADVANCE Japan) ベースライン報告 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/16
 13. 松下 正, Kenet Gili, Nolan Beatrice, Zulfikar Bulent, Antmen Bulent, Kampmann Peter, You Chur-Woo, Vilchevska Kateryna, Bagor Catherine N., Sharif Azizan, Peyvandi Flora, Young Guy, Negrier Claude, Quan Ting, Poloskey Stacey, Sussebach Christian, Shammass Fadi, Andersson Shauna, Mei Baisong, Kavakli Kaan 予防治療から切り替えた血友病 A/B を対象とした fitusiran の有効性/安全性を評価する第 3 相試験結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
 14. 松下 正, ヒメネスジュステ・ビクター, アングチャイスクシリ・パンテプ, カスタマン・ジャンカルロ, セボ・カタリナ, ハニング・ジェスパー, ハルドヤコブセン・ソニヤ, マーラング・ジョニー, 野上 恵嗣, シャピロ・エイミー インヒビターを保有する血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第 3 相 explorer7 試験の主要解析結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会

- 2023/6/15
15. 松下 正, Kenet Gili, Chuansumrit Ampaiwan, Young Guy, Yadav Vandana, Zak Marek, Male Christoph 治療歴のない重症血友病 A 患者に対する N8-GP の免疫原性・安全性・有効性(pathfinder6 最終結果) 第 45 回日本血栓止血学会 学術集会 2023/6/15
 16. 川口 裕佳, 鈴木 伸明, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 牛田 貴文, 今井 健史, 小谷 友美, 清井 仁, 松下 正 D ダイマーモニタリングによる血栓ハイリスク妊婦に対する抗血栓療法 当院における 35 症例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
 17. 根木玲子、澤田雅美、中西篤史、柿ヶ野藍子、神谷 津子、岩永直子、金川武司、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量抗凝固療法についての検討」第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会 5/12-14/2023 東京都
 18. 2. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、森優花、伊田和史、宮田敏行、吉松 淳「機械弁置換術後妊婦に対する自施設の治療量抗凝固療法プロトコールについての検討」第 45 回日本血栓止血学会学術集会 6/15-17/2023 福岡県
 19. 根木玲子「妊娠治療量ヘパリンのモニタリングとして APTT は適切だろうか？」第 28 回近畿血栓症研究会 11/25/2023 大阪府
 20. Reiko Neki, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Kota Nakajima, Yuka Mori, Kazufumi Ida, Toshiyuki Miyata, Jun Yoshimatsu
「Anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant women with mechanical prosthetic heart valves」ISTH 2023 Congress, June 24-28, Montréal
 21. 横山 健次. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症レジストリ. 第 18 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 2024 年 2 月
 22. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓症を有する妊婦の妊娠分娩管理に向けた全国調査～予防的抗凝固療法に関する検討～. 第 33 回日本疫学会総会, 浜松, 2023. 02. 03
 23. 小林隆夫: 院内における肺塞栓症予防対策. 自治医科大学附属さいたま医療センター医療安全研修, 大宮, 2023. 0526
 24. 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防～リスク評価と予防対策. 半田市立半田病院共催 VTE 医療安全セミナー, 半田, 2023. 0529
 25. 小林隆夫: 周産期の静脈血栓塞栓症—遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理を中心に—. 第 28 回近畿血栓症研究会, 2023. 1125
 26. 小林隆夫: トップダウンで取り組む VTE 予防対策. 病院経営における VTE (静脈血栓塞栓症) 予防対策, 2023. 1222

27. Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: The genotype and phenotype association of early-onset thrombophilia in Japan. The 13th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2023 in TSUKUBA 2023. 7. 21-22 筑波
28. 江上直樹：早発型遺伝性血栓症の遺伝学的・臨床学的特徴. 第65回日本小児血液・がん学会学術集会. シンポジウム「小児血栓止血診療の課題がどこまで解明され、どのように今後展開されていくのか」2023. 9. 29-10. 1 札幌
29. Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: Early-onset thrombophilia; Nationwide registry and literature review in Japan. The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Best abstract award. 2023. 11. 11 online
30. 宮内雄太、園田素史、石村匡崇、江口祥美、江口克秀、原田頌隆、澤野徹、井上普介、落合正行、大賀正一：電撃性紫斑病を契機に診断された新生児先天性プロテインC欠乏症の女兒例～眼合併症の課題～(最優秀演題賞・真木賞). 第33回日本産婦人科・新生児血液学会 2023. 6. 9 埼玉
3. 一般向け講演会
なし
- H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

特発性血栓症レジストリ構築に関する研究

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院
研究協力者：松木 絵里 慶應義塾大学
橋本 典論 東海大学医学部附属八王子病院

研究要旨

「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）」は、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）およびプロテインS（PS）が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、血栓症を発症する症候群である。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構築して運用を開始した。現在レジストリには12施設が参加しており、今後拡大予定である。

A. 研究目的

「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）」とは、血液凝固制御因子であるアンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）およびプロテインS（PS）が生まれつき欠乏することなどにより、血栓ができやすい体質になり、若年性（40歳以下）に重篤な血栓症を発症する症候群である。2017年に国の指定難病となつてはいるものの、その認知度はまだ高くない。本邦における遺伝性血栓性素因を有する特発性血栓症の診断の誘因となったイベントや家族歴、遺伝性素因の確定にあたっての遺伝子検査の実施、診断後の治療内容の詳細を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

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構築し

た。情報収集に用いるEDCの構築、サーバー維持はクリニッククラウド株式会社に委託して行った。班会議、学会などを通してレジストリについての周知を図り、参加施設を募集した。

C. 研究結果

レジストリには表1に示す項目を登録する。現在表2に示す12施設がレジストリに参加しており、今後さらに参加施設を拡大する予定である。

D. 考察

AT、PCまたはPSが欠乏することにより若年性に重篤な血栓症を発症することがある。新生児・乳児期には脳出血・梗塞や電撃性紫斑病などを引き起こし、小児期・成人では時に致死性となる静脈血栓塞栓症（VTE）の発症や繰り返す再発の原因となる。VTEでは主に深部静脈血栓症（DVT）および肺血栓塞栓症（PTE）を発症するが、稀な部位における血栓症

を発症することもある。また、PC 欠乏症では、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈塞栓症をより若年で発症する可能性も近年示唆されており、早期に遺伝性素因を明らかとし、慎重な管理を行うことは生命予後にも影響を与える重要な課題である。本研究で構築したレジストリへの患者登録が進めることにより、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り、本邦における遺伝性特発性血栓症の実態を明らかになることが期待される。

E. 結論

特発性血栓症レジストリを構築して参加施設を募集、症例登録を開始した。今

後各機さらに参加施設を拡大する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

横山 健次. 遺伝性血栓性素因による特発性血栓症レジストリ. 第 18 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 2024 年 2 月

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

該当なし

表1 レジストリ登録項目

		登録時	1年	2年
診断に関する事項				
	診断名	●		
症状				
	臨床症状	●	●	●
	CT、MRI、超音波等の画像検査で確認された無症候性の所見	●	●	●
検査所見				
	遺伝学的検査	●		
	遺伝性を示唆する所見	●		
発症と経過				
	血栓症発症の有無	●	●	●
	発症の誘因	●	●	●
出血症状				
	入院または輸血を必要とする出血	●	●	●
治療				
	治療*2の有無	●	●	●

*1 診断時から登録時までのすべての情報

*2 補充療法、抗凝固療法、血栓融解療、血栓吸引療法、下大静脈フィルター、ヘパリン自己注射、肝移植、その他

表2 レジストリ参加施設

東海大学医学部附属八王子病院・血液腫瘍内科・横山 健次

金沢大学大学院・医薬保健学総合研究科保健学専攻・病態検査学講座・森下 英理子

慶應義塾大学医学部・血液内科・松木 絵里

愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部・山之内 純

名古屋大学医学部附属病院輸血部・鈴木 伸明

広島市立舟入市民病院・高蓋 寿朗

奈良県立医科大学輸血部・血液内科・松本 雅則

埼玉医科大学血液内科・宮川 義隆

倉敷中央病院血液内科・上田 恭典

奈良県総合医療センター血液・腫瘍内科・八木 秀男

群馬大学医学部附属病院血液内科・小川 孔幸

日本医科大学附属病院血液内科・森下 英理子

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

研究分担者：大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
研究協力者：落合 正行 九州大学環境発達医学研究センター
石村 匡崇 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学
園田 素史 九州大学病院小児科
江上 直樹 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
市山 正子 小倉医療センター小児科
堀田多恵子 九州大学病院検査部
内海 健 九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科
石黒 精 国立成育医療研究センター血液内科
西久保敏也 奈良県立医科大学附属病院総合周産期医療センター
野上 恵嗣 奈良県立医科大学小児科
末延 聡一 大分大学大分子子ども急性救急疾患学部門
医療・研究事業

研究要旨

研究分担者らは、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」の策定を分担した。私たちは、新生児から成人期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 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った。EOT レジストリより臨床像の多様性が示された。効率的な迅速診断法の確立、網羅的解析に向けた遺伝子パネルの開発、ならびに診療ガイドを発刊し、個別化医療の実施を目指す。

A. 研究目的

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症は稀少であるが、集中治療や周術期医療の進歩、および疾患認知の普及に伴い、報告数が増加した。私たちの施設では、小児期に発症した特発性血栓症に対して遺伝子検査ならびに診療支援を行ってきた。これまでの実績より、日本人小児血栓症患者は、成人患者と同

様にプロテイン C (PC)、プロテイン S (PS)、ならびにアンチトロンビン (AT) 欠乏症が主因であること、発症時期は新生児期と Adolescents and Young Adults (AYA) 世代に多いこと、新生児・乳児患者は PC 欠乏症が多く、AYA 世代患者は PS と AT 欠乏症が多いこと、さらに胎児水頭症、頭蓋内出血、電撃性紫斑病など成人患者とは異なる臨床像を呈

することを示した。そこで私たちは、新生児から成人期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 thrombophilia) と捉え、EOT 特有の包括的な診療アルゴリズムの確立を目指した。

B. 研究方法

九州大学病院小児科及び検査部で、全国の施設より依頼を受けた血栓性素因の症例を前向きに集積し、遺伝子検査と診療支援を行った。本研究計画は九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 (448-02) の承認を受けている。

特発性血栓症における遺伝子検査が2020年度より保険収載された。当グループではかずさ DNA 研究所より委託を受け、当該遺伝子検査の報告書作成支援を行った。

C. 研究結果

1. EOT レジストリ

当院で遺伝子検査を行った症例を中心に、1993年6月から2020年4月までに診断された EOT 患者 101 名を解析し、Pediatric Blood & Cancer に報告した。年齢別抗凝固活性基準値を用いると、EOT を高感度でスクリーニングできた。PC 欠乏症の初発症状は頭蓋内出血/梗塞が全年代で半数を占め、PS または AT 欠乏症では肺動脈/静脈血栓塞栓が優位であった。PC 欠乏症の頭蓋内病変や眼病変は胎児期発症も多い一方、電撃性紫斑の胎児期発症は報告がない。PC と活性化 PC の、脳血管系の発生における特異的な働きの解明が PC 欠乏症の胎児治療につ

ながる可能性がある。

特発性血栓症における遺伝子検査が2020年度より保険収載された。私たちはかずさ DNA 研究所より委託を受け、当該遺伝子検査の報告書作成支援を行っている。

2. 新生児特発性血栓症遺伝子パネル

本邦で報告された新生児期血栓症の遺伝学的背景に基づき、遺伝子解析パネルを作成している。未診断例での検証を継続し、新規の原因遺伝子もいくつか候補が挙げられている。今後それらの遺伝子を搭載したパネルの作成を検討している。

3. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド

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、「新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド (仮)」を計画した。本研究グループが編集、日本小児血液・がん学会/日本産婦人科・新生児血液学会を編集協力として、出版費用の分担の内諾を頂いている。研究分担者と研究協力者には執筆の分担を頂いた。令和5年度内の発刊を目指して、出版社と準備を進めている。

D. 考察

新生児期から成人期に向けて発症する特発性血栓症の患者は、成人患者と同様な血栓性素因を有することが明らかになった。EOT レジストリ登録数は増加しているが、遺伝子検査を受けていない患者、遺伝子検査で確定診断が得られなかった患者が確認された。レジストリの認知と網羅的診断が課題となる。

E. 結論

EOT レジストリより患者特有の臨床像が示され、遺伝性 PC 欠乏症に対する根治治療（肝移植ほか）や新規医療（直接経口抗凝固薬、プロトロンビン複合体濃縮製剤ほか）の有用性も確認された。個別化医療に向けたエビデンス構築が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Shirozu H, Ichiyama M, Ishimura M, Kuraoka A, Egami N, Dongchon K, Ohga S, Nakano T, Sagawa K: Thrombosed pulmonary artery and ductus arteriosus aneurysm in a heritable protein S-deficient newborn. *AJP Rep.* 2023;13(3):e44-e48. doi: 10.1055/a-2101-7738.
- 2 Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S: Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30047.
- 3 江上直樹, 落合正行, 市山正子, 井上普介, 園田素史, 石村匡崇, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一: 血栓性素因スクリーニングの臨床的意義 新生児血栓症の全国調査からの洞察. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 32 巻 2 号 Page51-58, 2023

- 4 落合正行、大賀正一：新生児溶血性貧血. *日本臨牀 血液症候群*(第 3 版) I 2023;26:372-375

- 5 江上直樹、落合正行、石村匡崇、大賀正一：【匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド】(5 章) 疾患まとめ 小児領域の DIC. *検査と技術* 2023;51(9):1101-1105

2. 学会発表

- 1 Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: The genotype and phenotype association of early-onset thrombophilia in Japan. The 13th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2023 in TSUKUBA 2023. 7. 21-22 筑波
- 2 江上直樹：早発型遺伝性血栓症の遺伝学的・臨床学的特徴. 第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会. シンポジウム「小児血栓止血診療の課題がどこまで解明され、どのように今後展開されていくのか」2023. 9. 29-10. 1 札幌
- 3 Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S: Early-onset thrombophilia; Nationwide registry and literature review in Japan. The 18th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). Best abstract award. 2023. 11. 11 online
- 4 宮内雄太、園田素史、石村匡崇、江口祥美、江口克秀、原田頌隆、

澤野徹、井上普介、落合正行、大賀正一：電撃性紫斑病を契機に診断された新生児先天性プロテインC欠乏症の女児例～眼合併症の課題～(最優秀演題賞・真木賞). 第33回日本産婦人科・新生児血液学会
2023.6.9 埼玉

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

先天性血栓性素因の分子病態解析

研究分担者：松下 正 名古屋大学医学部附属病院

研究協力者：鈴木伸明 名古屋大学医学部附属病院

田村彰吾 北海道大学大学院保健科学研究院

研究要旨

特発性血栓症は環境因子を含む様々な危険因子が複合的に合わさり発症する multifactor disease であるが、その多くが先天性血栓性素因の保因を発症要因とする。特発性血栓症の先天性血栓性素因はアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの遺伝子バリエーションが多くを占めるが、これら遺伝子に変異を認めない原因不明の症例も数多く存在する。本研究は国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子変異の同定を進め、それぞれの遺伝子変異の分子病態を解明することを目的と定める。

当研究グループでは今まで精力的にこれら因子の遺伝子解析を実施してきたが、これまでの研究実施体制では主幹施設である名古屋大学医学部附属病院を受診することが必須であり、検査を希望する医療機関や患者のニーズに十分応えられない状況が続いてきた。そこで、我々は多施設による解析体制によって今まで以上に多くの解析を引き受けられる仕組みを構築するべく、2023年に研究連盟組織 血栓止血コンソーシアム (J-THReC, <https://j-threc.jp/>) を組織した。J-THReC 発足後の2023年1月から2023年12月までの1年間の先天性血栓性素因の遺伝子解析数は7件であった。今後はJ-THReCへの参加施設の拡大を図り、特発性血栓症の遺伝子解析例数を増やすことで、分子病態の解明を進めていく。

A. 研究目的

特発性血栓症は環境因子を含む様々な危険因子が複合的に合わさり発症する多因子関連疾患である。特発性血栓症の遺伝的特徴には、複合遺伝性疾患であること、同一表現型でも遺伝的に不均一であること、低い浸透率、高い表現型模写、ここの遺伝的因子の関与が小さいことなどが挙げられる。特発性血栓症に関わる遺伝的素因には先天性血栓性素因がある。先天性血栓性素因はアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの

遺伝子バリエーションが多くを占めるが、これら遺伝子に病的バリエーションを認めない原因不明の症例も数多く存在する。本研究は国内の特発性血栓症症例を対象に原因遺伝子バリエーションの同定を進め、それぞれの遺伝子バリエーションの分子病態を解明することを目的と定める。

B. 研究方法

全国から特発性血栓症の遺伝子解析を引き受けるために、名古屋大学医学部附属病院を主幹施設とした多施設共同研究連盟組織 血栓止血コンソーシアム

(J-THReC) を組織した。J-THReC への参加形式は共同研究機関としての参加と協力研究機関としての参加の 2 通りの方法を設定した。本研究計画は名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院生命倫理審査委員の承認を受けている(承認番号: 2015-0391-7)。

J-THReC への参加方法の詳細

共同研究機関としての参加方法

1. 名古屋大学および自施設の生命倫理審査の承認をもって共同研究機関として登録
2. 名古屋大学へ診療情報と検体送付
3. 担当医へ結果の報告

協力研究機関としての参加方法

1. J-THReC HP の問い合わせフォームを通じて担当医から症例について連絡
2. 患者自身に HP にアクセスいただき、同意書にサイン
3. 受診時に担当医へ同意書を渡し、診療情報と検体送付を依頼
4. 結果の送付は担当医へも行うが、結果は本人へ説明(オンラインツールを活用)

C. 研究結果

2023 年の J-THReC 参加施設は、共同研究機関が 14 施設、協力研究機関が 1 施設の、計 15 施設であった。

J-THReC 発足後 1 年間(2023 年 1 月から 2023 年 12 月)の先天性血栓性素因の遺伝子解析数は 7 件であり、その解析症例の内訳はプロテイン S 欠乏症が 2 例、プロテイン C 欠乏症が 3 例、アンチロンビン欠乏症が 1 例、原因不明の静脈血栓症が 1 例であった。そのうち、原因遺

伝子バリエーションの同定に至った症例は 3 例であり、プロテイン S 欠乏症に *PROS1* c.1870+1 G>A heterozygote、*PROS1* c.462 T>G p.Cys154Trp heterozygote を、プロテイン C 欠乏症に *PROC* c.1106C>T p.Pro369Leu heterozygote、*PROC* c.793 C>T p.Leu265Phe heterozygote、*PROC* c.1015 G>A p.Val339Met heterozygote を、アンチロンビン欠乏症に *SERPINC1* c.295dup p.Ala99Glyfs*6 を同定した。原因不明の静脈血栓症は現在解析中である。

なお、これまで当研究グループで運用してきた Japan Thrombosis Mutation Database (JTMD) は J-THReC に統合して今後もデータ蓄積を継続する。

D. 考察

当研究グループでは先天性血栓性素因解析の主要研究施設として今まで精力的に先天性血栓性素因の遺伝子解析を実施してきたが、これまでの研究実施体制では主幹施設である名古屋大学医学部附属病院を受診することが必須であった。指定難病 327 (特発性血栓症) の申請では遺伝子関連検査の果たす役割が大きく、検査を希望する医療機関や患者のニーズ(特に遠方施設からの要望)に十分応えられない状況が続いてきた。今回、J-THReC を組織したことにより、患者に名古屋大学医学部附属病院を受診していただくことなく解析を実施することが可能となった。今後、ホームページを主軸に学会などを通じた情報発信で参加施設の拡大を目指したい。

E. 結論

J-THReC の立ち上げにより、これまで

解析を実施できなかった症例の解析が可能になる。今後、参加施設の拡大を図り、特発性血栓症の遺伝子解析例数を増やすことで、分子病態の解明を進めていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenet G, Nolan B, Zulfikar OB, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier CG, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shamma F, Mei B, Andersson SR, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis (ATLAS-PPX). *Blood*. 2024 Mar 7; blood.2023021864. Epub ahead of print.
2. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. *Int J Lab Hematol*. 2024 Mar 1.
3. Notoh H, Yamasaki S, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T, Tamura S. Basement membrane extract potentiates the endochondral ossification phenotype of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-based cartilage organoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Mar 15; 701:149583.
4. Reding MT, Álvarez-Román MT, Castaman G, Janbain M, Matsushita T, Meijer K, Schmidt K, Oldenburg J. Interim analyses of the multinational real-world prospective cohort HEM-POWR study evaluating the effectiveness and safety of damoctocog alfa pegol in patients with hemophilia A. *Eur J Haematol*. 2024 Feb; 112(2):286-295.
5. Kenet G, Young G, Chuansumrit A, Matsushita T, Yadav V, Zak M, Male C. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov; 21(11):3109-3116.
6. Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K; ADVANCE Japan Working Group. Hemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia*. 2023 Nov; 29(6):1519-1528.
7. Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, Halimeh S, Matsushita T, Nørland

- A, Wahid MN, Nemes L. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1475-1482.
8. Matsuda N, Imai N, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Kawashima H. Clinical course and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and haemophilia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 1;35(10):1211-1215.
 9. Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Use of nonacog beta pegol during surgery in persons with hemophilia B: a case series. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 21;7(7):102208.
 10. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
- ## 2. 学会発表
1. Tadashi Matsushita, Nobuaki Suzuki, Chiai Nagae, Azusa Nagao, Masahiko Ando, Yachiyo Kuwatsuka, Daisuke Nosaka, Yui Kyogoku, Tomomi Shimura, Keiji Nogami AKATSUKI 48-Week Interim Analysis: Emicizumab and Immune Tolerance Induction in People with Hemophilia A and Factor VIII Inhibitors ASH2023 (USA) 2023/12/10
 2. 松下 正 血栓止血分野における基礎研究の臨床応用 第 85 回血液学会 学術集会 シンポジウム 6 2023/10/14
 3. 松下 正 血液製剤の製造と輸血療法における品質改善 第 47 回日本血液事業学会総会 2023/10/3
 4. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA 法による異常フィブリノゲン血症スクリーニング 1 年間の単施設前向き観察研究 第 24 回日本検査血液学会学術集会 2023/7/29
 5. 岡本 修一, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 患者由来 endothelial colony forming cell (ECFC) を用いた VWF 欠損状態における血管新生能の評価 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
 6. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 川口 裕

- 佳, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病患者における抗血小板療法の現状 当施設での経験 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
7. 松下 正, Reding Mark T., Alvarez Roman Maria Teresa, Sanabria Martin, Castaman Giancarlo, Janbain Maissaa, Meijer Karina, Schmidt Kathrin, Oldenburg Johannes ダモクトコグアルファペゴルの実臨床下での有効性と安全性を評価する HEM-POWR 研究中間解析結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
8. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 小林 亮太, 水野 成美, 尾崎 凌斗, 清井 仁, 松下 正, 嶋 緑倫 エミシズマブ出血予防投与を開始した難治性後天性血友病 A の一例 AGEHA 試験コホート 2 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
9. 徳丸 星奈, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 小嶋 哲人, 早川 文彦, 松下 正 マウス下大静脈結紮モデルを用いたアンチトロンビンレジスタンスに対する抗血栓療法の検討 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
10. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 川口 裕佳, 岡本 修一, 兼松 毅, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 フィブリノゲン製剤の定期補充療法が有効であった先天性無フィブリノゲン血症の 1 例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
11. 田村 彰吾, 桂木 裕実, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 藤井 渉, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 能藤 日向子, 山崎 智司, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 先天性無フィブリノゲン血症 2 症例に同定した FGA exon 4 のホモ接合体欠失 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
12. 山崎 尚也, 近澤 悠志, 兼松 毅, 野島 正寛, 竹谷 英之, 鈴木 伸明, 澤田 暁宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聡, 松下 正, 長尾 梓 成人血友病患者の合併症に関する多施設共同前向きコホート研究 (ADVANCE Japan) ベースライン報告 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/16
13. 松下 正, Kenet Gili, Nolan Beatrice, Zulfikar Bulent, Antmen Bulent, Kampmann Peter, You Chur-Woo, Vilchevska Kateryna, Bagor Catherine N., Sharif Azizan, Peyvandi Flora, Young Guy, Negrier Claude, Quan Ting, Poloskey Stacey, Sussebach Christian, Shammash Fadi, Andersson Shauna, Mei Baisong, Kavakli

Kaan 予防治療から切り替えた血友病A/Bを対象としたfitusiranの有効性/安全性を評価する第3相試験結果 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15

14. 松下 正, ヒメネスジュステ・ビクター, アングチャイスクシリ・パンテプ, カスタマン・ジャンカルロ, セポ・カタリナ, ハニング・ジェスパー, ハルドヤコブセン・ソニヤ, マーラング・ジョニー, 野上 恵嗣, シャピロ・エイミー インヒビターを保有する血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第3相explorer7試験の主要解析結果 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
15. 松下 正, Kenet Gili, Chuansumrit Ampaiwan, Young Guy, Yadav Vandana, Zak Marek, Male Christoph 治療歴のない重症血友病 A

患者に対するN8-GPの免疫原性・安全性・有効性(pathfinder6最終結果) 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15

16. 川口 裕佳, 鈴木 伸明, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 牛田 貴文, 今井 健史, 小谷 友美, 清井 仁, 松下 正 Dダイマーモニタリングによる血栓ハイリスク妊婦に対する抗血栓療法 当院における35症例 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15

3. 一般向け講演会

該当なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

「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」の策定および普及・啓発活動と改定版策定に向けて

研究分担者：根木玲子 国立循環器病研究センター・ゲノム医療支援部・
遺伝相談室・室長、産婦人科部

研究要旨

血液凝固制御因子であるアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の遺伝的欠乏症により、若年性に重篤な血栓症を発症することが知られている。これを遺伝性血栓性素因という。初版の「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 30(2): 5-54, 2021) の掲載から 2024 年 4 月現在で 3 年が経過した。これまで本診療の手引きの普及・啓発活動のための全国の医療者向けの Web セミナーの開催、学術集会での講演、あるいは学会誌への投稿を通じ活動してきた。また 2024 年に発表された全国アンケート調査(二次調査)結果からも、日本の医療現場の実態が明らかとなった。今年度はこれらの現状を踏まえ、現時点での問題点を抽出し、ガイドライン改定版に向けての項目を整理し、改訂作業に着手を始めた。海外のガイドラインや文献等も参考に改定作業を進めている。

A. 研究目的

「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 2021 年 3 月(令和 2 年度)に日本産婦人科・新生児血液学会誌 30(2): 5-54, 2021 に掲載。同年 5 月(令和 3 年度)には英語版の診療の手引きを JOGR 誌(Kobayashi, et al. JOGR 2021)に掲載し 3 年が経過した。この間に、医療者向け Web 公開講座も開催した。国内では班員である小林らによる「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩の全国アンケート二次調査結果」(Kobayashi T, et al. Thromb J. 2024) が 2024 年に公表された。海外においてもいくつかの参考になる論文も公表されている。これらを参考にし、今後 3 年間で初版の手引きの改定

版を作成することを目標とする。

2023 年度の初年度は、初版の改訂版策定に向けて、ガイドラインの記述方式の検討、改訂すべき項目、追加すべき項目について検討し、執筆分担者の決定、改訂作業に着手することを目標とした。

遺伝性血栓性素因と妊娠・分娩管理に関して実施した Web セミナーでの質問事項も整理した。また、小林らの全国アンケート二次調査結果を踏まえ、新たな項目立てを検討し執筆担当者を選定した。さらに国内外を含めて文献検索を行い、ガイドライン改定版に反映することを目的とした。

B. 研究方法

これまでの各種ガイドラインを参考にし、ガイドラインの記述方式について

検討した。国内の遺伝性血栓性素因に関する研究成果や遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩の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、これまでの項目の改訂や新たに必要な項目を検討した。また、他の領域での産婦人科関連ガイドラインも参照し、妊婦および遺伝性疾患に必要なとされる情報についても検討した。

C. 研究結果

①ガイドラインの記述方式について

近年、ガイドラインの策定にあたっては、Minds ガイドラインが推奨されている。Minds の定義は「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システムティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」とある。しかしながら、システムティックレビューの極めて少ないこの領域において、Minds の定義に即した診療ガイドラインに変更することは、不可能である。そこで今回は、BQ, CQ 方式で策定することとした。

また初版で判然としなかったデータが、全国アンケート二次調査結果から明らかになっているので、それらを改訂版に盛り込んでいく必要がある。したがって、CQ の項目は大幅に改定し、各血栓性素因別に具体的に CQ を設けることとした。また、Web 公開講座での質問事項も参考にする。前回の CQ1-4 は Background Question (BQ) として固定し、妊娠分娩管理の臨床的な問題に関して Clinical Question (CQ) を設ける。CQ についても

項目を見直した。

なお、新生児領域では班員である小児科チームを中心に「新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を新たに策定され 2024 年 4 月に出版されたので、この領域は割愛することとした。

②改訂および追加すべき項目について

- ・全国アンケート二次調査結果から、いくつかの日本の医療現場の実態が明らかになった。そこで、遺伝性血栓性素因を、アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症ごとに分けて CQ を設定することにした。

- ・初版の CQ1-4 は Background Question (BQ) として固定し、妊娠分娩管理の臨床的な問題に関して Clinical Question (CQ) を設ける。

- ・総論として新たに「特発性血栓症について」の項目を加えることとした。指定難病になったことや、施設基準に適合した保険医療機関においては遺伝学的検査の保険点数 5000 点、遺伝カウンセリング加算として患者 1 人につき月 1 回に限り、1000 点（検査後）を所定点数に加算可能なことなども明記する。

- ・「遺伝性血栓性素因とは？」の項目には、これまでのアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S 欠乏症に加えて、アンチトロンビン抵抗性についての記載を充実させ、今後の指定難病に組み込むことも念頭に記載する。

- ・最近、特に重要なテーマとなっている「遺伝カウンセリング」あるいは「プレコンセプションケア」といった項目を新たに設けることとした。

・Web セミナーでの質問も参考にする。
以下に今後の検討課題について列挙した。

- 1) AT 欠乏症以外の場合、ヘパリン類による抗凝固療法中の AT 製剤の補充についてはどうあるべきか。
- 2) 抗凝固療法中に維持すべき AT 活性値についてどうあるべきか。
- 3) 父親が遺伝性血栓性素因保有者の場合の対応はどうあるべきか。
- 4) 妊娠中の具体的な抗凝固療法はどうあるべきか。

といった内容である。

③公知申請について

ガイドラインに記載することによって、公知申請に必要な条件を満たすという側面もあるので、ガイドラインに盛り込む内容も慎重に検討したいと考えている。妊娠中の治療量抗凝固療法には保険適用外である低分子量ヘパリン、保険請求できる測定回数に制限のある抗 Xa 活性(ヘパリン血中濃度)などについての内容を盛り込み、公知申請を目指せる体制を整える。

D. 考察

国内での治療量抗凝固療法には、低分子量ヘパリンが保険適用外であること、抗 Xa 活性は保険で測定できる回数に制限のあることなどから、欧米のガイドラインをそのままあてはめることができない。したがって国内の産科診療の現状を考慮した遺伝性血栓性素因のガイドラインの策定が求められると考えられた。同時に欧米に追い付くためには、公知申請を目指せる体制を整えることも重要であると考えられた。

E. 結論

遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定に当たっては、国内外の最新の情報を盛り込むことも重要ではあるが、国内の実臨床の状況も鑑みて策定すること、また政策的には、保険適用外の薬剤や検査項目もガイドラインに記載することで、公知申請に必要な条件を満たすという側面がある点に注意を払い策定する必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, et al. Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance. Intern Med. 62(6):885-888, 2023.

2. 学会発表

1. 根木玲子、澤田雅美、中西篤史、柿ヶ野藍子、神谷 津子、岩永直子、金川武司、吉松淳「機械弁置換術後患者における妊娠中の治療量抗凝固療法についての検討」第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会 5/12-14/2023 東京都
2. 根木玲子、光黒真菜、岡本章、中島康太、森優花、伊田和史、宮田敏行、吉松淳「機械弁置換術後妊婦に対する自施設の治療量抗凝固療法プロトールについての検討」第 45 回日本血栓止血学会学術集会 6/15-17/2023 福岡県
3. 根木玲子「妊娠治療量ヘパリンのモニタリングとして APTT は適切だろうか？」第 28 回近畿血栓症研究会 11/25/2023

大阪府

4. Reiko Neki, Mana Mitsuguro, Akira Okamoto, Kota Nakajima, Yuka Mori, Kazufumi Ida, Toshiyuki Miyata, Jun Yoshimatsu 「Anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant women with mechanical prosthetic heart valves」 ISTH 2023 Congress, June 24-28, Montréal

3. 一般向け講演会

該当なし

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

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—二次調査結果

研究協力者：小林隆夫 浜松医療センター

杉浦和子 福岡県立大学

尾島俊之 浜松医科大学

研究代表者：森下英理子 金沢大学

研究要旨

わが国における遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理の実態を明らかにするために、郵送法によりアンケート調査を行った。対象施設は日本産科婦人科学会周産期登録施設とした。調査は2段階で、一次調査では施設の遺伝性血栓性素因患者の実態概要の把握と症例の有無について把握し、二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。

A. 研究目的

わが国における遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理の実態を明らかにするために厚生労働省班研究「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）」において、郵送法によりアンケート調査を行った

B. 研究方法

2014年～2018年までの5年間を対象とし、対象施設は2019年6月に日本産科婦人科学会周産期登録施設415施設（1施設は産科閉鎖、1施設は病院閉鎖のため実質413施設）とした。調査は2段階で、一次調査では施設の遺伝性血栓性素因患者の実態概要の把握と症例の有無について把握し、二次調査では遺伝性血栓性素因合併症例ありの施設に対し個票調査を行った。二次調査結果が具体的な血栓症の特徴を示しているので紹介する。なお、解析対照となるコントロー

ル症例として同期間における日本産科婦人科学会周産期登録データより約118万症例を入手した。本研究は、金沢大学、浜松医療センターおよび日本産科婦人科学会倫理委員会で承認を受けている（承認番号はそれぞれ1210-1、2021-3-095 および131）。

C. 研究結果

一次調査では遺伝性血栓性素因患者の登録は各施設の判断基準のまま集計したが、二次調査では厳格な適合基準を設け、確定もしくは確からしい血栓性素因症例に限って検討した。その結果、妊娠中のみ活性値を測定したプロテインS（PS）欠乏症の多くが適合基準に合致せず除外され、PS欠乏症317例（総分娩数725,405に対し0.044%）、次いでアンチトロンビン（AT）欠乏症80例（同0.011%）、プロテインC（PC）欠乏症50例（同0.007%）となった。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例程度と推定される。血栓症発症はAT欠乏症22例(27.5%)とPC欠乏症14例(28.0%)で、それぞれPS欠乏症42例(13.2%)より有意に多かった($p<0.01$)が、コントロール症例と比較すればいずれも有意に多かった($p<0.0001$)。血栓症発症は妊娠中72例(92.3%)で妊娠15週までに49例(62.8%)が発症し、早いものでは妊娠5週での発症が見られたため、妊娠前の診断確定例では、妊娠確認後早期に抗凝固療法を開始する必要がある。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)が最多であったが、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た($p<0.0001$)。PS欠乏症とPC欠乏症はコントロール症例より習慣流産の頻度が有意に多かったが(3回以上の流産でそれぞれ $p<0.0001$ と $p<0.001$)、遺伝子診断が多くの症例で行われていないため、PS欠乏症と習慣流産の因果関係は不明瞭であった。胎盤機能不全に起因する母体合併症はコントロール症例と有意差なく、新生児症例でもAT欠乏症で在胎不当過小児のみ有意に多かった($p<0.05$)以外はコントロール症例と有意差なかった。AT欠乏症妊婦に対するAT製剤補充は1500~3000単位/週が最多で、妊娠中67.5%、分娩時60.0%、分娩後36.3%の症例で行われていた。

E. 結論

この結果、妊娠中や分娩時はAT補充療

法が、分娩後は抗凝固療法が多く行われていることになり、今後の診療指針作成の参考になると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda I, Hirayama A, Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Tajima T, Tachiiri M, Okayama Y, Sunaya T, Hirano K, Hayasaki T. Safety Profile and Effectiveness of rivaroxaban for patients with venous thromboembolism in Japan -Results from Post-Marketing Surveillance (XASSENT) -. *Circ J* 2023; 87(9): 1175 - 1184. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0104
2. Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan. *Thromb J.* 2024; 22:18. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00581-z>
3. 小林隆夫: 肺血栓塞栓症の予防と治療指針. 土井研人編著, 救急・集中治療最新ガイドライン 2024-' 25, 総合医学社, 東京, pp297-304, 2024

2. 学会発表

1. 杉浦和子, 小林隆夫, 森下英理子, 尾島俊之. 指定難病である特発性血栓症を有する妊婦の妊娠分娩管理に

に向けた全国調査～予防的抗凝固療法に関する検討～. 第 33 回日本疫学会総会, 浜松, 2023. 02. 03

2. 小林隆夫: 院内における肺塞栓症予防対策. 自治医科大学附属さいたま医療センター医療安全研修, 大宮, 2023. 0526
3. 小林隆夫: 静脈血栓塞栓症の予防 ～リスク評価と予防対策. 半田市立半田病院共催 VTE 医療安全セミナー, 半田, 2023. 0529
4. 小林隆夫: OC・LEP 製剤と血栓症～今知っておくべきこと～. ジェミーナ 配合錠 オンライン講演会, 2023. 1021
5. 小林隆夫: 周産期の静脈血栓塞栓症－遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理を中心に－. 第 28 回近畿血栓症研究会, 2023. 1125
6. 小林隆夫: トップダウンで取り組む VTE 予防対策. 病院経営における VTE (静脈血栓塞栓症) 予防対策, 2023. 1222

3. 一般向け講演会

該当なし

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森下英理子	循環抗凝固因子による出血傾向 後天性血友病A	畠清彦	血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-	日本臨床	東京	2023	253-257
森下英理子	循環抗凝固因子による出血傾向 後天性第V因子欠乏症(第V因子インヒビター)	畠清彦	血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-	日本臨床	東京	2023	258-262
森下英理子	後天性凝固線溶異常症 循環抗凝固因子による出血傾向 自己免疫性後天性第XIII因子欠乏症	畠清彦	血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-	日本臨床	東京	2023	263-268
山之内純	特発性血小板減少性紫斑病	福井次矢, 高木誠, 小室一成, 阿部理一郎	今日の治療指針 2024	医学書院	東京	2024	701-703
加藤規利	血栓性微小血管症	南学正臣	腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第9版	診断と治療社	日本	2023	
加藤規利	血栓性微小血管症(溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病など)	福井次矢	今日の治療指針 2024年版 - 私はこう治療している	医学書院	日本	2024	627-628
立俵良崇、加藤規利、丸山彰一	TMA：分類を整理し、最新の治療に繋げる	南学正臣	腎臓内科診療の掟	中外医学社	日本	2023	203-212
加藤規利、丸山彰一	【出血傾向をきたす血小板減少症】非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS) - 疾患概要と抗補体治療時代の治療戦略	森下英理子	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	日本	2024	656-660
根木玲子、宮田敏行	【血栓に強くなる-産婦人科診療に活かす最新知識-】診断・治療 遺伝性・後天性血栓性素因と産科診療		産科と婦人科	(株)診断と治療社	東京	2023	1091-1097

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Serizawa M, Hirai K, Morishita E.	Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan.	Thromb J	8;22(1)	18	2024
Sugihara H, Marumo A, Okabe H, Kohama K, Mera T, Morishita E.	Platelet and large platelet ratios are useful in predicting severity of COVID-19.	Int J Hematol		https://doi.org/10.1007/s12185-024-03737-9	2024
Togashi T, Nagaya S, Meguro-Horike M, Matsumoto H, Imai Y, Yamaguchi K, Fujii Y, Moriyama H, Kikuchi Y, Yasuda I, Horike SI, Morishita E.	Identification of two de novo variants causing inherited antithrombin deficiency by quantitative analysis of variant alleles.	Thromb Res	233	37-40.	2024
Imai Y, Nagaya S, Arai Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Horike S, Kawasaki H, Morishita E.	Functional analysis of two abnormal antithrombin proteins with different intracellular kinetics.	Thromb Res	230	18-26	2023
Nagaya S, Togashi T, Akiyama M, Imai Y, Matsumoto H, Moriyama H, Meguro-Horike M, Yasuda I, Kikuchi Y, Kuwajima Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E.	Protein S deficiency caused by cryptic splicing due to the novel intron variant c.346+5G>C in PROS1.	Thromb Res	24;229	26-30	2023
Nagao A, Tokugawa T, Matsuo Y, Shirayama R, Morishita E, Nozima M, Kinai E, Nishida Y, Fukutake K.	The length of the sanitary napkins can be used as a handier index than pictorial blood loss assessment chart to predict the heavy menstrual bleeding.	J Obstet Gynaecol Res	49(7)	1838-1845	2023
Imai Y, Nagaya S, Arai Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Ohmori K, Makita Y, Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E.	Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency.	Int J Hematol	117(4)	523-529	2023
森下英理子	凝固阻止因子活性が偽高値となる場合？	レジデントノート	25(18)	3358-3360	2024
森下英理子	COVID-19関連血栓・塞栓症とlong COVID	日本臨床	82(2)	268-274	2024
森下英理子	血液凝固線溶系の変化は？なぜ血液凝固線溶系は変化するのか？	周産期医学	53(増)	13-17	2023

森下英理子	凝固線溶系の見方と妊娠による変動	産科と婦人科	90(10)	1079-1085	2023
森下英理子	血栓・止血の入り口 出血傾向の鑑別診断	内科	132(4)	718-724	2023
長屋聡美, 森下英理子	血栓・止血に関連する疾患 A. 血栓性疾患 先天性アンチトロンビン欠乏症, 先天性プロテインC欠乏症, 先天性プロテインS欠乏症	内科	132(4)	725-730	2023
長屋聡美, 森下英理子	ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) の病態と症状	Thromb Med	13(3)	149-154	2023
森下英理子	遺伝性血栓症の病態解析 Bedside to Bench	日本血栓止血学会誌	34(4)	468-479	2023
森下英理子	凝固系の副作用とくすり どうする?薬物治療中に現れる血栓症	薬局	74(8)	1459-1463	2023
森下英理子	実地医家が押さえておくべき診療のポイント 血栓性疾患の身体所見と臨床検査の進め方	Medical Practice	40(6)	846-853	2023
Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada, N, Takafuta T, Yamanouchi J, Kato H, Hato T, Tomiyama Y.	Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition	Int. J. Hematol	119(1)	1-13	2024
柏木浩和、桑名正隆、村田満、島田直毅、高蓋寿朗、山之内純、加藤恒、羽藤高明、富山佳昭	成人免疫性血小板減少症 診断参照ガイド2023年版	臨床血液	64(10)	397-405 1245-1257	2023
Uwamino Y, Nagashima K, Yoshifuji A, Suga S, Nagao M, Fujisawa T, Ryuzaki M, Takemoto Y, Namkoong H, Wakui M, Matsushita H, Hasegawa N, Sato Y, Murata M.	Estimating immunity with mathematical models for SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination	NPJ Vaccines	8(1):33.	doi: 10.1038/s41541-023-00626-w	2023
Takeuchi T, Tanaka S, Murata M, Tanaka Y.	Irreversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor, TAS5315 versus placebo in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, phase IIa trial	Ann Rheum Dis	82(8)	1025-1034	2023

Uwamino Y, Yokoyama T, Sato Y, Shibata A, Kumrafuji T, Tanabe A, Noguchi M, Arai T, Ohno A, Yokota H, Namkoong H, Nishimura T, Kosaki K, Hasegawa N, Wakui M, Murata M, Matsushita H.	Humoral and cellular immune response dynamics in Japanese healthcare workers up to six months after receiving a third dose of BNT162b2 monovalent vaccine	Vaccine	41(9)	1545-1549.	2023
Kuwana M, Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kagoo T, Tanimoto K, Saotome S, and Tomiyama Y	Long-term treatment with fostamatinib in Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: an open-label extension study following a phase 3 placebo-controlled, double-blind, parallel-group study	Am. J. Hematol	99(2)	E55-E59	2024
Kuwana M, Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, Kurahashi S, Kagoo T, Tanimoto K, Saotome S, Tomiyama Y, and R788-1301 Investigators	Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study	Br. J. Haematol.	200(6)	802-811	2023
山之内純	免疫性血小板減少症	Medical Practice	40(6)	874-877	2023
山之内純	免疫性血小板減少症の診断と治療	日本医師会雑誌	152(12)	1353-1356	2024
Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M.	Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.	J Thromb Haemost	21	616-628	2023
Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M.	Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity.	Res Pract Thromb Hae.	7	100076	2023
Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M.	The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study.	Int J Hematol.	117	366-377	2023

Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M.	Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab.	Thromb J	21	43	2023
Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K.	The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC.	Clin Appl Thromb Hemost.	29	1-8	2023
Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K.	ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.	Blood Adv	7	131-140	2023
Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M.	Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients.	Blood Adv	In press		2024
Kubo M, Matsumoto M.	Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura.	Int J Hematol	117	331-340	2023
Sakai K, Matsumoto M.	Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.	J Clin Med.	12		2023
Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023	Int J Hematol	118	529-546	2023

Osawa K (Kato.N, Maruyama.S)	Overlapping Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy with Mutation in CFI in a Japanese Patient: A Case Report.	Internal Medicine	6	2713-23	2023
Tasaki.Y (Kato.N, Maruyama.S)	Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH::CFHR1 fusion gene and CFHR3-1-4-2 gene duplication.	Frontiers in Immunology		1360855	2024
Roth A, et al	Long term sutimlimab improves quality of life for patients with cold agglutinin disease	Blood Adv	7	5890-5897	2023
Roth A, et al.	Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease	Am J Hematol	98	1246-1253	2023
Miyakawa Y, et al	The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study	Int J Hematol	117	366-377	2023
Shindo R, et al	Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature	Immunol Med	46	182-190	2023
Broome CM, et al	Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Lancet	402	1648-1659	2023

Okubo N, Sugawara S, Fujiwara T, Sakatsume K, Doman T, Yamashita M, Goto K, Tateishi M, Suzuki M, Shirakawa R, Eura Y, Kokame K, Hayakawa M, Matsumoto M, Kawate Y, Miura M, Takiguchi H, Soga Y, Shirai S, Ando K, Arai Y, Nakayoshi T, Fukumoto Y, Takahama H, Yasuda S, Tamura T, Watanaabe S, Kimura T, Yaoita N, Shimokawa H, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Yoshii S, Nakase H, Fujimaki SI, Horiuchi H	von Willebrand factor Ristocetin co-factor activity to von Willebrand factor antigen level ratio for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome caused by aortic stenosis	Res Pract Thromb Haemost	8(1)	102284	2023
Fukuma K, Yamagami H, Ihara M, Tanaka T, Miyata T, Miyata S, Kokame K, Nishimura K, Nakamoto Y, Yamamoto H, Hayakawa M, Kamiyama K, Etomoto Y, Itabashi R, Furui E, Manabe Y, Ezura M, Todo K, Hashikawa K, Uchiyama S, Toyoda K, Nagatsuka K	P2Y12 reaction units and clinical outcomes in acute large artery atherosclerotic stroke: a multicenter prospective study	J Atheroscler Thromb	30(1)	39-55	2023
Tsuji A, Miyata T, Sekine A, Neki R, Kokame K, Tomita T, Kashima Y, Asano R, Ueda J, Aoki T, Ogo T	Three cases of unprovoked venous thromboembolism with prothrombinop.Arg596Gln variant and literature review of antithrombin resistance	Intern Med	62(6)	885-888	2023
秋山正志, 小亀浩市	von Willebrand因子・ADAMTS13研究における最近の進歩	Thromb Med	In press		2024
Shirozu H, Ichiyama M, Ishimura M, Kuraoka A, Egami N, Dongchon K, Ohga S, Nakano T, Sagawa K.	Thrombosed pulmonary artery and ductus arteriosus aneurysm in a heritable protein S-deficient newborn	AJP Rep	13(3)	e44-e48	2023
Tanaka A, Sakaguchi Y, Inoue H, Egami N, Sonoda Y, Sonoda M, Ishimura M, Ochiai M, Hotta T, Uchiumi T, Sakai Y, Ohga S.	Stroke in a protein C-deficient infant after stem cell transplant for CHARGE syndrome.	Pediatr Blood Cancer	70(4)	e30047	2023
石村匡崇	血液学的検査 プロテインC, プロテインS	小児臨床検査ガイド	第3版	98-100	2023
江上直樹, 落合正行, 市山正子, 井上普介, 園田素史, 石村匡崇, 堀田多恵子, 内海健, 康東天, 大賀正一	血栓性素因スクリーニングの臨床的意義 新生児血栓症の全国調査からの洞察	日本産婦人科・新生児血液学会誌	32(2)	51-58	2023

落合正行、大賀正一	新生児溶血性貧血	日本臨牀 血液症候群(第3版) I	26	372-375	2023
江上直樹、落合正行、石村匡崇、大賀正一	【匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド】(5章) 疾患まとめ 小児領域のDIC	検査と技術	51(9)	1101-1105	2023
松下 正	先天性・後天性血友病診療の最前線	日本内科学会雑誌	112(12)	2287-2294	2023
TsujiA, MiyataT, SekineA, NekiR, KokameK, TomitaT, Kashima Y, Asano R, UedaJ, AokiT, OgoT	Three Cases of Unprovoked Venous Thromboembolism with Prothrombin p.Arg596Gln Variant and a Literature Review of Antithrombin Resistance	Internal Medicine	62	885-88	2023
根木玲子	新生児から成人期までに発症する特発性血栓症の診療ガイド	診断と治療社	In press		2024