

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 6 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森下 英理子

令和 7 年 (2025 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：加藤 恒 大阪大学医学部附属病院 輸血部  
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：富山 佳昭 上ヶ原病院  
柏木 宏和 大阪大学大学 血液・腫瘍内科（招聘教授）  
高蓋 寿朗 広島市立舟入市民病院  
羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター  
三ツ橋 雄之 慶應義塾大学

1. ITP 研究グループ 研究総括 ----- 9

大阪大学 加藤 恒

2. ITP 診断参考ガイドの普及と検証、  
および ITP 治療参考ガイドの改訂 ----- 16

大阪大学 加藤 恒

3. 血小板機能異常症診療ガイド作成 ----- 20

大阪大学 加藤 恒  
愛媛大学 山之内純

4. ITP の疫学調査と新 ITP 診断基準の有用性に関する検討 ----- 23

国際医療福祉大学 村田 満

5. ITP 治療の参考ガイド改訂に向けた  
SLE 診療ガイドラインとの連携 ----- 26

日本医科大学 桑名正隆

6. 臨床調査個人票の集計による ITP の記述疫学調査 ----- 40

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

7. 医療意見書の集計による先天性血小板機能異常症  
の記述疫学調査 ----- 44

国際医療福祉大学 島田直樹  
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  
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 聰 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  
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

8. TTP/aHUS 研究グループ 研究総括 ----- 47  
奈良県立医科大学 松本雅則
9. FFP から遺伝子組み換え ADAMTS13 製剤への切り替えが  
先天性 TTP 患者の診療に及ぼす影響 ---- 62  
奈良県立医科大学 松本雅則
10. 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 ----- 71  
名古屋大学 丸山彰一
11. 血栓性血小板減少性紫斑病の疫学調査 ----- 75  
埼玉医科大学 宮川義隆
12. 先天性 TTP 患者の ADAMTS13 遺伝子解析 ----- 76  
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 東海大学医学部付属八王子病院  
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 教授  
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授  
根木玲子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・  
ゲノム医療支援部 室長  
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  
宮田 敏行 国立循環器病研究センター  
橋本 典諭 東海大学医学部付属八王子病院  
家子 正裕 札幌保健医療大学  
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  
川崎 薫 近畿大学

細川 浩 医療法人田中会武藏ヶ丘病院  
森川 守 関西医科大学

13. 特発性血栓症研究グループ 研究総括 ----- 82

東海大学 横山健次

14. 特発性血栓症レジストリ ----- 99

東海大学 横山健次

15. 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 ----- 103

九州大学 大賀正一

16. 先天性血栓性素因の分子病態解析と検査法開発 ----- 107

名古屋大学 松下 正

17. 「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 --- 114

国立循環器病研究センター 根木玲子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 118

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6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、免疫性血小板減少症(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6年度は3年計画の2年目として、前年度に引き続き疫学調査、レジストリ、遺伝子解析、診断法の標準化、診療ガイドの改訂、指定難病検討資料の作成、臨床情報やゲノム情報に基づく病態解明や保険適用拡大に注力した。臨床的有用性の高いデータベース化システムの構築、そして新しい体外診断薬の開発や検証、新規治療の検証を継続した。

**ITP サブグループ:** 2020年1月から2022年12月のITP臨床調査個人票データの解析を開始し、ITPの現状把握を進めている。2019年改訂版の治療参考ガイドの普及が進む一方、新規機序によるITP治療に対応した治療参考ガイドの改訂準備を進行中。また、2023年版の成人免疫性血小板減少症診断参考ガイドの英語論文を発表した。さらに、血漿トロンボポエチン(TPO)濃度測定や幼若血小板比率測定の保険収載に向けた活動、有効性検証を実施。二次性ITPでは、SLE診療ガイドライン改訂時に推奨治療を整備。血小板機能異常症に関しては、日本血栓止血学会と協力し、診断基準の作成や治療の検討を進めた。

**TTP/aHUS サブグループ:** TMAにおけるADAMTS13解析が進み、TTP症例の集積が1713例に達し、世界有数のレジストリとなった。後天性TTPでは、前向き症例22例とヒストリカルコントロール20例が登録され、先天性TTPでは3例のADAMTS13遺伝子解析が行われ、病的バリエントが同定された。またaHUSの蛋白質学的・遺伝学的解析が進み、診断症例が76例に達した。加えて、aHUSの難病プラットフォーム導入に関して事務局との協議が行った。また、先天性TTP患者会との合同講演会を開催し、遺伝子組換え

ADAMTS13 製剤アジンマについての講演を行った。

**特発性血栓症サブグループ**：全国医療機関からの特発性血栓症の遺伝子解析を担うため、血栓止血コンソーシアム（J-THReC.jp）を組織し、解析を実施した。特発性血栓症レジストリの参加施設は 14 施設へと拡大し、プロテイン C (PC) 活性の標準化や基準値設定も進められた。また、遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療手引きの改訂を行い、特発性血栓症診断基準の改正準備を進めた。さらに、「新生児から成人までに発症する特発性血栓症の診療ガイド」を発行し、症例の集積や遺伝子検査・診療支援を推進。加えて、令和 6 年 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、災害時における血栓症予防の啓発活動にも取り組んだ。

**研究分担者：**

加藤 恒・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、R6 年度は 1) 痘学調査、2) 治療の標準化とその啓発（治療の参考ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の改善と標準化、を大きな柱として活動してきた。

**1) 臨床調査個人票によるITP疫学調査**

2020 年 1 月～2022 年 12 月の臨床個人調査票の利用許可が得られ、データ使用を開始することができた。COVID 状況下での申請も含まれており、データ解析時の配慮など含め、患者数、年齢、発症年齢、発病からの期間、臨床所見、重症度、治療の状況についてのデータ解析を開始した。

**2) ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版の普及と次期改訂準備**

治療参考ガイド 2019 改訂版は広く普及しているが、日本では 2023 年に Syk 阻害薬ホスタマチニブ、2024 年に FcRn 阻害薬エフガルチギモドが導入され、ITP 治療に新たな選択肢が加わった。これらの新規薬剤について、学会講演や、出版物を通じて情報発信を行った。さら

に、新規 TPO 受容体作動薬アバトロンボパグや BTK 阻害薬リルザブルチニブの保険収載準備が進行中であり、BAFF 受容体阻害薬イアナルマブ、抗 CD38 抗体製剤メザギタマブ、抗補体薬の治験も進められている。今後の治療参考ガイド改訂に向けて、新薬の治験、世界での使用状況について主に国際学会における発表を中心情報収集を行った。

### 3) 成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版の普及と検証

2024 年初めに Int J Hematology 誌に新たな診断参考ガイド 2023 年版を発表し、幼若血小板比率と血漿 TPO 濃度を利用した独自の診断法の普及を進めている。しかし、これらの検査が現時点では保険収載されていないことが問題となっている。TPO 測定は、CLEIA 法による TPO 測定の臨床性能試験を企業と共同で実施し、2025 年 3 月までに 150 例以上のデータ収集を達成した。今後、保険収載へ向けた準備を進めている。IPF% の保険収載も企業と協力して検討中であり、IPF%、TPO 濃度を用いた診断参考ガイドの有用性を単施設で評価した結果、感度・特異度ともに良好だった。また、診断時の骨髄検査の実施については、末梢血データのスコア化を用いた骨髄穿刺の適応を検討する後方視的解析を実施した。

### 4) ITP 治療の参考ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携

SLE 診療ガイドラインと連携し、SLE 診療ガイドライン改訂版において、SLE に伴う ITP 治療の CQ に対する推奨を記

載することができた。今後パブリックコメントを募集後に発刊を予定している。

### 5) 血小板機能異常症診療ガイド作成

日本血栓止血学会と連携し、診療ガイド作成委員会を設立し、診断基準案の作成を進めた。成人の血小板機能異常症の症例数に関する最新の統計データは存在せず、小児慢性特定疾病の医療意見書を活用し、小児データを基に疫学調査のデータ利用申請を進めている。また、先天性血小板機能異常症診断基準作成委員 web 会議を通じて、グラントマン血小板無力症や Bernard-Soulier 症候群に焦点を当てた診断基準案を作成し、必要な血小板機能検査、受容体発現、遺伝子検査、重症度分類の検討を進め、診断基準の完成に向けた作業を進行中であり、今後、診療ガイドの作成や難病指定取得に向けた準備を進める予定である。

### 6) ITP サブグループ活動のまとめ

R6 年度は、疫学調査を通じた現状把握と診断・治療の改善を継続的に進めるとともに、二次性 ITP の課題や血小板機能異常症の診療改善にも取り組んだ。血小板数と出血症状の関連を示す重要な論文を発表し、新たなデータから ITP の現状を把握し、臨床への情報提供を強化している。

今後新規薬剤の導入に伴い、治療選択の指針作成や過剰な併用療法の回避が重要な課題となっており、最新の治療参考ガイド作成に向けた改訂作業を進めている。

**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

TPP/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（TPP）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・TPP症例の集積

1998年7月から開始した奈良医大TMAレジストリは、2024年12月末までに1713例の症例が登録された。2024年だけで42例のTMAが増加し、そのうちADAMTS13活性10%未満のTPP症例は28例だった。特に先天性TPPが3例含まれ、2024年に発売された遺伝子組換えADAMTS13製剤アジンマの影響による増加が考えられる。また、膠原病を基礎疾患とするTPPは4例あり、ADAMTS13活性10%以上の4例と合わせ、膠原病関連TMAは8例となった。現在は検査の外注化が進んだことで奈良医大への紹介が減少している。

### 2) 後天性TPP前向きコホート

後天性TPPの臓器障害を長期に観察するため、前向き後天性TPPコホート研究を2022年12月から開始し、現在までに17例の登録が完了し、予定を含めると22例となるが、30例到達は困難な可能性がある。前向き症例と比較するため、2025年1月からヒストリカルコントロールの登録を開始し、TMAレジストリの過去症例から選定。目標は50例であり、2025年4月までに20例以上の登録が完了している。

### 3) 先天性TPPにおけるADAMTS13遺伝子

## 解析

先天性TPPが疑われる3例の患者に対し、ADAMTS13遺伝子のPCRダイレクトシーケンシング解析を実施した。1例目では、c. 577C>T (p.R193W) と c. 1782C>A (p.H594Q) のバリエントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。2例目では、c. 972C>A (p.F324L) と c. 1244+1G>C (スプライシング異常) のバリエントがヘテロ接合性で確認された。3例目では、c. 2815C>G (p.P939A) のバリエントが見かけ上ホモ接合性で同定されたが、両親の解析が未実施であり、ホモ接合性か片アレルの該当領域欠失かを特定するため、さらなる解析を進めている。

### 4) aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成

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。2024年末までに356例の相談を受け、延べ424例で実施した。aHUSと診断した76例のうち、補体関連遺伝子の病的バリエントの発見率は53% (36/67例) であった。

### 5) TPP/aHUSの臨床個人調査票を用いた疾患解析

TPPは準備中、aHUSは指定難病患者データとして2015年1月から2021年3月の45例を入手した。小児慢性特定疾病児童等データとして、2015年1月から2021年3月までの155例のデータセットを入手した。

### 6) aHUSの難病プラットフォームへの参加

aHUSの難病プラットフォームへの参加

のため、2024年8月9日に難病プラットフォームとの打ち合わせを行い、準備に着手した。

### 7) 先天性TTP患者会との合同講演会

患者会との合同講演会を2024年12月に実施した。2024年3月に日本国内で承認された先天性TTP治療薬である遺伝子組換えADAMTS13製剤アジンマ<sup>®</sup>について、国内の使用経験症例の報告と、患者さんに発表いただき、ご自身の経験や困っていることなどをお聞きした。

### 8) TTP/aHUSサブグループ活動のまとめ

TMAレジストリは1,713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、当初計画した6個の目標に加えて、患者会との合同講演会も加えて、概ね計画通りに活動できた。本年度も新薬が発売されているので、次年度はTTPガイドラインの記載事項の追加、改定を行う計画である。

## 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、1年間に先天性血栓性素因の遺伝子解析を11例施行した。その内訳はアンチトロンビン(AT)欠乏症5例、プロテインS欠乏症5例、FVLeiden1例であった。プロテインS欠乏症に関しては先天性であることが強く疑われるものの、3症例で病的変異が同定されなかつた。FVLeidenに関しては欧米人症例であった。

### 2) 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継続運用し、今年度は、レジストリ参加施設を14施設に拡大し、登録症例は20例となった。

### 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に設立したワーキンググループ(WG)として、プロテインC(PC)活性の標準化、基準値設定のための準備をおこなった。サーベイ施設、測定試薬などを設定した。

### 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の各担当者が執筆した内容を取りまとめた。そのうえで、文献の種類、Answer推奨レベルの決定、遺伝学的用語を始めとした用語の統一、図表の記載方法の統一について検討した。

### 5) 特発性血栓症診断基準の改正

改正に際して、特発性血栓症患者の診療を行う上での、現行の診断基準の問題

点を検討した。

#### 6) 包括的診療ガイドの作成準備

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」の書籍を発行した。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。

#### 7) 災害時における血栓症予防の啓発

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月下旬から3月下旬まで金沢大学のDVT検診グループも加わり、地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査のデータを報告した。

#### 8) 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づつではあるが着実に進んでいる。次年度は、更に研究施設の拡大を進める。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」の発行である。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ことである。

#### 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：加藤 恒

研究分担者：加藤 恒	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 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：富山 佳昭	上ヶ原病院
柏木 宏和	大阪大学大学 血液・腫瘍内科（招聘教授）
高蓋 寿朗	広島市立舟入市民病院
羽藤 高明	愛媛県赤十字血液センター
三ツ橋 雄之	慶應義塾大学

### 研究要旨

ITP に関する以下の項目についてグループ研究、個別研究を実施した。

- 1) ITP 臨床調査個人票の解析による ITP 疫学調査
- 2) ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版の普及と次期改訂準備
- 3) 成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版の普及と検証
- 4) ITP 治療の参考ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携
- 5) 血小板機能異常症診療ガイド作成

疫学調査では、2020 年 1 月から 2022 年 12 月の ITP 臨床調査個人票データの使用許可が得られ、ITP の現状把握に向けた解析を開始している。これまでの活動で治療参考ガイド 2019 改訂版の普及が進んでいるが、新規機序による ITP 治療薬が増え、変わりつつある ITP 治療に対応した治療参考ガイド改訂に向けた準備を進めるとともに、成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版について英語論文を発表し、幼若血小板と血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度測定による血小板減少の鑑別を行う日本独自の診断参考ガイドの普及活動を行った。さらに、診断参考ガイド普及に向けた TPO 濃度測定、幼若血小板比率測定の保険収載にむけた活動、有効性の検証を進めている。

基礎疾患に続発する二次性 ITP については、ITP 班との連携により SLE 診療ガイドライン改訂時に推奨治療の記載を整備することができている。

血小板機能異常症については、日本血栓止血学会の先天性血小板機能異常症診断基準作成委員会との連携で診断基準案を作成し、重症度、治療についての検討を進めることができた。

## A. 研究目的

ITP は、平成 26 年度まで特定疾患治療研究事業の対象となり、平成 27 年（2015 年）1 月からは指定難病医療費助成制度の対象として難病に位置づけられている。本研究班では ITP 患者に対する医療の向上、生活の質向上を目的とした検討を継続している。そこで本研究班では、1) ITP 疫学調査、2) 治療の標準化とその啓発（治療の参考ガイドの作成および改訂）、3) ITP 診断法の改善と標準化に加えて、4) 臨床現場では多くの症例が存在する基礎疾患に続発して起こる二次性 ITP の診療に関する SLE 診療ガイドラインとの連携を行っていく。さらに、5) 成人における診療法が確立されていない希少疾患である血小板機能異常症診療ガイドの作成を通じ、診療の向上とともに難病指摘による患者サポートの改善を目指す。

## B. 研究方法

令和 6 年度は 5 つ研究計画でそれぞれ次に示すように研究を実施した。

### 1) 臨床調査個人票による ITP 記述疫学調査

2020 年 1 月～2022 年 12 月の臨床個人調査票を利用し、患者数、年齢、発症年齢、発病からの期間、臨床所見、重症度、治療の状況について、本邦 ITP の現状について把握を行う。

### 2) ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版の普及と次期改訂準備

これまでの学会、出版物等を通じた啓蒙活動により、治療参考ガイド 2019

改訂版に基づいた ITP ファーストライン、セカンドライン治療が実施されるようになった。しかし、Syk 阻害剤ホスタマチニブ、FcRn 阻害薬エフガルチギモドが本邦ではすでに使用可能となり、さらに今後も新規治療薬が使用可能になる見込みである。今後の治療参考ガイド改訂に向けて、新薬の治験、世界での使用状況について国際血栓止血学会（2024 年 6 月 21～25 日）、アメリカ血液学会（2023 年 12 月 7～10 日）等で情報収集を行った。

### 3) 成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版の普及と検証

「成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版」は 2023 年 10 月に日本語論文を発表しているが、今回英語版論文を発表することで、幼若血小板比率測定と血漿 TPO 濃度測定による血小板減少の鑑別を行う本邦独自の診断法について世界への情報発信を行う。しかし、幼若血小板比率測定、血漿 TPO 濃度測定は保険収載されておらず、TPO については CLEIA 法による臨床性能試験を企業と共同して実施している。幼若血小板比率では、IPF% 測定の保険収載を目指した検討を企業と進める準備を行っている。

新たな診断参考ガイドの有用性を検討するため、単施設で ITP、低形成性血小板減少症、コントロールの TPO 濃度、IPF% の測定を実施している。

また、ITP 診断における骨髄検査の位置づけについて、末梢血データから

骨髄検査の適応を判断するための単施設での後方視的解析を実施した。

#### 4) ITP 治療の参考ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携

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し、SLE 診療ガイドライン改訂において SLE に合併する ITP に対する推奨治療を提示する。

#### 5) 血小板機能異常症診療ガイド作成

血小板機能異常症の診療改善のため、日本血栓止血学会と連携し、診療ガイド作成委員会を設立し、診断基準案の作成を進めた。また、血小板機能異常症の治療についても情報収集を進め、難病指定の取得を目指す。

#### (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) 臨床調査個人票による ITP 記述疫学調査

2020 年 1 月～2022 年 12 月の臨床個人調査票の利用許可が得られ、データ使用を開始することができた。COVID 状況下での申請も含まれており、データ解析時の配慮など含め、患者数、年齢、発症年齢、発病からの期間、臨床所見、重症度、治療の状況についてのデータ解析を開始した。

#### 2) ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版の普及と次期改訂準備

治療参考ガイド 2019 改訂版はすでに十分に普及が進んでいるが、本邦では 2023 年に Syk 阻害薬ホスタマチニブ、2024 年に FcRn 阻害薬エフガルチギモドが使用可能となっている。いずれも既存の ITP 治療薬とは異なる作用を持つ新規薬剤であり、日本輸血・細胞治療学会、日本血液学会 SPC シンポジウムでの講演、多くの出版物で ITP 治療薬の現状について情報発信を行った。

さらに今後、新規 TPO 受容体作動薬アバトロンボパグ、BTK 阻害薬リルザブルチニブの保険収載への準備が進んでおり、BAFF 受容体阻害薬イアナルマブ、抗 CD38 抗体製剤メザギタマブ、抗体補体薬の治験も実施されており、ITP 治療薬の進歩が著しい状況にある。これら新規薬剤について、国際血栓止血学会、アメリカ血液学会での情報を収集した。これらに基づいた次の治療参考ガイド改訂作業を現在進めている。

#### 3) 成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版の普及と検証

本邦の新たな診断参考ガイドについては 2024 年初めに Int J Hematology 誌に英文論文として発表し、幼若血小板比率と血漿 TPO 濃度を利用した、独自の診断法の普及を進めている。しかし、これら検査が保険収載されていないことが問題となっており、CLEIA 法による TPO 測定は企業と共同で臨床性能試験を実施し、2025 年 3 月までに 150 例以上のデータ収集を多施設共同で行うことができた。今後保険収載に向けた準備が進められる予定である。

IPF%の保険収載に向けた準備も企業と進めているが、IPF%、TPO濃度を用いた単施設での診断参考ガイド有用性評価を実施した。ITP 71 例、低形成性血小板減少症 52 例、コントロール 99 例で検討した結果、感度、特異度とも良好であった。今後解析結果を学会、論文で発表する予定である。

また診断時の骨髄検査の実施も大きな課題のひとつであるが、単施設での後方視的解析によって末梢血データのスコア化を用いた骨髄穿刺の必要性について検討することができた。

#### 4) ITP 治療の参考ガイド改訂に向けた SLE 診療ガイドラインとの連携

現在 ITP 治療参考ガイドの改訂を進めているが、血小板減少を伴うことが多い SLE 診療ガイドラインと連携し、SLE 診療ガイドライン改訂版において、SLE に伴う ITP 治療の CQ に対する推奨を記載することができた。今後パブリックコメントを募集した後に発刊が予定されている。

#### 5) 血小板機能異常症診療ガイド作成

成人における血小板機能異常症の症例数などに関する最近の統計データは存在しておらず、小児慢性特定疾病の医療意見書を用いた小児データからの疫学調査で血小板機能異常症の現状を把握するためのデータ利用申請を進めている。

また先天性血小板機能異常症診断基準作成委員 web 会議を通じ、診断基準案の作成を行った。頻度が高いグランツマン血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群を対象とした診断基準案を作成

し、診断必要な血小板機能検査、血小板表面受容体発現、遺伝子検査、重症度分類についての検討を進めることができた。今後診断基準を完成させ、診療ガイドの作成、難病指定取得に向け準備を進める。

#### D. 考案

ITP 研究班では、疫学調査による現状把握と治療と診断の改善を中心とした検討を継続的に実施するとともに、二次性 ITP における課題、血小板機能異常症の診療改善についても取り組みを行った。

臨床調査個人票を用いた疫学調査では、血小板数と出血症状の関連を占める極めて重要な論文（羽藤ら、Blood Adv 2020）をこれまでに報告しており、診断と治療が変化する ITP での現状を新たなデータからの把握で、さらに臨床への情報提供が進むことが期待される。

治療参考ガイドについては、2019 改訂版の幅広い普及により、ファーストラインにおける副腎皮質ステロイドの使用法用、セカンドラインへの移行など治療の改善に大きく寄与している。しかし、本邦ではホスタマチニブと世界に先駆けてエフガルチギモドが使用可能となっており、2019 改訂版からのアップデートが必要な状況である。さらに今後アバトロンボパグ、リルザブルチニブの保険収載が見込まれており、これら新規薬剤も含めた最新の治療参考ガイドを作成すべく改訂作業を進めている。治療選択肢が増える中

で、適切な治療薬選択、過剰な併用療法を避けるための指針の作成が大きな課題となる。

診断参照ガイドは2023年版が発表され、臨床現場での活用が期待されるものの、ここに含まれる幼若血小板、TPO測定はまだ保険診療で利用することができない。保険収載のための準備は進んでおり、一般臨床での活用が今後期待される。これらを用いた有効性の確認を今後検証するとともに、依然として積極的にITPを診断する検査項目がないことが大きな問題であり、診断法改善への継続的な研究が求められる。

血小板機能異常症は症例数が少ない希少疾患であり、多くは小児期に診断されるが治療法もないため成人での管理法はこれまで確立されていない。しかし、侵襲を伴う処置時の対処法、過多月経や妊娠・出産時における止血剤や輸血について適切な止血を得るために診療ガイドが必要である。さらに輸血実施、活性型第7因子製剤の使用など高額な診療になることも予想され、患者負担軽減のため、難病指定の取得にむけた活動を継続する予定である。

## E. 結論

ITP、二次性ITP、血小板機能異常症について幅広い検討を実施し、進捗を得ることができている。COVID蔓延の影響、ITP治療薬の進歩など状況にあわせ、ガイドライン発行時期の見直しも行ったが、臨床の場で有効利用できる最適な情報提供にむけた活動を継続していく。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Keiichi Nakata, Keigo Akuta, Takaya Endo, Midori Koike, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama, Naoki Hosen, Hirokazu Kashiwagi. A nonactivating ITGB3 mutation in the  $\beta$ 3 cytoplasmic region causes macrothrombocytopenia with an impaired  $\alpha$ IIb $\beta$ 3/RhoA pathway. Blood VTH. 2025; 2: 100036.
- Akane Yamano, Takayuki Ozawa, Takaya Endo, Midori Koike, Hisashi Kato, Tomoya Takahashi, Ayano Esaki, Hiroaki Masaie, Seiji Tadokoro, Satoru Kosugi, Toru Kida. Bortezomib Led to Remission of Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Smoldering Multiple Myeloma, Internal Medicine. Article ID 4449-24, Advance online publication October 18, 2024.
- Hiraoka D, Ishizaki J, Yamanouchi J, Honda T, Niiya T, Horimoto E, Horie K, Yamasaki H, Matsumoto T, Suemori K, Hasegawa H, Takenaka K. Antiplatelet effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus evaluated by the total thrombus-formation analysis system (T-TAS). Lupus Sci Med.

2024;11:e001223.

4. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症の新規治療薬. 臨床血液、第 65 卷 9 号、1101–1105、2024.
5. 加藤 恒、柏木浩和. ワクチンに関連する血小板減少症. 日本医師会雑誌、第 152 卷 12 号, 1383–1386、2024.
6. 加藤 恒. 免疫性血小板減少症における治療の進歩. 血液内科、第 90 卷 2 号、185–192、2024.
7. 加藤 恒. 出血、血小板減少；免疫性血小板減少症. 臨床雑誌「内科」、第 135 号 4 号、2024.
8. 柏木浩和. 新規トロンボポエチン受容体作動薬：アバトロンボパグ. 日本血栓止血学会誌、35 卷 4 号、468–472、2024.
9. 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 / (一次性) 免疫性血小板減少症、私の治療. 日本医事新報、No. 5226、p48、2024 年 6 月 22 日発行.
10. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症/特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) -診断、検査、治療の最新の知見. 医学のあゆみ、288 卷 8 号、632–635、2024.
11. 加藤 恒. コロナワクチンと ITP. 臨床に直結する血栓止血学 改訂 3 版. 中外医学社、2024.
12. 加藤 恒. 先天性血小板機能異常症. 医学のあゆみ、第 288 卷 8 号、640–643、2024.
13. 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、第 152 卷 12 号, 1353–1356、2024.

## 2. 学会発表

1. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症 (ITP) における新規治療法. 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会、シンポジウム 4. 2024 年 5 月 31 日 (京王プラザホテル、東京)
2. 柏木浩和. Overview of recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 学術推進 (SPC) シンポジウム 4 (血小板バイオロジー部会) . 2024 年 6 月 15 日 (石川県立音楽堂、金沢)
3. 加藤 恒. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 学術推進 (SPC) シンポジウム 4 (血小板バイオロジー部会) . 2024 年 6 月 15 日 (石川県立音楽堂、金沢)
4. 山之内純. Current therapeutic strategies and perspectives for second-line treatment of immune thrombocytopenia. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 学術推進 (SPC) シンポジウム 4 (血小板バイオロジー部会) . 2024 年 6 月 15 日 (石川県立音楽堂、金沢)
5. Hisashi Kato. Pathophysiology and diagnosis of ITP. 1<sup>st</sup> Asian Bone Marrow Failure Syndrome Symposium. Jan 17, 2025. (Grand Walkerhill Hotel, Seoul, Korea)

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## ITP 診断参考ガイドの普及と検証、および ITP 治療参考ガイドの改訂

研究分担者：加藤 恒 大阪大学医学部附属病院

研究協力者：柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

### 研究要旨

本邦における ITP の診断では、これまで抗 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（TPO）濃度測定などによる診断特異性の向上の試みが継続的に実施され、「成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版」を発表した。新たな診断参考ガイドに含まれる網状血小板比率、血漿 TPO 濃度の測定は検査法の進歩により、一般臨床の場で測定可能な状況となりつつあるが、現在は保険診療として測定することはできないため、現在保険収載をめざした準備を進めている。また依然として残る骨髄異形成症候群などの鑑別に関する課題について、さらに診断の改善を今後も継続する必要がある。

また ITP 治療については、現在「ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版」が広く普及しているが、Syk 阻害薬ホスタマチニブ、FcRn 阻害薬エフガルチギモドがすでに保険収載され、さらに今後新規作用機序によって ITP における血小板減少を改善させる治療薬が使用可能になる見込みである。TPO 受容体作動薬を中心とする現在の治療で ITP 治療は大きく改善しているが、今後治療選択肢がさらに増えていく中で、ファーストライン治療で使用される副腎皮質ステロイドの使用法、セカンドライン治療の選択法などについて情報を見込む。また ITP 治療の参考ガイドの改訂準備を進めている。

### A. 研究目的

ITP は、血小板膜蛋白に対する抗血小板自己抗体により血小板の破壊亢進、産生障害が起こり、血小板数が低下する疾患である。しかし病態の中心にある自己抗体の測定は一般臨床の現場では容易ではなく、除外診断が中心となる ITP の正確な診断は依然として簡単ではない。こういった状況の中で、ITP 診断特異性の向上を目指し、2007 年に作成された「成人 ITP 診断基準（案）」で新たに提唱された 4 つの検査より、幼若血小板測

定と血漿 TPO 濃度の測定について、検査法の進歩により一般施設で活用可能な状況になってきた。しかし、これらの検査は保険収載されておらず、今後の活用に向けて保険診療可能な状況を整備することが求められている。

また ITP では、検査・診断の進歩に加え、近年治療薬の開発も盛んに行われている。現在「ITP 治療の参考ガイド 2019 改訂版」で提唱されているファーストライン治療での副腎皮質ステロイド薬の使用法、セカンドライン治療への移行な

ど、広く普及が進み ITP 診療の改善に大きな貢献を果たしている。特に TPO 受容体作動薬による治療がセカンドライン治療の中止ではあるが、脾摘、リツキシマブもそれぞれ異なる作用による血小板数改善が期待できる。しかし、病態から治療薬を選択することは難しく、症例毎の希望や生活環境や併存疾患などの背景因子により選択することになっている。

これら既存治療に加え、2023 年より Syk 阻害薬ホスタマチニブ、2024 年より FcRn 阻害薬エフガルチギモドが使用可能となり、さらに ITP 診療が充実しつつある。しかし、治療薬選択についての指標が現在なく、適切な ITP 診療を実施するためには治療参考ガイドの改訂が求められている。すでに臨床現場では新規治療薬の使用も進み、治療抵抗性症例における多剤併用などが行われている。これら治療薬の選択、併用について十分なエビデンスは存在しておらず、何らかの指針が必要な状況である。

## B. 研究方法

血漿 TPO 濃度測定について、一般施設での測定可能を可能とした簡便な CLEIA 法（桑名ら、*Diagnostic 2022;26:313-*）の臨床性能試験を多施設で実施し、保険収載にむけた準備を進める。また幼若血小板比率の測定は、現在シスメックス社の血球計測器で IPF%（Immature Platelet Fraction）として測定可能だが、ELISA 法による TPO 濃度測定と合わせ、ITP 鑑別性能を検討した。

また ITP 診療について、新規治療薬の

臨床試験の進捗についての情報、海外での治療薬選択、実臨床の場における使用状況など国際学会で情報収集を行った。

## C. 研究結果

診断参考ガイドについては、2023 年の臨床血液誌上への論文発表に加え、今回 *Int J Hematology* 誌で英語版の本邦診断ガイドラインの発表を行った。

血漿 TPO 濃度測定では、CLEIA 法による測定臨床性能試験を企業とともに実施し、2025 年 3 月までに 150 例以上の症例を多施設より登録して予定通り終了している。今後は解析を進めるとともに保険収載にむけての準備が進められる予定である。

IPF% の測定も保険収載に向け準備が必要だが、こちらも現在企業と準備を進めている。診断参考ガイドで新たに加えられた幼若血小板比率と血漿 TPO 濃度の測定を用いた場合の ITP 鑑別性能を、ITP 71 例、低形成性血小板減少症 52 例、コントロール 99 例で検討した。感度、特異度とも良好な結果を示し、ITP 診断改善に寄与することができるものであった。今後解析結果について学会、論文で発表を予定している。

ITP 治療参考ガイド改訂に向け、新規治療薬の情報収集を継続して行った。各治療薬の使用経験は増えているものの、薬剤選択に有効な十分なエビデンスはなく、引き続き質の高い情報が必要である。

## D. 考察

すでに「成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版」を発表しているが、保険収載の問題のため新たに加わった、幼若血小板比率と血漿 TPO 濃度の測定は、まだ一般で活用できない状況にある。IPF%、血漿 TPO 濃度とも臨床現場からは早期の保険収載が望まれており、今後速やかな進捗が得られるよう努める予定である。また単施設での検討となるが、幼若血小板と血漿 TPO 濃度測定の有用性も確認され、保険収載に向けた準備とともに診断参考ガイドの普及活動を進める必要がある。一方で、血小板減少が先行する骨髄異形成症候群、先天的な家族性血小板減少症などとの鑑別時にはまだ十分なものではなく、引き続き診断法の改善が必要である。

治療参考ガイドの改訂では、セカンドライン以降の治療選択肢が増加しており、有効に利用するための指標が必要である。新規薬剤同士の併用治療が実際に行われており、医療費の観点からも過剰な薬剤投与を避け、適切な薬剤選択を推奨するための情報発信を行わなければならない。ステロイド治療に始まる ITP 治療が大きく変わりつつあり、十分な検討のもとで治療参考ガイドの改訂を進めていく予定である。改訂時期は予定よりも遅れるが、保険収載の目途が立っている薬剤を含めた改訂版を作成し、最新の状態で公表を考えている。

## E. 結論

「成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版」の有用性の検証、血漿 TPO 濃度測定の保険収載に向けての進捗が得られている。改善した ITP 診断にあわせ

て、増加した治療薬の情報収集を継続して実施することができ、今後の ITP 治療参考ガイド改訂に向けた準備を進めることができている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

14. Keiichi Nakata, Keigo Akuta, Takaya Endo, Midori Koike, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama, Naoki Hosen, Hirokazu Kashiwagi. A nonactivating ITGB3 mutation in the  $\beta$ 3 cytoplasmic region causes macrothrombocytopenia with an impaired  $\alpha$  IIb $\beta$ 3/RhoA pathway. Blood VTH. 2025; 2: 100036.
15. Akane Yamano, Takayuki Ozawa, Takaya Endo, Midori Koike, Hisashi Kato, Tomoya Takahashi, Ayano Esaki, Hiroaki Masaie, Seiji Tadokoro, Satoru Kosugi, Toru Kida. Bortezomib Led to Remission of Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Smoldering Multiple Myeloma, Internal Medicine. Article ID 4449-24, Advance online publication October 18, 2024.
16. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症の新規治療薬. 臨床血液、第 65 卷 9 号、1101-1105、2024.
17. 加藤 恒、柏木浩和. ワクチンに関する血小板減少症. 日本医師会雑誌、第 152 卷 12 号、1383-1386、

2024.

18. 加藤 恒. 免疫性血小板減少症における治療の進歩. 血液内科、第 90 巻 2 号、185–192、2024.
19. 加藤 恒. 出血、血小板減少；免疫性血小板減少症. 臨床雑誌「内科」、第 135 号 4 号、2024.
20. 柏木浩和. 新規トロンボポエチン受容体作動薬：アバトロンボパグ. 日本血栓止血学会誌、35 巻 4 号、468–472、2024.
21. 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 / (一次性) 免疫性血小板減少症、私の治療. 日本医事新報、No. 5226、p48、2024 年 6 月 22 日発行.
22. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症/特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) -診断、検査、治療の最新の知見. 医学のあゆみ、288 巻 8 号、632–635、2024.
23. 加藤 恒. コロナワクチンと ITP. 臨床に直結する血栓止血学 改訂 3 版. 中外医学社、2024.

## 2. 学会発表

1. 柏木浩和. 免疫性血小板減少症 (ITP) における新規治療法. 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会、シンポジウム 4. 2024 年 5 月 31 日 (京王プラザホテル、東京)
2. 柏木浩和. Overview of recent advances in pathophysiology,

diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia.

第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 学術推進 (SPC) シンポジウム 4 (血小板バイオロジー部会) . 2024 年 6 月 15 日 (石川県立音楽堂、金沢)

3. 加藤 恒. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 学術推進 (SPC) シンポジウム 4 (血小板バイオロジー部会) . 2024 年 6 月 15 日 (石川県立音楽堂、金沢)
4. Hisashi Kato. Pathophysiology and diagnosis of ITP. 1<sup>st</sup> Asian Bone Marrow Failure Syndrome Symposium. Jan 17, 2025. (Grand Walkerhill Hotel, Seoul, Korea)

## 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 血小板機能異常症診療ガイド作成

研究分担者：加藤 恒 大阪大学医学部附属病院

研究分担者：山之内純 愛媛大学医学部附属病院

研究協力者：柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

### 研究要旨

血小板機能異常症は、先天的な遺伝子異常が原因で起こる血小板機能の障害によって様々な止血異常、出血傾向をきたす疾患である。血小板凝集に異常が見られるグランツマン血小板無力症、血小板粘着異常の Bernard-Soulier 症候群などが代表的疾患で、多くは幼少期に診断されるが、その診断や治療、出血時管理などについての指針はこれまで作成されていない。希少疾患のため限られた施設で診療が行われる場合も多いが、成人後は定期的な管理が実施されていない症例も多い。

成人後も侵襲を伴う処置時、過多月経、妊娠・出産に関連した止血管理は非常に重要であり、正しい診断の元で適切な診療が行われることが極めて重要である。そこで、日本血栓止血学会において設置された先天性血小板機能異常症診断基準作成委員会で作成中の診断基準を元に診療ガイド作成を進めている。

#### A. 研究目的

血小板機能異常症は、遺伝子変異による先天性と様々な基礎疾患、薬剤が原因で起こる後天性がある。フィブリノゲン受容体 GPIIb-IIIa の遺伝子変異により、GPIIb-IIIa の発現、機能異常が見られるグランツマン血小板無力症、von Willebrand 因子受容体 GPIb/IX 遺伝子変異による接着異常が生じる Bernard-Soulier 症候群が代表的だが、他にも頻度がさらに少ない血小板内部のシグナル分子 (Kindlin-3 欠損症、CalDAG-GEFI 欠損症) なども知られている。

原因により出血症状の程度は様々だが、典型例では幼少期からの紫斑、鼻出血などを契機に診断が行われる場合が

多い。しかし、一般の施設での診断は容易ではなく、大学病院など研究室で行われる機能評価、遺伝子検査が必要となる。治療は、止血剤の投与、出血時の輸血を中心とする対症療法が中心となり、グランツマン血小板無力症では遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa) が出血時治療で使用可能だが、先天的な遺伝子変異が原因となるため有効な治療法はない。

有効な治療法がないこともあり、成人後は通院していないことも多く、侵襲的処置時の対応、過多月経、妊娠・出産時の管理など患者本人の認識、医療施設側の対応とも十分とは言えない状況にある。さらに、出血管理で血小板輸血、

rFVIIa 製剤を使用した場合、高額な医療費が必要になることも大きな問題である。そこで、希少疾患である血小板機能異常症の診断、治療などを明記した診療ガイドを作成し、血小板機能異常症例の診療改善とともに、指定難病取得による診療サポート体制の確立を目指すことを本研究課題の目標としている。

## B. 研究方法

成人における血小板機能異常症の症例数などに関する最近の統計データは存在していない。一方で小児では小児慢性特定疾病の対象として患者登録が行われている。医療意見書を用いた小児データから患者数、臨床所見など疫学調査を行う（島田、村田、山之内）。さらに、日本血栓止血学会に設立された「先天性血小板機能異常症診断基準作成委員会」と共同で診断基準の作成を行い、治療、出血時治療などに関する情報収集を行い、診療ガイドの作成を進める。

## C. 研究結果

先天性血小板機能異常症診断基準作成委員による web 会議を通じ、現在診断基準案の作成が進んでいる。多彩な分子の遺伝子異常が原因となり、全ての異常を含めることは困難なため、頻度が高いと思われるグランツマン血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群を対象とし、診断必要な血小板機能検査、血小板表面受容体発現、遺伝子検査などの整備を進めた。また、重症度の分類について現在検討を進めている。

## D. 考察

血小板機能を評価するための検査、血小板表面に発現している受容体の定量とともに一般施設での検査は実施が困難である。また遺伝子検査も保険診療では実施できず、一般診療でも使用可能な内容の診断基準とするため、さらに内容の整備を今後進める必要がある。

また治療の面では、血小板輸血による自己抗体産生の誘導が起こる可能性があり、適切な輸血の実施が必要となるが輸血を行う基準は現在定まっておらず、重症度分類の設定を含め、極めて重要な点となる。グランツマン血小板無力症では保険診療で使用可能な rFVIIa 製剤と輸血の使い分けに関する指標も必要となるが、世界的にもエビデンスの少ない領域のため、詳細な検討に基づいて今後診療ガイドの作成を進める必要がある。

## E. 結論

現在診療を行う上で、診断と治療に関する情報が整備されていない希少疾患のひとつである血小板機能異常症について、診断基準の作成、診療ガイドの作成を進めることができた。希少疾患の持つ診断と治療における障壁をクリアにしながら診療ガイドの完成と指定難病登録を目指して研究を継続する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Keiichi Nakata, Keigo Akuta, Takaya Endo, Midori Koike, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Hisashi Kato, Yoshiaki Tomiyama,

- Naoki Hosen, Hirokazu Kashiwagi.  
A nonactivating ITGB3 mutation  
in the  $\beta$ 3 cytoplasmic region  
causes macrothrombocytopenia  
with an impaired  $\alpha$ IIb $\beta$ 3/RhoA  
pathway. Blood VTH. 2025; 2:  
100036.
2. 加藤 恒. 先天性血小板機能異常症.  
医学のあゆみ、第 288 卷 8 号、640-  
643、2024.
2. 学会発表
- なし
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
  - なし
  2. 実用新案登録
  - なし
  3. その他
  - なし

## ITPの疫学調査と新ITP診断基準の有用性に関する検討

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  
研究協力者 三ツ橋雄之 慶應義塾大学医学部臨床検査医学  
研究協力者 佐藤泰憲 慶應義塾大学医学部 生物統計学

### 研究要旨

本研究班の個別研究においては臨床調査個人票集計による ITP の全国疫学調査に加え、ITP 診断における骨髓検査の位置付けに関する検討を行なってきた。後者については骨髓穿刺を必要とする条件を単施設の患者集団で解析し新基準を提唱した。さらに新基準の妥当性については別集団での検証も必要と考え、疫学研究集団（2018～2019 年の新規登録患者）で検討し結果を報告した。

骨髓検査の位置付けに関する検討について、今回新たな試みとして患者集団の末梢血検査所見をスコアリングし、骨髓穿刺要否の判断基準となる可能性について検討した。すなわち单施設における多数の骨髓検査を後方視的に解析し、血液学的所見や生化学的所見から骨髓穿刺の要否の判断が可能か統計学的に検討した。骨髓所見で最終的に「ITP と確定された群」と、「ITP 以外の診断に至った群」を比較すると、一般生化学検査で有意に異なる項目は見られなかった一方、血液学的検査所見では白血球数、ヘモグロビン値、MCV、網状赤血球比率に有意差が認められた。これら 4 指標に年齢を加えた 5 項目を用いてスコアリングを行ったところ、2 群を識別する最適スコアの設定が可能であった。この結果は骨髓穿刺の要否の判断に一定の示唆を与えるものと思われた。

一方、本研究班 ITP サブグループでは新たな ITP 診断基準を提唱し報告したが、新診断基準では、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。新 ITP 診断基準の有用性を確認するための臨床試験のデザイン構築が進行中であるが、その中で骨髓検査の位置づけに関する検討を再度行い、骨髓検査を推奨する新条件の有用性を検討する必要がある。

今後、新たな疫学調査として 2020 年から 3 年間の臨床調査個人票を用い、新診断基準の妥当性や骨髓穿刺推奨基準の評価、血栓症を中心に ITP の合併症の調査を行う計画である。

## A. 研究目的

ITP 診断は現在でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や薬剤の関与を除外することが重要である。我が国では骨髄穿刺が頻繁に行われており、また、診断基準においても一定の条件下では骨髄検査が求められている。しかしながら骨髄穿刺を推奨する条件については、現状、科学的根拠は乏しいと言わざるを得ない。研究班では、単施設における多数の骨髄検査を後方視的に解析し、検査依頼時に ITP が疑われたものの骨髄穿刺によって診断が変更された症例では、高齢、好中球減少、貧血、MCV 高値などが高頻度に認められることを報告した。今回骨髄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

患者の末梢血検査所見をスコアリングし、骨髄穿刺要否の判断基準となる可能性について検討した。すなわち血小板減少を認め臨床的に ITP が疑われて骨髄穿刺を施行した症例を後方視的に解析し、血液学的所見や生化学的所見から骨髄穿刺の要否の判断が可能か否か統計学的に検討した。骨髄穿刺所見で最終的に「ITP と確定された群」と、「ITP 以外の診断に至った群」を比較した。

(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

一般生化学検査では 2 群間で有意な差を認めた項目は見られなかった。一方、血液学的検査所見では白血球数（オッズ比 2.405）、ヘモグロビン値（同 3.867）、MCV（同 1.905）、網状赤血球比率（同 3.392）などに有意差が認められた（各項目のカットオフ値は Youden Index 最大ポイントを採用）。血小板数や白血球百分率には有意差は見られなかった。有意差が認められた 4 指標に年齢（オッズ比 2.024）を加え、5 項目に対してスコアリング（0～7 点）を行ったところ、感度と特異度が最大になる値（最適カットオフ値）は 2 点となった（AUC 値 0.778）。また全指標が陰性（スコア 0 点）の場合、特異度（最終的に ITP と確定された率）は 98.3% となった。

## D. 考察

今回の解析結果は、通常の末梢血検査結果から、ある程度骨髄穿刺の要否の判断が可能であることを示唆している。しかしながら単施設の解析であり、全例が骨髄穿刺を施行された後方視的研究であることから、更なる解析が必要であると考えられる。

今後の疫学調査解析について：今後の疫学調査としては、2020 年から 3 年間の臨床調査個人票を用い、新診断基

準の妥当性や骨髓穿刺推奨基準の評価を行う計画である。具体的には新診断基準に関しては TPO や幼若血小板と診断カテゴリーの関連、骨髓穿刺推奨基準に関しては基準項目 (WBC, MCV, %neutrophil, %lymphocyte) と診断カテゴリーや染色体異常などの関連について検討してゆく予定である。さらに ITP における血栓症の合併について調査してゆく予定である。ITP は出血性疾患であるが、同時に血栓性疾患であると言われる。海外での大規模疫学研究によれば、ITPにおいては動脈血栓症、静脈血栓症のいずれについても補正相対危険率が非 ITP 群に比して上昇が見られている。そして半数以上の血栓症が血小板数 10 万 /  $\mu$ L 以下で発症すると言われる。ITP に於いて血栓症リスクが増大する原因については十分に解明されているとは言い難いが、抗リン脂質抗体の存在の他にも、血小板 turn over の短縮に伴う反応性の高い血小板の存在、血小板活性化に伴う向凝固活性の高いマイクロパーティクル (PMPs) の形成、内皮細胞の活性化等が取り沙汰されている。今後 TPO-RA 使用頻度増加が見込まれるなか、合併症としての血栓症は重要な課題であり、臨床調査個人票を用いた疫学調査のなかで、ステロイド、脾摘、TPO-RA などの治療との関連も含めて我が国での実態を調査してゆきたい。

## E. 結論

ITP 診断における骨髓検査の位置付けについて更なる検討を行い成果を得た。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## ITP 治療の参考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 教授

### 研究要旨

免疫性血小板減少症（ITP）は基礎疾患のない原発性だけでなく、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。ITP 治療の参考ガイドの改訂に先行して自己免疫研究班による SLE 診療ガイドラインの改訂作業が進んでいる。今年度は SLE に伴う ITP 治療の CQ に対する推奨文が確定し、解説文の原案を作成した。今後、広くパブリックコメントを募集し、プラッシュアップ後に来年度の発刊を予定している。

### A. 研究目的

免疫性血小板減少症（ITP）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、基礎疾患のない原発性だけでなく、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 ITP 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原発性 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、さらに新たな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 ITP 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。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。来年度の発刊予定で SLE 診療ガイドラインの改訂作業が進められている。そこで、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 SLE 診療ガイドラインにおける ITP の治療に関する CQ に対する推奨文を策定、さらに解説文の原案を作成した。

## B. 研究方法

SLE 診療ガイドライン改定にあたっては、CQ の設定、文献検索（治療に関する十分なエビデンスがある場合はシステムティック文献レビューを実施）、推奨文の作成、修正 Delphi 法を用いた総意形成、修正した場合は再度修正 Delphi 法を用いた総意形成をくり返し、CQ 確定後に解説文の作成、解説文のレビューと承認、外部評価、パブリックコメントの募集、必要な修正を行って完成の順で実施予定である。

## C. 研究結果

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？」が設定された。文献検索の上で推奨文の原案を作成し、修正 Delphi 法を用いた総意形成により以下の推奨文が確定した。「免疫性血小板減少症（ITP）に対しては、グルココルチコイド（GC）で治療することを推奨する。治療効果不十分、再発例に対して、あるいは GC 減量を目的に、種々の免疫抑制薬、リツキシマブ（RTX）、トロンボポエチン受容体作動薬、

脾摘を提案する。」

解説文案（別添を参照）を作成し、今後、内部・外部評価を進める予定である。

## D. 考察

SLE に伴う ITP では治療に関する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ナラーティブな記載とせざるおえなかった。今回、CQ およびそれに対する推奨文を作成し、解説文の原案を提案することができた。これらは今後改訂予定の ITP 治療の参考ガイドにも活用できる。

## E. 結論

2025 年度に発刊予定の「SLE 診療ガイドライン」の ITP の治療に対する治療推奨を作成することができた。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## 2. 学会発表

なし

## 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 別添

### SLE 診療ガイドライン（案）

CQ23 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？

#### 推奨

免疫性血小板減少症（ITP）に対しては、グルココルチコイド（GC）で治療することを推奨する。治療効果不十分、再発例に対して、あるいは GC 減量のために、種々の免疫抑制薬、リツキシマブ（RTX）、トロンボポエチン受容体作動薬、脾摘を提案する。

#### 背景

SLE 患者では末梢血中の血球成分の減少が高率にみられ、 $10 \text{ 万}/\mu\text{L}$  未満の血小板減少は分類基準の一項目として取り上げられている[1, 2, 3]。SLE における全経過の血小板減少症の頻度は 50%以上とされるが、 $5 \text{ 万}/\mu\text{L}$  未満の血小板減少症の頻度は 10%以下である。SLE 患者にみられる血小板減少症は治療を要しない軽度な場合が多く、出血傾向を伴って治療対象となる割合はさらに下がる。ただし、顕著な血小板減少症は頭蓋内や消化管への致死的な出血をきたす場合がある。SLE 患者における血小板減少症は SLE に伴う重症病態（中枢神経系症状、腎障害、溶血性貧血）と相關することが示され、血小板減少症の存在は生命予後不良と関連する[4, 5]。SLE でみられる血小板減少症の病態はきわめて多様で、免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia; ITP），血栓性微小血管障害，播種性血管内凝固症，無巨核球性血小板減少症，血球貪食症候群，抗リン脂質抗体症候群などがある[6]。疾患活動性の上昇に伴って軽度の血小板減少を認めることが多いが、それらは免疫複合体による非特異的な血小板傷害が原因である。薬剤誘発性の血小板減少症の機序も多様で、シクロホスファミド（CYC）など細胞傷害性免疫抑制薬による骨髄抑制は予測可能である。薬剤をハプテンとして抗体を介した末梢での血小板破壊の原因として頻度の高い薬剤として ST 合剤、プロトンポンプ阻害薬などが挙げられる。さらに、強度の強い免疫抑制療法後にはサイトメガロウイルス感染による血小板減少症がしばしばみられる。注意すべき病態として偽性血小板減少症があり、採血後に生じた血小板凝集により自動血球計数装置では見かけ上血小板が減少する。血小板数減少の程度に比して出血症状を欠く場合は塗抹標本で確認の上、EDTA 以外の抗凝固剤入りの容器での採血を行い確認する。

以前は骨髄での巨核球正～過形成が ITP の疾患概念に含まれていたが、ITP に特有な骨髓所見は存在せず、特徴とされる巨核球増加が見られるのは 25%程度であることから、現在は疾患概念が修正され、巨核球低形成は ITP を除外する根拠にならない[7]。ITP 診断における骨髄検査の主な目的は骨髄異形成症候群や再生不良性貧血などの除外である。血小板減少の鑑別には、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關

する研究班が作成した「成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023 年版」を参照してほしい[8].

本稿では SLE に伴う血小板減少症のうち、ITP の治療について述べる。ITP はかつて特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura) の略称として用いられた。特発性血小板減少性紫斑病は感染症などの誘因が明確でない後天的な血小板減少症を呈する疾患概念で、わが国では長年に渡って特定疾患、指定難病の告示病名として用いられてきた。その病態として、GPIIb/IIIa, GPI b などの血小板膜蛋白に対する自己抗体産生を中心とする獲得免疫応答により引き起こされること、また必ずしも紫斑がみられないことから、国際的には免疫性血小板減少症 (ITP) の呼称が用いられている[9]。わが国においても、指定難病の告示病名が今後「免疫性血小板減少症」に変更される予定である。ITP は、従来の特発性血小板減少性紫斑病に相当する一次性 ITP、SLE をはじめとした膠原病、ヒト免疫不全ウイルスやヘリコバクター・ピロリなどの感染症、リンパ増殖性疾患などに伴う二次性 ITP に分類される（日本の告示病名では、行政的な理由により一次性 ITP だけでなくヘリコバクター・ピロリ関連 ITP、ワクチン接種後 ITP も含む）。SLE は二次性 ITP の主要な基礎疾患である。ITP の病態は一次性、二次性にかかわらず、抗血小板抗体が血小板膜表面に結合し、オプソニン化された血小板が脾臓など網内系で破壊される機序、抗血小板抗体が骨髄巨核球に結合して血小板産生を抑制する機序による[10]。ITP の一部の患者で抗トロンボポエチン (TPO) 受容体抗体が産生され、血小板低形成による産生障害が主病態となる例が存在する[11]。その頻度は一次性 ITP より SLE に伴う ITP で高く、12%との報告がある[12]。

一次性 ITP 患者の 3~15%が経過中に血小板減少症以外の SLE 徴候や検査異常が出現し、SLE への移行が報告されている[13]。ただし、このような移行例は、ITP 診断時より抗核抗体高値陽性、抗 SS-A 抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性などの免疫異常を認めることが多い。14,867 名の一次性 ITP 患者を含む 26 の研究のメタ解析では、追跡期間中に 311 人の一次性 ITP 患者が SLE を発症し (2.09%, 95%信頼区間 1.87~2.33), SLE 発症リスクとして女性および抗核抗体高値陽性が示された[14]。

SLE に伴う ITP を対象とした無作為比較試験は未実施のため、現状で治療に関する質の高いエビデンスは存在しない。そこで、後方視的研究や症例集積をもとに、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が作成した「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参考ガイド 2019 改訂版」を参照し[15]、SLE に伴う ITP に対する治療方針を提案する。CQ23 ではシステムティックレビューを行わず、PubMed での文献検索を基に narrative review を作成した。

SLE 患者で ITP と診断されれば、まず血小板数と出血症状により治療の適応を判断する。多発する点状出血や口腔、鼻腔、女性性器などの粘膜出血がみられれば、中枢神経や消化管などの致死的な出血をきたすリスクが高いため血小板数に関わらず治療対象とする。また、出血症状の有無にかかわらず、血小板数 2 万/ $\mu$ L 未満は治療対象とする。ただし、個々の症例においてグルココルチコイド(GC)長期使用や高齢による組織脆弱性、抗血小板薬や抗凝固薬の服用など出血リスクを高める要因を勘案する必要がある。

粘膜出血などの重篤な出血リスクの高い場合、血小板数 2 万/ $\mu$ L 未満の場合、「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参考ガイド 2019 改訂版」によると[15]、ヘリコバクター・ピロリ保菌者では、その除菌療法を優先する。ヘリコバクター・ピロリ非保菌者あるいは除菌無効の例では、ファーストラン治療として GC、セカンドラインとして脾摘、リツキシマブ (RTX)、TPO 受容体作動薬、サードライン治療としてアザチオプリン (AZA)、シクロスボリン (適応外使用)、シクロホスファミド (CYC)、ジアフェニルスルホン (適応外使用)、ダナゾール (適応外使用)、ビンカアルカロイド (適応外使用)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (適応外使用) へのスイッチ、または追加併用する。SLE に伴う ITP では一次性 ITP に比べてヘリコバクター・ピロリ除菌の効果が低いことが報告されているものの[16]、SLE に伴う ITP と一次性 ITP でこれら治療に対する反応性の差異に関する報告はない。なお、ダナゾールには男性ホルモン様作用、動脈硬化促進、血栓症、ビンカアルカロイドには末梢神経障害などの副作用が報告されており、リスク・ベネフィットの観点から現状で使用機会はほとんどない。

#### • GC

ファーストライン治療としての GC の効果について後向き研究での報告がある。SLE に伴う ITP 患者 59 例（血小板数 < 5 万/ $\mu$ L）の後ろ向き調査では、プレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/日の治療効果は 80% であった（血小板数 15 万/ $\mu$ L 以上を維持した完全奏功 58%，完全奏功に至らないものの血小板数 5 万/ $\mu$ L 以上を維持した部分奏功 24%）[17]。ただし、GC 減量後に効果が持続した例は 22%（完全奏功 14%，部分奏功 R8%）にとどまった。追加でメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を施行した 10 例、免疫グロブリン静注療法 (IVIG) を施行した 31 例では、それぞれ 60%（完全奏功 40%，部分奏功 20%）と 65%（完全奏功 39%，部分奏功 26%）の奏功率だったものの効果は一時的であった。GC 単独で効果不十分の例では、脾摘や様々なサードライン治療薬が単独または組み合わせて使用された。結果として、全体での奏功率は 88%（完全奏功 61%，部分奏功 27%）であった。53 例の SLE に伴う ITP を対象とした別の後向き研究では、高用量 GC で治療されたすべての患者は治療後に血小板数の増加を認めたが、44% は経過中に少なくとも 1 回の再発を経験し、CYC (17 例) または AZA (5 例) のいずれかが追加投与された[18]。したがって、GC は多くの例で血小板数を増やすが、単独では減量後

に効果の維持が困難で追加治療を要することが多い。

#### ・ 免疫抑制薬

GC によるファーストライン治療後の追加治療について、セカンドライン治療としての免疫抑制薬の有用性に関するデータは限られる。AZA, CYC, MMF が主に用いられているが、すべてが後向き研究のため投与タイミング、投与量などに一貫性がなく、比較は困難である。入院を要する 3 万/ $\mu$ L 未満の ITP を有する SLE 患者 47 例に対する様々な治療の反応と再発について調査した後向きコホート研究では、CYC は AZA と比較して無再発生存率が低かったことが報告されている[19]。

近年、一次性 ITP も含めて MMF の有用性に関する報告が増えている。古くは、他の治療に反応しない SLE に伴う ITP に対する MMF 使用で良好な反応を示した症例報告がある[20]。一次性および二次性 ITP 患者 46 例を対象とした後向き研究では、MMF の奏効率は 52%，完全奏効率は 33% であった[21]。これら結果を踏まえて、一次性 ITP 患者 120 例を対象とした GC に併用した MMF のファーストライン治療における効果と安全性を検討した無作為化比較試験が実施された[22]。一次性 ITP 患者を 1:1 の比率で GC のみ（標準治療群）と GC と MMF（初期併用群）に振り分け、非盲検で最長 2 年間追跡した。主要有効性アウトカムは治療失敗で、初期併用群では標準治療群よりも治療失敗が少なく（ハザード比 0.41, 95%信頼区間 0.21~0.80），血小板数が 10 万/ $\mu$ L を超えた例が有意に多かった（91.5% vs 63.9%）。出血、感染症などの有害事象について群間差は認めなかった。一次性、二次性を含めた ITP における MMF の有用性を検討した 9 つの研究のメタ解析では、ファーストライン治療として GC との併用で MMF が使用された例、GC 治療抵抗性に対して MMF を追加使用した 411 例が含まれ、MMF の奏効率は 62.09%（95%信頼区間 43.29~77.84），完全奏効率は 46.75%（95%信頼区間 24.84~69.99）であった[23]。有害事象の割合は 12%（95%信頼区間 6~24）であった。

#### ・ ヒドロキシクロロキン (HCQ)

Khellaf らは血小板が 5 万/ $\mu$ L 未満の抗核抗体陽性の一次性 ITP 患者 28 例、SLE に伴う ITP 患者 12 例の計 40 例における HCQ の効果について報告した[24]。36 例（90%）が経口 GC に追加併用されていた。連続 2 回以上で血小板数 3 万/ $\mu$ L 以上を奏功と定義した際の奏功率は、SLE に伴う二次性 ITP で 83% と、抗核抗体陽性一次性 ITP の 50% より高かった。奏功した 24 例の中央値 64 カ月の最終観察期間で、ITP に対する治療なしが 5 例、HCQ 単剤が 12 例であった。また、SLE または SLE 疑いの ITP 小児例 17 例を対象とした後ろ向き研究では、8 週後、1 年後の奏功率はそれぞれ 47.1%, 82.4% で、非奏功と判定された例でも血小板数が安定しており、追加治療を要しなかった[25]。血小板数は平均 42 カ月の追跡期間中維持され、HCQ に関連した副作用は認めなかった。入院

を要する 3 万 /  $\mu$ L 未満の ITP を有する SLE 患者 47 例に対する治療反応と再発について調査した後向きコホート研究では、HCQ の投与は無再発生存率の延長と関連していた [19]。HCQ は SLE に伴う ITP に対して有用であるが、SLE 患者では HCQ を原則使用することから、推奨文には含めていない。

#### ・ 脾摘

一次性 ITP では、GC が無効、または減量中の再発、副作用のため GC 継続が困難な例に対するセカンドライン治療として摘脾が選択されることがある。脾摘では抗血小板抗体産生、血小板破壊の主要な部位である脾臓を取り除くため有効率は高く、直後に 80% 以上、5 年以上の長期観察でも 60% 以上の症例で寛解が得られる [26]。しかし、脾臓は免疫複合体を処理する主要臓器であることから、SLE 患者では腎炎や血管炎など免疫複合体を介する III 型アレルギー病態の顕性化や増悪のリスクが懸念されてきた。ただし、SLE に伴う ITP 患者 18 例に摘脾を実施した後向き研究では、65% で血小板数が正常化し、SLE の増悪はみられなかつたと報告されている [17]。SLE に伴う ITP に対して脾摘を受けた成人 25 例を対象とした別の研究では、中央値 6.6 年の追跡調査後、64% が完全奏功または部分奏功を維持していた [27]。ただし、脾摘後は生涯に渡る重症細菌感染症や血栓症のリスクが増加すること、腹腔鏡手術でも短期間の入院が必要なことから一次性 ITP 患者でも実施は減っている。

#### ・ RTX

セカンドライン治療以降に RTX の投与 (375 mg/m<sup>2</sup> 点滴を週 1 回、計 4 回実施) を受けた症例集積の報告は複数存在する。9 例の症例集積では、反応例 100%、寛解 56% であった [28]。別の 16 例の症例集積 (SLE 13 例、混合性結合組織病 3 例) では反応例 82%、寛解 43% と報告されている [29]。また、ITP が治療対象となった SLE 患者 15 例とシェーグレン症候群患者 7 例の後ろ向き研究では、GC、HCQ、種々の免疫抑制薬や脾摘を行っても抵抗性を示した例に対して RTX の奏功率は SLE で 73.3%，シェーグレン症候群で 100% であった [30]。ただし、奏功群のうち 30% が平均 5.17 カ月に再燃しており、再燃時に mPSL パルス療法や RTX の再投与によって速やかに完全奏功/部分奏功レベルまで血小板数が回復した。これら報告では、RTX 投与による有害事象として投与時反応、重症感染症（肺炎など）が報告されている。2005 年から 2015 年の間に SLE 関連免疫性血球減少症に対して RTX による治療を受けた成人 SLE 患者 71 例 (ITP44 例、自己免疫性溶血性貧血 16 例、Evans 症候群 10 例、赤芽球瘍 1 例) を対象とした多施設後向きコホート研究がフランスで実施された [31]。RTX 投与前の治療内容は GC が 100%，HCQ が 88.5% であった。RTX に対する全体での初期奏効率は 86% (ITP 91%，自己免疫性溶血性貧血 87.5%，Evans 症候群 60%) で、そのうち 60.5% が完全奏功であった。中央値 26.4 カ月の追跡期間中に、初期反応を示した 61 例のうち 24 例 (39.3%) が再発し、18 例中

16例(88.8%)でRTX再治療により血球数が回復した。3例で重症感染症が発生したが、死亡例はなかった。また、低用量RTX(100mg点滴を週1回、計4回実施)の有用性も示されている。SLEに伴う治療抵抗性ITP成人例10例を対象に低用量RTX投与を実施した研究では、36週時点で奏効率は50%であった[32]。GC不応性のSLEに伴うITPに対して低用量RTXで治療した4例の症例集積では、2例で完全奏効、1例で部分奏効が得られたことが報告されている[33]。一方、SLEに伴う抗TP0受容体抗体陽性の無巨核球性血小板減少症に対してRTXが有効であった症例も報告されている[34]。

#### ・ TP0受容体作動薬

一次性ITPではTP0受容体作動薬(エルトロンボパグ、ロミプロスチム)の有用性が示されている。これら治療薬は、一次性ITPを対象としたプラセボ対照無作為化比較試験で、脾摘の有無にかかわらずGCなど併用薬の中止または減量が約8割の症例で可能であったことが報告されている[35, 36]。エルトロンボパグの臨床試験に引き続いて実施されたオープン延長試験に登録された一次性ITP患者302例の最長6.5年のフォローアップデータでは、8.6%(26例)に血栓塞栓イベント(深部静脈血栓症11件、脳虚血3件、心筋梗塞5件、肺塞栓症3件)を認め、イベント発生はフォローアップ期間に依存しなかった[37]。SLEに対するTP0受容体作動薬の効果に関して症例集積や後向き研究が存在する。エルトロンボパグで治療された3例の報告では、全例がGC中止後3年以上にわたり血小板数5万/ $\mu$ L以上が維持され、有害事象は認めなかった[38]。単施設後向き研究では、GCと免疫抑制薬にエルトロンボパグを追加併用した12例全例で血小板数が増加し、血栓塞栓イベントを認めなかつた[39]。フランスで実施されたTP0受容体作動薬での治療を受けたSLEに伴うITP患者18名の多施設後ろ向きコホート研究では1名を除く全例(94%)で奏効した[40]。本研究での登録例には抗リン脂質抗体陽性10例が含まれ、そのうち5例は抗リン脂質抗体症候群と診断されていた。中央値14.7か月の追跡期間中に4例で動脈血栓症イベントが発生した(うち1件の劇症型APS)。また、抗リン脂質抗体陰性例でも静脈血栓症イベントが2件発生した。TP0受容体作動薬は一次性ITPと同様に高い奏功率がSLEに伴うITPでも観察されるものの、抗リン脂質抗体陽性など血栓症リスクの高い例に対しては慎重な判断を要する。

#### ・ ベリムマブ、アニフロムマブ

SLEに対して効能を有するベリムマブ、アニフロムマブの無作為化比較試験では、出血傾向を呈する重度の血小板減少症を有する症例は除外されているため、ITPに対する効果は明らかでない[41, 42]。一方、GC、免疫抑制薬の抵抗性のSLEに伴うITP患者2例に対してベリムマブ投与後に血小板数の増加、GCの減量が可能であったことが報告されている[43]。SLEに伴う治療抵抗性ITP患者10例の症例集積では、ベリムマブ開始後にSLE疾患活動性指数(SLEDAI)、補体、抗DNA抗体値の改善とともに血小板数も

増加し、奏功率は 90%と報告されている[44]。ループス腎炎を対象としたアニフロムマップのプラセボ対照無作為化比較試験では、プラセボ群と比較してアニフロムマップ群では血小板数の増加が観察され、特にベースラインでの I 型インターフェロンスコアが高い例で改善が大きかった[45]。

#### ・ 一次性 ITP に効能を有する分子標的治療薬

一次性 ITP では、プラセボ対照無作為化比較試験で新たな分子標的薬の有用性が検証され、治療選択肢が広がっている。脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害薬ホスタマチニブ [46]、胎児型 Fc 受容体 (FcRn) 阻害薬エチガルキチモド[47]はすでに ITP のに対する効能が承認されている。ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬リルザブルチニブの有用性もプラセボ対照無作為化比較試験で示されている[48]。これら新規治療薬は一次性 ITP に対してセカンドライン治療として使用されている実態があるが、治療における位置付けについて検討されている。一次性 ITP と SLE に伴う ITP の基本病態は共通していることから、SLE に伴う難治性 ITP に対する有望な治療法となる可能性がある。ただし、これまで実施された臨床試験では二次性 ITP は除外されているため、現状で SLE に伴う ITP における有用性に関する情報がない[49]。

#### ・ 急性期の対応

粘膜出血や生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血がある場合、出血リスク軽減のために一時的に血小板数を安全な値（血小板数 5 万/μL 以上）まで増やすことが必要である。入院管理下での IVIG、血小板輸血に加えて mPSL パルス療法が推奨されている[15]。IVIG ではインタクトタイプのヒト免疫グロブリン 400 mg/kg を 5 日間点滴静注する。IVIG のレスポンダーにおける血小板数增加は 24 時間以内に発現し、その効果は 2~6 週間持続する。IVIG で治療された SLE に伴う ITP 患者 7 例を対象とした後向き研究では、5 例で血小板数が 50%以上増加し、4 名で血小板增加が少なくとも 6 か月間持続した[50]。また、IVIG で加療された SLE 患者 63 名の後向き研究では、ITP などの血液学的所見だけでなく、SLEDAI (SLE 疾患活動性指数) の改善も観察されている[51]。血小板輸血では、血小板数が増加しなくても止血効果を認めることが多い。

#### 益と害のバランスの評価

益としては血小板数の増加、それにともなう重篤な出血の減少が報告されている。無作為化比較試験が存在しないことから有害事象の評価は困難である。

#### 患者の価値観・意向

SLE の様々な活動性に対する治療に用いられる GC、免疫抑制薬、RTX が使用されており、ITP に対する治療を切り分けることは困難である。近年、入院・手術を伴う脾摘は避け

られる傾向がある。

### コスト

QALYなど費用対効果に対する日本の論文、エビデンスはない。SLEにおけるITPが主たる治療対象となる頻度は少ないため、国民医療費の増大は比較的軽微であると考えられる。

(桑名正隆、天野浩文、新納宏昭)

### 参考文献

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
2. Petri M, Magder L. 2004. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13: 829–837.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1400–1412.
4. Fernández M, Alarcón GS, Apté M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort : XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 614–621.
5. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus : significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets* 2010; 21: 380–385.
6. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, et al. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* 2022; 14: e22938.
7. Mahabir VK, Ross C, Popovic S, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 90: 121–126.
8. 柏木浩和、桑名正隆、村田満、他. 成人免疫性血小板減少症診断参考ガイド 2023年版. *臨床血液* 2023; 64: 1245–1257.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–2393.

10. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9: 262–273.
11. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus : relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2148–2159.
12. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 851–854.
13. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1985; 22: 260–288.
14. Pamuk ON, Ali SM, Hasni S. Development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2023; 22: 103297.
15. 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明、他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参考ガイド 2019 改訂版. *臨床血液* 2019; 60: 877–896.
16. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 714–723.
17. Arnal C, Piette JC, Léone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus : 59 cases. *J Rheumatol* 2002; 29: 75–83.
18. Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, et al. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1366–1369.
19. Cimé-Aké E, Barrera-Vargas A, Demichelis-Gómez R, et al. Description of therapeutic strategies in severe systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study of response and relapse. *Clin Rheumatol* 2024; 43: 2521–2532.
20. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 200; 12: 630–632.
21. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015; 171: 625–630.
22. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 385: 885–895.

23. Abdelwahab OA, Mechi A, Gahlan S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2024; 43: 621–632.
24. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive anti-nuclear antibodies. *Am J Hematol* 2014; 89: 194–198.
25. Brik-Simon D, Efros O, Levinsky Y, et al. Excellent response to treatment with hydroxychloroquine in pediatric patients with SLE-related immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71: e30911.
26. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Hematologica* 2005; 90: 72–77.
27. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surgery* 2004; 240: 286–292.
28. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826–833.
29. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus* 2013; 22: 664–764.
30. Jiang B, Li T, Guo L, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia : A Retrospective Study of 21 Cases. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 244–250.
31. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitaine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* 2018; 93: 424–429.
32. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study, *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1640–1644.
33. Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2020; 40: 1717–1724.

34. Fukushima T, Dong L, Sakai T, et al. Successful treatment of megakaryocytic thrombocytopenia with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 210–214.
35. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE) : a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393– 402.
36. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395–403.
37. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; 130: 2527–2536.
38. Maroun MC, Ossoski R, Andersen JC, et al. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24: 746–750.
39. Shobha V, Sanil S, Roongta R. Eltrombopag: Efficacy and Safety in Steroid Refractory Lupus-Associated Immune Thrombocytopenia. *J Clin Rheumatol* 2020; 26: 274–278.
40. Guittot Z, Terriou L, Lega JC, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57: 1432–1438.
41. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
42. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382: 211–221.
43. Nakayama K, Tamimoto Y, Nakayama T. Successful treatment with belimumab for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: A report of two cases. *Mod Rheumatol Case Rep* 2023; 8: 69–73.
44. Wu Q, Zhao MX, Huang XS, et al. The use of belimumab on patients with both systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study. *Lupus* 2024; 33: 608–614.
45. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med* 2018; 5: e000286.
46. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of

- adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018; 93: 921–930.
47. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, 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*. 2023; 402: 1648–1659.
48. Cooper N, Jansen AJG, Bird R, et al. Efficacy and Safety Results With Rilzabrutinib, an Oral Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Immune Thrombocytopenia: Phase 2 Part B Study. *Am J Hematol* 2025; 100: 439–449.
49. Jiang Y, Cheng Y, Ma S, et al. Systemic lupus erythematosus-complicating immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment. *J Autoimmun* 2022; 132: 102887.
50. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1233–1239.
51. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients. *Lupus* 2019; 28: 1566–1570.

## 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

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

研究分担者：山之内純 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部

### 研究要旨

2020年1月～2022年12月の3年間のITPの臨床調査個人票について、入力されている患者数を確認したところ、2020年3,089名（新規2,669名、更新420名）入力率16.4%、2021年8,853名（新規2,108名、更新6,745名）入力率52.2%、2022年2,825名（新規692名、更新2,133名）入力率17.0%となっており、2018年～2019年に比較して入力率が大きく低下していた。

過去の患者数および入力率と比較すると、2020年の新規、2021年の新規および更新は集計に耐えられると考えられるので、今後はこれらのデータを利用して集計していく予定である。

### A. 研究目的

免疫性血小板減少症（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してきた。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へ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<sup>1)～10)</sup>。

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ことした。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。

「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に連絡を取り、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。

（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

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。諸手続きを経て、2024年11月6日にデータが到着した。

まず、各年の新規・更新別に入力されている患者数を確認した。さらに、衛生行政報告例<sup>11)～12)</sup>から各年の受給者数（患者数）を確認した上で、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」として求めた。

入力されている患者数および入力率を確認したところ、2020年3,089名（新規2,669名、更新420名）入力率16.4%、2021年8,853名（新規2,108名、更新6,745名）入力率52.2%、2022年2,825名（新規692名、更新2,133名）入力率17.0%となっており、2018年～2019年に比較して入力率が大きく低下していた。（表1）

## D. 考察

今回入手した2020年以降のデータの入力率低下の原因として、新型コロナウイルス感染症の影響で、令和2（2020）年3月1日から令和3（2021）年2月末日までに受給者証等の有効期間が満了する受給者を対象に、その有効期間を1年間延長する措置（令和2年11月13日付、厚生労働省から都道府県に出された事務連絡：新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえた公費負担医療等の取扱

いについて)が実施されたためと考えられる。2020年 の更新患者数が420名に急減した一方で2021年には6,745名と著増している点も、この措置の影響を裏付けていると考えられる。

一方、2021年および2022年の入力率が2018年および2019年に比較して低い原因として、新型コロナウイルス感染症への対応で全国の保健所が業務に追われ、データ入力が後回しになっている可能性が考えられる。

過去の患者数および入力率と比較すると、2020年の新規、2021年の新規および更新は集計に耐えられると考えられるので、今後はこれらのデータを利用して集計していく予定である。

## E. 結論

2020年1月～2022年12月の3年間のITPの臨床調査個人票について、入力されている患者数および入力率を確認したところ、2020年3,089名（新規2,669名、更新420名）入力率16.4%、2021年8,853名（新規2,108名、更新6,745名）入力率52.2%、2022年2,825名（新規692名、更新2,133名）入力率17.0%となっており、2018年～2019年に比較して入力率が大きく低下していた。

過去の患者数および入力率と比較すると、2020年の新規、2021年の新規および更新は集計に耐えられると考えられるので、今後はこれらのデータを利用して集計していく予定である。

## 文献

1) 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.

2) 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.

3) 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 滿） 平成29年度 総括・分担研究報告書. 2018

4) 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 滿） 平成30年度 総括・分担研究報告書. 2019

5) 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 滿） 令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020

- 6) Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Advances* 2020 Apr 28;4(8):1648–1655.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 島田直樹, 村田 満, 山之内純, 羽藤高明. 臨床調査個人票の集計による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5年度 総括・分担研究報告書. 2024
- 11) 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)
- 12) 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  
なし
2. 学会発表  
なし
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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 医療意見書の集計による先天性血小板機能異常症の記述疫学調査

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

研究分担者：山之内純 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部

### 研究要旨

先天性血小板機能異常症の指定難病への認定を目指す上での基礎資料として、2018年1月～2022年12月の5年間の先天性血小板機能異常症（Bernard-Soulier症候群、血小板無力症、血小板放出機構異常症、その他）の医療意見書データを利用して、先天性血小板機能異常症の患者数、臨床所見などの疫学情報を明らかにすることを目的とする。

現在、難病等患者データ第三者提供窓口にデータの提供を申請中である。来年度にデータが提供され次第、集計・分析を実施する予定である。

#### A. 研究目的

血小板機能異常症は、一次止血で中心的な役割を担う血小板が、数の上では止血レベルにあるにもかかわらず、血小板機能に障害があり、粘膜と皮膚の出血が主体の止血困難、出血傾向を来たす疾患で、遺伝的欠陥による先天性血小板機能異常症と、様々な基礎疾患や薬剤により引き起こされる後天性血小板機能異常症に大別される。

先天性血小板機能異常症では、粘着能の異常である Bernard-Soulier 症候群、放出能の異常であるストレージプール病、凝集能の異常である血小板無力症が代表的な疾患である。

わが国では最近の疫学調査はないが、1986年の報告によると血小板無力症が222例、Bernard-Soulier 症候群が43例登録されている。その後、血小板機能異常症の診断法の進歩により、多くの施設で経験されるようになったが、まれな疾

患であることに変わりはない。

臨床症状は、鼻粘膜や口腔粘膜、皮膚表層の出血が主体で、鼻出血や歯肉出血、紫斑を認める。初潮開始以降の女性では月経過多の頻度が高い。抜歯など小手術後の止血困難で診断されることもある。時には消化管出血や血尿も見られ、打撲などの外的要因により頭蓋内出血など重篤な出血を来たすことがある。一方、血友病でよく認められる関節内出血や筋肉内出血などの深部出血はほとんどない。出血症状の強さには個人差があり、これらの個人差には膜糖蛋白の欠損の程度が関与している。

根本的な治療法はなく、出血がない限り無治療で経過観察を行う。同時に重篤な出血を回避する生活指導を行う。また、血小板機能を抑制する薬剤（非ステロイド系消炎鎮痛剤など）を服用しないように指導する。皮膚・粘膜の小出血には圧迫止血が基本であるが、鼻出血や口腔内

出血などの粘膜出血にはトラネキサム酸（抗線溶薬）が有効である。保存的加療でコントロール不良の重度出血、手術などの観血的処置や外傷性出血の場合には血小板輸血が適応となる。但し、血小板輸血により、抗 HLA 抗体や血小板抗原に対する抗体産生を誘発して、血小板輸血不応状態となることがあるので必要最小限とする。遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤は、抗血小板同種抗体を保有する血小板輸血不応状態の血小板無力症患者の出血傾向の抑制に適応があるが、副作用に血栓症がある。

先天性血小板機能異常症のうち、Bernard-Soulier 症候群、血小板無力症、血小板放出機構異常症は小児慢性特定疾病の対象となっている。一方で、いまだ指定難病には認定されていない。

本研究では、先天性血小板機能異常症の指定難病への認定を目指すために、患者数、臨床所見などの疫学情報を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

資料として、2018 年 1 月～2022 年 12 月の 5 年間の血小板機能異常症 (Bernard-Soulier 症候群、血小板無力症、血小板放出機構異常症、その他) の医療意見書を利用する予定である。

## C. 研究結果

2024 年 4 月に改訂版の「匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報の利用に関するガイドライン」「難病・小慢データの提供に関するマニュアル」が公表されたが、今回より複数

の研究で同時に担当者（実際に提供申出を担当する者）を務めることができなくなつたため、山之内純先生に担当者をお願いして、島田は利用者の一人として申請書類作成の実務を行つてゐる。

2024 年 8 月 1 日に申請書類を提出した。倫理審査の過程で多機関共同研究に変更した。事務局による事前書類審査の過程で 3 回の加筆修正を行い、現時点での最新版を 2025 年 2 月 24 日に提出している。2025 年 3 月 5 日に第 3 回の小児慢性特定疾病対策部会匿名小児慢性特定疾病関連情報の提供に関する専門委員会が開催されたはずだが、そこで審査されたのかは不明である。もし審査に間に合わなかつた場合、次回の専門委員会で審査される予定であるが、時期は不明である。

### (倫理面への配慮)

「匿名指定難病関連情報及び匿名小児慢性特定疾病関連情報の利用に関するガイドライン」「難病・小慢データの提供に関するマニュアル」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 (2024 年 9 月 18 日、24-Io-8-2)。

## D. 考察

以前から第三者提供の手続きには、多くの書類の提出と、相応の時間が必要であった。ガイドラインとマニュアルが改訂されて、以前はあいまいな点が少なくなかつた記載内容が明確になった利点

はあるが、結果として、さらに多種多様の書類の提出と、長時間の作成時間が必要となることが確認された。

審査を行う専門委員会は、指定難病と小児慢性特定疾病で別々になったようであるが、審査を行う専門委員会が年4回を予定していることには変化がなく、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・分析にかかる時間が限られる危険性がある。

## E. 結論

先天性血小板機能異常症の指定難病への認定を目指すまでの基礎資料として、2018年1月～2022年12月の5年間の先天性血小板機能異常症（Bernard-Soulier症候群、血小板無力症、血小板放出機構異常症、その他）の医療意見書データを利用して、先天性血小板機能異常症の患者数、臨床所見などの疫学情報を明らかにすることを目的とする。

現在、難病等患者データ第三者提供窓口にデータの提供を申請中である。来年度にデータが提供され次第、集計・分析を実施する予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

### 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

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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 聰 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6年度は以下の1) -7)について実施した。

1, TMAにおけるADAMTS13解析・TTP症例の集積

今年度も42例の症例を集積し、TMAの総数が1713例と世界有数のレジストリとなっている。

2, 後天性TTP前向きコホート

前向き症例22例、ヒストリカルコントロール20例が登録された

3, 先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析

本年度は3例のADAMTS13遺伝子解析を行い、病的バリエントを同定した。

4, aHUSの蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成

名古屋大学でaHUSと診断した症例が76例となった。

5, TTP/aHUSの臨床個人調査票を用いた疾患解析

aHUSは指定難病データと小児慢性特定疾患データを2025年1月から2021年3月分を入手した。

## 6 , aHUS の難病プラットフォームへの参加

難病プラットフォーム事務局と導入に当たっての問題点を協議した。

## 7 , 先天性 TTP 患者会との合同講演会

2024 年 12 月 22 日に患者会と合同で遺伝子組換え ADAMTS13 製剤アジンマについて講演会を実施した。

### 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 6 年度は以下のように 1) -6) を計画し、1) -7) について実施した。

#### 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、サンガ一法と次世代シークエンサーを組み合わせて実施した。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、発見されたバリエント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。

#### 6 ) aHUS の難病プラットフォームへの参加 (丸山)

難病プラットフォームは、日本医療研究開発機構 (AMED) および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤で、AMED の公的データベースである。集約したデータのシェアリングや二次利用を通じて、わが国の難病研究を推進させることを目指している。そこへ aHUS の登録を目指している。

#### 7 ) 先天性 TTP 患者会との合同講演会

### (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、2024 年 12 末までに 1713 例となった（表 1）。2024 年の 1 年間で 42 例の TMA が増加した。増加した症例のうち、ADAMTS13 活性が 10%未満の TTP 症例は 28 例であった。TTP のうち先天性が 3 例もあり、2024 年に発覚となった遺伝子組換え ADAMTS13 製剤アジンマの影響で増えたものと考えられる。膠原病を基礎疾患として持つ TTP は 4 例であり、ADAMTS13 活性 10%以上の 4 例と合わせて、膠原病に関連した TMA は 8 例であった。ADAMTS13 活性が外注検査で測定できない時代は、膠原病関連 TMA の紹介が多かったが、最近では外注検査に提出されるためか、奈良医大への紹介は少なくなっている。

### 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、2022 年 12 月から症例登録を開始した。2025 年 1 月末現在までに登録が終了した症例が 17 例であり、登録予定を含めると全部で 22 例となり、計画通りに症例登録は進捗している。ただ、残り 1 年弱での 30 例到達は難しい可能性がある。前向き症例と比較するため、2025 年 1 月からヒストリカルコントロールの登録を開始した。この症例はわれわれの TMA レジストリから参加施設の過去の症例を選択して依頼し、目標は 50 例である。2025 年 4 月までで 20 例以上の登録が完了している。

### 3) 先天性 TTP における ADAMTS13 遺伝子解析

今年度は 3 例の先天性 TTP 疑い患者で ADAMTS13 遺伝子を PCR ダイレクトシーケンシング法で解析した

1 例目は、c. 577C>T (p.R193W) バリアントと c. 1782C>A (p.H594Q) バリアントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。2 例目は、c. 972C>A (p.F324L) バリアントと c. 1244+1G>C(スプライシング異常) バリアントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。3 例目は、c. 2815C>G (p.P939A) バリアントが見かけ上ホモ接合性で同定された。この患者の両親の解析はできていないため、ホモ接合性か、あるいは片アレルの該当領域欠失かを見極めるため、さらなる解析を進めている。

### 4) aHUS の蛋白質学的、遺伝学的解析と症例集積の作成

名古屋大学腎臓内科で 2024 年末までに 356 例の相談を受け、延べ 424 例で補体機能検査（ヒツジ赤血球溶血試験）、

抗 H 因子抗体を実施した。aHUS と診断した 76 例のうち、補体関連遺伝子の病的バリアントの発見率は 53% (36/67 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 は準備中であるが、aHUS は指定難病患者データとして 2015 年 1 月から 2021 年 3 月の 45 例についてすでに入手した。小児慢性特定疾病児童等データとして、2015 年 1 月から 2021 年 3 月までの 155 例についてデータセットをすでに入手した。

#### 6) aHUS の難病プラットフォームへの参加（丸山）

aHUS の難病プラットフォームへの参加のため、2024 年 8 月 9 日に難病プラットフォームとの打ち合わせを行い、データシェアリングについて相談し。今後の進め方について話し合った。

#### 7) 先天性 TTP 患者会との合同講演会

2021 年 9 月の開催以来、約 3 年ぶりに患者会との合同講演会を 2024 年 12 月に実施した（図 1）。今回の大きなテーマは、2024 年 3 月に日本国内で承認された先天性 TTP 治療薬である遺伝子組換え ADAMTS13 製剤アジンマについてである。我々が詳細に解析した国内の使用経験症例が 14 例となり、そのことを報告した（詳細は松本の個別報告に記載）。患者さんからも 2 名の方にご発表いただき、自分の経験や困っていることなどをお聞きした。

### D. 考察

令和 6 年度も先天性 TTP に対する新

薬アジンマが発売され、TMA の治療法の選択肢がまた一つ増えた。TTP や aHUS を含む TMA の治療法は、どの疾患であっても新鮮凍結血漿 (FFP) 療法が中心であったので、正確に鑑別診断をする意味があまりなかった。アジンマや後天性 TTP に対するカプラシズマブ、aHUS に対する抗 C5 阻害薬（エクリズマブ、ラブリズマブ）など、それぞれの疾患に特異的な治療法が増えているので、正確な診断が必要になっている。

1998 年から継続している TMA レジストリは 1713 例となった。令和 6 年は先天性 TTP が 3 例も増えて 75 例となり、新薬の登場が症例の発掘につながっている可能性がある。一方で、後天性 TTP は 20 例の増加で、やや少なくなっている。カプラシズマブが発売されて 2 年以上が経過し、使用法が知られるようになったことにより、奈良医大への紹介数が減っている可能性がある。

後天性 TTP 前向コホートの前向き症例の登録は 22 例まで到達したが、残り 1 年弱で 8 例が必要である。ヒストリカルコントロールは、参加施設の以前の症例を記録してもらっている。令和 7 年 1 月から開始したが、3 月末で 20 例まで到達し、こちらは目標症例数への到達は心配ないように思われる。

先天性 TTP 疑い症例で、これまでに ADAMTS13 遺伝子を解析した結果は、71 名 (64 家系) のうち 68 名 (61 家系) に、複合ヘテロ接合性 (49 家系) あるいはホモ接合性 (12 家系) の原因バリアントを同定した。ただ、解析した 64 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。

aHUS レジストリーの本部は、奈良医大輸血部、東京大学腎臓内科、名古屋大学腎臓内科に移動したが順調に症例数を伸ばしている。aHUS は遺伝子解析が保険適用となっているが、その結果は aHUS レジストリと連携しており、レジストリの中に遺伝子解析の結果も取り込まれている。

今年は 3 年ぶりに患者会との合同講演会を実施した。これは、アジンマという新薬が発売されたので、その効果や使い方を知りたいという患者会からの要望もあってのことである。患者さん自身の生の声を聴けて、我々医療者側にとても有意義な講演会となつた。

## E. 結論

当初計画した 6 個の目標に加えて、7 個目の患者会との合同講演会も加えて、概ね計画通りに活動できた。本年度も新薬が発売されているので、次年度は TTP ガイドラインの記載事項の追加、改定を行う計画である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

英語論文

- Kubo M, Konko K, Kinoshita E, Uemae S, Kobayashi K, Hayashi Y, Kan A, Fujimura Y, Matsumoto M. A novel automated chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA)

for ADAMTS13 activity enables accompanying measurements of the inhibitory autoantibodies. Journal of thrombosis and haemostasis. 23 (3) 957–967, 2025.

- Sakai K, Hamamura A, Yoshimura Y, Abe M, Ogawa Y, Tanaka K, Hattori N, Tokugawa T, Kanai R, Ikejiri F, Takeyama M, Taoka T, Fujita N, Kanaya M, Koh K, Shiragami H, Azumi H, Saito K, Matsumoto M. Therapeutic switch from plasma to recombinant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data. Blood. 2025 Mar 16:blood.2024027516. doi: 10.1182/blood.2024027516. Epub ahead of print. PMID: 40090002.
- 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. 8(9) 2151–2159, 2024.
- 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, Watanabe S, Kimura T, Yaoita N, Shimokawa H, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Yoshii S, Nakase H, Fujimaki S, 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. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 8(1) 102284–102284, 2024.
5. Asada S, Namisaki T, Kaji K, Takaya H, Kubo T, Akahane T, Kawaratani H, Nishimura N, Takeda S, Masuda H, Shibamoto A, Inoue T, Iwai S, Tomooka F, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kitagawa K, Mitoro A, Sato S, Matsumoto M, Yoshiji H. VWF/ADAMTS13 Ratio as a Potential Predictive Biomarker for Acute Kidney Injury Onset in Cirrhosis. Digestive Diseases and Sciences 69(3) 851–869, 2024.
  6. Suzuki J, Namisaki T, Takya H, Kaji K, Nishimura N, Shibamoto A, Asada S, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Koizumi A, Tanaka M, Matsuda T, Inoue T, Fujimoto Y, Tsuji Y, Fujinaga Y, Sato S, Kitagawa K, Kawaratani H, Akahane T, Mitoro A, Matsu-moto M, Asada K, Yoshiji H. ADAMTS-13: A Prognostic Bi-
  - omarker for Portal Vein Thrombosis in Japanese Patients with Liver Cirrhosis. International Journal of Molecular Sciences 25(5) 2678–2678, 2024.
  7. Takiguchi H, Miura M, Shirai S, Soga Y, Hanyu M, Sakaguchi G, Soga Y, Arai Y, Watanabe S, Kimura T, Takahama H, Yasuda S, Nakayoshi T, Fukumoto Y, Yaoita N, Shimokawa H, Sakatsume K, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Tamura T, Doman T, Yamashita M, Suzuki M, Eura Y, Kokame K, Hayakawa M, Matsumoto M, Okubo N, Sugawara S, Fujimaki S, Kawate Y, Ando K, Horiuchi H. Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers but lower frequency of anemia compared with aortic stenosis. Research and practice in thrombosis and haemostasis 8(4) 102431–102431, 2024.
  8. Scully M, Antun A, Cataland S, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, Hassenpflug WA, Kentouche K, Knöbl P, Hovinga JA, López-Fernández MF, Matsumoto M, Ortel TL, Windyga J, Bhattacharya I, Cronin M, Li H, Mellgård B, Patel M, Patwari P, Xiao S, Zhang P, Wang LT. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombo-

- cytopenic Purpura. *The New England journal of medicine* 390(17) 1584–1596 2024.
9. Maruyama S, Ikeda Y, Kaname S, Kato N, Matsumoto M, Ishikawa Y, Shimono A, Miyakawa Y, Nangaku M, Shibagaki Y, Okada H. Eculizumab for adult patients with atypical haemolytic-uraemic syndrome: full dataset analysis of Japanese post-marketing surveillance. *Journal of nephrology*. 37(8) 2181–2190, 2024.
  10. Iwai S, Akahane T, Takaya H, Kubo T, Tomooka F, Shibamoto A, Suzuki J, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kitagawa K, Kaji K, Kawaratani H, Namisaki T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13 is a useful predictor of esophageal varices progression after sustained virologic response in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Hepatology research*. 54(12) 1116–1127, 2024.
  11. Yamada S, Sakai K, Kubo M, Okumura H, Asakura H, Miyamoto T, Matsumoto M. Excessive cleavage of von Willebrand factor multimers by ADAMTS13 may predict the progression of transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 8 (5) 102517–102517, 2024.
  12. Imada K, Miyakawa Y, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Hashimoto Y, Nishimi M, Tsukamoto M, Tahara S, Matsumoto M. Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTPP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan. *Thrombosis journal* 22(1) 72–72 2024.
  13. Uchihara M, Sakai K, Shibata K, Saito K, Lammle B, Matsumoto M. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura with ischaemic cerebral infarction preceding onset of thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia: A case report. *British journal of haematology*. 205(4) 1649–1652, 2024.
  14. Matsumoto M, Shimono A, Yokosawa J, Hirose K, Wang E, Maruyama S. Correlation between a 2-week change in platelet count and clinical outcomes after the initiation of ravulizumab treatment in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: post-hoc analysis of the phase III trial. *Thrombosis journal* 22(1) 93–93 2024.
  15. Takiguchi H, Miura M, Shirai SI, Soga Y, Hanyu M, Sakaguchi G,

- Soga Y, Arai Y, Watanabe S, Kimura T, Takahama H, Yasuda S, Nakayoshi T, Fukumoto Y, Yaoita N, Shimokawa H, Sakatsume K, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Tamura T, Doman T, Yamashita M, Suzuki M, Eura Y, Kokame K, Hayakawa M, Matsumoto M, Okubo N, Sugawara S, Fujimaki SI, Kawate Y, Ando K, Horiuchi H: Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers, but less anemia as compared to aortic stenosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 8, 102431 (2024)
16. Maruyama K, Kokame K: Development of an assay using a modified coagulation factor V to measure protein S activity. *J Thromb Haemost*. 22, 3510–3520 (2024)
17. Koichi Kokame: Estimating rare genetic disease prevalence: a challenging task. *Blood Adv*. Online ahead of print.
18. Cooper N, et al. Inhibition of FcRn with rozanolixizumab in adults with immune thrombocytopenia: Two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies and their open label extension. *Br J Haematol* 206, 675–688, 2025
19. Dixon BP, et al. Ravulizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: An analysis of 2 year efficacy and safety outcomes in 2 phase 3 trials *Kidney Med*, 6, 100855, 2024
20. Miyakawa Y, et al. Long term safety profile of sutimlimab in adult Japanese patients with cold agglutinin disease. *Int J Hematol*, 120, 356–664, 2024
21. Kuter DJ, et al. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood*, In press
22. Maruyama S, Ikeda Y, Kaname S, Kato N, Matsumoto M, Ishikawa Y, et al. Eculizumab for adult patients with atypical haemolytic-uraemic syndrome: full dataset analysis of Japanese post-marketing surveillance. *J Nephrol [Internet]*. 2024 May 29;
23. Tatematsu Y, Imaizumi T, Michihata N, Kato N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Maruyama S: Annual trends in atypical haemolytic uremic syndrome management in Japan and factors influencing early diagnosis and treatment: a retrospective study. *Sci Rep* 14: 18265, 2024

#### 日本語論文

- 吉野 明久, 栗山 拓郎, 内海 紗江,

- 鳴川 卓史, 南 満理子, 林 正康,  
松尾 弥生, 小亀 浩市, 中村 恵理子,  
松本 雅則, 衛藤 徹也, 谷口  
修一. 新生児期より血小板減少を  
反復し成人になって診断された先  
天性血栓性血小板減少性紫斑病.  
臨床血液 65巻3号 142-146, 2024
2. 斎藤 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
  3. 久保 政之, 松本 雅則. 【血小板減  
少症の診かた】血栓性血小板減少性  
紫斑病・溶血性尿毒症症候群. 日本  
医師会雑誌 152(12) 1377-1381,  
2024
  4. 酒井 和哉, 松本 雅則. 先天性血  
小板減少性紫斑病と遺伝子組換え  
ADAMTS13. 日本血栓止血学会誌  
35(4) 430-439, 2024
  5. 久保 政之, 松本 雅則. ADAMTS13  
検査の現状と進歩. 日本血栓止血  
学会誌 35(4) 484-488, 2024
  6. 松本 雅則. Von Willebrand因子と  
ADAMTS13 軸からの血栓症と出血症  
の病態解析. 日本血栓止血学会誌  
35(4) 489-496, 2024
  7. 平沼 伸之助, 小林 真也, 山本 雅  
美, 大谷 悅, 越智 真一, 八木 秀  
男, 中村 文彦, 松本 雅則. 血漿  
交換, ステロイドおよびリツキシマ  
ブにカプラシズマブを併用するこ  
とで治療が奏功した免疫原性 TTP  
の 1 例. 奈良県総合医療センター  
医学雑誌 28(1) 109-113, 2024
  8. 斎藤 健貴, 松本 雅則. 【後天性  
von Willebrand 症候群; 病態と診  
断・治療の最前線】 von Willebrand  
因子・ADAMTS13 関連治療薬 最新の  
進歩. Thrombosis Medicine 14(2)  
110-114, 2024
  9. 松本 雅則. 治療法の再整理とアッ  
プデートのために 専門家による私  
の治療 血栓性血小板減少性紫斑病  
(TTP). 日本医事新報 (5228) 39-  
40, 2024
  10. 内原 正人, 久保 政之, 松本 雅則.  
【臨床血液学 2024-最新情報と今後  
の展望(血小板・凝固・線溶疾患)-】  
血栓性血小板減少性紫斑病の治療  
の進歩. 臨床血液 65(6) 567-575,  
2024
  11. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則.  
血小板減少性紫斑病診療ガイド  
2023. Thrombosis Medicine 14(3)  
72-76, 2024
  12. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則.  
ガイドライン ここがポイント! 血  
栓性血小板減少性紫斑病 診療ガイ  
ド 2023. Thrombosis Medicine  
14(3) 230-234, 2024
  13. 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性 TTP  
は血漿交換なしで治療が可能か?  
日本輸血細胞治療学会誌 70(4)  
485-491, 2024
  14. 久保 政之, 松本 雅則. 【小児臨床  
検査 2024】血液凝固・線溶系検査 血  
液凝固・線溶・抗凝固検査 ADAMTS13  
活性, ADAMTS13 インヒビター. 小児  
内科 56(増刊) 112-114, 2024
  15. 松本 雅則. 妊娠関連血栓性微小血  
管症 (TMA) 日本産婦人科医会報  
1:8-9, 2025

16. 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.*, 14, 71-77 (2024)
17. 秋山正志, 小亀浩市: VWF, ADAMTS13, NETs によって制御される血栓形成メカニズム. 循環器病研究の進歩, 45, 39-45 (2024)

## 2. 学会発表

1. 松本 雅則. TMA における新規治療と輸血療法 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2024 年 5 月 31 日
2. 内原 正人, 久保 政之, 的場 有亮, 柴田 浩気, 森岡 友佳里, 長谷川 淳, 田中 晴之, 松本 雅則, 斎藤 健貴, 酒井 和哉. 血小板減少がない動搖性神経症状で発症した後天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). 第 120 回近畿血液学地方会. 2024 年 6 月 8 日
3. 松本 雅則. Pathophysiological analysis of thrombosis and hemorrhage from the von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
4. 松本 雅則. 一次止血における血栓と止血 -VWF と ADAMTS13 の欠乏症-. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
5. 斎藤 健貴, 酒井 和哉, 久保 政之, 安積 秀一, 濱村 貴史, 松本 雅則. Caplacizumab 投与中に血漿交換の再開や治療強化を要した後天性 TTP 症例の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
6. 吉澤 遼, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 松本 彰, 西連寺 由起子, 金谷 秀平, 大崎 洋平, 宮澤 悠里, 小林 宣彦, 久保 政之, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. 経時的 ADAMTS13 活性測定により繰り返す再発を早期に検知しステロイドのみで再寛解を得た TTP 症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
7. 反町 百花, 小川 孔幸, 松本 彰, Oh Kwan E.E., 今村 健二, 斎藤 慧, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 久保 政之, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. カプラシズマブ投与中に inhibitor boosting を生じた難治性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
8. 越智 真一, 八木 秀男, 小林 真也, 大谷 悅, 山本 雅美, 中村 文彦, 松本 雅則, 酒井 和哉, 久保 政之, 斎藤 健貴, 安積 秀一, 濱村 貴史. カプラシズマブにて治療した後天性 TTP の 4 症例の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
9. 米山 聖子, 萩原 剛志, 寺崎 靖, 石坂 真菜, 大田 聰, 高瀬 育和, 児玉 浩一, 朝倉 英策, 松本 雅則. レンバチニブ, ペムブロリズマブ併用療法後に発症した血栓性血小板減少性紫斑病. 第 46 回日本血栓止

血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日  
～15 日

10. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Masanori Matsumoto. PB1325 - Recurrent thrombocytopenia during caplacizumab treatment in patients with acute immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after the clinical response. the 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). 2024 年 6 月 22 日～26 日
11. 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対するカプラシズマブを用いた新たな治療戦略. 第 67 回日本腎臓学会学術総会. 2024 年 6 月 29 日
12. 平岡 崇秀, 酒井 和哉, Bonnez Quintijn, Pareyn Inge, Vanhoorelbeke Karen, 松本 雅則. "ADAMTS13 免疫複合体 ELISA の改良と臨床への影響について. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
13. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 安積 秀一, 斎藤 健貴, 松本 雅則. "血栓性血小板減少性紫斑病の予後予測におけるトロポニン I の意義について. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
14. 長田 真, 山崎 翔平, 國枝 尚子, 塚田 唯子, 酒井 和哉, 松本 雅則, 菊池 隆秀. "カプラシズマブ発売

- 後の aTTP 症例の単施設 real-world データおよび発売前の症例との比較検討. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
15. 梶田 樹矢, 小川 孔幸, 松本 彰, 柳澤 邦雄, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 武井 寿史, 内海 英貴, 小林 靖子, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. "当院における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の診療経験. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
  16. 久保 政之, 的場 有亮, 山口 万里江, 柴田 浩気, 内原 正人, 長谷川 淳, 田中 晴之, 安積 秀一, 斎藤 健貴, 濱村 貴史, 森岡 友佳里, 酒井 和哉, 松本 雅則. 免疫性血栓性血小板減少性紫斑病における抗 ADAMTS13 自己抗体の測定法間の比較. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
  17. 久林 正斗, 岡田 和也, 水口 昌俊, 中村 順子, 岡田 直樹, 今中 智子, 高谷 亮介, 村主 啓行, 佐藤 貴之, 大西 達人, 松本 雅則, 上田 恭典, 前田 猛. "発症時, 直接 Coombs 試験陽性, 偽性ペルゲル核異常を伴った免疫性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 第 86 回日本血液学会学術集会. 2024 年 10 月 11 日～13 日
  18. Atsushi Hamamura, Kazuya Sakai, Toshiki Mushino, Yasunori Ueda, Yoshiyuki Ogawa, Hiroyuki Noguchi, Akinao Okamoto, Hisako Kuniieda, Shinichi Ochi, Takashi

- Onaka, Daichi Nishiyama, Nobuhiko Uoshima, Yasuyuki Arai, Akira Matsumoto, Kenki Saito, Hidekazu Azumi, Masayuki Kubo, Hideo Yagi, Takashi Sonoki, Masanori Matsumoto. Immediate Therapeutic Intervention for Acute Mortality in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Positive Chest Findings at Initial Presentation. 66th ASH Annual Meeting. 2024年12月8日
19. 樋口(江浦)由佳, 高橋篤, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: PCR 産物のロングリードシーケンシングに特化した新ソフトウェア TaKoHigh の開発. 第 70 回日本生化学会近畿支部例会, 吹田, 2024 年 5 月 25 日
20. 樋口(江浦)由佳, 高橋篤, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: PCR 産物のロングリードシーケンシングに特化した新ソフトウェア TaKoHigh の開発. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
21. 叶盛, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシーケンシングで VWF 遺伝子に同定したバリエントの検証と機能解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
22. 丸山慶子, 小亀浩市: Pros1 イントロン 1 欠失マウスを用いたプロテイン S 発現調節機構の解明. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
23. 立田協太, 本藏直樹, 諸岡七美, 倉地清隆, 小亀浩市, 竹内裕也, 浦野哲盟, 鈴木優子: 潰瘍性大腸炎における粘膜血栓形成と腸炎増悪の関連性: vWF・ADAMTS13 反応系の役割. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
24. Yuka Eura, Atsushi Takahashi, Sheng Ye, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: New program optimized for long-read sequencing of targeted gene PCR products. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
25. Keiko Maruyama, Koichi Kokame: New coagulation factor V mutant for measurement of protein S activity. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
26. Sheng Ye, Yuka Eura, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: Genetic analysis using long-read sequencing to overcome the difficulties in VWF gene. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
27. Kyota Tatsuta, Naoki Honkura, Nanami Morooka, Mayu Sakata, Kiyotaka Kurachi, Hiroya Takeuchi,

- Koichi Kokame, Tetsumei Urano, Yuko Suzuki: Impaired vWF-ADAMTS13 axis promotes mucosal microvascular thrombus formation and subsequent exacerbation in ulcerative colitis. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22–26, 2024
28. Atsushi Takahashi, Yuka Eura, Sheng Ye, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: Characteristics of PCR-amplicons long-read sequencing of ADAMTS13 causative gene of thrombotic thrombocytopenic purpura. 日本人類遺伝学会第69回大会, 札幌, 2024年10月9–12日
29. Koichi Kokame: Genetic analysis of thrombotic microangiopathies (cTTP and aHUS). The 86th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Japan, October 11–13, 2024
30. 林浩也, 達明宏, 根木玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 大郷剛: 特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析. 第54回日本心脈管作動物質学会, 福岡, 2025年1月31日–2月1日
31. 小亀浩市: 遺伝子解析の新たな取り組み. 第19回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 東京, 2025年2月15日
32. 加藤規利, 島村涌子, 小杉智規, 丸山彰一、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)と臨床診断の後, 速やかに血漿交換, エクリズマブ投与を行い救命し得た1例、第69回日本透析医学会学術集会・総会 2024年6月7日ポスター発表、パシフィコ横浜、神奈川
33. 黒澤修兵、宗佑奈、吉村幸浩、下村理華、山口嘉一、速水元、南ひろ子、林宏行、井上隆、川本裕子、松本桂、蒲原毅、平野資晴、加藤規利、丸山彰一、立奐良崇、仲里朝周、好酸球增多に続発した血栓性微小血管症で致死的経過を辿った一例、第46回日本血栓止血学会学術集会, 2024年6月、金沢
34. Tomonori Hasegawa, Noritoshi Kato, Tatsuaki Amano, Makoto Mizutani, Shoichi Maruyama, A Case of aHUS where Genetic Testing during Remission Period Proved Beneficial in Treatment Strategy, Kidney Health In Aging and Aged Societies, Kyoto, JAPAN, 2024, Sep. 14th
35. 長谷川智紀, 加藤規利, 天野竜彰, 水谷真, 丸山彰一, 繰り返した血栓性微小血管症の発作後に非典型溶血性尿毒症症候群の診断を得た一例, 西部腎臓学会, 姫路, 2024, 10月5日
36. 高崎聰、樺澤麻実、安次富咲子、立奐良崇、加藤規利、丸山彰一 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)治療中に薬剤起因性溶血性貧血の併

発が疑われた一例 2024 東部腎  
臓学会、2024年9月28日

**3. 一般向け講演会**

1. 先天性 TTP 市民公開講座。2024年  
12月22日、Web 開催

**H. 知的財産権の出現・登録状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1

**TMA registry (n=1713)**  
**(奈良医大輸血部1998. 7~2024. 12)**

	Congenital TMAs (n=176)		Acquired TMAs (n=1537)												Total (n=1713)	
	USS (n=75)	aHUS (n=101)	Primary (n=695)		Secondary (n=842)											
			TTP (n=570)	HUS (n=125)	Drug-induced (n=48)			CTD/ AD (n=379)	Malignancies (n=96)	HSCT (n=110)	Pregnancy (n=36)	STEC/ HUS (n=57)	Others (L.C., etc) (n=116)			
ADAMTS13AC (%)	(n=74)	(n=97)	(n=570)	(n=125)	(n=25/n=4)	(n=13)	(n=6)	(n=379)	(n=96)	(n=110)	(n=36)	(n=57)	(n=116)	(n=1708)		
<10	75	0	497	0	24	0	4	129	15	6	12	2	46	809		
1年間の増加数	3	0	20	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	28		
10~<25	0	8	35	15	3	2	0	79	26	36	3	9	24	240		
25~<50	0	23	29	62	1	7	1	115	35	50	14	27	26	390		
≥ 50	0	66	9	48	1	4	1	56	20	18	7	19	20	269		
全体の年間増加数	3	3	20	0	0	0	1	8	1	0	0	3	3	42		

TC: チクロビン、CL: クロビドラレル  
 CTD/AD: Connective tissue diseases and Autoimmune diseases  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation  
 STEC: shiga toxin-producing E. coli  
 LC: Liver cirrhosis

図 1



## FFP から遺伝子組み換え ADAMTS13 製剤への切り替えが 先天性 TTP 患者の診療に及ぼす影響

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学

研究協力者：酒井和哉 奈良県立医科大学

### 研究要旨

先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）は、極めて稀な遺伝性疾患であり、血小板減少症、微小血管性溶血性貧血、ならびに虚血性臓器障害を特徴とする。これまで、ADAMTS13 活性の補充療法として、新鮮凍結血漿（FFP）や血漿由来第 VIII 因子製剤が広く用いられてきたが、治療には頻回の通院とアレルギー反応が伴うなど、患者にとって大きな負担となっていた。近年、これらの課題を解決するために遺伝子組換え ADAMTS13 製剤（rADAMTS13）が開発されたが、2024 年に日本でも発売された。ただし、超希少疾患であるため、リアルワールドデータに基づく有効性と安全性の検証は報告されていない。本研究では、日本国内の 14 例の cTTP 患者を対象に、FFP 療法と rADAMTS13 療法を比較し、血中 ADAMTS13 活性の推移、安全性、ならびに患者の治療満足度について検討を行った。その結果、rADAMTS13 療法は FFP 療法に比べ、より高い ADAMTS13 活性の補充が可能であり、副反応も少なく、患者満足度が高いことが明らかとなった。本報告は、日本人 cTTP 患者における rADAMTS13 使用のリアルワールドデータに基づく初の臨床研究成果であるとともに、世界に先駆けた実臨床での経験の報告である。

#### A. 研究目的

本研究は、従来の新鮮凍結血漿（FFP）による ADAMTS13 補充療法から、近年開発された遺伝子組換え ADAMTS13 製剤（rADAMTS13）への治療切り替えが、先天性 TTP（cTTP）患者に与える臨床的影響を明らかにすることを目的とする。具体的には、rADAMTS13 投与後の ADAMTS13 活性の変動、アレルギー反応などの副作用発生頻度、治療の利便性、患者の生活の質（QOL）への影響を詳細に検討し、FFP 補充療法に対する rADAMTS13 療法の有効性と安全性を、実臨床に即した形で評

価する。

#### B. 研究方法

本研究は、前向き観察研究として実施された。対象は、ADAMTS13 遺伝子解析により診断された 14 例の cTTP 患者であり、うち 5 例は末期腎不全（ESRD）を合併していた（表 1）。すべての対象者に対して、FFP および rADAMTS13 投与前、投与直後、1 週間後、2 週間後に血液検体を採取し、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 阻害因子、抗 ADAMTS13 自己抗体、ならびにフォン・ヴィレブランド因子（VWF）関

連指標を測定した。ADAMTS13 活性はカイノス社製の ELISA キット、ADAMTS13 自己抗体はテクノクローン社製の IgG 自己抗体測定 ELISA で測定した。さらに、患者にはFFP療法とrADAMTS13療法に関する治療負担や満足度についてアンケート調査を実施した。各施設の倫理審査委員会の承認を得た上で、全例にインフォームド・コンセントを取得して研究を遂行した。

### C. 研究結果

対象となった14例の患者のうち、13例は定期的なFFP補充療法を受けており、1例はTTP発作時のみFFP治療を受けていた（表2）。定期補充を受けている患者で一番短い患者で9年、最長は47年間FFPの投与を受けていた。FFP療法中にはアレルギー反応が頻発し、14例中10例で蕁麻疹、さらに3例ではアナフィラキシーが認められた。14例の症例のうち、4例で維持透析を受けており、1例で腎移植を実施されており、重症の腎障害症例が含まれていた。

rADAMTS13投与後、15分以内に測定した血中ADAMTS13活性の中央値は68.4%であり、FFP投与後の15.9%に比べて有意に高かった( $p<0.001$ )（図2A）。また、1週間後のADAMTS13活性もrADAMTS13群で11.6%、FFP群で5.1%と、明確な差が認められた( $p<0.001$ )（図2B）。投与1週間後でも有意にaADAMTS13投与群の活性が高く（図2C）、2週間後においてもrADAMTS13群では4.3%の活性が維持されていた。最も重要なポイントとして、rADAMTS13製剤の投与により短期的には、

ADAMTS13インヒビターや自己抗体は観察されていない。また、rADAMTS13導入後3か月間の観察期間中、TTP発作の新規発生は認められなかった。

患者へのアンケート調査においては、FFP投与時の長時間の拘束やアレルギー反応に対する不満が多くの患者から聞かれた。一方、rADAMTS13投与後、通院回数や治療時間の短縮、アレルギー反応リスクの低減により生活の質が向上したと多くの患者が回答した。一方で、一部患者からは将来的な中和抗体形成に対する懸念も聞かれた。

### D. 考察

本研究の結果から、rADAMTS13は従来のFFP療法に比して、より迅速かつ効率的にADAMTS13活性を補充できることが重症な腎機能障害患者を含めても示された。また、アレルギー反応や感染症リスクを回避できる点、通院回数および治療時間の短縮が可能である点など、多くの点で患者のQOL改善に寄与する治療法であることが明らかとなった。特に、従来の第III相試験では除外された末期腎不全合併患者においても有効性と安全性が確認されたことは、今後の臨床応用において重要な知見であると考える。また、短期的にはADAMTS13に対する自己抗体が産生されていないことは良い結果であったと考える。一方で、長期使用に伴う中和抗体産生リスクや、最適な投与間隔・治療目標の設定といった課題も残されているため、今後さらに長期的な観察と追加研究が必要である。

## E. 結論

rADAMTS13 は、cTTP 患者において FFP 補充療法に代わる安全かつ効果的な治療選択肢であることが、日本のリアルワールドデータによって初めて示された。治療負担の軽減および生活の質の向上という臨床的意義も大きく、今後は中和抗体のモニタリングを行いながら、最適な ADAMTS13 補充プロトコールの確立を目指すべきである。

## G. 研究発表

### 1. 論文報告

英語

1. Sakai K, Hamamura A, Yoshimura Y, Abe M, Ogawa Y, Tanaka K, Hattori N, Tokugawa T, Kanai R, Ikejiri F, Takeyama M, Taoka T, Fujita N, Kanaya M, Koh K, Shiragami H, Azumi H, Saito K, Matsumoto M. Therapeutic switch from plasma to recombinant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data. *Blood*. 2025 Mar 16;blood.2024027516. doi: 10.1182/blood.2024027516. Epub ahead of print. PMID: 40090002.
2. Kubo M, Konko K, Kinoshita E, Uemae S, Kobayashi K, Hayashi Y, Kan A, Fujimura Y, Matsumoto M. A novel automated chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) for ADAMTS13 activity enables accompanying measurements of the inhibitory autoantibodies. *J Thromb Haemost*. 23 (3) 957–967, 2025.
3. 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*. 8(9) 2151–2159, 2024.
4. 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, Watanabe S, Kimura T, Yaoita N, Shimokawa H, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Yoshii S, Nakase H, Fujimaki S, 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. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 8(1) 102284–102284, 2024.
5. Asada S, Namisaki T, Kaji K, Takaya H, Kubo T, Akahane T, Kawaratani H, Nishimura N, Takeda S, Masuda H, Shibamoto A, Inoue T,

- Iwai S, Tomooka F, Tsuji Y, Fujinaga Y, Kitagawa K, Mitoro A, Sato S, Matsumoto M, Yoshiji H. VWF/ADAMTS13 Ratio as a Potential Predictive Biomarker for Acute Kidney Injury Onset in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 69(3) 851–869, 2024.
6. Suzuki J, Namisaki T, Takya H, Kaji K, Nishimura N, Shibamoto A, Asada S, Kubo T, Iwai S, Tomooka F, Takeda S, Koizumi A, Tanaka M, Matsuda T, Inoue T, Fujimoto Y, Tsuji Y, Fujinaga Y, Sato S, Kitagawa K, Kawaratani H, Akahane T, Mitoro A, Matsumoto M, Asada K, Yoshiji H. ADAMTS-13: A Prognostic Biomarker for Portal Vein Thrombosis in Japanese Patients with Liver Cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences* 25(5) 2678–2678, 2024.
  7. Takiguchi H, Miura M, Shirai S, Soga Y, Hanyu M, Sakaguchi G, Soga Y, Arai Y, Watanabe S, Kimura T, Takahama H, Yasuda S, Nakayoshi T, Fukumoto Y, Yaoita N, Shimokawa H, Sakatsume K, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Tamura T, Doman T, Yamashita M, Suzuki M, Eura Y, Kokame K, Hayakawa M, Matsumoto M, Okubo N, Sugawara S, Fujimaki S, Kawate Y, Ando K, Horiuchi H. Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers but lower frequency of anemia compared with aortic stenosis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 8(4) 102431–102431, 2024.
  8. Scully M, Antun A, Cataland S, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, Hassenpflug WA, Kentouche K, Knöbl P, Hovinga JA, López-Fernández MF, Matsumoto M, Ortel TL, Windyga J, Bhattacharya I, Cronin M, Li H, Mellgård B, Patel M, Patwari P, Xiao S, Zhang P, Wang LT. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine* 390(17) 1584–1596 2024.
  9. Maruyama S, Ikeda Y, Kaname S, Kato N, Matsumoto M, Ishikawa Y, Shimono A, Miyakawa Y, Nangaku M, Shibasaki Y, Okada H. Eculizumab for adult patients with atypical haemolytic-uraemic syndrome: full dataset analysis of Japanese post-marketing surveillance. *J Nephrol.* 37(8) 2181–2190, 2024.
  10. Iwai S, Akahane T, Takaya H, Kubo T, Tomooka F, Shibamoto A, Suzuki J, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kitagawa K, Kaji K, Kawaratani H, Namisaki T, Matsumoto M, Yoshiji H. Ratio of von

- Willebrand factor to ADAMTS13 is a useful predictor of esophagogastric varices progression after sustained virologic response in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Hepatology research*. 54(12) 1116–1127, 2024.
11. Yamada S, Sakai K, Kubo M, Okumura H, Asakura H, Miyamoto T, Matsumoto M. Excessive cleavage of von Willebrand factor multimers by ADAMTS13 may predict the progression of transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 8(5) 102517–102517, 2024.
12. Imada K, Miyakawa Y, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Hashimoto Y, Nishimi M, Tsukamoto M, Tahara S, Matsumoto M. Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTPP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan. *Thrombosis journal* 22(1) 72–72 2024.
13. Uchihara M, Sakai K, Shibata K, Saito K, Lammle B, Matsumoto M. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura with ischaemic cerebral infarction preceding onset of thrombocyto-  
penia and microangiopathic haemolytic anaemia: A case report. *British journal of haematology*. 205(4) 1649–1652, 2024.
14. Matsumoto M, Shimono A, Yokosawa J, Hirose K, Wang E, Maruyama S. Correlation between a 2-week change in platelet count and clinical outcomes after the initiation of ravulizumab treatment in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: post-hoc analysis of the phase III trial. *Thrombosis journal* 22(1) 93–93 2024.

## 日本語

18. 吉野 明久, 栗山 拓郎, 内海 紗江, 嶋川 卓史, 南 満理子, 林 正康, 松尾 弥生, 小亀 浩市, 中村 恵理子, 松本 雅則, 衛藤 徹也, 谷口 修一. 新生児期より血小板減少を反復し成人になって診断された先天性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床血液* 65巻3号 142–146, 2024
19. 斎藤 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
20. 久保 政之, 松本 雅則. 【血小板減少症の診かた】血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群. *日本医師会雑誌* 152(12) 1377–1381, 2024
21. 酒井 和哉, 松本 雅則. 先天性血小板減少性紫斑病と遺伝子組換えADAMTS13. *日本血栓止血学会誌*

- 35(4) 430–439, 2024
22. 久保 政之, 松本 雅則. ADAMTS13 検査の現状と進歩. 日本血栓止血学会誌 35(4) 484–488, 2024
  23. 松本 雅則. Von Willebrand 因子と ADAMTS13 軸からの血栓症と出血症の病態解析. 日本血栓止血学会誌 35(4) 489–496, 2024
  24. 平沼 伸之助, 小林 真也, 山本 雅美, 大谷 悅, 越智 真一, 八木 秀男, 中村 文彦, 松本 雅則. 血漿交換, ステロイドおよびリツキシマブにカプラシズマブを併用することで治療が奏功した免疫原性 TTP の 1 例. 奈良県総合医療センター医学雑誌 28(1) 109–113, 2024
  25. 斎藤 健貴, 松本 雅則. 【後天性 von Willebrand 症候群; 病態と診断・治療の最前線】von Willebrand 因子・ADAMTS13 関連治療薬 最新の進歩. Thrombosis Medicine 14(2) 110–114, 2024
  26. 松本 雅則. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP). 日本医事新報 (5228) 39–40, 2024
  27. 内原 正人, 久保 政之, 松本 雅則. 【臨床血液学 2024-最新情報と今後の展望(血小板・凝固・線溶疾患)-】 血栓性血小板減少性紫斑病の治療の進歩. 臨床血液 65(6) 567–575, 2024
  28. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. 血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. Thrombosis Medicine 14(3) 72–76, 2024
  29. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. ガイドライン ここがポイント! 血栓性血小板減少性紫斑病 診療ガイド 2023. Thrombosis Medicine 14(3) 230–234, 2024
  30. 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性 TTP は血漿交換なしで治療が可能か? 日本輸血細胞治療学会誌 70(4) 485–491, 2024
  31. 久保 政之, 松本 雅則. 【小児臨床検査 2024】血液凝固・線溶系検査 血液凝固・線溶・抗凝固検査 ADAMTS13 活性, ADAMTS13 インヒビター. 小児内科 56(増刊) 112–114, 2024
  32. 松本 雅則. 妊娠関連血栓性微小血管症 (TMA) 日本産婦人科医会報 1:8–9, 2025

## 2. 学会発表

1. 松本 雅則. TMA における新規治療と輸血療法 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2024 年 5 月 31 日
2. 酒井 和哉. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) における抗体療法の位置付け. 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2024 年 5 月 31 日
3. 酒井 和哉. TTP の診断・治療とカプラシズマブについて. 第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2024 年 5 月 31 日
4. 酒井 和哉. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病の診断と新たな治療戦略. 第 72 回日本輸血・細胞治療学

- 会学術総会. 2024 年 6 月 1 日
5. 内原 正人, 久保 政之, 的場 有亮, 柴田 浩気, 森岡 友佳里, 長谷川 淳, 田中 晴之, 松本 雅則, 斎藤 健貴, 酒井 和哉. 血小板減少がない動搖性神経症状で発症した後天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). 第 120 回近畿血液学地方会. 2024 年 6 月 8 日
  6. 松本 雅則. Pathophysiological analysis of thrombosis and hemorrhage from the von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  7. 松本 雅則. 一次止血における血栓と止血 -VWF と ADAMTS13 の欠乏症-. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  8. 斎藤 健貴, 酒井 和哉, 久保 政之, 安積 秀一, 濱村 貴史, 松本 雅則. Caplacizumab 投与中に血漿交換の再開や治療強化を要した後天性 TTP 症例の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  9. 吉澤 遼, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 松本 彰, 西連寺 由起子, 金谷 秀平, 大崎 洋平, 宮澤 悠里, 小林 宣彦, 久保 政之, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. 経時的 ADAMTS13 活性測定により繰り返す再発を早期に検知しステロイドのみで再寛解を得た TTP 症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  10. 反町 百花, 小川 孔幸, 松本 彰, Oh Kwan E.E., 今村 健二, 斎藤 慧, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 久保 政之, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. カプラシズマブ投与中に inhibitor boosting を生じた難治性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  11. 越智 真一, 八木 秀男, 小林 真也, 大谷 悅, 山本 雅美, 中村 文彦, 松本 雅則, 酒井 和哉, 久保 政之, 斎藤 健貴, 安積 秀一, 濱村 貴史. カプラシズマブにて治療した後天性 TTP の 4 症例の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  12. 米山 聖子, 萩原 剛志, 寺崎 靖, 石坂 真菜, 大田 聰, 高瀬 育和, 児玉 浩一, 朝倉 英策, 松本 雅則. レンバチニブ, ペムブロリズマブ併用療法後に発症した血栓性血小板減少性紫斑病. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会. 2024 年 6 月 13 日～15 日
  13. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Masanori Matsumoto. Recurrent thrombocytopenia during caplacizumab treatment in patients with acute immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after the clinical response. the 32nd Congress of the International

- Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). 2024年6月22日～26日
14. 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対するカプラシズマブを用いた新たな治療戦略. 第67回日本腎臓学会学術総会. 2024年6月29日
15. 平岡 崇秀, 酒井 和哉, Bonnez Quintijn, Pareyn Inge, Vanhoorelbeke Karen, 松本 雅則. "ADAMTS13 免疫複合体 ELISA の改良と臨床への影響について. 第86回日本血液学会学術集会. 2024年10月11日～13日
16. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 安積 秀一, 斎藤 健貴, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病の予後予測におけるトロポニンIの意義について. 第86回日本血液学会学術集会. 2024年10月11日～13日
17. 長田 真, 山崎 皓平, 國枝 尚子, 塚田 唯子, 酒井 和哉, 松本 雅則, 菊池 隆秀. "カプラシズマブ発売後のaTTP症例の単施設real-worldデータおよび発売前の症例との比較検討. 第86回日本血液学会学術集会. 2024年10月11日～13日
18. 梶田 樹矢, 小川 孔幸, 松本 彰, 柳澤 邦雄, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 武井 寿史, 内海 英貴, 小林 靖子, 酒井 和哉, 松本 雅則, 半田 寛. 当院における免疫原性血栓性血小板減少性紫斑病の診療経験.
- 第86回日本血液学会学術集会.  
2024年10月11日～13日
19. 久保 政之, 的場 有亮, 山口 万里江, 柴田 浩気, 内原 正人, 長谷川 淳, 田中 晴之, 安積 秀一, 斎藤 健貴, 濱村 貴史, 森岡 友佳里, 酒井 和哉, 松本 雅則. 免疫性血栓性血小板減少性紫斑病における抗ADAMTS13自己抗体の測定法間の比較. 第86回日本血液学会学術集会. 2024年10月11日～13日
20. 久林 正斗, 岡田 和也, 水口 昌俊, 中村 順子, 岡田 直樹, 今中智子, 高谷 亮介, 村主 啓行, 佐藤 貴之, 大西 達人, 松本 雅則, 上田 恒典, 前田 猛. 発症時, 直接Coombs試験陽性, 偽性ペルゲル核異常を伴った免疫性血栓性血小板減少性紫斑病の一例. 第86回日本血液学会学術集会. 2024年10月11日～13日
21. Atsushi Hamamura, Kazuya Sakai, Toshiki Mushino, Yasunori Ueda, Yoshiyuki Ogawa, Hiroyuki Noguchi, Akinao Okamoto, Hisako Kunieda, Shinichi Ochi, Takashi Onaka, Daichi Nishiyama, Nobuhiko Uoshima, Yasuyuki Arai, Akira Matsumoto, Kenki Saito, Hidekazu Azumi, Masayuki Kubo, Hideo Yagi, Takashi Sonoki, Masanori Matsumoto. Immediate Therapeutic Intervention for Acute Mortality in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Positive

Chest Findings at Initial Presentation. 66th ASH Annual Meeting.  
2024年12月8日

### 3. 一般向け講演会

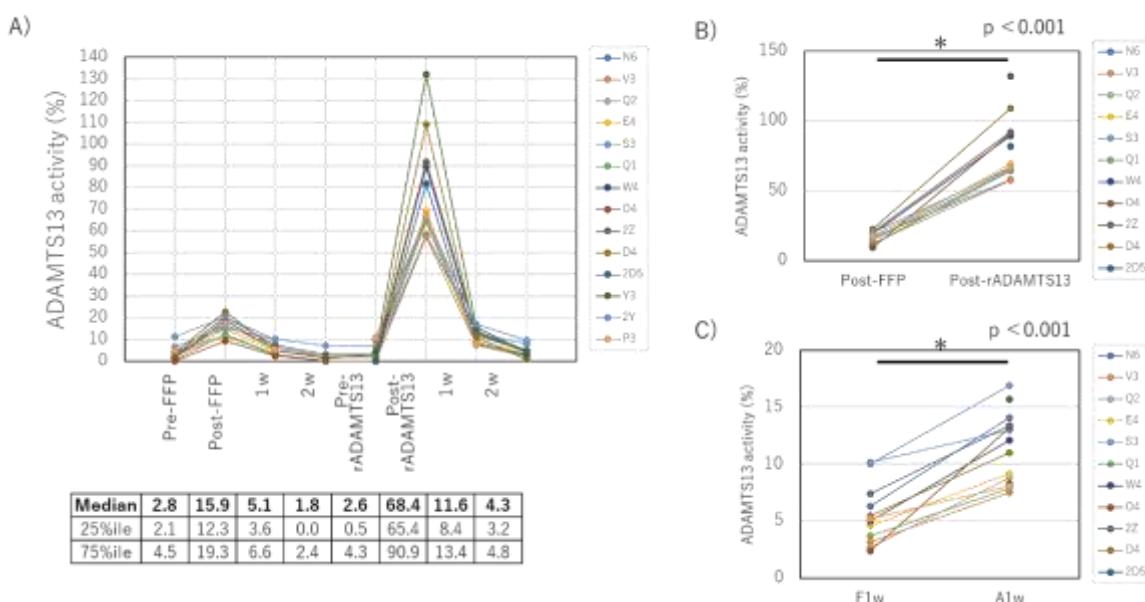
先天性 TTP 市民公開講座. 2024年12月22日、Web 開催

### H. 知的財産権の出現・登録状況 なし

表2 FFPからrADAMTS13にスイッチした14例のcTTP

No	Code	Age	Sex	Starting year of FFP prophylaxis	FFP exposures [years]	An amount of FFP [mL]	Intervals [days]	Allergic reactions due to FFP	Dose of rADAMTS13 [Units/kg]	Intervals [days]	Anti-ADAMTS13 IgG before rADAMTS13 [Units/ml]
1	N6	39	F	2005	20	600	14	Hives	56.6	14	<12
2	V3	41	F	1990	35	480	21-28	Hives	41.4	14	<12
3	Q2	37	M	1987	37	240	7	Hives, Anaphylaxis	42.9	7	<12
4	E4	39	M	2016	9	480	14	Hives	41.6	14	<12
5	S3	41	M	1987	38	240	14	Hives	43.8	14	<12
6	Q1	41	M	1996	29	240	3-4	NA	42.9	7	<12
7	W4	35	F	2005	20	480	14	Hives	48.4	14	<12
8	O4	66	F	1984	41	240	21	Anaphylaxis	50.8	14	<12
9	Z2	18	F	2013	12	480	14	Hives	40.5	14	<12
10	D4	47	F	1977	47	480	10	Hives	41.3	14	<12
11	2D5	16	F	On demand	NA	NA	On demand	NA	39.5	On demand	<12
12	Y3	64	F	2005	20	480	28	Hives, Anaphylaxis	52.6	14	<12
13	ZY	51	M	2014	11	480	7	NA	39.9	14	<12
14	P3	54	M	1974	51	480	14	Hives	37.5	4	<12

図2 FFPとrADAMTS13製剤の輸注前後のADAMTS13活性の推移



## 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 国立大学法人東海国立大学機構  
名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 教授  
研究協力者：加藤規利 国立大学法人東海国立大学機構  
名古屋大学医学部附属病院腎臓内科 講師

### 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。我々は 2023 年に aHUS 診療ガイドを改定し、aHUS を補体介在性 TMA と再定義した。実臨床では、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、希少疾患と言われる aHUS において、日本人の疫学的なデータを蓄積し、解析を行う。

### 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、奈良県立医科大学において開発されたヒツジ赤血球溶血試験である。2020 年 4 月からは、本法は名古屋大学に引き継がれ、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きている。溶血試験における感度特異度に関する情報を、臨床情報と結びつけ、評価する。

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。

補体機能検査の開発の一方で、補体の活性化の程度をリアルタイムで把握する方法にも着手している。具体的には患者血漿由来の細胞外小胞 (small extracellular vesicles; sEVs) を回収し、sEVs 上の補体関連蛋白を解析し、その経時的な変化を追うことで、発症、治療の奏功性、再発の評価に用いることができるか検討する。

## B. 研究方法

ヒツジ赤血球溶血試験に関し、奈良県立医科大学より提供を受けた、0-72 抗体にて CFH の機能を阻害し、正常血漿とヒツジ赤血球を反応させた際の溶血の程度を陽性コントロールとし、対象患者の溶血度を算出し、ex vivo における補体活性能を評価した。

またヒツジ赤血球の変法として、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。

sEs による補体活性化の評価に関しては、患者検体（血漿）を超遠心することにより sEVs を精製し、ELISA 法にて補体関連蛋白（X, Y）を評価した。

## C. 研究結果

2024 年度の一年間で、aHUS の疑い 104 件の臨床相談を引き受け、経過をフォローできた症例を含め 111 件のヒツジ赤血球溶血試験を行った。うち、15 件を aHUS と診断した。遺伝学検査を 14 例の

うちで 6 例において、補体関連遺伝子に病的バリエントが検出された。

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、検査データを集積している。

sEVs による補体活性化のリキッドバイオプシーに関しては、15 例の aHUS 症例、30 例の二次性 TMA 症例を対象に検査を行い、現在カットオフ値を検証している。本件は、特許申請を行っている（特願 2023-149813）。

## D. 考察

ヒツジ赤血球溶血試験は、CFH の機能不全を特異度 1 で評価することができており、感度の面で問題があるが、臨床的には有益な検査と言える。

新規補体機能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、臨床応用をめざす。

sEVs のリキッドバイオプシーに関しては、補体機能検査とは異なり、現在の補体活性化を評価する方法となり、治療が奏功しているか、など経時的なデータを集積していく予定である。

## 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. Tasaki Y, Tsujimoto H, Yokoyama T, Sugimoto N, Kitajima S, Fujii H, Hidaka Y, Kato N, Maruyama S, Inoue N, Wada T: Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a CFH::CFHR1 fusion gene and CFHR3-1-4-2 gene duplication. *Front Immunol* 15: 1360855, 2024
2. Maruyama S, Ikeda Y, Kaname S, Kato N, Matsumoto M, Ishikawa Y, et al. Eculizumab for adult patients with atypical haemolytic-uraemic syndrome: full dataset analysis of Japanese post-marketing surveillance. *J Nephrol* [Internet]. 2024 May 29;
3. Tatematsu Y, Imaizumi T, Michihata N, Kato N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Maruyama S: Annual trends in atypical haemolytic uremic syndrome management in Japan and factors influencing early diagnosis and treatment: a retrospective study. *Sci Rep* 14: 18265, 2024

## 2. 学会発表

1. 加藤規利, 島村涌子, 小杉智規, 丸山彰一、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と臨床診断の後, 速やかに血漿交換, エクリズマブ投与を行い救命し得た1例、第69回日本透析医学会学術集会・総会 2024年6月7日ポスター発表、パシフィコ横浜、神奈川
2. 黒澤修兵、宗佑奈、吉村幸浩、下村理華、山口嘉一、速水元、南ひろ子、林

宏行、井上隆、川本裕子、松本桂、蒲原毅、平野資晴、加藤規利、丸山彰一、立奐良崇、仲里朝周、好酸球增多に続発した血栓性微小血管症で致死的経過を辿った一例、第46回日本血栓止血学会学術集会, 2024年6月、金沢

3. 加藤規利, ラブリズマブ・エクリズマブ・クロバリマブとaHUS. 第67回日本腎臓学会学術総会、シンポジウム1 糸球体病変に対する新世代治療の可能性と実践方法 2024年6月28日 パシフィコ横浜ノース、神奈川
4. Tomonori Hasegawa, Noritoshi Kato, Tatsuaki Amano, Makoto Mizutani, Shoichi Maruyama, A Case of aHUS where Genetic Testing during Remission Period Proved Beneficial in Treatment Strategy, Kidney Health In Aging and Aged Societies, Kyoto, JAPAN, 2024, Sep. 14th
5. 長谷川智紀, 加藤規利, 天野竜彰, 水谷真, 丸山彰一, 繰り返した血栓性微小血管症の発作後に非典型溶血性尿毒症症候群の診断を得た一例, 西部腎臓学会, 姫路, 2024, 10月5日
6. 高崎聰、樺澤麻実、安次富咲子、立奐良崇、加藤規利、丸山彰一 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS) 治療中に薬剤起因性溶血性貧血の併発が疑われた一例 済生会山形済生病院腎臓内科、藤田医科大学ばんたね病院腎臓内科、名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科  
2024 東部腎臓学会
7. 田中卓、春日井大介、加藤規利、sepsis mimicsとしての非典型溶血性尿

毒素症候群鑑別バイオマーカーの探索、  
第 52 回 日本集中治療医学会学術集会  
福岡国際会議場 2025 年 3 月 14 日

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

特願 2023-149813、発明者：加藤規利、丸山彰一、補体関連疾患を検査する方法、

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 教授

### 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国内患者数は、特定医療費（指定難病）受給者証の取得者 405 名（令和 5 年度）と判明した。有病率、発症年齢と性差は欧米に近い。後天性 TTP 寛解期の ADAMTS13 活性低下例の再発予防として推奨され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）の疫学調査とガイドライン改訂に向けた準備をする。

#### 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 5 年度の TTP 患者の特定医療費受給者証所持者は 405 名であった。TTP の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とガイドライン改

訂に向けた準備を進める。

#### E. 結論

TTP 寛解期の再発予防に関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

Imada K, et al. Thromb J 22, 72, 2024. Kuter DJ, et al. Blood 2025 (in press), Cooper N, et al. Br J Haematol, 206, 675, 2025

##### 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 部長

### 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、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 疑い患者の解析では 3 名が対象となり、2 名は複合ヘテロ接合性、1 名はホモ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加え、ADAMTS13 の基質である VWF の解析も可能となった。

#### 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の研究を進めてきた。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、かつイ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られ、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、TTP

発症原因となる遺伝子異常を同定してきた。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 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し、塩基配列を決定する。これまでに行った解析では、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アントが同定された。PCR ダイレクトシーケンシング法で原因バリアントが一つしか、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ために開発したゲノム定量 PCR 法を実施した。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アントが見つからない家系が残っており、解析方法のさらなる工夫が必要である。

今年度は、新たに見出された先天性 TTP 疑い患者 3 名（患者 A～C）の原因バリアント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、ADAMTS13 に対して開発したロングリードシーケンシング法による解析を他の遺伝子にも拡充した。

## 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。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 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 産物の増幅と分子量を確認した。ExoSAP-IT (Thermo Fisher Scientific) でプライマーの除去と未反応 dNTP の不活化を行った後、シーケンス反応を行った。反応終了後、CleanSEQ (ベックマン・コールター) で精製し、Genetic Analyzer 3500x1 (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。エクソンにバリアントが見つかった場合、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。バリアントが先天性 TTP の原因として既知であれば、原因バリアントとして確定した。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) は原因バリアントから除外した。

一方、これまでに ADAMTS13 遺伝子に対して進めてきた GridION (ナノポア・テクノロジーズ) によるロングリードシ

ーケンシング解析を VWF 遺伝子にも応用した。ナノポアによる ADAMTS13 遺伝子解析では標的 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、PCR 産物に後付けする ligation 法が適していると結論したため、VWF 遺伝子に対してもそれを採用した。得られたデータは、バリアント同定だけでなくハプロタイプ決定（フェージング）も可能になるよう解析した。

（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

先天性 TTP 疑い患者 A の 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. 577C>T (p. R193W) バリアントと c. 1782C>A (p. H594Q) バリアントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。母に c. 577C>T バリアントが、父に c. 1782C>A バリアント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. 577C>T は国内 13 例目の原因バリアントであり、c. 1782C>A は未報告であった。

先天性 TTP 疑い患者 B の 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. 972C>A (p. F324L) バリアントと c. 1244+1G>C (スプライシング異常) バリアントがそれぞれヘテロ接合性で同定された。両親の解析はできていないが、おそらく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

る。c. 972C>A は国内 2 例目の原因バリアントであり、c. 1244+1G>C は未報告であった。

先天性 TTP 疑い患者 C の 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. 2815C>G (p. P939A) バリアントが見かけ上ホモ接合性で同定された。この患者も両親の解析はできていないため、ホモ接合性か、あるいは片アレルの該当領域欠失かを見極めるため、さらなる解析を進めている。

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 遺伝子に対して全長を 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、さらに 1 塩基バリアント (SNV) 検出もかなり高精度になった。今回、VWF 遺伝子に対してもロングリードシーケンシング法を試み、全長に亘って解析する方法を確立した。

### D. 考察

遺伝性希少疾患の診断を確定する際、原因バリア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 3 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、4 種のミスセンスバリアントと 1 種の

スプライシング異常バリアントであつた。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ア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 71 名 (64 家系) のうち 68 名 (61 家系) に、複合ヘテロ接合性 (49 家系) あるいはホモ接合性 (12 家系) の原因バリアントを同定したことになる。バリアントは 73 種類で、その内訳は、ミスセンス 47 種類 (64.4%)、フレームシフト 11 種類 (15.1%)、ナンセンス 8 種類 (11.0%)、スプライシング異常 5 種類 (6.8%)、構造異常 2 種類 (2.7%) であった。論文発表されている海外の原因バリアントを含めると全部で約 200 種類となっている。

解析した 64 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を用いた VWF 全長解析方法が確立した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takiguchi H, Miura M, Shirai SI, Soga Y, Hanyu M, Sakaguchi G, Soga Y, Arai Y, Watanabe S, Kimura T, Takahama H, Yasuda S, Nakayoshi T, Fukumoto Y, Yaoita N, Shimokawa H, Sakatsume K, Saiki Y, Kaikita K, Tsujita K, Tamura T, Doman T, Yamashita M, Suzuki M, Eura Y, Kokame K, Hayakawa M, Matsumoto M, Okubo N, Sugawara S, Fujimaki SI, Kawate Y, Ando K, Horiuchi H: Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers, but less anemia as compared to aortic stenosis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 8, 102431 (2024)
2. Maruyama K, Kokame K: Development of an assay using a modified coagulation factor V to measure protein S activity. *J. Thromb. Haemost.* 22, 3510–3520 (2024)
3. Koichi Kokame: Estimating rare genetic disease prevalence: a challenging task. *Blood Adv.* Online ahead of print.
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.*, 14, 71–77 (2024)
5. 秋山正志, 小亀浩市: VWF, ADAMTS13, NETs によって制御される血栓形成メカニズム. 循環器病研究の進歩, 45, 39–45 (2024)

## 2. 学会発表

1. 樋口(江浦)由佳, 高橋篤, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: PCR 産物のロングリードシーケンシングに特化した新ソフトウェア TaKoHigh の開発. 第 70 回日本生化学会近畿支部例会, 吹田, 2024 年 5 月 25 日
2. 樋口(江浦)由佳, 高橋篤, 叶盛, 松本雅則, 小亀浩市: PCR 産物のロングリードシーケンシングに特化した新ソフトウェア TaKoHigh の開発. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
3. 叶盛, 樋口(江浦)由佳, 松本雅則, 小亀浩市: ロングリードシーケンシングで VWF 遺伝子に同定したバリアントの検証と機能解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
4. 丸山慶子, 小亀浩市: ProS1 イントロン 1 欠失マウスを用いたプロテイン S 発現調節機構の解明. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
5. 立田協太, 本藏直樹, 諸岡七美, 倉地清隆, 小亀浩市, 竹内裕也, 浦野哲盟, 鈴木優子: 潰瘍性大腸炎における粘膜血栓形成と腸炎増悪の関連性: vWF・ADAMTS13 反応系の役割. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 金沢, 2024 年 6 月 13-15 日
6. Yuka Eura, Atsushi Takahashi, Sheng Ye, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: New program optimized for long-read sequencing of targeted gene PCR products. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
7. Keiko Maruyama, Koichi Kokame: New coagulation factor V mutant for measurement of protein S activity. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
8. Sheng Ye, Yuka Eura, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: Genetic analysis using long-read sequencing to overcome the difficulties in VWF gene. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
9. Kyota Tatsuta, Naoki Honkura, Nanami Morooka, Mayu Sakata, Kiyotaka Kurachi, Hiroya Takeuchi, Koichi Kokame, Tetsumei Urano, Yuko Suzuki: Impaired vWF-ADAMTS13 axis promotes mucosal microvascular thrombus formation and subsequent exacerbation in ulcerative colitis. The 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Bangkok, Thailand, June 22-26, 2024
10. Atsushi Takahashi, Yuka Eura, Sheng Ye, Masanori Matsumoto, Koichi Kokame: Characteristics of

PCR-amplicons long-read sequencing of ADAMTS13 causative gene of thrombotic thrombocytopenic purpura. 日本人類遺伝学会第69回大会, 札幌, 2024年10月9-12日

11. Koichi Kokame: Genetic analysis of thrombotic microangiopathies (cTTP and aHUS). The 86th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, Japan, October 11-13, 2024
12. 林浩也, 辻明宏, 根木玲子, 小亀浩市, 宮田敏行, 大郷剛: 特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析. 第54回日本心脈管作動物質学会, 福岡, 2025年1月31日-2月1日
13. 小亀浩市: 遺伝子解析の新たな取り組み. 第19回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 東京, 2025年2月15日

### 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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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 東海大学医学部付属八王子病院 教授  
大賀正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授  
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授  
根木玲子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・  
ゲノム医療支援部 室長

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  
宮田 敏行 国立循環器病研究センター  
橋本 典諭 東海大学医学部付属八王子病院  
家子 正裕 札幌保健医療大学  
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  
川崎 薫 近畿大学  
細川 浩 医療法人田中会武藏ヶ丘病院  
森川 守 関西医科大学

### 研究要旨

- 全国医療機関からの特発性血栓症の遺伝子解析を引き受けるために、血栓止血コンソーシアム（J-THReC.jp）を組織して、遺伝子解析を実施した。
- 特発性血栓症レジストリ参加施設を14施設に拡大した。
- プロテインC(PC)活性の標準化、基準値設定を進めた。
- 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の改訂を進めた。
- 特発性血栓症診断基準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」の書籍を発行して、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なった。
- 災害時における血栓症予防の啓発を行なった。

## 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. 先天性血栓性素因の分子病態解析と検査法開発（松下、田村、鈴木）

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）を組織して、各医療機関から検体を送付していただいた。

### 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（松下、森下、家子）

全国のWGの研究協力者とともに、プロテインC(PC)活性の標準化、基準値設定のための準備をおこなった。

### 4. 遺伝性血栓性素因妊婦の診療の手引きの改正（根木、小林、森川、鈴木、辻、川崎、宮田）

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。

### 5. 特発性血栓症診断基準の改正（横山、森下、家子、鈴木、辻）

現在の診断基準の改正すべき点について検討した。

### 6. 新生児・小児期における遺伝性血栓症の診断と治療法の確立に向けた研究（大賀、落合、石村、野上）

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。

### 7. 災害時における血栓症予防の啓発（森下、榛沢）

地震災害後の被災地におけるVTE発症状況について報告した。

### **(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. 計11例の先天性血栓性素因の遺伝子解析を実施した。その内訳はアンチトロンビン(AT)欠乏症5例、プロテインS

欠乏症 5 例、FVLeiden1 例であった。プロテイン S 欠乏症に関しては先天性であることが強く疑われるものの、3 症例で病的変異が同定されなかった。FVLeiden に関しては欧米人症例であった。

2. レジストリ参加施設を 14 施設まで拡大した。登録症例は 20 例である。

3. プロテイン C (PC) 活性の標準化、基準値設定のための準備をおこなった。サーベイ施設、測定試薬などを設定した。

4. Background Question, Clinical Question 各担当者が執筆した内容を取りまとめた。そのうえで、文献の種類、Answer 推奨レベルの決定、遺伝学的用語を始めとした用語の統一、図表の記載方法の統一について検討した。

5. 特発性血栓症患者の診療を行う上で、現行の診断基準の問題点を検討した。

6. 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。

7. 地震被災地避難所生活者の下肢静脈エコー検査のデータを報告した。

## D. 考案

1. 全世界的な人的交流が進んでおり、在留外国人が増加しているためか、日本人をはじめとするアジア人には存在しないとされている FVLeiden の解析症例がここ何年か増加してきた。本素因に対する日本での検査体制は存在せず、今後の課題であると考えられた。

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。登録症例数を増加するために各参加施設に働きかけるとともに、今後さらに研究施設の拡大を図る必要がある。

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. 日本人に多くみられる病的変異があること、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。

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。また新たな疾患を加えるかも検討する。

6. 重症 PC 欠乏症の眼合併症には胎児期発症が多く含まれる可能性がある。家族歴より重症化リスクがある母体・胎児

への出生前診断と治療が課題である。遺伝子変異を伴わない新生児 PC 欠乏性血栓症 (PC-Slow Riser) では、健常新生児の検体を用いた病態解析を予定している。

7. 豊富なデータが蓄積されており、適切な解析法を検討する必要がある。

## E. 結論

最終的な到達目標に向けて、この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. Young G, Kavakli K, Klamroth R, Matsushita T, Peyvandi F, Pipe SW MD, Rangarajan S, Shen MC, Srivastava A, Sun J, Tran HA, You CW, Zülfikar BB, Menapace LA, Zhang C, Shen Y, Puurunen M, Demissie M, Kenet G. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood*. 2025 Mar 7;blood.2024027008. Epub ahead of print.
2. Suzuki A, Suzuki N, Tamura S, Okamoto S, Kanematsu T, Kojima T, Matsushita T. Dysfibrinogenemia With the  $\gamma$  Ser358Cys Variant, Fibrinogen Milano VII, Escapes From the Clauss-CWA Classification. *Int J Lab Hematol*. 2025 Feb 19. Epub ahead of print.
3. Ni Áinle F, Middeldorp S, Hickman A, Clark C, Ageno W, Casais P, Connors JM, Eichinger S, Houghton D, Matsushita T, Meijers JCM, Weyand AC, Douketis J; International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Guidelines and Guidance Committee. Guidelines and guidance: what is the path forward for the ISTH? *J Thromb Haemost*. 2025 Feb;23(2):361–367. Epub 2024 Nov 26.
4. Okamoto S, Suzuki A, Tamura S, Suzuki N, Kanematsu T, Suzuki N, Kawaguchi Y, Katsumi A, Hayakawa F, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita T. Misleading antigenic von Willebrand factor levels in acquired von Willebrand syndrome secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Int J Hematol*. 2025 Jan;121(1):131–136. Epub 2024 Oct 24.
5. Suzuki A, Suzuki N, Okamoto S, Tamura S, Kanematsu T, Kikuchi R, Kojima T, Matsushita T. Prevalence Estimation of Dysfibrinogenemia Using the Clauss-CWA Approach. *Int J Lab Hematol*. 2024 Dec 17. Epub ahead of print.

6. Albisetti M, Ardila J, Astermark J, Blatny J, Carcao M, Chowdary P, Connell NT, Crato M, Dargaud Y, d'Oiron R, Dunn AL, Escobar MA, Ettingshausen CE, Fischer K, Gouider E, Harroche A, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Kaczmarek R, Kenet G, Khoo L, Klamroth R, Langer F, Lillicrap D, Mahlangu J, Male C, Mancuso ME, Matsushita T, Meunier S, Miesbach W, Nolan B, Oldenburg J, O'Mahony B, Ozelo M, Pierce GF, Ramos G, Recht M, Romero-Lux O, Rotellini D, Santoro RC, Singleton TC, Skinner MW, Srivastava A, Susen S, Talks K, Tran H, Valentino LA, Windyga J, Yang R; also on behalf of AICE, AHAD - AP, AHCDC, ATHN, CLAHT, EHC, French CRH & MHemo, GTH, HTCCNC, NBDF, PEDNET, UKHCD, WFH. International Society on Thrombosis and Haemostasis Clinical Practice Guideline for Treatment of Congenital Haemophilia-A Critical Appraisal. *Haemophilia*. 2024 Dec 6. doi: 10.1111/hae.15135. Epub ahead of print. PMID: 39642092.
7. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC, Jiménez Yuste V, Matsushita T, Høgh Nielsen AR, Sathar J, Sutton C, Šaulytė Trakymienė S, Tran H, Villarreal Martinez L, Wheeler AP, Windyga J, Young G, Thaung Zaw JJ, Eichler H. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol*. 2024 Dec;11(12):e891–e904. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00307-7. Epub 2024 Nov 6. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2024 Dec;11(12):e886.
8. Ohara F, Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Tamura S, Kiyoi H, Matsushita T, Katsumi A. Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and coagulation abnormalities caused by a thrombin-inhibiting substance. *Int J Hematol*. 2024 Dec;120(6):743–749. Epub 2024 Sep 18.
9. Skinner MW, Albisetti M, Ardila J, Astermark J, Blatny J, Carcao M, Chowdary P, Connell NT, Crato M, Dargaud Y, d'Oiron R, Dunn AL, Escobar MA, Escuriola-Ettingshausen C, Gouider E, Harroche A, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Kaczmarek R, Kenet G, Khoo L, Klamroth R, Langer F, Lillicrap D, Mahlangu J, Male C, Matsushita T, Meunier S,

- Miesbach W, Nolan B, Oldenburg J, O'Mahony B, Ozelo M, Pierce GF, Ramos G, Recht M, Romero-Lux O, Rotellini D, Santoro RC, Singleton TC, Srivastava A, Susen S, Talks K, Tran H, Valentino LA, Windyga J, Yang R, Mancuso ME; also on behalf of AICEAHAD -  
 APAHCD CATHN CLAHT EHC French CRH & MHEMO HTCC NCNBDF PEDNET UKHCDOW FH. Contrasting Approaches in the Implementation of GRADE Methodology in Guidelines for Haemophilia and Von Willebrand Disease. *Haemophilia*. 2024 Dec 9. Epub ahead of print.
10. Seki Y, Ogawa Y, Kikuchi T, Sakaida E, Mizuta Y, Kitagawa T, Takemura K, Miyaguchi Y, Nogami K, Matsushita T. Efficacy and safety of recombinant porcine factor VIII in Japanese patients with acquired hemophilia A. *Int J Hematol*. 2024 Oct;120(4):482–491. Epub 2024 Aug 19.
11. 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 Aug;46(4):705–713. Epub 2024 Mar 1.
12. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier C, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammas F, Mei B, Andersson S, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood*. 2024 May 30;143(22):2256–2269.
13. 松下 正、Clinical application of basic research in the field of thrombosis and hemostasis von Willebrand 因子と von Willebrand 病の病態、臨床血液 (0485-1439) 65(8):756–763 (2024. 08)
14. 服部 真代, 西堀 正洋, 石津 洋二, 荒木 芳生, 泉 孝嗣, 松原 宏紀, 佐藤 浩司, 加藤 千秋, 吉澤 健司, 鈴木 伸明, 松下 正、先天性無フィブリノゲン血症患者の多発動脈血栓の評価に Superb microvascular imaging(SMI)を活用した1例、超音波検査技術(1881-4506)49巻2号 Page131-137(2024. 04)
15. Imai Y, Kusano K, Aiba T, Ako J, Asano Y, Harada-Shiba M, Kataoka M, Kosho T, Kubo T, Matsumura T, Minamino T, Minatoya K, Morita H, Nishigaki M, Nomura S, Ogino H, Ohno S, Takamura M, Tanaka T, Tsujita K, Uchida T, Yamagishi H,

- Ebana Y, Fujita K, Ida K, Inoue S, Ito K, Kuramoto Y, Maeda J, Matsunaga K, Neki R, Sugiura K, Tada H, Tsuji A, Yamada T, Yamaguchi T, Yamamoto E, Kimura A, Kuwahara K, Maemura K, Minamino T, Morisaki H, Tokunaga K. JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease. Circ J. 88(12): 2022–2099, 2024.
16. Noiri J, Tsuji A, Ueda J, Miyata T, Neki R, Ida K, Kugo K, Osawa R, Kimura T, Asano R, Aoki T, Ogo T: Familial onset of venous thromboembolism due to inherited antithrombin deficiency with a novel gene variant (p.Arg14Gly). J Cardiol Cases. 30(5):139–142, 2024.
17. 今井靖、草野研吾、相庭武司、阿古潤哉、朝野仁裕、内田徹郎、大野聖子、荻野均、片岡雅晴、久保亨、古庄知己、斯波真理子、高村雅之、田中敏博、辻田賢一、西垣昌和、野村征太郎、松村貴由、湊谷謙司、南野哲男、森田啓行、山岸敬幸、伊田和史、伊藤薰、井上峻輔、江花有亮、藏本勇希、杉浦健太、多田隼人、辻明宏、根木玲子、藤田寛奈、前田潤、松永圭司、山口智美、山田貴信、山本英一郎：2024年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン：日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会合同ガイ ドライン：1-107:2024.
18. Ichiyama M, Ochiai M, Egami N, Ishimura M, Hotta T, Ishiguro A, Ohga S. Gradual increase of plasma protein C activity levels in infants with newborn-onset thromboembolism. Pediatr Int. 2025 Jan-Dec;67(1):e15885.
19. Miyauchi Y, Egami N, Inoue H, Sonoda M, Eguchi K, Ishimura M, Ochiai M, Tsukamoto S, Matsumoto S, Uchiumi T, Sonoda KH, Ohga S. Onset and Outcome of Ocular Lesions in Neonatal Severe Protein C Deficiency: Case Report and Literature Review. Pediatr Blood Cancer. 2025 Mar;72(3):e31518.
20. Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Suenobu S, Nishikubo T, Nogami K, Ishiguro A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. The clinical and genetic landscape of early-onset thromophilia in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2024 Mar;71(3):e30824.
21. 江上直樹, 石村匡崇, 堀田多恵子, 大賀正一. 「5 血液凝固・線溶系検査」5-1 検査の種類と原理・読み取り方とその限界 子どもの検査値の判断に迷ったら 小児科 64(13): 1437-1443, 2023
22. 江上直樹, 大賀正一. IV. 血液凝固・線溶系検査 1. 血液凝固・線溶・抗凝固検査 9) アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、トロンボモジュリン 小児内科「小児臨床検査

2024」 56:118-122, 2023

23. 落合正行. 講演記録シンポジウム「小児血栓止血の診療 update」(非腫瘍性血液疾患領域) 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(仮)の策定に向けて 日本小児血液・がん学会誌 60(3):234-236, 2023
24. 落合正行、石村匡崇. 第7章 新生児医療 血液疾患・免疫疾患(新生児出血性疾患 [VKDB、血友病、新生児DIC]、新生児期に発症する血栓性素因 [遺伝性プロテインプロテインC欠乏症]、SCID) 最新ガイドライン準拠 小児科診療・治療指針 改訂第3版 中山書店 2024
25. 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班, 大賀正一. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症(EOT: early-onset thrombophilia) の診療ガイド初版 診断と治療社 2024
26. 江上直樹, 石村匡崇, 大賀正一. XI. 血栓形成性疾患 1. 先天性血栓形成性疾患 (2) 先天性プロテインC欠乏症/異常症 日本臨牀 別冊 領域別症候群シリーズ 2024年3月号 血液症候群(第3版) V No. 30 日本臨牀社
27. 江上直樹, 石村匡崇, 大賀正一. V. 出血・血栓性疾患 5. 小児血栓性疾患の診断と治療 EBM 血液疾患の治療 2025-2026 中外医学社
28. Fujii Y, Nagaya S, Kanno T, Yamada S, Suzuki M, Goto K, Horiechi H, Matsumoto M, Morishita E. Loss of von Willebrand factor large multimers in patients undergoing hemodialysis: A single-center, retrospective study. Thromb Res. 2025 Mar 31;249:109316.
29. Kamikubo Y, Nagaya S, Inoue R, Yamaguchi K, Morimoto-Kamata R, Inoue K, Morishita E, Samad F, Ohkura N. Tissue Factor Pathway-Driven Initial Thrombin Generation is Associated with Hypercoagulability in Obesity. Thromb Haemost. 2025 Mar. doi: 10.1055/a-2552-2050.
30. Kikuchi Y, Nagaya S, Togashi T, Imai Y, Togashi M, Araiso Y, Nishiuchi T, Morishita E. Mechanism of antithrombin deficiency due to the novel variant C32W in the C-terminus of the signal peptide. Int J Hematol. 2025 Feb 10. doi: 10.1007/s12185-025-03945-x.
31. Yui R, Nagaya S, Yasuda I, Togashi T, Kikuchi Y, Saito K, Meguro-Horiike M, Horiike SI, Kawasaki H, Nishikii H, Morishita E. The novel protein C variant p.C101F results in early intracellular degradation that drives type I protein C deficiency. Int J Hematol. 2025 Feb. doi: 10.1007/s12185-025-03943-z.
32. Togashi T, Baatartsogt N, Nagao

- Y, Kashiwakura Y, Hayakawa M, Hiramoto T, Fujiwara T, Morishita E, Nureki O, Ohmori T. Cure of Congenital Purpura Fulminans via Expression of Engineered Protein C Through Neonatal Genome Editing in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Dec;44(12):2616–2627.
33. Fujii Y, Nagaya S, Seo A, Kanazawa Y, Oba T, Morishita E. Effect of Antithrombin Leakage From Hemodialysis Therapy on Antithrombin Hemodynamics. *Cureus.* 2024 Dec 4;16(12):e75117.
34. Shimonishi N, Morishita E, Ogigawa K, Maruyama K, Yoshida J, Horie K, Nogami K. A novel factor V compound heterozygous mutation associated with thrombosis (Y1961C; FV-Kanazawa, together with 1982\_1983del). *J Thromb Haemost.* 2024 Oct;22(10):2810–2822.
35. 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.* 2024 Jun;119(6):638–646.
36. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, Meguro K, Iiduka M, Foidart JM, Douxfils J, Harada T. Impact of estetrol combined with drospirenone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2024 Jan-Dec; 30: doi: 10.1177/10760296241286514
37. Morikawa M, Matsunaga S, Makino S, Takeda Y, Hydo H, Nii M, Serizawa M, Eto E, Takeda J, Adachi T, Kobayashi T, Itakura A. Fresh frozen plasma, fibrinogen concentrate, and antithrombin concentrate administration for obstetrical disseminated intravascular coagulation by the Japanese previous and new criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2025; 51: e16220. doi: 10.1111/jog.16220.
38. Japan Maternal Death Exploratory Committee (Kobayashi T, et al.). Proposals for improving maternal safety (2023 edition): Insights from the analysis of maternal deaths in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2025; 51: e16244.
39. 山本尚人, 小林隆夫, 海野直樹, 嘉山貴文. 浜松医療センターにおける静脈血栓症リスク評価と予防指示の推移. *心臓* 56(7): 703–708, 2024

## 2. 学会発表

- 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 肇, 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の有病率推定 日本医療検査科学会第 56 回大会 2024/10/4-6
- Tadashi Matsushita. Insights From Bleeding Disorder Registries in the Asia Pacific Region and Annual Global Survey AHAD-AP

2024/9/7

3. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 岡本 修一, 兼松 肇, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA法による鑑別を逃避する異常フィブリノゲン血症 Fibrinogen Milano VII 第25回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
4. 金 貞姫, 鈴木 敦夫, 城田 紗希, 川上 萌, 弘津 真由子, 柴田 悠奈, 松下 正 凝血学的検査における採血管内凝固を判断するための指標の検索とそのバリデーション 第25回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
5. 川上 萌, 金 貞姫, 城田 紗希, 弘津 真由子, 鈴木 敦夫, 松下 正 血友病およびフォンヴィレブランド病を対象としたレボヘム TMAPTT SLAへの切替に関する影響度の検証 第25回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
6. 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 兼松 肇, 鈴木 奈瑠子, 早川 文彦, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正 血中VWF抗原量が偽高値を呈したMGUSを背景とするAVWSの1例 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13-15
7. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 肇, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 異常フィブリノゲン血症の有病率推定を目的とした単施設 pilot study 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
8. 松下 正, Matino Davide, Acharya Suchitra, Palladino Andrew, Hwang Eunhee, McDonald Regina, Turich Taylor Carrie, Teeter John マルスタシブ第3相BASIS試験におけるインヒビター非保有重症血友病患者群の出血抑制効果 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
9. 松下 正, ヤング・ガイ , ジー・ベンソン , エイチ・アイヒャー , ジエイ・マーラング , ジェイ・ネアガード , ジェイ・オドガード・ヘンセン , ジェイジエイ・タウゾー , ジェイ・ザザール , エイチ・トラン インヒビターを保有しない血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第3相explorer8試験におけるQOL結果 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
10. 鈴木 伸明, 野上 恵嗣, 長江 千愛, 長尾 梓, 安藤 昌彦, 鍔塚 八千代, 野坂 大輔, 京極 結, 吉村 朋美, 松下 正 ITI併用下におけるエミシズマブの安全性評価 AKATSUKI Study 48週中間解析結果 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
11. 寺部 健哉, 今泉 貴広, 佐藤 菊枝, 鈴木 伸明, 松下 正, 佐藤 良, 長谷川 純也, 浅井 秀司, 今釜 史郎 愛知県DPCデータを用いた血友病患者における骨折の発生についての検討 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
12. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 岡本 修

- 一, 兼松 肇, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病 A における半減期延長型製剤による持続輸注の有効性と安全性の検討 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
13. 兼松 肇, 近澤 悠志, 山崎 尚也, 野島 正寛, 竹谷 英之, 廣井 透雄, 鈴木 伸明, 澤田 眩宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聰, 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) 2022 年中間報告 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
14. 木内 英, 三浦 麻美, 平野 和史, 村上 拓, 松下 正 グモクトコグアルファペゴルの安全性及び有効性を評価する HEM-POWR 研究日本人中間解析結果 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
15. 関 義信, 小川 孔幸, 菊池 隆秀, 堀田 恵美子, 水田 有紀, 北川 忠行, 武村 和彦, 宮口 靖雄, 野上 恵嗣, 松下 正 日本人後天性血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換えブタ配列 FVIII の第 II/III 相臨床試験 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
16. 横田 裕史, 兼松 肇, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 早川 文彦, 清井 仁, 松下 正 盲腸がん発症を契機に偶然診断された高齢者先天性第 V 因子欠乏症の 1 例 第 13 回日本血液学会東海地方会 2024/6/9
17. 服部 真代, 石川 卓哉, 佐藤 浩司, 遠藤 穂乃香, 山本 健太, 石津 洋二, 加藤 千秋, 古澤 健司, 松下 正, 川嶋 啓揮 経腹壁超音波検査で描出した脾・胆管合流異常に伴う胆嚢癌の一例 超音波医学会第 97 回学術集会 2024/5/31-6/2 ポスター
18. 寺部 健哉, 鈴木 望人, 大橋 穎史, 佐藤 良, 長谷川 純也, 小杉山 裕亘, 大野 祐輔, 浅井 秀司, 鈴木 伸明, 松下 正 血友病性関節症患者におけるフレイルの検討 第 97 回日本整形外科学会学術集会 2024/5/23-26 ポスター
19. 遠藤 穂乃香, 服部 真代, 佐藤 浩司, 大熊 相子, 加藤 千秋, 古澤 健司, 松下 正 超音波検査にて経過観察し得た脾・胆管合流異常を伴う重複胆管の一症例 第 73 回日本医学検査学会 2024/5/11-12
20. Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Nakajima K, Mori Y, Ida K, Miyata T, Yoshimatsu J. Candidate gene panel analysis in venous thromboembolism patients with pregnancy or female hormone. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2024 Congress, June, 22-26, Bangkok, Thai.
21. 根木玲子、吉松淳. 妊娠および女性ホルモン剤関連静脈血栓塞栓症患者における候補遺伝子パネルを用いた解析結果の検討: 第 76 回日本産科婦人科学会学術講演会、4 月

19-21 日、横浜

22. 根木玲子、辻明宏、伊田和史、宮田敏行. 候補遺伝子パネルを用いた女性ホルモン関連静脈血栓塞栓症患者の解析結果の検討: 第 46 回日本血栓止血学会学術集会、6 月 13-15 日、金沢.
23. 根木玲子. シンポジウム 母体・胎児～新生児を血栓症から守る：「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」の概説: 第 60 回日本周産期・新生児学会学術集会、7 月 13-15 日、大阪.
24. 三好剛一、根木玲子. シンポジウム：母体・胎児～新生児を血栓症から守る：「若年女性における血栓症リスク」: 第 60 回日本周産期・新生児学会学術集会、7 月 13-15 日、大阪
25. 林浩也、辻明宏、根木玲子、小亀浩市、宮田敏行、大郷剛. 「特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析」第 54 回日本心脈管作動物質学会プログラム YIA2、2025 年 1 月 31 日～2 月 1 日、福岡
26. 落合正行. イブニング教育セミナー 5 子どもと家族を血栓症から守る～医療者が備えておくべきこと～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について 第 127 回日本小児科学会学術集会 2024. 4. 19-21 福岡
27. 落合正行. 新生児を出血と血栓から守るための取り組み 第 22 回九州血友病治療懇話会 2024. 5. 25 福岡
28. Ochiai M. SOA 05 - Pediatric thrombosis and hemostasis: Debates across the world  
SOA 05.2 - Debate 2: Challenges in prevention and prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding (VKDB) (eastern perspective). International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2024 June 22-26, 2024 Bangkok, Thailand
29. 江上直樹. シンポジウム 母性・胎児～新生児を血栓症から守る レジストリ解析と全国調査から見えてきた新生児血栓症の疫学と病態 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024. 7. 13-15 大阪
30. 落合正行. シンポジウム 母性・胎児～新生児を血栓症から守る 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT: Early-Onset Thrombophilia) の診療ガイドの概説 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024. 7. 13-15 大阪
31. 落合正行. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT: Early-Onset Thrombophilia) の診療ガイド シンポジウム 小児血栓止血学の基礎と臨床 UP-TO-DATE 第 66 回日本小児血液・がん学会学術集会 2024. 12. 13-15 京都
32. Yokoyama K. Current therapeutic strategies and perspectives for second-line treatment of immune thrombocytopenia. 第 46 回血栓止血学会 SPC シンポジウム. 2024. 6. 15 石川

33. 森下英理子. 血管内皮細胞の抗血栓性と薬剤. 第 25 回動脈硬化教育フォーラム 教育講演 (2025. 2. 9)
34. 森下英理子. 特発性血栓症 (先天性アンチトロンビン欠乏症含む) 山形県血液研究会 (2024. 12. 20)
35. 森下英理子. 令和 6 年能登半島地震における「深部静脈血栓症(DVT)検診」の活動について. 第 31 回日本末病学会学術総会. (2024. 11. 3) 石川県内灘町
36. 内藤 澄悦, 家子 正裕, 大村 一将, 森下 英理子. 指定難病に即したプロテイン S 活性測定の標準化と基準値設定の試み. 第 71 回日本臨床検査医学会学術集会. (2024. 11. 29) 大阪市
37. 鈴木 優子, 岩城 孝行, 窓岩 清治, 森下 英理子, 浦野 哲盟. 出血性線溶異常症の新規診断基準において線溶活性をどのように評価するか(英語). 第 86 回日本血液学会学術集会. (2024. 10. 13) 京都市
38. 森山 彩華, 阪口 正洋, 松本 菜々, 保田 駿一, 森下 英理子, 横瀬 紀夫. 血小板減少症を契機に大動脈瘤を原因とする DIC が判明し、ITP も合併していた一例(英語). 第 86 回日本血液学会学術集会. (2024. 10. 11) 京都市
39. 西野 優那, 油井 陸斗, 松本 陽斗, 桑島 大和, 荒磯 裕平, 長屋 聰美, 山口 有梨香, 今井 湧太, 安田 芽生, 魏 威凜, 太村 理沙, 中谷 佳代, 古寺 哲幸, 森下 英理子. 出血傾向を呈するプロトロンビン異常症のリン脂質結合能評価およびリン脂質結合動態の可視化. 第 42 回日本血液学会北陸地方会 (2024. 7. 27) 福井市
40. 築田 怜奈, 長屋 聰美, 安田 芽生, 上田 千華, 富樫 朋貴, 今井 湧太, 菊池 結香, 桑島 大和, 竹川 清太郎, 西野 優那, 油井 陸斗, 目黒 牧子, 堀家 慎一, 宮崎 浩二, 森下 英理子. プロテイン C 新規遺伝子バリアント p.Lys198Asn の病態解明. 第 42 回日本血液学会北陸地方会 (2024. 7. 27) 福井市
41. 金重 里沙, 本木 由香里, 奥 健志, 森下 英理子, 家子 正裕, 野島 順三. 本邦における抗リン脂質抗体測定値の標準化 2023 ACR/EULAR APS Classification Criteriaへの対応. 第 25 回日本検査血液学会学術集会 (2024. 7. 21) 広島市
42. 富樫 朋貴, 長屋 聰美, 小倉 瑞生, 山口 孝一, 今井 湧太, 菊池 結香, 安田 芽生, 目黒 牧子, 堀家 慎一, 森下 英理子. 先天性プロテイン S 欠乏症を引き起こす新規スプライスバリアント. 第 25 回日本検査血液学会学術集会 (2024. 7. 21) 広島市
43. 内藤 澄悦, 家子 正裕, 大村 一将, 森下 英理子. 本邦におけるプロテイン S 活性測定の標準化と基準値設定の試み. 第 25 回日本検査血液学会学術集会 (2024. 7. 21) 広島市

44. Nguyen Hoang Thao Giang, Espinoza J. Luis, 長屋 聰美, 森下 英理子. mRNA ワクチン接種後の血小板数は抗 SARS-CoV2 抗体と相關する(Platelet counts correlate with anti-SARS-CoV2 antibodies after mRNA vaccination). 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
45. 山口 孝一, 長屋 聰美, 富樫 朋貴, 藤井 義也, 入谷 康太, 佐藤 正一, 山口 良考, 川村 雅英, 松下 周平, 久保 雄大, 森下 英理子. 血小板凝集能と可溶性 C-type Lectin-like Receptor2(sCLEC2)の関連性の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
46. 山口 孝一, 長屋 聰美, 富樫 朋貴, 藤井 義也, 入谷 康太, 佐藤 正一, 山口 良考, 川村 雅英, 松下 周平, 森下 英理子. 血小板マイクロパーティクルの CLEC2 測定系の検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
47. 稲井 一貴, 由井 俊輔, 寺岡 晋太郎, 朝山 敏夫, 脇田 知志, 横堀 将司, 森下 英理子, 山口 博樹. 術後に頻回の凝固因子製剤投与を要した von Willebrand 病 2A 型の症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
48. 松本 菜々, 阪口 正洋, 横瀬 紀夫, 森下 英理子, 山口 博樹. 高齢後天性血友病 A に対し emicizumab を併用し, 合併症を来さずに入院に移行した一例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
49. 藤井 義也, 長屋 聰美, 濑尾 篤宣, 金澤 佑治, 森下 英理子. 血液透析治療によるアンチトロンビンの漏出と吸着についての検討. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
50. 今井 湧太, 野田 太希, 小林 功, 稲津 明広, 森下 英理子, 荒磯 裕平. アンチトロンビンノックアウトゼブラフィッシュの初期胚発生過程における病態学的解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
51. 徳永 尚樹, 田代 学, 池尻 誠, 松本 剛史, 長屋 聰美, 森下 英理子, 篠原 正幸, 安倍 正博, 土井 俊夫, 岡田 一義, 西内 健, 水口 潤. 術前のクロスミキシングテストが診断の契機となった高分子キニノゲン欠乏症の 1 例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
52. 菅 幸生, 小村 汐里, 山田 真也, 森下 英理子, 朝倉 英策. LPS 誘発ラット DIC モデルに対するエドキサバンの有効性評価. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.
53. 谷口 容, 山口 孝一, 長屋 聰美, 森下 英理子. 当院の自己免疫性溶血性貧血患者における血栓塞栓症合併の現状. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13–15 日、金沢.

- 学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
54. 安田 充孝, 藤枝 雄一郎, 守谷 悠, 久田 諒, 河野 通仁, 加藤 将, Amengual Olga, 安本 篤史, 森下 英理子, 浦野 哲盟, 渥美 達也. SARS-CoV-2 ワクチン接種はホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の産生を亢進させる. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
55. 長屋 聰美, 森屋 羽瑠雅, 西野 優那, 油井 陸人, 富樫 朋貴, 大黒 多希子, 森下 英理子. 血管内皮細胞における時計遺伝子 Bmal1 が内皮細胞機能に果たす役割. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
56. 安田 芽生, 長屋 聰美, 桑島 大和, 松本 陽斗, 油井 陸斗, 今井 洪太, 森屋 羽瑠雅, 菊池 結香, 竹川 清太郎, 築田 恵奈, 西野 優那, 森下 英理子. プロテイン C 遺伝子バリアント p.Arg189Gln の病態解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
57. 油井 陸斗, 長屋 聰美, 安田 芽生, 今井 洪太, 松本 陽斗, 菊池 結香, 森屋 羽瑠雅, 桑島 大和, 竹川 清太郎, 築田 恵奈, 西野 優那, 目黒 牧子, 錦井 秀和, 堀家 慎一, 森下 英理子. 遺伝性プロテイン C 欠乏症患者に同定された新規バリアント p.Cys101Phe の細胞内動態解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
58. 竹川 清太郎, 長屋 聰美, 桑島 大和, 今井 洪太, 松本 陽斗, 森屋 羽瑠雅, 菊池 結香, 安田 芽生, 築田 恵奈, 西野 優那, 油井 陸斗, 高村 禅, 森下 英理子. Prothrombin Himi のアンチトロンビン抵抗性およびプロテイン C 活性化能の解明. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
59. 山崎 雅英, 森下 英理子. 高齢発症の先天性 Protein S 欠乏症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
60. 菊池 結香, 長屋 聰美, 今井 洪太, 松本 陽斗, 森屋 羽瑠雅, 安田 芽生, 桑島 大和, 竹川 清太郎, 築田 恵奈, 西野 優那, 油井 陸人, 森下 英理子. 遺伝子バリアントが認められた先天性プロテイン S 欠乏症 3 症例. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
61. 内藤 澄悦, 家子 正裕, 大村 一将, 森下 英理子. 本邦におけるプロテイン S 活性測定試薬のハイモナイゼーションと基準値設定の試み. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6月 13—15 日、金沢.
62. 松本 陽斗, 荒磯 裕平, 長屋 聰美, 桑島 大和, 喜多 慎太郎, 今井 洪太, 安田 芽生, 魏 威凜, 太村 理沙, 古寺 哲幸, 森下 英理子. 出血性異常プロトロンビンのリン脂質結合能解析およびリン脂

- 質結合動態の可視化. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13—15 日、金沢.
63. 桑島 大和, 長屋 聰美, 今井 淳太, 松本 陽斗, 森屋 羽瑠雅, 安田 芽生, 菊池 結香, 竹川 清太郎, 築田 怜奈, 西野 優那, 油井 陸斗, 神窪 勇一, 森下 英理子. 出血傾向を呈する異常プロトロンビン Segovia のトロンビン機能解析. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13—15 日、金沢.
64. 寺上 貴子, 森下 英理子. プロテイン S アップデート-最近の話題を中心には- 血栓性素因検査における DOACs の影響. 第 46 回日本血栓止血学会学術集会, 6 月 13—15 日、金沢.
65. Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, Meguro K, Iizuka M, Harada T. Effect of estetrol and drospirenone combination on blood coagulation and fibrinolysis in Japanese patients with endometriosis. XXVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Bangkok, 2024. 6. 25
66. 小林隆夫. わが国の AT 欠乏症、PC 欠乏症および PS 欠乏症妊婦における血栓症の特徴. 第 46 回日本血栓止血学会プロテイン S シンポジウム. 金沢, 2024. 6. 14
67. 森川 守. 産科 DIC におけるアンチトロンビン活性とアンチトロンビン製剤投与の関係：単施設ならびに多施設後方視的検討. 第 76 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2024. 4. 20. 横浜市
68. 森川 守. シンポジウム 1 「産科 DIC スコアの暫定版から確定版へ」 産科 DIC の診断基準の変遷. 第 34 回日本産婦人科・新生児血液学会. 2024. 6. 1. 松山市
69. 森川 守. 産科 DIC におけるわが国の暫定版診断基準と pregnancy-specific modified ISTH DIC scores の比較. 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2024. 7. 13. 大阪市
- ### 3. 一般向け講演会
1. 横山 健次. がん治療とかん関連血栓症—固形がんと血液がん-. 世界血栓症デー日本市民公開講座 2024. 2025. 3. 9. 大阪
  2. 森下 英理子. 避難所生活において静脈血栓塞栓症を予防するためには？—能登半島地震後の血栓症予防検診を実施して. 世界血栓症デー日本市民公開講座 2024. 2024. 12. 21. 東京
  3. 森下 英理子. 災害後の避難生活で健康を守るために～令和 6 年度能登半島地震後に行った「深部静脈血栓症の検診」活動について～. 世界血栓症デー日本市民公開講座 2024. 2025. 3. 9. 大阪
- ### H. 知的財産権の出現・登録状況
1. 特許取得なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 特発性血栓症レジストリ

研究分担者：横山 健次 東海大学医学部付属八王子病院

研究協力者：松木 絵里 慶應義塾大学医学部

橋本 典諭 東海大学医学部付属八王子病院

### 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ーを構築して運用を開始した。現在レジストリーには14施設が参加しているが、登録症例数は20例とまだ少ない。今後参加施設を拡大、登録症例数の増加を図る。

#### 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ーを構築した。情報収集に用いるEDCの構築、サーバー維持はクリン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ーについての周知を図り、血液凝固異常症等に関する研究班参加施設を中心にレジストリー運用を開始した。

#### C. 研究結果

レジストリーには表1に示す項目を登録する。現在表2に示す14施設がレジストリーに参加しているが、現時点で登録症例数は20例にとどまっている。今後さらに参加施設を拡大するとともに、定期的に登録症例数を参加施設に報告することにより登録症例数の増加を図る予定である。

#### D. 考察

静脈血栓塞栓症(VTE)は術後、がん患者など何らかの誘因がある高齢の患者に発症することが多い。一方で AT、PC および PS 欠乏症患者では若年から誘因なく VTE を発症して、VTE を繰り返すことも少なくない。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。VTE 患者のレジストリーとしては、RIETE レジストリ (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) : 2001 年にスペインで開始されてその後世界各国の医療機関が参加している VTE 患者データを収集・分析する前向きレジストリー、GARFIELD-VTE (Global Anticoagulant Registry in the FIELD - Venous Thromboembolism) : 2014 年に開始された VTE 患者の実臨床における診療実態を把握するための国際的前向きレジストリー、また我が国にも COMMAND VTE Registry 2 : VTE 患者の診療実態とその予後を検討する多施設ヒストリカルコホート研究、などがあり研究成果が報告されているが、これらは VTE 患者全体を対象としたレジストリーであり、遺伝性血栓性素因を有する患者を対象としたものではない。

本研究で構築したレジストリーへの患者登録が進めば、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。

## E. 結論

特発性血栓症レジストリーを構築して運用を開始している。今後さらに参加施設を拡大、登録症例数を増加させる予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. Yokoyama K. Current therapeutic strategies and perspectives for second-line treatment of immune thrombocytopenia. 第 46 回血栓止血学会 SPC シンポジウム. 2024.

6.15 石川

### 3. 一般向け講演会

1. 横山 健次. がん治療とかん関連血栓症—固形がんと血液がん—. 世界血栓症デー日本市民公開講座 2024 2025.  
3. 9 大阪

## H. 知的財産権の出現・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表3 特発性血栓症レジストリ 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 <sup>*2</sup> 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、血栓融解療法、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4 特発性血栓症レジストリ 参加施設

東海大学医学部付属八王子病院・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 紘里  
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  
日本医科大学付属病院血液内科・森下 英理子  
東京都済生会中央病院臨床検査医学科・窓岩 清治  
大阪大学血液・腫瘍内科・加藤 恒

## 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・教授）

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・特任准教授）

石村匡崇（九州大学大学院医学研究院・周産期・小児医療学・講師）

園田素史（九州大学病院・小児科・助教）

江上直樹（九州大学・大学院医学研究院・成長発達医学・大学院）

市山正子（小倉医療センター・小児科・医長）

堀田多恵子（九州大学病院・検査部・部門長）

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・教授）

石黒 精（国立成育医療研究センター・血液内科・診療部長）

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・病院教授）

野上恵嗣（奈良県立医科大学・小児科・教授）

末延聰一（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・教授）

### 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した。

#### A. 研究目的

新生児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、医療の進歩と疾患認知に伴い報告数が増加した。私たち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。日本人小児血栓症患者では、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ノビン(AT) 欠乏症が主因であること、

発症は新生児・乳児期と Adolescents and Young Adults (AYA) 世代に多いこと、乳児期例はPC欠乏症が多く、AYA世代はPSとAT欠乏症が多いこと、さらに胎児水頭症、頭蓋内出血、電撃性紫斑など成人患者とは異なる臨床像を呈することを示した。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、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。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

当院での遺伝子検査例を含めた EOT 患者は、1993 年 6 月から 2020 年 4 月までで 101 名であり、PC 欠乏症が 55 名、PS 欠乏症 29 名(うち PC/PS 重複欠乏 1 名)、AT 欠乏症 18 名であった。2020 年 4 月から 2024 年 12 月までに、かずさ DNA 研究所からの診断例は 155 名(年齢は問わない)であり、PC 欠乏症が 50 名、PS 欠乏症 54 名、AT 欠乏症 51 名であった。

電撃性紫斑を発症し、急性期の頭部 CT/MRI にて両側眼底出血と診断した自験例を基に、眼病変を持つホモ・複合ヘテロ PC 欠乏症 38 名を文献調査した。28 名が出生後 72 時間以内に発症し、初発症状に関わらず 23 名(61%) が両側視覚障害に至った。11 名(29%) が胎内発症であり、眼合併症の予防が課題と報告した(Miyauchi Y et al. Pediatr Blood Cancer 2025)。

新生児期に頭蓋内出血を発症し、PC 活

性低下が遷延した非遺伝性 PC 欠乏例(Uehara E et al. AJP Rep 2018) を機に、EOT レジストリより非遺伝性新生児血栓症 19 名の PC/PS 活性を追跡した。PC 活性のみ乳児期より基準範囲下限を推移する傾向が認められた(Ichiyama M et al. Pediatr Int 2025)。

### 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た。未診断例での検証を継続し、新規の候補遺伝子が挙がった。

### 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」を発刊した。日本小児科学会学術集会、日本周産期・新生児医学会学術集会、日本小児血液・がん学会学術集会、ならびに国際血栓止血学会で医療者向けに啓発した。

### 4. 乾燥濃縮人プロテイン C 製剤の市販に向けた医療者・患者支援

セピーロチン R 静注用が 2024 年度末に製造販売承認された。承認を受けて患者・医療従事者向けの在宅投与マニュアルを監修した。自験例では週 3 回外来投与にて抗凝固療法が減薬できている。

## D. 考察

重症 PC 欠乏症の眼合併症には胎児期発症が多く含まれる可能性がある。家族歴より重症化リスクがある母体・胎児への出生前診断と治療が課題である。遺伝子変異を伴わない新生児 PC 欠乏性血栓症(PC-Slow Riser) では、健常新生児の

検体を用いた病態解析を予定している。

## E. 結論

レジストリにて新たな臨床像が示された。遺伝性 PC 欠乏症に対する新規医療の有用性が確認された。個別化医療に向けたエビデンス構築が求められる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1 Ichiyama M, Ochiai M, Egami N, Ishimura M, Hotta T, Ishiguro A, Ohga S. Gradual increase of plasma protein C activity levels in infants with newborn-onset thromboembolism. *Pediatr Int.* 2025 Jan-Dec;67(1):e15885.
- 2 Miyachi Y, Egami N, Inoue H, Sonoda M, Eguchi K, Ishimura M, Ochiai M, Tsukamoto S, Matsumoto S, Uchiumi T, Sonoda KH, Ohga S. Onset and Outcome of Ocular Lesions in Neonatal Severe Protein C Deficiency: Case Report and Literature Review. *Pediatr Blood Cancer.* 2025 Mar;72(3):e31518.
- 3 Egami N, Ishimura M, Ochiai M, Ichiyama M, Inoue H, Suenobu S, Nishikubo T, Nogami K, Ishiguro A, Hotta T, Uchiumi T, Kang D, Ohga S. The clinical and genetic landscape of early-onset thrombophilia in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2024 Mar;71(3):e30824.
- 4 江上直樹, 石村匡崇, 堀田多恵子, 大賀正一. 「5 血液凝固・線溶系検査」 5-1 検査の種類と原理・読み取り方とその限界 子どもの検査値の判断

に迷ったら 小児科 64(13): 1437-1443, 2023

- 5 江上直樹, 大賀正一. IV. 血液凝固・線溶系検査 1. 血液凝固・線溶・抗凝固検査 9) アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、トロンボモジュリン 小児内科「小児臨床検査 2024」 56:118-122, 2023
- 6 落合正行. 講演記録シンポジウム 「小児血栓止血の診療 update」(非腫瘍性血液疾患領域) 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(仮)の策定に向けて 日本小児血液・がん学会誌 60(3):234-236, 2023
- 7 落合正行、石村匡崇. 第7章 新生児医療 血液疾患・免疫疾患(新生児出血性疾患 [VKDB、血友病、新生児 DIC]、新生児期に発症する血栓性素因 [遺伝性プロテインプロテイン C 欠乏症]、SCID) 最新ガイドライン準拠 小児科診療・治療指針 改訂第3版 中山書店 2024
- 8 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班, 大賀正一. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT : early-onset thrombophilia) の診療ガイド初版 診断と治療社 2024
- 9 江上直樹, 石村匡崇, 大賀正一. XI. 血栓形成性疾患 1. 先天性血栓形成性疾患 (2) 先天性プロテイン C 欠乏症/異常症 日本臨牀 別冊領域別症候群シリーズ 2024年3月号 血液症候群(第3版) V No.

- 30 日本臨牀社
- 10 江上直樹, 石村匡崇, 大賀正一, V. 出血・血栓性疾患 5. 小児血栓性疾患の診断と治療 EBM 血液疾患の治療 2025-2026 中外医学社
- 2. 学会発表**
- 1 落合正行. イブニング教育セミナー 5 子どもと家族を血栓症から守る～医療者が備えておくべきこと～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について 第 127 回日本小児科学会学術集会 2024. 4. 19-21 福岡
  - 2 落合正行. 新生児を出血と血栓から守るための取り組み 第 22 回九州血友病治療懇話会 2024. 5. 25 福岡
  - 3 Ochiai M. SOA 05 – Pediatric thrombosis and hemostasis: Debates across the world SOA 05.2 – Debate 2: Challenges in prevention and prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding (VKDB) (eastern perspective). International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2024 June 22-26, 2024 Bangkok, Thailand
  - 4 江上直樹. シンポジウム 母性・胎児～新生児を血栓症から守る レジストリ解析と全国調査から見えてきた新生児血栓症の疫学と病態 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024. 7. 13-15 大阪
  - 5 落合正行. シンポジウム 母性・胎児～新生児を血栓症から守る 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT : Early-Onset Thrombophilia) の診療ガイドの概説 第 60 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2024. 7. 13-15 大阪
  - 6 落合正行. 新生児から成人期までに発症する特発性血栓症 (EOT : Early-Onset Thrombophilia) の診療ガイド シンポジウム 小児血栓止血学の基礎と臨床 UP-TO-DATE 第 66 回日本小児血液・がん学会学術集会 2024. 12. 13-15 京都
- 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  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 先天性血栓性素因の分子病態解析と検査法開発

研究分担者：松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究協力者：鈴木伸明 名古屋大学医学部附属病院 講師

田村彰吾 北海道大学大学院保健科学研究院 准教授

### 研究要旨

アンチトロンビン、プロテインC、プロテインSをはじめとする先天性血栓性素因として知られる因子はいずれも後天的に低下することがあり、先天性であることを示すには遺伝子解析を要する。我々はこれらの先天性血栓性素因が疑われる症例の遺伝子解析を実施すると同時に、その病態を深く追求することにより、新たな検査法開発への知見を得ることを目的として研究を進めた。

これらで得られた研究成果は名古屋大学研究グループのホームページ上に Japan Thrombosis Mutation Database (JTMD) として登録し、広く情報公開するシステムを

#### A. 研究目的

先天性血栓性素因の診断には遺伝子解析が必須と言える。またこれらの病態を深く追求することにより、新たな検査法開発につながる知見を得ることを研究目的とした。

#### B. 研究方法

全国から特発性血栓症の遺伝子解析を受託するために、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、患者本人へ説明を対面オンラインツールを活用して行うことを可能としている

### C. 研究結果

計 11 例の先天性血栓性素因の遺伝子解析を実施した。その内訳はアンチトロンビン(AT)欠乏症 5 例、プロテイン S 欠乏症 5 例、FVLeiden1 例であった。プロテイン S 欠乏症に関しては先天性であることが強く疑われるものの、3 症例で病的変異が同定されなかった。FVLeiden に関しては欧米人症例であった。

### D. 考察

全世界的な人的交流が進んでおり、在留外国人が増加しているためか、日本人をはじめとするアジア人には存在しないとされている FVLeiden の解析症例がここ何年か増加してきた。本素因に対する日本での検査体制は存在せず、今後の課題であると考えられた。

### E. 結論

J-THReC の立ち上げにより、日本全国から先天性血栓性素因による血栓症の遺伝子解析依頼を受けるようになった。J-THReC 体制により、これまで解析を実施できなかった症例の解析が進み始めている。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

- Young G, Kavakli K, Klamroth R, Matsushita T, Peyvandi F, Pipe SW MD, Rangarajan S, Shen MC, Srivastava A, Sun J, Tran HA,

You CW, Zülfikar BB, Menapace LA, Zhang C, Shen Y, Puurunen M, Demissie M, Kenet G. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood.* 2025 Mar 7:blood.2024027008. Epub ahead of print.

- Suzuki A, Suzuki N, Tamura S, Okamoto S, Kanematsu T, Kojima T, Matsushita T. Dysfibrinogenemia With the  $\gamma$  Ser358Cys Variant, Fibrinogen Milano VII, Escapes From the Clauss-CWA Classification. *Int J Lab Hematol.* 2025 Feb 19. Epub ahead of print.
- Ní Áinle F, Middeldorp S, Hickman A, Clark C, Ageno W, Casais P, Connors JM, Eichinger S, Houghton D, Matsushita T, Meijers JCM, Weyand AC, Douketis J; International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Guidelines and Guidance Committee. Guidelines and guidance: what is the path forward for the ISTH? *J Thromb Haemost.* 2025 Feb;23(2):361–367. Epub 2024 Nov 26.
- Okamoto S, Suzuki A, Tamura S, Suzuki N, Kanematsu T, Suzuki N, Kawaguchi Y, Katsumi A, Hayakawa F, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita

- T. Misleading antigenic von Willebrand factor levels in acquired von Willebrand syndrome secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance. Int J Hematol. 2025 Jan;121(1):131–136. Epub 2024 Oct 24.
5. Suzuki A, Suzuki N, Okamoto S, Tamura S, Kanematsu T, Kikuchi R, Kojima T, Matsushita T. Prevalence Estimation of Dysfibrinogenemia Using the Clauss-CWA Approach. Int J Lab Hematol. 2024 Dec 17. Epub ahead of print.
6. Albisetti M, Ardila J, Astermark J, Blatny J, Carcao M, Chowdary P, Connell NT, Crato M, Dargaud Y, d'Oiron R, Dunn AL, Escobar MA, Ettingshausen CE, Fischer K, Gouider E, Harroche A, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Kaczmarek R, Kenet G, Khoo L, Klamroth R, Langer F, Lillicrap D, Mahlangu J, Male C, Mancuso ME, Matsushita T, Meunier S, Miesbach W, Nolan B, Oldenburg J, O'Mahony B, Ozelo M, Pierce GF, Ramos G, Recht M, Romero-Lux O, Rotellini D, Santoro RC, Singleton TC, Skinner MW, Srivastava A, Susen S, Talks K, Tran H, Valentino LA, Windyga J, Yang R; also on behalf of AICE, AHAD - AP, AHCDC, ATHN, CLAHT, EHC, French CRH & MHEMO, GTH, HTCCNC, NBDF, PEDNET, UKHCD0, WFH. International Society on Thrombosis and Haemostasis Clinical Practice Guideline for Treatment of Congenital Haemophilia-A Critical Appraisal. Haemophilia. 2024 Dec 6. doi: 10.1111/hae.15135. Epub ahead of print. PMID: 39642092.
7. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC, Jiménez Yuste V, Matsushita T, Høgh Nielsen AR, Sathar J, Sutton C, Šaulytė Trakymienė S, Tran H, Villarreal Martinez L, Wheeler AP, Windyga J, Young G, Thaung Zaw JJ, Eichler H. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Haematol. 2024 Dec;11(12):e891–e904. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00307-7. Epub 2024 Nov 6. Erratum in: Lancet Haematol. 2024 Dec;11(12):e886.
8. Ohara F, Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Tamura S, Kiyoi H, Matsushita T, Katsumi A. Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and

- coagulation abnormalities caused by a thrombin-inhibiting substance. *Int J Hematol.* 2024 Dec;120(6):743–749. Epub 2024 Sep 18.
9. Skinner MW, Albisetti M, Ardila J, Astermark J, Blatny J, Carrasco M, Chowdary P, Connell NT, Crato M, Dargaud Y, d'Oiron R, Dunn AL, Escobar MA, Escuriola-Ettingshausen C, Gouider E, Harroche A, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Kaczmarek R, Kenet G, Khoo L, Klamroth R, Langer F, Lillicrap D, Mahlangu J, Male C, Matsushita T, Meunier S, Miesbach W, Nolan B, Oldenburg J, O'Mahony B, Ozelo M, Pierce GF, Ramos G, Recht M, Romero-Lux O, Rotellini D, Santoro RC, Singleton TC, Srivastava A, Susen S, Talks K, Tran H, Valentino LA, Windyga J, Yang R, Mancuso ME; also on behalf of AICEAHAD - APAHDCATHNCLAHCFrench CRH & MHemohtccncnbdfpednetukhcdowfh. Contrasting Approaches in the Implementation of GRADE Methodology in Guidelines for Haemophilia and Von Willebrand Disease. *Haemophilia.* 2024 Dec 9. Epub ahead of print.
  10. Seki Y, Ogawa Y, Kikuchi T, Sakaida E, Mizuta Y, Kitagawa T, Takemura K, Miyaguchi Y, Nogami K, Matsushita T. Efficacy and safety of recombinant porcine factor VIII in Japanese patients with acquired hemophilia A. *Int J Hematol.* 2024 Oct;120(4):482–491. Epub 2024 Aug 19.
  11. 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 Aug;46(4):705–713. Epub 2024 Mar 1.
  12. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier C, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammas F, Mei B, Andersson S, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood.* 2024 May 30;143(22):2256–2269.
  13. 松下正、Clinical application of basic research in the field of thrombosis and hemostasis von Willebrand因子とvon Willebrand病の病態、臨床血液(0485-1439)65巻8号 Page756-763(2024. 08)

14. 服部 真代, 西堀 正洋, 石津 洋二, 荒木 芳生, 泉 孝嗣, 松原 宏紀, 佐藤 浩司, 加藤 千秋, 古澤 健司, 鈴木 伸明, 松下 正、先天性無フィブリノゲン血症患者の多発動脈血栓の評価に Superb microvascular imaging(SMI)を活用した 1 例、超音波検査技術 (1881-4506)49巻 2号 Page131-137 (2024. 04)

## 2. 学会発表

1. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 育, 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の有病率推定 日本医療検査科学会第 56 回大会 2024/10/4-6
2. Tadashi Matsushita Insights From Bleeding Disorder Registries in the Asia Pacific Region and Annual Global Survey AHAD-AP 2024/9/7
3. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 岡本 修一, 兼松 育, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA 法による鑑別を逃避する異常フィブリノゲン血症 Fibrinogen Milano VII 第 25 回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
4. 金 貞姫, 鈴木 敦夫, 城田 紗希, 川上 萌, 弘津 真由子, 柴田 悠奈, 松下 正 凝血学的検査における採血管内凝固を判断するための指標の検索とそのバリデーション 第 25 回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
5. 川上 萌, 金 貞姫, 城田 紗希, 弘津 真由子, 鈴木 敦夫, 松下 正 血友病およびファンヴィレブランド病を対象としたレボヘム TMAPTT SLAへの切替に関する影響度の検証 第 25 回日本検査血液学会学術集会 2024/7/20-21
6. 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 兼松 育, 鈴木 奈瑠子, 早川 文彦, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正 血中 VWF 抗原量が偽高値を呈したMGUSを背景とするAVWSの 1 例 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13-15
7. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 育, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 異常フィブリノゲン血症の有病率推定を目的とした単施設 pilot study 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
8. 松下 正, Matino Davide, Acharya Suchitra, Palladino Andrew, Hwang Eunhee, McDonald Regina, Turich Taylor Carrie, Teeter John マルスタシブ第3相BASIS試験におけるインヒビター非保有重症血友病患者群の出血抑制効果 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
9. 松下 正, ヤング・ガイ , ジー・ベンソン , エイチ・アイヒャー , ジエイ・マーラング , ジェイ・ネアガード , ジェイ・オドガード・ヘンセン , ジエイジェイ・タウゾー , ジェイ・サザール , エイチ・トラン インヒビターを保有しない

- 血友病 A/B 患者におけるコンシズマップ第3相 explorer8 試験における QOL 結果 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/15
10. 鈴木 伸明, 野上 恵嗣, 長江 千愛, 長尾 梓, 安藤 昌彦, 鍋塚 八千代, 野坂 大輔, 京極 結, 吉村 朋美, 松下 正 ITI 併用下におけるエミシズマップの安全性評価 AKATSUKI Study 48 週中間解析結果 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
11. 寺部 健哉, 今泉 貴広, 佐藤 菊枝, 鈴木 伸明, 松下 正, 佐藤 良, 長谷川 純也, 浅井 秀司, 今釜 史郎 愛知県 DPC データを用いた血友病患者における骨折の発生についての検討 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
12. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 兼松 豊, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病 A における半減期延長型製剤による持続輸注の有効性と安全性の検討 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
13. 兼松 豊, 近澤 悠志, 山崎 尚也, 野島 正寛, 竹谷 英之, 廣井 透雄, 鈴木 伸明, 澤田 曜宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聰, 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)2022 年中間報告 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
14. 木内 英, 三浦 麻美, 平野 和史, 村上 拓, 松下 正 グモクトコグアルファアペゴルの安全性及び有効性を評価する HEM-POWR 研究日本人中間解析結果 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/14
15. 関 義信, 小川 孔幸, 菊池 隆秀, 堀田 恵美子, 水田 有紀, 北川 忠行, 武村 和彦, 宮口 靖雄, 野上 恵嗣, 松下 正 日本人後天性血友病 A 患者を対象とした遺伝子組換えブタ配列 FVIII の第 II/III 相臨床試験 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024/6/13
16. 横田 裕史, 兼松 豊, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 早川 文彦, 清井 仁, 松下 正 盲腸がん発症を契機に偶然診断された高齢者先天性第 V 因子欠乏症の 1 例 第 13 回日本血液学会東海地方会 2024/6/9
17. 服部 真代, 石川 卓哉, 佐藤 浩司, 遠藤 穂乃香, 山本 健太, 石津 洋二, 加藤 千秋, 古澤 健司, 松下 正, 川嶋 啓揮 経腹壁超音波検査で描出した脾・胆管合流異常に伴う胆嚢癌の一例 超音波医学会第 97 回学術集会 024/5/31-6/2 ポスター
18. 寺部 健哉, 鈴木 望人, 大橋 穎史, 佐藤 良, 長谷川 純也, 小杉山 裕亘, 大野 祐輔, 浅井 秀司, 鈴木 伸明, 松下 正 血友病性関節症患者におけるフレイルの検討 第 97 回日本整形外科学会学術集会 2024/5/23-26 ポスター
19. 遠藤 穂乃香, 服部 真代, 佐藤 浩

司, 大熊 相子, 加藤 千秋, 古澤  
健司, 松下 正 超音波検査にて経  
過観察し得た膵・胆管合流異常を伴  
う重複胆管の一症例 第 73 回日本  
医学検査学会 2024/5/11-12

### 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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

研究協力者：小林隆夫 浜松医療センター

森川 守 関西医科大学

鈴木伸明 名古屋大学

辻 明宏 国立循環器病研究センター

川崎 薫 近畿大学

宮田敏行 国立循環器病研究センター

### 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) の先天的な欠乏により、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。これらの素因を持つ妊産婦の管理指針として 2021 年に初版の「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）を策定した。現在、国内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。遺伝性血栓性素因には人種差があるため、欧米のガイドラインをそのまま用いることはできない。そこで、2024 年に発表された国内の全国アンケート調査結果を基に、国内の実情に合ったガイドラインを目指し、改訂作業を進めている。また、総論として新たに「特発性血栓症について」、さらに近年、重要なテーマとなっている「遺伝カウンセリング」、「プレコンセプションケアと妊娠前カウンセリング」といった項目を設けて、改訂作業に当たっている。

#### A. 研究目的

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) の先天的な欠乏は凝固優位となり静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) の危険因子である。「特発性血栓症（遺伝性血栓性素因によるものに限る。）（指定難病 327）」（以下「特発性血栓症」という）は、これらの凝固制御因子の先天的な欠乏により病的血栓傾向となり、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。これら、遺伝性血栓性素因をもつ女性は、妊娠、不妊治療、女性ホルモン剤により VTE のリスクが上がると考えられ注意が必要である。

遺伝性血栓性素因には人種差があり、日本人に多くみられる病的変異として、PS p.Lys196Glu（アレル頻度 0.9%）が知られている。したがって、主な遺伝性血栓性素因の異なる欧米のガイドラインをそのまま用いることもできない。

近年、国内の遺伝性血栓性素因保有妊婦の実態について、全国アンケート調査結果（二次調査）が 2024 年に小林らにより報告された。

本研究班では、このような実情を踏まえ、国内外の文献や診療ガイドラインなどを参考にし、安全な妊娠分娩と新生児の管理に必要な情報を医療従事者に提供することを目的に、国内の実情に合ったガイドライン作成すべく、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）の改定作業に着手した。

## B. 研究方法

方法は、初版での 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) として、これらに回答する形で記述した。また、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とされる情報についても検討した。

## C. 研究結果

今年度は BQ, CQ 各担当者に執筆頂いた内容を取りまとめた。そのうえで、文献の種類、Answer 推奨レベルの決定、遺伝学的用語を始めとした用語の統一、図表の記載方法の統一について検討した。

各血栓性素因のタイプ分類も国際血栓止血学会の診断方法を参考にし、日本人に多くみられる変異も考慮する記載とした。各欠乏症の分類方法や診断のための臨床検査アルゴリズムの記載方法も各 BQ 間で統一を図り、各 CQ に配置していた検査方法とその時期等も BQ に統一して配置することにした。さらに以下の点についても検討した。

### ① ガイドラインの記述方式について

ガイドラインの記述方式については、一旦は Minds 方式では行わないとしていた。しかし再度 Minds 方式との意見が出たため再度検討した。そこで専門家の意見を伺った結果、エビデンス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、やはり不可能であろうと判断された。そこで今回もやはり記述式とし、BQ, CQ 方式で対応することとした。

### ② 改訂版(案)の初版からの主な変更点について

主な変更点を以下に示す。

- 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)が平成 29 年 4 月 1 日施行の指定難病 327 になったことを受けて、総論として「特発性血栓症について」の項目を追加。遺伝学的検査は令和 2 年度より保険収載され、遺伝子解析保険点数 5000 点、遺伝カウンセリング加算 1000 点(検査後)が可能な事などを解説。
- 「遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩

の全国アンケート調査結果」( Kobyashi T, et al. Thromb J. 2024; 22:18. )により、初版では判然としなかったデータが明らかになった。これらを改訂版に盛り込む。それに伴いCQの項目は、各血栓性素因別に具体的にCQを設けた。

3. 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た。
4. 「遺伝性血栓性素因の遺伝カウンセリングについて」と「遺伝性血栓性素因患者のプレコンセプションケアと妊娠前カウンセリングについて」の項目を新たに設けて解説した。

#### D. 考察

日本人に多くみられる病的変異があること、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。さらに欧米に追いつくためには、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

遺伝性血栓性素因が欧米人と異なること、使用可能な薬剤も限られているこ

となどから、遺伝性血栓性素因のガイドラインの改定作業に当たっては、国内外の最新の情報を盛り込むことも大切ではあるが、国内の実臨床の状況も鑑みて策定することが重要である。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. Imai Y, Kusano K, Aiba T, Ako J, Asano Y, Harada-Shiba M, Kataoka M, Kosho T, Kubo T, Matsumura T, Minamino T, Minatoya K, Morita H, Nishigaki M, Nomura S, Ogino H, Ohno S, Takamura M, Tanaka T, Tsujita K, Uchida T, Yamagishi H, Ebana Y, Fujita K, Ida K, Inoue S, Ito K, Kuramoto Y, Maeda J, Matsunaga K, Neki R, Sugiura K, Tada H, Tsuji A, Yamada T, Yamaguchi T, Yamamoto E, Kimura A, Kuwahara K, Maemura K, Minamino T, Morisaki H, Tokunaga K. JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease. Circ J. 88(12): 2022-2099, 2024.
2. Noiri J, Tsuji A, Ueda J, Miyata T, Neki R, Ida K, Kugo K, Osawa R, Kimura T, Asano R, Aoki T, Ogo T: Familial onset of venous thromboembolism due to inherited antithrombin deficiency with a novel gene variant (p.Arg14Gly). J Cardiol Cases. 30(5):139-142, 2024.

3. 今井靖、草野研吾、相庭武司、阿古潤哉、朝野仁裕、内田徹郎、大野聖子、荻野均、片岡 雅晴、久保亨、古庄知己、斯波真理子、高村雅之、田中敏博、辻田賢一、西垣昌和、野村征太郎、松村貴由、湊谷謙司、南野哲男、森田啓行、山岸敬幸、伊田和史、伊藤薰、井上峻輔、江花有亮、藏本勇希、杉浦健太、多田隼人、辻明宏、根木玲子、藤田寛奈、前田潤、松永圭司、山口智美、山田貴信、山本英一郎：2024年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン：日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン：1-107 :2024.

## 2. 学会発表

1. Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Nakajima K, Mori Y, Ida K, Miyata T, Yoshimatsu J. Candidate gene panel analysis in venous thromboembolism patients with pregnancy or female hormone. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2024 Congress, June, 22-26, Bangkok, Thai.
2. 根木玲子、吉松淳. 妊娠および女性ホルモン剤関連静脈血栓塞栓症患者における候補遺伝子パネルを用いた解析結果の検討:第 76 回日本産科婦人科学会学術講演会、4月 19-21 日、横浜
3. 根木玲子、辻明宏、伊田和史、宮田敏行. 候補遺伝子パネルを用いた女性ホルモン関連静脈血栓塞栓症患者の解

- 析結果の検討:第 46 回日本血栓止血学会学術集会、6月 13-15 日、金沢.
4. 根木玲子. シンポジウム 母体・胎児～新生児を血栓症から守る：「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」の概説：第 60 回日本周産期・新生児学会学術集会、7月 13-15 日、大阪.
  5. 三好剛一、根木玲子. シンポジウム：母体・胎児～新生児を血栓症から守る：「若年女性における血栓症リスク」：第 60 回日本周産期・新生児学会学術集会、7月 13-15 日、大阪
  6. 林浩也、辻明宏、根木玲子、小亀浩市、宮田敏行、大郷剛. 「特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析」第 54 回日本心脈管作動物質学会プログラム YIA2、2025 年 1 月 31 日～2 月 1 日、福岡

## 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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	血栓性素因の検査の進め方	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	17-22
森下英理子	出血性素因の検査の進め方	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	23-27
森下英理子	アンチトロンビン, プロテインS, プロテインC	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	74-78
森下英理子, 長屋聰美	DOACのAT・PC・PS測定への影響	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	79-83
長屋聰美, 森下英理子	先天性AT・PC・PS欠乏症の遺伝子検査	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	84-86
森下英理子	Lp(a), ホモシスティン	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	145-147
森下英理子	稀な先天性凝固因子欠乏/異常症	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	185-191
長屋聰美, 森下英理子	先天性第X因子欠乏症の臨床と遺伝子検査	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	192-194
森下英理子	アミロイドーシス	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	288-391
森下英理子	先天性アンチトロンビン(AT)・プロテインC(PC)・プロテインS(PS)	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	424-429
森下英理子	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の血栓性病態	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	東京	2024	674-678
加藤 恒	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断・治療	金倉 譲	EBM血液疾患の治療 2025-2026	中外医学社	日本	2025	
加藤 恒	コロナワクチンとITP	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改訂3版	中外医学社	日本	2024	704-707

丸山彰一	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 2025年版 - 私はこう治療している	医学書院	日本	2025	
加藤規利	溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS, aHUS)	腎と透析編集委員会	腎と透析	東京医学社	日本	2024	75-81
加藤規利・立 奨良崇・丸山 彰一	非典型溶血性尿毒 症症候群 (aHUS)	バイオクリニカ編集委 員会	BIO Clinica	北隆館	日本	2025	12-15
加藤規利・立 奨良崇・丸山 彰一	非典型溶血性尿毒 症症候群	黒川峰夫	血液内科	科学評論社	日本	2025	
丸山慶子, 小 亀浩市	PS K196E (Tokushima) 変異の検査	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学 改 訂3版	中外医学社	東京	2024	87-89
		責任編集 大賀正一 編集協力 日本産婦人科・新生児 血液学会 一般社団法 人 日本小 児血液・が ん学会	新生児から成人 期までに発症す る特発性血栓症 (EOT : early-onset thrombophilia) の診療ガ イド	診断と治療社	東京	2024	
落合正行、石 村匡崇	第7章 新生児医療 血液疾患・免疫疾 患 (新生児出血性 疾患 [VKDB、血友 病、新生児DIC] 、 新生児期に発症す る血栓性素因 [遺 伝性プロテイング	加藤元博	最新ガイドライン準拠 小児科 診療・治療指針 改訂第3版	中山書店	東京	2024	197-99
江上直樹, 石 村匡崇, 大賀 正一	XI. 血栓形成性疾 患 1. 先天性血栓 形成性疾患 (2) 先天性プロテインC 欠乏症/異常症		日本臨牀 別冊 領域別症候群 シリーズ 2024 年3月号 血液 症候群 (第3 版) V No. 30	日本臨牀社	東京	2024	
江上直樹, 石 村匡崇, 大賀 正一	V. 出血・血栓性疾 患 5. 小児血栓性 疾患の診断と治療	金倉譲	EBM血液疾患の 治療2025-2026	中外医学社	東京	2024	
三好剛一、根 木玲子	女性ホルモン剤と 血栓症	朝倉英策	臨床に直結する 血栓止血学	中外医学社	東京都	2024	510-514
小林隆夫	妊娠中の血栓塞栓 症	監修: 金山 尚裕 静岡 医療科学専 門大学校	今日の臨床サ ポート (第6 版)	エルゼビア・ ジャパン	東京都	2024	

## 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
Fujii Y, et al. (Morishita E)	Loss of von Willebrand factor large multimers in patients undergoing hemodialysis: A single-center, retrospective study	Thromb Res		doi: 10.1016/j.thromres.2025.109316	2025
Kamikubo Y, et al. (Morishita E)	Tissue Factor Pathway-Driven Initial Thrombin Generation is Associated with Hypercoagulability in Obesity	Thromb Haemost		doi: 10.1055/a-2552-2050.	2025
Kikuchi Y, et al. (Morishita E)	Mechanism of antithrombin deficiency due to the novel variant C32W in the C-terminus of the signal peptide	Int J Hematol		doi: 10.1007/s12185-025-03945-x	2025
Yui R, et al. (Morishita E)	The novel protein C variant p.C101F results in early intracellular degradation that drives type I protein C deficiency	Int J Hematol		doi: 10.1007/s12185-025-03943-z	2025
Togashi T, et al. (Morishita E)	Cure of Congenital Purpura Fulminans via Expression of Engineered Protein C Through Neonatal Genome Editing in Mice	Arterioscler Thromb Vasc Biol	44(12)	2616–2627	2024
Fujii Y, et al. (Morishita E)	Effect of Antithrombin Leakage From Hemodialysis Therapy on Antithrombin Hemodynamic S	Cureus	16(12)	e75117	2024
Shimonishi N, et al. (Morishita E, Nagami K.)	A novel factor V compound heterozygous mutation associated with thrombosis (Y1961C; FV-Kanazawa, together with 1982_1983del)	J Thromb Haemost	22(10)	2810–2822	2024
Sugihara H, et al. (Morishita E)	Platelet and large platelet ratios are useful in predicting severity of COVID-19	Int J Hematol	119(6)	638–646	2024
鈴木 優子, 内場 光浩, 窓岩 清治, 浦野 哲盟, 岩城 孝行, 藤井 聰, 森下 英理子, 野上 恵嗣, 出血性線溶異常症診断基準作成委員会, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 血栓溶解部会	日本血栓止血学会 出血性線溶異常症診断基準(解説)	日本血栓止血学会誌	36(1)	61–67	2025
長屋 聰美, 森下 英理子	先天性プロテインC欠乏症/異常症の分子メカニズムと病態(解説)	日本血栓止血学会誌	35(5)	589–596	2024
加藤 恒	ワクチンに関連する血小板減少症	日本医師会雑誌	152(12)	1383–1386	2024
加藤 恒	免疫性血小板減少症における治療の進歩	血液内科	90(2)	185–192	2024

加藤 恒	出血、血小板減少；免疫性血小板減少症	臨床雑誌「内科」	135(4)		2024
加藤 恒	先天性血小板機能異常症	医学のあゆみ	288(8)	640–643	2024
Sonehara K, et al. (Murata M)	Germline variants and mosaic chromosomal alterations affect COVID-19 vaccine immunogenicity.	Cell Genom	12;5(3)	100783. doi: 10.1016/j.xge.2025.100783. Epub 2025 Mar 4. PMID: 3710043	2025 Mar 4
Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, et al.	Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition.	Int J Hematol.	119(1)	1–13. doi: 10.1007/s12185-023-03672-1	2024 Jan
Kuwana M, and Tomiyama Y	Long-term safety and efficacy of fostamatinib in Japanese patients with primary immune thrombocytopenia	Int. J. Hematology	121(3)	356–362.	2025
山之内純	後天性血小板機能異常症	医学のあゆみ	288(8)	644–646	2024
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
Nakata K, Akuta K, Kashiwagi H, et al.	A nonactivating ITGB3 mutation in the $\beta$ 3 cytoplasmic region causes macrothrombocytopenia with an impaired $\alpha$ IIb $\beta$ 3/RhoA pathway	Blood, Vessels, Thrombosis and Hemostasis	2	100036	2025
Sakai K, et al. (Matsumoto M)	Therapeutic switch from plasma to recombinant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data.	Blood	In press		2025
Kubo M, et al. (Fujimura Y, Matsumoto M)	A novel automated chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) for ADAMTS13 activity enables accompanying measurements of the inhibitory autoantibodies.	J Thromb Haemost	23 (3)	957–967	2025
Scully M, et al. (Matsumoto M)	Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.	New Engl J Med	390(17)	1584–1596	2024
Yamada S, et al. (Sakai K, Matsumoto M)	Excessive cleavage of von Willebrand factor multimers by ADAMTS13 may predict the progression of transplant-associated thrombotic microangiopathy.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	8(5)	102517–102517	2024

Imada K, et al. (Miyakawa Y, Matsumoto M)	Frontline use of rituximab may prevent ADAMTS13 inhibitor boosting during caplacizumab treatment in patients with iTTP: post hoc analysis of a phase 2/3 study in Japan.	Thrombosis Journal	22(1)	72–72	2024
Uchihara M, Sakai K, et al. (Matsumoto M)	Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura with ischaemic cerebral infarction preceding onset of thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia: A case report.	Br J Haematol	205(4)	1649–1652	2024
Tatematsu Y (Kato N, Maruyama S)	Annual trends in atypical haemolytic uremic syndrome management in Japan and factors influencing early diagnosis and treatment: a retrospective study.	Scientific Reports	14	18265	2024
Maruyama S (Kato N)	Eculizumab for adult patients with atypical haemolytic-uremic syndrome: full dataset analysis of Japanese post-marketing surveillance.	Journal of Nephrology		s40620-024-01921-y	2024
Cooper N, et al.	Inhibition of FcRn with roza nolixizumab in adults with immune thrombocytopenia: Two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies and their open label extension	Br J Haematol	206	675–688	2025
Dixon BP, et al.	Ravulizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: An analysis of 2 year efficacy and safety outcomes in 2 phase 3 trials	Kidney Medicine	6	100855	2024
Miyakawa Y, et al.	Long term safety profile of sutimlimab in adult Japanese patients with cold agglutinin disease	Int J Hematol	120	356–664	2024
Kuter DJ, et al.	Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study	Blood	Mar 16	In press	2025
Takiguchi H, et al. (Kokame K, Matsumoto M)	Mitral regurgitation is associated with similar loss of von Willebrand factor large multimers, but less anemia as compared to aortic stenosis	Res Pract Thromb Haemost	8(4)	102431	2024
Maruyama K, Kokame K	Development of an assay using a modified coagulation factor V to measure protein S activity	J Thromb Haemost	22(12)	3510–3520	2024

Kokame K	Estimating rare genetic disease prevalence: a challenging task	Blood Adv	Online ahead of print		2025
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	14(2)	71-77	2024
秋山正志, 小亀浩市	VWF, ADAMTS13, NETsによって制御される血栓形成メカニズム	循環器病研究の進歩	45(1)	39-45	2024
芦田 明	補体介在性TMA(aHUS)の診断と治療	日本小児腎不全学会雑誌	44	43-47	2024
芦田 明	抗C5モノクローナル抗体	腎と透析	97	104-108	2024
宮田敏行	補体と凝固系のクロストーク	腎と透析	97	39-43	2024
H Tanaka H, Sakai K, et al. (Ueda Y, Matsumoto M)	Challenges in managing iTTP: insights into ADAMTS13 inhibitor boosting during caplizumab therapy	Ann Hematol.		doi:10.1007/s00277-025-06318-w.	2025
上田恭典	コラムPart2 血液製剤の使用 血漿交換 目的、手法と効果、施行の実際	Hospitalist	12(1)	96-103.	2024
武田壮一、植田康敬、宮田敏行	補体古典経路C1複合体の立体構造と抗体による活性化機序	補体	61	136-153	2024
江上直樹、石村匡崇、堀田多恵子、大賀正一	「5 血液凝固・線溶系検査」 5-1 検査の種類と原理・読み取り方とその限界 子どもの検査値の判断に迷ったら	小児科	64	1437-43	2023
江上直樹、大賀正一	IV. 血液凝固・線溶系検査 1. 血液凝固・線溶・抗凝固検査 9) アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、トロンボモジュリン	小児内科「小児臨床検査2024」	56	118-22	2023
落合正行	講演記録シンポジウム「小児血栓止血の診療 update」(非腫瘍性血液疾患領域) 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(仮)の策定に向けて	日本小児血液・がん学会誌	60	234-6	2023
Ní Áinle F, et al. (Matsushita T)	Guidelines and guidance: what is the path forward for the ISTH?	J Thromb Haemost.	23(2)	361-367	2024
Okamoto S, et al. (Suzuki A, Tamura S, Suzuki N, Matsushita T.)	Misleading antigenic von Willebrand factor levels in acquired von Willebrand syndrome secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance.	Int J Hematol.	121(1)	131-136	2025

Chowdary P, et al. (Matsushita T)	Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial.	Lancet Haematol.	11(12)	e891-e904	2024
Ohara F, et al. (Suzuki A, Suzuki N, Tamura S, Matsushita T)	Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and coagulation abnormalities caused by a thrombin-inhibiting substance.	Int J Hematol.	120(6)	743-749	2024
Seki Y, et al. (Nogami K, Matsushita T)	Efficacy and safety of recombinant porcine factor VIII in Japanese patients with acquired hemophilia A	Int J Hematol	120(4)	482-491	2024
Suzuki A, et al. (Suzuki N, Tamura S, 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.	46(4)	705-713	2024
Kenet G, et al. (Matsushita T)	Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CF prophylaxis: the ATLAS-PPX trial.	Blood	143(22)	2256-2269.	2024
松下 正	Clinical application of basic research in the field of thrombosis and hemostasis von Willebrand因子とvon Willebrand病の病態	臨床血液	65 (8)	756-763	2024
根木玲子、宮田敏行	【動脈・静脈の疾患2024(上)-最新の診断・治療動向-】総論 発症要因 静脈血栓症の発症要因 妊娠関連静脈血栓塞栓症の発症要因について(解説)	日本臨床動脈・静脈の疾患2024(上)	82	92-97	2024年
根木玲子、宮田敏行	特集 産婦人科領域のトランスレーショナルリサーチの展開-若手医師への研究のススメ- III. 周産期 11. 妊婦の深部静脈血栓症メカニズムの解明	診断と治療社 産科と婦人科	92 (3)	303-307	2025年
Kobayashi T, et al.	Impact of estetrol combined with drospirenone on blood coagulation and fibrinolysis in patients with endometriosis.	Clin Appl Thromb Hemost		doi: 10.1177/10760296241286514	2024
Morikawa M, et al. (Kobayashi T)	Fresh frozen plasma, fibrinogen concentrate, and antithrombin concentrate administration for obstetrical disseminated intravascular coagulation by the Japanese previous and new criteria	J Obstet Gynaecol Res		doi: 10.1111/jog.16220.	2025
Japan Maternal Death Exploratory Committee (Kobayashi T, et al.)	Proposals for improving maternal safety (2023 edition): Insights from the analysis of maternal deaths in Japan.	J Obstet Gynaecol Res		doi.org/10.1111/jog.16244	2025

山本尚人, 小林隆夫, 海野直樹, 嘉山貴文.	浜松医療センターにおける静脈 血栓症リスク評価と予防指示の 推移	心臓	56(7)	703-708	2024
小林隆夫	「出血と血栓—死亡ゼロを目指 して」に果たす日本産婦人科・ 新生児血液学会の役割	日本産婦人科・ 新生児血液学会 誌	34(2)	7-15	2025
森川 守	【産科DICの診断と治療を再考 する】産科DIC診断基準の変遷	日本産科婦人科 学会雑誌	76(3)	411-418	2024
森川 守	「血小板減少症の診かた」10. 妊娠と血小板減少症	日本医師会雑誌	152(12)	1387-1391	2024

令和 7 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域保健学系 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 森下 英理子 ・ モリシタ エリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※ 2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 魔止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 繙続的にモニタリングする )

(留意事項) • 該当する□にチェックを入れること。  
• 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 2 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 医学部附属病院長

氏 名 野々村 祝夫

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授

(氏名・フリガナ) 加藤 恒・カトウ ヒサシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。

•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 2 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床医学研究センター ・ 教授

(氏名・フリガナ) 村田 満 ・ ムラタ ミツル

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。

•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 3月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 弦間 昭彦

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 桑名 正隆・クワナ マサタカ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項) • 該当する□にチェックを入れること。

• 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 3 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人国際医療福祉大学  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 高木 邦格

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 基礎医学研究センター・教授

(氏名・フリガナ) 島田 直樹・シマダ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。  
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 5 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛媛大学医学部附属病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 杉山 隆

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・特任教授

(氏名・フリガナ) 山之内純・ヤマノウチジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。

•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年2月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 細井 裕司

次の職員の令和6年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 松本 雅則・マツモト マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ □	■	奈良県立医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	□ ■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項)  
・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏名 木村 宏

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 丸山 彰一 · マルヤマ ショウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項)  
・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 4月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 竹内 勤

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液内科・教授

(氏名・フリガナ) 宮川 義隆 ミヤカワ ヨシタカ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 魔止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。

•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所分子病態部・部長

(氏名・フリガナ) 小亀 浩市・コカメ コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)			未審査 (※2)
		審査済み	審査した機関		
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ □	■	国立循環器病研究センター	□	
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□ ■	□		□	
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□ ■	□		□	
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	□ ■	□		□	

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック  
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査場合は、その理由を記載すること。

(※3) 魔止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。  
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 松前 義昭

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 横山 健次・ヨコヤマ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。  
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 大賀 正一・オオガ ショウイチ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

- (留意事項) •該当する□にチェックを入れること。  
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 2 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構  
所属研究機関長 職 名 名古屋大学医学部附属病院長  
氏 名 丸山 彰一

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学医学部附属病院 • 教授

(氏名・フリガナ) 松下 正 • マツシタ タダシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容: )

(留意事項) • 該当する□にチェックを入れること。  
• 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター  
所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大津 欣也

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 血液凝固異常症等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院ゲノム医療支援部 遺伝相談室・室長

(氏名・フリガナ) 根木 玲子・ネキ レイコ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 : )	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

- (留意事項) •該当する□にチェックを入れること。  
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。