

乏症 0.13%、プロテインS欠乏症 1.12%であった(1-3)。

これらの先天性欠乏症のうち、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインSの欠乏症は静脈血栓症の危険因子であることが判明している。もし、これらの欠乏症の頻度推定が正しいとすると、これらの欠乏症のキャリアーは全国で100万人を越えると推定される。

血栓症の遺伝性素因は、日本人と欧米人で大きく異なる事が知られており、日本人にはプラスミノーゲン Tochigi 変異およびプロテインS Tokushima 変異の集積が見られる。また、日本人の約10%にTTPの原因遺伝子 ADAMTS13 の活性低下をもたらすP475S変異が確認されている。血栓症パネルを用いて、これらの遺伝子変異と環境因子について詳細に解析する。また、マイクロサテライト多型解析などのゲノム網羅的なアプローチを用いて、血栓症に関わる新たな遺伝子の同定も視野に入れる。

B. 研究方法

深部静脈血栓症を対象に試料と臨床情報を収集する。静脈血栓症の先天性・後天性のリスクを明らかにするため、班として共通臨床情報を収集する(資料)。血栓症の遺伝子解析を行うため、検体収集施設および遺伝子解析施設にて、研究計画を倫理委員会で承認を受けるものとする。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理方針(平成13年3月29日)」を遵守して行うこととする。このため、参加する各施設は研究計画の倫理面を倫理委員会で承認をうけることとした。

C. 研究結果

特発性血栓症サブグループ6施設(慶応大学医学部、京都府立医大、自治医大、名古屋大学医学部、大阪大学医学部、国立循環器病センター)で遺伝子解析研究申請が倫理委員会で承認を受けた(資料)。これまでに静脈血栓症89例の収集を行った。国立循環器病センターと大阪大学で試料授受協定書(MTA、資料)を交わし、67試料の移送を行った。

名古屋大学は独自に収集した先天性プロテインS欠乏症16例の遺伝子解析を行った(第26回日本血栓止血学会大会)。

D. 考察

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して遺伝子解析研究を行う環境を整えた。班として共通の臨床情報を収集できるようにプロトコールを作成した。先天性プロテインS欠乏症の原因と考えられる変異を明らかにした。これらの作業を行うことにより、研究3年目に、特発性血栓症の遺伝的背景を明らかにする研究の端緒をひらいた。

F. 参考文献

1. A. Okamoto, T. Sakata, T. Mannami, S. Baba, Y. Katayama, H. Matsuo, M. Yasaka, K. Minematsu, H. Tomoike, T. Miyata. Population-based distribution of plasminogen activity, and estimated prevalence and relevance to thrombotic diseases of plasminogen deficiency in Japanese: The Suita Study. *J. Thromb. Haemost.*, 1, 2397-2403, 2003.
2. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, H. Matsuo, T. Miyata. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J. Thromb. Haemost.*, in press.
3. T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, H. Tomoike, T. Miyata. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population; The Suita Study. *J. Thromb. Haemost.*, in press.

特発性静脈血栓症 疾患遺伝子プロジェクト診療情報共通記録用紙

患者氏名[] カルテ番号[]
 採血施設[] 記録者[]
 匿名化番号[]

切 取 線

採血施設[] 記録者[] 匿名化番号[]

生年月M/T/S/H []年[]月生まれ
性別 [1.男 2.女] 身長、体重[cm kg]
発症日M/T/S/H []年[]月[]日
記録日M/T/S/H []年[]月[]日
採血日M/T/S/H []年[]月[]日 採血時年齢 []歳

病歴 ・ 家族歴

・ 病歴 (深部静脈血栓症発症時の状態)

外科手術周術期[1.あり 2.なし] 外傷[1.あり 2.なし] 悪性腫瘍 [1.あり 2.なし]
 悪性腫瘍：放射線/化学療法[1.あり 2.なし] 感染症[1.あり 2.なし] 妊娠[1.中 2.産褥期]
 心疾患[1.あり 2.なし] 糖尿病[1.あり 2.なし] 高脂血症[1.あり 2.なし] 抗高脂血症剤使用[1.あり 2.なし]
 炎症性腸疾患[1.あり 2.なし] 慢性腎不全[1.あり 2.なし] 自己免疫疾患[1.あり 2.なし]
 ベーチェット病[1.あり 2.なし] エストロゲン[1.あり 2.なし] ステロイド[1.あり 2.なし]
 喫煙[1.あり 2.なし] 高血圧[1.あり 2.なし] カテーテル留置 (直接原因) [1.あり 2.なし]
 骨髄増殖性疾患[1.あり 2.なし]
 脱水[1.あり 2.なし] 神経筋疾患[1.麻痺あり 2.麻痺なし] ギプス固定[1.あり 2.なし]
 腫瘍による静脈圧迫[1.あり 2.なし] 安静臥床[1.あり 2.なし]
 その他[]

・ 家族歴

深部静脈血栓症 1. 罹患者がいる 2. いない 3. 不明
 続柄[] 発症年齢[] 部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]
 続柄[] 発症年齢[] 部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]
 続柄[] 発症年齢[] 部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]
 肺塞栓症 1. 罹患者がいる 2. いない 3. 不明
 続柄[] 発症年齢[]
 続柄[] 発症年齢[]
 続柄[] 発症年齢[]

採血施設[

] 記録者[

]匿名化番号[

]

・深部静脈血栓症は、

診断[1.确实 2.疑い]

肺塞栓合併确实/疑い/不明 [1.确实 2.疑い 3.不明]

初発[] 初発年齢[] 発症部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]

再発[] その際再発までの病歴

初発年齢[] 発症部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]

再発年齢[] 発症部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]

再発年齢[] 発症部位[1.上肢 2.下肢] [1.右 2.左 3.両側 4.不明]

凝固線溶系検査値 活性値 抗原量 (各施設の正常値を報告ください)

プラスミノゲン [] % [] mG/mL

アンチトロンビン [] % [] mG/mL

プロテインC [] % [] mG/mL

遊離プロテインS [] % [] mG/mL

総プロテインS — [] %

血中濃度

抗β2GPI抗体 [] U/mL

抗カルディオオリピン抗体 [] U/mL

ループスアンチコアグラント 有・無

PT [] INR

APTT [] sec

血中総ホモシステイン [] nmol/mL

フィブリノゲン [] mG/dL

FDP [] μg/mL

Dダイマー [] μg/mL

その他

白血球数 [] /μL 赤血球数 [] X10⁴/μL 血小板数 [] X10⁴/μL

血清総タンパク [] g/dL

総コレステロール [] mG/dL (空腹時値)

トリグリセリド [] mG/dL (空腹時値)

採血時の状態

肝蛋白合成能低下 [1.あり 2.なし]

使用薬剤 1.ワーファリン 2.ヘパリン 3.ウロキナーゼ 4.アルガトロバン 5.抗血小板薬

6.ステロイド 7.エストロゲン 8.その他 []

輸血 [1.あり 2.なし]

自由記載欄

厚生労働省 特定疾患対策事業 血液凝固異常症に関する調査研究
特発性血栓症遺伝子解析における試料等の提供に関する
合意文書 (Material Transfer Agreement)

1. 本文書は○△大学（以下、甲）と×△大学（以下、乙）の間で授受される特発性血栓症遺伝子解析研究に係る遺伝子検体の取り扱いについて定めるものである。
2. 本文書が対象とする遺伝子検体は、特発性血栓症関連遺伝子検索の目的で甲が収集し、かつ適切に取得されたものであることを甲が保証したものとす。
3. 甲は匿名化した遺伝子検体を乙に分与する。分与の数、時期、方法については別に定める。
4. 乙は提供された遺伝子検体を用い、2 項に掲げた目的のための遺伝子解析を行うことができる。
5. 乙が定める遺伝子検体管理者は、甲から提供された遺伝子検体及びその解析結果を「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(3 省共通指針) 及び本文書に基づいて適切に管理するものとする。
6. 乙は、研究終了後の残余の遺伝子検体を甲に返却するものとする。

上記の申し合せにつき合意する。

甲：○△大学

研究責任者：

平成16年 月 日

乙：×△大学

研究責任者：

平成16年 月 日

_____ 印

_____ 印

平成16年 月 日

○△大学

研究責任者

殿

遺伝子検体受領書

○△大学と×△大学が合意したMTAにしたがい、下記のとおり遺伝子検体を受領しました。

数： 検体

量：

所属 ×△大学

研究責任者

印

(この用紙を2枚作成し、それぞれの機関が保管することとする)

(様式2)

国立循環器病センター倫理委員会審査判定通知書

平成14年12月24日

(申請者)

病因部長 宮田 敏行 殿

国立循環器病センター
倫理委員会委員長 武 部 啓

受付番号 14-26

課題名 静脈血栓症の遺伝的素因に関する研究

代表者名 病因部長 宮田 敏行

上記課題を、平成14年12月16日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
理由	(参考) ・共同研究機関一覧において、役割分担（解析機関、試料提供機関）を明確にすることが望ましい。 ・当該研究対象者は静脈血栓症の患者及びその家族であるが、説明文書には遺伝的背景が記載されていないため、不用意に不安を与えることも懸念されるので、遺伝子解析を行う理由を明記することが望ましい。 ・説明文書がやや難解であり不適切な箇所が見られるので、適切で解りやすい表現に改めること。



別記様式第3号（第8条関係）

遺伝子解析研究許可決定通知書

平成15年3月11日

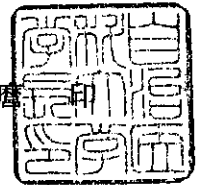
申請者（研究責任者）

分子病態研究グループ

坂田 洋 一 殿

自治医科大学

学長 高 久 史 殿



受付番号 遺02-47 号

課題名

静脈血栓症遺伝的素因に関する研究

さきに申請のあった上記の課題について、遺伝子解析研究倫理審査委員会及び生命倫理委員会での審議及び審査結果を踏まえ、研究の実施を許可することに決定したので通知します。

なお、生命倫理委員会の判定結果は下記のとおりでした。

記

判定結果	承認	条件付承認	変更の勧告	不承認	中止	その他
理由、条件、勧告又は意見						

(名大医倫理書式3)

審査結果通知書

平成15年4月11日

実施責任者

小嶋哲人 殿

課題名： 静脈血栓症の遺伝的素因に関する研究

承認番号： 42

申請日：平成15年2月21日

名古屋大学医学部長

杉浦康夫

あなたの申請された上記の研究課題について検討した結果、下記と決定しましたので通知します。

記

- ①. 承認
2. 条件付承認：条件
3. 不承認

以上

倫理審査結果通知書

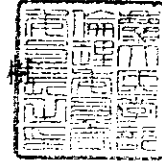
平成 15 年 11 月 7 日

内科学

専任講師 村田 満 様

医学部倫理委員会

委員長 北島 政 様



平成 15 年 9 月 6 日に提出された倫理審査申請 (15-56) について 10 月 27 日に審査した結果、下記のとおり判定しましたのでお知らせいたします。

記

課題名	静脈血栓症の遺伝的素因に関する研究
判定	条件付承認
勧告または理由	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 申請書 (9) 遺伝情報の開示に関する考え方の項目に「匿名化のうえ公表することがある。」との記載は該当しない。研究成果の項目が望ましい。 ✓ 申請書 (17) 研究資金の調達方法は具体的な名称を記載すること。 ✓ 患者説明文書の中に遺伝子によって体質の中に<u>性格</u>は含めないこと。 ✓ 患者説明文書の遺伝子の数を統一すること。 ✓ 患者説明文書 3 ページ 3 行目と同意書の 2. は同じ目的の研究を限定とした表現にすること。 ✓ 研究期間を患者説明する際は実際日を記載すること。 ✓ 申請書 (15) と患者説明文書 (4) 2 行目簡潔に患者にわかりやすく記載すること。 ✓ 説明文書と同意文書の項目を整え、照合できるようにすること。 ✓ 患者説明文書 (5) 過去のデータとの比較を記載すること。 ✓ 別紙 2 遺伝子解析施設のフローを訂正する。 ✓ 患者説明文書 (10) 遺伝子カウンセリングの体制の中の医事課職員は削除する。 <p>以上の諸点を確認したうえ、承認する。</p>

以上

許可番号 16

平成14年 5月30日

医学系研究科 助手

川崎 富夫 殿

総長 岸本 忠三

ヒトゲノム研究審査結果通知書

課 題 名：「静脈血栓症患者の凝固制御系蛋白質の遺伝子変異および多型に関する研究」

研究責任者所属氏名：医学系研究科 助手 川崎富夫

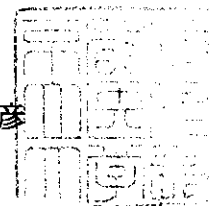
上記に係る実施計画等（研究）を平成14年 5月27日開催の委員会で審査し、結果承認したので通知します。

決 定 通 知 書

平成15年12月 1日

血液病態制御学
助教授 辻 肇 様

京都府立医科大学長 井 端 泰 彦



下記の研究については、京都府立医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査を経て、下記のとおり決定したので通知します。

記

研 究 計 画 名	静脈血栓症の遺伝的素因に関する研究 (受付番号 25)				
申 請 者	所 属 血液病態制御学 職・氏名 助教授 辻 肇				
判 定	<table border="1"><tr><td>承 認</td><td>条件付承認</td></tr><tr><td>不 承 認</td><td>非 該 当</td></tr></table>	承 認	条件付承認	不 承 認	非 該 当
承 認	条件付承認				
不 承 認	非 該 当				
条 件 又 は 理 由					

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
血液凝固異常症に関する調査研究班

平成15年度 TTPサブグループ研究報告書

- 奈良県立医科大学輸血部 藤村吉博
- 国立循環器病センター研究所 宮田敏行
- 慶応大学医学部血液内科 村田 満
- 三重大学医学部臨床検査医学科 和田英夫

研究要旨

TTPサブグループは、TTP/HUSについてさらなる病態解析を進めると同時に、これらのエビデンスに基づいた確定診断法と治療法のガイドライン作成を行うことを目的としている。本年度は、全国の約1000カ所の施設に先天性および後天性TTP/HUSの一次調査を行った。この調査で報告された症例について次年度に治療歴などの詳細な2次調査を行い、治療法のガイドライン作成の資料とする。また、本年度は先天性TTPにおけるADAMTS13遺伝子解析、後天性TTP患者インヒビターのエピトープマッピング、簡便なADAMTS13活性測定法の開発などを行った。

1) 研究目的

古典的分類に従うと、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)は発熱、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、そして動揺性精神神経症状 (Moschowitzの5徴候)を、また溶血性尿毒症症候群 (HUS)は血小板減少、溶血性貧血、そして腎機能障害 (Gasserの3徴候)を、主徴とする全身性重篤疾患と定義されている。

近年、血漿 von Willebrand 因子切

断酵素 (VWF-CP)、別名 ADAMTS13、活性とこのインヒビターの測定法が確立され、TTPとHUSはこれらのマーカーにて鑑別診断が可能と一旦考えられるようになった。しかし、その後の詳細な解析にてADAMTS13活性著減例は定型的TTPと診断されるものの、軽度ないし中等度の活性低下例では依然としてTTPとHUSの鑑別は困難である事が示され、両疾患は同酵素以外にも、補体調節因子であるFactor H、さらにCD46に分類されて

いる membrane cofactor protein (MCP)をも含めた多角的解析が必要である事が示唆されている。

本研究班TTPサブグループは、TTP/HUSについてさらなる病態解析を進めると同時に、これらのエビデンスに基づいた確定診断法と治療法のガイドライン作成を行うことを目的とする。

2) 研究方法 (倫理面への配慮)

TTPサブグループの本年度の計画の3つの大項目として(a)全国調査による先天性並びに後天性TTP/HUSの患者登録、(b)VWF-CP(ADAMTS13)/Factor Hの免疫・遺伝学的解析、(c)治療効果の検証(特に血漿交換療法の回数、併用薬物の有無)である。また細目として以下の10項目を上げた。①ADAMTS13遺伝子の変異同定、②WB法によるADAMTS13抗体の検出とエピトープ解析、③Factor H異常症の患者発掘、④ADAMTS13に対するモノクロー抗体の作成、⑤簡便なADAMTS13活性測定法と、抗原量の定量法の開発、⑥薬物誘導性TTPの真贋検証、⑦重篤肝疾患でのADAMTS13活性低下の原因、⑧rADAMTS13のhigh-SIPAへの効果、⑨CD36自己抗体の検出と機能、⑩Stx/VTの特異的吸着剤の臨床効果。以上の項目の中で、本年度は⑧⑨⑩

以外について施行した。以上の項目の中で遺伝子解析は、サンプルを採取する施設および遺伝子解析を行う施設の両方で倫理委員会の承認を得て行った。

3) 研究結果

大項目

a) 全国調査による先天性並びに後天性TTP/HUSの患者登録

日本血液学会研修施設515施設の小児科および血液内科の994カ所にアンケートを郵送した。回答があったのが429カ所(43%)で、2次調査に協力可能と回答したのはそのうち392施設であった。アンケート調査で得られた患者症例数(協力施設の患者数)は、先天性TTP(Upshaw-Schulman症候群:USS):14例(14例)、後天性TTP:167例(159例)、先天性HUS:17例(17例)、後天性HUS:223例(192例)であった。次年度は協力可能施設の症例につき、二次調査を行う予定である。

b) VWF-CP(ADAMTS13)/Factor Hの免疫・遺伝学的解析

本邦のUSS7家系7症例についてADAMTS13遺伝子の遺伝子解析を行った。詳細は、藤村吉博班員の分担研究報告書で報告した(Blood 103:1305-1310, 2004.)。

c) 治療効果の検証(特に血漿交換療

法の回数、併用薬物の有無)

全国調査で把握したTTP/HUSについて、二次調査において治療効果の検証を行う予定である。

小項目

① ADAMTS13遺伝子の変異同定

藤村吉博班員の分担研究報告書で報告 (Blood 103 : 1305-1310, 2004.)。

② WB法によるVWF-CP抗体の検出とエピトープ解析

後天性TTPではADAMTS13に対するIgG型の自己抗体が産生され、ADAMTS13活性が低下する。後天性TTP患者からIgGを精製し、インヒビターの認識部位を確認するためにADAMTS13をC末端から順にドメインを欠損した遺伝子組み換え発現蛋白を用いたWBでエピトープマッピングを行った。この結果、検査した3例のTTPともCys-richおよびSpacerドメインを認識するインヒビターを持ち、この部位を欠損すると発現蛋白のADAMTS13活性も低下することを報告した (Blood 102: 3232-3237, 2003)。

③ Factor H異常症の患者発掘

Factor Hに対するポリクローナル抗体を作成し、当科で日本全国から集積したTTP/HUS症例約300症例について、ロケット電気泳動にて確認したところ、Factor H抗原量の顕著な低下を示す症例は無か

った。

④ VWF-CPに対するモノクロー抗体の作成

HeLa細胞で発現させたADAMTS13を免疫原として、2種類のモノクローナル抗体 (A10とC7) の作成に成功した。

⑤ 簡便なADAMTS13活性測定法と、抗原量の定量法の開発

ADAMTS13活性を測定する基質としてVWFのA2ドメイン内の73アミノ酸残基が切断される最小基質であることを明らかにし、簡便な方法を開発した (Blood 103: 607-612, 2004)。詳細は、宮田班員の分担報告書で報告した。

⑥ 薬物誘導性TTPの真贋検証

現在までに本邦で9例の薬剤性TTPを発見した。内訳は、8例がチクロピジン、1例がバイアグラによるものと考えられた。全例でADAMTS13活性は3%未満と低下しており、インヒビターも存在することを確認した (Seminars in Hematology 41: 68-74, 2004)。

⑦ 重篤肝疾患でのADAMTS13活性低下の原因

慢性肝炎11例、肝硬変47例でADAMTS13活性を検討したところ、Childスコアなど病期が進行するに従い、本酵素活性は低下した。ADAMTS13活性との相関では、

Childスコアと脾体積が最も相関が強かった。また、ADAMTS13活性が25%以下の慢性肝疾患症例の50%生存率は約100日であった。

4) 結論

本年度は、TTP/HUSの全国調査および上記の研究を行った。来年度は、本年度の調査結果をもとに2次調査を行い、治療効果を中心として詳細な病歴の検討を行う予定である。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）におけるヘリコバクターピロリ菌
除菌療法の有用性
—多施設共同研究報告—

分担研究者 藤村 欣吾（広島大学 病態薬物治療学講座 血液・腫瘍科）

研究要旨

1. 11施設からヘリコバクターピロリ菌検査を行った ITP 症例 468 例が登録された。
2. 468 例の内解析可能症例を 438 例とし以下解析を行った。
3. 年齢分布は 30 歳代と 50 歳代の 2 つにピークがあるが、50 歳以上が全体の約 70% を占めている解析集団である。
4. ピロリ菌陽性 ITP は 436 例中 301 例（69%）、陽性率に性差はない。
5. ITP におけるピロリ菌陽性率は加齢と共に高くなり 50 歳以上では 70% 以上で本邦の一般的傾向と違いはない。
6. ピロリ菌陽性 ITP 群は陰性群に比し、平均年齢が有意に高い。
また初診時血小板数は 1 万未満の症例は少ない傾向にあり、骨髓巨核球は増加している症例が多い。
7. 除菌成功群に血小板増加例が有意に多い（63.4%）。
8. 除菌前の ITP 治療が除菌後の血小板増加に影響しない。
9. 除菌による血小板増加例は ITP 罹病期間が短い。
10. 血小板増加反応を示した症例の 12 ヶ月以上の経過観察例では再発例がない。
血小板増加反応例は除菌後約 1 ヶ月で血小板増加傾向が認められる。
11. 除菌に対する副作用は 39 例（17.6%）に認めた。多くは消化器症状で 60% 以上を占め、重篤な症例は出血傾向が増悪した 1 例であった。

A. 研究目的

1998年 Gasbarrini らによって初めて除菌療法によってヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP 症例の血小板数が増加した症例が報告されて以来、治療法の簡便さから多くの施設で除菌療法が行われている。しかし除菌療法の有効性に関する本邦における普遍性や、血小板増加機序、ITP 治療に対する位置付けなど明らかではない。本研究班の ITP 研究グループではこれらを明らかにする目的で昨年からアンケート調査を開始した。本年度はアンケート調査から、ピロリ菌陽性 ITP が陰性 ITP と病態において違いがあるか、除菌より血小板が増加する症例の背景、血小板増加効果の永続性などについて検討を行った。

B. 研究方法

対象：北は北海道から本州は中国地方まで、東京、大阪を中心に 11 施設に参加して頂き登録症例は 468 例である。

共同研究施設：11施設

北海道大学医学部付属病院 血液内科

北海道旭川赤十字病院 内科

東京都立駒込病院 内科

慶應大学医学部付属病院 内科

東京医科大学付属病院 内科

東京女子医科大学付属病院 血液内科

昭和大学藤が丘病院 血液内科

大阪大学医学部付属病院 内科

関西医科大学付属病院 血液内科

広島赤十字原爆病院 血液内科

広島大学病院 血液内科

468 例中データが欠落したり、診断が ITP として妥当でない症例 30 例を除外し 438 例を解析対象とした。

統計解析：多変量解析を行い、広島大学原爆放射線医科学研究所 計量生物研究分野 大滝 慈教授、富田 哲治助手の協力を得た。

ピロリ菌陽性判定：日本のヘリコバクター研究会で 2000 年に示されたヘリコバクターピロリ菌感染の診断ガイドラインに基づいて行った。すなわち呼吸テスト、ヘリコバクターピロリ血清抗体、胃粘膜生検によりピロリ菌を同定、の 3 つの検査の内いずれか 1 つでも陽性であればヘリコバクターピロリ菌陽性と診断した。

除菌による血小板増加効果の判定基準：除菌前の血小板数に比し

- ・血小板数 1 万以下の症例では血小板数が除菌後 3 倍以上となる
- ・血小板数 1～3 万の症例では除菌後血小板数が 5 万以上となる
- ・血小板数 3～10 万の症例では除菌後血小板数が 3 万以上増加するを満たした場合に血小板増加効果あり群とした。

個人情報の保護：アンケート調査表は匿名化されており、解析者には個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

1. 解析対象症例の年齢分布

性、年齢記載漏れの 2 例を除いた 436 例の内、女性 316 例、男性 120 例と女性が 70%以上を占めていた。年齢分布は、全体として 30 歳代と 50 歳代にピークがあり特に 50 歳代のピークが高い。女性群

が解析対象の多くを占めているために女性群の年齢分布は全体像と略一致するが、男性群の年齢分布は50歳代まで徐々に増加し、50歳代がピークとなる。

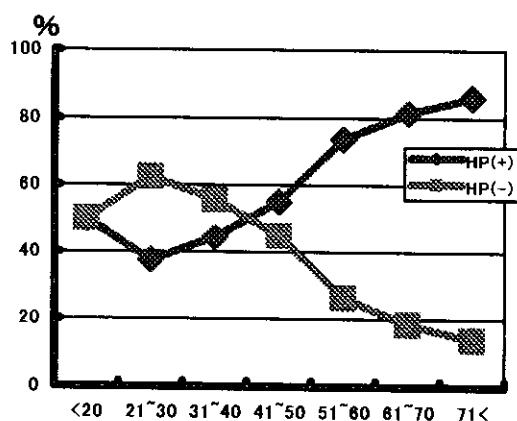
2. ヘリコバクターピロリ菌 (HP) 陽性 ITP 頻度

436例のうち301例(69%)にHP陽性が、135例(31%)が陰性であった。HP陽性301例の内男83例、女218例でHP陽性率は男69.2%、女69.1%とHP陽性率には性差を認めなかった。

3. HP陽性群と陰性群の臨床的背景

HP陽性ITPの年齢分布は加齢と共に上昇し50歳代以降では70%以上がHP陽性である。HP陰性例は20歳代にピークを認め加齢と共に減少する。

各年齢別HP陽性率には性差は認められない。



HP陽性群の平均年齢は58.92±13.76歳、陰性群の平均年齢は47.36±15.87歳と有意に陽性群は高齢であった。

($p < 0.0005$) ITPの罹病期間には差を認めず、出血傾向の頻度にも差を認めなかった。初診時血小板数が1万以下の症例はHP陽性群に少ない傾向があった

が有意差は認めなかった。骨髓巨核球数増加例がHP陽性群で有意に多かった。

4. HP陽性ITPにおける除菌療法

HP陽性ITP302例の内何らかの除菌療法が行われた症例は230例、76.2%である。除菌療法はインフォームドコンセントの基に患者個人の意思に基づいて行われ、除菌成功例は164例、78.1%である。除菌成功率に性差は認められない。また、ITPに対する初回治療や、除菌直前治療の有無、治療内容は、除菌成功率に影響を与えなかった。

5. 除菌効果と血小板増加効果

除菌が成功した164例中104例(63.4%)に各症例の最終観察時点で血小板増加効果が認められた。血小板増加は男性に71.7%、女性に59.8%に認め、男性に頻度が高い傾向があったが、統計的に有意差を認めていない。

一方除菌不成功例46例においても15例に(32.6%)血小板増加を認めた。除菌不成功群においても男性に増加例の頻度が高かったが有意差はなかった。除菌成功群では不成功群に比し有意に血小板増加効果が認められた ($p < 0.0001$)

	症例数	血小板増加	
		あり	なし
除菌成功	164	104(63.4%)	60
男	52	37(71.2%)	15
女	112	67(59.8%)	45
除菌不成功	46	15(32.6%)	31
男	14	6(42.9%)	8
女	32	9(28.1%)	23