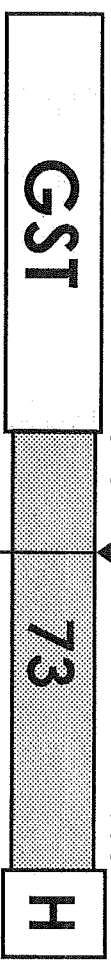


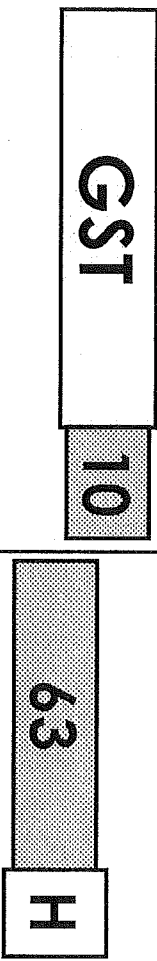
1605-1606

切断前



GST-VWF73-His

切断後



GST-VWF10

VWF63-His

N15: DREQAPNLVY
N10: DREQAPNLVY

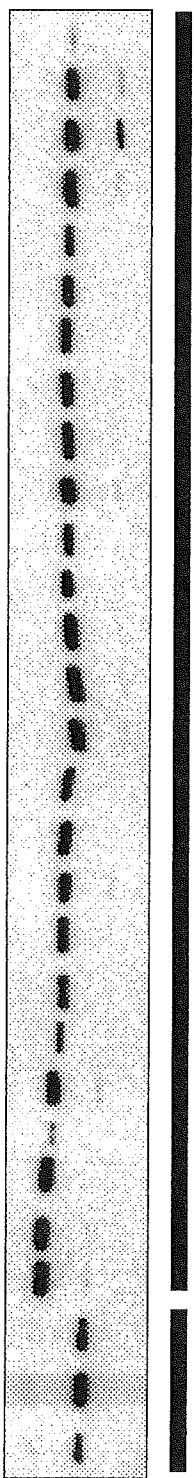
MVTGN (1596-1610)
(1596-1605)

→ 5 clones
→ 26 clones

Anti-N10

Anti-N15

Anti-GST



kD

↑ 35 切断前

↑ 30 切断後

146

図 3. ADAMTS13によるVWF切断部位を特異的に認識するモノクローナル抗体 (N10-146)

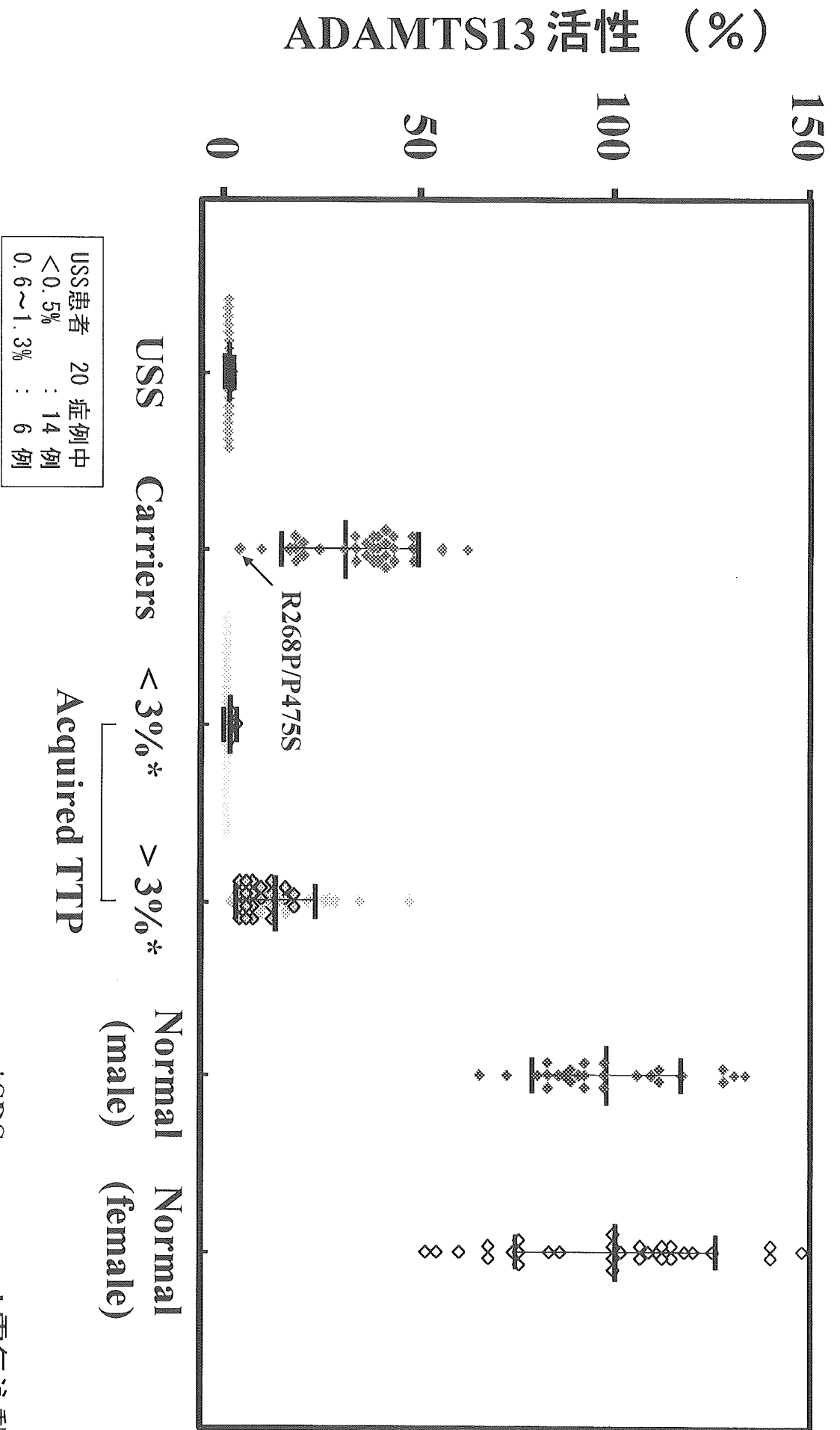


図 4. ELISA法によるADAMTS13活性測定結果

平成17年度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」
深部静脈血栓症/肺塞栓症（静脈血栓塞栓症）サブグループ分担研究報告

分担研究者

小林隆夫* 信州大学医学部保健学科 *サブグループ長

中野 赴 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学
(研究協力者)

佐久間聖仁 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

榛沢和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科

黒岩政之 国立病院機構相模原病院麻酔科

中村真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

研究要旨

深部静脈血栓症/肺塞栓症は、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、わが国においては発生頻度の少ない疾患としてこれまで重要視されて来なかったが、生活習慣の欧米化や社会の高齢化、さらには手術を含めた医療処置の複雑化に伴い、その発生数は急激に増加している。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。本グループでは、1) 新潟県中越地震後の肺塞栓症例の調査、2) 新潟県中越地震後に発生した深部静脈血栓症のエコー診による調査、3) わが国の周術期肺塞栓症発症頻度の調査、4) わが国の精神科病棟入院患者における肺塞栓症の調査を行った。その結果、1) 地震発生後に院外発症した肺塞栓症は10例で、このうち初期の1週間以内に5%以上の住民が避難所生活を送った地区での発症は7例（全例車中泊）と多く、女性と共に肺塞栓症発症の独立した危険因子であった。2) 震災1週間後では車中泊避難者の約30%に下腿静脈血栓を認め、時間経過と共に血栓陽性率は低下したが、半年後でも10%以下にはならず、新たなDVTも認められた。治療を受けていない方は慢性反復性のDVTに移行している可能性がある。3) 日本麻酔科学会全会員施設を対象にアンケート調査を行ったところ、周術期肺塞栓症の発症頻度は2002年から2003年にかけて4.41-4.76（1万症例対）であったが、2004年には3.62人（同）に減少した。周術期予防の効果の可能性が示唆された。4) 精神科を標榜する2,432病院に対してアンケート調査を行い、806病院から回答を得た。その結果、2004年の精神科入院患者一人当たりの肺塞栓症の発生率は0.043%で、周術期の発症頻度と同等であった。精神科でも早急に予防対策を講じる必要がある。

1. 研究目的

深部静脈血栓症/肺塞栓症は、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、わが国においては発生頻度の少ない疾患としてこれまで重要視されて来なかったが、生活習慣の欧米化や社会の高齢化、さらには手術を含めた医療処置の複雑化に伴い、その発生数は急激に増加している。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。本疾患はまた、エコノミークラス症候群（旅行者血栓症）として広く一般にも知られ、平成16年10月の新潟中越地震の被災者、特に車中泊をされている方々に肺塞栓症が多発し、「日本人には肺塞栓症は多くない」という従来の認識を覆す極めて高い頻度で発生している。本研究ではわが国において様々な状況下で発症する本疾患の現況を調査し、もって医療従事者はもちろん、国民にも本疾患を広く周知徹底するとともに、医療行政や災害対策にも役立て、本疾患での死亡例減少に貢献することが本研究の目的である。

2. 研究方法（倫理面への配慮）

平成17年度は以下の4項目の研究を行った。

研究1：新潟中越地震の被災者に発生した肺塞栓症の調査

新潟中越地震被災地周辺の医療機関に聞き取り調査を行い、新潟中越地震の発生日以降に発生した肺塞栓症の発生状況や発症背景を検討する。

研究2：新潟県中越地震後に発生した深部静脈血栓症—エコー診による検討

新潟中越地震被災地住民、とくに車中泊経験者の深部静脈血栓症の発症頻度をエコー診により調査する。

研究3：深部静脈血栓症/肺塞栓症の院内発生頻度の調査

日本麻酔科学会と共同し、同学会のデータベースより周術期の肺塞栓症の発生率の経年変化を調査する。

研究4：精神科入院患者における身体拘束と深部静脈血栓症/肺塞栓症の調査

全国の精神科入院施設で過去1年間の身体拘束に関連して発生した肺塞栓症を調査して、その実情を検討する。

本研究は、厚生労働省の臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に則って施行され、すべての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ施行された。また、個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的・社会的不利益が生じないよう最大限の配慮と対策を講じた。

3. 研究結果

研究1：新潟県中越地震が肺塞栓症発生数に影響を与えたか否かを検討した結果、地震発生後に院外発症した肺塞栓症は10例で、このうち初期の1週間以内に5%

以上の住民が避難所生活を送った地区での発症は7例（全例車中泊）であった。5%以上の住民が避難所生活を送った地区と女性が、院外肺塞栓症発症の独立した相対リスクであった。車中泊が非常に大きなリスクと考えられるが、現時点では実態が把握されていない。

研究2:新潟県中越地震では車中泊避難が原因と考えられる肺塞栓症が多発した。震災1週間後では車中泊避難者の約30%に下腿静脈血栓を認め、時間経過とともに血栓陽性率は低下したが、半年後でも10%以下にはならず、新たな深部静脈血栓症も認めた。1年後に被災者1231人に検査したところ血栓陽性率は7.3%で、そのうち浮遊血栓を2.3%に認めた。車中泊避難により深部静脈血栓症を生じ治療を受けていない方は慢性反復性の深部静脈血栓症に移行している可能性があり、早急に調査検査が必要である。

研究3:日本麻酔科学会は周術期に認められる肺塞栓症発症の発症頻度やその特徴を調査する目的で、2002年から2004年にかけて日本麻酔科学会全会員施設を対象に1年ごとに詳細なアンケート調査を行った。その結果周術期肺塞栓症の発症頻度は2002年から2003年にかけて4.41-4.76(1万症例対)であったが、2004年調査には3.62人(1万症例対)に減少した。周術期予防の効果の可能性が示唆された。

研究4:2004年の病院便覧で精神科を標榜する2,432病院に対してアンケート調査表を送付し、806病院から返信を得た(うち病棟を有する施設618)。各施設の病床数に2004年の病床利用率を乗じると110,483床であった。一方、2004年の肺塞栓症の発生数は51例(死亡例14:死亡率27.5%)であった。厚生省病院統計より、2004年の全国の精神科病床数、平均病床利用率、精神科入院患者数を引用して計算すると、2004年の精神科入院患者一人当たりの肺塞栓症の発生率は0.043%で、周術期の発症頻度と同等であった。精神科でも早急に予防対策を講じる必要がある。

4. 考察

大震災後に発症した肺塞栓症の報告は世界的に見てもはじめてのことである。今回の調査では、新潟中越地震後の院外発症肺塞栓症には車中泊が関与していることが示唆された。今後、災害に関連して類似した状況が発生した際には、車中泊を避けること、やむを得ず車中泊を繰り返す場合には積極的な予防法を取り入れるべきと考えられる。

震災時に車中泊避難を繰り返すと深部静脈血栓症を起こす危険があり、車中泊数が長いほど危険が高く、年齢に関係なく生じる危険があると考えられる。震災時車中泊による深部静脈血栓症発症の原因としては震災によるストレスに加えて窮屈な姿勢による車中泊で下肢下垂状態を繰り返し続けたことによりヒラメ筋静脈に負担がかかって拡張して血管内皮が損傷し、また静脈径が拡張し

たためにうっ滞が増悪して血栓が発生した可能性が高いと考えられた。

2004年は周術期肺塞栓症予防に関する転機の年であった。一つは日本麻酔科学会を含む多くの学会が横断的に協力し肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインを作成、そのダイジェスト版が2月に刊行されたことであり、もう一つは肺血栓塞栓症予防管理料が新設され、4月からは弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法などの周術期肺塞栓症予防を行った際にはその管理料を保険請求できるようになったことである。この2002年から2004年の肺塞栓症調査結果の経年的変化の中で注目すべきもう1つの点は、周術期肺塞栓症症例に実施された「予防」であり、その内訳を見ると「予防なし」は43.1%から21.4%へ著明に減少し、変わって「弾性ストッキング」は15.7%から54.0%、「間欠的空気マッサージ」は31.2%から48.9%とそれぞれ有意に増えている（ $p < 0.05$ ）。これは周術期肺塞栓症予防に対し、これら理学的予防法が多く取り入れられたことを意味している可能性も考えられるが、むしろ理学的予防法を導入したにもかかわらず依然として周術期肺塞栓症を発症している症例が少なくないことを示している。一方、抗凝固療法が実施されていた肺塞栓症症例は8%程度に留まり、明らかな増加を認めなかった。以上の結果は、さらなる肺塞栓症削減策の一つが抗凝固療法の積極的な導入にあること、そのためには抗凝固療法の実施基準について論議する必要があることを示唆している。

精神科病棟入院患者1人当たりの肺塞栓症の発症率0.043%が高いか否かを比較する研究は、これまで内外で行われていない。他方、わが国での周術期の肺塞栓症の発症率は0.04%前後と報告されており、同様の発生率である。ただ、精神科病棟入院患者の平均在院日数は約300日間であり、周術期患者と単純には比較できない。おそらく、精神科病棟でも急性期の患者や不安定状態となった患者などでは、高い確率で肺塞栓症を発症していると推測される。今後は、どの様なリスクを持った患者に多く発生し易いのかを、さらに調査する必要がある。

5. 結論

1. 避難所生活高頻度地区、女性が新潟中越地震後の院外発症肺塞栓症の危険因子であった。車中泊が非常に大きなリスクと考えられる。しかし、車中泊については現時点では実態が把握されていない。
2. 震災時に無防備に車中泊非難を繰り返すことは深部静脈血栓症を引き起こし肺塞栓症発症のリスクを高くする可能性がある。今後も継続的な調査が必要である。
3. 周術期肺塞栓症の調査は今後も継続するが、抗凝固療法による予防の有用性を検討する必要がある。
4. 精神科病棟入院患者では、一人当たりの肺塞栓症の発生率は0.043%であつ

た。今後さらなる調査が必要であるが、精神科病棟入院患者においても早急に静脈血栓塞栓症予防対策を講じなければならない。

6. 健康危険情報

なし

7. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saji K, Sakuma M, Suzuki J, Takahashi T, Demachi J, Nawata J, Kitamukai O, Onoue N, Sugimura K, Tada T, Fukui S, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Efficacy of acute inhalation of nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension using chronic use of continuous epoprostenol infusion. *Circ J* 69: 335-338, 2005
- 2) Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Sakuma M, Miyahara Y, Okada O, Tanabe N, Kuriyama T, Kunieda T, Shirato K, Sugimoto T, Nakano T: Effectiveness and safety of thrombolytic therapy for acute pulmonary thromboembolism: results of a multicenter registry of the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Int J Circ* 99: 83-89, 2005
- 3) Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Takahashi T, Nawata J, Ido T, Watanabe J, Shirato K: Increased [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 45: 1849-1855, 2005
- 4) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Fujioka H, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Clinical characteristics, diagnosis and management of patients with pulmonary thromboembolism who are not diagnosed in the acute phase and not classified as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 69: 1009-1015, 2005
- 5) Sakuma M, Souma S, Kitamukai O, Demachi J, Takahashi T, Suzuki J, Nawata J, Sugimura K, Oikawa, M Saji K, Tada T, Fukui S, Kagaya Y, Watanabe J, Shirato K: Portopulmonary hypertension: hemodynamics, pulmonary angiography, and configuration of the heart. *Circ J* 69: 1386-1393, 2005
- 6) 榛沢和彦: 災害時の新たな問題. 車中避難と旅行者血栓症 (エコノミークラス症候群) 及び血栓後症候群—下肢静脈エコーによる検討. *理療* 35: 56-64, 2005

- 7) 榛沢和彦: 中越地震における車中泊者の肺／静脈血栓塞栓症の危険性について—車中泊者のエコー診療から. *Therapeutic research* 26: 77-82, 2005
- 8) 榛沢和彦: 中越地震における車中泊者のエコノミークラス症候群. *Vascular Lab* 2(3): 109-117, 2005
- 9) 榛沢和彦: 新潟中越地震における肺／静脈血栓塞栓症: 急性期と慢性期の問題. 兵庫県循環器病研究会会報 29(5): 4-5, 2005
- 10) 黒岩政之, 古家 仁, 瀬尾憲正, 巖 康秀, 森田 潔, 謝 宗安, 佐々木 順司, 伊藤 誠: 本邦における周術期肺塞栓症の発症頻度とその特徴—2002 年度周術期肺血栓塞栓症発症調査報告—. (社) 日本麻酔科学会 肺血栓塞栓症予防ガイドライン作成作業部会. *麻酔* 53(4): 454-463, 2004
- 11) 黒岩政之, 古家 仁, 瀬尾憲正, 入田和男, 澤 智博, 佐々木順司, 伊藤 誠: 2003 年周術期肺血栓塞栓症発症アンケート調査からみた本邦における発症頻度とその特徴. (社) 日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告—. *麻酔* 54(7): 822-828, 2005
- 12) 黒岩政之, 古家仁, 巖康秀, 佐々木順司, 伊藤誠, 謝宗安, 森田潔: 本邦における周術期肺血栓塞栓症の特徴. *Therapeutic Research* 25(5): 1129-1131, 2004
- 13) 黒岩政之, 古家 仁, 瀬尾憲正, 入田和男, 澤 智博, 佐々木順司, 伊藤 誠: 本邦における周術期肺血栓塞栓症発症状況とその変化—. (社) 日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告. *Therapeutic Research* 26 (6): 1082-1084, 2005

2. 学会発表

- 1) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Diagnostic strategy for acute pulmonary embolism. 第 69 回日本循環器学会総会, Tokyo, March 19, 2005
- 2) Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K: Clinical characteristics of pulmonary embolism: comparison among acute pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and chronic pulmonary embolism. 第 69 回日本循環器学会総会, Tokyo, March 19, 2005
- 3) 佐久間聖仁、中村真潮、榛沢和彦、小林隆夫、黒岩政之、中西宣文、宮原嘉之、田邊信宏、山田典一、栗山喬之、国枝武義、杉本恒明、中野起、白土邦男: 新潟中越地震後に発症した院外発症の肺塞栓症. 第12回肺塞栓症研究会、東京、2005年11月5日

- 4) 榛沢和彦:新潟県中越地震にみる災害医療. 第45回日本呼吸器学会シンポジウム, 千葉, 2005年4月14日
- 5) 榛沢和彦:農村地域における災害医療—新潟県中越地震に学ぶ. トピックス: economy class syndrome. 第54回日本農村医学会学術総会シンポジウム, 軽井沢, 2005年10月20日
- 6) 榛沢和彦, 林 純一, 土田桂蔵, 斉藤六温, 北島 勲:新潟県中越地震における静脈血栓症と凝血分子マーカー. 第11回肺塞栓症研究会, 東京, 2005年11月5日
- 7) 榛沢和彦, 林 純一:新潟県中越地震における車中泊と肺/静脈血栓塞栓症. 第28回日本血栓止血学会学術総会, 東京, 2005年11月25日
- 8) 榛沢和彦:新潟県中越地震における肺/静脈血栓塞栓症:急性期と慢性期の問題. 第8回日本栓子検出と治療学会シンポジウム, 熊本, 2005年11月26日
- 9) 榛沢和彦, 林 純一:新潟県中越地震の車中泊被災者における肺/静脈血栓塞栓症—急性期と慢性期の問題. 第46回日本脈管学会総会, 大阪, 2005年12月2日
- 10) 黒岩政之, 瀬尾憲正, 古家仁, 伊藤誠, 澤智博:日本麻酔科学会周術期肺血栓塞栓症調査にみる経年的変化とその意義. 10回日本心臓血管麻酔学会記念学術集会, 岡山, 2005年9月24日
- 11) 黒岩政之:本邦における周術期肺血栓塞栓症の現状と予防ガイドライン. 神奈川麻酔セミナー2005, 横浜, 2005年6月19日
- 12) 黒岩政之:周術期肺血栓塞栓症の現況—日本麻酔科学会による最近3年間の調査報告. 日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム, 東京, 2006年2月18日

8. 知的財産権の出願・登録

なし

平成 17 年度疫学研究グループ報告書

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

全国疫学調査－患者数推計(一次調査結果)

杉田稔*、伊津野孝(東邦大学医学部社会医学講座衛生学)

*サブグループ長

池田康夫、村田満(慶應義塾大学医学部内科学)

藤村吉博(奈良県立医科大学輸血部)

宮田敏行(国立循環器病センター研究所)

和田英夫(三重大学医学部臨床検査医学)

研究要旨 本調査は全国が多施設を対象に、一次調査で血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)の患者数の推計、二次調査で臨床疫学像を把握することを目的に、特定疾患の疫学に関する研究班と血液凝固異常症に関する調査研究班の共同で実施した。一次調査対象者は2004年1年間の受療患者とし、調査対象科はリウマチ・膠原病科、内科、小児科、泌尿器科、救急科、透析科・腎センターとした。全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した計3,301科を対象とし、2005年1月から一次調査を開始した。一次調査の回収数は2,275科(回収率68.9%)、報告患者数は先天性20名、後天性437名計457名であった。2004年中の患者数は先天性110名(60-160名)、後天性2,420名(2,080-2,760名)と推計された。先天性と後天性の比率は1:22であった。

A. 研究目的

2004年1年間の血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)/溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)の受療患者数の推計と臨床像の把握を目的として、特定疾患の疫学に関する研究班(班長: 埼玉医科大学教授永井正規)と血液系疾患調査研究班(血液凝固異常症)(班長: 慶應義塾大学教授池田康夫)が共同で全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

2004年1年間の受療患者を対象とすることにし、診断基準とともに2005年1月に患者数調査のための第一次調査を実施した。対象としたのは特定疾患の疫学に関する研究班が実施する全国疫学調査の標準的な方法により全国の病院から抽出したりウマチ・膠原病科、内科、小児科、泌尿器科、救急科、透析科・腎センターとした。対象12,594科から3,301科を抽出(抽出率26.2%)し、先天性と後天性の患者数を質問した。一次調

査で患者なしと回答した診療科には礼状を、患者ありと回答した診療科にはさらに患者の臨床疫学像を把握するための第二次調査を依頼した。第二次調査にあたっては、血液系疾患調査研究班班長所属の慶應大学医学部の生命倫理委員会の審査を受け、承認された。受療患者数の推計には特定疾患の疫学に関する研究班サーベイランスの提唱する方法(全国疫学調査マニュアル)を用いた。

C. 研究結果

調査対象数 3,301 科のうち 2,275 科(68.9%)から先天性 20 名、後天性 437 名計 457 名の報告があった。診療科別階層別の表を表 1 に示す。これらの情報から、2004 年中の患者数は先天性 110 名 (60-160 名)、後天性 2,420 名(2,080-2,760 名)と推計された。先天性と後天性の比率は 1:22 であった。

E. 考察

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) /溶血性尿毒症症候群(HUS)は診断技術の向上とともに疾患概念が一変しつつある疾患であり、比較可能な調査はない。難病情報センターによれば、発症率は人口 100 万人に 4 人と推計されるが、今後、頻度は大きく上方修正されると考えられるとある。今回の結果でもそのことが示されたと考えられる。今後二次調査の解析を進め、臨床疫学像を明らかにしていく予定である

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし

参考文献

大野良之他編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.

表 1

診療科		対象数	抽出数	抽出率	一次回答		報告患者数	
					回収数	回収率	先天性	後天性
大学－内科	特別階層病院	11	11	100.0	5	45.5	0	3
	大学病院	82	82	100.0	53	64.6	0	12
リウマチ・膠原病科	100床未満	369	53	14.4	25	47.2	0	2
	100－199床	215	54	25.1	37	68.5	0	1
	200－299床	77	51	66.2	27	52.9	0	1
	300－399床	55	55	100.0	24	43.6	0	3
	400－499床	39	39	100.0	15	38.5	0	1
	500床以上	43	43	100.0	29	67.4	0	5
	特別階層病院	0	0					
	大学病院	42	42	100.0	32	76.2	0	14
透析科、 腎センター等	大学病院	17	17	100.0	13	76.5	0	18
腎臓(内)科	大学病院	69	69	100.0	52	75.4	1	29
内科 (血液疾患担当)	100床未満	3127	156	5.0	92	59.0	2	3
	100－199床	1316	132	10.0	75	56.8	0	5
	200－299床	511	102	20.0	53	52.0	0	6
	300－399床	375	150	40.0	98	65.3	0	32
	400－499床	202	162	80.2	99	61.1	1	20
	500床以上	213	213	100.0	150	70.4	4	56
	特別階層病院	62	62	100.0	53	85.5	3	39
	大学病院	54	54	100.0	45	83.3	0	22
小児科	100床未満	1111	59	5.3	33	55.9	0	1
	100－199床	690	72	10.4	43	59.7	0	0
	200－299床	394	80	20.3	54	67.5	0	2
	300－399床	341	138	40.5	105	76.1	2	13
	400－499床	195	157	80.5	121	77.1	0	13
	500床以上	217	217	100.0	161	74.2	3	42
	特別階層病院	9	9	100.0	9	100.0	1	3
	大学病院	121	121	100.0	106	87.6	3	60
泌尿器科	100床未満	704	54	7.7	33	61.1	0	0
	100－199床	613	61	10.0	36	59.0	0	5
	200－299床	369	73	19.8	48	65.8	0	0
	300－399床	335	134	40.0	100	74.6	0	5
	400－499床	186	149	80.1	111	74.5	0	0
	500床以上	223	223	100.0	164	73.5	0	3
	特別階層病院	0	0					
	大学病院	121	121	100.0	108	89.3	0	6
救急科	大学病院	86	86	100.0	66	76.7	0	12
計		12,594	3,301	26.2	2,275	68.9	20	437

分担研究報告書

難治性 ITP の実態調査

藤村 欣吾 広島国際大学薬学部病態薬物治療学講座 教授

研究要旨

ITP の生命予後に最も関係する難治性 ITP に対する治療戦略を確立することを今年度の目的とした。本邦における難治性 ITP の実態を明らかにする目的で全国の 487 日本血液学会研修施設を対象に 1 次アンケート調査を行った。43 都道府県、193 施設から回答を頂き（回収率 39.6%）、ほぼ日本全体の結果がえられた。現在通院中の成人 ITP は 6610 例、この内難治症例は 302 例（4.6%）、過去死亡した症例は 71 例で難治症例が意外と少ない印象を受けた。平成 16 年 9 月から平成 17 年 8 月までの 1 年間の新規受診症例は急性型 250 例、慢性型 1176 例であった。小児に関してはアンケート調査方法の問題で回答数が少なく一般的傾向を把握出来なかった。今回集積した難治症例に対して今後 2 次調査を行い難治症例の実態をさらに明らかにする予定である。

はじめに

ITP 治療は first line としての副腎皮質ステロイド療法、second line として摘脾療法が世界的にも基本的流れとなっている。

これによる ITP の治療成績が各国からそれぞれの基準を用いて報告され、押しなべて完全寛解率は 40% 台、QOL が保たれる症例が 40% 台、残りが 20% 台となる。すなわち約 80% 以上の症例の生命予後は正常人と大きな変化なく過ごすことが出来るが約 20% は血小板数のコントロールが不十分で生命予後に影響し何らかの管理が必要な症例で、いわゆる治療に対して抵抗性を示すか、

治療による副作用のために新たな治療戦略が必要な症例となる。従ってこの難治症例に対する治療研究が ITP 治療成績をさらに向上させるためには必要で今年度は難治 ITP 症例を焦点として研究を開始することとした。

難治性 ITP の研究目的

本研究班としてまず本邦における難治性 ITP の実態を知る必要があることから、頻度、予後、臨床病態、治療内容などを把握した後に新たな治療法を提案し、治療研究を行うことを目標とする。

研究方法

難治性 ITP に実態調査としてアンケ

一調査を行う(資料1, 2)。一次調査で大まかな症例を把握し、二次調査で難治症例に対する病態、治療内容の概略を知ることが可能な調査票を作成した。まず一次調査として表1, 2に示す調査票を用いた。調査は日本血液学会研修施設を対象とし、各施設の指導医487名宛に調査票を発送した。

一難治性 ITP の基準について一
今回調査を行うに当たり以下の3項目を満足する症例を取りあえず難治性 ITP とすることに ITP グループで取り決めた。

- 1) 少なくとも発症から 1 年以上経過している症例。
- 2) 次の治療法に反応しない症例
 - (1) ピロリ菌陰性あるいは不明の症例：副腎皮質ステロイド療法、或いは、これに加え摘脾療法にも反応せず。
 - (2) ピロリ菌陽性 ITP 症例：除菌療法さらに副腎皮質ステロイド療法、或いは、これらに加え摘脾療法にも反応せず。これらの症例に対し、さらには1つ以上の難治性薬物療法(ダナゾール或いは、他の免疫抑制剤など)に反応しない症例
- (3) 治療に対する反応性について

上記治療中にもかかわらず血小板数2万以下の回数が観察回数(少なくとも6ヶ月以上の期間で)の半分以上を数える症例

結果

現在までに193施設から回答を得た。回収率39,6%である。この内訳は内科系から173施設、小児科から11施設、ITPを取り扱っていないと回答した9施設で、それぞれ89,6%、5,7%、4,7%となる。

内科系施設からの回答(成人 ITP)一平成17年現在で通院中の内科系における ITP 症例は6610例でこのうち難治性 ITP とした症例は302例、4,6%に相当した。

またこれらの施設でこれまでに(過去約10年以内)死亡した症例は71例であった。

小児科系施設からの回答(小児 ITP)一施設数が少なく全体像を示していないが回答を頂いた11施設のまとめは、17年度に通院中の症例は175例でこのうち難治例は11例(6,3%)であった。死亡症例は今回の調査では0例であった。

1年間(平成16年9月~平成17年8月)に受診した新規 ITP 症例：成人 ITP は1426例でそのうち急性 ITP は250例(17,5%)、慢性 ITP は1176例(82,5%)、小児 ITP は54例で急性 ITP は21例(38,9%)、慢性 ITP は33例(61,1%)であった。

考案

ITP の治療に関してはすでに前年度の本研究班においてピロリ除菌を組み入れた、またこれまでの ITP 治療のエビデンスに基づいた、QOL を

考慮した治療ガイドラインを提案した。しかし従来の治療ガイドラインにおいて、また今回作成したガイドラインにおいてもその頻度に差が出ると思われるが、難治性 ITP が存在することが予測される。この難治性 ITP の生命予後が短いことが ITP を難病に位置づけている点でもあり、この病態に対する治療戦略が今後必要である。

今年度はまず難治性 ITP の本邦における実態を明らかにし、治療研究を行う上での基礎資料を得ることを目的とした。難治性 ITP についての取り決めが世界的にも漠然としているために今回実態調査を行うに際し ITP グループで上記に示すような基準を定めアンケート調査を行った。

今回調査対象としたのは日本血液学会が定めた研修指定病院で、その指導医宛に発送した。ここで後になって気付いた点がある。それは各病院あたり指導医は代表として1名のみが日本血液学会事務局には登録されていることであった。このことから調査票が内科系、或いは小児科系いずれにしか届かなかつたり、指導医がすでに変更になっていたり、退職されていたり、血液内科が閉鎖されていたり、種々の問題点が調査表の回答を受け取り始めてから明らかとなった。今後アンケートの対象をどのようにするかは大きな問

題であることを感じた調査であった。今回の回収率が約 40% に止まったのも、また小児科からの回答が少ないのもこれらの理由によるものであろう。

しかし頂いた回答の特徴は、いずれも血液指導医、認定医の基での症例であり診断、治療に対する信頼性は非常に高いものである、全国 43 都道府県からの回答で本邦の一般的現状を示している、現在通院している症例数が回答施設数の割合に 6600 例を超えていることは主要な施設からの回答が多い、などが挙げられ今回目的とする資料として充分満足の行くものと考えている。しかし小児症例については今後改めて取り組みが必要である。

難治症例の割合が 4, 6% と予測に反して少なかったがこれについては、今回定めた難治性の基準が厳しすぎるのか、あるいは解釈に不明確さがあるのか、など基準の問題、或いはピロリ除菌等により難治例が減少している、などが考えられる。

今回約 300 症例の難治例を集積できたので、これらの病態が明らかになるような、また上記問題点に関しても明らかになるような 2 次調査を行いたい。

死亡例 66 例に関しては少なくとも数年間の累積数であることから正確な頻度を出すことは出来ない。今後はその内容が明らかになるよう、

例えば死亡症例が ITP 関連死であるのか否か、その病態に特徴があるのかなど 2 次調査を計画したい。

最近 1 年間の新規 ITP 発症については結構新患発症があることが明らかとなり、中でも小児においては急性型が 40% と予測したよりも比較的少ないことが判った。これは施設数が少ないので今後検証する必要があると考えている。

いずれにしても今回の調査で目的の難治症例、死亡症例をある程度集積できた。これらの母集団を基に今後 2 次調査を行い治療研究の資料を作成する予定である。

最後に回答を頂いた多くの日本血液学会研修施設、血液指導医の先生方にお礼を申し上げます。

まとめ

1. 最終的に治療上問題となる難治性 ITP の実態調査を行った。
2. 調査を行うに当たり取りあえず難治性 ITP の基準を作成した。
3. 487 施設の日本血液学会認定病院に指導医宛に発送した。
4. 43 都道府県、192 施設より回答を得た。(回答率 39.6%)
5. 内科系 173 施設、小児科系 11 施設、ITP を扱わない 9 施設
6. 成人 ITP 6610 例、この内難治症例 302 例(4.6%)、死亡例 71 例
小児 ITP 175 例、難治症例 11 例(6.3%)、死亡例 0
7. 1 年間の新規 ITP 症例数

成人 ITP 急性型 175 例、慢性型 1176 例

小児 ITP 急性型 21 例、慢性型 33 例

8. 難治症例、死亡症例については今後 2 次調査を計画している。

健康危険情報

なし

研究発表

著書

1. 藤村 欣吾：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 総編集 山口 徹、北原 光夫：今日の治療指針 2005 年 私はこう治療している 医学書院 東京 2005 490-491
2. 藤村 欣吾：ループスアンチコアグラント (LA)：編集：和田 攻、大久保昭行、矢崎 義雄、大内 尉義：臨床検査ガイド 2005～2006 文光堂 東京 2005 637-639
3. 藤村 欣吾：血小板機能異常症：監修 矢崎 義雄、菅野 健太郎：疾患別最新処方 (改訂第 4 版)：メディカルレビュー 東京 2005 480-481
4. 藤村 欣吾：ヘリコバクターピロリ菌による ITP 治療：編集 坂田 洋一、小澤 敬也：血液疾患—state of arts— Ver. 3 別冊 医学のあゆみ：医歯薬出版株式会社 2005 571-575
5. 藤村 欣吾：血小板と血栓

オーバービュー : 編者 一瀬 白
 帝 : 図説 血栓・止血・血管学
 「血栓症制圧のために」: 中外医
 学社 東京 2005 120-130
 6. 藤村 欣吾 : 特発性血小板
 減少性紫斑病 : イアーノート
 SELECTED ARTICLES 2006 : メデ
 ィックメディア 東京 平成17年4
 月 1181-1193
 7. 藤村 欣吾 : 血液・造血器
 の疾患 : 日本薬学会編 : ス
 タンダード薬学シリーズ 6 薬
 と疾病 II. 薬物治療 (I) : 東
 京化学同人 東京 2005 76~
 103

thrombocytopenic purpura?
 Analysis of 207 eradicated
 chronic ITP cases in Japan.
 Int. J. Hematol. 81 ;
 162-168. 2005

3. Miyoko Mizushima, Norikazu
 Iwata, Tetsuro-Takahiro Fujimoto,
 Kiyomu Ishikawa, Kingo
 Fujimura : Patient characteristics
 in ticlopidine
 hydrochloride-induced liver
 injury : Case-control study.
 Hepatology Res. 33; 234-240.
 2005

原著論文

1. Kingo Fujimura

Helicobacter pylori infection and
 idiopathic thrombocytopenic
 purpura.. Int. J. Hematol.
 81 ; 113-118. 2005

2. Kingo Fujimura, Masataka Kuwana,
 Yoshiyuki Kurata, Masahiro
 Imamura, Hiroshi Harada, Hisashi
 Sakamaki, Masanao Teramura,
 Kyuhei Koda, Shosaku Nomura,
 Sayaka Sugihara, Takeshi
 Shimomura, Tetsuro-Takahiro
 Fujimoto, Kazuma Oyashiki,
 Yasuo Ikeda. Is eradication
 therapy useful as the first line of
 treatment in *Helicobacter*
pylori-positive idiopathic

知的財産権の出願・登録

なし

★調査表（1）：難治性 I T P 調査

難治性 I T P の基準： 以下の 3 項目を満たす症例

1. 少なくとも発症から 1 年以上経過している症例。

2. 次の治療法に反応しない症例。

（1）ピロリ菌陰性或いは不明の I T P 例： 副腎皮質ステロイド療法、
或いは、これに加え摘脾療法にも反応せず、

（2）ピロリ菌陽性 I T P 例： 除菌療法さらに副腎皮質ステロイド療法
或いは、これらに加え摘脾療法にも反応せず、

これらの症例に対し

さらに 1 つ以上の難治性薬物療法（ダナゾール、他の免疫抑制剤など）に
反応しない症例

3. 治療に対する反応性について。

上記治療中にもかかわらず血小板数 2 万以下の回数が観察回数
（少なくとも 6 ヶ月以上の期間で）の半分以上を数える。

◎ 現在通院中の上記難治性 I T P 症例数

_____ 例

◎ すでに死亡した上記難治性 I T P 症例数

_____ 例

◎ 現在通院中の総 I T P 症例数

_____ 例

★調査表（２）：新規ITP症例数調査

（平成16年9月～平成17年8月

の1年間に受診した新規症例）

◎ 急性ITP _____ 例

◎ 慢性ITP _____ 例

平成17年 月 日

施設名 _____

住所 _____

報告者 _____

連絡先：

電話：

ファックス：

E-mail：