

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、中野赳、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

8. 知的財産権の出願・登録

なし

精神科病棟入院患者における肺塞栓症に関する検討

分担研究者 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 中野 赳

研究協力者 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学 中村 真潮

研究要旨

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。厚労省病院統計より、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。

1. 研究目的

精神科病棟入院患者は、薬物や身体拘束などがリスクとなり、肺血栓塞栓症(以下、肺塞栓症)を発症し易いと考えられる。しかし、本邦の肺塞栓症予防ガイドラインにおいては精神科病棟入院患者に対する言及はない。また、世界的にみても、精神科病棟入院患者における肺塞栓症の検討は少ない。このため、精神科病棟入院患者における肺塞栓症の実態や危険因子を解析し、同患者に対する肺塞栓症の予防の必要性や実施方法を検討することが、本研究の目的である。

2. 研究方法(倫理面への配慮)

まず、全国の精神科病棟に対してアンケート調査を行い、平成16年の肺塞栓症の発生率を明らかにすることから行った。アンケート調査では、平成16年の各施設における肺塞栓症の発生例数、肺塞栓症での死亡例数、病床

数、平均病床利用率を質問した。

個人情報には取り扱わないが、各施設の情報漏洩しないように十分に配慮した。また、本アンケート調査は三重大学医学部倫理委員会で審議され、倫理上、特別な問題はないものと判断されている。

3. 研究結果

2,432病院に送付した中で806病院から回答を得、うち病棟を有するものが618病院であった。また、各病床数に平均病床利用率を乗じたもの(即ち1日当たりの平均在院患者数)は111,431であった。一方、平成16年の肺塞栓症の発生数は51例で、うち死亡例は14例であった。平成16年の厚生労働省の統計を用いて推計すると、入院患者1人当たりの肺塞栓症の発症率は0.043%で、入院患者1人当たりの肺塞栓症による死亡率は0.012%であった。

入院患者 1 人当たりの肺塞栓症の発症率
= 肺塞栓症例数 × (全国総病床数 × 平均病床利用率) ÷ (対象病床数 × 病床利用率の合計) ÷ 年間の入院患者数
= 年間推定肺塞栓症例数 ÷ 年間の入院患者数
= $51 \times 327,594 \div 111,431 \div 352,417 \doteq 150 \div 352,417 \doteq 0.00043$
= 0.043%

4. 考察

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 0.041% 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

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% であり、わが国の周術期肺塞栓症の発症率とほぼ同等であった。

6. 健康危険情報：なし

7. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

8. 知的財産権の出願・登録

なし

新潟県中越地震における深部静脈血栓症/肺塞栓症—エコー診による検討

分担研究者 信州大学医学部保健学科 小林 隆夫

研究協力者 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科 榛沢 和彦

研究要旨

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DVTも認められた。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DVTを生じ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り、早急に調査検査が必要である。

1. 研究目的

新潟県中越地震における被災者の深部静脈血栓症の頻度を調べ、その原因を明らかにする。

2. 研究方法 (倫理面への配慮)

新潟県中越地震被災地において、被災者にアンケート調査と下肢静脈エコー検査を施行し、さらに血液検査も行なって深部静脈血栓症及び肺塞栓症の頻度を調査した。対象は小千谷市の車中泊が多く行われていた地域で震災後10日間までに巡回診療車で避難所を回って検査した67人(男性4人、女性63人、26-90才、平均年齢 59 ± 13.1 才)。下肢静脈エコー検査はソノサイト、サイプレス、GEブックなどのポータブルエコー装置を用いて施行し、7.5-10MHz リニアプローベを使用した。被災地でのフィールド検査であること、市中発症の致死性肺塞栓症の原因はヒラメ静脈血栓であることなどから下腿静脈のみ検査した。また同時にアンケート調査を行い、車中

泊数を調べた。

3. 研究結果

検査対象の被災者のうち12人に静脈内に浮遊または充満する血栓を認め、8人に索状変化を含む壁在性血栓を認めた。血栓を認めた人の平均年齢は 60.2 ± 15.2 才(30-88才、 $n=21$)、血栓が無い人の平均年齢は 59.0 ± 11.8 才(26-79才、 $n=36$)で有意差を認めなかった。また血栓を認めた被災者はすべて車中泊3泊以上の経験があった。血栓を認めた被災者中泊平均日数は 6.2 ± 2.1 日で、血栓を認めなかった被災者の車中泊数 4.2 ± 3.6 日)よりも有意に長かった($p < 0.05$)。さらに血栓を認めた被災者のヒラメ筋静脈最大径(左右のうち大きい方)は 9.8 ± 2.6 mm ($n=20$)であり、血栓を認めなかった被災者のもの(7.5 ± 1.9 mm、 $n=33$)よりも有意に大であった($p < 0.0005$)。また車中泊3泊以上経験被災者のヒラメ静脈最大径は $8.8 \pm$

2.2mm (n=49)であり、車中泊経験の無い被災者のもの(7.3±2.3mm, n=10)よりも有意に大であった(p<0.05)。

深部静脈血栓症の発症頻度は、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、新たな血栓も認めた。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。

4. 考察

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より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。

5. 結論

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。

6. 健康危険情報：なし

7. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

8. 知的財産権の出願・登録
なし

本邦の周術期肺塞栓症 - 発症頻度とその特徴
- 2002-2004 年日本麻酔科学会アンケート調査

分担研究者 信州大学医学部保健学科 小林 隆夫
研究協力者 国立病院機構相模原病院麻酔科 黒岩 政之

研究要旨

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。

1. 研究目的

近年日本において静脈血栓塞栓症である肺血栓塞栓症 (PTE) は生命を脅かす疾患のひとつとして広く認識されるにいたった。Japanese Society of Pulmonary Thromboembolism Resaerch (JaSPER) によれば、その PTE のうち院内で発症した PTE の 53.7% は手術に関連して発症したとされている。しかしまだ日本における周術期 PTE の発症頻度を正確に調査した報告はない。日本における一般人口を対象にした症候性 PTE 発症頻度調査報告としては、1998 年に Kumasaka らが報告した 28 人/100 万人や 2001 年に Kitamukai らが報告した 32 人/100 万人などがある。ただしこれら調査に連続した関連性はない。連続的に観察されたものでは、1994 年から 2001 年を調査している川島らの術中発症症例の調査報告がある。それによれば 1994 年から 2001 年にかけて PTE 発症頻度に明らかな増加傾向は認められていない。ただし、これは対象が周術期のうちの「術中」

に限定したものであり、したがって周術期 PTE に関して年単位で連続的に調査された報告は今のところない。

そこで日本麻酔科学会肺塞栓症研究作業部会は 2002 年、2003 年および 2004 年の周術期に発症した PTE に関しての詳細なアンケート調査を実施し、PTE 発症頻度や死亡率などを解析するとともに、それらの経年的な変化の有無を検討した。

2. 研究方法

日本麻酔科学会会員施設を対象にした。周術期に発症した PTE 症例について、一年ごとにアンケート方式による詳細な調査を行った。つまり 2002 年発症症例は 2003 年 2 月に、2003 年発症症例は 2004 年 2 月に、2004 年発症症例は 2005 年 2 月にアンケートを回収し集計した。周術期発症頻度の算出は各 1 年間に発症が認められた PTE 数を有効回答施設の全麻酔科年間管理件数の総数で除し、それに 10000 を乗じて 1 万人あたりの発症率を算出した。また年齢別、手術

部位別発症頻度を算出する方法は、から得られた各項目の割合をもとに
 2001年麻酔関連偶発症例調査の結果 算出した。

3. 研究結果

表1にアンケート回答率を示す。アンケート回答率は上昇傾向にあった。

表1 アンケート回答率

- 2002年 55.3% 467施設 369例発症
- 2003年 59.7% 504施設 440例発症
- 2004年 66.9% 642施設 409例発症

表2に周術期PTE発症率、死亡率の変化を示す。手術1万症例あたりの発症頻度は、2002年4.41、2003年4.76と増加したが、2004年で有意に減少した(*P<0.01)。なお、死亡率には有意差はなく、ほぼ20%前後であった。

表2. 周術期PTE発症率、死亡率の変化(1万症例あたり)

発症率		
2002	2003	2004
4.41	4.76	3.62*
死亡率		
2002	2003	2004
18	18.9	21.8

図1に年齢区分別発症頻度を示すが、高齢になるにつれ周術期PTE発症頻度は上昇していて、66歳以上は65歳以下より2.62倍リスクが高かった。

図1-1. 年齢区分別発症頻度

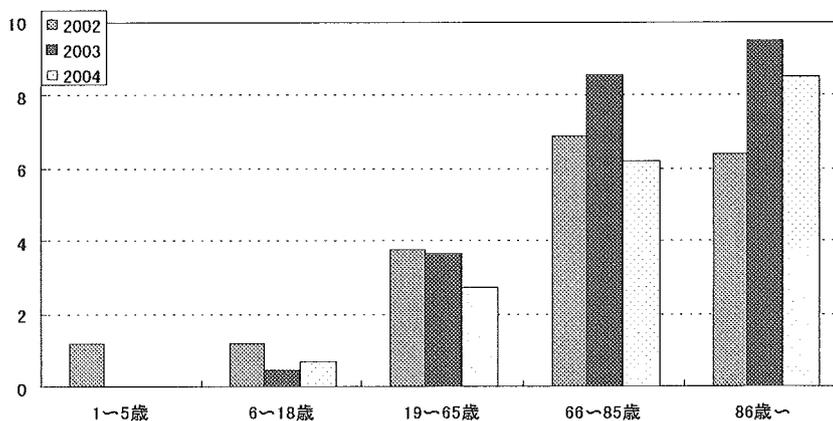


図1-2 年齢区分別発症頻度2(3年間の累計から算出)

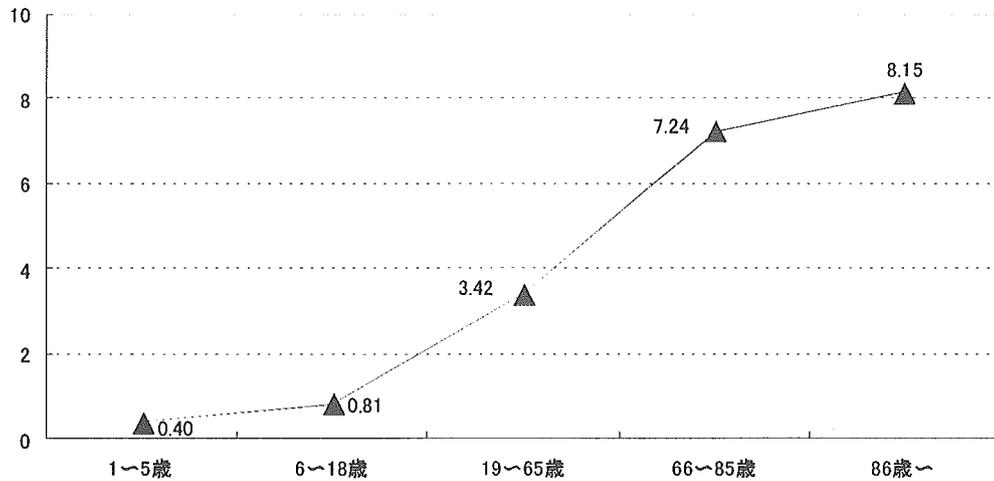


図2にPTE症例における予防実施状況を示すが、予防なしは年々減少し、代わって予防ありのうち「弾性ストッキング」および「間欠的空気マッサージ」の導入例が増えていた。その一方で「抗凝固療法」および「IVCフィルター」の増加は認められなかった。

図2. PTE症例における予防実施状況

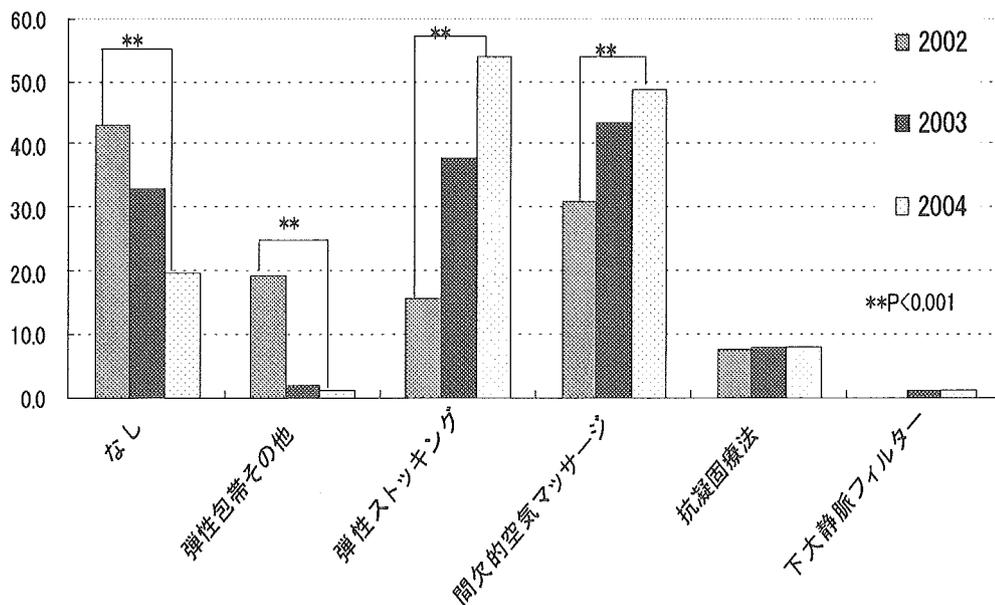
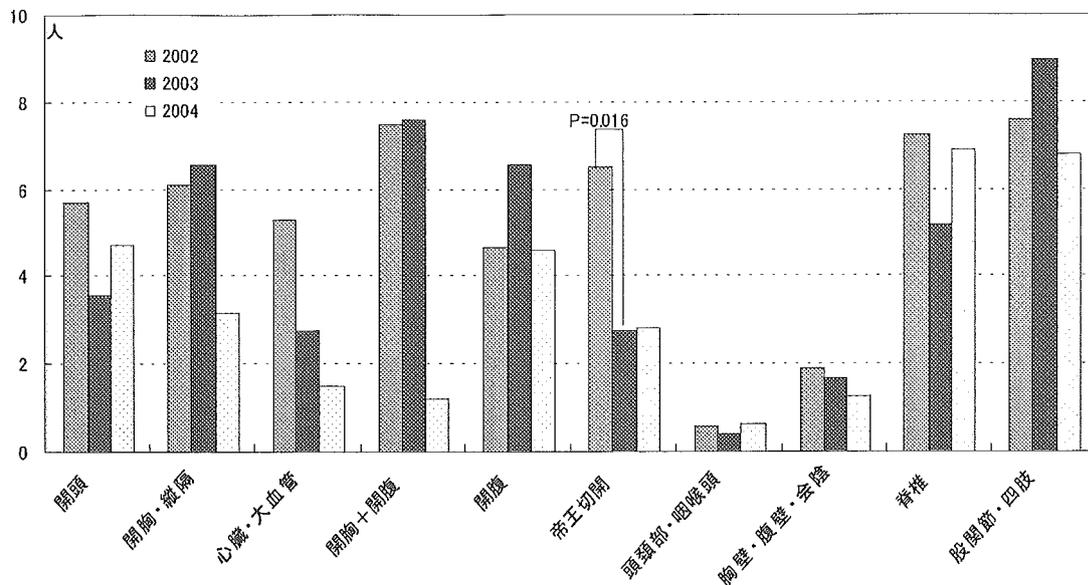


図3に手術部位別発症頻度を示す。「開腹」手術は件数としては多いが、発症頻度としては「股関節・四肢」手術が高い。

図3. 手術部位別発症頻度（1症例あたり）



4. 考察

2004 年は周術期 PTE 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 PTE 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 年日本麻酔科学会 PTE 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 PTE 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 PTE 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 PTE 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 PTE 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 PTE 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。

5. 結論

日本麻酔科学会 PTE 調査では周術期 PTE は減少傾向にある。弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法などの理学的予防法施行割合が増えているおり、これら理学的予防法施行症例では予防なしの症例より死亡率が低かった。今後も継続的に調査を続行し、抗凝固療法の有用性も念頭において

わが国の発症状況を明確にする必要がある。

6. 健康危険情報：なし

7. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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) 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
- 2) 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
- 3) 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

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（平成17年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病	山本一彦	日本臨床社	2005
		臨床免疫学(下)-基礎研究の進歩と最新の臨床-	大阪	443-449
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病	宮坂信之、小池隆夫、住田孝之、山本一彦、羅智靖、渡辺守、石井裕正	南山堂	2005
		わかりやすい免疫疾患	東京	S312-S315
桑名正隆	特異的検査法に基づくITP診断	坂田洋一、小澤敬也	医歯薬出版	2005
		別冊・医学のあゆみ 血液疾患 -state of arts Ver.3	東京	125-427
桑名正隆	特発性血小板減少性紫斑病と本能的血小板血症	一瀬白帝	中外医学社	2005
		図説 血栓・止血・血管学	東京	248-254

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Kuwana, M., Okazaki, Y., Satoh, T., Asahi, A., Kajihara, M., and Ikeda, Y.	Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura.	Am. J. Med.	118	1026-1033	2005
Nakamura, M., Tanaka, Y., Satoh, T., Kawai, M., Hirakata, M., Kaburaki, J., Kawakami, Y., Ikeda, Y., and Kuwana, M.	Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia, but not thromboembolism.	Rheumatology.	45	150-156	2006
桑名正隆、池田康夫	病態解析と治療の進歩 -ITP	総合臨床	54	1871-1875	2005
桑名正隆、池田康夫	特発性血小板減少性紫斑病	最新医学	60	231-240	2005
桑名正隆	<i>Helicobacter pylori</i> 感染とITPの関連を解析する-抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B細胞より-	Helicobacter Research	9	13-18	2005
桑名正隆、朝日厚子、池田康夫	ITPと <i>Helicobacter pylori</i> 感染	日本検査血液学会雑誌	6	325-331	2005
桑名正隆、池田康夫	特異的検査法を取り入れた新しいITPの診断基準	日本血栓止血学会誌	16	607-613	2005

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimura K, Kuwana m, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S, Shimomura T, Fujimoto T, Oyashiki K, Ikeda Y	Is eradication therapy useful as the first line of treatment in helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated Chronic ITP cases in Japan	Int'l J of Hematol	81	162-168	2005
Fujimura K	Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura	Int'l J of Hematol	81	113-118	2005
Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, KOkubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T	Protein S-K 196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients	Blood	107	1737-1738	2006
Furukoji E, Matsumoto M, Yamashita A, Yagi H, Sakurai Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Morishita K, Fujimura Y, Tamura S, Asada Y	Adenovirus-mediated transfer of human placental ectonucleoside triphosphate diphosphopydrolase to vascular smooth muscle cells suppresses platelet aggregation in vitro and arterial thrombus formation in vivo.	Circulation	111	808-815	2005
Uemura M, Matsuyama T, Ishikawa M, Fujimoto M, Kojima H, Sakurai S, Ishii S, Toyohara M, Yamazaki M, Yoshiji H, Yamao J, Matsumoto m, Ishizashi H, Fujimura Y, Fukui H	Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis	Alcohol Clin Exp Res	29(12)	264-271	2005
Matsumoto M, Kawaguchi S, Ishizashi H, Yagi H, Iida J, Sakaki T, Fujimura Y	Platelet treated with ticlopidine are less reactive to unusually large von Willebrand Factor multimers than are those treated with Aspirin under high shear stress	Pathophysiol Haemost Thromb	34	35-40	2005

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto T, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y	Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver	Blood	106(2)	922-924	2005
Ota S, Wada H, Nobori T, Kotayashi T, Nishio M, Nishioka Y, Noda M, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Ishikura K, Yamada N, Nakao T	Diagnosis of Deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer	Am J of Hematol	79	274-280	2005
Sakakura M, Wada H, Abe Y, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, NObori T	Usefulness of measurement of reticulated platelets for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura	Clin Appl Thrombo/Hemost	11(3)	253-261	2005
Abe Y, Wada H, Sakakura M, Nishioka J, Tomatsu H, Hamaguchi Y, Oguni S, Shiku H, Nobori T	Usefulness of fully automated measurement of reticulated platelets using whole blood	Clin Appl Thrombo/Hemost	11(3)	263-270	2005
Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y	Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation : its correlation with development of renal failure	Blood	107(2)	528-534	2005
Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H	Aging and plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly	Cardiovascular Res.	66	276-285	2005
Yamamoto K, Kojima T, Adachi T, Hayashi M, Matsushita T, Takamatsu J, Loskutoff J, Saito H	Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor-1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice	J of Thromb & Haemost	3	1495-1502	2005

発表者使命	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi M, Matsushita T, Mackman N, Ito M, Adachi T, Katsumi K, Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Saito H, Murohara T, Naoe T	Fatal thrombosis of antithrombin-deficient mice is rescued differently in the hear and liver by intercrossing with low tissue factor mice	J of Thromb & Haemost	4	177-185	2006
Yamakage N, Ikejiri M, Okumrura K, Takagi A, Murate M, Matsushita T, Naoe T, Yamamoto K, Takamatsu J, Yamazaki T, Hamaguchi M, Kojima T	A case of coagulation factor V deficiency caused by compound heterozygous mutations in the factor V gene	Haemophilia	12	172-178	2006

研究成果の刊行物・別冊

特発性血小板減少性紫斑病

Idiopathic thrombocytopenic purpura

桑名正隆

Key words : 血小板, 自己抗体, T細胞, 分子標的療法, *Helicobacter pylori*

1. 概 念

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は, 血小板破壊が亢進して血小板減少を来す後天性疾患の中で明らかな原因や基礎疾患がないものと定義される。そのため, 単一の病因により規定された疾患概念でなく, 様々な病態を包括した症候群という方が適切である。我が国では特発性(idiopathic)という側面に重点が置かれているが, 欧米(特に米国)では本症を免疫性血小板減少性紫斑病(immune thrombocytopenic purpura)の中の特発性病態に分類している¹⁾。

ITPはその発症様式と経過から6カ月以内に

自然寛解する急性型と, 血小板減少が6カ月を越えて持続する慢性型に分類される(表1)。急性型の多くは小児例で, ウイルスなどの先行感染を認めることが多い。一方, 慢性ITPは成人女性に好発し, 自然寛解はまれである。

2. 病因論的事項

本症でみられる血小板破壊の主たる機序は血小板に対する自己免疫応答で, 他の自己免疫疾患と同様に遺伝的素因と後天的な環境要因の両者が関与する多因子疾患と考えられている。これまでHLA, Fc受容体, TNF- β などの遺伝子多型との関連が報告されているが, これら相関

表1 ITPの急性型と慢性型

	急性型	慢性型
好発年齢	2-5歳	20-40歳
男女比	1:1	1:2-4
好発する時期	冬-春	特になし
発症様式	急性の発症 発症時期が明確なことが多い	発症時期が不明確なことが多い 検診などで見つかることあり
先行感染	80%で上気道炎や胃腸炎	通常はない
出血症状	強い	欠く場合もあり
自然寛解	6カ月以内に全例 慢性型に移行することあり(約20%)	<2%
予後	良好 (死亡率は1%未満)	良好 (ただし難治例では死亡率5-10%)

表 2 ITP に出現する抗血小板自己抗体により認識される血小板膜糖蛋白

	他の呼称	分子量 (kDa)	リガンド	ITP での陽性頻度*	自己抗体に関連する臨床所見
GPIIb-IIIa	α IIb β ₃ CD41/CD61	145/110	フィブリノーゲン, ピトロネクチン フィブロネクチン, CD40L	30-93%	成人/小児あるいは慢性型/急性型を含む全ての ITP
GPIb-IX	CD42abc	170/17	vWF, トロンビン	20-80%	成人慢性型 ITP
GPIa-IIa	α ₂ β ₁ CD49b/CD29	160/138	コラーゲン	10-28%	ITP, 抗リン脂質抗体症候群, バルプロ酸誘発性血小板減少症
GPIV	CD36	88	コラーゲン, トロンボスポンジン	10-38%	ITP, LA 陽性 SLE, TTP
GPV	CD42d	82	GPIb-IX と結合して存在	<10%	水痘後急性 ITP, 金製剤誘発性 血小板減少症

*陽性頻度は検出法, 報告により大きく異なる。

はいずれも弱い。環境要因として様々な外来微生物との関連が知られている。急性 ITP の多くは上気道炎や胃腸炎が先行する。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や C 型肝炎ウイルス感染者に、ITP と区別できない血小板減少症がみられる。最近、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性 ITP 患者の半数以上で除菌療法後に血小板数が増加することが示され²⁾, *H. pylori* と ITP の関連が明らかにされた。

3. 病態と検査診断

a. 血小板破壊の機序

血小板破壊の主たる機序は、抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板が網内系で Fc γ 受容体を介してマクロファージに捕捉・貪食される病態である¹⁾。血小板の破壊は主に脾、骨髓など網内系組織で起こり、補体活性化などを介して血管内で破壊されることは通常ない。一方、抗血小板抗体の対応抗原は血小板のみならず骨髓巨核球にも発現することから、抗血小板抗体が血小板産生も抑制することが指摘されている³⁾。最近、ITP 患者で細胞傷害性 T 細胞による血小板破壊が報告されたが⁴⁾, 特異的な抗原認識を介した反応かは明らかでない。急性 ITP では感染症回復期に作られた免疫複合体による血小板の非特異的な破壊、ウイルスによる巨核球障害の関与も示されている。

b. 抗血小板抗体の対応抗原

表 2 に ITP 患者でみられる抗血小板抗体により認識される各種血小板膜糖蛋白を示す。これら分子はいずれも血小板凝集にかかわるリガンドの受容体で、抗血小板抗体による血小板機能障害が出血傾向を助長することが知られている⁵⁾。抗 GPIIb-IIIa 抗体の頻度が最も高く、感度の高い検出法を用いると 90% 以上の症例で陽性となる。抗血小板抗体の多くはこれら膜表面分子上の高次構造を認識する。

c. 抗血小板抗体の産生機序

ITP で検出される抗血小板抗体は親和性が高く、主に IgG アイソタイプであることから、その産生は T 細胞依存性と考えられてきた。以前より ITP 患者 T 細胞が血小板によって感作されていることが知られていたが、最近 ITP 患者において血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa 特異的な自己反応性 CD4⁺T 細胞の存在が報告された⁶⁾。GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞は B 細胞から抗血小板抗体産生を誘導するヘルパー活性を有する。これら T 細胞は GPIIb-IIIa からの生理的なプロセッシングでは十分量が作られないペプチド(潜在性 (cryptic) ペプチド)を認識する⁷⁾。ITP 患者では、何らかの原因により GPIIb-IIIa 由来の潜在性ペプチドが提示され、その結果として GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞が活性化され、抗血小板抗体産生が誘導される。現時点で ITP の発症を誘発する GPIIb-IIIa の潜在性ペプチドの発現機構は明らか

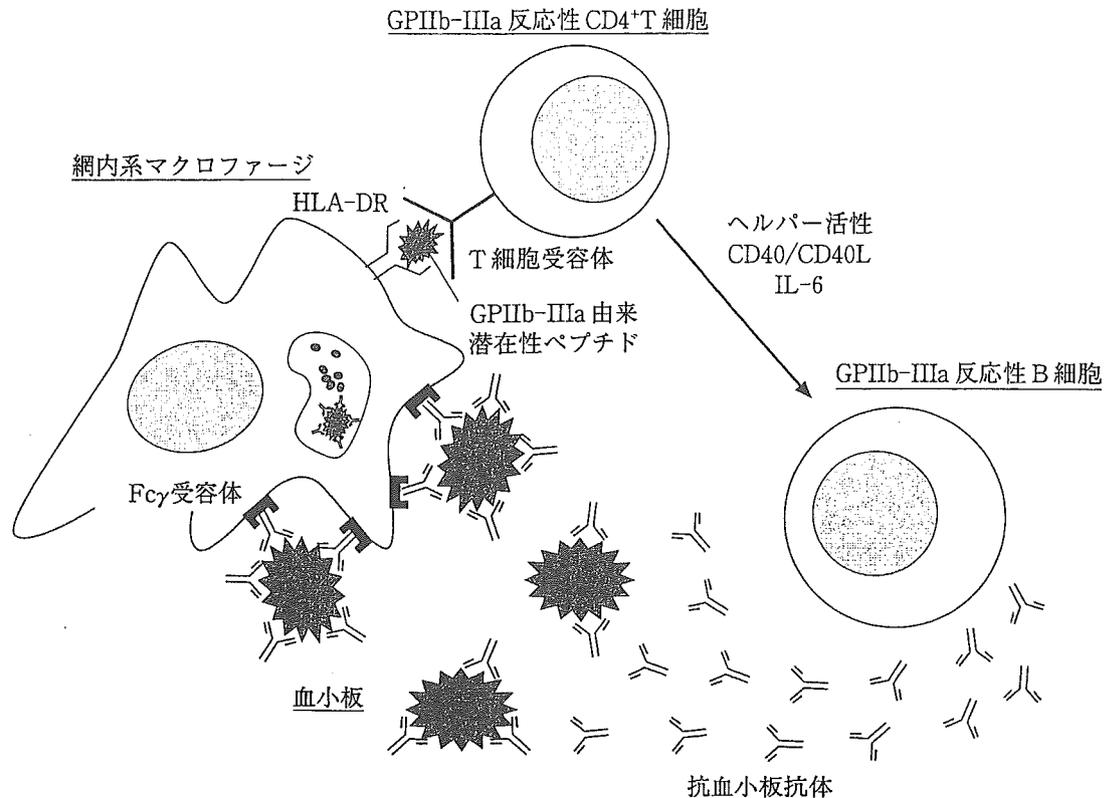


図1 ITPにおける抗血小板抗体の産生機序

抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板を貪食した網内系マクロファージが GPIIb-IIIa 由来ペプチドを発現することで GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞を活性化し、B 細胞からの抗血小板抗体産生を誘導する。慢性期の ITP 患者ではこのサイクルが成立し、抗血小板抗体産生が維持される。

かでないが、化学物質などによる GPIIb-IIIa の分子修飾や交差反応性 B 細胞による GPIIb-IIIa の濃縮などの機序が推測されている。ITP 患者では、抗血小板抗体が結合した血小板を貪食した網内系マクロファージが GPIIb-IIIa の潜在性ペプチドを発現することで GPIIb-IIIa 反応性 T 細胞の活性化を維持し、B 細胞からの抗血小板抗体産生を誘導するサイクルが成立している (図 1)。

d. 診断と新しい検査法

ITP の診断は主に血小板減少を来す他疾患の除外による。同様の免疫学的機序により血小板減少を来す全身性エリテマトーデスをはじめとした膠原病、リンパ系腫瘍、HIV 感染との鑑別が重要である。米国で作成されたガイドラインに従うと、病歴、身体所見、末梢血塗抹標本で ITP に矛盾せず、他の疾患を疑う所見がなければ ITP と診断してよい⁹⁾。ITP 患者骨髄では巨核球数は正常あるいは増加し、血小板付着像を欠

く場合が多いが、これら所見は ITP に特異的ではない。そのため、ITP として非典型的な臨床所見がある場合、高齢者 (60 歳以上)、摘脾を考慮する場合を除いて骨髄検査は不要とされる。一方、我が国で広く測定されている血小板関連 IgG (PAIgG) は米国のガイドラインでは ITP の診断に不要な検査とされている⁹⁾。PAIgG 中には GPIIb-IIIa などに対する自己抗体だけでなく、非特異的に血小板に結合している IgG 成分も含まれる。そのため、ITP における検出感度は 80-90% と高いものの、特異性は低い。最近これら検査法に代わる ITP の診断に有用な新しい臨床検査が報告され、それらを取り入れることで積極的に ITP を診断する試みが検討されている。

1) 抗血小板膜糖蛋白特異抗体の検出

GPIIb-IIIa など血小板膜糖蛋白に対する自己抗体は ITP に特異的なことから、その検出法が数多く考案されてきた。特にモノクローナル抗体を用いた antigen-capture assay が広く行われ