

難治性 ITP の実態調査 (中間報告)

広島国際大学薬学部 病態薬物治療学講座 藤村 欣吾

目的：難治性 ITP の実態を明らかにし治療法の確立に役立てる。

方法：認定血液指導医の勤務する全国の病院にアンケート調査を行う。難治性 ITP の定義を 1) 6 ヶ月以上血小板減少が持続している。2) ピロリ除菌を含めた標準的薬物療法に反応しない。或いは摘脾に反応しない例も含める。これに加え各種難治性治療の内 1 つ以上の治療に反応しない。3) 観察期間の半分以上で血小板数が 2 万以下。の 3 項目を満たす症例。

結果：487 施設にアンケート調査を依頼した。回答は 4 県を除く 42 都道府県、183 施設 (37.6%) から回答を得た。11 施設は小児科、168 施設は内科である。これら施設で現在経過観察されている成人 ITP は 6253 例、このうち難治性 ITP は 280 例 (4.5%)、死亡例は 66 例 (1.1%) であった。これらの施設で 1 年間に扱った新規 ITP 症例は慢性型 1125 例、急性型 241 例、急性型/慢性型は 1/4.7 であった。一方小児 ITP に関しては 11 施設からの回答であるが、175 例が現時点で診療されており、このうち 11 例 (6.3%) が難治性 ITP、死亡例は今回の調査では報告がなかった。新規 ITP の 21 例が急性型、33 例が慢性型で急性型/慢性型 1/1.6 で成人 ITP とは従来と同様に異なった傾向を示した。

以上の結果から本邦における難治性 ITP の実態を把握するには適切な母集団が登録されたと思われる。しかし難治性 ITP の定義の解釈の問題や厳しい定義のため、或いはピロリ菌除菌の効果など、種々の要因が考えられるが、従来示されていた難治性 ITP の頻度より低い傾向が明らかとなった。今後は難治例の病態や死亡例について 2 次調査により実態を明らかにする予定である。

ITP 患者における抗血小板自己抗体産生機序の解明

慶應義塾大学内科 ○桑名 正隆、池田 康夫

ITP では GPIIb/IIIa など血小板膜蛋白に対する自己抗体が病因的役割を果たす。私たちは ITP 患者由来の GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞が抗血小板抗体産生を誘導するヘルパー活性を有することを報告した。これら T 細胞は脾臓で主に活性化され、native な GPIIb/IIIa からのプロセッシングでは作られない潜在性ペプチドを認識する。本研究では、GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞の脾臓における活性化機構を ITP 患者由来の T 細胞株と脾細胞を用いて追究した。末梢血からの限界希釈により GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞株の樹立に成功し、その後治療のために摘臓を摘出した ITP3 例を対象とした。まず、脾細胞よりマクロファージ、B 細胞、樹状細胞を分離し、自己 GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞株と共培養した。脾マクロファージとの共培養により T 細胞株は抗原の添加なしでも増殖し、この反応は抗 HLA-DR 抗体により抑制された。一方、脾由来 B 細胞や樹状細胞、末梢血由来の培養マクロファージは GPIIb/IIIa 抗原を添加した場合にのみ T 細胞株の増殖を誘導したことから、脾マクロファージは *in vivo* で特異的に GPIIb/IIIa の潜在性エピトープを提示すると考えられた。ITP 患者および健常人由来の血小板と前処置した培養マクロファージを自己 GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞株と共培養すると、ITP 患者由来の血小板と前処置した場合にのみ T 細胞株の増殖がみられ、この反応は抗 FcγRI 抗体により抑制された。さらに、GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞株、末梢血 B 細胞、血小板を自己培養マクロファージ上で共培養すると上清中への抗 GPIIb/IIIa 抗体産生が誘導された。以上の結果より、FcγRI を介してオプソニン化血小板を大量に取り込んだマクロファージが潜在性ペプチドを発現することで、ITP 患者における GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞の活性化と自己抗体産生が維持されることが明らかにされた。

臨床個人調査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（平成15年度）

大阪大学医学部附属病院輸血部 倉田義之

【目的】

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者の実態を把握する。

【方法】

厚労省に集められた ITP 患者の臨床個人調査票をもとに患者数、年齢分布、血小板数、治療状況、生活状況などを解析した。47 都道府県中厚労省にデータが送付されている 32 府県（新規症例）、36 府県（更新症例）のデータが今回の集計対象。

【成績】

1. 新規患者発生数：1,065 名（10 万人あたり 1.25 人）、男 455 名（1.09 人/10 万人）、女 610 名（1.41 名/10 万人）。
2. 更新患者数：13,705 名（10 万人あたり 12.89 人）、男 4,061 名（7.80 人/10 万人）、女 9,644 名（17.77 名/10 万人）。
3. 新規患者年齢・性別分布：急性型は男女とも 5 歳以下にピークあり。慢性型は男では 55～75 歳にピーク、女では 25～30、50～70 歳にピークあり。
4. 更新患者年齢・性別分布：急性型は男女とも 5 歳以下と 60～70 歳にピークあり。慢性型は男女とも 55～70 歳にピークあり。
5. 血小板数：新規症例では急性型、慢性型ともに 1 万以下にピークあり。更新症例では血小板数 10 万以上にピークあり。
6. 骨髄検査：急性型では低形成 32%、正形成 48%、過形成 20%、慢性型では低形成 37%、正形成 47%、過形成 16%であった。
7. PAI gG：急性型では正常 16%、高値 32%、未記入 52%、慢性型では正常 35%、高値 34%、未記入 31%であった。
8. 新規症例での治療法：急性型ではプレドニン 70%、大量 IgG 43%、ピロリ除菌 15%の症例に、慢性型ではプレドニン 53%、ピロリ除菌 24%、大量 IgG 13%の症例に実施されていた。
9. 生活状況：新規急性型では入院 31%、慢性型では入院 14%であった。

発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討
研究協力者：降旗謙一（株式会社エスアールエル 理事）

I T P の新しい診断基準の確立を目指している血液凝固異常症に関する調査研究班の一員として、抗血小板抗体産生 B 細胞検出および幼若（網状）血小板の測定を検査センターとしての立場から検討を行っている。

1. 活動状況

検討第 1 段階として抗血小板抗体産生 B 細胞検査のアッセイ系確立を目的に慶應義塾大学桑名先生指導のもと技術習得を行ない、第 2 段階として血小板減少症患者 20 症例の血液にて、弊社が実施する検査と慶應義塾大学オリジナル法との相関確認を行った。また第 3 段階として本年 1 月より 3 月までの予定で、I T P サブグループの 4 施設（広島国際大学、慶應義塾大学、大阪大学、東京慈恵会医科大学）より血小板減少症患者の血液を 20 症例ずつ提供して頂き、弊社と慶應義塾大学とで臨床的有用性の検証および検査精度の確認を進めている。幼弱血小板比率の測定に関しても、抗血小板抗体産生 B 細胞検査と同じ症例からの検体で検討中である。

2. 測定法

（1）抗血小板抗体産生 B 細胞 [測定方法：E L I S P O T 法]

測定試薬『I T P E L I S P O T k i t（株式会社医学生物学研究所）』を用いて検討を行っている。慶應義塾大学オリジナル法と判定結果に若干の差を認めるため、S P O T のデジタル画像による判定技術の向上を継続している。

（2）幼若（網状）血小板数 [測定方法：フローサイトメトリー法]

多項目自動血球分析装置 X E - 2 1 0 0（シスメックス株式会社）を用いて検討を行っている。検体の保存や輸送に関して検討中であるが、臨床との相関は概ね良好である。

3. 今後の活動

弊社の検査に関する臨床的有用性の確認を行っている第 3 段階以降は、研究班各施設からの検体を受付け、検査センターとしての受託体制の確立を目指す。

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

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 本調査は全国の多施設を対象に、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、血液凝固異常症に関する調査研究班と共同で実施した。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、血液系疾患調査研究班(血液凝固異常症)(班長慶應大学教授池田康夫)と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。対象としたのは本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。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、臨床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難病の疫学調査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

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.