

臨床個人調査票（平成 16 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

倉田義之 大阪大学医学部附属病院輸血部講師

我が国における特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の発症頻度、年齢分布、患者の病状や治療、生活状況を平成 16 年度の臨床個人調査票をもとに解析した。

平成 16 年での新規患者数は 10 万人あたり 2.56 人であった。日本全体では 3,277 人が発症したと推計された。更新患者数は 10 万人あたり 14.30 人で日本全体では 18,261 人の患者がいたと推計される。新規患者の年齢分布では急性型は 5 歳以下の小児に多く、慢性型は 20-35 歳のピークとともに 50-75 歳にも大きなピークが認められた。更新患者においてはさらに顕著で 20-40 歳のピークは小さく 50-75 歳に大きなピークがみられた。高齢発症、患者年齢の高齢化が進んでいると思われた。

我が国において特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は特定疾患として扱われている。特定疾患では、医療費の一部あるいは全額が公的補助の対象となっている。手続きとしては患者を診療した医師が臨床個人調査表を記入し、患者が臨床個人調査表を保健所へ提出する。保健所では ITP か否かの審査を行い、ITP と認定した場合には特定疾患として認められる。提出された臨床個人調査票は都道府県を通して最終的には厚生労働省の健康局疾病対策課に集められる。臨床個人調査票には新規患者用と更新患者用の 2 種類がある。各患者の臨床的なデータが詳細に記載されている。

われわれの研究班では昨年度（平成

15 年度）も臨床個人調査表を解析し、ITP の疫学的データを報告した。ITP 患者発症年齢の高齢化、更新患者も高齢化が非常に進んでいることが判明した。

1. 研究目的

臨床個人調査票を解析することにより ITP の貴重な疫学的データが得る。ITP 患者の実態調査は今後の ITP 患者への治療計画、支援計画などをたてるにあたり非常に重要なデータであり、参考になる。

今回の調査では特に昨年度認めた患者の高齢化が再確認できるか、さらに高齢化が進行しているのか、を中心に検討した。

2. 研究方法

厚生労働省健康局疾病対策課より平成16年度のITP患者の臨床個人調査表データの提供を受けた。データには新規申請患者分と更新申請患者分のデータが含まれている。データの提供を受けた時点（平成18年11月）では一部の都道府県のデータが厚生労働省には届いていなかった。新規申請分でデータが届いていなかった道府県は北海道、新潟、静岡、愛知、三重、滋賀、大阪、島根、香川、愛媛、福岡、佐賀、熊本、大分、宮崎、鹿児島、沖縄の17道府県であった。更新申請分で届いていなかった道府県は北海道、埼玉、長野、滋賀、大阪、岡山、福岡、佐賀、大分、鹿児島、沖縄の11道府県であった。

3. 研究結果及び考察

1) ITP 患者発生数

表1. 患者発生数

| | 全発生数 | 男 | 女 | 急性型発生数 | 男 | 女 | 慢性型発生数 | 男 | 女 | 型不明 |
|---------|-------|-------|-------|--------|------|------|--------|------|-------|-----|
| 患者数 | 2,054 | 819 | 1,235 | 826 | 387 | 439 | 1,113 | 393 | 720 | 115 |
| 10万人あたり | 2.56 | 2.08 | 3.03 | 1.03 | 0.99 | 1.06 | 1.39 | 1.00 | 1.78 | |
| 推計患者数 | 3,277 | 1,300 | 1,980 | 1,318 | 614 | 704 | 1,776 | 624 | 1,154 | |

平成16年に発症した患者数を表1に示す。

新規発生患者数は男女合わせて2,054名であった。2,054名を調査道府県の人口(80,025千人)で除して人口10万人あたりで計算すると2.56人であった。また2,054名は調査道

表2. 患者発生数の比較

| | 10万人あたり | | |
|----------------------|-----------|------|------|
| | 全 | 男 | 女 |
| 昭和49年の全国調査 | 1.47~3.30 | | |
| 高知県のデータ(2001~2002) | 2.28 | 1.70 | 2.80 |
| デンマークのデータ(1973~1995) | 2.68 | | |
| イギリスのデータ(1993~1999) | 1.6 | | |
| 平成15年度の全国調査 | 1.25 | 1.09 | 1.41 |
| 平成16年度の全国調査 | 2.56 | 2.08 | 3.03 |

府県での発生数であるので日本の総人口（127,687千人）でもって推計するとわが国では年間3,277名の患者が発生していると推察された。

過去の発症頻度を報告した成績との比較を表2に示す。平成15年度の調査では10万人あたり1.25人であった。ほぼ2倍となっている。増加の原因については現在のところ不明である。ITP患者が急増したのか、あるいは何らかの他の要因によるものか、など今後とも検討していきたい。過去の疫学データと比較すると昭和49年の全国調査では10万人あたり1.47人～3.30人と報告されている。最近では高知県でのITP発症数は2.28人であったと報告されている。欧米においても発症頻度の報告がありデンマークでは2.68人、イギリスでは1.6人と報告されており、ほぼ日本人と同じ発症頻度であった。

2) ITP 更新患者数

平成16年度に更新申請があった患者数を表3に示す。

表3. 更新患者数

| | 合計患者数 | 男 | 女 | 急性型患者数 | 男 | 女 | 慢性型患者数 | 男 | 女 | 型不明 |
|---------|--------|-------|--------|--------|------|------|--------|-------|--------|-----|
| 患者数 | 12,925 | 3,797 | 9,128 | 1,131 | 476 | 655 | 11,482 | 3,221 | 8,261 | 312 |
| 10万人あたり | 14.30 | 8.59 | 19.77 | 1.25 | 1.08 | 1.42 | 12.70 | 7.29 | 17.89 | |
| 推計患者数 | 18,261 | 5,350 | 12,927 | 1,598 | 671 | 928 | 16,222 | 4,539 | 11,700 | |

更新患者数は男女合わせて12,925名であった。12,925名を調査道府県の人口（90,375千人）で除して人口10万人あたりで計算すると14.30名であった。また12,925名は調査道府県での更新数であるので日本の総人口（127,687千人）でもって推計するとわが国では平成16年度に18,261名の患者が更新申請をしていると推察された。

ITPの新規患者、更新患者を含めたITP患者数を過去の成績と比較した成績を表4に示す。昭和49年の全国調査では10万人あたり5.5人～11.5人と報告されている。平成15年度では10万人あたり14.14人、今年度は16.86人であり、患者数は少し増加しているのかも知れない。

3) 新規患者年齢分布

表4. ITP患者数の比較

| | 10万人あたり(人) |
|-------------|------------|
| 昭和49年の全国調査 | 5.5～11.5 |
| 平成15年度の全国調査 | 14.14 |
| 平成16年度の全国調査 | 16.86 |

新規患者の年齢分布を図1に示す。

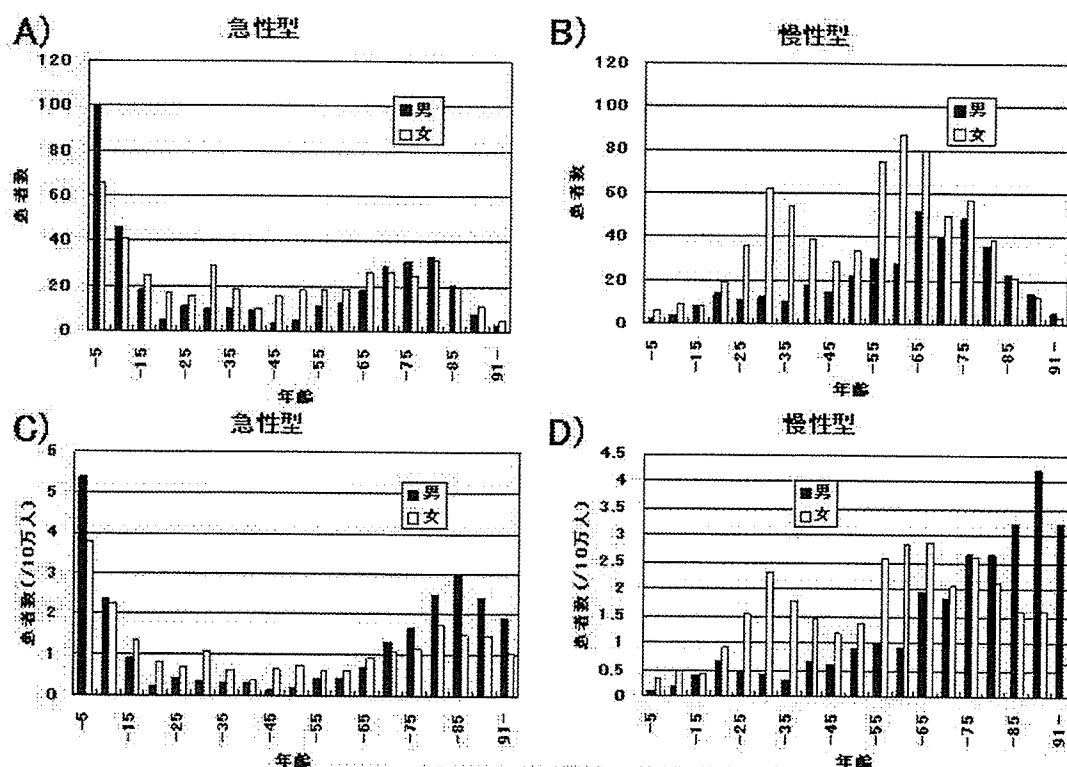


図1. 新規患者年齢分布

図1 A が急性型、B が慢性型の年齢分布である。急性型では5歳以下の小児にピークがあった。男児が女児の約1.5倍多かった。慢性型、女では21歳～40歳と51歳～80歳にピークがあった。男では60歳～80歳に単一ピークを認めた。20歳～35歳では女が男の約3～5倍多かった。一方、50歳以上では女のほうが約1.5倍多い程度であった。

新規患者の年齢分布を10万人あたりで解析してみると図1 C, D のようになる。

C が急性型、D が慢性型の年齢分布である。急性型では5歳以下にピークがあり、男では66歳～90歳にも軽いピークがみられた。一方、慢性型においては女では16歳～40歳と61歳～80歳にピークが見られた。男では60歳ごろより増加し始め86歳～90歳にピークがみられた。

新規申請症例の年齢分布を過去（昭和49年と昭和59年、平成15年度）と比較した成績を図2に示す。昭和49年では5歳以下の小児と女では20歳～30歳にピークがあったが、昭和59年では小児のピークとともに20歳～40歳、45～49歳にもピークがみられている。平成15年度、平成16年度では発症年齢のピークが高齢者に大きくシフトしていた。人口の高齢化とともに高齢発症のITPが増加しているのではないかと推察される。

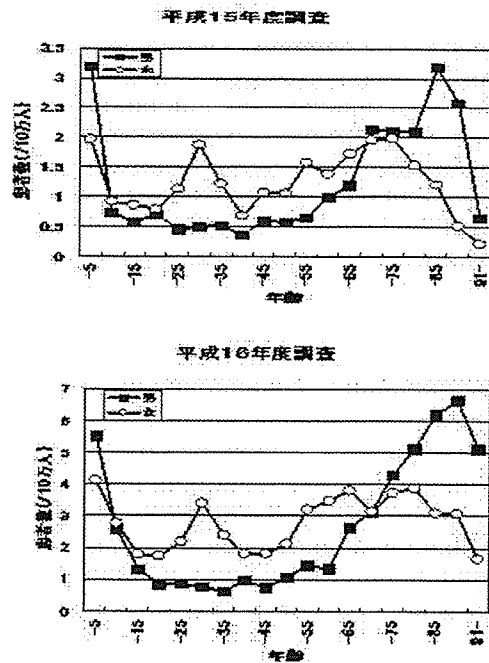
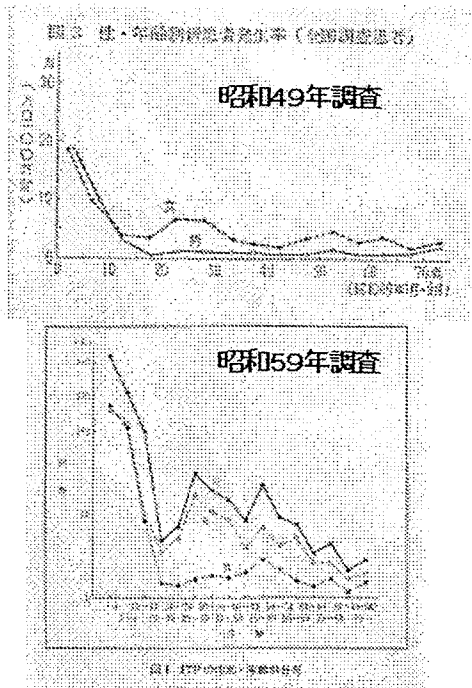


図2. 新規患者年齢分布の比較

4) 更新患者年齢分布

慢性型の更新患者の年齢分布を図3に示す。

左が患者数を示したものの、右が10万人あたりの患者数を示している。男女とも26歳ごろより増加し始め、71~75歳にピークがあった。女が男の約2.5倍多かった。患者数を示した左の図では女において36~40歳に小さなピークを認めるが、右の10万人あたりの図では71~75歳の単一のピークのみとなり、新規患者の際にみられた21歳~40歳のピークは明瞭ではなかった。81歳以上では男女差がなかった。

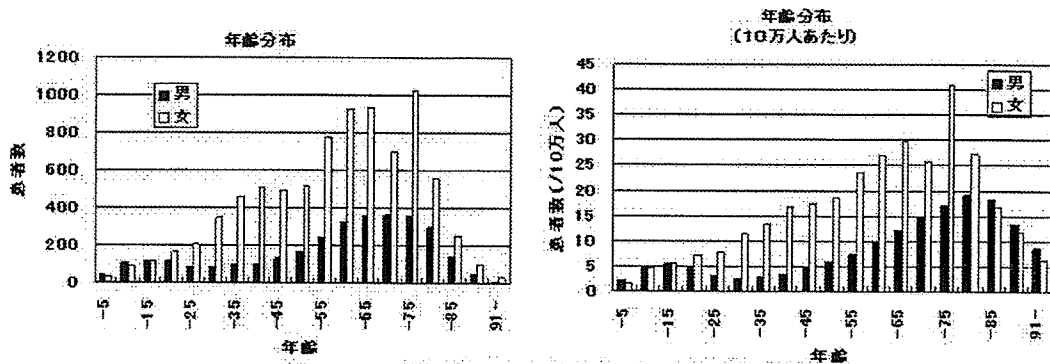
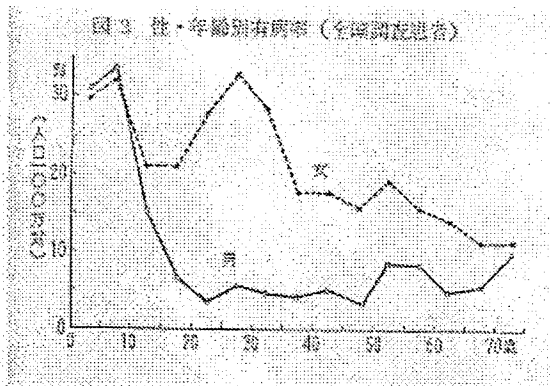


図3. 更新患者年齢分布(慢性型)

急性型、慢性型及び新規症例、更新症例をまとめた ITP 患者の年齢分布を過去(昭和49年)の成績と比較した成績を図4に示す。

昭和49年調査



平成16年度調査

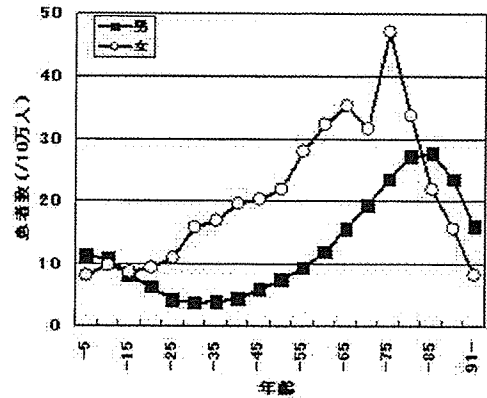


図4. ITP患者年齢分布の比較

昭和49年では20歳～40歳の女に発症のピークがある。しかしながら今回の調査では20歳～40歳のピークはなく60歳～85歳の高齢に男女ともピークを認めた。高齢で発症したITP症例が長期にわたって経過観察されている結果と考えられた。

5) 罹病期間

更新患者における罹病期間を図5に示す。図5において21年以上の患者においては5年ごとにまとめて示している。罹病期間は1年未満の患者から50年以上に及ぶ患者まで幅広く分布している。

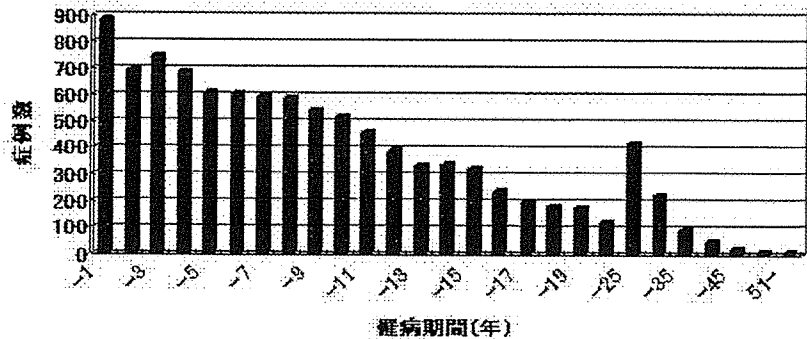


図5. 罹病期間

ITPが慢性疾患であることを示しているとともに基本的には予後良好な良性疾患であることを意味しているものと思われる。

6) 出血症状

出血症状を図6に示す。

グラフで上段が新規症例、左が急性型、右が慢性型である。下段のグラフは更新患者で、左が急性型、右が慢性型である。

新規患者では急性型のほうが出血症状の頻度は高かった。出血の症状は急性型・慢性型ともに紫斑が主で、次いで歯肉出血、鼻出血であった。血尿や下血などの症状は少なかった。

更新患者では新規患者に比べ出血症状の頻度は低かった。出血症状は急性型、

慢性型ともに紫斑が主であった。

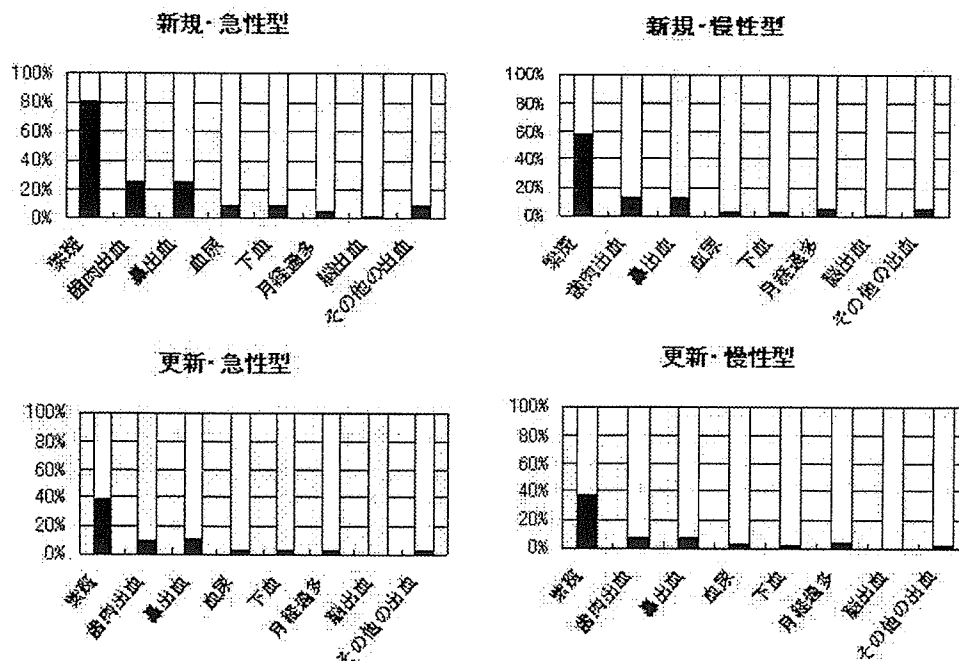


図6. 出血症状

7) 血小板数

新規患者、更新患者の血小板数の分布を図7に示す。

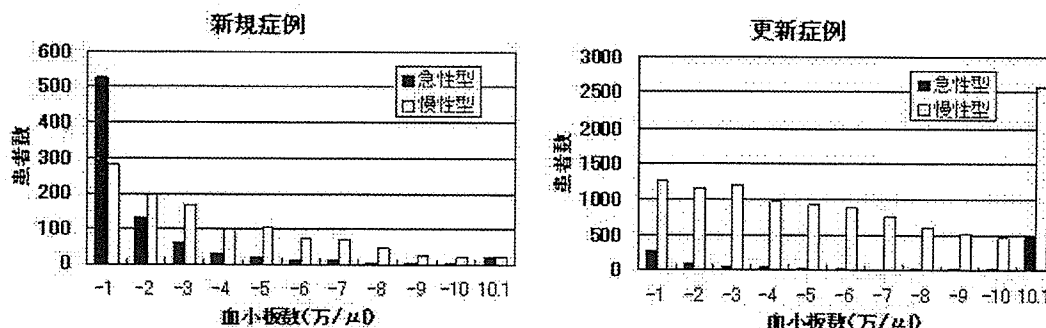


図7. 血小板数

左が新規患者、右が更新患者の血小板数の分布である。新規症例においては急性型、慢性型ともに血小板数1万以下の症例が多かった。特に急性型においては65%の症例が1万以下であった。一方、更新患者においては血小板数は急性型、慢性型ともに10万以上の症例が多かった。

8) PAIgG

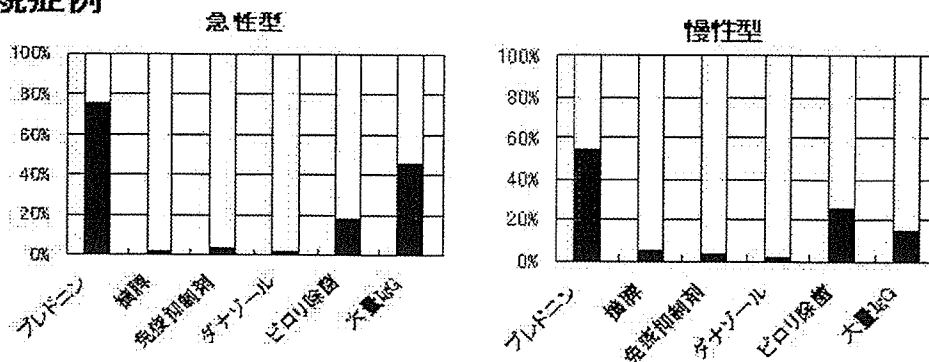
多くの症例（急性型で48%、慢性型で63%の症例）でPAIgGは測定されて

いた。PAIgG が増加している (>107ng/10⁷plts) 症例が急性型で 60%、慢性型で 43%に認められた。

9) 治療

新規症例及び更新症例において試みられた治療法を図 8 に示す。

A. 新規症例



B. 更新症例

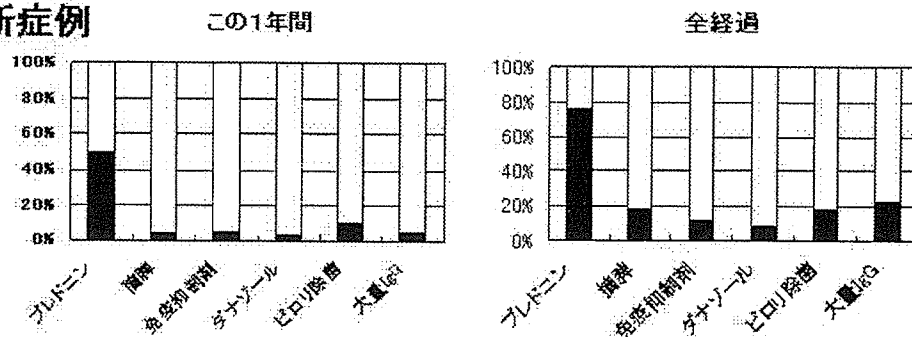


図8 選択されている治療法

上が新規症例、下が更新症例で選択された治療法である。新規・急性型ではプレドニン治療が 76%の症例において試みられていた。次いで大量 IgG 療法、ピロリ除菌と続いていた。一方、新規・慢性型ではプレドニン治療が 54%の症例に試みられていた。次いでピロリ除菌、大量 IgG 療法が実施されていた。

図 8 左下が更新症例でこの 1 年間に試みられた治療法、右下が全経過でされた治療法を示している。更新症例においてもこの 1 年間ではプレドニン治療が最多で 50%の症例でプレドニン治療されていた。一方、全経過ではプレドニン治療が 75%、次いで大量 IgG 療法、ピロリ除菌療法、摘脾などであった。

新規・急性型ではプレドニンに続き大量 IgG 療法が選択されていた。急性型では出血症状が強いことと小児が多いことから大量 IgG 療法が選択されたと思われる。慢性型ではプレドニンに続いてピロリ除菌が実施されていた。ピロリ除菌療法は保険適応はないが多くの症例ですでに実施されていた。早期の保険適応が必要であると思われた。

10) 生活状況、受診状況

ITP 患者の生活状況及び受診状況を図 9 に示す。

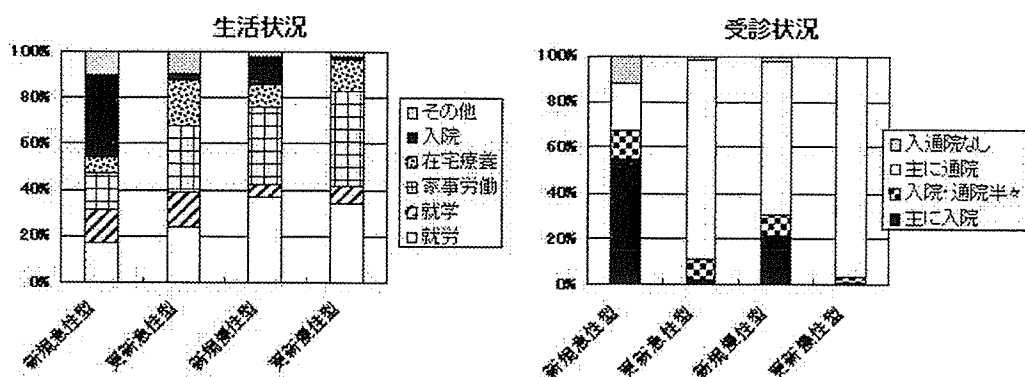


図9. 生活状況及び受診状況

図 9 左に生活状況を示す。新規・急性型患者では約 4 割が入院していた。就労、就学、家事労働など日常生活が行なえている患者は約半数であった。一方、更新・急性型患者では入院している症例はごく一部で約 7 割の症例は日常生活を保っていた。新規・慢性型患者では入院が約 15%、8 割弱の症例は日常の生活を維持していた。更新・慢性型患者では入院中の症例はごく一部で大半の症例が日常生活を維持していた。

図 9 右に受診状況を示す。新規・急性型患者では主に入院とする症例が半数強の症例にみられた。一方、新規・慢性型患者では 2 割の症例が主に入院していた。更新患者では大半の症例が主に通院という結果であった。

2. 結論

今回の調査では ITP の発症頻度は 10 万人あたり 2.56 人、更新患者は 10 万人あたり 14.30 人であった。年齢分

布では過去の昭和 49 年度の調査、昭和 59 年度の調査時と大きく異なっており、高齢者での発症が増加していた。また更新患者の年齢分布においても高齢者に大きくシフトしていた。今回の成績は平成 15 年度の調査結果と同じで、ITP 患者の高齢化を確認した。

3. 健康危険情報

特になし。

4. 研究発表

1) 論文発表

- Kato, H, Kashiwagi, H, Shiraga, M, Tadokoro, S, Kamae, T, Ujiie, H, Honda, S, Miyata, S, Ijiri, Y, Yamamoto, J, Maeda, N, Funahashi, T, Kurata, Y, Shimomura, I, Tomiyama, Y, Kanakura, Y: Adiponectin acts as an

- endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26; 224-230.
- Ikegami, K, Kaida, K, Fujioka, T, Kawakami, M, Hasei, H, Inoue, T, Taniguchi, Y, Yoshihara, S, Hayashi, S, Kurata, Y, Ogawa, H: Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient. *Bone Marrow Transpl*, 38; 323-325.
 - 倉田義之：出血傾向。内科学、金澤一郎、北原光男、山口 徹、小俣政男編集、医学書院、p2016-2020.
 - 西山美保、林 悟、二日市良彰、末久悦次、倉田義之：血小板減少症患者における多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた未熟血小板分画の測定。—基礎的検討および血小板減少症鑑別診断における有用性の検討—。日本検査血液学会雑誌、7; 313-318.
 - 倉田義之、林 悟、城崎 潔、小西一郎、柏木浩和、富山佳昭：血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した4例。臨床血液、47; 781-786.
 - Kuwana, M, Kurata, Y, Fujimura, K, Fujisawa, K, Wada, H, Nagasawa, T, Nomura, S, Kojima, T, Yagi, H, Ikeda, Y: Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost*, 4; 1936-1943.
- ## 2) 学会発表
- 林 悟、西山美保、柏木浩和、倉田義之：血小板寒冷凝集素による偽性血小板減少症の血小板数・凝集の動態解析。平成18年7月22日—23日 第7回日本検査血液学会学術集会（東京）
 - 倉田義之：Recent advances in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. 平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 倉田義之、藤村欣吾、桑名正隆、池田康夫：特発性血小板減少性紫斑病の全国疫学調査結果—厚生労働省血液凝固異常症に関する調査研究班報告—。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 白鹿正通、釜江 剛、秋山正夫、田所誠司、柏木浩和、本田繁則、富山佳昭、倉田義之、金倉 讓：インテグリン α IIb β 3 活

- 性化におけるP2Y12の重要性—巨核球系細胞株CMKを用いた解析。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
- 秋山正夫、柏木浩和、白鹿正通、田所誠司、釜江 剛、倉田義之、富山佳昭、金倉 讓：Semaphorin 3AはPI3 kinase系を介して血小板機能を抑制する。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 釜江 剛、富山佳昭、清井映男、田所誠司、本田繁則、秋山正夫、白鹿正通、柏木浩和、倉田義之、金倉 讓：本邦における血小板無力症の遺伝子解析。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 長谷川 稔、西川政勝、田窪孝行、野村昌作、日笠 聡、西郷勝康、林 邦彦、倉田義之：特発性血小板減少性紫斑病患者におけるステロイド性骨粗鬆症に対するアレンドロネートの臨床的効果。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 池亀和博、海田勝仁、藤岡龍哉、川上 学、吉原 哲、金倉 讓、林 悟、押田眞知子、倉田義之、高塚広行、日笠 聡、岡田昌也、小川啓恭：インフルエンザワクチンにより誘発された骨髄移植後の（特発性）血小板減少性紫斑病。平成18年10月6日—8日 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会（福岡）
 - 白鹿正通、釜江 剛、秋山正夫、田所誠司、柏木浩和、本田繁則、倉田義之、富山佳昭、金倉 讓：培養巨核球におけるインテグリン α IIb β 3 活性化は一過性である。平成18年11月16日—18日 第29回日本血栓止血学術集会（福岡）
 - 秋山正夫、柏木浩和、白鹿正通、田所誠司、釜江 剛、本田繁則、倉田義之、富山佳昭、金倉 讓：Semaphorin 3AはPI3 kinase系を介して血小板機能を抑制する。平成18年11月16日—18日 第29回日本血栓止血学術集会（福岡）

特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）

研究要旨

I T P の病態解析から導かれた診断基準の全国的普及のため、I T P に対する感度・特異性に優れていると報告されている抗血小板抗体産生B細胞検出試験と幼若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。

抗血小板抗体産生B細胞に関しては、慶應義塾大学医学部の桑名先生の指導によるE L I S P O T 法アッセイ手技の習得後、本研究班I T P サブグループ施設の血小板減少症患者の血液を用い、既に感度・特異性に優れていると報告されている慶應義塾大学オリジナル法と我々の測定との相関確認を行い、我々の検査のI T P における感度・特異性などの精度確認および基準値を設定するための検討を行っている。

幼若血小板に関しは、同じ症例検体にてI T P における感度・特異性などの精度確認および基準値を設定するための検討を行っており、血小板減少症患者は健常者に比べ、幼若血小板比率が有意に高値であることを確認した。

A. 研究目的

I T P を診断するための検査として末梢血および骨髄液中の血小板数、P A I g G などの検査があるが、いずれも疾患に特異的な検査とは言い難い。したがって、I T P の病態解析から導かれた新しい診断基準案の確立を目指している本研究班の一員として、E L I S P O T 法を用いた抗血小板抗体産生B細胞試験および幼若血小板の測定系確立を、検査センターとしての立場から検討している。

B. 研究方法

1. 抗血小板抗体産生B細胞試験

抗血小板抗体産生B細胞試験の測定は、既に感度・特異性に優れている

と報告されている慶應義塾大学オリジナル法に準じて作成された株式会社医学生物学研究所の試薬を用いたE L I S P O T 法にて実施している。検討第1段階として慶應義塾大学医学部の桑名先生の指導によるE L I S P O T 法アッセイ技術の習得を行った後、第2段階および第3段階として本研究班I T P サブグループ施設の血小板減少症患者の血液を用い、慶應義塾大学オリジナル法と我々の測定結果との相関確認、検討第4段階（最終）として我々の検査のI T P における感度・特異性などの精度確認および基準値を設定するための検討を本研究班施設より提供を受けた既知（疾患別）検体を用いて実施している。

2. 幼若血小板

幼若血小板の測定はプログラムのバージョンアップを行ったシスメック株式会社が多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いたフローサイトメトリー法にて検査精度の確認を実施している。検討対象症例は抗血小板抗体産生 B 細胞試験の検討第 2 段階以降の症例と同一である。

なお、検体を提供して頂いている各施設においては、十分なインフォームドコンセントを得て検体採取している。

C. 研究結果

1. 抗血小板抗体産生 B 細胞試験

一部の検体で我々の測定と慶應義塾大学オリジナル法の結果に乖離が認められたが、我々の測定手技の習得は充分と判断した。現在実施中の検討第 4 段階における検査結果 (図 1) は、基準値を 2.0 SPOT/10⁵ PBMC 未満と仮定した場合の ITP における陽性率は 55.6% であり、基準値を 1.0 SPOT/10⁵ PBMC 未満と仮定した場合の陽性率は 72.2% であった。しかしいずれの基準値設定でも、他の血小板減少症疾患において陽性と判断する結果であることから、更なる判定技術の向上と追加検討が必要であると示唆された。

2. 幼若血小板

幼若血小板は第 3 段階の検討にお

いて、抗血小板抗体産生 B 細胞の結果を基に検査精度の分析をしたところ、抗血小板抗体産生 B 細胞陽性群の結果 (mean=16.33, SD=11.78) は、健常人における結果 (mean=3.58, SD=1.59) や抗血小板抗体産生 B 細胞陰性群の結果 (mean=12.17, SD=4.36) に比べ有意に高値であることを確認した (図 2)。また第 4 段階の検討において、ITP 患者群 (mean=18.71, SD=11.83) は ITP 以外の血小板減少症群の結果 (mean=9.97, SD=5.22) に比べ有意に高値であることを確認 (図 3) したほか、基準値を健常人の mean+2SD にあたる 6.8% 未満と仮定した場合の ITP に対する感度は 88.9% であった。

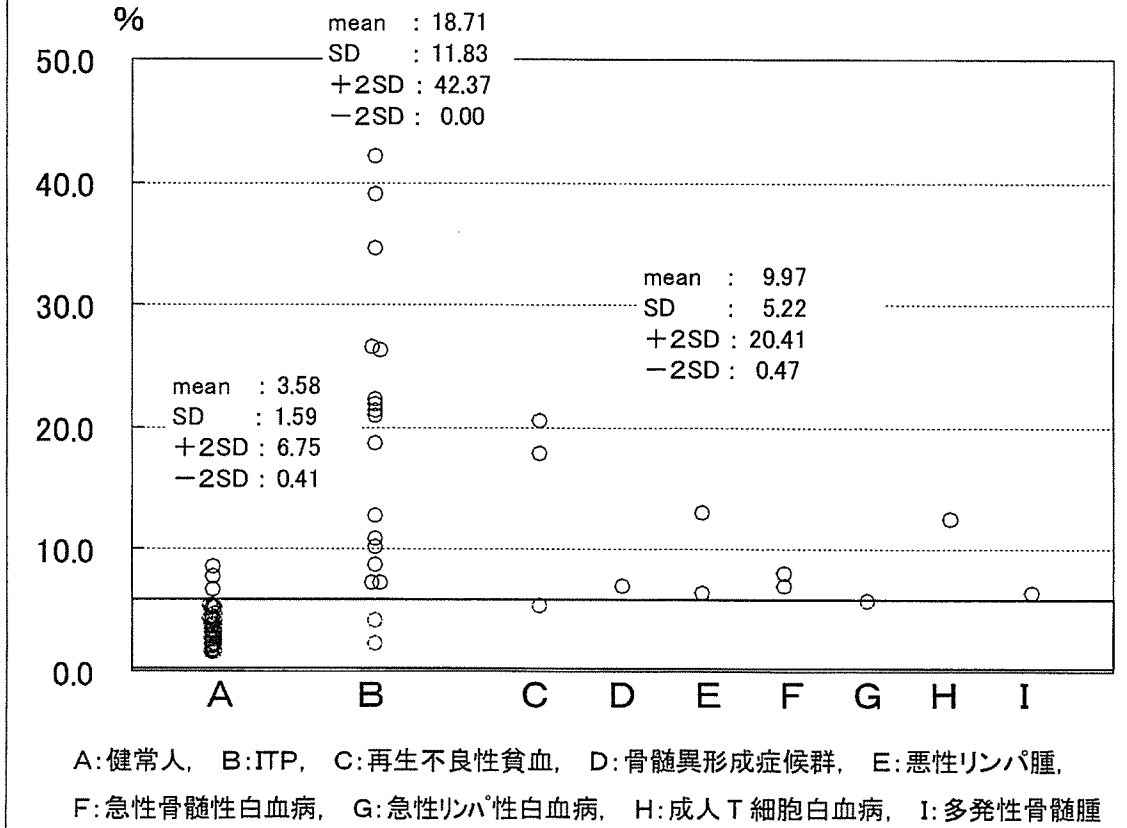
D. 研究発表

特記すべきことなし

E. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

図3. 幼若血小板



乳幼児発症の後天性・特発性 TTP

分担研究者 藤村 吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授
研究協力者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 講師
加藤 誠司 奈良県立医科大学 輸血部 研究員

研究要旨

奈良医大輸血部で集積した本邦 TMA786 例の中で、生後 9 ヶ月～1 才 7 ヶ月幼若乳児に発症した後天性・特発性 TTP を 5 例経験した。本疾患は、先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) との鑑別が困難であるばかりでなく、多くは ITP と当初診断され、強度の血小板減少に対して予防的血小板輸血などを受けていることがあった。5 例中 1 例は死亡し、2 例は脳梗塞による片麻痺が残り、2 例はほぼ全快という予後不良疾患であった。臨床医には、従来本疾患の概念はおろか、その存在さえほとんど認識されておらず、本研究にてこの疾患カテゴリーを解明した。

研究の目的

新生児期に発症する TMA として、我々は先天性疾患である Upshaw-Schulman 症候群 (USS) の病態を明らかにした。USS 患者では、ADAMTS13 活性 (ADAMTS13:AC) は著減するが自己抗体 (インヒビター) を認めない。一方、乳児期から 2 才以前に、ADAMTS13:AC は著減しインヒビターを認める TTP 症例が存在することを発見した。これらの症例は、USS にインヒビターが発生したものであるのか、後天性 TTP であるのか急性期には判断できない。この疾患群は最終的に後天性 TTP と診断されるが、臨床医には全く認識されてい

ない疾患で、新たな疾患概念と考えられるので、臨床経過を報告する。

研究方法

奈良医大輸血部では、平成 18 年 12 月までに全国の医療機関からの依頼によって、TMA 症例 786 例で ADAMTS13:AC およびインヒビターの測定を終了した。その中に生後 9 ヶ月から 1 才 7 ヶ月までに TMA を発症した症例が 5 例存在した。その症例について、依頼病院の主治医より提供された臨床症状および検査所見を解析した。また、ADAMTS13:AC およびインヒビターを経時的に VWFm 法ならびに新規

ELISA法で測定した。ADAMTS13遺伝子解析は、慶応義塾大学医学部の村田満、池田康夫先生のグループによりなされた。

倫理面への配慮

ADAMTS13遺伝子解析は、奈良県立医大、慶応義塾大学および依頼病院の倫理委員会の承認を得た後、対象者に書面での同意を得た。

研究成果

症例1 9ヶ月 女児

現病歴とその後の臨床経過：2000年3月20日に発熱。一旦解熱するも同22日より顔色不良、嘔吐、下痢あり。体幹に出血斑出現のため近医受診し、貧血と血小板減少（2,000/u1）を指摘され、同23日に大阪医大に入院となった。四肢出血斑以外の活動性出血症状はなかったが、血小板減少著明のため血小板（PC）製剤約50 mlを輸血、終了直後に全身痙攣を生じ、頭部CTと脳MRI検査で左大脳に低信号領域があり左脳梗塞と診断された。直ちに血漿交換（PE）療法を開始したが翌朝から右半身片麻痺が出現した。PE実施後の血小板増加と、その後の血小板低下を繰り返しながら、中断を挟んでほぼ37日間に渡ってPE療法を実施した。入院49日目の5月10日に奈良医大輸血部に連絡し、保存されていた血漿を含めた解

析で、ADAMTS13:AC <3%でインヒビター >100 BU/mlの高単位インヒビターが存在する稀症例である事が判明した。インヒビターは入院後約90日頃によく消失し、AC上昇も確認された。8月13日（入院140日目）には退院となり、10月13日にはAc活性は80%でインヒビターも陰性化し正常に復していた。

転帰と現在の治療：以来ほぼ7年の歳月を経た今、軽度右片麻痺が残るも一般状態良好で外来経過観察中である。

症例2 1才7ヶ月 女児

現病歴とその後の臨床経過：2000年7月20日に発熱、近医受診し血小板減少（21,000/u1）にて松戸市立病院に入院。上気道炎と思われる発熱は抗生剤にて軽快。ITPと考えIV-IgG投与するも血小板増加効果なし。またPC製剤投与するも血小板増加なく、さらにステロイドパルス療法実施するも効なし。8月下旬より破碎赤血球著明となる。腎機能障害や神経症状が殆ど認められないことより「USS」を疑い、9月7日と14日にFFPを投与するも、これも効果なし。同年11月に奈良医大輸血部に連絡しADAMTS13:AC <3%の結果を得る。両親のACは60-40%であり、一旦「USS疑い」の返事を受ける。一般状態が良いためPEは実施せずに退院した。その後間もなく、同インヒビター

陽性 (>5 BU/ml) が判明した。通院中の2001年1月26日に貧血と血小板減少が進行のため再入院。交換輸血2回とPE療法3回を実施するも効果殆ど無く中断。その後MAPとPC製剤の輸注を続けるも、2月24日に意識障害、人工呼吸下で気管内出血し、同日死亡。

転帰：死亡

症例3 1才7ヶ月 男児

現病歴とその後の臨床経過：2002年7月12日に咳と微熱にて近医受診。同14日に点状出血斑出現し、翌15日から鼻出血出現持続のため近医に入院。血小板減少と貧血があり「HUS」を疑われ、同日千葉県立こども病院に転院。傾眠傾向、肝季肋下4cm 触知、脾腫なし。尖頭、副耳などの小奇形あり。頭部CT検査で出血はないが、直径1mm程度の石灰化が5個確認された。血小板減少(9,000/u1)と貧血が高度でFFP、ステロイド、IV-IgG投与等を行った。一方、PC製剤10単位投与にて直後45,000/u1と上昇したが、13時間後に7,000/u1と著減し、DIC所見陰性でLDH高値(2,935 IU/L)である事からTTPを疑い、PE療法を連日3日間行い、血小板増加と意識清明化が確認できた。2002年8月5日に保存血漿と共に奈良医大輸血部にADAMTS13解析を依頼。その結果、7月15日の入院時で、ADAMTS13:AC <3%で

同インヒビター 2.3 BU/mlの結果が得られた。その後、同年9月20日の時点でAC<3%と著減したままであったが、臨床症状が安定していたので略治退院した。通院中の2003年1月10日のADAMTS13:ACは<3%で、インヒビターは0.6 BU/mlとやや改善が確認された。転帰と現在の治療：外来経過観中であるが、2006年11月8日のADAMTS1:ACは77%で同インヒビター陰性が確認された。現在、ほぼ完治しているものと考えられる。

症例4 1才1ヶ月 男児

現病歴とその後の臨床経過：2002年6月15日に発熱し受診。同20日に褐色尿にて検査し、Hb12.9 g/dl、血小板減少(38,000/u1)が確認された。同24日まで連続9日間発熱持続し、WBC 12,000/u1、Hb7.2g/dl、血小板46,000/u1、また末梢血で血球貪食像(+)であることより、血球貪食症候群(HPS)を疑われ、同日島根医大に入院となった。HPSとHUSを疑いPC製剤5単位と洗浄赤血球1単位を投与。翌25日にPC製剤15単位を追加投与後、骨髓検査を実施した。血小板数はPC投与直後に増加したがすぐに低下した。同28日、TTPを疑いFFP 1単位を投与。投与後に血小板数は40,000/u1に増加し、以後FFP 1~2単位/日を投与。しかし同30日夜間から早朝にかけて肉眼的

血尿が、また朝には右上下肢麻痺が出現した。頭部CTでは病変確認できず、7月1日に脳MRIにて左頭頂葉に約3x4cmサイズの「梗塞巣」と考えられる低信号領域を確認。同2日よりPE療法実施。その後、状態は急激に好転し、7月6日に解熱、血小板数は同8日には187,000/u1となった。症状が一段落した7月17日に奈良医大輸血部に連絡し、7月2日（治療中）の血漿サンプルで、ADAMTS13:AC 5%、インヒビター陰性の結果が得られた。

転帰と現在の治療：外来経過観中。脳梗塞による右上肢麻痺は残っているが、日常生活には殆ど支障なし。ステロイド療法（プレドニン3.5-4mg 隔日投与）により血小板数は安定（300,000/u1 前後）している。

症例5 9ヶ月 男児

現病歴とその後の臨床経過：2005年1月19日に発熱。翌日、現住所の仙台市から、親戚のいる埼玉県川口市に移動、発熱持続と、新たに出血斑出現のため川口市の医療センター受診し、血小板減少(9,000/u1)を指摘された。同26日東京医歯大病院に入院し、TTPの臨床診断と共に奈良医大輸血部に連絡し、ADAMTS13:AC<3%と著減が確認されFFPを投与。その後間もなく、同インヒビター2.8 BU/mlの結果が得られ、この結果より2月3日に国立成育医療セン

ターに転院し、同所でPE治療を6日間受ける。血小板数の増加は一過性であり、その後ステロイド治療が開始され、PC製剤の少量持続輸注がなされた。この間血小板数は10,000/u1以上であった。経過良好にて3月23日宮城県立こども病院に転院。この時点でAC<3%、インヒビター3.75 BU/mlであった。この後退院した。

転帰と現在の治療：小康状態で、外来通院中の2005年9月8日のADAMTS13:ACは依然として<3%であったが、同インヒビター0.7 BU/mlと力価低下が確認された。この時点でも、「USSに生じた同種抗体」の可能性も考え、同遺伝子解析を実施し、正常である事を確認。2006年11月1日の外来受診時はAC106%、同インヒビター<0.1 BU/mlと、正常に復していた。

以上の5例のまとめを表に示す。5例の乳幼児発症の後天性・特発性TTPの特徴をまとめると1) 生後9ヶ月から1才7ヶ月の乳幼児に見られる。2) 先行感染（発熱）に続いて出血症状が出現していることが多い。そのため、TMA以外の出血症をまず疑い、出血防止のため予防的な血小板製剤輸注がされている傾向がある。これが症状を重篤化させている可能性があり、1例が死亡、2例が脳梗塞による片麻痺と予後は不良である。3) ADAMTS13活性著減

期間が推定6ヶ月以上と長いため、USSに同種抗体が出現した場合との鑑別が困難である。また、後天性と診断しても、病状が安定しており、治癒に至らない状態で退院させざるを得ない。

4) 5家系中3家系でADAMTS13遺伝子解析を行ったが責任変異は発見できなかった。2例の家系でexon 5、15、19にサイレント変異が、また1例がP475S変異のヘテロ接合体であった。

考察

現在までの我々の経験では、新生児期に原因不詳の重症黄疸で発症し、ADAMTS13:ACが著減していることを確認した症例はすべてUSSであった。しかし、この時期を越えて、乳児期および幼児期早期にTMAを発症した症例でADAMTS13:ACが著減している症例はすべて後天性・特発性TTPであった。このような時期に血小板減少を認めた場合、多くの臨床医はITPなどTMA以外の疾患を疑い、出血を危惧して予防的な血小板輸血を行うことが多い。しかし、この予防的な血小板輸血が病態を悪化させている可能性が高いことより、この疾患について認識を高め、誤った血小板輸血を防ぐことが重要であると考えられる。

ADAMTS13依存性TMAがどのように診断されていることが多いかを、図に示した。2才以上で血小板減少を認め

た場合、ITPと診断されていることが多いが、女性の場合は妊娠時期にTMAを発症してUSSと診断された症例を経験している。また男性の場合は、50才前後となって肝疾患や手術などの侵襲によってTMAを発症しUSSと診断された症例もある。今後TMAの中のような疾患群について検討を進める必要がある。

ADAMTS13活性およびインヒビター測定が外注検査で可能となり、一般病院においても簡単に検査することが可能となった。しかし、このような疾患の存在を認識していないと誤った治療法を選択する可能性があり、このような疾患の啓蒙が重要である。

結論

生後9ヶ月～1才7ヶ月の幼若乳幼児期に発症するTMAは先天性よりもむしろ後天性・特発性TTPを考えるべきである。この時期に血小板減少を認めた場合、ADAMTS13活性およびインヒビターの測定が重要である。早期に本疾患を鑑別することによって、血小板輸血などの誤った治療法を回避することが可能である。

健康危険情報

なし

研究発表