

XN-1000はXE-2100よりも測定精度が改善されていると考えられた（AUC: RP% 0.959, XN-1000 0.956, XE-2100 0.863）。

またXE-2100では赤血球粒子の影響を受けやすいことが予想される。実際、溶血に伴う破碎赤血球が増加しているPNH症例を検討した結果、XE-2100ではIPF%の基準範囲を大きく上回る症例が多数認められたのに対し、XN-1000ではすべての症例は正常範囲内にあった。

2) 血小板機能測定に関する検討: 最初にFCA法の妥当性の検討を行った。血小板数が 14.0 万/ μ lであるITP患者および正常コントロール例においてFCM法と通常の血小板凝集能検査（LTA法）の比較を行ったところ、ほぼ同等の結果が得られることを確認した。

次に、ITP症例における血小板機能の検討を行った。FCA法においては多くのITP患者で、PMA、ADPおよびPAR1刺激に対する凝集反応の低下が認められた。ADPおよびPAR1刺激後のPAC1結合およびCD62P発現も同様に低下傾向を示す症例が多かった。これら血小板機能の低下と抗GPIIb-IIIa抗体の有無あるいはそのエピトープと明らかな相関は認めなかったが、抗GPIIb-IIIa抗体を有する1例においては著明なアゴニスト刺激後のPAC1結合が著明に障害されていた。またITP症例における血小板機能の低下とTPO受容体作動薬の有無との関連は認め

なかった。

D. 考察

我々はITP診断においてFCMを用いた網状血小板測定が有用であることを示してきたが、その測定方法の煩雑性から標準化することが困難であった。今回の検討により、新機種であるXN-1000を用いたIPF%測定はFCM法に匹敵する感度と特異度を得られることが明らかとなった。更にXN-1000においては赤血球分画との分離が向上したことから破碎赤血球の影響を受けにくいことも示された。XN-1000は既に多くの施設で導入されており、今後、複数の施設における前向き試験によりそのITP診断への有用性が証明されることが期待される。

ITP症例における血小板機能に関しては、意外なことに多くの症例において正常例より低下しているという結果であった。この結果がITPに特異的なことであるかどうかは、他の原因による血小板減少例と比較検討する必要がある。また症例によっては抗GPIIb-IIIa抗体により血小板機能が大きく影響される可能性があることが示された。また、今回、TPO受容体作動薬使用により血小板機能に大きな差が見られなかったが、同一患者においてTPO受容体作動薬使用前後の変化は検討できておらず、更なる解析が必要である。

E. 結論

ITP 診断において XN-1000 を用いた IPF% 測定が有用である可能性が示された。また血小板減少患者における血小板機能を FCM を用いることにより検討することが可能であり、ITP 患者では血小板機能が低下している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
- 2) Kiyokawa T, Koh Y, Mimura K, Nakayama K, Hosokawa M, Sakuragi M, Morikawa T, Nakao M, Aochi H, Fukumori Y, Kanagawa T, Nagamine K, Kimura T, Tomiyama Y. A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia in the presence of both anti-HPA-4b and anti-HPA-5b antibody: clinical and serological analysis of the subsequent pregnancy. *Int J Hematol*. 2014 Oct;100(4):398-401.
- 3) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 藤

村欣吾, 倉田義之, 小林隆夫, 木村正, 安達知子, 渡辺 尚, 今泉益栄, 高橋幸博, 松原康策, 照井克生, 桑名正隆, 金川武司, 村田 満, 富山佳昭. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. *臨床血液* 55:934-947, 2014

- 4) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療. *臨床血液* 55:2087-2094, 2014
- 5) 柏木浩和, 富山佳昭. 血小板機能異常症. よくわかる血栓・止血異常の診療 (金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp92-104
- 6) 柏木浩和. 止血異常の診断のすすめかた-病歴聴取、診察、止血スクリーニング検査とその読みかたの重要性- *Medical Practice* 31:14-22, 2014
- 7) 柏木浩和. ITP の病態解析. *Annual Review 血液* 2014 (高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二編), 中外医学社, 東京, 2014, pp192-197
- 8) 柏木浩和. 血小板機能異常症の診断と治療. *EBM 血液疾患の治療* 2015-2016 (金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp434-438
- 9) 富山佳昭. 免疫性血小板減少性紫斑病. *血液疾患 最新の治療-2014-2016-* (直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二編), 南江堂, 東京, 2014, pp221-224
- 10) 富山佳昭. 血小板減少. *medicina* 51:448-451, 2014
- 11) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. *診療ガイドライン UP-TO-DATE*

- 2014-2015 (門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹監修), メディカルレビュー社, 大阪, 2014, pp429-434
- 12) 富山佳昭. 自己抗体の標的抗原 — ITP を中心に — 日内会誌 103:1570-1579, 2014
- 13) 富山佳昭. 出血傾向の鑑別診断. 内科 114:193-197, 2014
- 14) 富山佳昭. ITP の治療指針. EBM 血液疾患の治療 2015-2016 (金倉 譲, 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸編), 中外医学社, 東京, 2014, pp408-412
- 15) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) よくわかる血栓・止血異常の診療 (金倉 譲, 富山佳昭編), 中山書店, 東京, 2014, pp80-91
2. 学会発表
- 1) The American Society of Hematology 56th Annual Meeting (2014. 12. 6-9, Moscone Center, San Francisco, CA, USA, Burns LJ) (ポスター) Kiyomizul K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. α IIb (R990W), a constitutive activating mutation of integrin α IIb β 3, knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function.
- 2) 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014. 5. 15-17, 奈良県文化会館, 奈良, 藤村吉博) (一般口演) 清川知子, 中山小太郎純友, 細川美香, 櫻木美基子, 森川珠世, 中尾まゆみ, 青地 寛, 永峰啓丞, 味村和哉, 木村 正, 高 陽淑, 福森泰雄, 富山佳昭. HPA5b 抗体に起因する NAIT 症例: 第 1 子と第 2 子の HPA 抗体の解析
- 3) 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行) (教育講演) 富山佳昭. 血小板機能異常症の分子病態
- 4) 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行) (一般口演) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 譲, 富山佳昭. インテグリン α IIb β 3 活性化変異、 α IIb (R990W) ノックインマウスの解析
- 5) 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (2014. 5. 29-31, 大阪国際交流センター, 大阪, 宮田敏行) (ポスター) 本田繁則, 池島裕子, 田所誠司, 富山佳昭, 宮田敏行. インテグリン α IIb β 3 機能発現における Integrin-linked kinase の役割
- 6) 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲) (教育講演) 柏木浩和, 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療
- 7) 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 譲) (一般口演) 清水一亘, 柏木浩和, 國島伸治, 坂野史明, 森川陽一郎, 加藤 恒, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉 譲, 富山佳昭. α IIb β 3 活性化変異、 α

IIb(R990W)ノックインマウスは巨大血小板減少症を伴う血小板無力症様の表現型を示す

- 8) 第 76 回日本血液学会学術集会
(2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓) (一般口演) 櫻木美基子, 林 悟, 丸山美保, 兜森 修, 清川知子, 永峰啓丞, 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 讓, 富山佳昭. Diagnostic value of IPF% measured by XN-1000 analyzer for primary ITP is comparable with FCM method.
- 9) 第 76 回日本血液学会学術集会
(2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓) (ポスター) 柏木浩和, 清水一亘, 加藤 恒, 田所誠司, 森川陽一郎, 金倉 讓, 富山佳昭. ITP患者における血小板機能評価: フローサイトメトリーを用いた検討
- 10) 第 76 回日本血液学会学術集会
(2014. 10. 31-11. 2, 大阪国際会議場, 大阪, 金倉 讓) (一般口演) 宮川義隆, 勝谷慎也, 矢野尊啓, 野村昌作, 西脇嘉一, 富山佳昭, 東原正明, 白杉由香理, 西川政勝, 尾崎勝俊, 阿部貴行, 菊地佳代子, 佐藤裕史, 金倉讓, 藤村欣吾, 池田康夫, 岡本真一郎. Investigator-initiated clinical trial of rituximab for chronic primary immune thrombocytopenia
- 11) 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会
(2014. 11. 22-25, 福岡国際会議場, 福岡, 康 東天) (一般口演) 林 悟, 櫻木美基子, 丸山美保, 兜森 修, 加藤 恒, 柏木浩和, 金倉 讓, 富山佳昭. ITP 診断における IPF%測定機器の比較

検討 ~新機種 XN-1000 と XE-2100 による自動測定~

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨

1990年に厚生省研究班により作成された特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の診断基準では、血小板減少をきたしうる他疾患の除外に主眼がおかれている。平成16年度に本研究班で多施設前向き研究を実施し、ITPに感度、特異度の高い臨床検査を組み合わせることで積極的にITPを診断する基準案を作成した。しかし、項目に含まれる抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞、血小板関連抗GPIIb/IIIa抗体、網血小板比率、血漿トロンボポエチンは保険診療上測定できない。そこで、本年度はすでにキット化に成功している抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞（ITP-ELISPOT）を体外診断薬として承認申請するための計画を立案した。較正用基準物質としてGPIIb/IIIaに対するヒト型モノクローナル抗体産生細胞を用い、B細胞のviabilityを評価する陽性コントロールとして抗ヒトIgG抗体の固相化、GPIIb/IIIaに対する特異的反応の陽性コントロールとしてキメラ型抗GPIIb/IIIaモノクローナル抗体を固相化したビーズの使用により課題の克服が可能なが判明した。キット構成の確定後には有用性を検証するための多施設臨床試験の実施が不可欠である。

A. 研究目的

我が国では1990年に厚生省研究班により作成された特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の診断基準が現状でも広く用いられている。この基準では、出血症状と血小板減少症があり骨髄検査で巨核球の減少や他系統に異型性がなく、血小板減少をきたしうる他疾患の除外が診断根拠となる。血小板減少をきたす全ての疾患を診療で除外することは現実的に不可能で、そのために数多くの検査を行うことは医療経済的にも好ましくない。そこで、平成16年度に本研究班で多施設前向き研究を実施し、ITPに感度、特異度の高い臨床検査を組み合わせることで積極的にITPを診断する基準案を作成した。本基準は侵襲性の低い血液検査のみで迅速に結果が得られ、感度93%、特異度75%と良好な結果を示した。しかしながら、項目に含まれる抗GPIIb/IIIa抗体産

生B細胞、血小板関連抗GPIIb/IIIa抗体、網血小板比率、血漿トロンボポエチンは保険診療上測定できない。抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞、網血小板比率、血漿トロンボポエチンは研究目的での受託測定が可能になったが、検査費用が発生することから一般診療で普及していない。これら問題点を解決するためには、再現性・汎用性の高い臨床検査キットの作成およびその体外診断用医薬品としての承認が不可欠である。そこで、本年度は、すでにキット化に成功している抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞（ITP-ELISPOT）を診断用医薬品に求められる基本性能を満たすレベルまで質を高めるために必要な対策、計画を立案することを目的とした。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構（PMDA）による体

外診断用医薬品の承認申請に係わる関連通知（<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/taigai.html>）、および ITP-ELISPOT と同様の測定原理を用いてすでに体外診断用医薬品としての承認されている先行品の T-スポット TB の体外診断用医薬品製造販売承認申請書(84033000)を参考に、ITP-ELISPOT の承認申請までに必要な基本性能、手続きを検討した。

（倫理面に対する配慮）

本研究は倫理審査を必要とするいかなる指針にも合致しない。

C. 研究結果

1. 品質管理および校正用基準物質

実際に流通している製品がその性能を保っていることを証明するためには品質管理に用いる校正用基準物質が必要である。校正用基準物質を用いることで、製造したキットの感度、正確性、同時再現性が確認でき、またキットの検出感度や測定範囲を設定するためにも応用することができる。一定の評価を常に行うためには抗 GPIIb/IIIa 抗体を産生する細胞が必要である。そのためには、ITP 患者末梢血または脾細胞由来の B 細胞からミエローマ細胞株との融合によりハイブリドーマ株を作成することが望ましい。GPIIb/IIIa に対するヒト型モノクローナル抗体産生細胞を陽性管理検体、GPIIb/IIIa 以外のヒト型モノクローナル抗体産生細胞を陰性管理検体として使用することで常に正確な評価が可能となる。

2. キット内のコントロール

ELISPOT 法では生細胞を 4 時間培養することから、検体として用いる B 細胞の生存性 (viability) をキット毎に確認する必要がある。そこで、抗原として GPIIb/IIIa に加

えてウシ血清アルブミン (BSA)、ヒツジ抗ヒト IgG 抗体をセットで用いることで、B 細胞の生存性の評価が可能と考えた。生存 B 細胞が多数存在すれば抗ヒト IgG 抗体固相ウェルで多数のスポットが観察され、一方 BSA 固相ウェルではスポットが検出されない。この状態で GPIIb/IIIa 固相ウェルにおけるスポット数の評価が可能になる。

次に抗 GPIIb/IIIa 抗体産生細胞の陽性、陰性コントロールの設定が必要である。校正用の抗 GPIIb/IIIa 抗体産生ハイブリドーマは生細胞であるため各キットに加えることはできない。そこで、ヒト抗 GPIIb/IIIa 抗体を固相したビーズを陽性コントロール、ヒト IgG を固相したビーズを陰性コントロールとすると、保存性が高まりキットの構成目に加えることが可能になる。予備実験では 5.6 μm 径のビーズを用いることで患者検体を用いた際に観察されるスポットに類似したスポットの形成を確認している。

3. カットオフや測定条件の設定

試薬のカットオフ設定には臨床検体を用いた検討が必要である。キットの仕様が決まった段階で健常人、ITP 患者、ITP 以外の血小板減少症患者を用いたプレ臨床試験を実施し、感度、特異度のバランスのとれたカットオフを設定する必要がある。同時に ITP 患者および健常人検体を用いて検体量、採血から測定までの時間（保存安定性）、抗凝固薬の影響などの最適化を図る。

4. 臨床性能試験の実施

PMDA の資料によると診断用医薬品の臨床性能試験には多施設で 150 検体以上の解析が求められる。新しい ITP 診断基準案の項目に含まれる網血小板比率、血漿トロンボポエチンと同時に試験が組めれば効率よい進捗が可能である。

D. 考察

今回、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞 (ITP-ELISPOT) を診断用医薬品として承認申請するための開発計画を立案することができた。幸いにも、同様の測定原理を用いた T-スポット TB がすでに診断用医薬品として承認されていたため、その承認資料を参考に必要事項を明確にすることができた。今後のスケジュールとして、平成 27 年度中に校正用基準物質の作成を完了し、臨床検体を用いたプレ臨床評価を開始したい。平成 28 年度末までにカットオフの設定と同時に試薬の最終仕様を確定する。これら基礎的検討を 3 年間の研究期間で完了できれば、平成 29 年度に臨床性能評価試験を実施し、年度内に承認申請をしたい。来年度以降も本スケジュールの実現に向けて本テーマを推進したい。

E. 結論

ITP 診断基準案に含まれる抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞 (ITP-ELISPOT) を診断用医薬品として承認を受けるための計画を立案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. PLoS One. 2014; 9(1): e86943.
- 2) Kuwana M. Dysregulated negative immune regulators in immune thrombocytopenia. ISBT Sci. Ser. 2014; 9: 217-222.

- 3) Nishimoto T, Numajiri M, Nakazaki H, Okazaki Y, Kuwana M. Induction of immune tolerance to platelet antigen by short-term thrombopoietin treatment in a mouse model of immune thrombocytopenia. Int. J. Hematol. 2014; 100(4): 341-344.

2. 学会発表

- 1) 桑名正隆: Cellular mechanisms for immune thrombocytopenic purpura - new insights and their relevance in treatment. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (大阪). 2014. 5.
- 2) 桑名正隆: ; Immune thrombocytopenia: roles of immune regulatory mechanisms in autoimmune pathogenesis. 第 43 回日本免疫学会学術集会 (京都). 2014. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

臨床調査個人票（平成 24 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

研究分担者 羽藤 高明 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部准教授
研究協力者 島田 直樹 国際医療福祉大学基礎医学研究センター教授
研究協力者 倉田 義之 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科教授

研究要旨

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 24 年度の臨床調査個人票をもとに解析した。年間新規患者数は 4,562 人と推計された。高齢者に多い疾患であり、女性では 35 歳前後にも小ピークがあった。新規患者の約 8 割が血小板数 5 万以下であった。治療ではトロンボポエチン受容体作動薬の投与例が急速に増加していた。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病(以下 ITP)は、しばしば治療に難渋し、長期間にわたって治療を必要とする難治性疾患である。厚生労働省は ITP を特定疾患に指定し、患者への支援を実施してきている。今後の ITP 患者への治療計画、支援計画をたてるにあたりわが国における ITP 患者の実態を把握することは非常に重要であると考え。本研究では ITP 患者より厚生労働省へ提出された臨床調査個人票をもとに平成 24 年度における ITP 患者の実態を解析したので報告する。

B. 研究方法

厚生労働省健康局疾病対策課より平成 24 年度の ITP 症例の臨床調査個人票をもとに入力されたデータの提供を受けた。このデータを用いて入力項目別に診療状況の詳細を解析した。

（倫理面への配慮）

本疫学研究の施行に当たっては愛媛大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果および考察

1. 臨床調査個人票登録率

都道府県から厚労省に提出された臨床調査個人票は 18,115 人分であった。難病医学研究財団 難病情報センターの資料では平成 24 年度 ITP 医療受給者証交付数は 24,100 人であるので全国 ITP 患者の 75%において臨床個人調査票を解析できた。同様な方法で算出した平成 18 年度～24 年度の 7 年間の個人票登録率（解析症例率）を表 1 に示す。登録率は 43-85%の幅があったが、平成 21 年度以降は 70-80%台で安定していた。

2. ITP 患者発生数

平成 24 年度に新規発症した患者数を表 2、3 に示す。新規患者登録数は男女合わせて 3,192 名であった。回収率 75%の数値であることを考慮すると本邦における平成 24 年度新規患者数は 4,256 名であると推計された。

表 4 に平成 18 年度～24 年度の 7 年間の新規患者発生数の推移を示す。年度別登録率（表 1）を考慮した推定新規患者数は約 4,000 人前後で推移していた。

3. 新規患者年齢分布

急性型の年齢分布を図1に示す。男女とも56～85歳に幅広いピーク（最大ピークは80歳台）があり、加えて女子では31～35歳に小さなピークがあった。男女とも5歳以下にも小さなピークがあった。

慢性型の年齢分布を図2に示す。男女とも51～85歳に大きなピーク（男では76～80歳、女では71～75歳に最大ピーク）を認めた。女では更に16～40歳に幅広いピーク（31～35歳に最大ピーク）を認めた。16～75歳で女は男の約1.4～6.4倍多かった。一方、76歳以上では男女差を認めなかった。

従来認められた小児ITPのピークは平成24年度も殆ど認められなかった。小児ITPにおいては、小児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業が行われている。これらの制度や研究事業に申請すると特定疾患に申請するよりも一部負担金の免除など有利との考えで、小児ITP症例は特定疾患に申請せず、小児医療費助成制度や小児慢性特定疾患治療研究事業のほうへ申請が行われていると推測された。そのため小児における発症のピークが消失していると考えられた。

4. ITP 更新患者数

平成24年度に更新申請があった患者数を表5、表6に示す。更新患者数は男女合わせて14,923名であった。登録率75%の数値であることを考慮すると本邦における平成24年度更新患者数は19,897名であると推計された。

表7に更新申請症例の平成18年度～24年度の症例数の推移を示す。年度別回収率（表1）を考慮した推定患者数はこの7年間、20,000人前後で推移しているものと思われた。

5. 更新・慢性型患者の年齢分布

慢性型の更新患者の年齢分布を図3に示す。女では51～85歳に大きなピーク（61～65歳に最大ピーク）があり、21～50歳にもなだらかなピークがあった。男では56歳より増加傾向を示し、71～75歳にピークを認めた。女が男の2.36倍多かった。

6. 身体障害者手帳、介護認定、日常生活の不自由度

身体障害者認定の有無を表8に示す。身体障害者手帳を交付されている症例は7.5%前後で、大多数の症例は身体障害者の認定を受けていなかった。身体障害者の認定がITPによるものか、他の身体的要因によるものかは不明であった。

介護認定の有無を表9に示す。要介護、要支援認定者もごく一部の症例のみであった。

日常生活不自由度を表10に示す。28%前後の症例がやや不自由あるいは介護を要するとの回答であったがITP症例が非常に高齢化しているため高齢による身体の不自由さを反映しているのではないかと推測された。

7. 生活状況

生活状況を表11に示す。新規・急性型症例では56%の症例が就労、就学、家事など社会生活を保っていた。一方、新規・慢性型や更新・慢性型では72～80%の症例が社会生活を保っていた。

8. 受診状況

受診状況を表12に示す。新規・急性型症例では50%の症例が入院していた。新規・慢性型症例においても21%の症例が入院していた。一方、更新・慢性型症例では入院中の症例は1%とごく一部で大半の症例は主に通院であった。

9. 出血症状

出血症状を図4に示す。新規・急性型では出血症状を呈する症例が多く、紫斑を77%の症例において認めた。その他、歯肉出血(31%)、鼻出血(19%)など、粘膜出血の頻度も高かった。新規・慢性型では紫斑を57%に認めたが、急性型に比べ粘膜出血の頻度は14%、9%と低かった。更新・慢性型では紫斑を39%に認めたが粘膜出血はいずれも6%と新規申請症例に比べると頻度は低かった。治療の結果、出血症状が軽減しているためと思われた。

10. 血小板数

血小板数を図5に示す。新規・急性型症例においては血小板数1万以下の症例が66%と多かった。新規・慢性型においても血小板数1万以下の症例を29%に認め、5万以下の症例が80%であった。一方、更新・慢性型症例においては血小板数が5万以下の症例は少なく、53%の症例で5万以上であり、治療の結果を反映しているものと思われた。

11. 特殊検査

新規症例における骨髓検査、PAIgG、抗血小板自己抗体検査、網状血小板検査の実施率を表13に示す。骨髓検査は急性型で91%、慢性型で88%とほぼすべての症例で実施されていた。ITPに特異的な検査である抗血小板自己抗体検査は5~6%、網状血小板検査は11~14%と実施率は非常に低かった。

表14に最近7年間における特殊検査の実施率の推移を示す。骨髓検査は90%前後、PAIgGは約60%の症例で実施されていた。一方、自己抗体検査は6%前後、網状血小板検査はわずかに増加の傾向を示しているが14~19%の症例で実施されているのみであった。これらの特殊検査は一部の施設を除き施行できないためと思われた。早急に検査セン

ターなどで可能となることが必要と考えられた。

12. 治療

新規症例において選択された治療法を図6、7に示す。新規・急性型ではプレドニゾン治療が82%の症例において選択されていた。次いで大量IgG療法が31%、ピロリ除菌が28%の症例で施行されていた。また新規・慢性型においてもプレドニゾン治療が57%の症例で選択されていた。次いでピロリ除菌、大量IgG療法が実施されていた。

新規症例におけるピロリ除菌療法の年度別の推移を図8に示す。この数年間は35%前後で推移していた。

図9に更新症例でこの1年間に試みられた治療法、図10に全経過で実施された治療法を示す。更新症例においてもこの1年間ではプレドニゾン治療が最多で57%の症例に実施されていた。これは各種治療に抵抗性でプレドニゾンによる維持療法が行われていた症例を含むためと推察された。一方、全経過で見るとプレドニゾン治療が78%、次いでピロリ除菌療法、大量IgG療法、摘脾など各種の治療が行われていた。平成22年12月~平成23年4月に発売された新規薬剤(レボレード、ロミプレート)であるトロンボポエチン受容体アゴニスト(TRA)は9%の症例で使われていた。

TRAを含むその他の薬剤の使用状況を表15、表16に示す。セファランチン、ビタミンC、加味帰脾湯などに変化はなかったがTRAは平成23年度以降、急激な増加を示していた。

13. この1年間の経過

この1年間の経過を表17に示す。更新・慢性型症例では、不変69%、軽快22%、徐々に悪化5%であった。ITPは良性疾患

ではあるが難治性の疾患であることがうかがわれた。

1 4. 罹病期間

更新症例（慢性型）における罹病期間を図 11 に示す。罹病期間は 1 年未満の症例から 50 年以上に及ぶ症例まで幅広く分布していた。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疾患であることを現しているものと思われた。

1 5. 合併症

ITP は罹病期間が長期にわたることが多い。その間には多くの合併症を併発することが懸念される。特にプレドニゾン治療が長期にわたって行われるためプレドニゾンによる副作用が懸念される。調査表に記載されていた合併症を図 12 に示す。

プレドニゾンの影響と考えられる糖尿病の頻度が高い。またプレドニゾンや免疫抑制剤の長期投与が原因ではないかと考えられる脊椎骨折や重症感染症も報告されていた。脳出血は原疾患に基づく重篤な合併症であるが、プレドニン等の治療に基づく重篤な合併症である重症感染症は脳出血よりも多く発生していた。その他の合併症として高血圧症、脂質異常症（高脂血症）、大腿骨頭壊死などが報告されていた（図 13 参照）。

1 6. 難治症例の頻度

難治症例の定義は明確ではないが、摘脾を含む各種治療を行っても血小板数が低く（血小板数 2 万以下）、出血傾向を示している症例と考え、臨床調査個人票から上記条件にて絞り込み、難治症例数を推計した。

更新申請症例で慢性型 13,349 例を対象とした（表 18）。まず血小板数 2 万以下の症例に絞り込むと 2,534 例（19.0%）の症例が対象となった。血小板数 2 万以下の症例を、さらに出血傾向を示していた症例に絞り込む

と 1,931 例（14.5%）が対象となった。出血傾向を示している症例のうちプレドニゾン治療をされていた症例は 1,404 例（10.5%）であった。各種治療に抵抗性であるとの考えに従い、摘脾済み症例に絞り込むと大幅に減少し、303 例（2.3%）が難治例に相当すると考えられた。

表 19 に難治症例頻度の年度別推移を示す。難治症例頻度は 2.3~2.8% で推移しており、一定の頻度で存在していた。

E. 結語

1. 新規症例数は 4,256 人と推計された。年間発症者数は最近 7 年間、4,000 人前後で推移しており、発症率に変化はなかった。
2. 更新症例数は 19,897 人と推計された。本邦の患者数は最近 7 年間、20,000 人前後で推移していた。
3. 特殊検査では、骨髄検査実施率 90% 前後、PAIgG 60% 前後、自己抗体検査 6%、網状血小板 14% 前後であった。最近、網状血小板検査が増加傾向を示していた。
4. 治療ではトロンボポエチン受容体作動薬（TRA）の投与例が急速に増加していた。
5. 難治症例頻度は 2.3% であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Sato Y, Onishi S, Yasukawa M: Development of exogenous FVIII-specific inhibitor in a mild hemophilia patient with

- Glu272Lys mutation. *Haemophilia* 20:e179-182, 2014.
- 2) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIb/IX monoclonal IgM antibody. *Ann Hematol* 93:711-712, 2014.
 - 3) Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M: Dramatic and prompt efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol* 93:1779-1780, 2014
 - 4) 羽藤高明 止血異常に対する輸血療法の基本—適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方— *Medical Practice* 31:110-114, 2014.
 - 5) 羽藤高明 血栓性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2014 PP654-655, 2014 医学書院 東京
 - 6) 羽藤高明 先天性および後天性血管障害による出血 血液疾患最新の治療 2014-2016 pp217-220, 2014 南江堂 東京
 - 7) 羽藤高明 血小板輸血の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp59-64, 2014 南江堂 東京
 - 8) 羽藤高明 新鮮凍結血漿の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp65-70, 2014 南江堂 東京
 - 9) 羽藤高明 凝固因子製剤の分類とその適応 出血性疾患の実践診療マニュアル pp71-77, 2014 南江堂 東京

2. 学会発表

- 1) 羽藤高明 輸血ガイドラインの見直し「血小板濃厚液使用指針の見直し」第62回日本輸血細胞治療学会総会 2014.5.15 奈良
- 2) 羽藤高明 血栓症包囲網—多方面から血栓症を考える—「最新の血栓形成機序から血栓症を考える」第47回日本臨床衛生検査技師会中四国支部医学検査学会 2014.9.14 松山
- 3) 羽藤高明 最新の血栓形成機序から治療を考える 第34回日本静脈学会総会教育講演 2014.4.18 名護
- 4) 羽藤高明 輸血医療の最近の進歩 第51回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 2014.11.30 松山
- 5) 山之内純、羽藤高明 クロピドグレル服用脳梗塞患者でのVASP assay に対するCYP 遺伝子多型とシロスタゾール併用の影響 第36回日本血栓止血学会学術集会 2014.5.30 大阪
- 6) 山之内純、羽藤高明、中西英元、浅井洋晶、松原悦子、谷本一史、東太地、藤原弘、薬師神芳洋、安川正貴 Activation status of integrin α IIb β 3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation 第76回日本血液学会総会 2014.10.31 大阪
- 7) Jun Yamanouchi, Takaaki Hato, Etsuko Matsubara, Taichi Azuma, Hideyuki Nakanishi, Hiroshi Fujiwara, Yoshihiro Yakushijin, Masaki Yasukawa: Activation status of integrin α IIb β 3 in essential thrombocythemia with calreticulin mutation. The 56th annual meeting of American Society of Hematology

2014.12.8 San Francisco, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. ITP 患者数

年度（平成）	18	19	20	21	22	23	24
医療受給者証交付人数	23,196	23,157	22,945	22,853	22,200	23,791	24,100
臨床個人調査票登録数	11,629	10,000	12,034	19,047	15,977	20,129	18,115
登録率（解析症例率）	50%	43%	52%	83%	72%	85%	75%

表 2. 新規患者数

	全症例	男	女
登録患者数	3,192	1,227	1,965
推定患者数	4,256	1,636	2,620

表 3. 病型別の患者数（新規患者）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
登録患者数	1,191	517	674	1,856	649	1,207	145
推定患者数	1,588	689	898	2,475	865	1,609	193

表 4. 新規患者数の推移

年度（平成）	18	19	20	21	22	23	24
登録患者数	1,865	1,955	2,025	2,631	2,695	3,235	3,192
推定患者数	3,730	4,547	3,894	3,170	3,743	3,806	4,256

表 5. 更新患者数

	全症例	男	女
登録患者数	14,923	4,435	10,488
推定患者数	19,897	5,913	13,984

表 6. 病型別の患者数（更新患者）

	急性型	男	女	慢性型	男	女	型不明
登録患者数	1,170	429	741	13,349	3,876	9,473	404
推定患者数	1,560	572	988	17,799	5,168	12,631	539

表 7. 更新患者数の推移

年度（平成）	18	19	20	21	22	23	24
登録患者数	9,764	8,045	10,009	16,416	13,282	16,894	14,923
推定患者数	19,528	18,709	19,248	19,778	18,447	19,875	19,897

表 8. 身体障害者手帳の有無

	あり	なし	記載なし
新規・急性型	64	1021	106
新規・慢性型	77	1,615	164
更新・急性型	96	1,012	62
更新・慢性型	880	11,746	723

表 9. 介護認定の有無

	要介護	要支援	なし	記載なし
新規・急性型	83	29	953	126
新規・慢性型	80	40	1,538	198
更新・急性型	106	42	945	77
更新・慢性型	691	341	11,513	804

表 10. 日常生活不自由度

	正常	やや不自由	部分介助	全面介助	記載なし
新規・急性型	701	241	118	49	82
新規・慢性型	1,236	360	108	29	123
更新・急性型	727	273	94	29	47
更新・慢性型	9,228	2,715	686	147	573

表 11. 生活状況

	就労	就学	家事労働	在宅療養	入院	入所	その他
新規・急性型	284	46	307	165	304	23	18
新規・慢性型	562	48	646	245	214	25	13
更新・急性型	302	44	415	261	40	20	31
更新・慢性型	4,223	416	5,499	2,089	181	162	172

表 12. 受診状況

	入院	入院・通院	通院	往診あり	入通院なし	その他
新規・急性型	573	150	340	4	57	18
新規・慢性型	374	150	1,199	3	24	23
更新・急性型	48	72	1,000	10	2	23
更新・慢性型	143	346	12,138	71	36	263

表 13. 特殊検査の実施率

	骨髄検査	PAIgG	抗血小板自己抗体検査	網状血小板検査
新規・急性型	90.5	60.8	5.4	18.9
新規・慢性型	87.6	70.8	6.1	14.4

表 14. 特殊検査実施率の年度別推移

年度 (平成)	新規・急性型				新規・慢性型			
	骨髄 検査	PAIgG	自己 抗体	網状 血小板	骨髄 検査	PAIgG	自己 抗体	網状 血小板
18	87.3	43.1	2.2	2.6	90	62.4	2.0	3.8
19	96.7	56.3	3.1	4.1	95.8	68.6	4.9	4.4
20	88.7	57.4	3.1	7.1	87.7	69.4	3.8	5.8
21	89.3	62.7	6.6	7.6	86.3	66.5	6.1	6.7
22	90.0	63.8	5.0	14.5	86.7	67.4	6.7	10.7
23	90.0	56.4	6.1	14.3	87.0	64.6	5.4	11.1
24	90.5	60.8	5.4	18.9	87.6	70.8	6.1	14.4

表 15. その他の薬剤の使用状況

	レボレード	ロミプレート	リツキサン	セファランチン	V C	加味帰脾湯
新規・急性型	48	14	0	1	0	4
新規・慢性型	122	19	0	10	3	4
更新・急性型	48	20	0	12	8	3
更新・慢性型	939	243	10	322	285	110

表 16. その他の薬剤の年度別推移

年度 (平成)	レボレード	ロミプレート	リツキサン	セファランチン	V C	加味帰脾湯
21	0	11	22	492	442	152
22	11	30	28	376	321	135
23	665	117	29	437	343	144
24	1157	296	10	345	296	121

表 17. この1年間の臨床経過（更新症例）

	治癒	軽快	不変	徐々に悪化	急速に悪化	その他	記載なし
更新・急性型	40	600	446	22	19	19	2
更新・慢性型	82	2,893	9,222	655	155	250	92

表 18. 難治症例の頻度

	症例数	%
更新・慢性型症例	13,349	100.0
血小板数2万未満	2,534	19.0
+出血症状あり	1,931	14.5
+プレドニゾン治療あり	1,404	10.5
+摘脾済み症例	303	2.3

表 19. 難治症例頻度（%）の年度別推移

年度（平成）	21	22	23	24
更新慢性型症例	100	100	100	100
うち血小板2万未満	19.2	21.2	18.6	19.0
うち出血症状あり	15.4	16.8	14.7	14.5
うちプレドニゾンあり	11.4	12.3	10.9	10.5
うち摘脾済み症例 （難治症例）	2.5	2.6	2.8	2.3

图1. 年龄分布(新規・急性型)

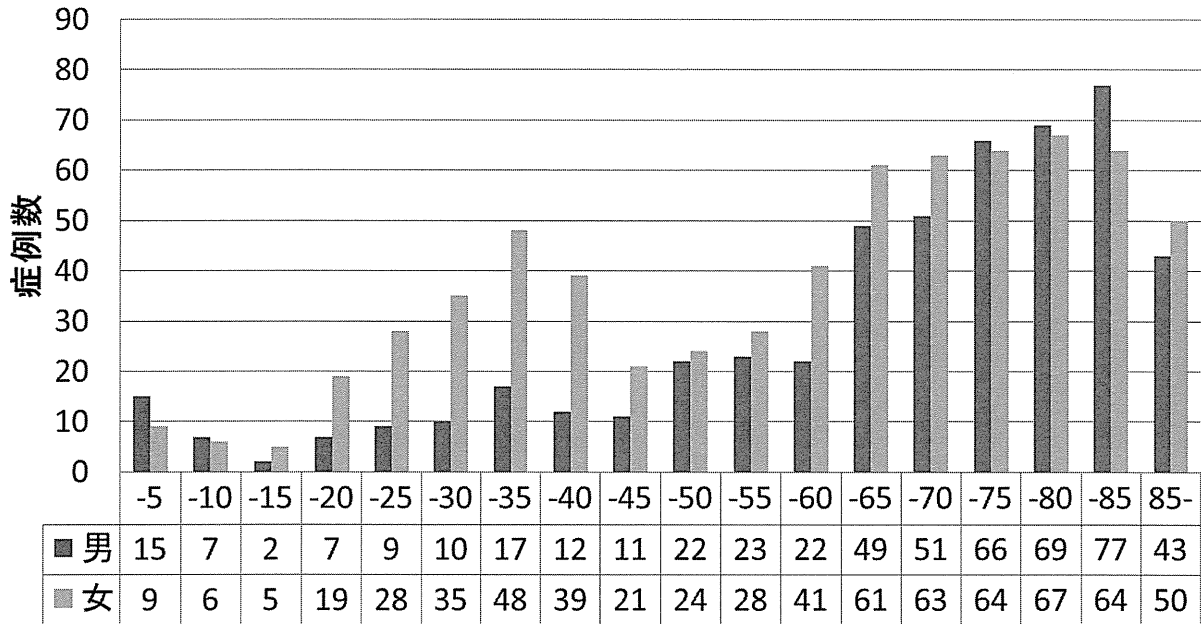


图2. 年龄分布(新規・慢性型)

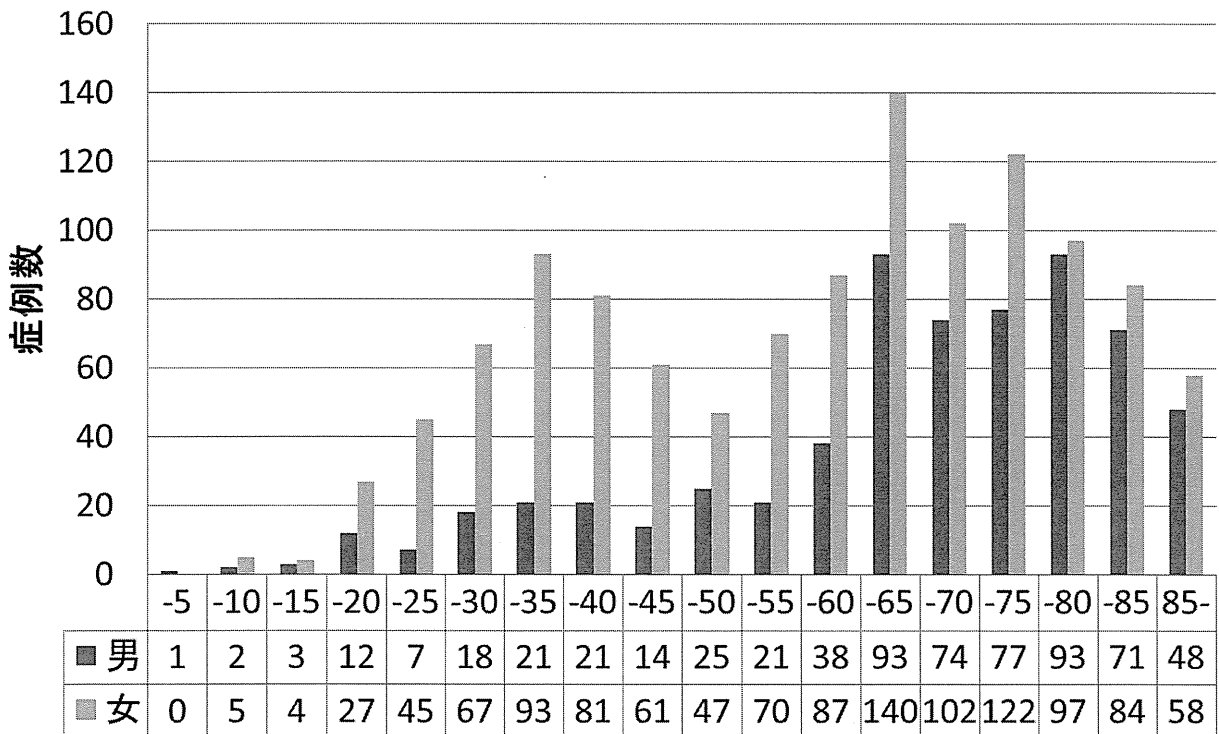


図3. 年齢分布(更新・慢性型)

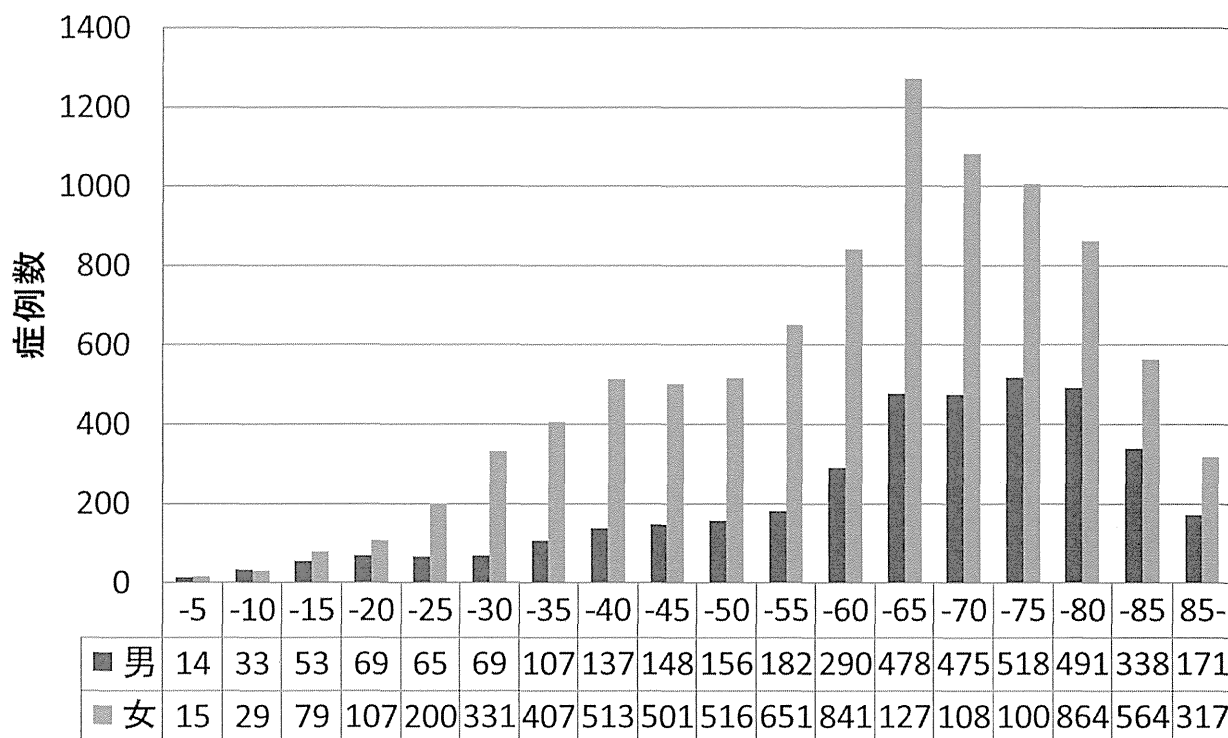


図4. 出血症状

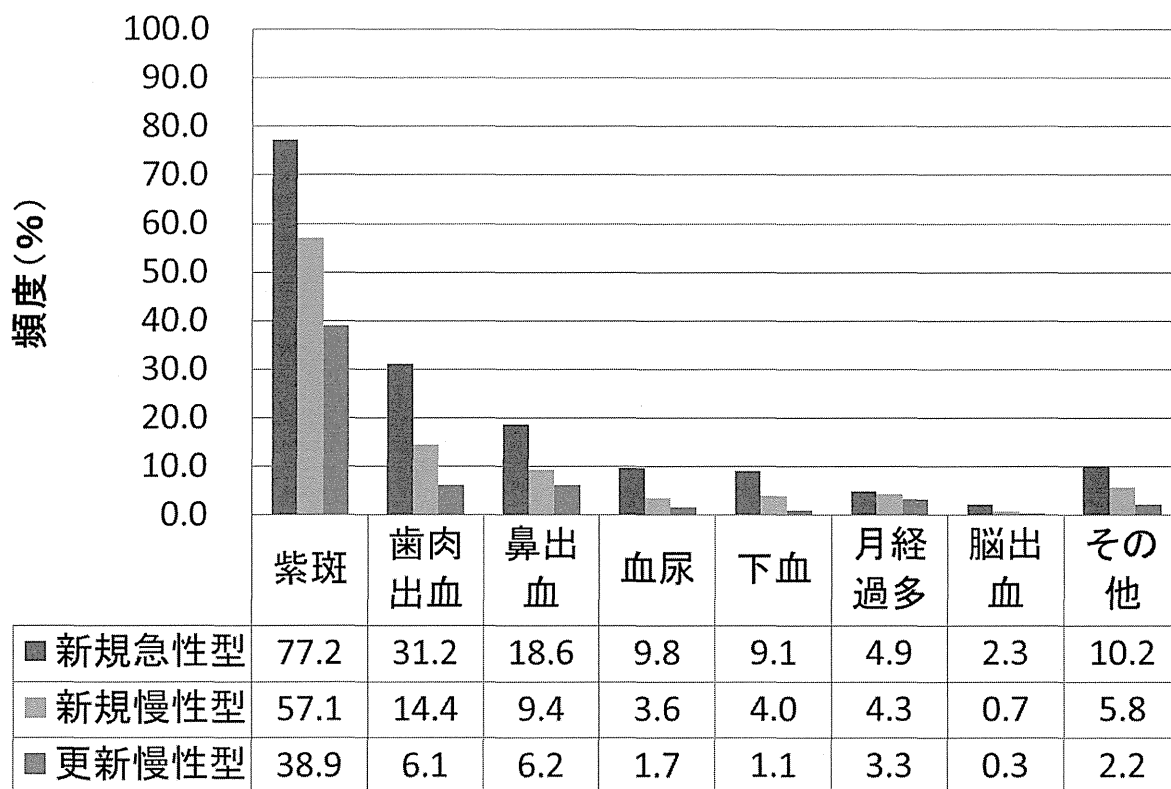


図5. 血小板数

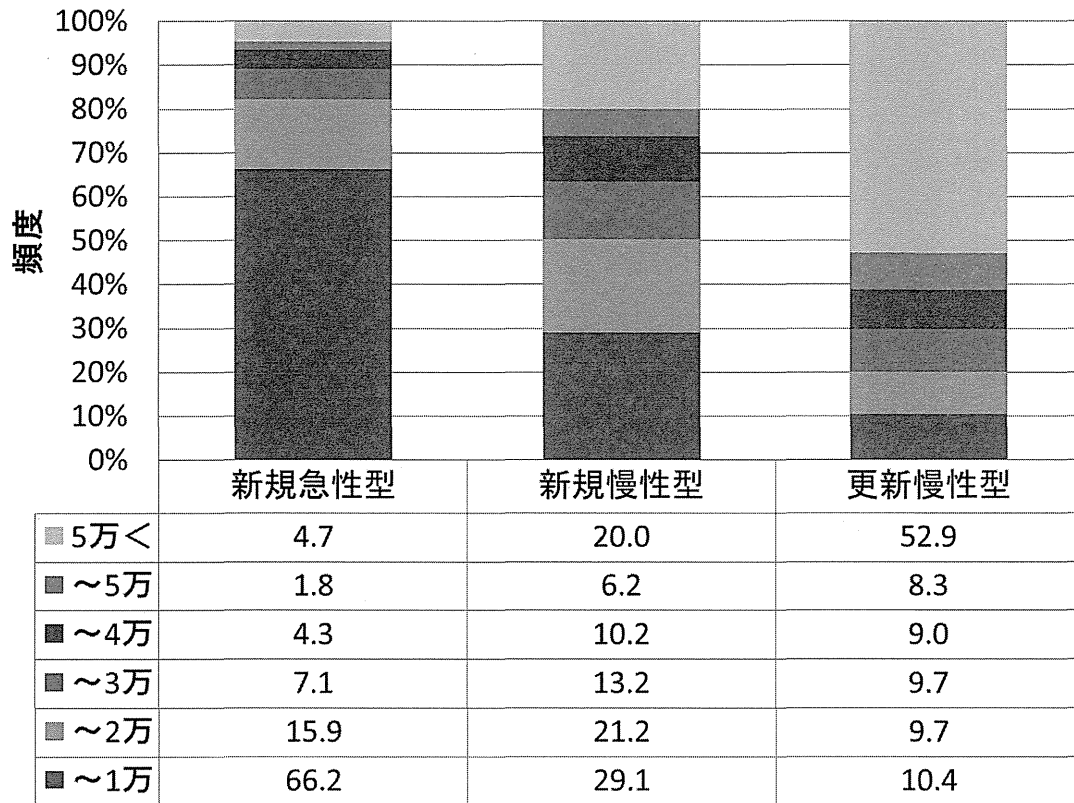


図6. 治療(新規・急性型)

