

臨床調査個人票（平成 24～26 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 千里金蘭大学看護学部内科学客員教授

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、患者の病状や治療状況を平成 24～26 年度の臨床調査個人票をもとに解析した。成人 ITP 患者の罹患率は 2.6 人/10 万人/年と推計された。高齢者に多い疾患であり、1.3%に脳出血が見られた。治療では脾摘実施率は 2.4%/年と低く、ピロリ菌除菌やトロンボポエチン受容体作動薬により軽快症例が微増していた。

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 24～26 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 26 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

平成 26 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 27,455 人であり、過去 10 年間ほぼ同数であった。このうち解析可能であった臨床調査個人票の比率は、平成 24、25 年度でそれぞれ 75、53%であったが、平成 26 年度は 12%と極端に低下していた。そのため、平成 26 年度の調査は網状血小板比率と出血症状の解析にととどめ、平成 24 年と 25 年のデータを集計して本邦における ITP 罹患率等の解析を行った。平成 26 年度の臨床調査個人票回収率減少の原因は、ITP 医療受給者証所持患者数が一定であることから、都道府県から厚労省への臨床調査個人票データの入力率が低下したため、厚労省データベースのデータ量が減少したことによるものと推察された。

2. 新規患者年齢分布

平成 24 年度および 25 年度に新規登録された ITP 患者の年齢分布を図 1 に示す。女性は 31-35 歳と 81-85 歳をピークとする 2 峰性を示し、男性は 81-85 歳をピークとする 1 峰性を示した。

平成 24、25 年度の新規登録患者数と各年度の日本人口統計を基にして成人(21 歳以上) ITP の罹患率を算出したところ、2.6 人/10 万人/年であった。罹患率のピークは 81-85 歳の男性にあり、7.1 人/10 万人/年であった(図 2)。なお、20 歳以下の患者は小児慢性特定疾患に申請していて、本研究で用いたデータベースとは別に登録されている割合が極めて高く、罹患率の解析対象から除外した。成人 ITP は明らかに高齢者の疾患となっており、従来からピークがあるとされていた 30 歳代女性と比べて 70 歳以上の高齢者はその 2 倍以上の罹患率に達していることがわかった。

3. 出血症状

平成 24~26 年度新規 ITP 患者 5,729 人の出血症状を図 3 に示す。紫斑を 66% の症例において認めた。その他、歯肉出血(21%)、鼻出血(13%)など、粘膜出血の頻度も高かった。重篤な出血と考えられる臓器出血は血尿(6.1%)、下血(6.1%)、脳出血(1.3%)であり、頻度は低いものの患者の QOL や生命予後へのインパクトは大きいと考えられた。

4. 消化管出血(下血)

重篤な出血合併症である消化管出血についてリスク因子を解析した。平成 24~26 年の 3 年間ににおける新規登録 ITP 患者 5,729 人中 347 人(6.1%)に消化管出血がみられた。カイ 2 乗検定による単変量解析を行うと、消化管出血をきたした患者は男性、高齢、血小板数低値であることが有意なリスク因子であった(図 4)。また、検査値では網状血小板比率上昇、Hb および Ht 低下が有意に相関していたが、これらは消化管出血の結果として引き起こされた検査の変化であることが推察された。さらに、皮下出血や粘膜出血などの出血症状と

の相関を解析すると、単変量解析では紫斑、歯肉出血、鼻出血、血尿の存在が消化管出血の発生と相関していた(図 5)。しかしながら、多変量ロジスティック回帰解析を行うと、独立したリスク因子として同定されたのは Hb 低下と網状血小板比率上昇の 2 項目だけであった(表 1)。

5. 脳出血

脳出血についても消化管出血と同様のリスク因子解析を行った。平成 24~26 年の 3 年間ににおける新規登録 ITP 患者 5,729 人中 75 人(1.3%)に脳出血がみられた。カイ 2 乗検定による単変量解析で脳出血をきたした患者は高齢、血小板数低値、Hb および Ht 低下が有意なリスク因子であった(図 6)。さらに、皮下出血や粘膜出血などの出血症状との相関を解析すると、単変量解析では歯肉出血の存在が脳出血の発生と相関していた(図 7)。しかしながら、多変量ロジスティック回帰解析を行うと、独立したリスク因子として同定されたのは年齢、血小板数、Hb の 3 項目だけであった(表 2)。

6. 網状血小板比率

平成 24~26 年度に網状血小板比率が測定されていた新規 ITP 登録患者 1,077 人の解析では、平均 $16.0 \pm 11.1\%$ であり、正常値 $4.8 \pm 1.1\%$ より明らかに高かった(図 8)。また、ITP と混同されがちな MYH9 異常症では $50.1 \pm 7.5\%$ という極めて高い数値をとることが報告されているが、この範囲内に入る ITP 登録患者は 2% 存在しており、ITP として登録された患者の 2% 程度は MYH9 異常症である可能性があると考えられた。

7. 治療

慢性型 ITP においては平成 24、25 年を通じてプレドニゾロンが 55.6% と最も多く選択されていた治療法であった(図 9)。

脾摘の実施率は平均 2.4% / 年であった。トロンボポエチン受容体作動薬は 10%前後の患者に投与されていた。また、更新慢性型 ITP 患者で治癒または軽快と判定された患者の割合（軽快率）は平成 23 年度までは 20.8~21.1%で推移していたが、平成 24 年度は 22.4%、平成 25 年度は 23.3%と微増していた。この上昇は平成 22 年から導入されたピロリ菌除菌療法および平成 23 年から販売されたトロンボポエチン受容体作動薬が関与しているものと推察された（図 10）。

D. 結語

1. 本邦における成人（21 歳以上）ITP の罹患率は 2.6 人/10 万人/年と算出された。
2. 成人 ITP は明らかに高齢者の疾患となっており、従来からピークがあるとされていた 30 歳代女性と比べて 70 歳以上の高齢者はその 2 倍以上の罹患率に達していた。
3. 新規 ITP 患者の 6.1%に消化管出血がみられ、1.3%に脳出血がみられた。脳出血は、高齢、血小板数低値、Hb 低値がリスク因子であった。
4. ITP として登録された患者の 2%程度は MYH9 異常症である可能性がある。
5. 近年の治療の進歩により、ITP の寛解率は微増している。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S, Yamanouchi J, Okamoto K, Hato T, Yasukawa M: A novel

frameshift mutation leading to inherited type I antithrombin deficiency. *Blood Coagul Fibrin* 28:189-192, 2017

- 2) Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M: Vancomycin-induced Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. *Intern Med* 55:3035-3038, 2016
- 3) Matsubara E, Yamanouchi J, Kitazawa R, Azuma T, Fujiwara H, Hato T, Yasukawa M: Usefulness of Low-Dose Splenic Irradiation prior to Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myelofibrosis. Case reports in Hematol Article ID 2389038, 2016
- 4) 富山佳昭、佐藤金夫、尾崎由基男、清水美衣、田村典子、西川政勝、野村昌作、堀内久徳、松原由美子、矢富裕、山崎昌子、羽藤高明 透過光血小板凝集検査法の標準化：「国際血栓止血学会血小板機能標準化部会からの提言」の紹介と解説 *日本血栓止血学会誌* 27:365-369, 2016
- 5) 羽藤高明 血小板輸血に関する最近の理解 *Annual Review* 2016 血液 198-204, 2016 中外医学社、東京
- 6) 羽藤高明 HUS/TTP と DIC の鑑別 腎と透析 診療指針 2016 454-457, 2016 東京医学社、東京
- 7) 松原悦子、山之内純、羽藤高明、竹内一人、新家敏之、安川正貴

再発時に rituximab が著効した高齢者の血栓性血小板減少性紫斑病 臨床血液 57:869-872, 2016

2. 学会発表

- 1) 羽藤高明 血小板減少症に対する血小板輸血療法 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 2016.4.28 京都
- 2) 羽藤高明 後天性血友病の病態と検査：最近の進歩と課題 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 ランチョンセミナー 2016.6.17 奈良
- 3) 羽藤高明 血小板減少症と輸血療法 第 40 回日本血液事業学会総会ランチョンセミナー 2016.10.4 名古屋
- 4) 羽藤高明 血小板輸血の適応に関する最近の理解 第 60 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会招請講演 2016.11.26 大阪
- 5) 山之内純、森 紗綾、羽藤高明 ゲノム定量 PCR 法が有用であった先天性アンチトロンビン欠乏症の遺伝子解析 第 38 回日本血栓止血学会学術集会 2016.6.18 奈良

- 6) Yamanouchi J, Hato T, Ikeda Y, Asai H, Matsubara E, Tanimoto K, Takeuchi T, Azuma T, Fujiwara H, Yakushijin Y, Yasukawa M: High serum thrombopoietin levels in a favorable subpopulation of MDS with thrombocytopenia 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13 横浜
- 7) Nakao A, Yamanouchi J, Hato T: Participation of clinical psychologist in a non-hemophilia treatment center. The World Congress of the World Federation of Hemophilia 2016, 2016.7.27 Orlando, USA.

G. 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

图1. H24,H25年新規登録症例 n=5,012

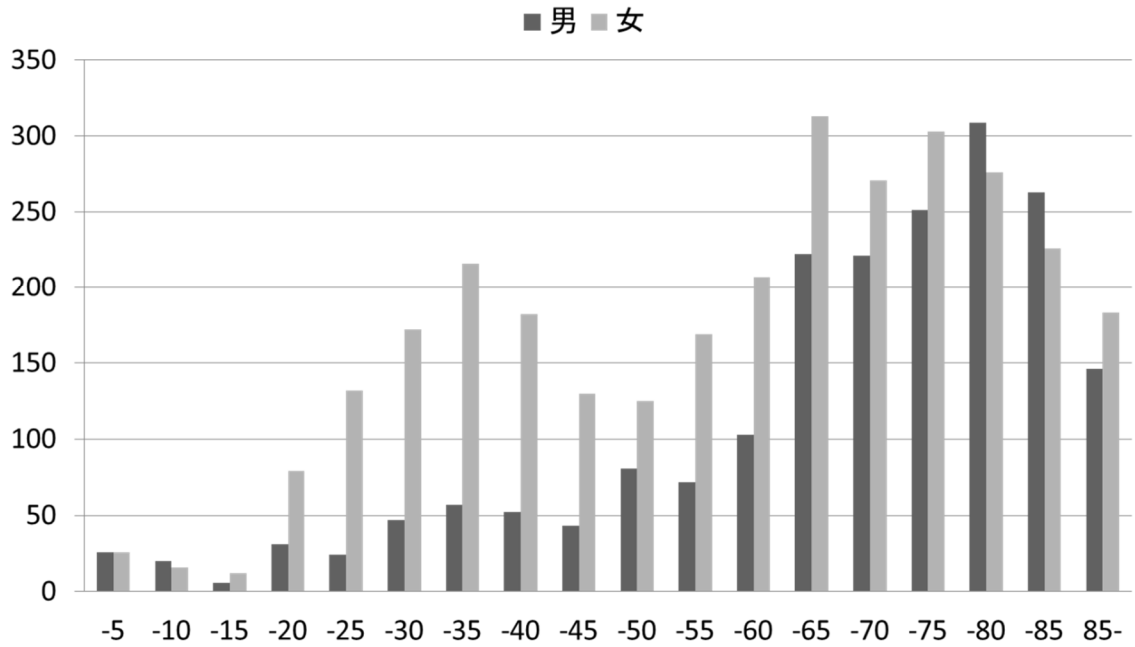


图2. ITP罹患率(人/10万人/年)

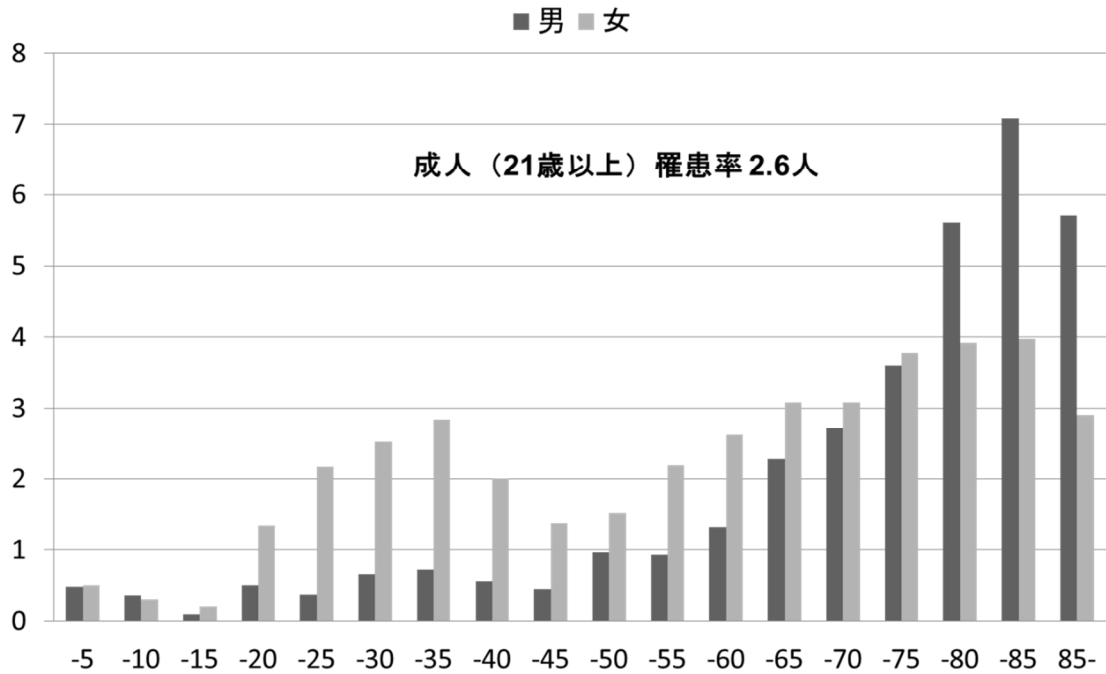


図3. 出血症状 新規ITP患者 (H24-26) 5,729人

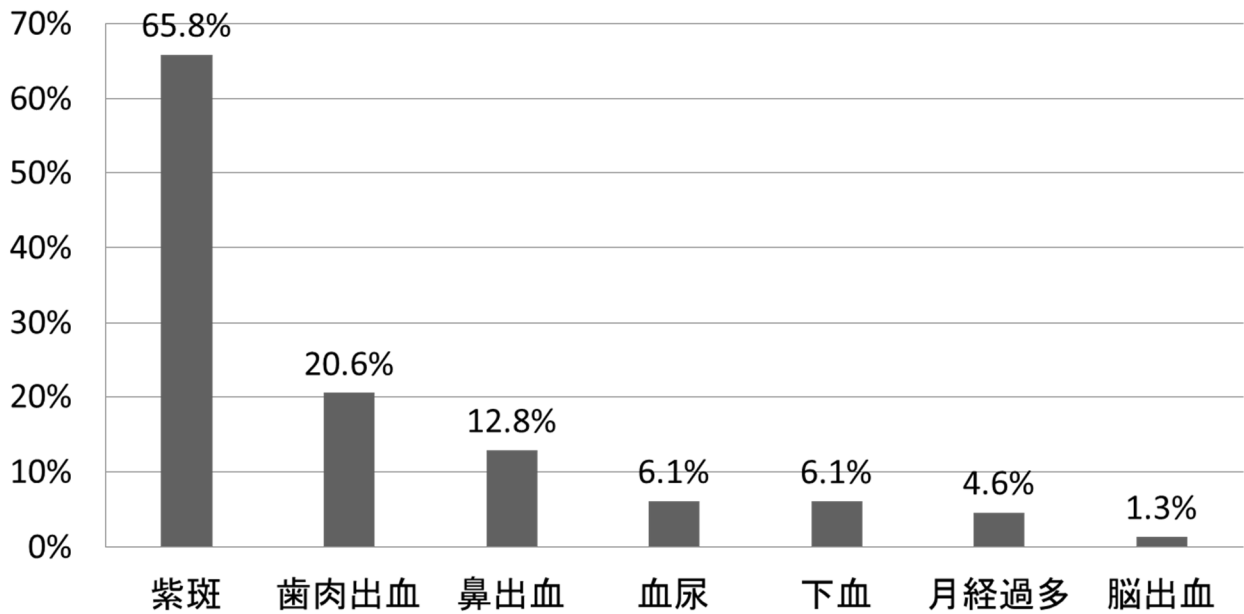


図4. 消化管出血の有無別 ITP患者の比較

H24-26新規登録ITP患者5,729人中347人(6.1%)に消化管出血あり カイ 2 乗検定

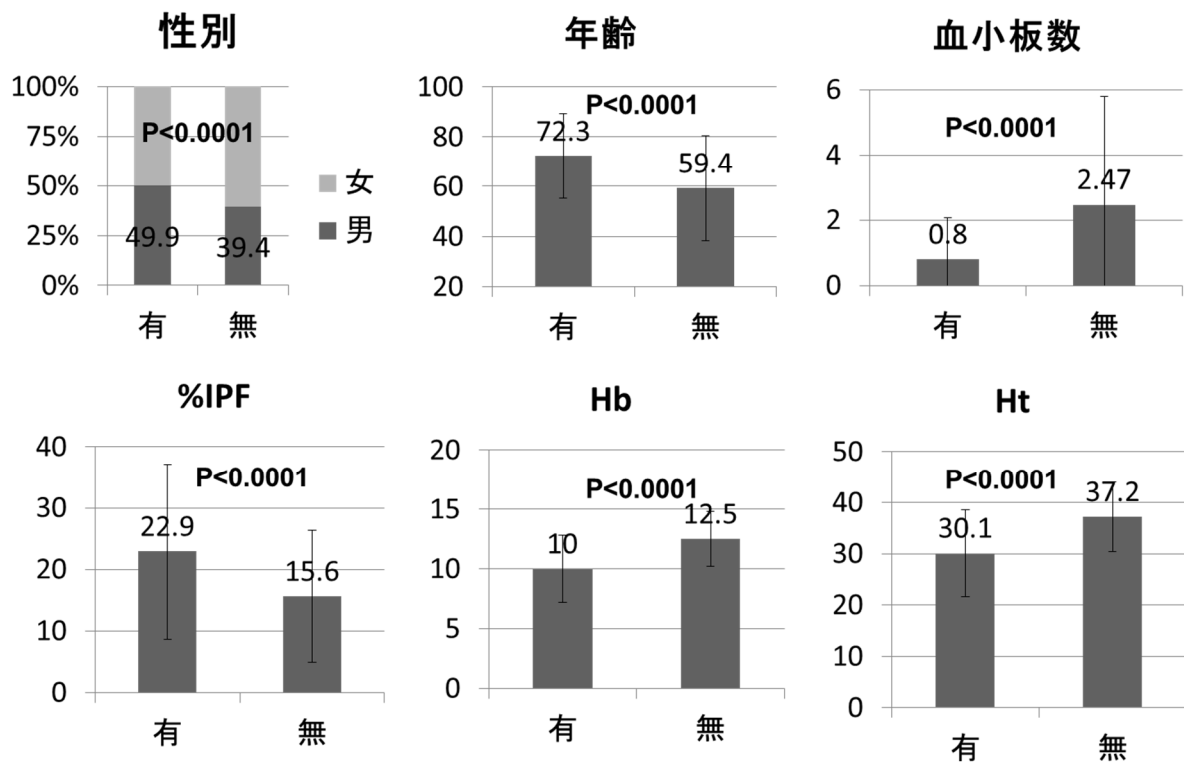


図5. 消化管出血の有無別 ITP患者の比較

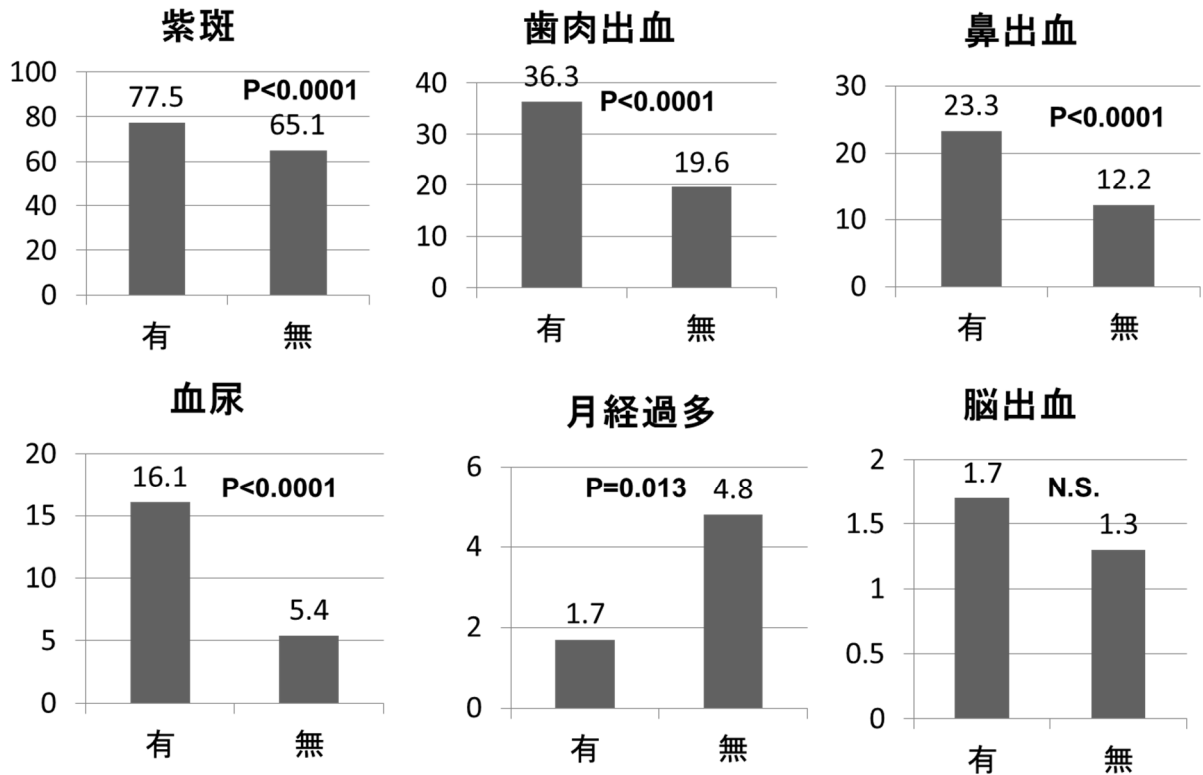


図6. 脳出血の有無別 ITP患者の比較

H24-26新規登録ITP患者5,729人中75人 (1.3%)に脳出血あり カイ2乗検定

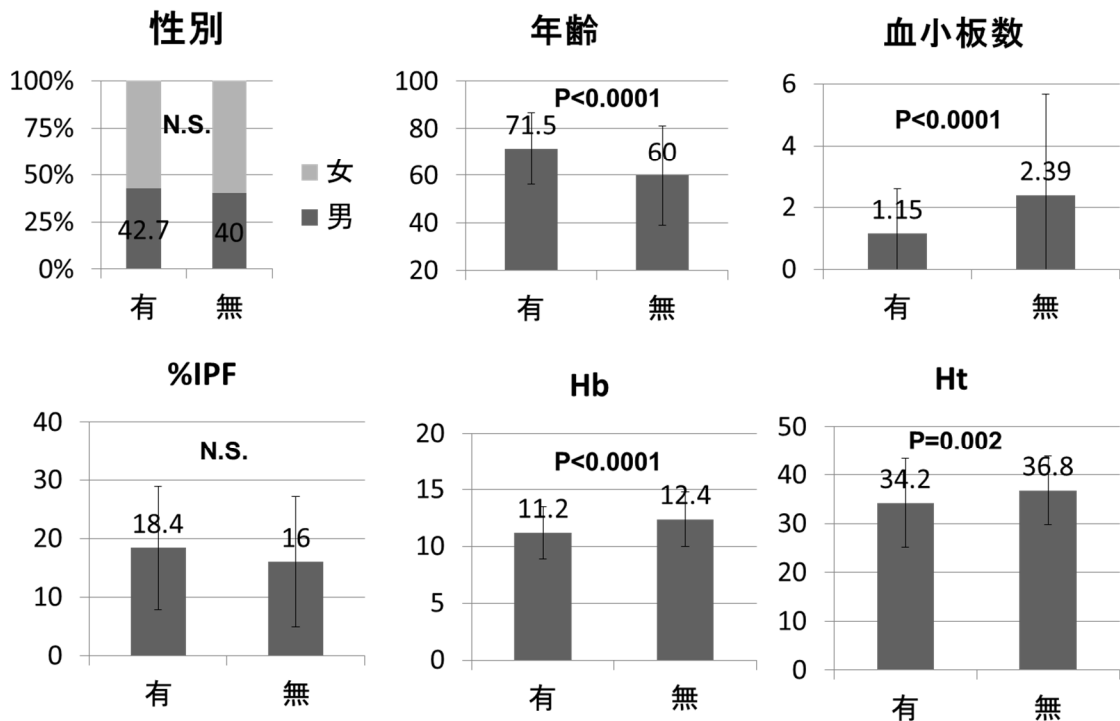


図7. 脳出血の有無別 ITP患者の比較

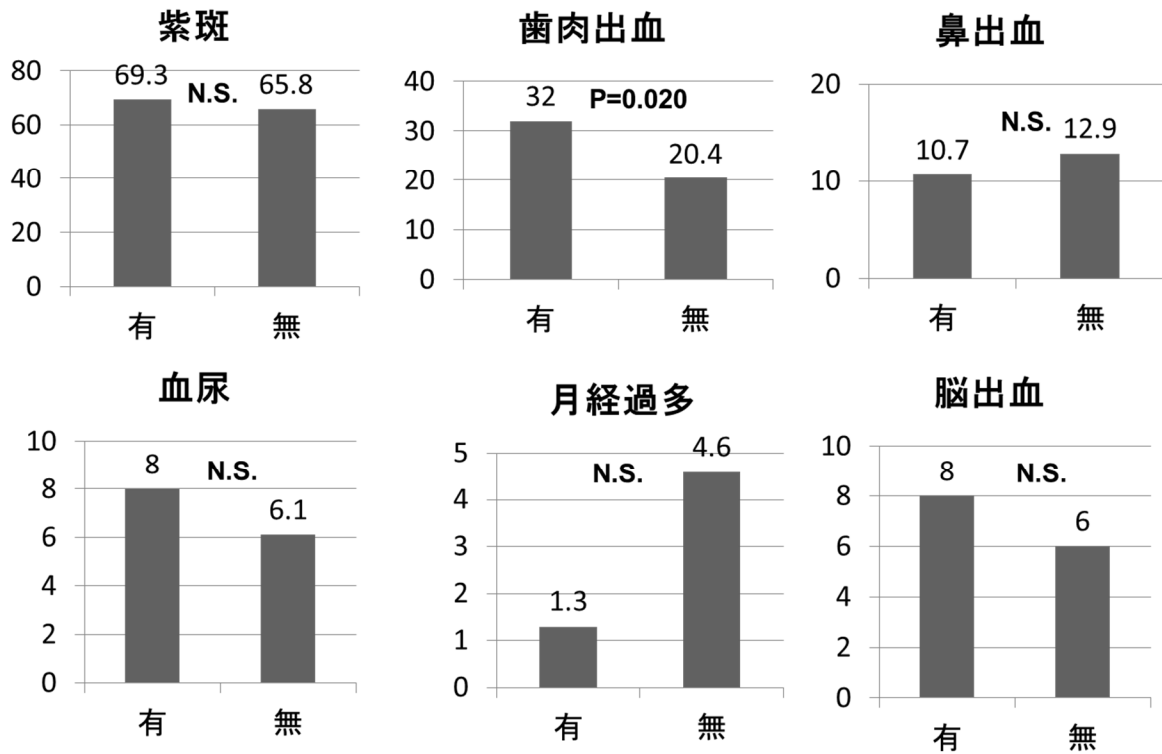


図8. 網状血小板比率 (%IPF) の分布 n=1,077

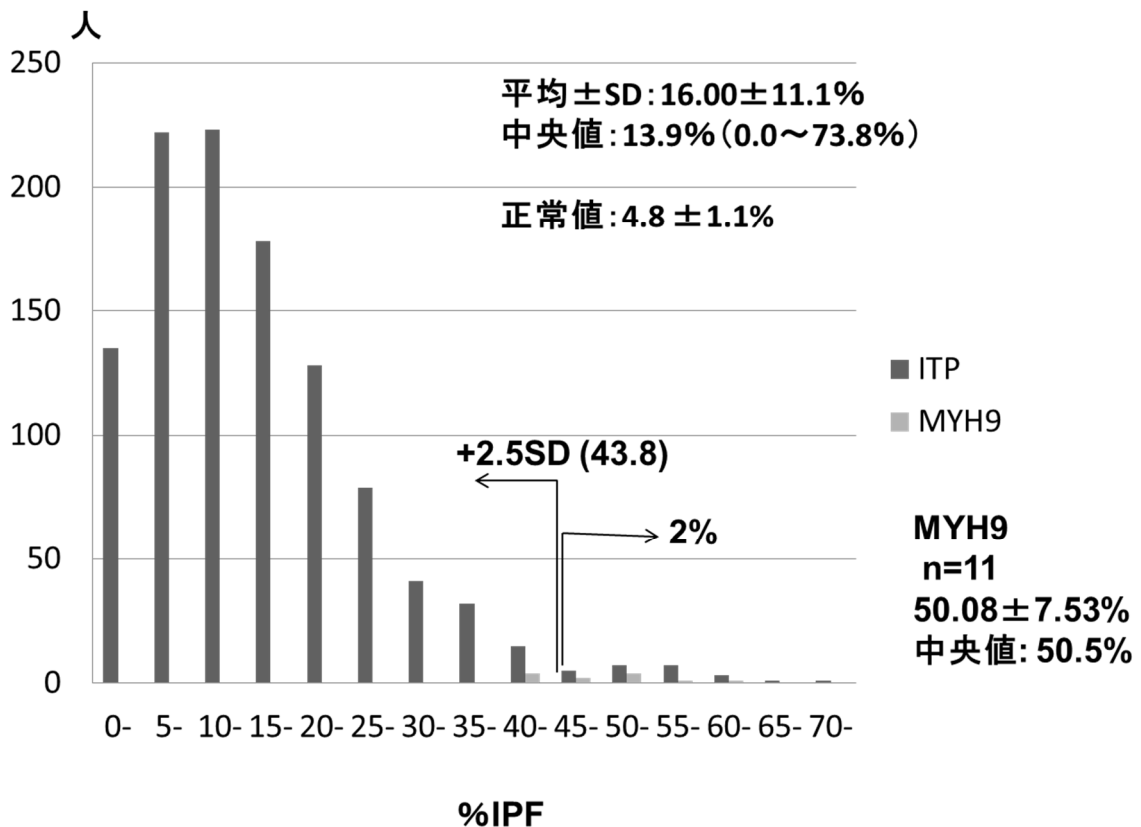


図9. 更新慢性型 I T P（各年度1年間の治療内容）

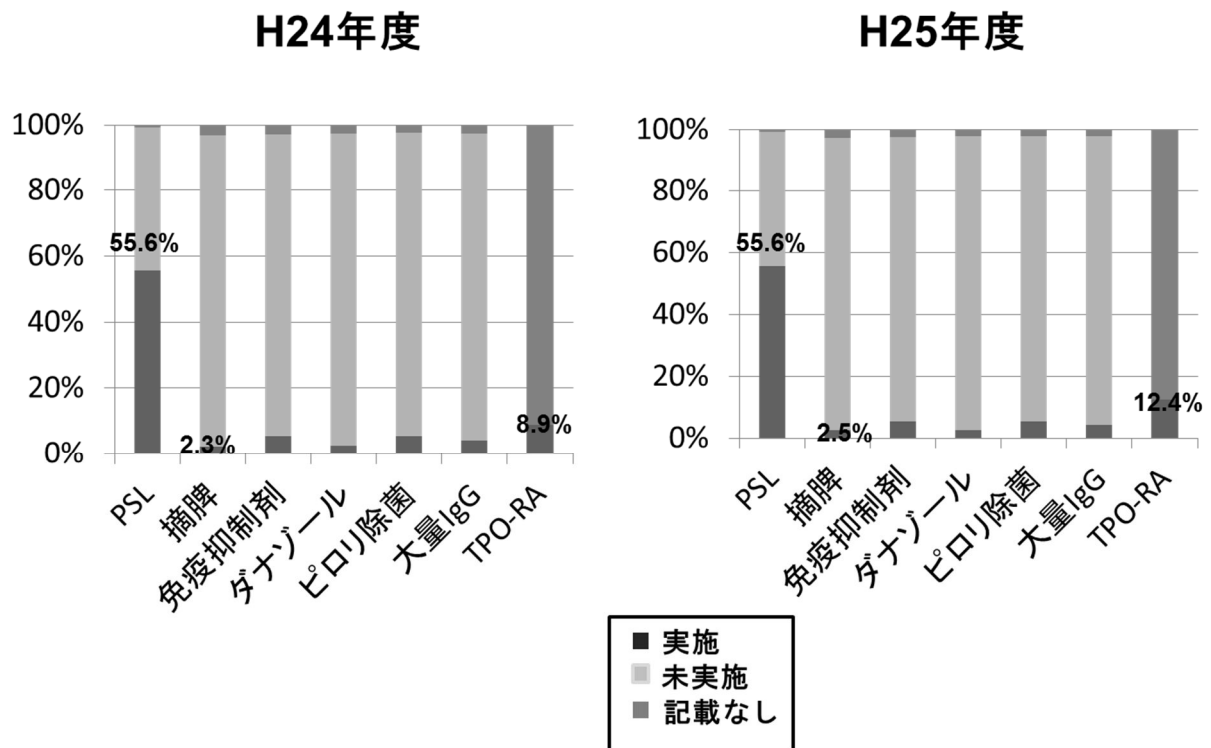
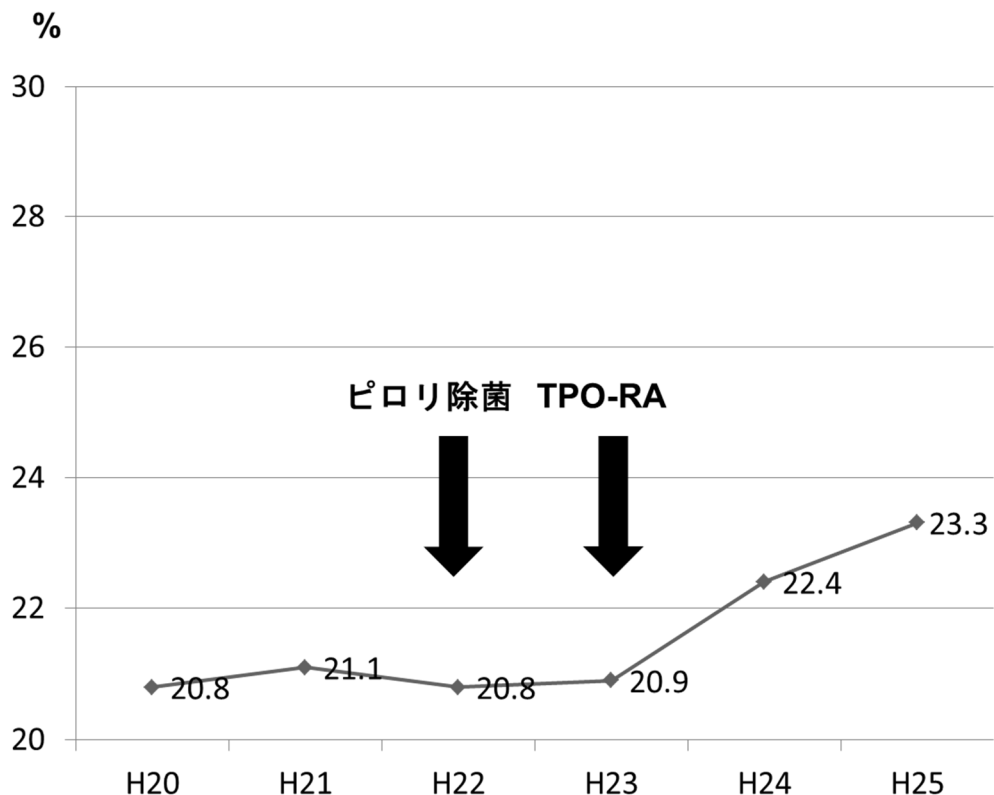


図10. 更新慢性型ITP患者における軽快率（治癒＋軽快）の推移



説明変数	単位	オッズ比	95%信頼区間	P値
性別	男/女	1.116	0.597-2.085	0.732
年齢	1歳当たり	1.016	0.996-1.035	0.114
紫斑	あり/なし	0.853	0.403-1.802	0.676
歯肉出血	あり/なし	1.658	0.851-3.229	0.137
鼻出血	あり/なし	1.385	0.672-2.857	0.378
血尿	あり/なし	1.519	0.620-3.724	0.361
月経過多	あり/なし	1.188	0.302-4.666	0.805
ヘモグロビン	1g/dl当たり	0.700	0.534-0.918	0.010
ヘマトクリット	1%当たり	0.988	0.899-1.086	0.800
血小板数	10 ⁴ /mm ³ 当たり	0.719	0.508-1.019	0.064
網状血小板比率	1%当たり	1.028	1.004-1.053	0.024

表1 多変量ロジスティック回帰解析 消化管出血との相関

説明変数	単位	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	1歳当たり	1.027	1.012-1.042	0.0001
歯肉出血	あり/なし	1.296	0.770-2.182	0.329
ヘモグロビン	1g/dl当たり	0.810	0.699-0.939	0.005
ヘマトクリット	1%当たり	1.036	0.992-1.081	0.108
血小板数	10 ⁴ /mm ³ 当たり	0.814	0.687-0.964	0.017

表2 多変量ロジスティック回帰解析 脳出血との相関