

難病法施行後初の臨床調査個人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

研究分担者：村田 満 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授
研究分担者：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：羽藤高明 愛媛大学大学院医学系研究科
・愛媛県赤十字血液センター
研究協力者：倉田義之 四天王寺悲田院

研究要旨

新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の特発性血小板減少性紫斑病の最新の疫学像として、患者数（受給者数）、新規受給者の男女比、年齢、発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。新たな指定難病患者データベースの入力率は約 60%で従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。また、このデータベースを利用する上での注意点について検討した。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病（以下、ITP）は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業の医療受給対象疾患に指定されてきた。2015 年 1 月からは、難病法施行による指定難病として医療費助成対象となっている。特定疾患治療研究事業は患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで、多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。特定疾患治療研究事業において臨床調査個人票は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。臨床調査個人票の内容は、厚生労働省の難病患者認定適正化事業において、都道府県によって WISH

（厚生労働省行政情報総合システム）に導入されている特定疾患調査解析システムに電子入力され、オンラインで厚生労働省へデータが届く仕組みになっている。2003 年度以来、本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となり、臨床調査個人票データの有効活用が進められてきた。我々は、ITP の疫学像（性年齢分布、臨床症状、検査所見、治療状況など）を分析してきた 1)～9)。

2015 年 1 月の難病法施行の制度変更に伴い、国は新たな指定難病患者データベースを構築し、2019 年度後半から新たなデータベースの利用が可能となった。本研究は、指定難病患者データベースを用いて、ITP の患者数（受給者数）、新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、

出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況の分析を行い、最新の疫学像を明らかにするとともに、データベースの有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

資料として、2015年～2017年のITPの臨床調査個人票(2020年10月1日現在入力済みデータ)を用いた。臨床調査個人票データの利用は、指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドラインにより厚生労働省にデータ提供の依頼申し出を行い、承認を得た。

従来、臨床調査個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、そのデータ入力率を確認することが必要である。そのため分母として、受給者の全数を厚生労働統計である衛生行政報告例(10)～(11)から得た。入力率は、「電子入力された臨床調査個人票件数/衛生行政報告例による受給者数」として求めた。各年のデータ入力率を確認した上で、各年のデータを集計した。各年の受給者数(患者数)を確認した上で、年次ごとに新規受給者の年齢・発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況について分析した。

(倫理面への配慮)

指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドラインに基づきデータが提供された。提供データには、氏名・住所など個人が特定されるものは含まれていない。本研究は、愛媛大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て実施した(2019年8月26日、

No.1409005)。

C. 研究結果

本研究において提供されたデータは、旧様式の2015年～2017年の個人票(2017年以降のOCR入力以前)のみのデータである。

1. データの入力状況

2015年～2017年のITPの臨床調査個人票の入力件数、入力率(2020年10月1日現在)を表1に示した。2014年以前の入力件数とともに入力状況を観察した。2015年、2016年の入力件数(入力率)はそれぞれ13,531件(53.6%)、15,251件(60.8%)であり、2013年以前の入力率と大きな違いはなかった。一方、2017年は5,842件(33.2%)と入力率が低下していたが、これは難病法施行に伴い2017年4月に個人票の書式変更およびOCR入力の導入など大きな変更がなされたが、本研究では新書式のデータが含まれていないためであると考えられる。

2. 入力件数

臨床調査個人票データは、新規受給者および更新受給者からなる。新規・更新別の入力件数は、2015年:新規1,958件(14.5%)、更新11,573件(85.5%)、2016年:新規2,192件(14.4%)、更新13,059件(85.6%)、2017年:新規978件(16.7%)、更新4,864件(83.3%)であり、新規・更新の構成割合は2014年以前と大きな違いはなかった。

以後は、新規受給者の分析結果を示す。

3. 男女別入力件数、年齢、発症年齢
新規受給者の男女別入力件数は2015年:

男 829 件(42.6%)、女 1,117 件(57.4%)、2016 年：男 927 件(42.4%)、女 1,257 件(57.6%)、2017 年：男 422 件(43.4%)、女 551 件(56.6%)であり、男女比は 2014 年以前と大きな違いはなかった。

2015 年～2017 年の男女別の年齢および発症年齢を表 2 に示した。年齢の平均は男性が 60 歳代後半、女性が約 60 歳で、2014 年以前と大きな違いはなかった。発症年齢の平均は男性が 65～66 歳、女性が約 57 歳で、2014 年以前と大きな違いはなかった。

年齢分布は、年齢および発症年齢ともに、男性が 80 歳前後をピークとする一峰性、女性が 30 歳前後および 80 歳前後をピークとする二峰性を示し、2014 年以前と大きな違いはなかった。

3. 発病からの期間

2015 年～2017 年の発病からの期間を表 3 に示した。約半数が発病から 3 か月未満であった一方で、約 3 割は 12 か月以上であった。

4. 出血症状

出血症状ありの割合は 2015 年：68.4%、2016 年：73.6%、2017 年：74.8%であった。2015 年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準 (Staeg2 以上) が導入されたことから、出血症状ありの割合が増加している。なお、臨床調査個人票では「紫斑、点状出血、斑状出血、重症消化管出血、歯肉出血、鼻出血、血尿、下血、関節出血、月経過多、脳出血、その他」の 12 種類の出血症状から複数選択になっているが、提供されたデータでは、複数選択のデータが一つの項目にまとめて入力されているため、各出血症状についての集

計ができなかった。今後の改善が必要である。

5. 臨床所見

2015 年～2017 年の血小板数および網状血小板比率を表 4 に示した。ITP では本来、血小板減少 (10 万/ μ L 以下) を示すはずだが、それより大きい症例が若干数認められた。おそらく都道府県の入力ミスと思われるが、より詳細な集計においては欠損値として処理するなどの対策が必要である。2015 年～2017 年の巨核球数を表 5 に示した。血中トロンボポイエチン値高値の割合は 2015 年：19.4%、2016 年：15.5%、2017 年：5.7%と減少傾向であった。ヘリコバクター・ピロリ菌陽性の割合は 2015 年：31.3%、2016 年：28.2%、2017 年：24.7%と減少傾向であった。PAIgG 増加ありの割合は 2015 年：87.3%、2016 年：88.1%、2017 年：90.0%と増加傾向であった。

6. 重症度分布

2015 年～2017 年の重症度分布を表 6 に示した。

2015 年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準 (Staeg2 以上) が導入されたことから、Stage1 の割合が少なくなっている。

7. 治療の実施状況

2015 年～2017 年の治療の実施状況を表 7 に示した。副腎皮質ステロイドおよび血小板輸血が増加傾向の一方で、ピロリ除菌療法が減少傾向であった。リツキシマブはまだ、ほとんど使用されていない。トロンボポイエチン受容体作動薬の投与状況を表 8 に示した。ロミプロスチム、エルトロンボバグともに増加傾向であった。

D. 考察

新たな指定難病患者データベースを用いて、ITP の臨床調査個人票の分析を行った。本研究において提供されたデータは、旧様式の 2015 年～2017 年の個人票 (2017 年以降の OCR 入力以前) のみのデータである。指定難病患者データベースにおける 2015 年、2016 年の ITP の臨床調査個人票の入力率は約 54～61% で、従前の旧データベースの入力状況と大きな違いはなかった。新規・更新の構成割合も過去のデータと比べ大きな違いは認められなかった。入力率が 100% ではないのは、都道府県により入力率が異なるためである。ITP の臨床調査個人票の全体の入力率は 60% 前後であり、新規・更新の構成割合もこれまでと変わりがなく、都道府県によって疾患の疫学像が大きく異なるのでなければ、指定難病患者データベースは、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。

新たな指定難病患者データベースでは、新規受給者の男女比、年齢、発症年齢ともに 2014 年以前と大きな違いはなかった。重症度分布で、Stage1 の占める割合は、2014 年以前に比較して減少していた。これは、2015 年の難病法施行に伴い、受給認定において重症度基準 (Stage2 以上) が導入されたことの影響が考えられた。新規受給者の発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況について、基本的実態を明らかにした。今後は、年齢、発病からの期間、重症度と出血症状、臨床症状、治療の実施状況との関連などを詳しく検討するとともに、更新受

給者についても検討する必要があると考えられる。

新たな指定難病患者データベースの入力率は従前の旧データベースと大きな違いはなく、ITP の疫学像を全国規模で把握できる有用なデータベースと考えられた。その一方で、データベースに入力される項目の選択、複数選択の項目の入力様式など、改善を要する点も認められたので、今後は厚生労働省との交渉が必要である。2017 年以降の指定難病患者データベースでは、個人票の書式変更および OCR 入力の導入など大きな変更がなされている。今後も 2017 年以降のデータベースによる検討を継続することが重要と考える。

E. 結論

新たな指定難病患者データベースを用いて、我が国の ITP の最新の疫学像として、患者数 (受給者数)、新規受給者の男女比、年齢、発症年齢、発病からの期間、出血症状、臨床所見、重症度分布、治療の実施状況などの基本的実態を明らかにした。新たな指定難病患者データベースの入力率は約 60% で従前の旧データベースと大きな違いはなく、全国規模の疫学像を把握できる有用なデータベースと考えられた。また、このデータベースを利用する上での注意点について検討した。

文献

1) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の新規申請患者における臨床的特徴 ～認定基準の観点から～. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾

患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成20年度 総括・分担研究報告書. 2009(3):62-69.

2) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 再生不良性貧血の臨床調査個人票の改訂. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成21年度 総括・分担研究報告書. 2010(3):61-62.

3) 杉田 稔, 島田直樹, 中尾眞二, 小澤敬也, 永井正規. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究(研究代表者:永井正規) 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):149-153.

4) 杉田 稔, 島田直樹. 臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究(研究代表者:小澤敬也) 平成22年度 総括・分担研究報告書. 2011(3):51-56.

5) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田 満) 平成26年度 総括・分担研究報告書. 2015(3):45-61.

6) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人票(平成25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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患

政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田 満) 平成27年度 総括・分担研究報告書. 2016(3):30-46.

7) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田 満) 平成29年度 総括・分担研究報告書. 2018

8) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田 満) 平成30年度 総括・分担研究報告書. 2019

9) 羽藤高明, 島田直樹, 倉田義之. 臨床調査個人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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究(研究代表者:村田 満) 令和元年度 総括・分担研究報告書. 2020

10) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例)(平成17~平成20年度)

11) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 衛生行政報告例(平成21~平成30年度)

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hato T, Shimada N, Kurata Y,

Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, Takafuta T, Murata M, Tomiyama Y: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. Blood Adv 4(8):1648-1655, 2020.

2. 学会発表

- 1) 島田直樹, 太田晶子. 臨床調査個人票を用いた難病疫学研究の現状と課題. 第85回日本健康学会総会, 2020年12月5日(東京)

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 臨床調査個人票入力率、ITP (2020年10月1日現在)

年次	入力件数*	特定医療費 (指定難病)	入力率
	①	受給者証所持者数** ②	①/②
2005	15,999	23,971	0.667
2006	12,925	23,196	0.557
2007	11,699	23,157	0.505
2008	15,988	22,945	0.697
2009	19,186	22,853	0.840
2010	17,065	22,220	0.768
2011	19,466	23,791	0.818
2012	17,925	24,100	0.744
2013	12,998	24,956	0.521
2014	3,202	27,445	0.117
2015	13,531	25,236	0.536
2016	15,251	25,074	0.608
2017	5,842	17,618	0.332

*2005年～2014年の入力件数は過去の研究報告書より抜粋

**各年度の衛生行政報告例による。なお、2010年度は東日本大震災の影響により、宮城県及び福島県が含まれていない。

表2 各年次・男女別の年齢、発症年齢

年次	性別	平均	±	SD	最小値	～	最大値	中央値
年齢								
2015	男	67.6	±	17.7	3	～	96	71.5
	女	60.2	±	21.0	1	～	100	65
2016	男	67.8	±	18.3	1	～	99	73
	女	59.8	±	20.4	7	～	101	65
2017	男	68.0	±	17.6	3	～	100	72
	女	60.3	±	20.5	1	～	100	64
発症年齢								
2015	男	65.5	±	19.2	0	～	96	70
	女	56.9	±	22.2	0	～	99	62
2016	男	66.1	±	19.6	0	～	99	72
	女	57.1	±	21.7	2	～	99	61
2017	男	65.3	±	19.4	1	～	100	70
	女	56.9	±	22.2	1	～	97	60

(歳)

表3 年次別の発病からの期間

	3か月未満	3～12か月	12か月～
2015年	53.3%	16.3%	30.4%
2016年	56.4%	15.1%	28.4%
2017年	55.2%	15.1%	28.9%

表4 各年次・男女別の血小板、網状血小板比率

年次	性別	平均	± SD	最小値	～	最大値	中央値
血小板 (×10000/ μ L)							
2015	男	2.3	± 4.0	0	～	41.0	0.9
	女	2.7	± 4.0	0	～	42.0	1.5
2016	男	1.9	± 3.2	0	～	45.0	0.9
	女	2.2	± 3.3	0	～	75.0	1.2
2017	男	1.8	± 3.2	0	～	30.7	0.7
	女	3.1	± 5.6	0	～	49.0	1.2
網状血小板比率 (%)							
2015	男	16.6	± 10.0	0	～	44.7	15.4
	女	14.4	± 10.4	0	～	50.1	12.1
2016	男	17.4	± 11.5	0	～	50.7	15.0
	女	15.6	± 11.2	0	～	74.3	13.6
2017	男	16.7	± 11.2	0	～	50.0	14.9
	女	14.7	± 10.7	0	～	59.9	12.6

表5 年次別の巨核球数

	減少	正常	増加
2015年	8.0%	36.3%	55.7%
2016年	9.6%	38.3%	52.1%
2017年	11.5%	31.6%	56.9%

表6 年次別の重症度

	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4	Stage5
2015年	8.3%	18.0%	16.1%	51.9%	5.6%
2016年	6.0%	14.9%	18.4%	53.0%	7.7%
2017年	8.0%	13.0%	17.1%	53.4%	8.5%

表7 年次別の治療の実施状況（複数選択）

	2015 年	2016 年	2017 年
治療あり	81.3%	82.0%	85.5%
副腎皮質ステロイド	67.1%	70.0%	73.3%
摘脾	3.1%	2.0%	2.3%
免疫抑制剤	3.1%	2.2%	2.5%
ダナゾール	0.6%	0.5%	0.1%
ピロリ除菌療法	26.2%	24.7%	21.1%
免疫グロブリン大量療法	18.1%	16.5%	19.3%
その他	4.7%	4.3%	4.9%
血小板輸血	19.3%	20.6%	24.0%
リツキシマブ	0.8%	0.5%	1.1%

表8 年次別のトロンボポイエチン受容体作動薬の投与状況（複数選択）

	2015年	2016年	2017年
ロミプロスチム	2.1%	2.3%	3.2%
エルトロンボバグ	11.3%	12.4%	15.7%