

臨床調査個人票集計によるITPの全国疫学調査
ITP診断における骨髄検査の位置付けに関する検討

研究分担者：村田 満 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授
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：三ツ橋雄之 慶應義塾大学医学部臨床検査医学
佐藤泰憲 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

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（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（2020年度）。

ITP診断は現在でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や薬剤の関与を除外することが重要である。我が国では骨髄穿刺が頻繁に行われており、また、診断基準においても一定の条件下では骨髄検査が求められている。しかしながら骨髄穿刺を推奨する条件については、現状、科学的根拠は乏しいと言わざるを得ない。研究班では、単施設における多数の骨髄検査を後方視的に解析し、検査依頼時にITPが疑われたものの骨髄穿刺によって診断が変更された症例では、高齢、好中球減少、貧血、MCV高値などが高頻度に認められることを報告した。そして最終年度である2022年度において、研究班としてITP診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。具体的には現行の診断基準で骨髄検査を求める基準として記載されている白血球数、MCV、好中球%、リンパ球%、について後方視的に検証した。統計学的解析により、骨髄穿刺を推奨するこれらの値のカットオフ値を再検討したところ、骨髄検査を推奨する新条件は、現行診断基準における条件と比較的近いものの、異なる結果となった。さらに新条件で骨髄穿刺を省略した場合のメリット、デメリットについて検討した（2021, 2022年度）。

A. 研究目的

2020年度では、2015年1月の難病法施行の制度変更に伴い、国が構築した新たな指定難病患者データベースを利用して、特発性血小板減少性紫斑病

（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した。

また、2021年度、2022年度には、診断基準の検討として、現在 ITP の診断に骨髄穿刺検査が頻繁に行われているが、ITP では特定の所見を呈さないことが多く、その主な目的は他疾患の除外である。我が国では指定難病における診断基準で一定の条件下での骨髄検査が求められているが、ITP 診断における骨髄検査の必要性について科学的根拠に基づいたものは少なく、欧米では骨髄検査を省略することも多い。そこで研究班として ITP 診断基準の改定に向けて取り組む中、統計学的根拠に基づいた骨髄穿刺推奨条件を検討した。

B. 研究方法

疫学調査資料として、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。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。

また、2012年1月～2020年9月に慶應義塾大学病院において診療の為に行

われた全ての骨髄検査を後方視的に解析した。骨髄検査依頼時に、臨床診断として ITP が記載されている症例および血小板減少等のため ITP の可能性ある症例、合計 266 症例についてデータを取得した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理審査委員会の承認を得て施行した。「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）診断における骨髄検査の必要性に関する後方視的研究」
慶應義塾大学倫理委員会承認 20200199

C. 研究結果

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。

骨髄検査の意義の検討においては、骨髄検査依頼時に ITP 疑いと記載とされたものは 152 件、血小板減少の記載があるものの ITP が記載されていないもの 114 件、合計 266 件を対象とした。骨髄検査により診断が ITP 以外に変更された症例は 266 例中、38 例

（14.3%）であった。診断が変更された群とされなかった群を比較すると、60歳以上の比率は 73.7% vs 45.0%、好中球絶対数 2000 未満の比率は 40.6% vs 12.8%、貧血あり*の比率は 34.2% vs 15.3%、MCV105 以上の比率は 13.2% vs 1.9%であった。（*貧血あり：男 Hb

12.0未満、女Hb 10.0未満) 一方、A群B群を合わせて骨髄検査で診断が変更される確率は、60歳以上21.8% vs 未満7.6%、好中球絶対数2000未満33.3% vs 2000以上9.7%、貧血あり28.2% vs なし12.0%、MCV 105以上71.4% vs 未満13.1%であった。骨髄検査後にITPの診断が確定した症例の95%が分布する検査値をカットオフ値とすると、それらを外れる値は、白血球数 $\leq 3,000$ または $>11,000/\mu\text{L}$ 、MCV ≥ 102 、好中球 $\leq 30\%$ 、リンパ球 $\geq 55\%$ となり、現状の骨髄検査推奨値と近いものの若干異なる値となった。これら4基準のうち「1つ以上に該当する場合には骨髄穿刺を推奨する」とした場合、骨髄検査実施の非ITP診断に対する効果は、感度36.8%、特異度84.1%、陽性的中率31.1%、陰性的中率87.2%となった。

D. 考案

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。

骨髄検査に関する検討については、本検討結果に基づく骨髄検査を推奨する新たな条件は、現行診断基準におけ

る条件と若干異なるものとなった。新しい骨髄検査推奨基準に則ればITP患者の8割以上で骨髄検査が省略できる一方、骨髄検査を省略した場合は10%以上の確率でITP以外の疾患を見逃す可能性があり、さらなる検討が必要である。

E. 結論

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入力へ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。

骨髄検査の検討については、今回の結果を踏まえ、性別や年齢別の条件設定や、スコアリングの可能性の検討、そして他のマーカーを用いた検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出現・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