

「小児の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に関する疫学調査研究」

研究実施計画

研究代表 日本小児血液学会 ITP 委員会委員長 今泉 益栄

1. 背景

血小板以外に血球異常を認めない小児の血小板減少症患者の多くは原因が特定されず、「特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)」と診断される。小児 ITP は小児期の代表的な出血性疾患の一つであり、欧米の研究では「年間発症数=15 歳以下 10 万人当たり 5~8 人」と推定され (Zeller 2000)、我が国の小児 ITP の新規患者数は年間 850~1,350 人程と見込まれる。約 7~8 割が発症後 6 ヶ月以内に軽快し (急性型)、残り約 2 割が 6 ヶ月を越えて血小板減少が持続あるいは再燃し長期の観察や治療を必要とする (慢性型) (Kuhne 2001)。慢性 ITP への移行は、年齢 (10 歳以上)、血小板数 (2 万以上) 並びに先行感染の欠如などがリスク因子とされる (Kubota 2010) が、急性および慢性 ITP の病態上の鑑別点は明らかにされていない。小児 ITP の重篤出血の頻度は 0.5%以下と稀であるが、標準的治療 (ステロイドおよびガンマグロブリンなど) に依存あるいは不応となる慢性例や難治例の長期予後および治療実態の把握は十分とは云えない。

我が国の小児 ITP 診療において日本小児血液学会の診断基準 (資料 1) (白幡ら 2004、藤沢 2004) が広く普及しているが、新規診断時の所見で確定できない病型分類や臨床上の治療判定基準が不明瞭なことなど改善されるべき点を有している。最近、新規薬剤開発や臨床試験の進展に伴い、成人および小児 ITP の用語・定義や治療判定基準の国際標準化が提唱されている (資料 2) (Rodeghiero 2009)。我が国の小児血液領域において ITP 国際基準の認知度は低く、国際基準の実用性と有用性を科学的に検証し導入に向けた積極的な検討が必要である (今泉 2011)。

日本小児血液学会 ITP 委員会 (以下、ITP 委員会) は 2004 年に学会評議員の意見に基づく ITP 診療ガイドラインを策定し小児 ITP 診療の標準化を進め (白幡ら 2004、藤沢 2004)、さらに ITP 調査 (2000 年~2005 年、新規登録症例数: 986 例、年平均 164 例) を実施し、小児 ITP 症例の臨床像を報告した (三浦 2008、北澤 2008、三間屋 2008、Shirahata 2009)。この調査は我が国で最初の小児 ITP 疫学研究であるが症例の補足率が必ずしも高くない等、小児 ITP 集団の全体的臨床像を把握する疫学研究としては改善すべき課題が残されている。

一方、日本小児血液学会は学会事業として 2006 年から小児血液疾患の疾患登録事業を開始した。(委員会報告 2010) この事業においては、日本小児血液学会が日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) データセンターに疾患登録事業を委託し、各医療施設が Web 上で疾患毎に患者登録を行い、JPLSG データセンターが学会登録番号を発行し、その患者対応表は各医療施設が保管することになっている。この疾患登録事業に登録された新規小児 ITP 症例は 446 人 (2006 年)、483 人 (2007 年)、366 人 (2008 年)、295 人 (2009 年) であり、この患者登録事業を活用することで我が国の小児 ITP 疫学研究で課題であった補

足率の改善が期待される。

新規 ITP 薬剤の開発と臨床応用が促進されつつある最近の臨床医学的状況において、本研究は日本小児血液学会疾患登録事業を活用する形で、小児 ITP 疫学観察研究を実施するものである。この疫学観察研究は、小児 ITP の臨床像と診療実態（特に慢性例・難治例）を把握すると共に、国際診断基準の科学的検証を踏まえた小児 ITP 診断基準の改善に寄与することが期待される。

2. 目的

本疫学観察研究において、我が国の小児 ITP 患者（学会疾患登録事業の登録患者対象）における新規診断後 1 年間の診療情報を収集し、慢性化リスク因子の同定並びに国際標準化基準の実用性と有用性を検証する。さらに、慢性例の追跡調査により臨床経過（重篤出血よび寛解到達時間など）に係るリスク因子評価と慢性 ITP 症例の診療実態の把握を行う。

慢性化リスク因子と診断基準に関して下記の作業仮説を設定し、その検証を行う。

3.1. 慢性化リスク因子の同定

欧米において同定された慢性化のリスク因子が、我が国においても同様に慢性化のリスク因子として確認できるか否かの検証。

3.2. 国際標準化基準の評価

慢性化および慢性化後経過に関するリスク因子の評価において、従来の診断基準に比較して国際標準化基準の適応が優れているか否かの検証。

3. 対象

3.1. 対象症例：疾患登録事業疾患細目の「血小板減少症」に登録された ITP 患者

3.2. 対象、調査並びに期間

- 1) 対象患者の疾患登録事業における登録年：2009～2013 年
- 2) 二次調査実の観察期間：慢性例では新規診断から 5 年間
- 3) 疫学研究実施期間：2011～2015 年

2014 年調査（2009 年登録慢性 ITP 患者の 5 年間観察）の研究にも基づいて本研究の中間解析を行い、本研究の継続申請について検討する。

3.3. 推定される症例数など

年間に疾患登録事業に一次登録される小児 ITP は 300～400 例と推定され、この症例が毎年の二次調査対象症例となる。

4. 調査方法

4.1. 疾患登録事業の新規登録データの入手

本研究事務局は、毎年 6 月 JPLSG データセンターから新規診断 ITP 登録症例データ

(登録施設並びに症例登録番号)を受け取る。毎年の新規登録症例は登録前年の1月1日から12月31日の期間に新規診断された症例である。

4.2. 二次調査の実施

本研究事務局は、二次調査票を疾患事業参加施設の責任医師に郵送配布し、二次調査票への回答を依頼する。二次調査票は学会登録番号を患者識別番号として用い、該当施設において回答された調査票を回収し集計と解析を行う。

4.3. 二次調査内容

小児ITP患者の診療を行った医療機関において既に実施あるいは記録された病状、検査、治療とその効果に関する診療録上の医学情報を収集する。個人情報の収集は行わず、調査によりITP診療に影響を与えることはない。二次調査票(資料3)を用いる。

4.4. 統計解析

慢性化のリスク因子ならびに慢性化後経過の相関因子については、ロジステック回帰分析並びにコックス回帰分析を用いて解析する(Kubota 2010)。

5. 登録患者の匿名化と個人情報の保護

5.1. 症例の匿名化

疾患登録事業において登録症例には学会登録番号が付与され、診断名および患者重複を防ぐための最小限情報(生年月と診断年月、名前の頭一文字)が収集される。

5.2. 個人情報の保護

疾患登録事業の患者登録を行った医療施設において、施設内個人情報管理者を任命し、学会登録番号と患者カルテとの対応表を作成し保管する。従って、該当施設の責任医師のみが学会登録番号と患者の対応が可能であり、本研究の実施者(ITP委員会)は個人情報の取得等はできない。

5.3. 調査データの管理

本研究のデータ管理責任者は中館尚也(国立成育医療研究センター)が担当し、調査票などの資料は施設下での保管など十分な安全管理措置を講じ適正に管理する。

6. 「疫学研究に関する倫理指針」遵守について

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正)(以下、「指針」とする)を遵守して実施する。

6.1. 本疫学観察研究の研究機関と倫理審査委員会承認

当該指針の定める「研究機関」は日本小児血液学会、並びにITP委員会責任者所属機関(宮城県立こども病院)であるとの立場から、日本小児血液学会設置の臨床研究審査委員会の審査を受け理事会の承認、並びに宮城県立こども病院倫理審査委員会の審査による施設長の承認を得て実施する。各施設の医師は指針の定める「研究者等」に該当しないことから、医師が所属する各医療機関の施設長の了解により実施が可能であり、施

設長に対して理解と協力を求める。(資料 4)

6.2. 対象者からのインフォームド・コンセント簡略化の理由と代替措置

6.2.1. 観察研究の位置づけと研究周知の代替措置

本研究は診療録などの既存資料のみを用いた観察研究であり、「指針」に定めるところの「第 3 章-1-(2) 観察研究 ② 人体からの採取された試料を用いない場合 イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当する。従って、対象者（患者）からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない研究であると解釈できる。なお、本研究の周知（情報の公開）に関しては、日本小児血液学会ホームページを用いて本研究における資料の収集・利用の目的及び内容、研究の方法等を公開すると共に、本研究事務局から掲示用ポスターを該当施設に送付し院内掲示を依頼し、本研究内容と問合せ先などについて公開する（資料 5）。事務局において本研究の問合せや質問等に対応できる体制を設ける。

6.2.2. インフォームド・コンセントの簡略化の根拠

「指針」の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則（第 3 章-1）」において以下の要件を満たす場合は「インフォームド・コンセントの簡略化ができる」とされる。すなわち、①当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと。②当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。③当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。④研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること。⑤当該疫学研究が社会的に重要性の高いものと認められるものであること。

本研究が、「インフォームド・コンセントの簡略化」の要件①、②を満たすことは前述の通りであり、④の広報を実施し、⑤の社会的重要性は既に述べた通りである。以下、③の理由を述べる。疾患登録事業の小児 ITP（2006～2008 年発症）の追跡調査における最終確認が登録年（=診断年の翌年）以後更新されない割合は、26.4%（2006 年）、45.8%（2007 年）、62.8%（2008 年）である。この事実から、患者の半数以上が 6 ヶ月以内に軽快する小児 ITP 症例では半数程が 1 年以内に診療終了となっている可能性が示唆される。施設の医師が既に診療終了となった患者家族から疫学観察研究のインフォームド・コンセントを取得することは困難であり、仮にその様な患者群が研究対象から除外される場合は疫学研究対象集団に甚大なバイアスが生じ疫学研究の価値を著しく損ねることになる。

7. 予想される成果

7.1. ITP 疫学研究の質的改善

日本小児血液学会 ITP 委員会によるこれまで ITP 疫学研究を踏まえ、より精度の高い疫学研究への発展に資すると同時に、小児 ITP の臨床像と慢性および難治例の実態と

リスク因子を把握し、難治例に対する治療の有用性と安全性の医学的評価に必要な情報を収集できる。

7.2. ITP 国際基準の評価と普及

現行の診断基準に比較して、ITP 国際標準化基準の実用性と有用性がよりすぐれたものであるか否かを検証し、その認知度の向上に資する。この研究結果は、既に策定された我が国の小児 ITP 診療ガイドラインの改訂において ITP 国際基準の導入および利用を検討するための重要な資料となる。

8. 成果の発表

日本小児血液学会 ITP 委員会として国内の学会、および国外の学会誌に発表する。

9. 参考文献

- 1) 白幡聡 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病 —診断・治療・管理ガイドライン— 日小血会誌 18:210-218,2004
- 2) 藤沢康司: 小児 ITP に対する治療ガイドラインの現況とその検証 臨床血液 45:428-435,2004.
- 3) Shirahata et al. A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenia in Japan. J Pediatr Hematol Oncol 31:27-32, 2009
- 4) 三浦琢磨 他. 2006 年 ITP 全国調査報告について 日小血会誌 22:378-381,2008
- 5) 北澤淳一 他. ワクチン接種後に発症した特発性血小板減少性紫斑病について 日小血会誌 22:382-384,2008
- 6) 三間屋純一 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の QOL 調査成績 日小血会誌 22:385-390,2008
- 7) Kuhne T et al. Newly diagnosed idiopathic purpura in childhood: an observational study. Lancet 358:2122-2125, 2001
- 8) Zeller B et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. Pediatr Hematol Oncol. 17:551-558, 2000
- 9) Rodeghiero F et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 113:2386-2393, 2009
- 10) Kubota M et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. Int J Hematol. 91:252-7,2010.
- 11) 日本小児血液学会疾患登録委員会. 日小血会誌 24:182-189,2010
- 12) 今泉益栄. 特発性血小板減少性紫斑病、あるいは免疫性血小板減少症 (ITP) を取

り巻く最近の動向. 日小血会誌 25:8-16,2011

10. 研究組織

研究主体：日本小児血液学会 ITP 委員会（委員長 今泉益栄）

共同研究者と役割分担

研究責任者：今泉益栄（宮城県立こども病院）（研究統括）

研究分担者：中舘尚也（国立成育医療研究センター）

（データ管理責任者、診断基準評価担当）

酒井道生（産業医科大学）

（統計解析責任者、慢性 ITP 追跡調査担当）

岡 敏明（札幌徳州会病院）（ガイドライン担当）

石井栄一（愛媛大学）（疫学研究アドバイザー）

北澤淳一（黒石病院）（ガイドライン担当）

藤沢康二（藤沢こどもクリニック）（疫学研究アドバイザー）

高橋幸博（奈良県立医科大学）（遺伝性血小板減少症担当）

笹原洋二（東北大学）（遺伝性血小板減少症担当）

松原康策（西神戸医療センター）（ガイドライン担当）

太田 茂（滋賀県立医科大学）（疫学研究アドバイザー）

前田尚子（国立病院機構名古屋医療センター）（ガイドライン担当）