

## 資料 1

### 小児ITP診断基準

---

#### 1. 出血症状がある。

出血症状は紫斑（点状出血あるいは紫斑出血）が主で、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、過多月経もみられる。関節内出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

#### 2. 下記の検査所見を認める。

##### 1) 末梢血液

##### (i) 血小板減少

10 万/ $\mu$ l 以下。なお、自動血球計数の時は偽血小板減少症に留意する。

##### (ii) 赤血球および白血球は数、形態ともに正常

ただし、出血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

##### 2) 骨髄

##### (i) 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着増を欠くものが多い

##### (ii) 赤血球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常

顆粒球/赤血球比（M/E 比）は正常で、全体として正形成を呈する。

骨髄検査はルーチンに実施する必要はない。赤血球および（あるいは）白血球の数、形態の異常がみられる時など ITP の診断に疑いがもたれる時、副腎皮質ステロイドホルモン剤の投与を考慮した時、大量ガンマグロブリン投与が無効な時などに実施することが望ましい。

#### 3. 血小板減少をきたし得る各種疾患を否定できる。<sup>注1)</sup>

#### 4. 1.および2.の特長を備え、さらに3. の条件を満たせば ITP の診断を下す。<sup>注2)</sup>

#### 5. 病型鑑別の基準

##### 1) 急性型：推定発病または診断から 6 ヶ月以内に治癒した場合

##### 2) 慢性：推定発病または診断から 6 ヶ月以上血小板減少が遷延する場合

ウイルス感染症が先行し急激であれば急性型のことが多い。

---

注 1)：血小板減少をきたす主要な小児疾患

(i) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、癌の骨髄転移など

(ii) 主として破壊の亢進によるもの：SLE およびその類縁疾患、抗リン脂質抗体症候群、DIC、溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少症(TTP)、血球貪食症候群、HIV 感染症、Kasabach-Merritt 症候群など

(iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など

(iv) 先天性血小板減少症：Bernad-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、X 染色体連鎖性血小板減少症、May-Hegglin 異常、Epstein 症候群、Gray platelet 症候群、von Willebrand 病（2B 型および血小板型）、先天性無巨核球性血小板減少症など

注 2) 抗血小板特異抗体の測定は ITP の診断に有用であるが、わが国では検査体制が整っていない。

## 資料 2

---

国際標準化基準（概要）（Blood 113:2386, 2009）

### A. 疾患定義

一次性 ITP（primary ITP）：

血小板に限定した血小板減少症（10 万以下）で、血小板減少を引き起こす他の確定疾患を否定できる自己免疫性疾患。除外診断で確固たる臨床症状や検査所見はない。出血リスクは高いが、必ずしも出血症状は存在しない。

二次性 ITP（secondary ITP）：

一次性 ITP 以外の全ての immune-mediated ITP

### B. 病気の状態

新規診断 ITP（newly diagnosed ITP）：

診断から 3 ヶ月以内の ITP

持続性 ITP（persistent ITP）：

診断後 3～12 ヶ月で、自然寛解あるいは CR（治療終了）に至らない状態。

慢性 ITP（chronic ITP）：

12 ヶ月以上持続する ITP

重症 ITP（severe ITP）：

治療を必要とする出血症状、あるいは追加治療を要する新たな出血症状が存在する状態。

### C. 治療反応の評価基準

CR（complete response）：PLT>10 万 and 出血(-)

R（response）：PLT>3 万 and PLT 増加>基準値 2 倍以上 and 出血(-)

NR（no response）：PLT<3 万 or PLT 増加<基準値 2 倍 or 出血(+)

評価時期：治療方法による

反応持続期間：CR/R 達成から CR/R 喪失まで

観察期間中の CR/R の累積期間

ステロイド依存：PLT>3 万維持あるいは出血回避のためにステロイド投与の継続や反復を要する。（ステロイド依存=NR）

### D. 難治性 ITP（refractory ITP）（全てを満たす）

最低でも R 達成失敗 or 摘脾後の R 喪失

臨床的重要な出血リスクを最小限にするための治療の必要性（少量ステロイドも含まれる）

血小板減少を来たす他の併発原因を除外できる一次性ITP

---

資料3 日本小児血液学会ITP委員会 疫学観察研究調査票

A. 患者登録情報(学会疾患登録事業におけるITP症例登録)

施設情報	施設名: <input type="text"/>	施設コード: <input type="text"/>
登録情報	登録番号: <input type="text"/>	登録日: <input type="text"/>

B. 基本疫学調査

1. 現在もフォローを継続していますか?  はい  いいえ(転院)  不明  
 いいえ(終了)  いいえ(脱落)  その他( )

2. 最終診察は何時(年月)ですか? 年(西暦) 月

3. 臨床経過と現在の診療はどれに該当しますか?  
 6ヶ月以内で治癒し、フォロー終了  慢性化後に治癒し、フォロー継続中  
 6ヶ月以内で治癒し、フォロー継続中  慢性化の状態で、フォロー継続中  
 慢性化後に治癒し、フォロー終了  慢性化の状態で、フォロー中止

4. これまでに実施した治療にチェックしてください。  
 なし  IVIG  リツキサン  TPO受容体作動薬  
 ステロイド  免疫抑制剤( )  脾臓摘出  その他( )

5. 臨床経過の各ポイント付近の治療効果の評価を●で表示ください。(評価は#1参照)

診断	3m	6m	12m	18m	24m
—	○CR	○CR	○CR	○CR	○CR
—	○R	○R	○R	○R	○R
—	○NR	○NR	○NR	○NR	○NR

6. 重症ITPですか? (#2)  いいえ  はい(現在は改善)  はい(現在もそうである)  不明

7. 難治性ITPですか? (#2)  いいえ  はい(現在は改善)  はい(現在もそうである)  不明

8. 国際基準での primary ITP →  newly diagnosed ITP  persistent ITP  chronic ITP  その他  
 診断は何か? secondary ITP →  いいえ  はい(associated with )

#1 CR = PLT>10万/ $\mu$ l and 出血(-) R = PLT>3万/ $\mu$ l and 前値の2倍以上 and 出血(-) NR = PLT<3万/ $\mu$ l or 前値の2倍未満 or 出血(+)	#2 重症ITP = 治療を要する出血症状、または追加治療を要する新たな出血症状が存在する。 難治性ITP = R達成失敗 or 脾臓摘出後のR喪失、且つ 重症失血リスクを	#3 primary ITP: newly diagnosed ITP = 診断後3ヶ月未満 or 3ヶ月までにCR persistent ITP = 診断後3ヶ月~12ヶ月未満 or 12ヶ月までにCR chronic ITP = 診断後12ヶ月以上持続
--	--	--

以下は、新規診断時、急性期(~6ヶ月)、慢性期(6ヶ月~)の各時期の質問です。

C. 新規(初発)診断時の情報

1. 発症年齢(月) 歳 月 (○推定、○確定)

2. 出血症状は?  なし  口腔内出血  消化管出血  頭蓋内出血  
 紫斑  鼻出血  血尿  その他( )

3. 発症前2ヶ月以内に先行感染は?  なし  あり(種類: )  不明

4. 発症前2ヶ月以内にワクチン接種は?  なし  あり(種類: )  不明

5. 骨髄穿刺を行いましたか?  未検  検査(NCC /ul, MegK /ul)

6. 臨床検査結果

Platelet ( $10^4$ / $\mu$ l)	<input type="text"/>	AST (IU/l)	<input type="text"/>	CRP (mg/dl)	<input type="text"/>	Lymphocyte subsets	
WBC (/ $\mu$ l)	<input type="text"/>	ALT (IU/l)	<input type="text"/>	IgG (mg/dl)	<input type="text"/>	CD3 (%)	<input type="text"/>
Neutrophil (%)	<input type="text"/>	LDH (IU/l)	<input type="text"/>	IgM (mg/dl)	<input type="text"/>	CD19 (%)	<input type="text"/>
Lymphocytes (%)	<input type="text"/>	BUN (mg/dl)	<input type="text"/>	IgA (mg/dl)	<input type="text"/>	CD4 (%)	<input type="text"/>
RBC ( $10^4$ / $\mu$ l)	<input type="text"/>	Cr (mg/dl)	<input type="text"/>	IgE (U/l)	<input type="text"/>	CD8 (%)	<input type="text"/>
Hb (g/dl)	<input type="text"/>	TP (g/dl)	<input type="text"/>	CH50 (U/ml)	<input type="text"/>	抗核抗体	- or + (x )
		Alb (g/dl)	<input type="text"/>	C3 (mg/dl)	<input type="text"/>	抗GPIIb/IIIa抗体	- or + (x )
				C4 (mg/dl)	<input type="text"/>	抗リン脂質抗体	- or + (x )

資料3 日本小児血液学会ITP委員会 疫学観察研究調査票

D.急性期(診断～6ヶ月まで)の経過

1. 診断後6ヶ月間、診療を継続しましたか？  はい  いいえ(最終診察日: / / )

2. 6ヶ月未満観察中止の場合、理由は何ですか？  治癒  転院/転科  脱落  その他( )

3. どのような治療を行いましたか？  無治療で観察のみ  治療効果(#1)

ガンマグロブリン大量療法( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

通常用量PSL(1-2mg/kg) ( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

ステロイドパルス療法 ( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

リツキシマブ ( mg/M2 x 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

その他 ( ) → CR, R, NR、評価不能、不明

4. 安定した(概ね1ヶ月)血小板数増加は確認できましたか？

安定的 5万以上確認:  未確認、 確認日 / /

安定的10万以上確認:  未確認、 確認日 / /

安定的15万以上確認:  未確認、 確認日 / /

5. 重症ITPですか？(#2)  いいえ  はい(6ヶ月以内に改善)  はい(6ヶ月時点でも重症)  不明

6. 難治性ITPですか？(#2)  いいえ  はい(6ヶ月以内に改善)  はい(6ヶ月時点でも難治性)  不明

E.慢性期(診断後6ヶ月～)の経過

1. 慢性ITPと診断しましたか？  いいえ  はい(診断日: / / ) 年齢 歳 ヶ月

2. 診断時の出血症状は？  なし～軽微  口腔内出血  消化管出血  頭蓋内出血

紫斑  鼻出血  血尿  その他( )

3. 診断時前後の検査結果

Platelet (10 <sup>4</sup> /μl)	AST (IU/l)	CRP (mg/dl)	Lymphocyte subsets
WBC (μl)	ALT (IU/l)	IgG (mg/dl)	CD3 (%)
Neutrophil (%)	LDH (IU/l)	IgM (mg/dl)	CD19 (%)
Lymphocytes (%)	BUN (mg/dl)	IgA (mg/dl)	CD4 (%)
RBC (10 <sup>4</sup> /μl)	Cr (mg/dl)	IgE (U/l)	CD8 (%)
Hb (g/dl)	TP (g/dl)	CH50 (U/ml)	抗核抗体
	Alb (g/dl)	C3 (mg/dl)	- or + (x )
		C4 (mg/dl)	抗GPIIb/IIIa抗体
			- or + (x )
			抗リン脂質抗体
			- or + (x )

4. 慢性ITP診断後の経過  ITPは持続し、現在も診療継続  ITPは治癒し、診療終了  その他( )

ITPは持続し、診療終了  転院・転居などにより、診療終了

ITPは治癒し、現在も診療継続  理由不明で、診療終了

5. 慢性ITP診断後の治療  無治療観察(PLT <3万、3-5万、5-10万、>10万)  治療効果(#1)

ガンマグロブリン大量療法 ( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

通常用量PSL(1-2mg/kg) ( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

ステロイドパルス療法 ( 回) → CR, R, NR、評価不能、不明

ステロイド経口投与 ( 月) → CR, R, NR、評価不能、不明

免疫抑制剤( ) ( 月) → CR, R, NR、評価不能、不明

脾臓摘出術 (実施時期: ) → CR, R, NR、評価不能、不明

リツキシマブ (実施時期: ) → CR, R, NR、評価不能、不明

TPO受容体作動薬(実施時期: ) → CR, R, NR、評価不能、不明

その他 ( ) → CR, R, NR、評価不能、不明

6. 血小板数の推移

概ね、3万到達:  なし  不明  あり 確認時期: / /

概ね、5万到達:  なし  不明  あり 確認時期: / /

概ね、10万到達:  なし  不明  あり 確認時期: / /

7. 重症ITPですか？(#2)  いいえ  はい(現在は改善)  はい(現在も重症)  その他( )

8. 難治性ITPですか？(#2)  いいえ  はい(現在は改善)  はい(現在も難治)  その他( )

9. 慢性期合併症  なし  感染症および後遺症  その他( )

頭蓋内出血および後遺症  ステロイド合併症

以下は、ITPの鑑別診断に関する質問です。

### F. 二次性 ITPの診断とその根拠

1. 経過中、二次性 ITPの診断がありましたか？  なし  あり(確定)  あり(疑い)  不明

2. 「あり」の場合、その疾患は何ですか？

<input type="radio"/> systemic lupus erythematosus (SLE)	<input type="radio"/> drug-induced
<input type="radio"/> antiphospholipid syndrome	<input type="radio"/> transplantation-associated
<input type="radio"/> Helicobacter pylori-associated	<input type="radio"/> その他(
<input type="radio"/> Evans syndrome	
<input type="radio"/> viral infection-associated (CMV, VZV, HCV etc)	
<input type="radio"/> autoimmune lymphoproliferative syndrome	
<input type="radio"/> common variable immunodeficiency (CVID)	

3. 「あり」の場合、その所見・根拠は何ですか？

### G. 先天性血小板減少症との鑑別診断

1. 臨床的に除外診断できますか？  除外できる  完全には除外できない  疑っている  不明  その他

2. 基本的鑑別点は如何ですか？

家族歴	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明
血小板サイズ	<input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 小型 <input type="radio"/> 大型 <input type="radio"/> 不明
巨核球形態異常	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
易感染	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 不明

3. 専門家へのコンサルテーション希望はありますか？

いいえ

はい(具体的な相談事項があれば:

### H. 調査回答者

1. 回答者  施設

2. 調査回答日

3. 回答者コメント

ご協力、有難うございました。

## 資料4 医療機関施設長への研究協力依頼

施設の長 殿

日本小児血液学会 ITP 委員会  
委員長 今泉 益栄

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に対するご協力をお願い

拝啓

この度、日本小児血液学会 ITP 委員会におきまして「小児の特発性血小板減少症（ITP）に関する疫学調査」を実施することとなりました。これに伴いまして、以下にご説明申し上げます本疫学研究の意義並びに学会としての倫理指針の解釈をご理解いただき、本研究についてご了解並びにご支援をいただく様お願いする次第です。

何卒ご高配くださいます様、宜しくお願い申し上げます。

敬具

### 1. 本疫学研究の意義

当該研究は、小児の代表的な出血性疾患である ITP に関する疫学研究であり、2006 年から日本小児血液学会が実施している「小児期に発症する血液疾患に関する疫学調査研究」（疾患登録事業）を基盤として実施します。これにより、これまでの ITP 調査に比べより包括的に小児 ITP 臨床像の理解を深め、同時に、慢性・難治性症例のリスク因子や診療を把握して臨床の場にフィードバックすることを目指します。この様な目的のもと、本研究はあくまでも既に実施された ITP 診療の疫学観察研究であり、既に疾患登録事業で収集された必要最小限の個人識別情報以上のものを収集するものではありません。（詳細は研究計画書をご覧ください）

### 2. 倫理指針に関する本研究の基本的解釈

日本小児血液学会では、文部科学省・厚生労働省による「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）を遵守する立場で以下の基本的解釈を採用します。

#### （1）倫理審査委員会の審査について

当該指針において「研究機関」に該当するのには、研究実施主体である ITP 委員会が属する日本小児血液学会並びに ITP 委員会責任者の所属機関（宮城県立こども病院）と考えられるため（当該指針における「研究機関」の定義は、「疫学研究を実施する機関（研究者等）に対し既存資料等の提供を行う者であって、当該提供以外に疫学研究に関与しない者の所

属する機関を除く)をいう)となっております。)、日本小児血液学会に設置された「臨床研究審査検討委員会」の承認、並びに宮城県立こども病院の倫理審査委員会審査による機関長の承認を得るものいたします。

対象患者の診療情報を回答する各施設医師(日本小児血液学会員)は指針の定める「研究者等」(当該指針における「研究者等」の定義は、「研究責任者、研究機関の長その他の疫学研究に携わる関係者(研究者等に対し既存資料等の提供を行う者を除く)をいう)となっております。には該当しないことから、各施設医師の所属する機関において倫理審査委員会の審査・承認は求められていないと考えております。

#### (2) 個人情報の保護について

個人情報の保護については、当該指針の定める個人情報の保護に関する措置を遵守し、取り扱う個人識別情報は最小限に留め、指針の定めるところの連結不可能匿名化による情報提供をお願いしております。また、ITP委員会事務局において十分な安全管理措置を講じ、適正に管理するものいたします。さらに、疫学研究の内容については、各施設医師の所属機関においてポスターの掲示等によって該当対象者への周知に努めます。

#### (3) インフォームド・コンセントの受領について

本研究は、該当指針の研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等に定められる「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」のすべての要件を満たしていることから、インフォームド・コンセントの簡略化が認められる研究と考えております。さらに、同項の(2)観察研究の②人体から採取された試料を用いない場合の既存資料等のみを用いる観察研究の場合に該当することから、個々の研究対象者(患者)からインフォームド・コンセントを受けることはせず、学会HPならびにポスター掲示を用いて本研究の実施についての情報を広く公開することいたします。また、委員会事務局に問合せ窓口を設置し、質問等に対応できる様にしております。

#### (4) 貴機関における倫理審査の必要性について

貴機関(各施設医師の所属機関)は、当該指針の定めるところによる研究機関ではないことから、倫理審査委員会の審査・承認による機関長の許可を得なければならないものでは必ずしもないと考えます。しかしながら、各機関における既存資料等を提供するにあたり、機関の長のご了解が得られていることが倫理的に望ましいと判断したため、本依頼を行うものでございます。仮に貴機関においても倫理審査を経るべきであるご判断された場合にあっては、該当指針の定めるところにより、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認を持って代える(指針 第1 基本的考え方 4 研究機関の長の責務 (2)倫理審査委員会の設置<倫理審査委員会の設置に関する細則> 2 共同研究機関等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することができる場合は、次のとおりとする。③共同研究であって(中略)共同研究機関等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することが、疫学研究の円滑な推進に特に必要であると認められる場合)、もしくは、迅速審査手続きによる審査が認められている(指針 第2 倫理審査委員会等 1 倫理審査委員会 (2)倫理

審査委員会の運営 ④<迅速審査手続に関する細則>②共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた研究計画を他の分担研究機関が実施しようとする場合の研究計画書の審査)と考えております。

本疫学研究が、患者ならびに現場の医師に過剰な負担をかけることなく適正に実施できますよう、ご支援ならびにご協力くださいますよう、心からお願い申し上げます。



## 資料5 本研究に関する情報公開

### 「小児の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）疫学観察研究」に関する情報公開

#### —ITPのお子様の保護者の皆様へ—

小児の「特発性血小板減少性紫斑病（Idiopathic thrombocytopenic purpura）」（以下、ITP）は原因が十分には解明されていない病気で、一部のお子様では出血リスクがあるため長期間の通院や治療が必要となります。日本小児血液学会ではITP委員会を設置し、ITPのお子様の病気の理解と診療の向上を目指しITP疫学観察研究に取り組んでいます。この研究は日本小児血液学会臨床研究審査委員会の審査を受け、病気のお子様は診療を受ける医療機関の協力の下に実施されるものです。このITP疫学観察研究は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施されるものであり、この研究の概要を日本小児血液学会ホームページ上あるいは研究協力医療機関の掲示等において情報公開いたします。

#### 1. 本研究の対象となるお子様：

この疫学観察研究の対象となるお子様は、日本小児血液学会会員医師の所属する医療機関において特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と診断され、日本小児血液学会疾患登録事業（以下「疾患登録事業」）（2006年から開始）に登録された診断時20歳未満の患者様です。

#### 2. 研究の目的と方法：

小児のITPは一般の小児科診療でしばしば経験され多くの方は一時的な観察や治療で軽快しますが、一部のお子様では血小板減少が持続し出血リスクを伴う場合があります。重篤な出血は稀（0.5%以下）ですが、診断法や治療法を改善するためには、我が国のITP患者の病状や経過を調査し把握する疫学観察研究が必要です。本研究は、お子様が診療を受ける医療機関の協力の下にITPに関する医学情報を収集します。

#### 3. 研究によって生じるお子様への利益、不利益：

各々の医療機関に依頼する回答内容は、個人情報を含まず既に実施あるいは記録された医学情報のみであり、個人のプライバシーを含まずその保護には万全の注意を払います。調査票の回答がお子様の診療や治療方針に影響を及ぼすことはなく、従って、研究によってお子様が何らかの負担や不利益を被ることはありません。しかしまた、研究成果があなたのお子様にとって直接の利益になることはありませんが、今後のITP診療の改善などITPのお子様全体にとりましては将来の利益に繋がります。

#### 4. 個人情報の保護および同意取得の簡略化：

この研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年8月16日全部改訂、平成20年12月1日一部改訂）を遵守して行われます。医療機関への調査は匿名化された登録番号を用い、この登録番号と患者さんの対応表は医療機関で管理されます。本研究は、前述の倫理指針が規定する「同意取得の簡略化の要件」を満たしていますので、

お子様およびご家族の同意取得を簡略化した形の研究として実施します。

4. 研究結果の発表

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します。

5. 質問など問合せ先：

本研究に関するご質問は、先ずはお子様が発症を受けている医療機関の主治医にお訊ねください。また、下記の日本小児血液学会 ITP 委員会代表者または事務局まで直接にお訊ねいただくことも出来ます。一方、ITP 疫学観察研究の不参加を希望される場合は主治医にその旨をお伝えください。その場合でもお子様の診療などには一切不利益になることはありません。

研究代表者：宮城県立こども病院血液腫瘍科 今泉益栄

〒989-3126 仙台市青葉区落合 4-3-17

TEL：022-391-5111、FAX：022-391-5118

事務局：北里大学小児科内 ITP 委員会事務局 中舘尚也

〒228-8555 相模原市北里 1-15-1

TEL：042-778-8111、FAX：042-778-8441