

小児期の血液疾患を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性について

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児慢性事業登録データの血液疾患から赤芽球癆と血小板無力症、赤血球酵素異常症を抽出し、疫学データとしての利用可能性について検討した。赤芽球癆は診断名不統一や診療情報の不足が見られたが、26年度意見書から診断名の整理、診断精度の向上がなされる事が期待される。血小板無力症、赤血球酵素異常症の2疾患について難病指定を目指した情報収集の可能性を検討し、現在の事業登録データを元にした二次調査が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる血液疾患の、事業登録データについて疫学データとしての利用可能性とその問題点を、赤芽球癆を対象にして明らかにすること。更に小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について明らかにする事。以上2点を目的とした。

B. 研究方法

1. 助成対象疾患「赤芽球癆」を平成24年事業登録データから抽出する。このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
2. 助成対象疾患「血小板無力症」「赤血球酵素異常症」を平成24年事業登録データから登録病名から抽出する。このデータから

意見書提出時の臨床状況を解析し、特に成人へトランジションする年齢である15歳以上症例を解析する。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは、申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

C. 研究結果

1. 赤芽球癆

24年度申請書（意見書）は赤芽球癆45例、先天性赤芽球癆48例、Diamond-Blackfan, DBA 貧血8例の疾患名で合計101症例が提出された。24年新規申請は13例（24年度診断6例）で、88例が継続申請であった。年間平均4例程の新規診断症例がある（図1）。

改定小児慢性疾病医療助成の公示病名は、先天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の2つである。24年度の申請書には後天性赤芽球癆は見出せなかった。26年度以後の申請で、疾患名の整理が行われる事が予想される。先天性赤芽球癆と診断されて申請されている症例でも、今回改定された診断の手引きの「古典的DBA診断基準」に合致しているか否かは明らかではない。遺伝子診断されたか否かの情報も欠落している。家族例か否かの情報は取られていない。さらに家族例で、発端者の兄弟が貧血なく診断されて申請されている例も含まれている可能性がある。

以上の観察から申請病名赤芽球癆の症例に後天性赤芽球癆が含まれている可能性を考えて比較した。全101例の診断時年齢比較では赤芽球癆中央値7か月(0-177)先天性赤芽球癆中央値0か月(0-38)と違いがあった。しかし、両申請病名症例の継続申請時(88例継続申請)の貧血症状の有無(両者とも77%で貧血あり)、Hb値に差は見られず(図2)、継続申請が必要な症例はどちらの申請病名であっても有症状、慢性経過である事が想像された。継続申請88例の診療状態は、改善29例、寛解18例、不変37例、無記入4例であった。徐鉄療法が16例に実施され、50例(56.8%)がステロイド剤投与中、10例が造血細胞移植を受けている。輸血依存性などについては情報がない。赤芽球癆では診断の正確さ、より深い情報収集、診療状況把握、医療必要度評価が必要である。

2. 血小板無力症 Glanzmann's thrombasthenia

41例が申請している。年間新規診断症例は1-2例であり、発症時月齢中央値は1(0-41)か月であった。これらの症例で継続申請時年齢15歳以上の13例、つまり長期間の診療を必要としている症例の、継続申請時診療状況は不変10例、鼻出血などの有症状者は依然9例(70%)であった。これら15歳以上症例が小児慢性医療助成の終了後も継続診療が必要な状況が想像される。意見書には鼻出血など出血症状の頻度、重

症度、治療内容は記入されていないため、重症度基準、治療法などの提示には個別の二次調査が必要になる。

3. 赤血球酵素異常に基づく先天性遺伝性溶血性貧血

申請書病名から以下の疾患を選択した。グルコース6リン酸脱水素酵素欠乏性貧血(G6PD欠乏性貧血)19例、ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏性貧血4例、グルコースリン酸イソメラーゼ欠乏性貧血1例、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠乏性貧血2例、合計26例。

24年度新規申請は3例であり、その他21例は継続申請、2例が転入による継続申請であった。継続例23例の診療状況は20例に貧血があり、Hb値は中央値9.0(4.0-11.0)g/dl、ビリルビン値3.35(2.3-6.2)mg/dl、LDH237(144-1,235)と記載されている。診療状況の判定は継続申請23例中、不変17例、改善4例、悪化1例、無記入1例であった。継続例の年齢は中央値10(3-18)歳、25%の症例は15歳以上であるので、小児慢性医療助成が終了後も継続診療が必要な状況が判る。輸血必要性、治療必要なヘモジデローシスなどの情報は得られていないため、個別の二次調査が必要になる。

D. 考察

24年度事業登録データ「赤芽球癆」の解析から、疾患名、診断精度、医療必要性情報の不足が挙げられる。改定され公示された「赤芽球癆」の公示病名は先天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の2病名であるが、24年度登録データには後天性赤芽球癆の病名は用いられていなかった。日本小児血液・がん学会疾患登録を参照すると(既報。平成26年本研究班報告書)、先天性赤芽球癆とPRCA(後天性赤芽球癆)はほぼ同数診断されており、26年度以後の申請書では、診断の手引きを用いた「古典的赤芽球癆」症例と、後天性赤芽球癆(特発性・続発性)が明らかになるであろう。輸血依存性やヘモジデローシス

などの情報は欠落しており、事業登録データから直接的に医療施策提言へは結びつかず、二次調査ないし意見書書式の改定が必要であろう。

小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について検討した。この2疾患の小児期有病者は少数であるが、いずれの疾患も15歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認めていた。難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須である。意見書作成医、発行施設が明確であるのでこれらの施設に対して調査を行う事は実現可能であろう。

E. 結論

小児慢性血液疾患では、26年度以後に公示された疾患名、診断の手引きによる申請病名の変更と統一が行われる可能性がある。それにより本事業登録データの精度は向上が期待される。難病指定申請を目指した情報収集には、現状の事業登録データでは不足であり、二次調査が必要である。

F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 168(6): 854-864, 2015
- 2) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol.* 103 (1): 112-114, 2016.

2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3. その他
いずれも無し

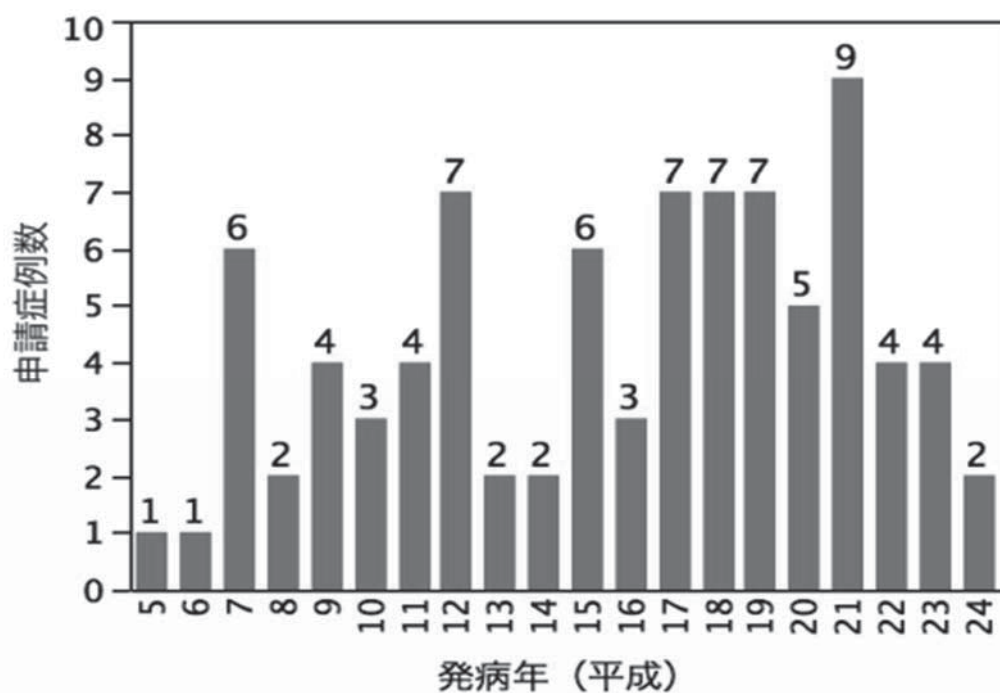


図 1. 赤芽球癆 発症年 (平成) 別申請件

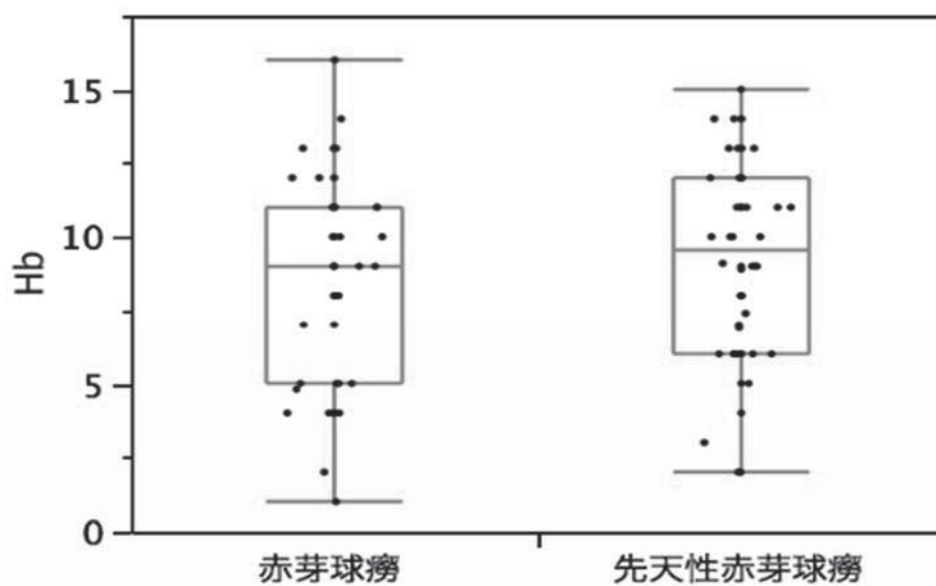


図 2. 赤芽球癆 24 年度継続申請 88 例の継続申請時 Hb 値：申請病名別