

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)))
分担研究報告書

難病医療提供体制のあり方の検討(1)

研究分担者 金倉 謙 (大阪大学医学部附属病院長)

研究要旨

ITP と PNH に関して、1) 疫学調査、2) 診断と治療の標準化を中核として研究を行った。ITP の疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 25 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。PNH は PNH Global Registry に参加している。「ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」、「PNH 診療の参照ガイド」、「PNH-妊娠ガイドライン」を、作成・改訂し、啓蒙に努めた。医師主導型治験として行った ITP に対するリツキシマブ療法に関して、論文発表を行った。また、平成 27 年 1 月より新たに施行された指定難病医療費助成制度における、ITP と PNH の臨床個人調査表の改訂、重症度分類の設定を行った。ITP 診断に関しては、引き続き検査の標準化を検討し血漿トロンボポエチン濃度測定、IPF%測定を含む網状血小板比率測定法に関してその標準化および保険収載に向けての基礎的検討を行った。PNH についても、高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出 (OPTIMA 試験) の中核施設として参画し、保険収載に向けた検討を行った。

A. 研究目的

ITP と PNH は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、疫学研究を初めとして、診断ならびに治療法を向上させることは急務の課題であることを常に念頭おいている。この目的のために、1) 疫学調査、2) 診断と治療の標準化を目的として検討を行った。

B. 研究方法

1. ITP の疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にともなって毎年行われる ITP 臨床個人調査表を基に、新規発症症例数、更新症例数、発症年齢、

性、分布、さらには罹病期間、治療内容、合併症、現在の QOL,等を解析した。さらに ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。PNH は PNH Global Registry に参加し、本邦の疫学データを個別に解析した。2. 治療の標準化に関しては、「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」、「PNH 診療の参照ガイド」、「PNH-妊娠ガイドライン」を、作成・改訂し、公開と啓蒙に努めた。3. ITP 診断の標準化については、血漿トロンボポエチン濃度測定、網状血小板比率測定に関して検討を行った。PNH については、高精度フローサイトメトリー法

による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出 (OPTIMA 試験) を中核施設として行った。

(倫理面への配慮)

匿名化された疫学調査であり、特に倫理面では問題ないと考える。

C.研究結果

1. 疫学研究

1) ITP の疫学研究

平成 15 年から開始し本年は平成 25 年度をまとめることが出来た。平成 25 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 24,956 人であり、過去 5 年間ほぼ同数であった。今年度解析可能であった臨床調査個人票は 13,126 人分 (53%) であり、新規患者数は 2,071 人、更新患者数は 11,055 人であった。これらの症例を対象に、年齢分布、出血症状、血小板数、特殊検査、治療、合併症等について検討を行った。

臨床調査表に基づく疫学研究の問題点はすべての都道府県からのデータが含まれていないことである。実際、今年度の回収率は 53% と低かった。これらの欠損データを補うために、人口統計から補正を行い本邦の推定データとしている。さらに、この調査表は基本的には治療が必要となる ITP 患者の実数の把握という理解である。

2) PNH の疫学研究

PNH Global Registry に参加しており、世界 35 カ国 3877 例の登録があり、日本から 127 例が登録 (世界第 9 位)。本年度は、本邦の PNH 臨床像についてまとめた (日本血液学会にて発表)。来年度は、ア

ジア症例と非アジア症例の比較を計画しており、Global Registry 会議にて調整、準備中である。

3) 個人調査表の改訂

最近 ITP 国際作業部会において疾患の呼称や、急性および慢性 ITP の定義の見直しが提唱された。これらの国際的な動向を考慮し、さらに臨床医に対して記入の労力を軽減すべくより簡便に記載できるように配慮し、個人調査表の改訂案を作成した。さらに今年度は、臨床調査個人表に関して、今までは新規例と更新例の様式が別様式であったが、それを一つ様式に統一する作業を行った。

PNH についても、同様の趣旨に基づいて臨床調査個人表の改訂を行った。

2. 参照ガイドによる治療の標準化

司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドを作成した。「ITP 治療の参照ガイド」は、「臨床血液」誌 (53 巻 4 号 : 433-442, 2012; 2012 年 4 月) に掲載し公開した。「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」に関して、科の枠を超え、産科、小児科、麻酔科の専門家も参画し専門家のコンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成し、「臨床血液」誌に掲載した (妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨床血液 55:934-947, 2014)。
https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/53/4/53_433/_article/-char/ja/
https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55_934/_article/-char/ja/

また、PNH に関しても同様の趣旨に基づいて参照ガイドを作成した。「PNH 診療

の参照ガイド」については、難治性貧血の診療ガイド（南江堂、pp93-130, 2011）として出版された。「PNH-妊娠ガイドライン」についても、Int J Hematol に掲載予定となっている。

<http://zoketsushogaihan.com/download.html>

また、医育機関名簿は班会議の枠を超え、産科、小児科、麻酔科の専門家の情報を検索するうえで使用した。

3. 診断の標準化にむけた研究

1) ITP 診断における IPF%測定の有用性の検討

ITP の診断の基本は除外診断であるが、特に再生不良性貧血との鑑別が問題になることが多い。網状血小板 (RP) は細胞内に RNA を豊富に含む幼若な血小板であり、網状血小板比率 (RP%) は血小板寿命を反映していると考えられている。近年、RP の自動測定が試みられ、シスメックス社製多項目自動血球分析装置を用いて、RNA が含まれる血小板分画を幼若血小板分画 (immature platelet fraction, IPF) として簡便かつ迅速に測定する方法が開発されている。我々は ITP47 例、再生不良性貧血あるいは化学療法後の血小板減少患者 28 例の %IPF を XE-2100 および XN-1000 を用いて測定し、XN-1000 を用いた %IPF の有用性に関する検討を行った。その結果、ITP 診断における感度、特異度は XE-2100 ではそれぞれ 83.0% および 75.0% であったが、XN-1000 では 85.1% と 89.3%、RP% (FCM 法) では 93.6% と 89.3% であり、XN-1000 において良好な結果が得られた。

2) 高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球の検出

(OPTIMA 試験)

本邦の骨髄不全症候群および PNH が疑われる患者を対象として、末梢血の PNH 型顆粒球および PNH 型赤血球の割合を高精度フローサイトメトリー法により測定する。3月末をもって約 3000 例の解析データが集積され、以後 3 年間追跡機関に入り、順次解析をすすめる予定である。中間解析のデータは、JSH 国際シンポジウム、ヨーロッパ血液学会、日本サイトメトリー学会、補体シンポジウムなどで公表され、現在論文の準備を進めている。4月以降は、類似の SUPREMACY 試験に移行するため、あわせて準備を進めている。

D. 考案

ITP、PNH の診療は、近年大きく変化している。妊娠合併症例の診療の標準化では、科の枠を超え、小児科、産科、麻酔科のエキスパートと妊娠合併治療の参照ガイドを作成した。さらに新たに ITP に対するリツキシマブの医師主導型治験の成績も発表した。リツキシマブの保険収載はいまだ未定であるが、保険収載にむけて努力するとともに、保険収載になれば ITP 診療の参照ガイド改訂も計画している。今後も、確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

E. 結論

ITP ならびに PNH の現状把握し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含めた情報発信が急務であり、今後の課題として継続して取り組む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 2) Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 27(1):109-112. 2016
- 3) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 102:654-661, 2015
- 4) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF%

or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 101(4): 369-375, 2015.

- 5) 西村純一、金倉 譲 PNH患者における C5 遺伝子多型. *臨床血液* 56 : 103-110、2015.

2. 学会発表

- 1) The 6th JSH international symposium 2015(2015.5.22,23, Karuizawa Prince Hotel West, Karuizawa, Japan, Ohyashiki K) (Poster) Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Hosokawa K, Yamamoto M, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The Interim Analysis of the OPTIMA (Observation of GPI-Anchored Protein-Deficient [PNH-type] Cells in Japanese Patients with Bone Marrow Failure Syndrome and in Those Suspected of Having PNH).
- 2) 20th Congress of the European Hematology Association (2015.6.11-14, Vienna, Austria) (Poster) Obara1 N, Chiba1 S, Hosokawa K, Sugimori C, Yamamoto M, Noji H, Yonemura Y, Nakamura Y, Ando K, Kawaguchi T, Shichishima T, Ninomiya H, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The interim analysis of prospective observational study with PNH-type cells in Japanese patients with bone marrow failure (The OPTIMA study : Observation of PNH-type cells in Japanese patients with bone marrow failure syndrome and in those suspected of having PNH study).

- 3) The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) (Poster) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders.
- 4) The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) (Oral) Kato H, Nakazawa Y, Kashiwagi H, Tadokoro S, Morikawa Y, Daisuke M, Yumi K, Kanakura Y, Tomiyama Y. Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CalDAG-GEFI deficiency.
- 5) The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA, Williams DA) (Poster) Ueda Y, Osato M, Wynne Weston-Davies, Miles A Nunn, Hayashi S, Nishimura J and Kanakura Y. Coversin blocked in vitro hemolysis in an Eculizumaresistant PNH patient with C5 polymorphism(c.2654>A).
- 6) The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA, Williams DA) (Poster) Langemeijer S, Nishimura J, Weston-Davies W, Nunn MA, Kanakura Y, Mackie IJ, Muus P. C5 Polymorphism in a Dutch Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and No Asian Ancestry, Resistant to Eculizumab, but in Vitro Sensitive to Coversin.
- 7) 37 回日本血栓止血学会 (2015.05.21-23, 甲府市総合市民会館, 山梨, 尾崎由基男) (口演) 柏木浩和、清水一亘、國島伸司、坂野史明、加藤 恒、森川陽一郎、田所誠司、小亀浩市、本田繁則、宮田敏行、金倉 讓、富山佳昭. α IIb β 3 活性化変異、 α IIb (R990W) KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす
- 8) 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015.5.28-30, 京王プラザホテル, 東京, 田所憲治) (口演) 櫻木美基子、林 悟、丸山美保、兜森 修、中山小太郎純友、細川美香、中尾まゆみ、森川珠世、清川知子、青地 寛、永峰啓丞、加藤 恒、柏木浩和、金倉 讓、富山佳昭. ITP 診断における網状血小板比率測定 of 臨床的意義 : FCM 法、自動血球分析装置 XE-2100, および XN-1000 の比較検討
- 9) 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015.10.16-18, ホテル日航金沢, 金沢, 中尾眞二) (口演) Ninomiya H, Obara I N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura J, Ohyashiki K, Nakao S, Ando K, Kawaguchi T, Nakakuma H, Hamada Y, Shimono A, Kinoshita T, Ozawa K, Omine M, Kanakura Y. Analysis of the data from the 4th year post marketing surveillance (PMS) of eculizumab.

- 10) 第 77 回日本血液学会学術集会
(2015.10.16-28, ホテル金沢、石川、中尾真二) (口演) 加藤 恒、中沢洋三、盛田大介、黒川由美、柏木浩和、森川陽一郎、金倉 讓、富山佳昭. Severe bleeding tendency and impaired platelet fuction in a patient with CalDAG-GEFI deficiency.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1.特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)))
分担研究報告書

難病医療提供体制のあり方の検討(2)

研究分担者 金倉 謙 (大阪大学医学部附属病院長)

研究協力者 富山 佳昭 (大阪大学医学部附属病院輸血部 教授)

研究要旨

ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化 (特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂、臨床個人調査票の改訂)、を中核としてグループ研究および個別研究を行った。疫学研究は臨床個人調査表を基に平成 25 年度の本邦における ITP の実態を調査把握した。平成 25 年度においても発症年齢、更新年齢とも中高年の男女に最も多い事が確認された。本研究班にて作成した「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」は、血液内科医以外の診療科の医師も参照できるようにフリーアクセスとした。さらに執筆活動や講演により、その啓蒙に努めた。医師主導型治験として行った ITP に対するリツキシマブ療法に関して、論文発表を行った。また、平成 27 年 1 月より新たに施行された指定難病医療費助成制度における、ITP の臨床個人調査表の改訂、重症度分類の設定を行った。診断に関しては、引き続き検査の標準化を検討し血漿トロンボポエチン濃度測定、IPF%測定を含む網状血小板比率測定法に関してその標準化および保険収載に向けての基礎的検討を行った。

A. 研究目的

ITP は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、本研究班では本疾患の疫学を初めとして、その診断ならびに治療法を向上させることは急務の課題であることを常に念頭おいている。この目的のために、本研究班では ITP に関して、1) 疫学調査、2) 治療の標準化 (特に ITP 治療の参照ガイドの作成および改訂) を目的として検討してきた。

まず特定疾患治療研究事業の対象疾患であることから、ITP の臨床疫学的研究を経年的に行い最近の ITP の臨床実態を明

らかにする。治療に関しては治療プロトコルを履行するに当たり保険医療上の制約を克服すると共に、本疾患の治療の標準化をめざし「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の作成および公開を行ってきた。本年度は、これらの参照ガイドのさらなる啓発を目指した。

B. 研究方法

1. 疫学研究に関しては特定疾患治療研究事業の対象疾患にもなっており毎年行われる ITP 臨床個人調査表を基に、新規発

症症例数、更新症例数、発症年齢、性、分布、さらには罹病期間、治療内容、合併症、現在の QOL, 等を解析した。さらに ITP 臨床個人調査表の改訂作業を計画した。

2. 治療の標準化に関しては、「成人 ITP 治療の参照ガイド」、「妊娠合併 ITP 治療の参照ガイド」の公開と啓発に努めた

(倫理面への配慮)

匿名化された疫学調査であり、特に倫理面では問題ないと考える。

C. 研究結果

1. ITP の疫学研究

1) 登録症例数

平成 15 年から開始し本年は平成 25 年度をまとめることが出来た。平成 25 年度の ITP 医療受給者証所持患者は 24,956 人であり、過去 5 年間ほぼ同数であった。今年度解析可能であった臨床調査個人票は 13,126 人分 (53%) であり、新規患者数は 2,071 人、更新患者数は 11,055 人であった。

2) 年齢分布

発症年齢分布についてはここ 5 年間変化なく、ITP は中高年齢者に多い疾患であることが定着している。新規急性型・新規慢性型では男女とも 65-80 歳に幅広いピークがあり、加えて女性では 31-35 歳にもピークを持つ 2 峰性を示した。更新慢性型では男女とも 61-80 歳に幅広いピークがあり、最大ピークは 61-65 歳であった。女性は男性の 2.29 倍であった。

3) 出血症状

新規急性型では紫斑を 79.3%、下血を

8.1%、脳出血を 1.4%の症例において認めた。下血と脳出血は 60 歳以上で血小板数 1 万未満の患者に多かった。

4) 血小板数

新規急性型は血小板数 5 万未満の患者が 98.6%と大多数を占めていたが、治療が行われた慢性更新症例では 45%であり、19.2%が血小板数 2 万未満にとどまっていた。

5) 特殊検査

骨髄穿刺は 90%と高い実施率であった。網状血小板は近年増加傾向にあり、20%に実施されていた。網状血小板数の中央値は 13.4%であり、増加していた。

6) 治療

新規急性型ではプレドニゾン治療が 83%の症例において選択されていた。次いで大量 IgG 療法 30%、ピロリ除菌 29%の順であった。また新規慢性型においてはプレドニゾン治療が 58%の症例で選択され、次いでピロリ除菌、大量 IgG 療法の順であった。慢性更新型ではこの 1 年間にプレドニトロン治療が 56%の症例で選択されていて最も多かった。トロンボポエチン受容体作動薬は近年、急激に使用例が増加していたが、今回は慢性更新型の 12%と前年度とほぼ同じ程度であった。脾摘は慢性更新型の 14%で行われていた。

7) 合併症

副腎皮質ステロイドによる副作用と考えられる重症感染症は慢性更新型でこの 1 年間に 148 例 (1.5%) が発症しており、脳出血を発症した 51 例 (0.5%) よりも多かった。

臨床調査表に基づく疫学研究の問題点

はすべての都道府県からのデータが含まれていないことである。実際、今年度の回収率は53%と低かった。これらの欠損データを補うために、人口統計から補正を行い本邦の推定データとしている。従って発症例数が年によって変動するのは欠損データの数に関係している可能性もある。いずれにしてもより多くの都道府県に協力していただきより正確な傾向を把握したい。さらに、この調査表は基本的には治療が必要となる ITP 患者の実数の把握という理解である。

8) 個人調査表の改訂作業

国際的見地からすると、最近 ITP 国際作業部会において本疾患の呼称や、急性および慢性 ITP の定義の見直しが提唱された。ITP は、血小板減少が6ヵ月以内に寛解する急性 ITP と6ヵ月以上持続する慢性 ITP に分類されている。しかしながら急性との表現は、その曖昧さと6ヵ月経過後にレトロスペクティブに診断されるという理由により、その使用は好ましくないと判断された。ITP がどのぐらいの期間持続するかを予測するマーカーが無いため、新規の ITP はすべて newly diagnosed ITP と表記する。また新たなカテゴリーとして血小板減少が3ヶ月～12ヶ月持続する場合は、persistent ITP と表記する。この範疇には自然寛解しなかった症例や治療を止めた後に血小板が減少した症例も含む。Persistent ITP では自然寛解する可能性がまだ残っていると考えられる。そのため摘脾などのより強力な治療法は persistent ITP に関しては延期しても良いとの意見である。また、この期間設定により chronic ITP は12ヶ

月以上持続する場合、としている。研究班として、これらの国際的な動向を考慮し、さらに臨床医に対して調査票記入の労力を軽減すべくより簡便に記載できるように配慮し、個人調査表の改訂案を作成した。

さらに今年度は、臨床調査個人表に関して、今までは新規例と更新例の様式が別様式であったが、それを一つ様式に統一する作業を行った。

2. ITP 治療の参照ガイドと妊娠合併 ITP 管理の参照ガイド

研究班では、司法においても用いられる可能性のある拘束性の強いメッセージではなく、拘束性を若干弱めた形での治療の参照ガイドを作成し「臨床血液」誌(53巻4号:433-442, 2012; 2012年4月)に掲載し公開した。妊娠合併 ITP に関しても、班会議の枠を超え、産科、小児科、麻酔科の専門家も参画し専門家のコンセンサスの形で診療の参照ガイドを作成し、「臨床血液」誌に掲載した(妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨床血液 55:934-947, 2014)。これらの成果はすべてオープンアクセス化している。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/53/4/53_433/_article/-char/ja/

https://www.jstage.jst.go.jp/article/rinketsu/55/8/55_934/_article/-char/ja/

本研究班では、「参照ガイド」との名称を意識して使用しているが、その理由としては、エビデンスレベルが高くなく

専門家のコンセンサスにて作成していること、ITPに用いられている薬剤に関して保険適用が無い薬剤が多いこと、があげられ、あくまで標準的な目安を提示している。個別の症例に対しては、個々に存在する状況を鑑み、総合的に診療を行うべきである。また、医育機関名簿は班会議の枠を超え、産科、小児科、麻酔科の専門家の情報を検索するうえで使用した。

3. ITP 診断における IPF%測定の有用性の検討

ITPの診断の基本は除外診断であるが、特に再生不良性貧血との鑑別が問題になることが多い。網状血小板(RP)は細胞内にRNAを豊富に含む幼若な血小板であり、網状血小板比率(RP%)は血小板寿命を反映していると考えられている。本研究班ではFlow cytometryを用いたRP%測定(FCM法)および血漿トロンボポエチン濃度がITPと再生不良性貧血の鑑別に有用であることを示してきた。しかし、FCM法は精度は高いものの高価な機器と煩雑な操作のため本法による網血小板測定が実施可能な施設は限られている。そのため、ITPの診断法としての保険収載は困難である。近年、RPの自動測定が試みられ、シスメックス社製多項目自動血球分析装置を用いて、RNAが含まれる血小板分画を幼若血小板分画(immature platelet fraction, IPF)として簡便かつ迅速に測定する方法が開発されている。従来のXE-2100を用いたIPF%測定はITP診断の感度と特異性に難点があったが、最新機器であるXNシリーズにおいてはIPF専用チャンネルを設けたことによりその精度の

改善が期待されていた。我々はITP47例、再生不良性貧血あるいは化学療法後の血小板減少患者28例の%IPFをXE-2100およびXN-1000を用いて測定し、XN-1000を用いた%IPFの有用性に関する検討を行った。その結果、ITP診断における感度、特異度はXE-2100ではそれぞれ83.0%および75.0%であったが、XN-1000では85.1%と89.3%、RP%(FCM法)では93.6%と89.3%であり、XN-1000において良好な結果が得られた。さらに夜間発作性血色素尿症患者16名の検体を用いて、溶血による影響を検討したが、XE-2100では赤血球フラグメントの影響を受け16例中6例でIPF%が高値を示したが、XN-1000では高値を示した例は0例、RP%では2例であった。このようにXE-2100にくらべXN-1000では赤血球フラグメントによる影響はほとんど見られなかった。

D. 考案

ITPの診療は、近年大きく変化している。妊娠合併ITPの診療の標準化では、班会議の枠を超え、小児科、産科、麻酔科のエキスパートと妊娠合併ITP治療の参照ガイドを作成した。さらに新たにITPに対するリツキシマブの医師主導型治験の成績も発表した。リツキシマブの保険収載はいまだ未定であるが、保険収載にむけて努力するとともに、保険収載になればITP診療の参照ガイド改訂も計画している。

今後も、研究班として確実に成果をあげ正しい情報を発信していく予定である。

E. 結論

ITPの現状把握し、問題点を早期把握すると共に、新たな薬剤に関してその適正使用を含めた情報発信が急務であり、今後の課題として継続して取り組む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 2) Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 27(1):109-112. 2016
- 3) Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, Nomura S, Nishiwaki K, Tomiyama Y, Higashihara M, Shirasugi Y, Nishikawa M, Ozaki K, Abe T, Kikuchi K, Kanakura Y, Fujimura K, Ikeda Y, Okamoto S. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. *Int J*

Hematol 102:654-661, 2015

- 4) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol*. 101(4): 369-375, 2015.
- 5) 西村純一、金倉 讓 PNH患者におけるC5遺伝子多型. *臨床血液* 56: 103-110, 2015.

2. 学会発表

- 1) The 6th JSH international symposium 2015(2015.5.22,23, Karuizawa Prince Hotel West, Karuizawa, Japan, Ohyashiki K) (Poster) Sugimori C, Noji H, Shichishima T, Obara1 N, Chiba1 S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Hosokawa K, Yamamoto M, Yonemura Y, Kawaguchi T, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The Interim Analysis of the OPTIMA (Observation of GPI-Anchored Protein-Deficient [PNH-type] Cells in Japanese Patients with Bone Marrow Failure Syndrome and in Those Suspected of Having PNH).
- 2) 20th Congress of the European Hematology Association (2015.6.11-14, Vienna, Austria) (Poster) Obara1 N, Chiba1 S, Hosokawa K, Sugimori C, Yamamoto M, Noji H, Yonemura Y, Nakamura Y, Ando K, Kawaguchi T, Shichishima T, Ninomiya H, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S. The interim analysis of prospective observational study with PNH-type cells in

- Japanese patients with bone marrow failure (The OPTIMA study : Observation of PNH-type cells in Japanese patients with bone marrow failure syndrome and in those suspected of having PNH study).
- 3) The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) (Poster) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kabutomori O, Kiyokawa T, Nagamine K, Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders.
 - 4) The 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2015.6.20-25, The Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada, Schulman S) (Oral) Kato H, Nakazawa Y, Kashiwagi H, Tadokoro S, Morikawa Y, Daisuke M, Yumi K, Kanakura Y, Tomiyama Y. Severe bleeding tendency and impaired platelet function in a patient with CalDAG-GEFI deficiency.
 - 5) The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA, Williams DA) (Poster) Ueda Y, Osato M, Wynne Weston-Davies, Miles A Nunn, Hayashi S, Nishimura J and Kanakura Y. Coversin blocked in vitro hemolysis in an Eculizumaresistant PNH patient with C5 polymorphism(c.2654>A).
 - 6) The American Society of Hematology 57th Annual Meeting (2015.12.05-08, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA, Williams DA) (Poster) Langemeijer S, Nishimura J, Weston-Davies W, Nunn MA, Kanakura Y, Mackie IJ, Muus P. C5 Polymorphism in a Dutch Patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and No Asian Ancestry, Resistant to Eculizumab, but in Vitro Sensitive to Coversin.
 - 7) 37回日本血栓止血学会 (2015.05.21-23, 甲府市総合市民会館, 山梨, 尾崎由基男) (口演) 柏木浩和、清水一亘、國島伸司、坂野史明、加藤 恒、森川陽一郎、田所誠司、小亀浩市、本田繁則、宮田敏行、金倉 讓、富山佳昭. α IIb β 3 活性化変異、 α IIb (R990W) KIマウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす
 - 8) 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015.5.28-30, 京王プラザホテル, 東京, 田所憲治) (口演) 櫻木美基子、林 悟、丸山美保、兜森 修、中山小太郎純友、細川美香、中尾まゆみ、森川珠世、清川知子、青地 寛、永峰啓丞、加藤 恒、柏木浩和、金倉 讓、富山佳昭. ITP 診断における網状血小板比率測定 of 臨床的意義 : FCM 法、自動血球分析装置 XE-2100, および XN-1000 の比較検討
 - 9) 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015.10.16-18, ホテル日航金沢, 金沢, 中尾眞二) (口演) Ninomiya H, Obara I N, Chiba I S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, Shichishima T, Okamoto S, Nishimura J, Ohyashiki K, Nakao S, Ando

K, Kawaguchi T, Nakakuma H, Hamada Y, Shimono A, Kinoshita T, OzawaK, Omine M, Kanakura Y. Analysis of the data from the 4th year post marketing surveillance (PMS) of eculizumab.

- 10) 第 77 回日本血液学会学術集会
(2015.10.16-28, ホテル金沢、石川、中尾真二) (口演) 加藤 恒、中沢洋三、盛田大介、黒川由美、柏木浩和、森川陽一郎、金倉 譲、富山佳昭. Severe bleeding tendency and impaired platelet fuction in a patient with CalDAG-GEFI deficiency.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）））
分担研究報告書

難病医療提供体制のあり方の検討、
および希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討

研究分担者 五十嵐 隆（国立研究開発法人国立成育医療研究センター 理事長）

研究要旨 本分担研究では、小児期発症の慢性疾患および難病について、特に平成 27 年 1 月 1 日より全面施行された小児慢性特定疾病対策の対象疾患を中心に、小児期から成人期への切れ目のない支援の観点から難病対策における医療提供体制のあり方について検討するとともに、希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討を行なった。

当該課題を検討するために、日本小児科学会小児慢性疾患委員会と連携し、またさらに主に成人を診療している医療者による専門学会とも連携し、疾患毎に必要な協議を重ねた。

その結果、指定難病の 5 つの要件（「発症の機構が明らかでない（他の施策体系が樹立していないことを含む）」、「治療方法が確立していない」、「長期の療養を必要とする」、「患者数が人口の 0.1%程度に達しない」、「客観的な診断基準が確立している」）を満たす、もしくは近々に満たすことが見込まれる疾患を、小児慢性特定疾患を中心とした小児期発症の慢性疾患ならびに難病より選定し、日本小児科学会による第 3 次指定難病要望疾患として 104 の疾患を取りまとめることができた。

本分担研究では、このような要件の異なる 2 つの対策（指定難病と小児慢性特定疾患）において、小児期から成人期への切れ目のない医療支援という観点から連携した医療提供体制のあり方を検討した点で、非常に意義があると考えられる。また、小児科診療に携わる者だけでなく、成人科診療に携わる関係学会とも連携することが叶い、多くの疾患では成人診療科の専門学会と共同で疾患の要望ができたことは、極めて重要である。引き続き、小児科系の学会のみならず主に成人を診療している学会等とも連携して知見の蓄積に取り組んでいきたいと考える。

研究協力者:

掛江直子（国立成育医療研究センター臨床疫
学部小児慢性特定疾病情報室長）

盛一享徳（国立成育医療研究センター臨床疫
学部小児慢性特定疾患室 研究員）

日本小児科学会 小児慢性疾患委員会^{*1}

^{*1} 添付リスト（表 1-1, 1-2）を参照のこと

および難病について、特に平成 27 年 1 月 1 日より
全面施行された小児慢性特定疾患対策の対象
疾患を中心に、小児期から成人期への切れ目
のない支援の観点から難病対策における医療
提供体制のあり方について検討するとともに、
希少・難治性疾患の類型化等の方法を検討す
ることを目的とした。

A. 研究目的

本分担研究では、小児期発症の慢性疾患お

B. 研究方法

1) 難病医療提供体制のあり方の検討

小児慢性特定疾病対策の対象疾病（760 疾病）を中心に、小児期から成人期への切れ目のない支援の観点から難病対策における医療提供体制のあり方について検討するために、日本小児科学会小児慢性疾病委員会において、様々な疾患特性を踏まえて検討を行なった。

具体的には、まず①指定難病の5つの要件（「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「長期の療養を必要とする」、「患者数が人口の0.1%程度に達しない」、「客観的な診断基準が確立している」）を満たす、もしくは近々に満たすことが見込まれる疾病を、小児慢性特定疾病を中心とした小児期発症の慢性疾病ならびに難病より選定した。次に、②それらが第1次指定難病（110 疾病）、第2次指定難病（196 疾病）に選定されている疾病であるか、もしくは包含される関係にある疾病であるかを精査する。③第2次指定難病の候補に上がった疾病（615 疾病）に該当する疾病、もしくは包含される関係にある疾病の場合、選定されなかった理由として示された事項の確認、および第2次指定難病の検討の俎上に上らなかった疾病の確認を行なう。④これらの情報を踏まえ、日本小児科学会として第3次指定難病に要望すべきと考える疾病を選定した。さらに、⑤難病のこども支援全国ネットワークを通して、小児期発症の慢性疾病ならびに難病の患者家族の会の意見を求め、追加すべき疾病がないかを確認し、最後に⑥日本小児科学会小児慢性疾病委員会において、要望疾病の最終選定を行い、各疾病の診断基準や情報等の取りまとめを行ない、また成人診療科の専門学会と連携することを担当する学会を決めるとともに、⑦難病のこども支援全国ネットワークを通じて、患者家族の会へ要望疾病一覧のフィードバックを行なった。

この結果を踏まえて、⑧平成27年8月31日に、公益社団法人日本小児科学会理事長（五十嵐隆）と認定NPO法人難病のこども支援

全国ネットワーク会長（小林信秋）の連名にて、厚生労働省健康局疾病対策課 田原克志課長ならびに厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会委員会 千葉勉委員長宛てに要望書ならびに要望疾病一覧を提出した。

その後、⑨指定難病検討会にて検討する際の必要項目について、当該分担研究班において、小児慢性疾病委員会ならびに関係の学会の協力を得て、情報の整理を行なった。

⑩これらの検討の過程において、指定難病への要望方法の変更が必要な疾病（例えば、細分類病名（小児慢性特定疾病告示疾病名）にて要望すべきと考えられる疾患概念の広過ぎるもの）を修正したり、指定難病の5要件を満たすと見込んでいたが、実際にはそれが困難な状況になった疾病等を取り下げる等の再検討を行い、平成28年2月末に修正版の要望疾病一覧を厚生労働省に提出した。

2) 希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討

日本小児科学会小児慢性疾病委員会に協力している各専門学会および研究会から推薦された各疾患の専門家より提供された情報を基に、疾患の類型化を行った。また、重症度分類等についても、類型化と精査を行なった。

（倫理面への配慮）

個人情報への取扱いがないため、倫理面への特段の配慮は必要ないとする。

C. 結果と考察

1) 難病医療提供体制のあり方の検討

日本小児科学会小児慢性疾病委員会において、①指定難病の5つの要件（「発病の機構が明らかでない（他の施策体系が樹立していないことを含む）」、「治療方法が確立していない」、「長期の療養を必要とする」、「患者数が人口の0.1%程度に達しない」、「客観的な診断基準が確立している」）を満たす、もしくは近々に満たすことが見込まれる疾病を、小児慢性特定疾病を中心とした小児期発

症の慢性疾病ならびに難病より選定した結果、小児慢性特定疾病の14疾患群760疾病のうち、悪性新生物疾患群では3疾病、慢性腎疾患群では34疾病（包括病名1つを含む）、慢性呼吸器疾患群では12疾病、慢性心疾患群では20疾病、内分泌疾患群では92疾病（包括病名10疾病を含む）、膠原病疾患群では25疾患（包括病名1つを含む）、糖尿病疾患群では5疾患、先天性代謝異常疾患群では125疾病（包括病名2つを含む）、血液疾患群では30疾病（包括病名1つを含む）、免疫疾患群では55疾病（包括病名7つを含む）、神経・筋疾患群では65疾病（包括病名2つを含む）、慢性消化器疾患群では32疾病、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群では17疾病、皮膚疾患群では11疾病（包括病名1つを含む）であり、合計526疾病（約70%）となった。

さらに、指定難病で用いられている疾病概念を参考に、疾病概念の見直しを行い、526疾病を315疾病に整理した。

次に、②それらが第1次指定難病（110疾病）、第2次指定難病（196疾病）に選定されている疾病であるか、もしくは包含される関係にある疾病であるかを精査した結果、小児慢性特定疾病対策の対象疾病760疾病のうち、351疾病（約46%）において、第1次および第2次指定難病に選定されており、重症度分類による対象基準は設けられているが、成人期以降は指定難病制度を利用することにより、切れ目のない医療支援を受けることができる医療体制にあることが明らかとなった（表2）。具体的には、小児慢性特定疾病の14疾患群において、悪性新生物疾患群では2疾病、慢性腎疾患群では18疾病（包括病名1つを含む）、慢性呼吸器疾患群では7疾病、慢性心疾患群では20疾病、内分泌疾患群では38疾病（包括病名1つを含む）、膠原病疾患群では23疾患、糖尿病疾患群では1疾患、先天性代謝異常疾患群では85疾病（包括病名4つを含む）、血液疾患群では14疾病（包括病名2つを含む）、免疫疾患群では53疾病（包

括病名7つを含む）、神経・筋疾患群では47疾病（包括病名2つを含む）、慢性消化器疾患群では18疾病、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群では14疾病（包括病名1つを含む）、皮膚疾患群では11疾病（包括病名1つを含む）であった。

③第2次指定難病の候補に上がった疾病（615疾病）に該当する疾病、もしくは包含される関係にある疾病の場合、選定されなかった理由として示された事項の確認、および第2次指定難病の検討の俎上に上らなかった疾病の確認を行ない、④これらの情報を踏まえ、日本小児科学会として第3次指定難病に要望すべきと考える疾病を選定した結果、先の315疾病のうち、悪性新生物疾患群は0疾病、慢性腎疾患群は10疾病、慢性呼吸器疾患群は3疾病、慢性心疾患群では14疾病、内分泌疾患群では10疾病、膠原病疾患群は2疾患、糖尿病疾患群では1疾患、先天性代謝異常疾患群は22疾病、血液疾患群では10疾病、免疫疾患群では3疾病、神経・筋疾患群では6疾病、慢性消化器疾患群では15疾病、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群では13疾病、皮膚疾患群では0疾病、合計109疾病となった。

さらに、⑤患者家族の会（参考資料1）より上記の検討疾病ならびに小児慢性特定疾病対策では対象となっていない疾病（先天性トキソプラズマ症、先天性サイトメガロウイルス感染症、遺伝子変異を伴う骨系統疾患、染色体異常に起因する疾患、先天性脊椎骨端異形成症、スティックラー症候群、トゥレット症候群、ペナ・ショッカー症候群、クリスチャン・ウェーバー症候群等）を含む148疾病の検討要望が届いたのを受けて、これらの疾病についても小児慢性特定疾病委員会にて検討を行った。この際、成人診療科の専門学会（日本整形外科学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本リウマチ学会、日本循環器学会、日本腎臓学会、日本外科学会、日本造血細胞

移植学会、日本てんかん学会、日本人類遺伝学会等)にも検討に協力を頂いた。

⑥最終的に、既に指定難病となっている疾病に包含される疾病や他の施策体系が樹立している疾病等を除き、日本小児科学会として要望する疾病 104 疾病が選定された(表 3)。

さらに、⑦から⑨の手続きを経て、⑩指定難病への要望方法の変更が必要な疾病(例えば、細分類病名にて要望すべきと考えられる疾患概念の広過ぎるもの)を修正したり、指定難病の 5 要件を満たすと見込んでいたが、実際にはそれが困難な状況になった疾病等を取り下げる等の再検討を行い、平成 28 年 2 月末に修正版の要望疾病一覧を作成した(表 4)。

なお、この要望疾病一覧のうち、88 疾病が小児慢性特定疾病対策の現在の対象疾病で、16 疾病は小児慢性特定疾病の対象となっていない疾病となった。

2) 希少・難治性疾患の類型化等の方法の検討

日本小児科学会小児慢性疾病委員会において、104 要望疾病について情報のとりまとめの担当者を設け、五十嵐分担研究班(小慢事務局)と連携して、厚生労働省作成の情報シートに必要情報をとりまとめた。

この際、希少・難治性疾患の重症度分類等の類型化が課題となった疾患も多く、多くの疾患では、関連の研究班や関連学会において作成したものを優先して採用することとした。

また、診断基準については、既に小児慢性特定疾病に選定される際に、日本小児科学会において承認された診断基準が存在しているが、成人患者の診断についても同じ診断基準を用いることが妥当であるのか等については、成人診療科の専門学会と協議の上、成人患者の診断に問題がない診断基準であることを確認し、可能な限り成人診療科の専門学会にて診断基準の承認を得るよう調整を行なった。

D. 結論

小児慢性特定疾病対策の対象疾病を中心に、小児期から成人期への切れ目のない支援の観点から難病対策における医療提供体制のあり方について検討するとともに、希少・難治性疾患の類型化等の方法を検討することを目的として、主に小児科診療を行う医療従事者の立場から検討を行ってきた。

小児慢性特定疾病の対象疾病選定の要件は、客観的な診断基準があり、①慢性に経過する疾患で、②生命を長期にわたって脅かす疾患で、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾患で、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾患であること、の 4 要件であるが、これは指定難病の 5 要件とは一致していない。もちろん、これは根拠法が、児童の健全育成を目指す「児童福祉法」であるのか、難病の治療研究の推進を目指す「難病の患者に対する医療等に関する法律」であるかによって、当然異なってくる。

本分担研究では、このような要件の異なる 2 つの制度にわたり医療提供体制のあり方を検討した点で、非常に意義があると考ええる。また、小児科診療に携わる者だけでなく、成人科診療に携わる関係学会とも連携することが叶い、多くの疾患では成人診療科の専門学会と共同で疾病の要望ができたことは、小児期から成人期への切れ目のない医療支援という観点からも、極めて重要である。

今後は、指定難病検討委員会において具体的な選定作業が開始される予定であるが、引き続き、小児科のみならず成人科の専門学会と連携を保ちながら、診断基準、重症度分類の再検討等、更なる情報整理に取り組んでいきたいと考える。

謝辞

本分担研究にご協力くださいました関係学会の諸先生方、患者家族の会の皆さまに、心より感謝申し上げます。

E. 研究危険情報

なし

F. 研究発表

< 英文論文 >

1. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. Clin Exp Nephrol 19:933-938, 2015
2. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, □ Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima I; for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment, Kidney Int 87: 225-232, 2015
3. Terasaka A, Tachibana Y, Okuyama M, Igarashi T: Post-traumatic stress disorder in children following natural disasters: a systematic review of the long-term follow-up studies. Int J Child Youth Family Studies 6: 111-133, 2015
4. Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J: Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. Nature Commu 6: 7557, 2015

< 和文論文 >

1. 五十嵐隆: わが国の子どもの医療・保健の現状と第二次国民運動「健やか親子 21」の果たす役割、小児歯科臨床 20: 22-27, 2015
2. 五十嵐隆: CYSHC の増加と成人への移行問題、日医雑誌 143: 2086, 2015
3. 五十嵐隆、河野由美、堀部敬三、賀藤均、平岩幹男: 慢性疾患をもつ子どもや青年の長期夜ごと成人後の医学的問題—現状と今後の課題、日医雑誌 143: 2087-2100, 2015
4. 五十嵐隆: 今、小児医療になにが求められているか、漢方医学 39:152-155, 2015
5. 五十嵐隆、千葉勉、前田彰久、井田博幸、一瀬篤: 難病患者・小児慢性特定疾患患者と家族への新たな支援制度、日医雑誌 144:1125-1134, 2015
6. 五十嵐隆: 慢性疾患を持つ子どもと家族への支援の今後のあり方、日医雑誌 144:1177-1179, 2015
7. 五十嵐隆: これからの小児保健・小児医療「小児科医はどこに向かうのか? 小児科臨床 68:2147-2152, 2015
8. 五十嵐隆: 小児慢性疾患患者の成人への移行期医療の諸問題、外来小児科 18:286-290, 2015
9. 五十嵐隆: 小児慢性疾患患者の成人への移行の現状と問題点、小児内科 47 (増刊号) 31-35, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1-1. 日本小児科学会小児慢性疾患委員会 名簿

(任期：平成 26 年度 4 月～平成 28 年 5 月)

役割・担当疾患群	推薦学会等	氏名	所属
委員長	厚労科研小慢研究班	横谷 進	国立成育医療研究センター
担当理事	日本小児科学会	井田 博幸	東京慈恵会医科大学小児科学講座
担当理事	日本小児科学会	有賀 正	北海道大学医学部小児科学分野
委員 (総括)	日本小児科学会	森 臨太郎	国立成育医療研究センター
委員 (事務局)	厚労科研小慢研究班	掛江 直子	国立成育医療研究センター
委員 (事務局)	厚労科研小慢研究班	盛一 享徳	国立成育医療研究センター
委員 (全体)	日本小児科医会	神川 晃	神川小児科クリニック
委員 (全体)	日本小児保健協会	加藤 忠明	国立成育医療研究センター
委員 (外科疾患)	日本小児外科学会・ 日本小児期外科系関連 学会協議会*	田口 智章	九州大学医学部小児外科
悪性新生物 血液疾患	日本小児血液・がん学会	小原 明	東邦大学医療センター大森病院
慢性腎疾患	日本小児腎臓病学会	伊藤 秀一	国立成育医療研究センター
慢性呼吸器疾患	日本小児呼吸器学会	高瀬 真人	日本医科大学多摩永山病院小児科
	日本小児アレルギー学会	荒川 浩一	群馬大学大学院医学系研究科小児科学
	日本未熟児新生児学会	板橋家頭夫	昭和大学病院小児科
慢性心疾患	日本小児循環器学会	中西 敏雄	東京女子医科大学循環器小児科
内分泌疾患 糖尿病	日本小児内分泌学会	緒方 勤	浜松医科大学小児科
膠原病	日本小児リウマチ学会	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科
先天代謝異常	日本先天代謝異常学会	奥山 虎之	国立成育医療研究センター
免疫疾患	日本免疫不全症研究会	野々山恵章	防衛医科大学校小児科学講座
神経・筋疾患	日本小児神経学会	林 雅晴	東京都医学総合研究所
慢性消化器疾患	日本小児栄養消化器肝臓学会	工藤豊一郎	国立成育医療研究センター
染色体又は遺伝子 に変化を伴う症候群	日本小児遺伝学会	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター
皮膚疾患	日本小児皮膚科学会	新関 寛徳	国立成育医療研究センター

*日本小児期外科系関連学会協議会とは、日本小児眼科学会、日本小児外科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本小児循環器学会、日本小児神経外科学会、日本小児整形外科学会、日本小児泌尿器科学会、日本小児麻酔科学会、日本小児集中治療研究会、日本形成外科学会の 10 学会等から成る協議会である。

表 1-2. 小児慢性疾患委員会拡大委員会 参加者リスト

泌尿器科疾患	日本小児泌尿器学会	窪田 正幸	新潟大学医学部小児外科
耳鼻科疾患	日本耳鼻咽喉科学会	守本 倫子	国立成育医療研究センター
感染症疾患	日本小児感染症学会	堤 裕幸	札幌医科大学 小児科
整形外科疾患	日本小児整形外科学会	高山真一郎	国立成育医療研究センター

表 2. 小児慢性特定疾病と指定難病の対応

通し 番号	疾患 群No	大分 類 NO	大分類名	細分 類 NO	細分類名	区分	指定 難病 告示 番号	指定難病疾病名
77	1	6	中枢神経系腫瘍	77	頭蓋咽頭腫	1	72	下垂体性ADH分泌異常症
						1	73	下垂体性TSH分泌亢進症
						1	74	下垂体性PRL分泌亢進症
						1	75	クッシング病
						1	76	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
						1	77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
						1	78	下垂体前葉機能低下症
81	1	6	中枢神経系腫瘍	81	下垂体腺腫	1	72	下垂体性ADH分泌異常症
						1	73	下垂体性TSH分泌亢進症
						1	74	下垂体性PRL分泌亢進症
						1	75	クッシング病
						1	76	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
						1	77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
						1	78	下垂体前葉機能低下症
92	2	1	ネフローゼ症候群	1	フィンランド型先天性ネフローゼ症候群	2	222	一次性ネフローゼ症候群
93	2	1	ネフローゼ症候群	2	びまん性メサンギウム硬化症	2	222	一次性ネフローゼ症候群
94	2	1	ネフローゼ症候群	3	微小変化型ネフローゼ症候群	2	222	一次性ネフローゼ症候群
95	2	1	ネフローゼ症候群	4	巣状分節性糸球体硬化症	2	222	一次性ネフローゼ症候群
96	2	1	ネフローゼ症候群	5	膜性腎症	2	222	一次性ネフローゼ症候群
97	2	1	ネフローゼ症候群	6	1から5までに掲げるもののほか、ネフローゼ症候群	2	222	一次性ネフローゼ症候群
98	2	2	慢性糸球体腎炎	7	IgA腎症	1	66	IgA腎症
100	2	2	慢性糸球体腎炎	9	膜性増殖性糸球体腎炎	2	223	一次性膜性増殖性糸球体腎炎
101	2	2	慢性糸球体腎炎	10	紫斑病性腎炎	2	224	紫斑病性腎炎
102	2	2	慢性糸球体腎炎	11	抗糸球体基底膜腎炎（グッドパスチャー（Goodpasture）症候群）	2	221	抗糸球体基底膜腎炎
103	2	2	慢性糸球体腎炎	12	慢性糸球体腎炎（アルポート（Alport）症候群によるものに限る。）	2	218	アルポート症候群
104	2	2	慢性糸球体腎炎	13	エプスタイン（Epstein）症候群	2	287	エプスタイン症候群
105	2	2	慢性糸球体腎炎	14	ループス腎炎	1	49	全身性エリテマトーデス
106	2	2	慢性糸球体腎炎	15	急速進行性糸球体腎炎（顕微鏡的多発血管炎によるものに限る。）	1	220	急速進行性糸球体腎炎
107	2	2	慢性糸球体腎炎	16	急速進行性糸球体腎炎（多発血管炎性肉芽腫症によるものに限る。）	1	220	急速進行性糸球体腎炎
108	2	2	慢性糸球体腎炎	17	非典型溶血性尿毒症症候群	1	109	非典型溶血性尿毒症症候群
113	2	5	アミロイド腎	22	アミロイド腎	1	28	全身性アミロイドーシス
125	2	16	腎奇形	34	多発性嚢胞腎	1	67	多発性嚢胞腎
140	3	3	先天性中枢性低換気症候群	3	先天性中枢性低換気症候群	2		
141	3	4	間質性肺炎	4	特発性間質性肺炎	1	85	特発性間質性肺炎
142	3	4	間質性肺炎	5	先天性肺胞蛋白症（遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。）	2	229	肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）
145	3	6	嚢胞性線維症	8	嚢胞性線維症	2	299	嚢胞性線維症
149	3	10	閉塞性細気管支炎	12	閉塞性細気管支炎	2	228	閉塞性細気管支炎
150	3	11	リンパ管腫/リンパ管腫症	13	リンパ管腫/リンパ管腫症	2	278	巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）
150	3	11	リンパ管腫/リンパ管腫症	13	リンパ管腫/リンパ管腫症	2	277	リンパ管腫症/ゴーム病
151	3	12	先天性横隔膜ヘルニア	14	先天性横隔膜ヘルニア	2	294	先天性横隔膜ヘルニア
167	4	12	肥大型心筋症	16	肥大型心筋症	1	58	肥大型心筋症
170	4	15	拡張型心筋症	19	拡張型心筋症	1	57	特発性拡張型心筋症
171	4	16	拘束型心筋症	20	拘束型心筋症	1	59	拘束型心筋症
186	4	28	左心低形成症候群	35	左心低形成症候群	2	211	左心低形成症候群
187	4	29	単心室症	36	単心室症	2	210	単心室症
188	4	30	三尖弁閉鎖症	37	三尖弁閉鎖症	2	212	三尖弁閉鎖症
189	4	31	肺動脈閉鎖症	38	心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症	2	214	心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症
190	4	31	肺動脈閉鎖症	39	心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症	2	213	心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症
191	4	32	ファロー（Fallot）四徴症	40	ファロー（Fallot）四徴症	2	215	ファロー四徴症
192	4	33	両大血管右室起始症	41	タウジツヒ・ピング（Taussig-Bing）奇形	2	216	両大血管右室起始症
193	4	33	両大血管右室起始症	42	両大血管右室起始症（タウジツヒ・ピング（Taussig-Bing）奇形を除く。）	2	216	両大血管右室起始症
195	4	35	完全大血管転位症	44	完全大血管転位症	2	209	完全大血管転位症
196	4	36	先天性修正大血管転位症	45	先天性修正大血管転位症	2	208	修正大血管転位症