

## 慢性呼吸器疾患群についての検討

研究分担者: 肥沼 悟郎(慶應義塾大学医学部 小児科学教室助教)

### 研究要旨

小児慢性特定疾病研究事業の慢性呼吸器疾患群に含まれる特発性肺ヘモジデロシス(肺血鉄症)の本邦における臨床像は不明な点が多い。そこで、昨年度に引き続き、平成 25 年度の小児慢性特定疾病登録患者の医療意見書の data を解析し、平成 24 年度の解析結果と比較した。

両年度で登録患者数・新規登録患者数は同様であり、登録患者に性差が認められ(約 6 割が女性)、人工呼吸管理や気管切開を必要とする重症例の存在が確認された。平成 24 年度は発症年齢が低いほど治療抵抗性が高い傾向が示されたが、平成 25 年度はその傾向は明らかではなかった。今後、経時的に data を解析することにより、本疾患の臨床像をさらに明らかにしていく必要がある。

### A. 研究目的

小児慢性特定疾病治療研究事業の慢性呼吸器疾患群では、9 疾患が対象とされていた。その対象疾患の中で、特発性肺ヘモジデロシス(肺血鉄症、以下本症)は、登録者数が少なく、臨床像については不明な点が少ない。そこで、本分担研究では、本症の平成 24・25 年度の医療意見書の data を用いて、臨床像を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

本症の平成 25 年度の医療意見書の data(クリーニング済)を用いて、その登録患者数(新規登録患者数)、性別、発症年齢、治療内容、経過などについて解析を行った。そして、その解析結果を平成 24 年度の data の解析結果と比較した。

#### (倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾病治療研究事

業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

### C. 研究結果

#### 1) 登録患者数(新規患者数)

平成 25 年度の登録患者数は 57 名、そのうち新規登録患者が 11 名であり、平成 24 年度とほぼ同様であった。

#### 2) 患者背景(表 1)

・性別

平成 25 年度の登録患者 57 名のうち女性が 36 名、新規登録患者 11 名のうち女性が 7 名であった。平成 24 年度に引き続き、登録患者の約 6 割が

女性であった。

・申請時年齢・発症年齢

平成 25 年度は、申請時年齢は 5 か月から 19 歳 2 か月(中央値 9 歳 5 か月)、発症年齢は 0 か月から 11 歳 1 か月(中央値 3 歳 5 か月)であった。申請時年齢・発症年齢ともに平成 24 年度とほぼ同様であった。

### 3) 治療内容(表 2)

平成 25 年度は人工呼吸管理が 4 名、酸素療法が 12 名、気管切開管理が 2 名、挿管管理が 1 名で行われていた(中心静脈栄養は 0 名)。発症年齢が 2 歳未満の 15 名とそれ以降の 37 名を比較したところ(発症年齢の記載がなかった 4 例、発症年齢が申請時年齢よりも記載が高かった 1 例の計 5 例を除外)、2 歳未満の早期発症群で酸素療法を行っている患者が多い傾向が認められた。平成 24 年度は人工呼吸管理、気管切開管理している患者も低年齢発症者で多い傾向が認められていたが、平成 25 年度では明らかではなかった。

### 4) 経過、転帰(表 3・4)

平成 25 年度は長期入院が 4 名、ステロイド依存例が 19 名、気管支炎・肺炎の反復が 4 名で、平成 24 年度とほぼ同様の結果だった。

長期入院を必要とした 4 名のうち 3 名の発症年齢(申請時年齢)は、0 か月(5 か月)、5 か月(8 か月)、8 歳 1 か月(10 歳 6 か月)だった(1 名は発症年齢の記載がなく、申請時年齢が 2 歳 6 か月)。

ステロイド依存例 19 名と非依存例 38 例では、発症年齢・申請時年齢に明らかな差を認めなかった(平成 24 年度も明らかな差を認めず)。

転帰は、寛解 10、軽快 14、不変 18、再発 4 名、悪化 3 名、判定不能 2 名、無記入 7 名だった。両年度とも、寛解・軽快を合わせても約 4 割に過ぎなかった。

## D. 考察

本研究では、平成 24・25 年度の医療意見書の

data を利用して、基礎的な data が不足している特発性肺ヘモジデロシスの臨床像について解析を行った。今回の解析は、単年度の data 解析であること、診断の妥当性が確保されていないこと、患者全員が登録されているわけではないと推測されること(医療費のかかる症例のみが登録されている可能性があること)、未記入の欄が存在すること、などの問題点がある。しかしながら、2 年度にわたって 60 名弱の患者を収集した研究は本邦にはなく、有意義なものであると考えている。

・平成 25 年度も、酸素投与のみならず人工呼吸管理や気管切開まで必要としている重症例があること、長期入院例・ステロイド依存例が少なくないことが示された。経過観察のみとなっている症例は意見書が提出されないという可能性はあるが、本症では治療に難渋している症例が少なくないことが明らかになった。

・治療内容の検討では、平成 24 年度には発症年齢が低いほど治療抵抗性が高い可能性が示唆されたが、平成 25 年度の解析では明らかではなかった。ただし、酸素療法を必要としている割合は両年度を通じて発症年齢が低いほど多い傾向は示された。今後症例を積み重ねることで、発症年齢と治療抵抗性の関連性が明らかになることが期待される。

・本症は、教科書的には性差がないとされている。今回の検討では両年度ともに女性が多い傾向が示された。過去の本邦の報告でも女性が多い(27/39 例)とされておりほぼ同様の結果であった。海外からの報告を検討してみると、性差の有無については現段階では結論が出せるだけの data はないようである。今後、症例を蓄積することで性差の有無を明らかにする必要がある。

・新制度の医療意見書は、今回の検討よりもさらに細かな検討が可能とする制度設計となっている。その制度を有効利用することで本症の病態の解明や治療法の確立に寄与することが期待される。

## E. 結論

患者数が比較的少なく、臨床像に不明な点が多かった3疾患について検討した。そのいずれも、治療に難渋している重症例が少ないことが示唆された。平成 27 年 1 月に始まった小児慢性特定疾病事業では、これらの疾患の診断基準が整備され、医療意見書に記載が必要な項目についても、その臨床像の把握がしやすいものに改定された。今後は、その data を活用してさらに疾患の臨床像を明らかにしていくことが必要である。

## F. 参考文献

- 1) 平成 27 年度厚生労働科学研究「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」報告書. 75-80, 2016.
- 2) R.M.Kliegman, B.F.Stanton, J.W.St.Geme,III,et al. eds. Nelson textbook of Pediatrics 20<sup>th</sup> edition. Philadelphia:Saunders, 2016:2120-23 e1.
- 3) Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Swedish children. Acta Paediatr Scand; 1984; 73: 551-9.
- 4) Ohga S, takahashi K, Miyazaki S, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. Eur J Pediatr. 1995; 154: 994-5.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 玉井直敬、小林靖明、肥沼悟郎:治療に難渋している特発性肺ヘモジデロースの 1 女児例、第 49 回日本小児呼吸器学会、富山市、

2016.10.29

- 2) 肥沼悟郎、高瀬真人:特発性肺ヘモジデロースの臨床像の検討、第 120 回日本小児科学会、東京都、2017.4.16

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 / 2. 実用新案登録 / 3. その他  
なし/なし/なし

表 1 登録患者背景

	平成 25 年度	平成 24 年度
登録患者数 (新規患者数)	57 (11)	58 (11)
性別 男:女 (うち新規)	21 : 36 (4 : 7)	22 : 36 (3 : 8)
申請時年齢 (中央値)	5 か月 ~ 19 歳 2 か月 (9 歳 5 か月)	4 か月 ~ 19 歳 3 か月 (9 歳 2 か月)
発症年齢 (中央値)	0 か月 ~ 11 歳 1 か月 (3 歳 5 か月)	0 か月 ~ 11 歳 1 か月 (3 歳 3 か月)

表 2 治療内容

	平成 25 年度			平成 24 年度		
	2 歳未満発症 15 名	2 歳以降発症 37 名	合計	2 歳未満発症 19 名	2 歳以降発症 39 名	合計
薬物療法	11	32	43	11	32	43
人工呼吸管理	1	3	4	2	2	4
酸素療法	6	6	12	11	4	15
気管切開管理	1	1	2	4	1	5
挿管	0	1	1	0	0	0
中心静脈栄養	0	0	0	0	0	0

表 3 経過

	登録患者数	長期入院 (1か月以上)	ステロイド依存例	気管支炎・肺炎を 繰り返す
平成 25 年度	57	4	19	4
平成 24 年度	58	3	16	3

表 4 転帰

	登録患者数	寛解	軽快	不変	再発	悪化	判定不能	無記入
平成 25 年度	57	10	14	18	4	3	2	7
平成 24 年度	58	8	14	23	5	1	6	0

