

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

小児慢性特定疾患研究事業の慢性呼吸器疾患群に含まれる疾患のうち、本邦における臨床像に不明な点が多い疾患として、

平成 28 年度は、特発性肺ヘモジデロシス（肺血鉄症）について、平成 25 年度の小児慢性特定疾患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。

平成 29 年度は線毛機能不全症候群（Kartagener 症候群を含む）および気管支拡張症の 2 疾患の臨床像を明らかにするために平成 25 年度の小児慢性特定疾患登録患者（旧制度）の data を解析した。いずれの疾患においても、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、気管支拡張症で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。今後、小児慢性特定疾病対策のもとで経時的に data を解析することで疾患の臨床像が明らかになることが期待される一方で、発症年齢の定義に関する議論が必要であると考えられた。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患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、線毛機能不全症候群（Kartagener 症候群を含む）、気管支拡張症は、登録者数が少なく、臨床像については不明な点が少なくない。

平成 28 年度は、特発性肺ヘモジデロシスの平成 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。

平成 29 年度は、線毛機能不全症候群（Kartagener 症候群を含む）、気管支拡張症の 2 疾患の平成 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

（平成 28 年度）

特発性肺ヘモジデロシスの平成 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。

（平成 29 年度）

線毛機能不全症候群（Kartagener 症候群を含

む)、気管支拡張症の平成 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(そのうちの新規患者数)、性別、発症年齢、治療内容、経過などについて解析を行った。

(倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患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、更に個人情報情報を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。

(平成 29 年度)

研究利用について同意がなされている小児慢性特定疾患登録データを用いて行われており、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認済である。

C. 研究結果

(平成 28 年度)

1) 特発性肺へモジデロシス登録患者数(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 28-1)

・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 28-2)

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 28-3、表 28-4)

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。

(平成 29 年度)

1. 線毛機能不全症候群(Kartagener 症候群を含む)

1) 登録患者数

平成 25 年度の登録患者数は 34 名、そのうち新規登録患者が 4 名であった。

2) 患者背景

・性別

登録患者 34 名の性別は男性 19 名、女性 15 名、

新規登録患者 4 名では男性 2 名、女性 2 名であった。

・申請時年齢、発症年齢

登録患者全体では、申請時年齢は 1 歳 0 か月から 18 歳 6 か月、発症年齢は 0 か月から 5 歳 1 か月(未記入 6 例)であった。

発症年齢の記載があった 28 名では、生後 3 か月以内での発症例が 22 名と多かった。

3) 治療内容

4 名で酸素療法がおこなわれ、そのうち 2 名では人工呼吸管理、気管切開管理も行われていた。発症年齢が 6 か月未満の 22 名とそれ以降の 6 名の 2 群で治療内容の比較をおこなったが、明らかな差は認めなかった(ただし、酸素投与、人工呼吸管理、気管切開を必要としていた症例の発症年齢はすべて 6 か月以内であった)(表 29-1)。

4) 症状および経過

17 例が気管支炎・肺炎の反復、2 名が長期入院、1 例がステロイド依存を認めた。

経過は、寛解 2、軽快 4、不変 22、悪化 1 名、判定不能 5 名だった。

2. 気管支拡張症

1) 登録患者数

平成 25 年度の登録患者数は 72 名、そのうち新規登録患者が 10 名であった。

2) 患者背景

(登録患者 72 名のうち、1 名で性別・申請時年齢以外の情報が得られなかった)

・性別

登録患者 72 名の性別は男性 34 名、女性 38 名、新規登録患者 6 名では男性 3 名、女性 3 名であった。

・申請時年齢、発症年齢

登録患者全体では、申請時年齢は 0 か月から 19 歳 9 か月、発症年齢は 0 か月から 14 歳 11 か月(中央値 1 歳 10 か月、未記入 15 例)であった。

発症年齢の記載があった 57 名では、1 歳未満での発症例が 19 名と多かった。

3) 治療内容

人工呼吸管理が 7 名、酸素療法が 15 名、気管切開管理が 10 名、挿管が 3 名で行われていた。中心静脈栄養は 0 名であった。発症年齢が 2 歳未満の 29 名とそれ以降の 28 名を比較したところ、2 歳未満の早期発症群で呼吸管理(人工呼吸管理、酸素療法、気管切開管理)を行っている患者が多い傾向が認められた(表 29-2)。

4) 症状および経過

45 名で気管支炎・肺炎の反復を認めた。長期入院が 6 名、ステロイド依存例が 1 名であった。長期入院を必要とした 6 名のうち 5 名で発症年齢の記載があり、0 か月 2 名、7 か月 1 名、1 歳 0 か月 1 名、1 歳 9 か月 1 名で早期発症例が多く認められた。

経過は、寛解 2、軽快 8、不変 43、再発 1 名、悪化 3 名、判定不能 14 名だった。

D. 考察

(平成 28 年度)

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现阶段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。

(平成 29 年度)

平成 25 年度の医療意見書の data を利用して、慢性呼吸器疾患群のうち臨床像の基礎的な data が不足している 2 疾患について解析を行った。今回の解析には、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、この規模の患者数の報告は本邦にはなく、有意義なものであると考えている。

2 疾患いずれにおいても薬物療法を要する症例が 2/3 以上認められた。また、呼吸管理を必要としている症例があり、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もあることが分かった。また、2 疾患のいずれにおいても長期入院を余儀なくされている症例があった。経過では、2 疾患全てで不変が最多であった。これらの結果から、治療に難渋している症例が少なくなることが示唆された。これらの結果は平成 24 年度の解析結果と同様であった。

治療内容の検討から、気管支拡張症で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。一方で、線毛機能不全症候群では、発症年齢と治療内容に明らかな相関を認めなかった。これらの結果は平成 24 年度の解析結果と同様であった。

今回の解析によって、発症年齢を定義することが困難であることが推測された。具体的には、線毛機能不全症候群では 34 例中 6 例で発症年齢の記載がなく、(平成 24 年度は 35 例中 5 例)、気管支拡張症では 72 例中 15 例(平成 24 年度は 85 例中 18 例)で記載がなかった。線毛機能不全症候群では記載があるものの大半で発症年齢が「0 歳 0 か月」となっていた。この原因として先天性の疾患であるため、そのように記載されている可能性も考えられた。気管支拡張症では感染の反復が始まった時期を定義すること自体が困難であるため、未記載例が多くなったのかもしれないと考えられた。

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く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 20th 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. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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シスの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シスの臨床像の検討、第120回日本小児科学会、東京都、2017.4.16
- 3) 1) 小林久人、肥沼悟郎、高瀬真人.線毛機能不全症候群、気管支拡張症の本邦における臨床像について.第50回日本小児呼吸器学会 2017年(東京)

I. 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 28-1 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 28-2 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 28-3 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 28-4 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

表 29-1 線毛機能不全症候群 (Kartagener 症候群を含む) の
発症時期による治療法の比較

	6 か月未満発症 (22 名)	6 か月以降発症 (6 名)
薬物療法	20	5
人工呼吸管理	1	0
酸素療法	2	0
気管切開管理	1	0
挿管	0	0
中心静脈栄養	0	0

表 29-2 気管支拡張症の発症時期による治療法の比較

	2 歳未満発症 (29 名)	2 歳以降発症 (28 名)
薬物療法	19	19
人工呼吸管理	6	1
酸素療法	11	4
気管切開管理	8	2
挿管	2	1
中心静脈栄養	0	0