

分担研究課題：血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者 小池健一 信州大学医学部小児医学講座教授

研究要旨

血小板減少や機能異常をきたす疾患は重篤な出血傾向を示す場合から軽度の場合など幅広い病態を呈する。頻度が少なく治療ガイドラインが確立していない疾患も多いため急性期および慢性期における病態や治療状況および治療反応性などは明らかではない。平成17年度における小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化後、症状、検査所見および治療経過の記載欄が充実し、より詳細な情報を得ることが可能になった。このことを利用して血小板減少症および機能異常症を経過別（急性期と慢性期）および重症度別に分類し、対象例の症状、検査所見および治療方法につき比較検討を行った。法制化前後における対象患者の重症度の変化が比較可能であったとともに、法制化後の詳細な情報から、最近の血小板減少症および機能異常症の病態や治療方法が明らかになった。

研究協力者：

塩原正明、信州大学医学部小児医学講座准教授

事業の法制化により医療意見書における症状、検査所見および治療方法に関する記載欄が改訂され、より詳細な患者情報の記入が可能になった。本研究はこの利点を利用して、日本における「血小板の異常」の病態、検査所見、治療方法を明らかにすることを目的とする。これにより血小板減少症や機能異常症の実態が把握でき、重症度別に有効な治療法を明らかにできる可能性がある。さらに治療継続中という適応のしづまりがなかった法制化以前のデータと比較することにより、平成17年前後における血小板減少や機能異常を呈する小慢事業の対象患者群の重症度の違いを比較検討できると考えられる。

A. 研究背景

血小板減少や機能異常をきたす疾患は先天性および後天的な原因に起因するものがあり、また比較的頻度が少なくその病態や適した治療方法につき明らかでない場合が多い。また、急性期の血小板増加を目的とした治療後、血小板数が安定する場合やその後の慢性期にも治療継続が必要なケースがあるなど治療反応性も様々である。こういった疾患群の把握には症状、検査所見および治療方法と反応性に関する情報が不可欠である。平成17年度の小児慢性特定疾患治療研究

B. 研究方法

1. 血液疾患の総登録数と新規登録数および「血小板の異常」をきたす疾患のうち①血小板減少性紫斑病 (D69.3)、②免疫学的血小板減少症 (D69.4B)、③ Kasabach-Merritt 症候群 (D18.0)、④血小板機能異常症 (D69.1)、⑤脾機能亢進性血小板減少症 (D69.5) および⑥血栓性血小板減少性紫斑病 (M31.1) の6疾患につき平成16年と平成18年における総登録数の推移を解析した。

2. 頻度の高い①血小板減少性紫斑病、②免疫学的血小板減少症、③ Kasabach-Merritt 症候群および④血小板機能異常症に着目し、以下の検討を行った。1) それぞれの疾患における各年度の年齢別および血小板数別の新規例数と継続例数。2) 重症度別(血小板数1万未満; 重症例, 1万から5万未満; 中等症, 5万以上; 軽症)の症状出現頻度。3) 血小板減少性紫斑病+免疫学的血小板減少症の改善例(治療・寛解・改善) および非改善例(不変・再燃・悪化・死亡)の頻度とPA-IgG値。4) 各疾患における治療内容。

本研究は、国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部と信州大学医学部小児医学講座で行う。研究分担者である小池健一がデータの収集と解析を行い、研究代表者である藤本純一郎が研究統括とデータの解釈を行った。

C. 研究結果

1. 血液疾患の登録者数は、総数、新規とも平成15年にはそれぞれ8,261件および1,558件だったが、それ以降減少傾向を認めた。平成17、18、19年度の血液疾患患者総数は、小児慢性特定疾患治療研究事業改訂前の平成16年度のそれぞれ57%、46%、23%であった。平成17、18、19年度の血液疾患新規患者登録数は、平成16年度のそれぞれ47%、37%、19%であった。

2. 法制化前後の平成16年と18年における血液疾患のうち「血小板の異常」の内訳では、血小板減少性紫斑病か免疫学的血小板減少症が最も多く、Kasabach-Merritt 症候群、血小板機能異常症と続き、この4疾患で「血小板の異常」の約60-70%を占めた。平成16年では免疫学的血小板減少症が最も多く平成18年では血小板減少性紫斑病が最多だったが、両疾患はほぼ同じ範疇に属する疾患と考えられた。平成16年と平成18年で、1位と2位の疾患が入れ替わったした理由は不明である。

これ以後の項目については、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症、Kasabach-Merritt 症候群および先天異常である血小板機能異常症を中心に検討した。

3. 年齢別登録数を比較検討した。平成18年度の年齢別新規登録数は、5歳未満が血小板減少性紫斑病+免疫

学的血小板減少症で45%、Kasabach-Merritt症候群で85%と多かったが、血小板機能異常症では年齢による差はみられなかった。先天性疾患にもかかわらず5歳以上で登録されるケースがあることが示された。

4. 血小板数別登録数を比較した。血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では5万未満や1万未満の重症例の登録が多い傾向があった。一方で、Kasabach-Merritt症候群では5万以上での、血小板機能異常症では10万以上での登録が多い傾向だった。

5. 症状別頻度では、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では各重症度において出血斑や鼻出血が多く、脾腫を呈する例は少なかった。Kasabach-Merritt症候群では出血斑が多く、血小板機能異常症では出血斑や鼻出血が多い傾向がみられた。

6. 経過別登録数（治癒、寛解、改善を改善とし、不変、再燃、悪化、死亡を非改善とした場合）については、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では若干改善が多い傾向にあったが非改善とほぼ同数だった。

7. 血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症における経過別PAIgG値（血小板結合性免疫グロブリンG）を比較した。一部の年度を除いて改善・非改善においてPAIgG値には差はみられなかった。

8. 治療法別頻度では、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症で、改善を示した群と示さなかった群の両群で平均73%が「治療方針あり」としており、治療内容では「ステロイド投与」が多かった。Kasabach-Merritt症候群ではステロイド投与や抗腫瘍薬が多かった。それに対し血小板機能異常症ではその他が多く、補充療法としての輸血が多いものと推察された。

D. 考察

血小板減少症の登録数自体は、平成17年度以降はそれ以前に比べ減少傾向にある。これは平成17年度以降の登録に「補充療法、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、造血幹細胞、腹膜透析、血液透析のうち一つ以上を実施する場合」という要件が加わったためと考えられる。

血小板減少性紫斑病＋免疫学的血小板減少症およびKasabach-Merritt症候群では特に5歳未満での登録数が多いことが明らかとなった。また血小板減少性紫斑病＋免疫学的血小板減少症では血小板数1万未満の重症例が多かったのに対し、乳児期発症の多いKasabach-Merritt症候群や先天性の血小板機能異常症では重症例は少ない傾向にあった。この傾向は法制化前後で変化は見られなかった。

治療では平成16年以前の小児慢性特定疾患治療研究事業は治療につ

いては自由記載であった。平成17年以降の小児慢性特定疾患医療意見書では、今後の治療方針についてステロイド薬、免疫抑制薬、造血幹細胞移植などの中で該当する項目に丸印をする方式に変わっている。これに伴い本登録から治療内容が確認できるようになった。一方で、登録に「治療を実施する場合」という要件が加わったにもかかわらず、該当する治療項目が無記入のケースが平成16年度の血小板減少性紫斑病で30%にみられた。各疾患とも無記入例は17年度以降減少傾向にあるが、治療が要する例における治療の実態を把握するためには、記入を確実にする必要があると考えられた。

E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業における「血小板の異常」、特に血小板減少性紫斑病、免疫学的血小板減少症、Kasabach-Merritt 症候群および血小板機能異常症の登録状況が明らかになった。

血小板減少性紫斑病は特定疾患の対象でもあることから、そちらから受給を受けている方も多く見られた。本疾患の診断、診療体制の把握には各機関の連携も必要であり、今後の課題と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) Matsuda K, Tanaka M, Araki S, Yanagisawa R, Yamauchi K, Koike K. Cryptic insertion into 11q23 of MLLT10 on 10p12 not involved in t(1;15;11;10)(p36;q11;q23;q24) generated MLL/MLLT10 fusion transcript in infant acute biphenotypic leukemia: application of genomic MLL rearrangement to quantification of minimal residual disease. *Cancer Genet Cytogenet.*, in press.
- 2) Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Koike K, Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res.* 2008 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 3) Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol*, 141:567-75, 2008
- 4) Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, Tanaka M, Shikama N, Kamijo T, Shiohara M, Koike K. Low toxicity of a conditioning with 8-Gy total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide as preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies. *Pediatric Transplantation*, in press.
- 5) Yoshida T, Matsuda M, Katoh N, Tazawa K,

Shimajima Y, Gono T, Ishii W, Nakazawa Y, Sakashita K, Koike K, Yamada T, Ikeda S. Long-term follow-up of plasma cells in bone marrow and serum free light chains in primary systemic AL amyloidosis. Intern Med. 2008;47(20):1783-90.

6) Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, Katsuyama Y, Tanaka M, Yanagisawa R, Sakashita K, Shiohara M, Koike K Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. Pediatric Transplantation, in press.

7) Zhou B, Saito S, Nakazawa Y, Kobayashi N, Matsuda M, Matsumoto Y, Hosoyama T, Koike K. Existence of an immunoglobulin G component of naturally occurring HLA class I antibodies that are not directed against self-antigens in human serum. Tissue Antigens. 72:98-104, 2008.

8) Shiohara M, Shigemura T, Suzuki T, Tanaka M, Morii E, Ohtsu H, Shibahara S, Koike K. MITF-CM, a newly identified isoform of microphthalmia-associated transcription factor, is expressed in cultured mast cells. Int J Lab Hematol. 2008

9) Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K, Sawai N, Kobayashi S, Shigemura T, Yasui K, Koike K. Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin

inflammasome. Arthritis Rheum. 58:864-8, 2008.

10) Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, Hosoi G, Fujino H, Seto S, Wakita H, Oka A, Okazaki N, Fujita N, Minato T, Koike K, Tsunematsu Y, Morimoto A. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Haematologica, 934: 615-618, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録 なし