

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

小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年度から児童福祉法に基づく事業となるとともに、対象疾患の見直しや医療意見書の見直しが行われた。小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された血友病等血液疾患の医療意見書に基づくデータの解析を行った。血液疾患の登録者数は、総数、新規、転入は平成 16 年にはそれぞれ 7,683 件、1,572 件および 95 件だったが、平成 17 年度以降減少傾向を認めた。このうち、各年度とも登録数が多い疾患は、血友病 A、遺伝性球状赤血球症、von Willebrand 病、血友病 B、免疫学的血小板減少症、遺伝性好中球減少症であった。今回の解析結果から、法制化前後における診断基準の妥当性と疾患情報の正確性について検討し、さらに関連学会との今後の連携について考察した。

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

情報提供の面から現状を把握し検討を加えることが、医療従事者や患者、国民に真に有用な事業へと進展させる足がかりになると考えられる。

A. 研究背景

小児慢性特定疾患の年間のべ登録人数は約 11 万人を数え、そのうち血友病等血液疾患の登録人数は平成 16 年度以前は約 9,000 人を数えた。近年の遺伝子解析を含めた病態解明の進歩、新たな診断方法や治療方法の開発、支持療法の進歩などにより血友病等血液疾患患者の生存率は向上している。平成 17 年度に児童福祉法の規定に基づいて小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化され、対象疾患の重点化や通院患者への適応拡大が図られ、より精度の高い疫学研究が可能となった。このことを踏まえ血友病等血液疾患につき、その登録、管理、評価、

B. 研究方法

1. 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された血友病等血液疾患の医療意見書に基づくデータの解析を行った。法制化前の平成 16 年度および平成 17 年度以降のデータを中心に解析した。

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った。研究分担者である小池健一と、研究協力者である塩原正明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、転入とも平成16年にはそれぞれ7,683件、1,572件および95件だったが、それ以降減少傾向を認めた。平成17、18、19年度の血液疾患登録総数は、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%、50%、48%であった。平成17、18、19年度の血液疾患新規登録数は、平成16年度のそれぞれ48%、42%、39%であった。

2. 血液疾患は7つのカテゴリーに分類される。各カテゴリーにおける平成17年度から19年度の、登録数の多い上位3疾患の疾患名と登録状況を表に示した。このうち、血友病A、遺伝性球状赤血球症、von Willebrand病(vW病)、血友病B、免疫学的血小板減少症、遺伝性好中球減少症が各年度とも登録数が多かった。

「血液凝固系の異常」

1) 血液疾患のうち、「血液凝固系の異常」をきたす疾患の平成16年度における新規および総登録数は、それぞれ212件、1,705件だったが、平成17年度、平成18年度にはそれぞれ162件、2,022件および147件、1,795件で総登録数には変化は無かったが、新規登録数の減少傾向がみられた。平成19年度も同様の傾向だった。

2) 「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち①第VIII因子欠乏症(血友病A)(D66)、②第IX因子欠乏症(血友

病B)(D67)、③von Willebrand病(vW病)(D68.0)が登録数の多い上位3疾患で、平成16年度の新規および総登録数はそれぞれ①132件、1,122件②24件、231件③48件、256件だった。法制化した平成17年度の新規登録数は①83件(前年比63%)②27件(同113%)③37件(同77%)で、血友病AおよびvW病で登録数の減少がみられた。18年、19年においても同様の傾向がみられた。

3) 血友病Aおよび血友病Bにおける凝固因子活性別新規登録数を比較した。(凝固活性<1%を重症、1~5%を中等症、5%<を軽症とする。)平成17年度では血友病AおよびBにおける重症、中等症、および軽症の頻度はそれぞれ7%、67%、26%および4%、83%、13%だった。平成18年度、19年度もほぼ同様の傾向であり、両疾患とも中等症の登録例が多かった。

4) 治療または予防としての凝固因子の補充療法の有無による平成17年度、18年度および19年度の登録数について補充療法「有」例は、血友病Aで78%、83%および80%、血友病Bで79%、81%および79%、vW病で56%、66%および73%だった。

「血小板の異常」

1) 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(D69.3)か免疫学的血小板減少症(D69.4B)が最も多く、以下Kasabach-Merritt症候群(D18.0)、血小板機能異常症(D69.1)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。

2) 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。

3) 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。

「溶血性貧血」

1) 平成17年度の溶血性貧血患者の総数は、平成15年度の37%、平成16年度の39%であり、平成17年度の溶血性貧血新規登録者数は、平成15年度の44%、平成16年度の34%であった。

2) 溶血性貧血の中で、遺伝性球状赤血球症(D58.0)、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症、慢性寒冷赤血球凝集素症(D59.1)、遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血、遺伝性(先天性)溶血性貧血(D58.9)は、頻度において上位3位を占めるため、これらの疾患について、臨床像を検討した。平成16

年度以前はHb値が11g/dl以上が約30%を占めていたが、平成17年度以降は10%以下となった。一方、年齢、総ビリルビン、LDH値には明らかな差異は認められなかった。脾腫については、平成16年度以前無記入が90%以上を占めた。平成17年度以降は62%に減少し、脾腫無しの症例が約15%存在することが明らかとなった。最後に、治療について解析した。自己免疫性溶血性貧血などの溶血性貧血(D59.1)では、平成16年度以前の登録例すべてにおいて治療の有無は不明であった。平成17年度以降は100%の登録例で「治療あり」となった。

「白血球または食細胞の異常」

1) 平成17年度以降の登録件数では、遺伝性好中球減少症(D70A)または慢性再生不良性好中球減少症(D70A)が最も多かったが、総登録数、新規登録数とも17年度以降減少傾向だった。年齢別では0~1歳台が最も多かった。このうち、白血球数8,000/ μ l以上が11%~15%、好中球数1,000/ μ l以上が10%~16%にみられた。

D. 考察

診断基準について

血友病A、血友病Bは小児慢性特定疾患治療研究事業改定後も「疾患名に該当する場合」となっているのに対して、遺伝性球状赤血球症や遺伝性溶血性非球状赤血球症は、「Hbが10g/dl以下あるいは赤血球数350万以下が持続する場合」、自己免疫性溶血性貧血や寒冷凝集素症は「補充療法、除鉄剤の投与、ステロイド剤の投与などのうち、1つ以上を実施する場合」となっ

ている。このように今回の解析から、免疫学的血小板減少症、溶血性貧血、好中球減少症などで軽症例が未登録となり、治療を要しない軽症疾患に関する情報が得られにくい状況になった。申請登録上の制限は診断精度の向上には貢献する可能性があるが、小児慢性特定疾患治療研究事業からの疫学調査にはこのような現状を踏まえた上での工夫が必要であることが明らかとなった。

情報の正確性について

溶血性貧血で多い「脾腫」については、平成 16 年度以前の小児慢性特定疾患医療意見書では、「現在の症状：該当するものに○をつけ、必要な場合（ ）に記載」となっている。一方、平成 17 年度以後「脾腫（有、無）」と改訂されているため、脾腫のないケースも把握可能になった。このように法制化以後、疾患の症状に関する情報がより正確に得られるようになったと考えられる。残念ながら平成 17 年度以降も依然無記入例も多く存在していたことから、記載内容のチェックが必要と思われた。

治療については、平成 16 年度以前の小児慢性特定疾患治療研究事業はこれまでに行われた治療や今後の治療方針については自由記載形式となっていた。一方、平成 17 年度以後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補充療法、ステロイド薬、免疫抑制薬などの中で該当するものに○印をつける方式となっている。これにより、本登録から治療内容につきより具体的な調査が可能

になったと考えられた。

学会との連携について

本事業から、より精度の高い情報が得られるように、日本小児血液学会など関連学会を通して医療意見書における各項目の確実な記載を訴えることが重要と考えられた。日本小児血液学会では血液疾患の全数登録が開始された。こういった統計と比較検討し連携することが、血液疾患の実態把握のため、よりよい仕組みづくりの土台となることが期待される。

その他

血小板減少性紫斑病は特定疾患治療研究事業の対象でもあることから、本事業以外の受給を受けている場合も多く見られた。また特定疾患と本事業との受給比率は都道府県ごとに大きく異なっていた。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。

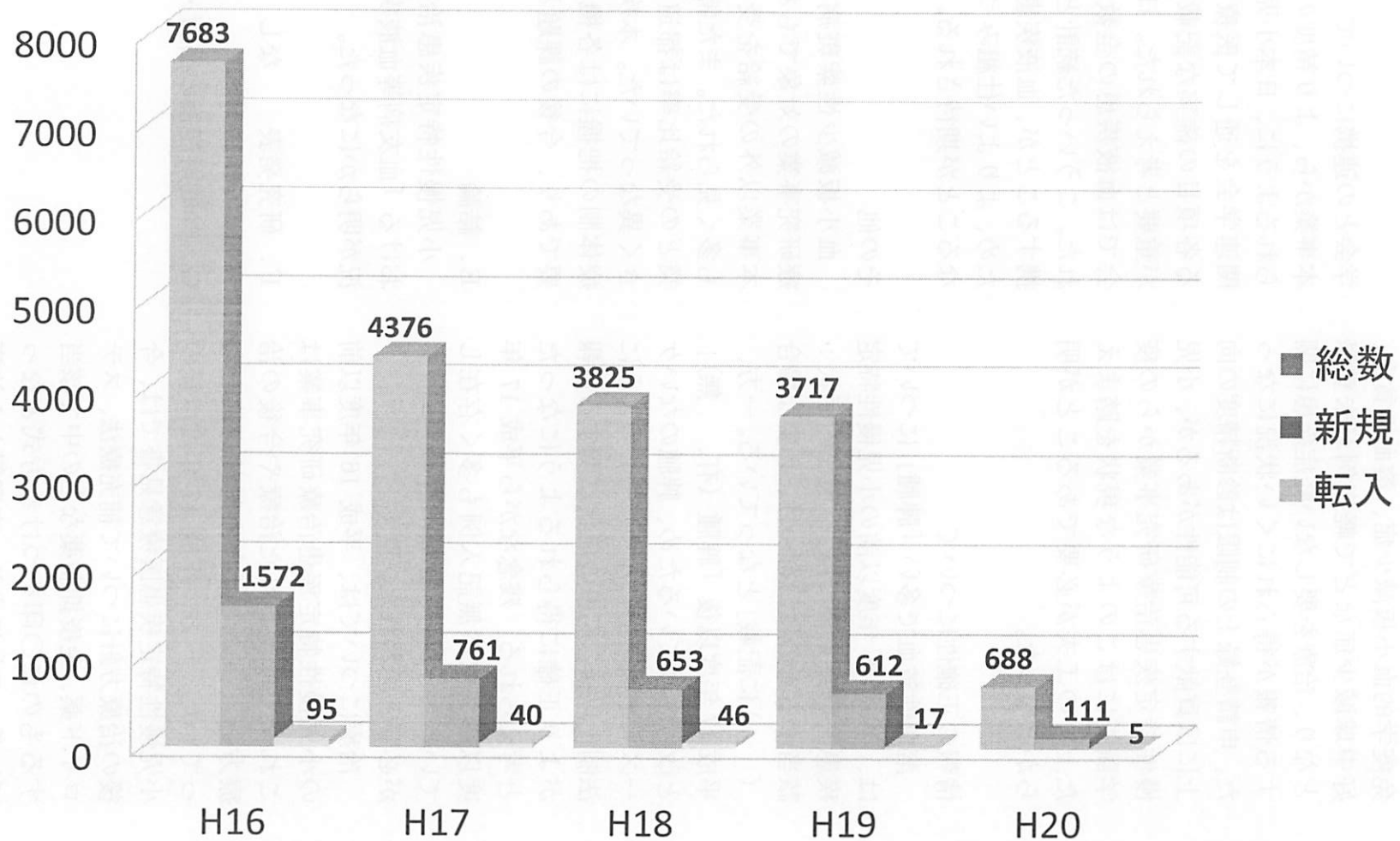
E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業における「血友病等血液疾患」の登録状況が明らかになった。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録 なし

血液疾患の総数、新規、転入数 (1～96)



各年度における登録数の多い上位3疾患

平成17年度

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	14	7	7	0	11.1	3	0	11	0	0.3
	2	1	悪性貧血	D51.0	3	2	1	0	13.3	0	0	3	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	8.5	0	0	2	0	0.05
血液凝固系の異常	1	12	第Ⅳ因子欠乏症(血友病A)	D66	1328	1270	11	47	10.2	83	10	1202	33	30.3
	2	18	フォン・ヴィレブランド病	D68.0	296	143	145	8	10.2	37	5	249	5	6.8
	3	13	第Ⅲ因子欠乏症(血友病B)	D67	290	266	10	14	9.6	27	7	250	6	6.6
血小板の異常	1	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	212	104	101	7	7.7	54	1	153	4	4.8
	2	22	巨大血管腫(カサバツハ・メリット)症候群	D18.0	85	38	46	1	7.7	18	0	62	5	1.9
	3	23	血小板機能異常症(血小板異常症)	D69.1	70	31	34	5	10.1	10	0	54	6	1.6
		25	血小板無力症											
		26	血小板無力症症候群											
		30	貯蔵欠如症(storage pool病)											
		33	ベルナール・スリエ症候群											
34	放出機構異常症('Aspirin-like' defect)													
自己免疫性溶血性貧血	1	37	寒冷凝集素症	D59.1	72	29	38	5	9.3	16	2	54	0	1.6
	1	38	自己免疫性溶血性貧血											
	1	44	慢性寒冷赤血球凝集素症											
	2	40	脾機能亢進性溶血性貧血											
2	41	微小血管障害性溶血性貧血	D59.8	5	2	3	0	7.6	1	0	4	0	0.1	
2	42	発作性寒冷血色素尿症	D59.4	5	3	2	0	9.8	4	0	1	0	0.1	
3	42	発作性寒冷血色素尿症	D59.6	2	2	0	0	3	1	0	1	0	0.05	
赤血球酵素異常による溶血性貧血	1	48	遺伝性球状赤血球症	D58.0	365	171	183	11	7.4	52	2	299	12	8.3
	2	52	遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血	D58.9	24	15	8	1	10.8	2	0	22	0	0.5
		53	遺伝性(先天性)溶血性貧血											
3	59	グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏性貧血	D55.0	20	20	0	0	7.9	2	0	18	0	0.5	
鉄代謝の異常による貧血	1	84	ビタミンB6反応性(ピリドキシン欠乏性)貧血	D64.3	3	3	0	0	8.7	0	0	3	0	0.1
		85	ピリドキシン反応性貧血											
白血球又は食細胞の異常	1	87	遺伝性好中球減少症(家族性慢性好中球減少症)	D70A	296	119	162	15	5.7	43	1	246	6	6.8
		93	慢性再生不良性好中球減少症(シュペート・ダマシエック症候群)											
		94	慢性本能性好中球減少症											
	2	89	周期性好中球減少症	D70B	38	19	19	0	8.1	7	0	29	2	0.9
3	88	好酸球増加症	D72.1	37	22	15	0	10.5	4	2	30	1	0.8	
総計					3167	2266	787	114	8.9	364	30	2693	80	72.4

17年度総患者数: 4376

平成18年度

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	13	8	5	0	12.3	0	0	13	0	0.3
	2	1	悪性貧血	D51.0	4	2	2	0	13.5	0	0	4	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	9.5	0	0	2	0	0.1
血液凝固系の異常	1	12	第Ⅷ因子欠乏症(血友病A)	D66	1188	1137	12	39	9.8	91	15	1069	13	31.1
	2	13	第Ⅸ因子欠乏症(血友病B)	D67	263	244	9	10	9.9	15	4	244	0	6.9
	3	18	フォン・ウィレブランド病	D68.0	248	119	127	2	10.2	29	3	213	3	6.5
血小板の異常	1	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	190	90	95	5	8.2	67	2	118	3	5.0
	2	22	巨大血管腫(カサバツハ・メリット)症候群	D18.0	84	34	49	1	7.1	21	2	59	2	2.2
		23	血小板機能異常症(血小板異常症)											
		25	血小板無力症											
	3	26	血小板無力症症候群	D69.1	54	22	29	3	10.5	3	0	48	3	1.4
		30	貯蔵欠如症(storage pool病)											
		33	ベルナル・スリエ症候群											
	34	放出機構異常症('Aspirin-like' defect)												
自己免疫性溶血性貧血	1	37	寒冷凝集素症											
		38	自己免疫性溶血性貧血	D59.1	54	23	31	0	10.1	13	0	39	2	1.4
		44	慢性寒冷赤血球凝集素症											
2	40	脾機能亢進性溶血性貧血	D59.8	4	2	2	0	5.8	2	0	2	0	0.1	
3	41	微小血管障害性溶血性貧血	D59.4	4	3	1	0	9.5	1	0	3	0	0.1	
赤血球酵素異常による溶血性貧血	1	48	遺伝性球状赤血球症	D58.0	270	122	146	2	7.5	52	2	205	11	7.1
	2	52	遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血	D58.9	21	16	4	1	9.6	3	0	17	1	0.5
	3	53	遺伝性(先天性)溶血性貧血											
	59	グルコース-6-燐酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏性貧血	D55.0	18	17	1	0	8.1	1	0	17	0	0.5	
鉄代謝の異常による貧血	1	84	ビタミンB6反応性(ピリドキシン欠乏性)貧血	D64.3	3	2	0	1	9.7	0	0	3	0	0.1
		85	ピリドキシン反応性貧血											
白血球又は食細胞の異常	1	87	遺伝性好中球減少症(家族性慢性好中球減少症)											
		93	慢性再生不良性好中球減少症(シュペート・ダマシエク症候群)	D70A	196	77	114	5	6	24	2	166	4	5.1
		94	慢性本能性好中球減少症											
	2	89	周期性好中球減少症	D70B	26	15	11	0	9	4	0	21	1	0.7
3	88	好酸球増加症	D72.1	24	17	7	0	10.9	2	0	22	0	0.6	
総計					2666	1950	647	69	9.3	328	30	2265	43	69.7

18年度総患者数: 3825

平成19年度

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	14	8	6	0	12.6	3	0	11	0	0.4
	2	1	悪性貧血	D51.0	3	1	2	0	13.3	0	0	3	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	10.5	0	0	2	0	0.1
血液凝固系の異常	1	12	第Ⅷ因子欠乏症(血友病A)	D66	1131	1070	11	50	9.8	93	6	985	47	30.4
	2	13	第Ⅸ因子欠乏症(血友病B)	D67	259	243	6	10	9.8	25	3	220	11	7.0
	3	18	フォン・ヴィレブランド病	D68.0	237	114	117	6	10.1	18	4	201	14	6.4
血小板の異常	1	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	141	64	72	5	9.1	39	0	99	1	3.8
	2	22	巨大血管腫(カサバツハ・メリット)症候群	D18.0	70	28	41	1	7.2	13	0	55	2	1.9
	3	23	血小板機能異常症(血小板異常症)	D69.1	53	25	26	2	10.7	3	0	50	0	1.4
		25	血小板無力症											
		26	血小板無力症症候群											
		30	貯蔵欠如症(storage pool病)											
		33	ベルナール・スリエ症候群											
34	放出機構異常症('Aspirin-like' defect)													
37	寒冷凝集素症	D59.1	55	18	34	3	10.7	12	0	40	3	1.5		
自己免疫性溶血性貧血	1	38	自己免疫性溶血性貧血	D59.1	55	18	34	3	10.7	12	0	40	3	1.5
		44	慢性寒冷赤血球凝集素症											
	2	40	脾機能亢進性溶血性貧血	D59.8	4	2	2	0	8.3	0	0	4	0	0.1
	2	41	微小血管障害性溶血性貧血	D59.4	4	2	2	0	8.3	1	0	3	0	0.1
赤血球酵素異常による溶血性貧血	1	48	遺伝性球状赤血球症	D58.0	267	118	141	8	8	51	0	194	22	7.2
	2	59	グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏性貧血	D55.0	17	17	0	0	9.5	4	0	12	1	0.5
	3	52	遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血	D58.9	11	7	3	1	9.7	0	0	11	0	0.3
		53	遺伝性(先天性)溶血性貧血											
鉄代謝の異常による貧血	1	84	ビタミンB6反応性(ピリドキシン欠乏性)貧血	D64.3	2	2	0	0	8	0	0	2	0	0.1
		85	ピリドキシン反応性貧血											
白血球又は食細胞の異常	1	87	遺伝性好中球減少症(家族性慢性好中球減少症)	D70A	180	70	100	10	6.8	24	1	151	4	4.8
		93	慢性再生不良性好中球減少症(シュベート・ダマシエク症候群)											
		94	慢性本能性好中球減少症											
	2	88	好酸球増加症	D72.1	29	20	8	1	11.3	4	0	25	0	0.8
3	89	周期性好中球減少症	D70B	24	12	12	0	9.6	2	0	22	0	0.6	
総計					2503	1821	585	97	9.6	292	14	2090	105	67.3

19年度総患者数: 3717