

平成19年度厚生労働科学研究「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」
血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

信州大学医学部小児医学講座教授 小池健一

A. 研究目的

平成17年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の改訂後、遺伝性球状赤血球症などの溶血性貧血ではヘモグロビン10g/dl以下または赤血球350万/ μ l以下の条件がつき、軽症例が未登録になっている可能性が懸念される。このため、平成17年度前後の血友病等血液疾患、特に赤血球疾患の登録状況、発症年齢や臨床像を解析する。

B. 研究結果

1) 平成17年度の血液疾患患者の総数は、平成15年度の39%、平成16年度の45%と減少していた。平成17年度の血液疾患新規登録者数も、平成15年度の37%、平成16年度の38%であった。

2) 平成17年度の血友病A患者の総数は、平成15年度の81%、平成16年度の95%であった。平成17年度の血友病A新規登録者数は、平成15年度の60%、平成16年度の55%であった。血友病Bもほぼ同様な結果であった。

3) 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。

4) 溶血性貧血の中で、遺伝性球状赤血球症（ICDコード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（ICDコード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（ICDコード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年度以前の登録状況からは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。平成17年度にHb値が11g/dl以上で登録された4例のHbの値は、11、15、84、98g/dlであった。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。なお、Hb値が5g/dl以下の重症例は平成16年度以前は10-20%であったが、平成17年度は30%に増加した。Hb値が6-10g/dlの中等症例は両者とも約50%であった。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（ICDコード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」となっていた。血友病Aについての治療についても同様に登録状況が改善した。

C. 考察

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申請条件が「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。今回の解析から、溶血性貧血の軽症例が未登録になり、小児慢性特定疾患治療研究事業からは疫学調査は困難となることが明らかとなった。このため、最近始まった日本小児血液学会が行う疾患登録状況が注目される。

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年度以後は「脾腫（有、無）」となっている。小児慢性特定疾患治療研究事業の改定後、脾腫の有無が明確になったが、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が調査できるようになった。

D. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業の改定後の血液疾患の登録状況から、約30%の溶血性貧血の軽症例が未登録となった。一方、臨床所見や治療の記載率が改善し、これらの実態把握に有用であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukemia. Br J Haematol, in press

Matsuda K, Koike K, et al. Acquisition of loss of the wild-type NRAS locus with aggressive disease progression in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and a heterozygous NRAS mutation. Haematologica. 2007 92: 1576-8.

Yamazaki T, Koike K. et al. Anakinra improved sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome by possibly inhibiting cryopyrin inflammasome. Arthritis Rheum 2007 in press.

Imashuku S, Koike K, et al. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Haematologica, in press.

Matsuda K, Koike K, et al. Acquirement of loss of the wild-type *NRAS* locus with aggressive disease progression in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and a heterozygous *NRAS* mutation. *Haematologica*, 2007;92:1576-1578.

Imashuku S, Koike K, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy.

Pediatr Blood Cancer. 2007; 50, 308-11

Matsuda K, Koike K, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*, 109:5477-80, 2007.

Hidaka E, Koike K, et al. A complex karyotype, including a three-way translocation generating a NUP98-HOXD13 transcript, in an infant with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 176:137-43, 2007.

Ueda I, Koike K, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol*. 82: 427-32, 2007.

Ogawa M, Koike K, et al. Analysis of histone modification around the CpG island region of the p15 gene in acute myeloblastic leukemia, *Leukemia Res*, 31:611-21, 2007.

Nakazawa Y, Koike K, et al. A possible role for the production of multiple HLA antibodies in fatal platelet transfusion refractoriness after peripheral blood stem cell transplantation from the mother in a patient with relapsed leukemia
Transfusion 47:326-34, 2007

小池健一, 馬場淳, 中沢洋三, 福山哲広, 樋口一美, 岩崎康, 滝沢正臣, 坂田信裕

社会小児科学 IT技術と小児医療

小児科 48: 89-96, 2007

塩原正明, 小池健一

血液・悪性腫瘍 白血病

小児科診療ガイドライン 五十嵐隆編 総合医学社、東京 234-238, 2007

2.学会発表

小池健一

小児科学が果たしてきた功績と更なる飛躍:基礎研究から臨床へ 造血機構の解析と臨床への応用

第110回日本小児科学会学術集会 2007

田中美幸, 小池健一, 他

急性骨髄性白血病に対する化学療法および同種骨髄移植後の微少残存病変の解析

第110回日本小児科学会学術集会 2007

鶴田悟郎, 小池健一, 他

少量 Ara-Cにより軽快した肝線維化を伴う TMD の一例
臨床血液 2007

高山和生, 小池健一, 他

インターフェロン療法が有効であった Kasabach-Merritt 症候群の1女児例

第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会 2007

齊藤章治, 小池健一, 他

自己免疫性好中球減少症における NAIg 値の推移

第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会 2007

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし