

血液凝固系の異常の登録・評価に関する研究

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

血友病等血液疾患には96疾患が登録され、これらは7つのカテゴリーに分類される。このうち「血液凝固系の異常」には17疾患が登録されており、登録件数の多い上位3疾患は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）である。平成17年度の新規および総登録数はそれぞれ①83件、1,328件②27件、290件③37件、296件で、血友病AおよびvW病で法制化前の平成16年度に比し新規登録の減少がみられた。凝固因子活性により判定した血友病AおよびBにおける重症度別の登録比率には法制化前後で変化は無く、中等症の登録が多かった。凝固検査別頻度のうち、出血時間が正常の例は血友病Aで84.8%、血友病Bで96.9%だったが、vW病では30.6%のみだった。平成17年度における凝固因子の補充療法「有」例は、血友病Aで78%、血友病Bで79%、vW病で56%だった。

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

A. 研究背景

小児慢性特定疾患に登録されている「血液凝固系の異常」をきたす疾患はほとんどが先天性疾患であり、新生児期から乳幼児期に出血傾向で発症する場合が多い。登録された17疾患のうち比較的頻度が少ない疾患では、確定診断にいたるまでの時間を要する場合もある。また、治療や予防として凝固因子の補充が必要な例ではその時期や補充間隔など標準的方法が確立されていない疾患も多い。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「血液凝固系の異常」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。これにより血友病を中心とした先天性の出血傾向をきたす疾患の実態把握が可能となる。

B. 研究方法

平成21年度に得られた小児慢性特定

疾患治療研究事業の対象疾患に対する医療意見書に基づいた電子データを解析した。

1. 血液疾患の総登録数と新規登録数および「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) の 3 疾患につき平成 16 年から平成 19 年までの総登録数の推移を解析した。

2. 頻度の高いこれらの 3 疾患に着目し、以下の検討を行った。1) それぞれの疾患の 17 年度における年齢別の新規、転入および継続例数。2) 各疾患の重症度別（各凝固因子 1 % 未満；重症例，1 % から 5 % 未満；中等症，5 % 以上；軽症）の新規登録数。3) 各疾患の平成 17 年度から 20 年度における血液凝固関連検査所見別（出血時間、PT、APTT）登録数の推移。4) 各疾患の補充療法別登録数の推移。

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 %、50 %、48 % 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 48 %、42 %、39 % であった。

2. 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（表）。

3. 「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち①血友病 A、②血友病 B、③vW 病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（表）。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。

4. 年齢別登録数を比較検討した。血友病 A の平成 17 年度における年齢別新規登録数は、1 歳未満が 30 件で最多で、1 歳から 2 歳が 11 件だった。以後も 19 歳まで 1~4 人の新規登録が続い

た。血友病 B では 1 歳未満が 8 件で最多で 1 歳から 2 歳が 4 件だった。それに対し vW 病では 0 歳から 16 歳に至るまで 1 ~ 7 件の登録があった。

5. 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。

6. 凝固検査別頻度のうち、出血時間では正常と考えられる 5 分以内の例は血友病 A で 84.8%、血友病 B で 96.9% だったが、vW 病では 5 分以上の例が 69.4% だった。プロトロンビン時間 (PT) では正常と考えられる 25 秒以内の例が血友病 A、血友病 B および vW 病でそれぞれ 90.0%、90.8% および 89.6% だった。それに対し活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) では 35 秒以上の例がそれぞれ 93.4%、95.5% および 94.8% だった。

7. 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、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。

D. 考察

「血液凝固系の異常」をきたす疾患の総登録数自体は、平成 17 年度以降はそれ以前に比べ大幅な減少傾向はみられなかった。また「血液凝固系の異常」における登録数の多い上位 3 疾患である①血友病 A、②血友病 B、③ vW 病の総登録数にも大きな変化はなかった。一方で、血友病 A および vW 病では新規登録数の減少がみられた。平成 17 年度以降の登録に「補充療法、G - C S F 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、血友病 A および vW 病の一部で治療の不必要な例の登録数が減少したと考えられた。血友病の重症度別登録数の推移では、重症、中等症および軽症の構成割合は、法制化前後でほぼ変化がなかった。

補充療法の有無別登録頻度について、平成 16 年度以前は該当する治療法に丸印で記入する方式ではなかったため、平成 17 年度以降と比較検討ができなかった。平成 17 年度以降は補充療法に関する記入がない例が血友病に関しては 20% 前後、vW 病については 30% 前後認められた。無記入例の治療方法に関する情報取得が必要と考えられた。

血友病および vW 病に関して凝固因子の測定および凝固関連検査の結果から登録の精度の上では法制化前後

で問題はないと思われるが、補充療法を必要としない軽症例が登録されない。また頭蓋内出血などの重症出血例や血友病性関節症の併発例などの把握は難しい状況である。日本小児血液学会では血液疾患の全数登録を始めている。こういった統計と比較検討し連携することが、血液凝固系異常の実態把握のためによりよい仕組みづくりの土台となることが期待される。

血友病 A に関しては幼少期からの定期補充療法が出血時補充療法に比し血友病性関節症の伸展を遅らせるとする報告がある。また1週間に1回の補充で済む半減期の長い製剤も開発が進んでいる。本事業の登録例が今後これらの治療方法や製剤の恩恵を被るものと推察される。

E. 研究発表
論文発表、学会発表
なし

F. 知的所有権の取得状況
特許取得、実用新案登録、その他
なし

表 平成15～19年 新規、総数

		15年		16年		17年		18年		19年	
		新規	総数	新規	総数	新規	総数	新規	総数	新規	総数
アンチトロンビンⅢ欠乏症	D68.2I	2	10	1	10	0	8	0	8	0	6
高分子キニノゲン欠乏症	D68.2K	データなし		データなし		データなし		データなし		データなし	
先天性血液凝固異常症		ICDなし		ICDなし		ICDなし		ICDなし		ICDなし	
第Ⅰ因子欠乏症	D68.2A	1	10	1	16	0	15	0	13	2	12
第Ⅱ因子欠乏症	D68.2B	0	3	1	4	1	1	2	2	0	2
第Ⅴ因子欠乏症	D68.2C	0	3	0	4	2	5	0	3	0	4
第Ⅶ因子欠乏症	D68.2D	3	17	1	12	3	18	1	16	3	11
第Ⅷ因子欠乏症	D66	115	1234	132	1122	83	1328	91	1188	93	1131
第Ⅸ因子欠乏症	D67	31	253	24	231	27	290	15	263	25	259
第Ⅹ因子欠乏症	D68.2E	0	2	0	1	1	5	0	3	0	1
第Ⅺ因子欠乏症	D68.1	2	7	0	5	2	6	0	6	0	5
第ⅩⅡ因子欠乏症	D68.2F	1	9	1	5	1	6	1	6	0	2
第ⅩⅢ因子欠乏症	D68.2G	5	30	1	28	2	27	3	23	3	23
Von Willebrand病	D68.0	33	238	48	256	37	296	29	248	18	237
プレカリクレイン欠乏症	D68.2L	データなし		データなし		データなし		データなし		データなし	
C蛋白欠乏症	E88.8I	0	13	2	10	2	10	3	10	0	8
S蛋白欠乏症	E88.8T	データなし		0	1	1	7	2	6	0	5
合計		193	1829	212	1705	162	2022	147	1795	144	1706