

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における 非継続症例の解析

研究分担者 小池 健一（信州大学医学部小児医学 教授）
掛江 直子（国立成育医療研究センター研究所 成育保健政策科学研究室長）

研究要旨

小児慢性特定疾患医療意見書により遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として 2009 年と 2010 年に登録された症例を用いて、これらの 3 血液疾患の非継続症例の頻度と臨床所見を解析した。次年度継続例と非継続例の抽出は、登録された症例の中で、都道府県番号、受給者番号、生年月日やその他のデータを用いた照合により、重複例などを除いて行った。

その結果、遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。遺伝性球状赤血球症では、Hb 値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められた。遺伝性球状赤血球症の 24%の症例と免疫学的血小板減少症の 8%の症例が登録基準を満たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の 27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていない。これらは、医療意見書の改訂時に考慮すべき点と思われる。

研究協力者:

竹原 健二(国立成育医療研究センター研究所)
茂木 仁美(国立成育医療研究センター研究所)
森 臨太郎(国立成育医療研究センター研究所)
松井 陽 (国立成育医療研究センター病院)

照合により、重複例などを除いて次年度継続例と非継続例を抽出した。

A. 研究目的

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における非継続症例の頻度と臨床所見を解析した。

B. 研究方法

2009 年と 2010 年に小児慢性特定疾患医療意見書により遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として登録された症例の中で、都道府県番号、受給者番号、生年月日やその他のデータを用いた

C. 研究結果

1) 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における非継続症例の頻度

表 1 に示すように、2009 年に 448 例が遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として登録された（新規登録例 94 例; 継続登録例 350 例）。2009 年に新規登録され、2010 年に継続が確認できた症例数は 45 例（48%）であった。うち、41 例は都道府県番号と受給者番号により、残りの 4 例は生年月日とその他のデータによる照合であった。一方、2010 年度には登録されなかった非継続例は 46 例（49%）であった。2009 年に継続例として登録され、2010 年に継続が

確認できた症例数は 265 例 (76%) であった。一方、2010 年度には登録されなかった非継続例は 80 例 (23%) であった。この結果、計 126 例が非継続例であった (126 例÷448 例=28%)。

2010 年度に登録された症例は 455 例 (新規登録例 92 例；継続登録例 353 例) であった。新規登録例が非継続となった比率は 49%、継続登録例が非継続となった比率は 24%、計 28% (128 例÷455 例) で 2009 年とほぼ同じ頻度であった。

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症の疾患別にみても、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった (表 2)。

2) 遺伝性球状赤血球症および免疫学的血小板減少症における継続症例と非継続症例における臨床所見の比較

次に、遺伝性球状赤血球症と免疫学的血小板減少症について、次年度に登録が非継続となった症例の臨床所見を継続例との間で比較した (表 3)。

① 遺伝性球状赤血球症

遺伝性球状赤血球症の登録基準は Hb が 10g/dl 以下または赤血球数が 350 万/ μ l となっているが、2009 年に登録された 206 例中、Hb 値が記載されていない例が 1 例、赤血球数が記載されていない例が 11 例、両者とも記載されていない例が 2 例みられた。2009 年度に登録基準を満たした例は 156 例 (76%) で、50 例 (24%) は登録基準を満たしていなかった。

登録基準を満たした例を対象として、次年度に登録が継続された例と、非継続となった例の臨床所見を比較した。2009 年に新規登録され、2010 年に登録が継続された症例と非継続となった症例の 2009 年登録時の Hb 値はそれぞれ 7.7±1.6g/dl と 9.0±1.1g/dl で、2010 年に登録が継続された例で有意に Hb 値は低かった。赤血球数はそれぞれ 303±74 万と 330±31

万で差異はなかった。登録時年齢は 3.9±4.0 歳、6.4±4.7 歳、発症年齢は 2.0±4.1 歳、1.1±2.3 歳で有意差はなかった。

2009 年に継続例として登録され、2010 年にも継続となった症例と非継続となった症例の 2009 年の登録時臨床データを比較した。Hb 値はそれぞれ 8.7±2.2 g/dl と 8.8±1.6 g/dl、赤血球数はそれぞれ 309±100 万と 314±51 万で有意差は認められなかった。登録時年齢はそれぞれ 8.1±4.4 歳、10.5±5.7 歳で、次年度に登録が継続された例で平均年齢は低かった。一方、発症年齢は 1.2±2.6 歳、1.6±4.4 歳で差はなかった。

② 免疫学的血小板減少症

2009 年に 130 例が免疫学的血小板減少症として登録された (新規 36 例；継続 94 例)。免疫学的血小板減少症の登録基準はステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与など治療を行っている場合となっているが、登録基準を満たす例は 85 例 (65%) で、10 例 (8%) は登録基準を満たしていなかった。また、これらの 2 項目が無記入のため登録基準を満たしていたか不明であったのは 35 例 (27%) であった。

登録された 130 例中 7 例 (5%) で、血小板数の記載漏れがあった。登録基準を満たした例を対象として、2009 年度に登録され、次年度に登録が継続された例と非継続となった例の血小板数を比較した。新規登録例はそれぞれ 1.2±1.1 万/ μ l と 0.5±1.1 万/ μ l で差はなかった。継続例の血小板数は新規登録例より高値であったが、両者間で有意差はなかった。

なお、自己免疫性溶血性貧血については、2009 年に登録され、登録基準を満たした症例数が少なかったため、解析から外した。

D. 考察

遺伝性球状赤血球症の 24%の症例と免疫学的血小板減少症の 8%の症例が登録基準を満

たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていなかった。さらに、遺伝性球状赤血球症の7%の症例でHbや赤血球数の記載が漏れていた。また、5%の免疫学的血小板減少症例で血小板数の記載漏れが見られた。小児慢性特定疾患医療意見書の改訂時に十分考慮すべきと思われる。

自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。これは治療により貧血が改善したことが一因と考えられた。一方、遺伝性球状赤血球症については、Hb値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められたことから、比較的軽症例より継続例に多く含まれていたことをうかがわせる。

免疫学的血小板減少症では治療を行っていることが登録基準となっているが、血小板数が3万以下であっても慢性化した例、トロンボポエチン受容体に作用する遺伝子組換えタシメタンの「ロミプレート」治療は現行の小児慢性特定疾患医療意見書の中に記載がないことから、この点も改訂時に十分考慮すべきと思われる。

E. 結論

本研究により、以下のことが示唆された。

- 1) 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。遺伝性球状赤血球症では、Hb値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められた。
- 2) 遺伝性球状赤血球症の24%の症例と免疫学的血小板減少症の8%の症例が登録基準を満たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていなかった。

- 3) 遺伝性球状赤血球症の7%の症例でHbや赤血球数の記載がなされていなかった。また、5%の免疫学的血小板減少症例で血小板数の記載漏れが見られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Al-Kzayer LF, Sakashita K, Koike K, et al. Genetic evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia in Iraq using FTA cards. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 59: 461-7.

2. 学会発表

- 1) 小池健一. 小児領域のMDS/MPNの分子病態. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19日~21日, 国立京都国際会館.

G. 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

表 1 血液疾患(遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症)における登録非継続例の比率

2009年		2010年		2010年		2011年	
448例	新規 94	①継続 41	継続症例 45 (48%)	455例	新規 92	①継続 33	継続症例 37 (40%)
		③生年月日(継続) 4				③生年月日(継続) 4	
		④生年月日(重複) 0				④生年月日(重複) 6	
		⑦未提出 2	missing 3			⑦未提出 4	missing 10
		⑨非同意 1				⑨非同意 0	
		⑩非継続 46				⑩非継続 45	
継続 350		①継続 247	継続症例 265 (76%)	継続 353		①継続 222	継続症例 246 (70%)
		③生年月日(継続) 18				③生年月日(継続) 24	
		④生年月日(重複) 1				④生年月日(重複) 11	
		⑦未提出 3	missing 5			⑦未提出 12	missing 24
		⑨非同意 1				⑨非同意 1	
		⑩非継続 80				⑩非継続 83	

※ 2009年度-2010年度での継続症例は310例(69.2%)、非継続症例は126症例(28.1%)

※ 2010年度-2011年度での継続症例は283例(62.2%)、非継続症例は128症例(28.1%)

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した

表2 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における登録非継続例の比率

	2009年度 新規登録	2010年度	2009年度 継続登録	2010年度
HS	45	継続 22 非継続 20 (44%)	215	継続 171 非継続 42 (20%)
AIHS	13	継続 5 非継続 9 (69%)	56	継続 43 非継続 13 (23%)
ITP	36	継続 18 非継続 17 (47%)	94	継続 69 非継続 25 (27%)
	2010年度 新規登録	2011年度	2010年度 継続登録	2011年度
HS	45	継続 20 非継続 21 (47%)	211	継続 140 非継続 52 (25%)
AIHS	13	継続 4 非継続 6 (46%)	44	継続 31 非継続 10 (23%)
ITP	34	継続 13 非継続 18 (53%)	98	継続 70 非継続 21 (21%)

HS, 遺伝性球状赤血球症; AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; ITP, 免疫学的血小板減少症
重複例、未提出例などは省略した。

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した

表3 遺伝性球状赤血球症と免疫学的血小板減少症における継続例と非継続例の比較

1) 登録基準を満たした遺伝性球状赤血球症						
	新規登録例			継続登録例		
	継続 (n=18)	非継続 (n=17)		継続 (n=127)	非継続 (n=29)	
Hb	7.7±1.6 g/dl	9.0±1.1 g/dl	p=0.010	8.7±2.2 g/dl	8.8±1.6 g/dl	p=0.769
赤血球	303±74万	330±31万	p=0.188	309±100万	313±51万	p=0.806
登録時年齢	3.9±4.0歳	6.4±4.7歳	p=0.101	8.1±4.4歳	10.5±5.7歳	p=0.044
発症時年齢	2.0±4.1歳	1.1±2.3歳	p=0.441	1.2±2.6歳	1.6±4.4歳	p=0.477
2) 登録基準を満たした免疫学的血小板減少症						
	新規登録例			継続登録例		
	継続 (n=13)	非継続 (n=8)		継続 (n=50)	非継続 (n=14)	
血小板数	1.2±1.1万	0.5±1.1万	p=0.150	5.9±6.3万	11.1±14.1万	p=0.198

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した