

## 血液疾患群についての検討

### 小児期の血液疾患を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性について

研究分担者：小原 明（東邦大学医学部医学科小児科学講座教授）  
七野 浩之（国立国際医療研究センター小児科）

#### 研究要旨

平成28年度は、小児慢性事業対象疾患でありながら指定難病ではない疾患として、先天性溶血性貧血がある。この疾患（群）の情報を収集して指定難病収載を目指すべく、現行の小慢登録データと日本小児血液・がん学会疾患データ登録を用いて、二次調査の必要性和可能性について検討した。学会データによれば平成25年新規診断症例は61例（内43例が遺伝性球状赤血球症）、小慢データでは同年の初回申請者は36例（同33例）であった。小慢意見書では多くの患者が発症や初診から長期間経過後に初回申請されている事が判明し、さらに最多病型である遺伝性球状赤血球症の発症後長期経過している64例の検討では、適切な診療に関する疑問や、継続申請の必要性に疑問のある症例があった。しかしながら、小慢意見書情報は極めて限られており、これらの疑問解決には二次調査が必要であった。指定難病収載への申請にはより詳細な臨床情報の収集が必要であった。

平成29年度は、小児慢性特定疾患助成対象である血友病など血液・免疫疾患（カテゴリー9）の中で、指定難病に認定されていない遺伝性溶血性貧血3疾患、G6PD、PKD、不安定ヘモグロビン症の臨床状態を検討すべく、平成23年から4年間の小慢意見書データを検索した。4年間で延べ96件の申請がG6PD25例、PKD5例、不安定ヘモグロビン症7例から行われていた。継続申請をする際の患者状況を検討した。G6PDはのべ60件の継続申請を行っており、その際の臨床状況では貧血、黄疸ともに高頻度。輸血も19件で実施されていた。PKDは14件の継続申請がなされ、G6PDよりも貧血が高度（Hb中央値7g/dl）で、黄疸も高頻度に認められており、輸血ありが11件と多い。不安定ヘモグロビン症は11件の継続申請がなされ、Hb値はPKDと同等であった。小慢の継続申請限度年齢に近い17歳以上で継続申請している患者状態を検討した。G6PDで5患者9件の継続申請、PKDで1患者2件、不安定ヘモグロビン症で2患者3件であった。G6PDと不安定ヘモグロビン血症の患者Hb値はいずれも正常であったが、PKD患者ではHb7g/dlと明らかに貧血状態であった。長期に診療が必要であることが強く想像された。

## A. 研究目的

<平成 28 年度>

小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから先天性溶血性貧血を対象にし、小慢事業登録データから難病指定申請に必要な情報の収集可能性について明らかにする事。

<平成 29 年度>

指定難病に認定されていない G6PD, PKD, 不安定ヘモグロビン症の 3 疾患の診療状況を明らかにする事。

## B. 研究方法

<平成 28 年度>

助成対象疾患「先天性溶血性貧血」を平成 25 年事業登録データから抽出する。このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。

<平成 29 年度>

小慢事務局から平成 29 年 10 月に提供された平成 23 年から 26 年まで 4 年間の、クリーニングが終了し匿名化され電子化意見書データ 114 項目を利用した。4 年間に同一患者から複数回申請される意見書の患者突合は生年月日、発病年を用いた。臨床状況の評価には、意見書データの臨床症状(貧血、黄疸)、検査値(Hb, 間接ビリルビン値)、補充療法(輸血)の有無、臨床経過判定(1. 治癒、2. 寛解、3. 改善、4. 不変、5. 再燃、6. 悪化、7. 死亡、8. 判定不能、9. 無記入)で評価した。

### (倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

小児慢性特定疾患登録データを用いた検証については、国立成育医療研究センター倫理審

査委員会による倫理審査(受付番号: 1637)による承認済である。

## C. 研究結果

<平成 28 年度>

25 年度申請書(意見書)は遺伝性球状赤血球症 185 例、遺伝性橢円赤血球症 2 例、G6PD 欠乏性貧血 7 例、PK 欠乏性貧血 3 例、鎌状赤血球症 1 例、サラセミア 9 例、異常ヘモグロビン症 1 例、合計 205 例であり、内 36 例が初回申請であった。(表 H28-1)

この小慢平成 25 年度意見書データを同年の日本小児血液・がん学会疾患登録データと比較すると、学会データにある新規診断症例数 61 例と小慢データの初回申請症例数 36 例に大きな開きがあり(表 1)、診断と初回申請の時間間隔が大きくなっていることが判った。

そこで小慢データで最多病型である遺伝性球状赤血球症の初診年度別症例数と発症年度別症例数を比較すると(図 H28-1)、多くの患者が発症・初診から長時間経過後に小慢初回申請されている事が明らかであった。

更に 25 年度小慢継続申請された遺伝性球状赤血球症 149 例の臨床情報を検討した(図 H28-2)。この中で発症後 10 年以上経過していると思われる 64 例に注目し、そのヘモグロビン Hb 値と年齢を検討すると、Hb<10g/dl の 24 例はいずれも摘脾術が可能な年齢で、診断後 10 年以上経過している状態での診療の適切さに疑問があった。逆に 64 例の内、継続申請時の年齢 15 歳以上の 15 例では Hb<10 の貧血症例は 1 例のみであり、継続申請の適切さに疑問があった。

<平成 29 年度>

1. 「血友病など血液・免疫疾患(小児慢性カテゴリー 9)」の 4 年間の申請件数は延べ 16,505 件。この中に対象 3 疾患の申請件数は 4 年間延べ 96 件(0.58%)であった。
2. 3 疾患の発症年を表 H29-1a に示した。4 年間で 27 例の G6PD, 5 例の PKD, 7 例の不安定

ヘモグロビン症が申請している。

3. 3 疾患の年度毎申請件数を表 H29-1b に示した。G6PD は年度毎に漸減し、平成 26 年は 23 年の半数になっていた。PKD, 不安定ヘモグロビン血症の申請数はほぼ一定である。
4. 継続申請をする際の患者状況を表 H29-2 に示した
  - 4-1. G6PD 患者は 60 件の継続申請を行っており、その際の臨床状況では貧血、黄疸ともに高頻度。輸血も 19 件で実施されていた。臨床経過判定は不変が 48 件(80%)である。
  - 4-2. PKD は 14 件の継続申請がなされ、G6PD よりも貧血が高度(Hb 中央値 7g/dl)で、黄疸も高頻度に認められており、輸血ありが 11 件と多い。
  - 4-3. 不安定ヘモグロビン症は 11 件の継続申請がなされ、Hb 値は PKD と同等であった。
5. 平成 26 現在、小慢申請をしている患者の状況を平成 26 年の継続申請時の患者状態を元に検討し表 H29-3 に示した。
  - 5-1. G6PD は継続申請者が年毎に半減したが、Hb 値 10g/dl 未満の患者が多い。依然 3 例が輸血ありであった。
  - 5-2. PKD は 3 例の継続申請であり、最高年齢は申請限度の 19 歳であった。
  - 5-3. 不安定ヘモグロビン症は 2 例の継続申請であり、いずれも 15 歳で可視黄疸のある臨床状態である。
6. 小慢の継続申請限度年齢に近い 17 歳以上で継続申請している患者状態を表 H29-4 に示した。G6PD で 5 患者 9 件の継続申請、PKD で 1 患者 2 件、不安定ヘモグロビン症で 2 患者 3 件であった。G6PD と不安定ヘモグロビン血症の患者 Hb 値はいずれも正常であったが、PKD 患者では Hb7g/dl と明らかに貧血状態であった。

#### D. 考察

<平成 28 年度>

25 年度小慢事業登録データ「先天性溶血性貧血」の解析から、発症・診断・小慢申請の時間的な

ズレが明らかであり、小慢事業データを基にした診療実態把握には限界が見て取れた。すなわち診断初期の治療必要性評価など疾患の実態把握や、初期の治療内容情報による適切な治療の普及状態の評価などには、小慢事業データには限界があった。

慢性血液疾患である遺伝性球状赤血球症の臨床状態を、発症後 10 年以上経過した患者の継続申請意見書から検討すると、摘脾が適切な時期に行われていない実態、15 歳以上で貧血の無い患者に不要な小慢意見書が発行されている可能性が明らかになった。

以上の小慢事業データの限界から、先天性溶血性貧血を指定難病に申請するためには、新たに臨床状態と医療必要性について調査する事が必要であることが判った。したがってこの目的の為に、小慢事業データを一次データとする二次調査(利活用)が是非とも必要であり、これを実行することで真に医療が必要な先天性溶血性貧血患者への適切な助成が達成されるものとする。

<平成 29 年度>

小児慢性特定疾患助成対象でありながら、指定難病に認定されていない遺伝性溶血性貧血 3 疾患、G6PD、PKD、不安定ヘモグロビン症の臨床状態を検討すべく、4 年間の小慢意見書データを検索した。この 3 疾患は新生児黄疸の遷延、重症化で気付かれ、小児科医が診断する事が多い。新生児期を過ぎても G6PD、不安定ヘモグロビン症は急激な溶血発作に対する注意必要状態が続く。一方、新生児期に発症した PKD はその後も貧血が高度で、二次性ヘモジデロシスのリスクがある。いずれの疾患も患者毎に症状の軽重の差があることが予想されるが、成人期にどれほどの臨床重症度、医療必要度が生じているのか日本の患者実態は不明である。

今回の 4 年間の小慢医療意見書の検討では、この 3 疾患の頻度は非腫瘍性血液・免疫疾患の意見書(申請書)全体の 0.58%と、予想通り極めて低頻度であった。G6PD の申請件数は平成 23 年から年毎に漸減し平成 26 年は 11 例となった

が、この漸減の原因は不明である。新生児期に G6PD と診断して意見書を発行した後に、溶血発作がなければ継続申請がなされなくなる事が予想される。しかし継続申請時の臨床情報（表 H29-2, H29-3）では依然医療を必要としている患者があり、それらの年齢は 10 歳以上が多い。すなわち長期にわたり医療が必要と認識されている事に注意したい。PKD は今回の 3 疾患の中では最も低頻度であるが、貧血や黄疸の程度は 3 疾患の中では高度であった。不安定ヘモグロビン血症で平成 26 年に継続申請している 2 例はいずれも 15 歳であり、貧血はないが可視黄疸がある。これらの患者では鉄過剰状態が予想されるが、今回の意見書データではフェリチン値に欠損データが多く検討できなかった。

小児期に発症したこれらの疾患の成人移行期における医療必要性を探るべく、17 歳以上で継続申請した患者のデータを抽出した（表 H29-4）。対象患者数が少なく所見を明確にできないが、PKD 患者では Hb7g/dl と明らかに貧血状態であり、成人期になっても医療が必要であった。指定難病に認定されるべき疾患と考えられた。

検討した意見書には残念ながら検査データと整合性のない臨床状況（貧血・黄疸）の記載、すなわち過大評価が疑われる意見書が相当数あった。また「補充療法」を正確に「輸血」と解釈して記載しているか疑問になる意見書もあり、これらは今回の医療費助成と結びついた意見書を元にした検討の限界であった。意見書の書式内容が変更されれば、より正確な診療必要状況の情報や、移行期医療の必要性が明らかになるであろう。

## E. 結論

<平成 28 年度>

先天性溶血性貧血を指定難病に申請するためには現状の事業登録データでは不足であり、二次調査が必要である。

<平成 29 年度>

遺伝性溶血性貧血 3 疾患、G6PD、PKD、不安定ヘモグロビン症は稀少であるが、長期に診療が

必要であることが強く想像された。

## F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe K-I, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016, doi 10.1002/pbc.26305
- 2) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:31–36.
- 3) Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Kobayashi M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100:1546–1552
- 4) 1. Ohara A, Furu T, Shimizu C, Ozono S, Yamamoto K, Kawai A, Tatara R, Higuchi A, Horibe K. *Epidemiology*

and management of cancer among adolescents and young adults in Japan. (投稿中)

- 5) 2. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2017; 49:1274-1281
- 6) 3. Ogawa C, Taguchi F, Goto H, Koh K, Tomizawa D, Ohara A, Manabe A. Plasma asparaginase activity, asparagine concentration, and toxicity after administration of Erwiniaasparaginase in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Phase I/II clinical trial in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2017;64: e26475-8

## 2. 学会発表

- 1) 小原 明. AYA がんの医療環境-2016 年全国がん医療機関調査結果を元に. シンポジウム 思春期・若年成人期発症のがん医療環境を考える:第 22 回公益財団法人がんの子どもを守る会三団体合同公開シンポジウム. 愛媛 2017.11
- 2) 小原 明. 思春期・若年成人(AYA)世代とがん. 医療者向けシンポジウム.東京 2018.2

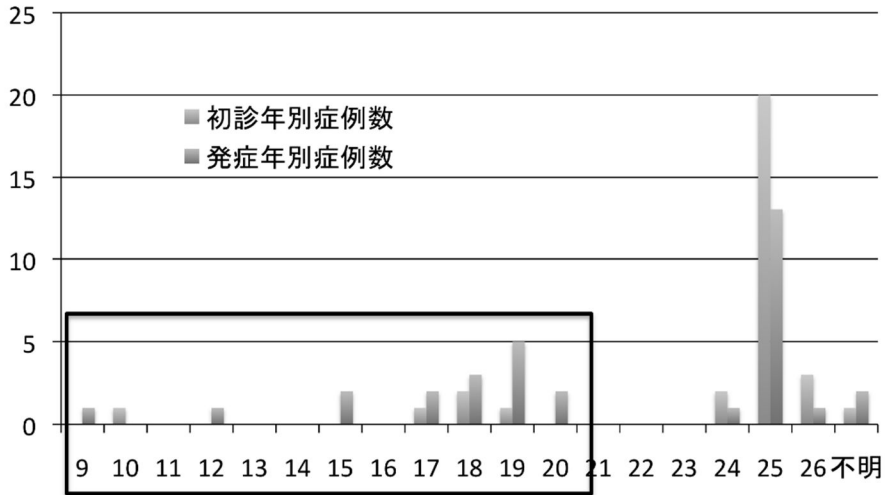
- 3) 小原 明. 思春期・若年成人(AYA)世代とがん. 医療者向けシンポジウム.福岡 2018.3
- 4) 小原 明. 思春期・若年成人(AYA)世代とがん. 医療者向けシンポジウム.大阪 2018.3

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得/実用新案登録/その他  
なし/なし/なし

発病・診断・初回申請 不整合の問題

遺伝性球形赤血球症 25年 初回申請 33症例の発症年と初診年別症例数



多くの患者が発症・初診から長期時間経過の後に初回申請されている

図 H28-1

診断後長期経過患者の臨床状態情報

遺伝性球形赤血球症 25年度継続申請 149症例

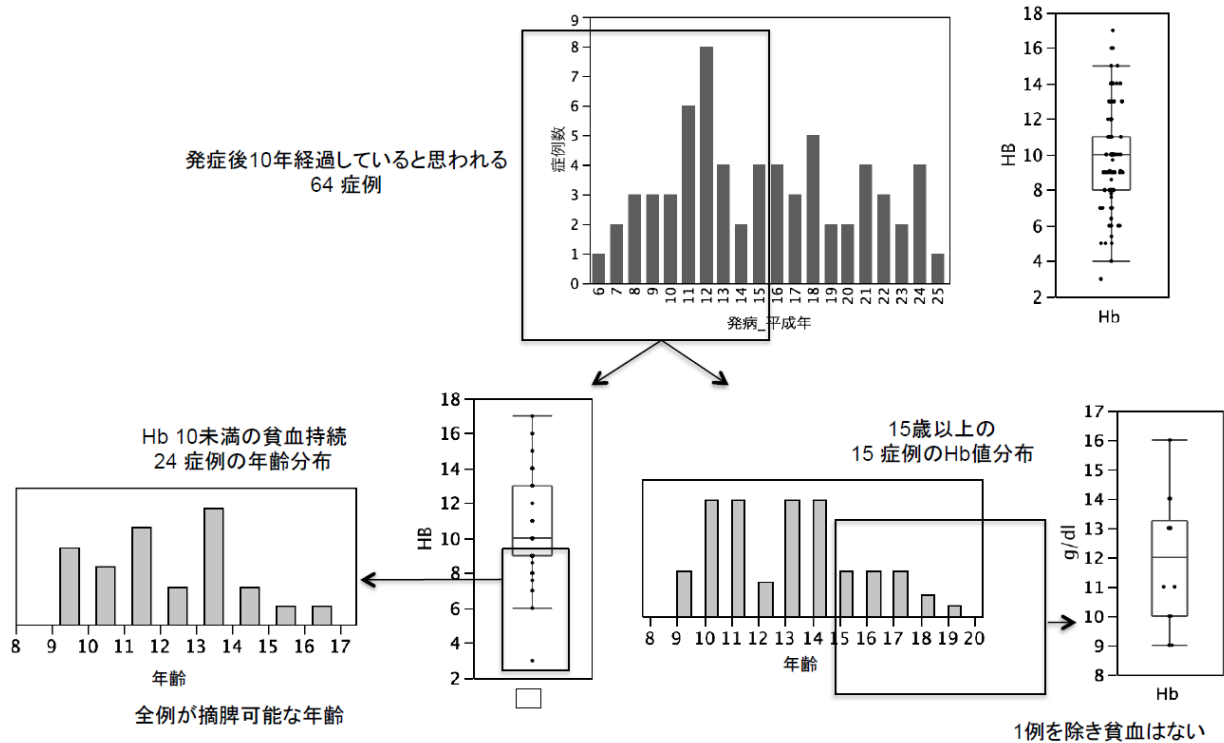


図 H28-2

表 H28-1

	学会疾患登録			小慢意見書			
	24年	25年	26年	平成25年			
	新規診断	新規診断	新規診断	新規診断	継続申請	無記入	再開
遺伝性球状赤血球症	48	43	55	33	149	2	1
遺伝性橢円赤血球症	2	1	0	1	1		
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏性貧血	3	6	7		7		
ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血	0	0	3	1	2		
鎌状赤血球貧血	1	1	0		1		
サラセミア	8	10	11	1	8		
異常ヘモグロビン(血色素)症	1	0	1		1		
	63	61	77	36	169		

表 H29-1a: 疾患の発症年

発病年 (平成)	G6PD	PKD	不安定ヘモグロビン症
4年	1		
5年			
6年	2		1
7年	1	1	
8年			1
9年	3		
10年	2		
11年	1	1	2
12年		1	2
13年	2		
14年	1		
15年		1	
16年	2		1
17年	1		
18年	2		
19年	3	1	
20年	1		
21年	2		
22年	1		
症例数計	25	5	7

表 H29-1b: 年度ごと申請件数

年度 (平成)	G6PD			PKD			不安定ヘモグロビン症		
	新規	継続	転入	新規	継続	転入	新規	継続	転入
23年		22			4			5	
24年	2	15	2		4		2	2	
25年	1	13		1	3		2	2	
26年	1	10			3			2	
小計	4	60	2	1	14	0	4	11	0
合計		66			15			15	



表 H29-2: 継続申請の際の患者状況

		G6PD	PKD	不安定ヘモグロビン症
継続申請のべ症例数		60	14	11
貧血あり (例)		56	12	7
Hb g/dl		9.5 ( 6-13 )	7 ( 5-11.2 )	10 ( 5-13 )
黄疸あり (例)		44	8	8
間接Bil mg/dl		3 ( 1.2-7.8 )	5.15 ( 1.5-6.8 )	3.4 ( 1.6-5.9 )
			可視黄疸 ( >2mg/dl ) 5	
補充療法	輸血あり	19	11	6
	輸血なし	41	3	5
経過	2. 寛解	1		4
	3. 改善	8	2	1
	4. 不変	48	10	6
	6. 悪化		1	
	8. 判定不能	1	1	
	9. 無記入	2		

表 H29-3: 平成 26 年現在の小慢申請中患者の状態 (継続申請時の患者状態に基づく)

		G6PD	PKD	不安定 ヘモグロビン症
申請のべ件数		11	3	2
継続		10	3	2
新規		1	0	0
年齢		13 (5-19)	13 (3-19)	15, 15
貧血あり (例)		11	3	2
Hb g/dl		10 ( 8-2.7 ) 10.0 未満 5 例	11.2, 7.0, 7.0	13.0, 10.0
黄疸	あり	8	2	2
	なし	3		
間接Bil mg/dl		2.95 ( 1.2-3.5 ) 欠損 7	6.8 欠損 2	5, 5.9 欠損 0
可視黄疸 ( >2mg/dl )		3	1	2
補充療法	輸血あり	3	2	1
	輸血なし	8	1	1
経過	2. 寛解			
	3. 改善	1		1
	4. 不変	9	3	1
	8. 判定不能	1		

表 H29-4:17 歳から 19 歳で継続申請している患者の状態

		G6PD	PKD	不安定 ヘモグロビン症
申請のべ件数		9	2	3
患者数		5	1	2
年齢別申 請件数	17歳	4	2	1
	18歳	3		
	19歳	2		2
貧血あり (例)		9	2	
Hb g/dl		11 ( 11-13 )	7.0, 7.0	13.0, 12.0, 12.0
黄疸あり (例)		7		
間接Bil mg/dl		4.85 ( 3.6-5.4 )		3.0, 1.6
		欠損 3	欠損 2	欠損 1
補充療法	輸血あり			
	輸血なし			3
	記入なし	9	2	
経過	2. 寛 解	1		3
	3. 改 善	5		
	4. 不 変	3	2	