

血友病等血液疾患の登録・解析・情報提供に関する研究

研究分担者 小池 健一 信州大学医学部小児医学 教授

研究要旨：血友病等血液疾患の登録における診断精度と治療データについて、登録数が最も多い血友病 A を対象として解析した。第Ⅷ因子活性値が記載されていたのは 5673 例中 4410 例（78%）であった。第Ⅷ因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第Ⅷ因子活性値が記載されていた。APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が約 10%みられた。これらの結果から、約 10%の登録例において、診断上重要な項目に疑義があると思われ、データ精度管理における重要な問題点であった。医療意見書の改訂時に考慮すべき点と思われる。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業による血友病等血液疾患の登録における診断精度と治療データについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、血友病等血液疾患群のうち、登録数が最も多く、疾患登録条件が「左欄の疾患名に該当する場合」となっている血友病 A を対象とした。なお、本研究では、2004~2009 年に登録された症例データを用いて解析を行った。

C. 研究結果

2004~2009 年に登録された血友病 A の総数 5673 例について、1) APTT 値、2) 第Ⅷ因子活性、3) 血小板数、4) PT 値、5) 第Ⅸ因子活性について検討した。また、6) 性別についても検討した。

1) APTT 値（表 1）

APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が

約 10%みられた。継続例だけでなく、新規例もほぼ 10%の頻度で正常範囲の APTT 値が記載されていた。

2) 第Ⅷ因子活性（表 2, 図 1）

第Ⅷ因子活性値が記載されていたのは 5673 例中、4410 例（78%）にとどまった。第Ⅷ因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第Ⅷ因子活性値が記載されていた。登録地域では、京都市（7 例）、東京都（6 例）、京都府（5 例）、青森県（4 例）、長野県（4 例）等であった。

3) 血小板数（表 3）

0.6%の頻度ではあるが、血小板数の低値が記載されていた。血小板数が 10 万以下であった 15 名中 12 名の血小板数は 3~10 万で、かつ第Ⅷ因子活性が 1~29%であったことから、von Willebrand 病の可能性があると考えられた。

4) PT 値 (表4)

PT 値 14 秒以下の正常値であった例が全体の 87%を占めたが、20 秒以上の値が記載されていた例が約 10%みられた。継続例だけでなく、新規例も約 10%の頻度で 20 秒以上の PT 値が記載されていた。

5) 第IX因子活性 (表5)

第IX因子活性が 5%以下の例が全体の 4.5%にみられた。継続例だけでなく、新規例でも明らかな低値が記載された例がみられた。第IX因子活性が 5%以下であった 26 名中、第VIII因子活性値が記載されていた 7 例中 1 例は正常値であったことから、血友病 B であった。しかし、残りの 6 例の第VIII因子活性値は 1~23%で、第VIII因子活性と第IX因子活性の両者が低下していた。

6) 性別

性別では、男児 5470 例 (96.4%)、女児 49 例 (0.9%) で、記載されていない例が 154 例 (2.7%) となっていた。

D. 考察

血友病 A は X 染色体上の第VIII因子をコードする遺伝子に異常 (逆位、欠失、挿入、ナンセンス変異、ミスセンス変異等) が入ることによって引き起こされる。X 連鎖劣性遺伝形式をとるため、血友病患者のほとんどは男性であり、女性は全血友病患者の 1%以下である。男児出生数の 5,000~10,000 人に 1 人である。診断は血小板数とプロトロンビン時間 (PT) は正常、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長により疑い、第VIII因子活性が低値であれば確定診断できる。第VIII因子活性が 1%未満を重症、1%~5%を中等症、5%以上を軽症と分類する。

今回の検討で、第VIII因子活性値が記載されていたのは 5673 例中 4410 例 (78%) にとど

まった。第VIII因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第VIII因子活性値が記載されていた。APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が約 10%みられた。第IX因子活性が 5%以下の例が全体の 4.5%にみられた。第IX因子活性が 5%以下であった 26 名中、第VIII因子活性値が記載されていた 7 例中 1 例は正常値であったことから、血友病 B であった。以上から、約 10%の登録例において、記載内容を検討すると、診断上重要な項目に疑義があると思われた。

治療として、欠損している第VIII因子の補充療法が行われる (20%以上を目標)。現在ではこの補充療法により、健常者とほぼ同じ生活が可能となっている。治療の問題点として、血液凝固因子に対する抗体、インヒビターの発生がある。しかし、小児慢性特定疾患 (血友病等血液疾患) 医療意見書における治療については、今後の治療方針は該当する治療法 (補充療法、G-CSF 療法、除鉄剤、抗凝固療法、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗腫瘍薬、再発予防法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析) に○印をつけることとなっている。このため、補充療法の有無はわかるが、第VIII因子の補充頻度、インヒビターの発生状況とその治療についての情報を得ることが困難である。

E. 結論

約 10%の登録例において、診断上重要な項目に疑義があると思われ、データ精度管理における重要な問題点であった。治療面の記載内容を含めて小児慢性特定疾患医療意見書の改訂時に考慮すべき点であると思われた。

表 1. APTT 値

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<40 秒	40(12%)	2(10%)	222(9%)	3(5%)	0	267(9%)
41-60 秒	89(27%)	3(14%)	829(33%)	21(34%)	2(33%)	944(32%)
>61 秒	201(61%)	16(76%)	1453(58%)	37(61%)	4(67%)	1711(59%)
合計	330(100%)	21(100%)	2504(100%)	61(100%)	6(100%)	2922(100%)

表 2. 第Ⅷ因子活性

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<1%	26(7%)	5(13%)	214(5%)	13(16%)	0	258(6%)
1-4%	221(60%)	27(71%)	2386(61%)	32(40%)	4(40%)	2670(61%)
5-40%	119(32%)	6(16%)	1251(32%)	35(43%)	6(60%)	1417(32%)
>41%	5(1%)	0	59(2%)	1(1%)	0	65(1.5%)
合計	371(100%)	38(100%)	3910(100%)	81(100%)	10(100%)	4410(100%)

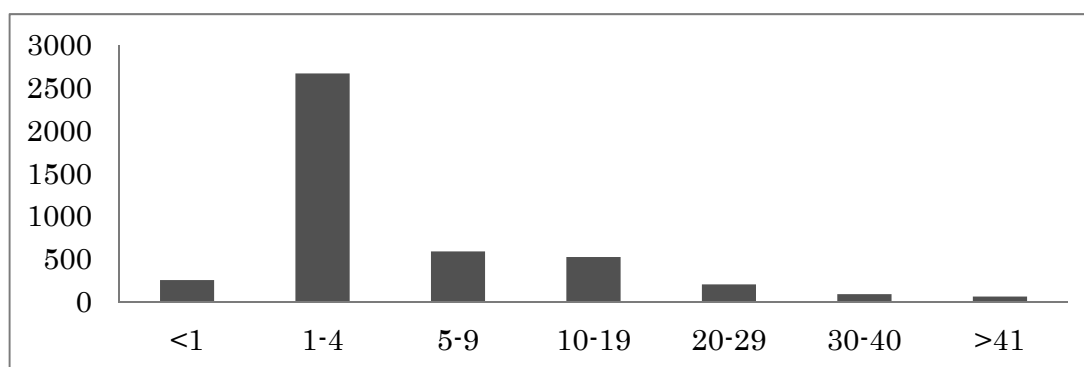


図 1. 第Ⅷ因子活性 (横軸) と登録数 (縦軸)

表3. 血小板数

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
10 万以下	3(1%)	0	12(1%)	0	0	15(0.6%)
11 万以上	280(99%)	19(100%)	2239(99%)	40(100%)	4(100%)	2582(99%)
合計	283(100%)	19(100%)	2251(100%)	40(100%)	4(100%)	2597(100%)

表4. PT 値

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
10-14 秒	237(90%)	13(100%)	1466(87%)	27(79%)	4(100%)	1,747(87%)
15-20 秒	6(2%)	0	38(2%)	1(3%)	0	45(2%)
>20 秒	20(8%)	0	188(11%)	6(18%)	0	214(11%)
合計	263(100%)	13(100%)	1692(100%)	34(100%)	4(100%)	2,006(100%)

表5. 第IX因子活性

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<1%	0	0	3(1%)	0	0	3(0.5%)
1-5%	2(1%)	0	19(5%)	2(15%)	0	23(4%)
6-40%	23(13%)	0	48(11%)	0	0	71(12%)
>41%	150(86%)	5(100%)	351(83%)	11(85%)	1(100%)	518(84%)
合計	175(100%)	5(100%)	421(100%)	13(100%)	1(100%)	615(100%)