

## 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

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

### 研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる血液疾患の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）から「血友病」「赤芽球癆」を抽出して精度を比較し、血友病のデータ比較では登録バイアスが、赤芽球癆の検討では疾患定義、診断名の統一などに混乱が見られた。これらは 26 年度意見書から診断名の整理、診断精度の向上がなされる事が期待される。27 年度は血小板無力症、赤血球酵素異常症の 2 疾患について難病指定を目指した情報収集を行った。いずれの疾患も 15 歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認め難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須と考えられた。

### A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる非腫瘍性血液疾患（以下、血液疾患）の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、さらに 27 年度は難病指定にむけた疾患情報収集の可能性について検討した。

### B. 研究方法

1) 25 年度に「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し」作業により、疾患定義を明確化する。

2) 26 年度 27 年度と、学会登録と症例数、性別など基礎的項目の比較検討を血液疾患から「血友病」（平成 23 年診断）と「赤芽球癆」（平成 24 年事業登録データ）を選び、データ内容の確認を行う。

3) 27 年度は助成対象疾患「血小板無力症」「赤血球酵素異常症」を平成 24 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し、特に成人へトランジションする年齢である 15 歳以上症例を解析して、難病指定にむけた疾患情報収集の可能性について検討を行う。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。学会登録データは匿名化されて収集され、本研究分担者には更にデータセンターで統計処理されたデータの形式で提供されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

### C. 研究結果

1) 「診断の手引き」「疾患概要」文、「意見書」書式の完成：悪性新生物について日本小児血液・がん学会会員を執筆者に指名し、分担執筆して完成させた。「診断の手引き」「疾患概要」文は Web 公開され、臨床医が 27 年 1 月から意見書作成に利用できるようになった。

2) 小慢データ、学会登録 2 つのデータベースの比較 (表) :

a) 「血友病」: 2011 年新規診断症例を対象にして登録数と性別を比較した。2011 年の診断症例は学会登録が 72 例、小児慢性は 128 例と大きく異なり、小児慢性の 2 例が女性血友病と登録されている。診断時年齢も大きく異なり、学会登録 72 例の 60% が 0 歳診断例であったのに対して小児慢性では 41%。1 歳時診断は学会登録が 8 例であったが小児慢性では 24 例であった。また学会登録では診断年齢 6 歳以上は 8 例であったが、小児慢性では 30 例であった。

b) 「赤芽球癆」: 24 年度申請書 (意見書) は赤芽球癆 45 例、先天性赤芽球癆 48 例、Diamond-Blackfan, DBA 貧血 8 例の疾患名で合計 101 症例が提出された。24 年新規申請は 13 例 (24 年度診断 6 例) で、88 例が継続申請であった。年間平均 4 例程の新規診断症例がある。学会登録データの比較を表 2 に示す。稀少疾患であるが小慢データと学会登録データに差異が見られる。

改定小児慢性疾病医療助成の公示病名は、先

天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の 2 つである。24 年度の申請書には後天性赤芽球癆は見出せなかった。一方、学会登録の疾患名は WHO 分類に準拠し、Diamond-Blackfan 貧血と Idiopathic PRCA の 2 種である。26 年度以後の申請で、疾患名の整理が行われる事が予想される。小慢で先天性赤芽球癆と診断されて申請されている症例でも、今回改定された診断の手引きの「古典的 DBA 診断基準」に合致しているか否かは明らかではない。遺伝子診断されたか否かの情報も欠落している。家族例か否かの情報は取られていない。さらに家族例で、発端者の兄弟が貧血なく診断されて申請されている例も含まれている可能性がある。同様の不備は学会登録データでも予想される。

赤芽球癆の継続申請 88 例の診療状態は、改善 29 例、寛解 18 例、不変 37 例、無記入 4 例であり、高い頻度で有症状、慢性経過であった。輸血依存性などについては情報がない。赤芽球癆では診断の正確さ、より深い情報収集、診療状況把握、医療必要度評価が必要である。

3) 難病指定への基礎情報収集: 「血小板無力症」Glanzmann's thrombasthenia と、「赤血球酵素異常に基づく先天性遺伝性溶血性貧血」を対象にして抽出した。

血小板無力症は 24 年度 41 例が申請し、年間新規診断症例は 1-2 例であり、発症時月齢中央値は 1 (0-41) か月であった。これらの症例で継続申請時年齢 15 歳以上の 13 例あり、継続申請時診療状況は不変 10 例、鼻出血などの有症状者は依然 9 例 (70%) であり、小児慢性医療助成の終了後も継続診療が必要な状況が想像される。同様の事は「赤血球酵素異常に基づく溶血性貧血」でも観察され、24 年度新規申請は 3 例であり、継続例 23 例の診療状況は 20 例に貧血があり、継続例の年齢は中央値 10 (3-18) 歳であった。どちらの疾患も難病指定が必要であるが、その為の情報として重症度基準、治療法などの提示には個別の二次調査が必要になる。

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。

## D. 考察

今回の研究班が「診断の手引き」「疾患概要」文を完成させたことにより、今後血液腫瘍を専門としない医師（指定医）が意見書を作成する際にも、医療助成が公平かつ適切に支給され、登録データの質も担保される事が期待される。平成 26 年度に抽出して検討した血友病では小慢データと学会登録データの症例数に大きな違いがあり、様々な登録バイアス、主に医療助成施策によるバイアスを考慮しなければならない。一方、赤芽球癆の検討でも 2 つのデータベースには症例数に違いが認められたが、これは疾患定義、診断基準の適用などの混乱があることが予想される。

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血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について検討した。この 2 疾患の小児期有病者は少数であるが、いずれの疾患も 15 歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認めていた。難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須である。意見書作成医、発行施設が明確であるのでこれらの施設に対して調査を行う事は実現可能であろう。

## E. 結論

小児慢性血液疾患では、26 年度以後に公示された疾患名、診断の手引きによる申請病名の変更と統一が行われる可能性がある。それにより本事業登録データの精度は向上が期待される。難病指定申請を目指した情報収集には、

## 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) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exomesequencing in Diamond-Blackfan anaemia. Br J Haematol. 168(6):854-864, 2015
2. Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. Int J Hematol.103 (1):112-114, 2016

### 2. 学会発表

研究に関する学会発表なし。

## 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

表 1 血友病 診断年齢分布：2011 年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

診断年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	合計
学会男子	43	8	2	3	4	4	1	1	0	2	0	1	0	2	1	0	72
小慢男子	52	24	6	2	6	6	4	4	0	3	2	4	2	5	4	2	126
小慢女子	1						1										2

表 2 赤芽球癆 データベースの違いによる診断年度別症例数

診断年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
日本小児血液・がん学会疾患登録に基づく症例数（登録症例数）									
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
小児慢性疾患医療費助成制度に基づく症例数（助成申請症例の診断年度別症例数）									
先天性赤芽球癆・赤芽球癆	8	7	6	9	5	6	8	NA	NA