

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小児血液学教授)
七野 浩之 (国立国際医療研究センター小児科医長)

研究要旨

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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

(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、更に個人情報を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。

C. 研究結果

25 年度申請書(意見書)は遺伝性球状赤血球症 185 例、遺伝性楕円赤血球症 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すぎ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形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形赤血球症149例の臨床情報を検討した(図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。

D. 考察

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形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考ええる。

E. 結論

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。

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

2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし。

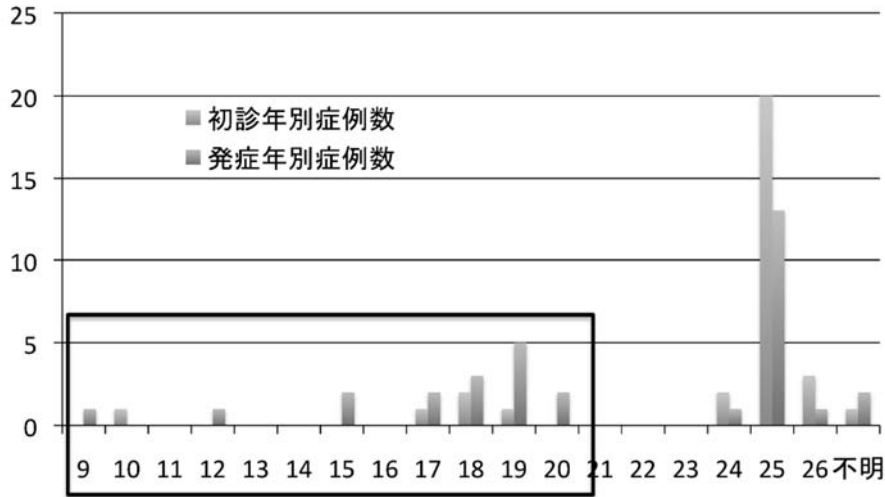
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

遺伝性球状赤血球症 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1

診断後長期経過患者の臨床状態情報

遺伝性球状赤血球症 25年度継続申請 149症例

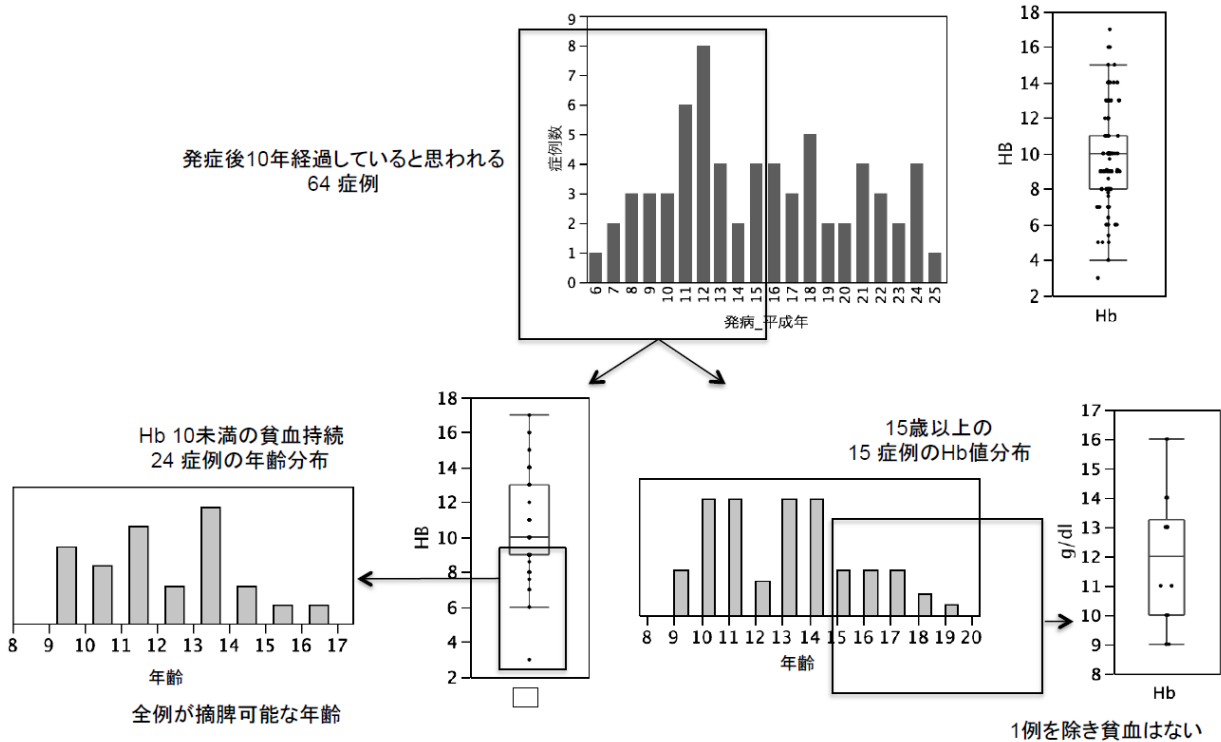


図2

表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		
ビ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		