A．小児保健の現状と課題，提言

血液疾患からみて

長野県立こども病院血液腫瘍免疫科[1)]
信州大学医学部小児医学[2)]
塩原　正明[1)]・小池　健一[2)]

はじめに

赤血球，白血球，血小板および凝固因子異常に起因する血液疾患は，病態解明や治療が近年目覚ましい進歩を遂げている分野の１つである。このうち，先天性好中球減少症では原因遺伝子の解明が進むとともに，安全な造血幹細胞移植が可能となった。血友病では凝固因子製剤の進歩とともに関節症予防のための，より有効な補充療法が開発されつつある。また一部の疾患では診療ガイドラインが作成され，診断や治療方法の標準化が進んでいる。

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）は，小児慢性疾患のうち，治療が長期にわたり医療費の負担も高額になり，放置することが児の健全な育成を阻害することになると考えられる疾患に対して，治療研究を推進し，医療の確立と普及を図り，あわせて患者家族の医療費の負担軽減を目的として運用されている[1)]。平成17年度以降，本事業は児童福祉法により規定され，都道府県，指定都市，中核市が実施主体となっている。

小児血液疾患診療の現状を把握するのに，小慢に登録されたデータ（図１）を利用した疫学調査は有用である。本稿では小慢に登録された主な小児血液疾患のデータ解析を試みるとともに，先天性好中球減少症と血友病診療における課題について述べる。

Ⅰ．溶血性貧血の現状

ICD コード別疾患の頻度では，①遺伝性球状赤血球症，②自己免疫性溶血性貧血，寒冷凝集素症，慢性寒冷赤血球凝集素症，③遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血，遺伝性溶血性貧血が上位３位を占めた（表１）。これらの疾患の新規登録時年齢は５歳未満が約50％だった。平成16年以前の登録状況から，Hb 値11g/dl 以上が約30％を占めていたが，法制化以後申請のための診断条件が厳しくなり，治療要件も加わったことから，平成17年度以降は10％未満に減少した。一方で，Hb 5 g/dl 以下の例は平成16年度以前には10～20％だったが，平成17年度以降は30％に相対的増加を示した。治療では，②の疾患群で登録例の100％が「ステロイド」または「免疫抑制療法」を受けていた。

長野県立こども病院血液腫瘍免疫科
〒399-8288 長野県安曇野市豊科3100

Ⅱ．白血球または食細胞疾患

1）小慢からみた現状

平成17年度以降の登録件数では，遺伝性（先天性）好中球減少症または慢性再生不良性好中球減少症が最も多かった（表１）。年齢別新規登録数は０～１歳代が最も多かった。アンケート調査の結果，重症先天性好中球減少症26例のうち重症感染症の頻度では肺炎（11/26）を最も多く認めたが，敗血症（2/26），細菌性髄膜炎（0/26）などの頻度は低く，早期に診断，治療，予防がされていることが推測された。感染症の治療に G-CSF を用いた例は22/26例だったが，好中球数が1,000/μl 以上に増加する反応良好群と増加のみられない反応不良群にわけられた。12例が造血幹細胞移植（８例が骨髄移植，４例が臍帯血移植）を受けており，全例が生存していた。

2）好中球減少症の原因と治療

重症先天性好中球減少症における複数の原因遺伝子が明らかになった。このうち好中球エラスターゼ（*ELA2*）変異は本疾患の約70％の症例におい

Presented by Medical*Online

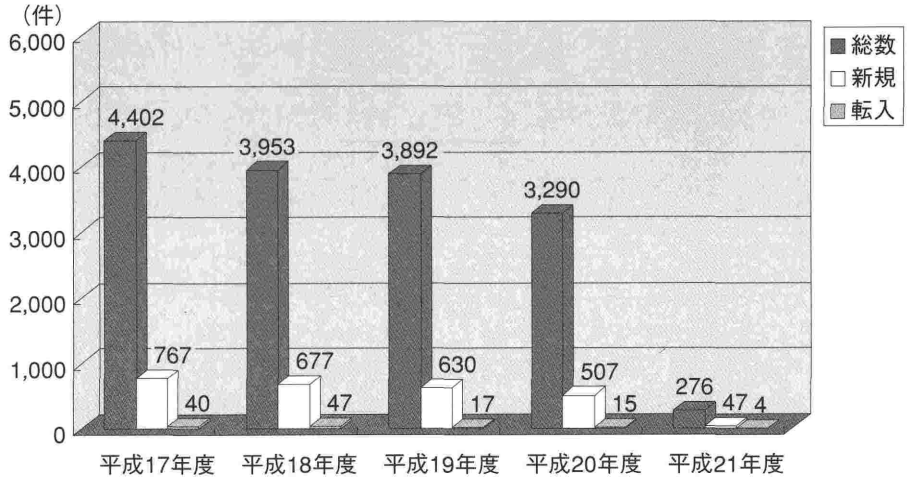

図1　血友病等血液疾患登録数の推移

て認められる最も頻度の多い変異である[2]。また，*ELA2*変異は周期性好中球減少症のほぼ全例で認められる。*HAX-1*（HS-1 associated protein）変異は20～30％に認められ，その一部に精神運動発達遅滞などの神経症状がみられる[3]。本疾患の診断には，これらの遺伝子解析が有用と考えられる。感染予防にはST合剤の内服が有効で，重症感染症の治療や予防にG-CSFも用いられる。しかし，G-CSF長期使用例で血液悪性腫瘍の発生例があるため注意が必要である。重症感染を繰り返す場合には造血幹細胞移植の適応となる。日本造血細胞移植学会の報告では，重症先天性好中球減少症の19例に移植が施行され5年生存率は92.3％と良好な成績が示された[4]。骨髄非破壊的処置による移植など前処置の工夫が今後期待される。

Ⅲ. 小慢からみた血小板疾患診療の現状

「血小板の異常」の内訳では，血小板減少性紫斑病か免疫学的血小板減少症が最も多く，以下Kasabach-Merritt症候群，血小板機能異常症と続き，この4疾患で「血小板の異常」の約60～70％を占めた（**表1**）。血小板数別登録数では，血小板減少性紫斑病か免疫学的血小板減少症では5万未満や1万未満の重症例の登録が多い傾向があった。一方で，Kasabach-Merritt症候群では5万以上，血小板機能異常症では10万以上での登録が多い傾向を示した。血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症の治療内容では，「ステロイド投与」が最も多かった。

Ⅳ. 凝固系疾患

1）小慢からみた現状

「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち，①第Ⅷ因子欠乏症（血友病A）②第Ⅸ因子欠乏症（血友病B），③von Willebrand病（vW病）が登録数の多い上位3疾患で，平成20年度の新規および総登録数はそれぞれ①82件，1,037件　②17件，226件　③22件，231件だった（**表1**）。平成17年の小慢法制化以降血友病AおよびvW病の登録数の減少がみられた。血友病Aにおける平成20年度凝固因子活性別新規登録数の比較（凝固活性＜1％を重症，1～5％を中等症，5％＜を軽症とする。）では，重症，中等症，および軽症の頻度はそれぞれ8％，69％，23％であった。一方，血友病Bにおいてはそれぞれ11％，58％，31％で，両疾患とも中等症の登録数が多かった。治療または予防としての凝固因子補充療法の有無別登録数では，補充療法「有」例は血友病Aで80％，血友病Bで82％だった。

2）凝固因子の定期補充療法

血友病において，安全性の高い血漿由来または遺伝子組み換え型凝固因子製剤による治療が可能となり，急性出血や手術・処置における補充療法が行われている。また，在宅自己注射療法の導入により若年における血友病性関節症などの慢性障害が軽症化している。小児重症血友病A症例における関節障害予防の定期補充療法と出血時補充療法を比較した臨床試験で，定期補充療法による関節内出血回数および関節障害を有意に減少させる効果が裏付けられ

Presented by Medical*Online

表1　平成20年度における血友病等血液疾患の登録数（各疾患区分けの登録数上位3位につき記載）

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	9	6	3	0	12.5	1	0	8	0	0.3
	2	1	悪性貧血	D51.0	3	1	2	0	11.3	0	0	3	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	11.5	0	0	2	0	0.1
血液凝固系の異常	1	12	第Ⅷ因子欠乏症（血友病A）	D66	1,037	1,016	10	11	9.6	82	6	928	21	31.5
	2	13	第Ⅸ因子欠乏症（血友病B）	D67	226	218	5	3	9.9	17	1	206	2	6.9
	3	18	フォン・ヴィレブランド病	D68.0	231	122	109	0	10.7	22	1	207	1	7.0
血小板の異常	1	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	129	58	69	2	8.5	39	0	88	2	3.9
	2	22	巨大血管腫（カサバッハ・メリット）症候群	D18.0	57	27	29	1	8.3	10	0	46	1	1.7
	3	23	血小板機能異常症（血小板異常症）	D69.1	51	24	26	1	10.7	9	0	38	4	1.6
		25	血小板無力症											
		26	血小板無力症症候群											
		30	貯蔵欠如症（storage pool 病）											
		33	ベルナール・スリエ症候群											
		34	放出機構異常症（'Aspirin-like' defect）											
自己免疫性溶血性貧血	1	37	寒冷凝集素症	D59.1	52	17	35	0	10.6	18	0	34	0	1.6
		38	自己免疫性溶血性貧血											
		44	慢性寒冷赤血球凝集素症											
	2	40	脾機能亢進性溶血性貧血	D59.8	2	1	1	0	8.5	0	0	2	0	0.1
	2	41	微小血管障害性溶血性貧血	D59.4	4	2	2	0	16.5	0	0	4	0	0.1
赤血球酵素異常による溶血性貧血	1	48	遺伝性球状赤血球症	D58.0	212	97	111	4	7.7	38	1	164	9	6.4
	2	59	グルコース-6-燐酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏性貧血	D55.0	16	16	0	0	7	2	0	13	1	0.5
	3	52	遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血	D58.9	9	8	1	0	11.8	1	0	8	0	0.3
		53	遺伝性（先天性）溶血性貧血											
鉄代謝の異常による貧血	1	84	ビタミンB6反応性（ピリドキシン欠乏性）貧血	D64.3	2	2	0	0	13.5	0	0	2	0	0.1
		85	ピリドキシン反応性貧血											
白血球または食細胞の異常	1	87	遺伝性好中球減少症（家族性慢性好中球減少症）	D70A	132	55	75	2	7.4	14	2	113	3	4.0
		93	慢性再生不良性好中球減少症(シュペート・ダマシェク症候群)											
		94	慢性本能性好中球減少症											
	2	88	好酸球増加症	D72.1	24	15	9	0	11.7	7	0	17	0	0.7
	3	89	周期性好中球減少症	D70B	19	10	9	0	10.5	4	0	14	1	0.6
総計					2,217	1,695	498	24	10.4	264	11	1,897	45	67.4
			20年度総患者数：		3,290									

Presented by Medical*Online

た[5]ことから，今後重症患者における定期補充療法の導入が進むものと思われる。インヒビター保有例に対しては，バイパス療法や高用量凝固因子製剤輸注が行われる[6]とともに，その発生要因が明らかになりつつあり，インヒビター高リスク群に対する予防や治療法開発が期待される。

まとめ

心身の発達に重要な時期にある小児患者は疾病を担いつつも，保育園，幼稚園や学校生活，スポーツなど含めた日常生活への支障が従来に比べ軽減し，よりQOLの高い生活が可能になった。今後，重症および難治性血液疾患の病態解明や新たな治療方法の開発が期待される。

日本小児血液学会では，日本における小児血液疾患の疫学データベースを構築し年次発生動向を把握する目的で，2007年3月から血液疾患登録事業を開始した[7]。本登録事業と小慢が有機的に連携できれば，血液分野における小児保健の現状把握および課題の解決に向けて有用な情報が得られる可能性があると考えられる。

文献

1) 厚生労働科学研究費補助金．子ども家庭総合研究事業　小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究．平成16年度～平成18年度　総合研究報告書．
2) Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood 2000；96：2317-2322.
3) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nature Genet 1997；39：86-92.
4) 日本造血細胞移植学会．平成21年度全国調査報告書　日本造血細胞移植学会データセンター．
5) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007；357：535-544.
6) インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン．日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会．
7) 平成20年度日本小児血液学会疾患登録集計報告．日本小児血液学会雑誌　2009；23；213-219.

Presented by Medical*Online