

9 血液疾患

概要

小児期に診断される血液疾患には、腫瘍性血液疾患と非腫瘍性血液疾患がある。この「血液疾患」群は非腫瘍性血液疾患を対象としている（腫瘍性血液疾患は悪性新生物として取り扱う）。大きく、赤血球疾患、血小板疾患、凝固異常症に分類される。血液疾患である白血球疾患は、小児慢性特定疾病対策においては免疫疾患に分類されている。

それぞれに先天性疾患、遺伝性疾患があるが、家族歴がない孤発例が少なからず存在し、診断年齢は新生児期から全年齢に分布する。

A. 診断根拠

血球測定値、細胞形態・病理形態、細胞機能、因子活性、染色体・遺伝子検査等で行われる。疾患の診断については診断の手引きに細分類疾病毎に示されているが、日本血液学会認定血液専門医等に照会が必要となる非典型の診断困難例もある。

申請時には基本的に細分類に挙げた疾病名を用いるが、これらに該当しない場合は包括的病名「〇〇までに掲げるもののほか、△△」を選択し、具体的な疾患名を記載すること。

① 赤血球疾患

主に貧血を主訴とする疾患である。遺伝性の溶血性疾患（赤血球膜異常、赤血球酵素異常、ヘモグロビン異常症等）と、後天的な溶血貧血（寒冷凝集素症、自己免疫性溶血性貧血等）がある。巨赤芽球性貧血、先天性赤芽球癆、鉄芽球性貧血等は赤血球造血不全に分類される。

② 血小板疾患

血小板疾患には、血小板減少症、血小板機能異常症、血小板増多症がある。免疫性血小板減少性紫斑病は、多くは従来特発性血小板減少性紫斑病と診断されていた病型である。血小板減少にはメイ・ヘグリン（May-Hegglin）症候群、先天性無巨核球性血小板減少症等の特殊な病型、他の血液疾患や、他分野疾患の一部症状であることがあり注意を要する。ベルナル・スーリエ（Bernard-Soulier）症候群、血小板無力症、血小板放出機構異常症など血小板機能異常症では診断基準に準拠して診断する。

③ 先天性血液凝固因子異常

血友病A、血友病B、フォンヴィレブランド（von Willebrand）病が3大疾患である。

B. 臨床経過

急性発症で慢性に経過する疾患、慢性経過で増悪寛解を繰り返す疾患、安定した慢性経過疾患等、臨床経過は様々である。慢性経過で病型（診断名）が変化することがある。ファンconi貧血の様に悪性化または悪性疾患の背景となる疾患がある。

造血不全の再生不良性貧血は、悪性新生物に分類される骨髄異形成症候群と境界病型を示す症例がある。真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症の3疾患は慢性骨髄性白血病と同じ骨髄増殖性疾患に分類され、血液細胞の病的増殖が基本病態である。

C. 治療必要性について

診断後直ちに治療が必要で常時治療を要する疾患、有症状でも無治療で観察できる疾患、通常無治療でも急性期増悪期に治療を要する疾患等、治療必要性は様々で、同一疾患によっても重症度により異なることが多い。対症療法が主体で原因を根治出来ない疾患がある。摘脾手術、造血細胞移植等により原因病態が完治すると治療が不要となる疾患がある。

新規追加疾病

番号	疾病名
1	ファンconi貧血
2	再生不良性貧血

1. ファンconi貧血

遺伝学的病態背景をもつ先天性造血不全である。従来は再生不良性貧血の一病型と分類されていた。身体所見と染色体の脆弱性試験、FANCCD2モノユビキチン化試験、ファンconi貧血原因遺伝子検査により診断されるが、不全例、非典型例が多い。発症様式で血球減少が先行すればファンconi貧血と診断されるが、急性白血病や骨髄異形成症候群で発症する場合もある。診断時に治療が不要であっても、定期的診察が必要な疾患である。長期的には二次がん、重複がんの注意が必要である。

2. 再生不良性貧血

従来から特定疾患に指定されて診断基準と重症度分類が明示されてきた疾患である。小児慢性特定疾病の医療意見書においても、この特定疾患および現在の指定難病の診断基準、重症度

分類を用いる。また、指定難病の臨床調査個人票と同等の診療情報を記載する。重症度分類は治療必要性が加味されているので注意が必要である。

診断では除外診断が重要である。小児例の再生不良性貧血は、WHO2008年分類でRCC (refractory cytopenia of childhood) やRCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia) との鑑別が明確化された。境界例、診断困難例については日本小児血液・がん学会で血球形態の中央診断を実施している。

ファンconi貧血、Dyskeratosis congenita、Schbachman-Diamond症候群、先天性無巨核球性血小板減少症等は従来先天性再生不良性貧血と呼ばれていた。特殊な病型として経過中、時には診断時にPNH血球を伴う再生不良性貧血PNH症候群、肝炎を併発ないし続発する肝炎後再生不良性貧血がある。治療が不要であっても定期的診察が必要な疾患である。

申請で注意を要する点

◆ 診断困難例への対応

診断が困難な原因は、特殊検査が必要、非典型例、病型移行例等が考えられる。下記の点に注意されたい。

- ・ 診断に必要な特殊検査情報が全て揃わずとも、家族歴や身体所見、一般検査の傍証で蓋然性の高い症例がある（臨床診断例）。
- ・ 特殊検査を積極的に実施して確定診断する。
- ・ 確定診断のための遺伝子検査の情報、細胞形態判別困難への対応等は日本小児血液・がん学会中央診断に問い合わせる。
- ・ 非典型例も同様に対応する。
- ・ 慢性経過で臨床像が変化し、病型移行が生じることがある。継続申請時には特に注意する。

◆ 治療不要例への対応

診断時治療が不要であっても、慢性経過で病像が変化することがあり、多くの疾患では定期的な診察が必要である。患者の健康支援の観点から小児慢性特定疾病に申請して継続的診療を行う。

◆ 指定難病への対応

指定難病である疾患についても、新規申請は 18 歳未満、継続申請は 20 歳未満までは、小児慢性特定疾病に申請して診療を行う。

旧制度との比較で注意を要する点

- ◇ 血液疾患と免疫疾患は各々別の疾患群として整理された。
- ◇ 制度改正前後で病名が変更となっている疾病がある。小児慢性特定疾病の病名は、原則一般臨床現場で用いられている名称に準拠するように改められた。制度改正前後の疾病名の関係が不明な場合には、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト (<http://www.shouman.jp>) にて対応を確認することができる。

制度改正に伴い対象外となった疾病

- ・ 新生児溶血性貧血（胎児赤芽球症）
 - … 近年の治療成績の向上により、慢性経過をとることがほとんど無くなったため。
- ・ 遺伝性楕円赤血球症
 - … 近年になり、長期にわたり生命を脅かす疾患ではないと考えられるようになったため。

その他（個別疾病の詳細など）

1. 再生不良性貧血

診断基準は、厚生労働省研究班（厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」）による「再生不良性貧血の診療の参照ガイド」を使用する。

除外診断として、他の血球減少症、一過性血球減少症を除外することが必要である。小児例では MDS の除外はしばしば困難であり、日本小児血液・がん学会では中央診断を行っている。医療意見書の臨床所見欄にある「現在の重症度分類」は厚生労働省難病研究班（前述）による重症度分類（表 1）を使用する。

特殊検査等の結果の記載欄には、骨髄生検、骨髄細胞の染色体分析、PHN 血球検査等の実施状況を記載する（指定難病の臨床調査個人票に準じる記載）。

治療状況には輸血の必要性、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド治療、造血因子投与等について記載する。

表 1. 再生不良性貧血の重症度分類

Stage 1	軽症	下記以外の場合
Stage 2	中等症	下記の 2 項目以上を満たす 好中球: 1,000/ μ l 未満、血小板: 50,000/ μ l 未満、網赤血球:60,000/ μ l 未満
Stage 3	やや重症	下記の 2 項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする 好中球: 1,000/ μ l 未満、血小板: 50,000/ μ l 未満、網赤血球:60,000/ μ l 未満
Stage 4	重症	下記の 2 項目以上を満たす 好中球: 500/ μ l 未満、血小板: 20,000/ μ l 未満、網赤血球:20,000/ μ l 未満
Stage 5	最重症	好中球の 200/ μ l 未満に加えて、下記の 1 項目以上を満たす 血小板: 20,000/ μ l 未満、網赤血球:20,000/ μ l 未満

注) 定期的な輸血とは、毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

2. 免疫性血小板減少性紫斑病

10 万/ μ l 未満の血小板減少を認め、白血球、赤血球系に数と形態の異常を伴わないこと。

骨髓検査は、診断に必須ではないが、ステロイド薬投与や、大量ガンマグロブリン投与が無効な場合は実施することが望ましい。先天性血小板異常症、膠原病の一部症状、非免疫機序による血小板減少症、他の造血器疾患（悪性新生物、造血不全）の除外が必要である。

6 か月以内に血小板減少が正常化する急性型は、1 年以後の継続申請は不要となることがほとんどである。6 か月以上の慢性型では治療の必要性如何に関わらず、病状の悪化や病態の変化（その他の造血不全や膠原病への移行等）の診療を目的に継続申請が望ましい。

医療意見書の経過の欄に、大量ガンマグロブリン投与、ステロイド薬、摘脾、TPO 受容体作動薬等の治療に対する反応性を記載する。

3. 血友病 A

第Ⅷ因子活性検査を行い診断し、因子活性を記載する。

家族歴の聴取を行う。von Willebrand 病と鑑別を行う。インヒビター保有の有無、出血による合併症について記載し、治療状況は補充療法の状態を記載する。