

I 緒言

日本人の 3000 人に 1 人の比率で異常ヘモグロビン症があり、210 種類以上が確認されているが、鎌状赤血球症は存在しない¹⁾とされ、国内では本症の診療経験が非常に乏しく、医療職のトレーニングプログラムや診療ガイドラインはない。一方で、国際化に伴って外国人滞在者や海外にルーツを有する日本人に本症が見られるようになった。本症の合併症は多岐にわたり、日常診療から救急救命医療におよぶ高度で広範囲の診療技術が求められる^{1, 2)}。

II 症例

当院初診時、13 歳の男子である。両親（ガーナ出身）と異母兄およびその他の血縁者に本症の家族歴はない。日本生まれ、日本育ち。かかりつけ病院小児科において、3 歳 4 か月の時に遺伝子診断を受け、ヒドロキシウレア (HU) 継続投与のため聖路加国際病院に紹介された。4 歳から本剤内服を継続し、緊急診療を必要とする疼痛発作は 13 歳までの期間内に 3 回に抑えられた。13 歳で定期輸血を開始し、転居に伴い当院に紹介された。

既往歴として、乳児期以降、気管支喘息・肺炎を反復し、複数回の入院治療および在宅酸素療法が必要だった。3 歳 8 か月で、扁桃・アデノイド切除術を実施後に酸素療法が不要になり、入院治療も不要になった。輸血歴は、上記手術の際の 1 回、13 歳以降定期輸血 3 回のみである。

身体所見では、身長 145.0 cm(同年齢日本人男子として-1.54 SD)、体重 42.3 kg。眼球結膜は黄染し、眼瞼結膜および口唇は貧血様。骨格に変形等の異常なく、麻痺や感覚障害なし。口腔・咽頭後壁に異常なし。心音・呼吸音は正常、腹部は平坦・軟で肝脾の腫大なし。表在リンパ節腫大なし。

血液検査所見 (表 1) では、貧血と網状赤血球数および血小板数の増多があり、間接ビリルビン値および LDH が高値であった。腹部エコーによって、脾の部分的梗塞巣と無症候性の胆嚢内小結石を認

めた。胸腹部レントゲン、心電図・心エコーおよび頭部 MRI では異常なかった (表 2)。

白血球数	8,430	/μL	総ビリルビン	5.7	mg/dL
好中球数	3,052	/μL	直接ビリルビン	0.4	mg/dL
リンパ球数	4,072	/μL	LDH	434	IU/L
赤血球数	238 万	/μL	ALT	11	IU/L
色素値	9.1	g/dL	Cr	0.37	mg/dL
ヘマトクリット	24.6	/μL	CK	91	IU/L
網状赤血球数	23.6 万	/μL	フェリチン	217	ng/mL
血小板数	67.5 万	/μL	FDP	<2.0	μg/mL

表 1 初診時血液検査所見

胸部/腹部レントゲン	異常なし
心電図	
心エコー	
腹部エコー	脾に梗塞巣あり 胆のう内に小結石あり
脳血管 MRI	血管異常なし、陳旧性梗塞巣なし

表 2 初診時画像・生理検査所見

III 経過

専門領域横断的な体制構築：本症では急性血管閉塞のリスクがあり、中枢神経系や主要臓器の急性血管障害発症の際に救急医療の対象となる可能性を踏まえ、院内の救命救急センターおよび心臓病センターとの併診を初診時に開始した。

HU 処方のための手続き (表 3)：日本では本症に対する HU の保険適応がなく、適応外処方にあたって院内承認を得る必要があった。更に、抗がん剤である HU を投与するために、化学療法レジメンの承認を得た。適切な 1 回内服量を計量するため、500mg カプセルを溶解する院内調剤の手順書を作成した。これらの手続きに 2 か月間を要した。この間は、紹介元医療機関に継続処方を依頼した。

国内の現状	対応方法ほか
国内では、本症に対する保険適応がない	院内適応外使用委員会の承認 副作用救済措置の対象外
抗がん剤レジメンは、施設ごとに審査が必要	院内レジメン審査委員会の承認
国内では 500 mgカプセルのみが流通	脱カプセル・溶解が必要 調剤担当者の被ばく対策が必要

表 3 国内でのヒドロキシウレア処方上の制約

行政手続き：公的保険と自治体での子ども医療費制度を既に利用していた。更に中断されていた小児慢性特定疾病の再開手続きをとった。

診療経過：HU 900 mg/day (21.2 mg/kg/day) の

投与³⁾を継続しながら、4～5週間毎の定期赤血球輸血によって血色素値 8.5 g/dL 以上を維持している。当初は高値であった血小板数が減少した一方で、血清フェリチン値が 500 ng/mL を越えたため、デフェランロクスの併用を開始した。痛み発作や急性血管閉塞症の発症なく、経過している。

なお、赤血球輸血にあたり、ABO および Rh 式血液型以外のマイナー抗原も可能な限り一致した製剤を選択している。

地域の公立中学校に通学し、持久力が必要な運動を制限中である。

包括的診療のため、関連する診療科との併診を継続する計画である。

IV 考察

日本で本症を診療する上で、以下の課題が抽出された。(1) 本症の診療経験とノウハウが乏しい。(2) 世界的標準治療薬である HU^{2, 3)} の国内保険適応は、慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症または真性多血症に限られる。造血器悪性腫瘍治療薬として位置づけられ、鎌状赤血球症は適応外である。関連して、薬品副作用被害救済制度の対象外である。(3) 抗がん剤のレジメン管理／使用承認手続きが医療機関ごとに必要であり、がん以外の疾患に HU を使用する際も例外ではない。

(4) HU 500mgカプセルのみが国内で使用可能で、小児に使用する際は溶解する必要がある。抗がん剤被ばく対策との関連で、上記の調剤には十分な準備が必要である。課題(1)の解決には、血液疾患の専門医(小児血液・がん専門医または血液専門医)と、海外で本症診療経験を有する日本国際小児保健学会会員との協力が迅速な解決策の一つになる可能性がある。(2)～(4)は、手続きをとることで対応できるが所要日数の短縮が努力目標である。

HU 療法または輸血は、日常的な小児診療として計画的に実施できるが、本症小児に対して両者を同時に併用した報告は少なく、有効性および安全

性について慎重に診療する必要がある。

一方で重篤な急性合併症は、救急医療の対象となる。脳梗塞や心筋梗塞等の血管閉塞症に対して、異常ヘモグロビンを 30%以下に下げるとの交換輸血が第一に推奨されるが、加えて成人例に推奨される血栓溶解療法やカテーテル治療は、小児例に対する統一見解がない²⁾。

根治療法として同種造血幹細胞移植を挙げることができる²⁾が、現時点での対象は、HLA 完全一致血縁ドナーが得られ、かつ脳梗塞の既往、または反復する重度の痛み発作等⁴⁾とされ、患児は適応外である。HLA 半合致血縁者間移植の経験が集積中であることも含めて移植技術が急速に進歩している。将来的には脳梗塞等を発症する前に合併症を予防する目的での移植など、適応が拡大する可能性がある。移植のメリットまたはデメリットを踏まえた適応基準は経時的に変化することが予想され、適応判定を前方向的に反復する必要がある。一方では、遺伝子治療またはゲノム編集技術を用いた治療開発にも期待できる。

V 結語

本症の診療に必要な医療技術は、他の疾患・病態に対して国内で日常的に実施されているものであり、包括的診療として提供可能である。日本の医療現場や医療・保健行政が、本症に慣れていないことが課題であるが、克服可能と考えられる。

鎌状赤血球症に対して高度な医療技術を適切に提供するために、本学会会員と日本小児血液・がん学会会員・専門医との垣根のない情報共有・コンサルテーションが促進因子になる可能性がある。

謝辞

本症例の日常診療において、標準手順を超えて対応いただいている当院輸血・細胞移植部および薬剤部の皆様に御礼申し上げます。

本原稿の執筆にあたりアドバイスをいただいた吉松昌司先生(姫路聖マリア病院小児科)、乳幼

児期の診療にあたっていただいた大森教雄先生（松戸市立病院小児科）および遺伝子診断をしていただいた菅野仁先生（東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科）に深謝申し上げます。

本症例を、第7回日本国際小児保健学会学術大会2023において、2023年10月7日に報告しました。

文 献

1) 鎌状赤血球症. 小児慢性特定疾病情報センター.https://www.shouman.jp/disease.details/09_08_013/ (2024年1月22日アクセス)

2) PL. Kavanagh, TA. Fasipe, T Wun. Sickle Cell Disease A Review. JAMA 328(1): 57-68,2022

3) JJ Strouse, MM Heeney. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease: Efficacy, Barriers, Toxicity, and Management in Children. *Pediatr Blood Cancer*; 59: 365–371, 2012

4) J Kanter, RI. Liem, F Bernaudin, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Advances* 5(18): 3663-3689, 2021