

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の臨床データ解析

研究分担者 真部 淳（聖路加国際病院小児科 医長）

研究要旨：本研究の目的は Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) の疾患像を明らかにすることである。CDA は先天性の赤血球系細胞の形成異常により、慢性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患である。平成 21 年度に行った全国調査により把握された 22 例の CDA 症例を対象として二次調査と遺伝子検索を行った。20 例について遺伝性解析を行い、3 例で CDAN1 変異が、また 1 例で variant 型の責任遺伝子 *KLF1* の変異が見つかった。この他に次世代シーケンサーを用いて解析を行ったところ、臨床的に CDA と診断された 12 例中 4 例で溶血性貧血の原因遺伝子がみられた。すなわち、2 例では遺伝性楕円赤血球症でみられる *SPTA1* 遺伝子の変異が、1 例では *G6PD* 遺伝子の変異が、残りの 1 例では遺伝性球状赤血球症でみられる *ANK1* 遺伝子の変異がみられた。スクリーニングする集団を広げていき、実態を明らかにする必要がある。また、今年度は CDA の診療ガイドラインを改訂した。なお本年度、新たに重症度分類を作成した。

A . 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。我が国ではこれまで CDA の実態が十分把握されておらず、本研究により我が国における CDA の実態を明らかにし最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B . 研究方法

従来行われている日本小児血液・がん学会疾患登録、中央診断事業を基に、我が国における CDA の把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にすが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるの

で、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく、一般小児科医にも協力してもらう。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。

患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C . 研究結果

CDA の全国調査により把握された症例を対象として、二次調査と中央遺伝子診断を開始した。20 例について遺伝性解析を行い、3 例で *CDAN1* 変異 (2 例が (P1129L)、1 例が (P185fs)、ex12 (N598S) が、また 1 例で variant 型の責任遺伝子 *KLF1* の変異 (E325K) が見つかった。この他に次世代シーケンサーを用いて解析を行ったところ、臨床的に CDA と診断された 12 例中 4 例で溶血性貧血の原因遺伝子がみられた。すなわち、2 例では遺伝性橢円赤血球症でみられる *SPTA1* 遺伝子の変異 ((R28H), (Y2280C), (W2172X)) が、1 例では *G6PD* 遺伝子の変異 (V424L) が、残りの 1 例では遺伝性球状赤血球症でみられる *ANK1* 遺伝子の変異 (R935X) がみられた。本年度は本疾患の診療ガイドラインを改訂した。また、新たに重症度分類を作成した。

Congenital dyserythropoietic anemia の重症度分類 (平成 26 年度作成)

- 軽 症：赤血球輸血を受けたことがない
 中等症：赤血球輸血を受けたことはあるが、現在は受けていない
 重 症：定期的な赤血球輸血を必要とする

注) 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2~8 週毎の輸血が必要な場合とする。

* 鉄過剰症などの貧血治療に伴う臓器合併症は除く。

D . 考察

わが国でも CDA 患者が一定数存在することが明らかになったが、諸外国に比べ稀な疾患なのか、軽症例が多く見逃されているのかはいまだに不明である。遺伝子解析を進めるとともにスクリーニングする集団を広げていき、実態を明らかにする必要がある。実際、臨床的に CDA と診断された症例で通常は遺伝性橢円赤血球症でみられる *SPTA* 遺伝子の変異や遺伝性球状赤血球症でみられる *ANK1* 遺伝子の変異がみつかった。

新たに作成した重症度分類は今後、患者の取扱いに際して有用となる可能性がある。

E . 結論

わが国の CDA の実態の正確な把握をし、よりよ

い治療法を開発するため、今度も調査、研究が必要である。

共同研究者：土居崎小夜子、小島勢二 (名古屋大小児科)、多賀崇 (滋賀医大小児科)、長谷川大輔、平林真介 (聖路加国際病院小児科)

F . 研究発表

- 論文発表
- Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi H, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. **Br J Haematol**. 2014;166:758-766.
- Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dvorak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dworzak M, De Moerloose B, Stary J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cave H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Yoshimi A. Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia. **Haematologica** 100:17-22,2015
- Moriwaki K, Manabe A, Taketani T, Kikuchi A, Nakahata T, Hayashi Y. Cytogenetic and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. **Int J Haematol**. (in press)
- Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children. **Eur J Pediatr**. (in press)

2. 学会発表

- 1) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Central Morphology Review in Childhood Bone Marrow Failure in Japan. **第56回アメリカ血液学会**(2014年12月, サンフランシスコ).
- 2) Hasegawa D, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. **第56回アメリカ血液学会**(2014年12月, サンフランシスコ).

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

