

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（聖路加国際大学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。本年度は重症度分類を改訂し、また CDA の診療ガイドラインを追補修正した。

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が、我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されていなかった。本研究によりわが国における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、中央診断事業をもとに、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るが、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ため、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

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。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 27 年度作成）

Stage 1 軽症

薬物療法なしでヘモグロビン濃度 10g/dL 以上

Stage 2 中等症

薬物療法なしでヘモグロビン濃度 7-10g/dL

Stage 3 やや重症

薬物療法ありでヘモグロビン濃度 7g/dL 以上

Stage 4 重症

薬物療法ありでヘモグロビン濃度 7g/dL 未

注 1)重症度分類の Stage 3 以上が指定難病の対象となる。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dL 以上の場合は対象外となる。

注 2)症状の程度上記の重症度分類等で一定以上に該当しない場合でも、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

D . 考察

我が国でも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なは未だに不明である。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ANKK1遺伝子の変異が見つかった。

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考えられる。

国際的には毎年、新たな変異遺伝子が同定されている。I型ではCDAN1に加えてC15ORF41遺伝子の変異が中東と東南アジアの家系で見つかった。なお、II型で報告されているSEC23B変異が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。今後国内症例を対象に検討する必要がある。

E . 結論

我が国の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

1. 論文発表

- 1) Elmahdi,S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, Kojima S. A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular refractory cytopenia of childhood. **Pediatr Blood Cancer**. 2016;63:652-658.
- 2) Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M. Pediatric Thromboembolism: A National Survey in Japan. **Int J Hematol**.

2017;105:52-58.

- 3) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. **Genet Med**. (in press)
- 4) Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K, Kajiwarara R, Tsukahara H, Manabe A. Pediatric intestinal Behcet disease complicated by myeloid malignancies. **Int J Hematol**. 2017;105:377-382.

2. 学会発表

- 1) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Comparison of Clinical Outcomes between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. **ASH 2016 アメリカ血液学会**（2016年12月，サンディエゴ）.

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし