

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

小児期造血障害疾患登録による赤芽球癆など先天性遺伝性貧血の疫学データベース構築

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部小児科 教授）

研究要旨：先天性造血不全性貧血、遺伝性貧血は稀であり、診断法の確立や病態解明研究には疫学データベースの構築が必要である。これまで日本小児血液・がん学会疾患登録事業を一次調査とする小児期発症の造血障害疾患の一次データベースを構築し、遺伝性貧血の症例把握に努めた結果、2006 から 2015 年に診断されて登録された 945 例の造血障害症例から、新規診断 Diamond-Blackfan 貧血症例は 88 例、特発性赤芽球癆は 48 例であった。また、2008 年から 2015 年の期間の鉄芽球性貧血は 6 例、Congenital dyserythropoietic anemia は 3 例であった。

A．研究目的

【背景】遺伝性貧血は稀少疾患であり、診断法や治療開発には疫学データベースの必要性が高い。日本小児血液・がん学会疾患登録事業調査結果を一次調査とする小児期発症の造血障害疾患のデータベースを構築し、DBAをはじめとする小児期造血障害疾患の症例把握に努めた。

【目的】本邦の小児期造血障害疾患症例を悉皆性高く収集して疫学データベース構築する。日本小児血液学会（現 日本小児血液・がん学会）疾患登録事業を一次調査とした疫学観察研究を基盤とした小児期造血障害疾患の詳細なデータベース構築を目指す。

B．研究方法

本研究班の研究では疫学観察研究として実施し、治療介入は行わない。日本小児血液・がん学会会員 240 施設を対象にした全例登録（疾患登録事業）は、前年診断症例を対象に Web 登録にて実施される。構築されるデータベースには小児期発症の造血障害全般を網羅し、遺伝性貧血症例に限定はしない。

上記疾患登録事業で収集されている情報は限られており、診断や治療開発に必要な疾患遺伝子診断情報を含む詳細な情報の収集（二次調査・追跡調査）の体系を構築する。

（倫理面への配慮）

研究計画は、日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の倫理審査承認を得た。疾患遺伝子診断情報を含む二次調査は本年度実施していない。倫理審査を承認後に実施する。

C．研究結果

2006 から 2015 年診断登録症例数を表に示す（表）。
a．疾患登録（一次調査）症例：2015 年診断症例は日本小児血液・がん学会会員 239 施設の 66%に相当する 158 施設が登録した。2013 年登録から登録施設が減少傾向にあるが、総患者数に大きな変化はなく、診療集約化が予想される。表に挙げた溶血性貧血を除く特発性再生不良性貧血（Idiopathic AA）から先天性血小板減少症（Cong. Thrombocytopenia）までの 14 の造血障害疾患 10 年間では総計 945 例で、そのうち特発性再不貧は毎年 50～56 例とほぼ一定した症例数であった。学会登録は診断から遅れて 3 年までは登録を受け付けるために、2014 年と 2015 年診断例がやや少なくなっている。造血障害の診断は日本小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。

b．Diamond-Blackfan 貧血；DBA 症例は 10 年間で 88 例、これとは別に特発性赤芽球癆 48 例が登録された。2 疾患の確定診断については精査する必要がある。

c. 2008年から2015年の期間の鉄芽球性貧血は6例、Congenital dyserythropoietic anemiaは3例であった。いずれも極めて稀である。

d. 本研究班の活動は2016年日本小児血液・がん学会総会で発表され、学会員への小児期造血障害疾患に関する啓発活動も盛んである。

D. 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また同学会形態中央診断事業は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして、高い精度で新規症例が診断されている。遺伝子診断が可能な疾患については、中央診断から促されて遺伝し確定診断症例が増加している。

小児期造血障害疾患の病態解明、診断法や治療開発には疾患遺伝子情報や詳細な臨床情報、追跡情報の収集（二次調査・追跡調査）データベース構築による系統的な解析が必要である。

E. 結論

学会疾患登録事業一次調査情報データベースにより、詳細データを含む「小児造血障害」データベース構築の基盤が整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe K-I, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. **Pediatric Blood and Cancer**. 2016. doi :10.1002/pbc.26305.
- 2) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. **Blood Cells**

Mol Dis. 2016;59:31-36.

- 3) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. **Int J Hematol**. 2016;103:112-114.

2. 学会発表

研究期間に本研究に関連する学会筆頭演者発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 .

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	47
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	4	5
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	•
PNH	No data	•	•	•	•	•	•	0	3	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	5
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	No data	1	0	0	1	0	0	1	0
Sideroblastic anemia	No data	No data	2	1	1	0	1	0	1	0
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	•
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	11
Cong. Spherocytosis	No data	•	•	•	54	49	26	48	43	55
Cong. Elliptocytosis	No data	•	•	•	2	1	1	2	1	0
G6PD deficiency	No data	•	•	•	5	5	3	3	6	7
PK deficiency	No data	•	•	•	0	0	0	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	No data	•	•	•	2	0	0	0	0	2
Sickel cell disease	No data	•	•	•	1	1	0	1	1	0
Unstable hemoglobinopathy	No data	•	•	•	1	0	0	0	1	4
Thalasemia	No data	•	•	•	18	16	11	8	10	11
other hemoglobinopathy	No data	•	•	•	0	0	0	1	0	1