

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年から2016年に診断されて登録された1,542例の造血障害症例から、新規診断Diamond-Blackfan貧血症例は94例、特発性赤芽球癆は54例であった。Idiopathic AA症例数が2014年頃から減少傾向にあったが、WHO分類RCCの症例数と合算すると、2013年以前の年間症例数とほぼ同等になることが観察された。Fanconi貧血は44例集積されたが、小児期末診断症例がどのような経過でその後診断されているのか明らかにすることはできなかった。今回の一次データベースから二次調査を利用した詳細なデータベース構築が必要であるが、研究期間内には達成できなかった。

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。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、DiamondBlackfan貧血（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。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。小児血液・がん学会会員236施設を対象にした20歳未満全例登録（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対象にし、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年から2016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；2016年診断症例は日本小児血液学会会員236施設の70%に相当する165施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血を除くIdiopathic AAからCong. Thrombocytopeniaまでの14の造血障害疾患患者数は11年間で総計1,045例である。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。

2014年頃からIdiopathic AAの症例数が減少している。小児期には中等症Idiopathic AAと鑑別が困難なRefractory Cytopenia in Childhood, RCCがWHOにより定義され、前記中央診断がRCCの中央診断に貢献している。造血障害の病態が疑われるRCCは、2014年から3年間で20例、21例、15例であり（表最下段）これとIdiopathic AA症例数を合算すると、61例、75例、61例となり、2013年以

前の Idiopathic AA 合計症例数とほぼ同数となる。
b. Diamond-Blackfan貧血；DBA症例は11年間で94例、これとは別に特発性赤芽球癆54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. Fanconi貧血；FAは11年間で44例、未診断例が残存し成人年齢で白血病などで発症する症例の把握にまでは至っていない。

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。今回、Idiopathic AA症例数と鑑別が問題となるRCCに注目して症例数を検討した。RCCの診断には学会中央診断事業が貢献している。その結果、Idiopathic AAとRCCの症例数と合算すると、2013年以前のIdiopathic AA年間症例数とほぼ同等になることが観察された。

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) Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Clin Immunol*. 2018;191:63-66.
- 2) Watanabe M, Nishikomori R, Fujimaki Y, Heike T, Ohara A, Saji T. Live-attenuated vaccines in a cryopyrin-associated periodic

syndrome patient receiving canakinumab treatment during infancy. *Clin Case Rep*. 2017;5:1750-1755.

- 3) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Uechi T, Ishida S, Nakajima Y, Sasahara Y, Okuno Y, Kanezaki R, Terui K, Kamio T, Kobayashi A, Fujita T, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Muramatsu H, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*. 2017;102:e93-e96.
- 4) Yusa T, Tateda K, Ohara A, Miyazaki S. New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. *J Infect Chemother*. 2017;23:96-100.
- 5) 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 & Cancer*. 2017;64:e26305. doi: 10.1002/pbc.26305.

2. 学会発表

該当する発表なし

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	2016
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239	165 / 236
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	47	46
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15
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	3
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	5	6
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	No data	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Sideroblastic anemia	No data	No data	2	1	1	0	1	0	1	0	1
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	•	0
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	11	16
Cong. Spherocytosis	No data	•	•	•	54	49	26	48	50	64	48
Cong. Elliptocytosis	No data	•	•	•	2	1	1	2	1	0	1
G6PD deficiency	No data	•	•	•	5	5	3	3	6	7	6
PK deficiency	No data	•	•	•	0	0	0	0	0	3	0
other erythrocyte enzyme def.	No data	•	•	•	2	0	0	0	0	2	•
Sickel cell disease	No data	•	•	•	1	1	0	1	1	0	0
Unstable hemoglobinopathy	No data	•	•	•	1	0	0	0	2	4	1
Thalasemia	No data	•	•	•	18	16	11	8	10	14	16
other hemoglobinopathy	No data	•	•	•	0	0	0	1	0	1	1
Refract. Cytopenia Child., RCC	No data	•	•	•	•	•	•	•	20	21	15