

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

特発性造血障害に関する調査研究  
小児科領域

研究分担者 真部 淳 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

研究要旨：小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは823例（55%）、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例（9%）、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は160例（11%）、その他の貧血は119例（8%）、血小板減少は82例（5%）、好中球減少は44例（3%）、その他が140例（9%）であった。いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017年4月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

最後に、先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。またGATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。今後、本研究班の成人領域の研究者との共同研究が推進される予定である。

#### A. 研究目的

小児の骨髄不全およびMDSは、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1700例を超える小児例が把握された。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

#### B. 研究方法

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

（倫理面への配慮）

- ① 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。
- ② 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。

- ③ 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。
- ④ 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

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1712例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは939例（55%）、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは152例（9%）、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は176例（10%）、その他の貧血は149例（8%）、血小板減少は96例（6%）、好中球減少は49例（3%）、その他が151例（9%）であった。

成人領域との共同研究の提案としては、先天性骨髄不全からはCDA（Congenital dyserythropoietic anemia）を、MDSとしてはGATA2の生殖細胞系列変異

を有する症例を取り上げた。無効造血と骨髄形態異常からCDA IIと診断した6症例のうち2例(33%)で先天性溶血性貧血の原因遺伝子が同定された。先天性溶血性貧血で形態学的にCDAと鑑別困難な症例が存在するため、CDAが疑われる症例では、全エクソーム解析またはターゲットシーケンスによる網羅的な遺伝子解析を行うことが望ましい。一方、非家族性小児MDSの約10%に生殖細胞系列のGATA2異常を認め、とくにAYA世代に多いことが知られている。

#### D. 考察

2009年に開始された小児の造血不全およびMDSの中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017年4月に診療ガイドとして公表した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。またGATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家間の議論を密にし、今後、診断、治療についての同意を得るべく、共同研究が行われる予定である。

#### E. 結論

小児の骨髄不全およびMDSは、頻度は低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検査を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017年4月に診療ガイドとして公表しており、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。またGATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。今後、本研究班の成人領域の研究者との共同研究が推進される予定である。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### 研究協力者

小島勢二、高橋義行、濱 麻人、村松秀城（名古屋大学小児科）、長谷川大輔、平林真介（聖路加国際病院小児科）、矢部普正（東海大学小児科）、小原明（東邦大学小児科）、渡辺健一郎（静岡こども病院）、伊藤悦朗（弘前大学小児科）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1 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* 19:796-802, 2017
- 2 Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K, Kajiwara R, Tsukahara H, Manabe A: Pediatric intestinal Behcet disease complicated by myeloid malignancies. *Int J Hematol* 105:377-382, 2017
- 3 Hirabayashi S, Seki M, Hasegawa D, Kato M, Hyakuna N, Shuo T, Kimura S, Yoshida K, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kiyokawa N, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A: Constitutional abnormalities of IDH1 combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, in press
- 4 Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka D, Nakamura H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M: A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). *Am J Hematol*, in press
- 5 Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M: Pediatric

Thromboembolism: A National Survey in Japan.  
Int J Hematol 105:52-58, 2017

3. その他  
該当なし

- 6 Hasegawa D, Manabe A: Myelodysplastic syndrome and JMML. In: Ishii E, editor. Hematological disorders in children - Pathogenesis and treatment, p87-108, 2017, Springer (Berlin)
- 7 平林真介、真部淳。家族性造血器腫瘍。臨床血液 58:1878-1883, 2017

## 2. 学会発表

- 1 Hasegawa D, Hirabayashi S, Nishimura A, Aiga S, Yamamoto S, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Manabe A: Clonal evolution with monosomy 7 in Pearson syndrome. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017
- 2 Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Suzuki K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Bone marrow transplantation for children with acquired bone marrow failure. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017
- 3 Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Kojima D, Xu Y, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Miyano S, Ito M, Ogawa S, Kojima S: Genetic background of idiopathic bone marrow failure syndromes in children. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017
- 4 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 sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. International Meeting on childhood MDS and SAA. Rome, Italy, September 28-30, 2017

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし

