

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

疾患登録による先天性造血不全の疫学

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： 先天性造血不全は稀であり診断法の確立や病態解明研究、治療法開発には疫学データベースの構築が必要である。そこで診断年 2006 年から 2017 年の日本小児血液・がん学会疾患登録事業から小児期発症の造血障害疾患の症例数を抽出した。特発性造血障害、溶血性貧血を除く遺伝性貧血、血小板減少症、好中球減少症の造血障害疾患患者数は 12 年間で 1,186 例であった。特発性再生不良性貧血が 653 例と最多であり、Diamond Blackfan 貧血 97 例、先天性血小板減少症 84 例と続いた。12 年間で 10 症例以下の稀少疾患は Cong. Dyserythropoietic anemia、先天性鉄芽球性貧血、Dyskeratosis congenita であった。最新の 2017 年診断症例は 2018 年 5 月までに登録されており、この研究班で作成した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインがこれらの新規診断症例の適切な診断に貢献していることが期待された。診療ガイドラインの検証には二次調査や疾患データベースの構築が必要である。

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、Diamond Blackfan 貧血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・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。この血液疾患登録から小児期発症の造血障害疾患と先天性溶血性貧血の対象症例数を診断年度ご

とに抽出する。

（倫理面への配慮）

症例数抽出の元になる疾患登録は日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の倫理審査承認を得て実施されている。本研究では集計データのみを提供されており、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。

C．研究結果

2006 から 2017 年診断登録症例数を表に示す(表)。

- d. 疾患登録症例：2017 年診断症例は日本小児血液・がん学会会員 236 施設の 63%に相当する 145 施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血 580 例を除く Idiopathic AA から Cong. Thrombocytopenia までの 14 の造血障害疾患患者数は 12 年間で総計 1,192 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。
- e. 特発性再生不良性貧血が最多病型である。年間 40 ないし 50 症例が新規に診断されており、臨床鑑別が必要になる Refractory Cytopenia in

Childhood, RCC を合わせると 60 例ないし 70 例となる。

- f. Diamond Blackfan 貧血 : DBA 症例は 12 年間で 97 例、これとは別に特発性赤芽球癆 63 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。Fanconi 貧血は 12 年間で 47 例、小児期に診断されていない未診断例が残存し成人年齢で白血病など発症する症例の把握にまでは至っていない。
- g. 12 年間で 10 例未満の稀少疾患は、Cong. Dys-erythropoietic anemia 3 例、先天性鉄芽球性貧血 8 例、Dyskeratosis congenita 8 例であった。

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（2017年で終了）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。12年間の診断症例数は1,186例であった。最多疾患の特発性再生不良性貧血は年間40-50症例であり、新規治療法や診断方法開発を目指した臨床試験が実施できる症例数規模である。一方、12年間で10例未満の稀少疾患では、各症

例の詳細な臨床情報と遺伝情報の検討を重ねて、新規診断アルゴリズムの開発、病態解明の研究が企画されるべきであろう。

E . 結論

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に加えて、追跡情報の収集（二次調査・追跡調査）が必須であり、それを目的にしたデータベース構築による系統的な解析が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2015 - 2017
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	145 / 230	
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%	63%	Subtotal
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	54	46	32	132
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15	6	29
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	ND	·	·	0
PNH	ND	·	·	·	·	·	·	0	3	0	ND	·	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4	3	3	10
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6	3	21
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	7	6	7	20
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1	1	4
Cong. Dyserythropoietic anemia	ND	·	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Sideroblastic anemia	ND	·	2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	2
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1	2	4
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	4	0	1	5
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	14	16	12	42
Cong. Spherocytosis	ND	·	·	·	54	49	26	48	50	64	48	53	165
Cong. Elliptocytosis	ND	·	·	·	2	1	1	2	1	0	1	3	4
G6PD deficiency	ND	·	·	·	5	5	3	3	6	9	6	2	17
PK deficiency	ND	·	·	·	0	0	0	0	0	3	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	ND	·	·	·	2	0	0	0	0	2	0	1	3
Sickel cell disease	ND	·	·	·	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Unstable hemoglobinopathy	ND	·	·	·	1	0	0	0	2	4	1	0	5
Thalasemia	ND	·	·	·	18	16	11	8	10	14	16	25	55
other hemoglobinopathy	ND	·	·	·	0	0	0	1	0	1	1	3	5
Refract. Cytopenia Child., RCC	ND	·	·	·	·	·	·	·	20	21	15	ND	36

ND; no data