

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

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  
疾患登録による先天性造血不全の疫学

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部小児科 教授）

**研究要旨：** 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を集計解析し2006から2017年に診断された造血不全1,186例の各疾患の症例数一次データを得た。本研究期間では308例であった。3年間の最多病型は特発性再生不良性貧血132例。先天性血小板減少症42例、Diamond Blackfan 貧血21例が続いた。Cong. Dyserythropoietic anemi、先天性鉄芽球性貧血、Dyskeratosis congenitaは3年間で3例以下の稀少疾患であった。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。

## 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、遺伝性貧血Diamond Blackfan貧血をはじめ、広く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1,772例を表に示す（表）。本研究の研究期間3年間565例の集計を表右端示した。

- a. 疾患登録症例：3年間の診断症例は小児血液学会会員施設の63-70%に相当する14-1,655施設が登録した。疾患では遺伝性溶血性疾患（遺伝性球状赤血球症165例サラセミア55例等）が多いが（総計586例3年間257例）造血不全症は総計1,186例3年間308例であった。造血不全症としては、Idiopathic AA132例、Cong. Thrombocytopenia42例が多い。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. 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、臨床上鑑別が必要になる Refractory Cytopenia in Childhood, RCCを合わせると60例ないし

70例となる。2017年はRCC症例数が把握できなかった。

- c. Diamond-Blackfan 貧血 : DBA 症例は 12 年間で 97 例、研究期間の 3 年間で 12 例であった。Fanconi 貧血は 12 年間で 47 例、3 年間で 10 例であった。
- d. 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。
- e. 先天性溶血性疾患 (PK 欠損症・G6PD 欠損症など) は予想よりも少なく、診断が新生児期である場合に日本小児血液・がん学会会員が新生児医療に関与していなければ登録集計されていない可能性がある。

#### 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(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。研究期間の3年間で先天性造血不全症は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。また、この疫学データベースが日本小児血液・がん学会会員施設を対象にしていることから、新生児期に診断される先天性血液疾患(溶血性疾患、血小板異常症、好中球異常症など)が登録されていない可能性があり、悉皆性を求めて改善すべき問題点である。

#### 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

- 1) 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 Mar;102(3):e93-e96. doi: 10.3324/haematol.2016.153932.
- 2) 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** 2017;64(5):e26305. doi : 10.1002/pcb.26305.
- 3) 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.
- 4) Ikeda F, Toki T, Kanezaki 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

該当なし

#### 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	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 deficiensy	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