

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

CDAのデータ管理，診断基準の確立

研究分担者 多賀 崇（滋賀医科大学小児科 准教授）

研究要旨： Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患群である。従来 CDA に関する知見は主に西欧から得られているのみで、本邦での実態は明らかにされていなかった。本研究班において我が国における CDA の実態を把握し、そのデータ管理、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行う。

A．研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されておらず、我が国におけるCDAの実態を明らかにし、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行うことを目的とする。

B．研究方法

分担研究者（多賀）が以前行ったCDAの全国調査を参考に作成した調査表をまとめるとともに、中央遺伝子診断への協力、検体送付などを依頼する。小児血液専門医のみならず、新生児科医、一般小児科医、血液内科医などにも学会発表や論文による啓蒙を行い、さらなる症例の蓄積につとめる。

（倫理面への配慮）

調査の基本となる日本小児血液・がん学会の疾患登録事業として、学会倫理審査委員会で承認されている。また、調査に関する倫理審査は、共同研究者である真部淳の所属する聖路加国際病院、遺伝子診断に関する倫理審査は、検査実施施設である名古屋大学でそれぞれ承認されている。

C．研究結果

分担研究者（多賀）が以前行ったCDAの全国調査を参考に患者を収集、CDA疑いの症例のうち10例を既知の遺伝子変異の解析と全エクソーム解析

(WES)を共同研究者である名古屋大学で施行した。10例の内訳は、CDA I 3例、CDA II 6例、CDA III 1例で、CDAIは全例で既知のCDAN1遺伝子変異が同定されたが、CDA II / CDA IIIの7例ではCDAの既知及び新規の遺伝子変異は認められなかった。一方、CDA IIと診断された6例のうち2例で先天性溶血性貧血の原因遺伝子（SPTA1,G6PD）変異が同定され、遺伝学的に溶血性貧血と診断された。この結果が英文雑誌に投稿、掲載された（Hamada M, et al, IJH. 2018）。また、この結果を踏まえてCDA診療参照ガイドラインを改訂し、実際、臨床的にCDAと診断された症例の全エクソーム解析ではサンガーシーケンスで診断できなかった症例の変異が見つかる一方、球状赤血球症や遺伝性橢円赤血球症、G6PD欠損症などと診断された症例があり、全エクソーム解析による遺伝子検査も含めた中央診断は的確な診断と症例の把握には必須であると思われる旨を追記した。

D．考察

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行ってきたが、新規症例は極めて少なく、既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、今回の遺伝子解析で判明したように従来診断基準では診断困難な症例もあり、今後CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要である。類縁疾患とともにの諸外国とは違う本邦独自の病態

把握を検討する必要がある。

E . 結論

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行ってきたが、新規症例は極めて少なく、既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、今回の遺伝子解析で判明したように従来の診断基準では診断困難な症例もあり、今後CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要である。類縁疾患ととも諸外国とは違う本邦独自の病態把握を検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. **Int J Hematol.** 2018;108(3):306-31.
- 2) 真部淳 , 長谷川大輔 , 多賀崇 , 小島勢二 . Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) . **先天性骨髄不全症ガイドライン2017 , 診断と治療社 , pp54-61 .**

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