

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断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

研究分担者（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。また、国内外の最新の情報により、より適切な診断基準の確立、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。

（倫理面への配慮）

調査の基本となる日本小児血液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

研究分担者（多賀）が以前行ったCDAの全国調査を参考に集積された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結果、CDA I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ず、2例で先天性溶血性貧血の原因遺伝子（SPTA1, G6PD）変異が同定された（Hamada M, et al, IJH, 2018）。治療に関しては、欧州骨髄移植学会が報告したHCTを行ったCDA 39例の解析では、36ヶ月時の無イベント生存率（イベントは拒絶、生着不全、2回目の移植）は45%、全生存率は71%で、10例が死亡し、死因はGVHDが9例、感染症が3例、多臓器不全が1例だった。鉄過剰合併例と非血縁ドナーからの移植例の全生存率が有意に不良で、除鉄とドナー選択の重要性が改めて示された。これらの結果を踏まえてCDA診療参照ガイドラインを改訂し、確実な診断ならびに治療に対する情報発信を行った。

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、以前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、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・研究が必要で類縁疾患と合わせ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。また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし