

小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

研究分担者 真部 淳 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室・教授

研究要旨

本研究は小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群（MDS）の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群（IBMFS）のAYA世代発症例の問題点を明らかにすることを目的とする。IBMFSのうち、Fanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性角化不全症、CDA（先天性赤血球形成異常性貧血）の5疾患についてのガイドラインを更新した。中央診断登録数は、2019年104、2020年95、2021年91であり、コロナ禍にあっても増減はない。最近5年間の442例の内訳は、骨髄不全300例、advanced MDS/AMLが27例、MPNが51例、その他が64例である。骨髄不全300例の内訳は、再生不良性貧血が54例、RCCが122例、MDS-MLD（RCMD）が55例、肝炎関連が12例、免疫抑制療法後が5例、PNHが2例、造血異常後が4例、遺伝性骨髄不全症候群（IBMFS）が46例であった。RCCの中には成人のMDS-MLD（RCMD）に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった。

小児からAYA世代に好発するGATA2、SAMD9/9Lなどの生殖細胞系列変異について検討する研究が北海道大学小児科を事務局として開始された。また、骨髄不全における炎症性腸疾患の関与についての研究を立案中である。小児のMDSは成人とは異なる。一方、IBMFSは成人でも発症する。本研究班における小児領域と成人領域の研究者の共同研究の意義は大きい。

A. 研究目的

- a. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成
- b. 遺伝性骨髄不全症候群のAYA世代発症例の問題点の検討
- c. 小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異についての検討

B. 研究方法

- a. 小児血液・がん学会の中央診断に登録された1500例について染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床情報を検討しても確定診断が困難な例があったが、一部の例ではターゲットシーケンスを用いて診断が可能であった。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。
- b. 小児とAYA世代の遺伝性骨髄不全症候群の発生状況を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。

また小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。

- c. 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、欧米と比較して患者が少ないと考えられる日本国内のGATA2変異患者の発生状況を把握する。

（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し、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

a. 内外の最新の知見を盛り込み、遺伝性骨髄不全症候群のうちでも比較的頻度の高いFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性角化不全症、CDA（先天性赤血球形成異常性貧血）の5疾患についてのガイドラインを更新した。

b. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録数は、2019年104、2020年95、2021年91であり、コロナ禍であっても増減はない。最近5年間の442例の内訳は、骨髄不全300例、advanced MDS/AMLが27例、MPNが51例、その他が64例である。骨髄不全300例の内訳は、再生不良性貧血が54例、RCCが122例、MDS-MLD (RCMD) が55例、肝炎関連が12例、免疫抑制療法後が5例、PNHが2例、造血異常後が4例、遺伝性骨髄不全症候群 (IBMFS) が46例であった。IBMFS 46例の内訳は、Fanconi貧血が9例、Shwachman-Diamond症候群が4例、先天性角化不全が5例、CAMTが1例、Diamond-Blackman貧血が11例、その他が16例であった。遺伝性の希少疾患が多く、中央診断の意義は依然として大きい。

c. 上記の国内例の解析から、RCCの中には成人のMDS-MLD (RCMD)に該当する患者が一定数存在し、それらの患者の診療方針は別立てで考慮する必要があることが明らかになった (Hama A. 2022)。

d. 小児からAYA世代に好発するGATA2、SAMD9/9Lなどの生殖細胞系列変異について検討する研究が北海道大学小児科を事務局として開始された。

e. 自治医大小児科の嶋田明から骨髄不全における炎症性腸疾患（ベーチェット病など）の関与についての研究の提案があった。本研究班において、小児例と成人例を対象に調査を開始する予定である。

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、RCCについての重要な提案がなされた。時を同じくして、2022年にWHOから新分類が提案された。そこではRCCという病

名はなくなり、Childhood MDS with low blasts (hypocellular と NOS に分ける) という新たな病名が提案されている。一方、同時に発表された ICC (international consensus classification) ではRCCという病名が堅持されており、混乱している。今後、国際的な合意を得る努力が必要である。

先天性骨髄不全は小児期のみならず成人で発症する例も多い。またGATA2やSAMD9/9L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の共同研究の成果が期待される。

E. 結論

小児のMDSは成人とは異なる。病態の解明と治療法の確立が急務である。一方、遺伝性骨髄不全は成人でも発症する。本研究班における小児領域と成人領域の研究者の共同研究の意義は大きい。

F. 健康危険情報

該当せず

研究協力者

小島勢二、高橋義行、村松秀城（名古屋大学）、濱麻人、吉田奈央（日赤名古屋第1病院）、長谷川大輔（聖路加国際病院）、矢部普正、矢部みはる（東海大学）、渡辺健一郎（静岡こども病院）、伊藤悦朗、照井君典（弘前大学）、平林真介（北海道大学）、多賀崇（滋賀医大）、張替秀郎（東北大学）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S: Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol** 196:1031-1039, 2022

2) Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S,

Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S,
Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe
A, Sakashita K: A retrospective analysis of
azacitidine treatment for juvenile
myelomonocytic leukemia. **Int J Hematol**
115:263-268, 2022

2. 学会発表

1) Hotta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F,
Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda
J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima
K, Koh K, Manabe A, Horibe K, Kiyoi H, Matsumura
I, Miyazaki Y: Nelarabine and Intensified
Administration of L-asparaginase for Newly
Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia
in Adolescents and Young Adults (JPLSG
T-11/JALSG T-ALL-211-U): An Intergroup Phase 2
Study. American Society of Hematology (ASH)
(2022. 12. 10-13, New Orleans, USA)

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

3. その他

該当なし