

先天性骨髄不全症候群

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

先天性骨髄不全症候群の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

【責任者】

小島 勢二 名古屋大学大学院医学研究科小児科

【メンバー】

中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門
山下 孝之	群馬大学生体調節研究所遺伝子情報分野
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部
矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
矢部みはる	東海大学医学部臨床検査科
真部 淳	聖路加国際病院小児科
嶋田 明	名古屋大学大学院医学研究科小児科
谷ヶ崎 博	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
伊藤 悦朗	弘前大学医学部附属病院小児科
張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性造血障害に関する調査研究
研究代表者 小澤敬也

平成 23 年（2011 年）3 月

先天性骨髄不全症候群の全体像

先天性造血不全症候群は、造血細胞の分化・増殖が先天性に障害され、血球減少をきたす疾患の総称である。血球減少に加え、特徴的な外表奇形や所見を伴うことから従来は臨床診断がなされてきた。1990年代から急速に発展したゲノム学により、頻度が比較的高い疾患については責任遺伝子が同定され、造血不全における遺伝的因子の関与が明らかにされてきた（表1）。

汎血球減少をきたす先天性造血不全症候群にはFanconi貧血 (FA)、Dyskeratosis congenita (DC)、Shwachman-Diamond症候群 (SDS)、先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT)、Pearson症候群が含まれる。また、単一系統に限定される血球減少症は、赤血球系ではDiamond-Blackfan貧血 (DBA)、遺伝性鉄芽球性貧血、Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、好中球系では先天性重症好中球減少症 (SCN)、周期性好中球減少症、血小板系では骨髄性白血病に移行傾向を有する家族性血小板減少症 (FPD)、撓骨欠損を伴う血小板減少症などが主

表1 先天性骨髄不全症候群

疾患	責任遺伝子	遺伝形式	推定される遺伝子の機能
汎血球減少症	Fanconi anemia	<i>FANCA</i>	DNA 障害の修復
		<i>FANCB</i>	
		<i>FANCC</i>	
		<i>FANCD1</i>	
		<i>FANCD2</i>	
		<i>FANCE</i>	
		<i>FANCF</i>	
		<i>FANCG</i>	
		<i>FANCI</i>	
		<i>FANCI</i>	
		<i>FANCL</i>	
		<i>FANCM</i>	
		<i>FANCN</i>	
	Shwachman-Diamond syndrome	<i>SBDS</i>	リボソーム蛋白の成熟、紡錘糸の安定化
	Dyskeratosis congenita	<i>DKC1</i>	
単一系統の血球減少症 赤芽球系	Dyskeratosis congenita	<i>TERC</i>	テロメアの複製・保護
		<i>TERT</i>	
	Dyskeratosis congenita	<i>TINF2</i>	
		<i>NHP2</i>	
	Dyskeratosis congenita	<i>NOP10</i>	TPO受容体
		<i>MPL</i>	
	Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia		
	Pearson syndrome	mitochondrial DNA	
単一系統の血球減少症 赤芽球系	Diamond-Blackfan anemia	<i>RPS19</i>	リボソーム蛋白の成熟
		<i>RPS24</i>	
		<i>RPS17</i>	
		<i>RPS7</i>	
		<i>RPS10</i>	
		<i>RPS26</i>	
		<i>RPL5</i>	
		<i>RPL11</i>	
	Hereditary sideroblastic anemia	<i>RPL35A</i>	ヘムの合成
		<i>ALAS2</i>	
		<i>GLRX5</i>	
	Hereditary sideroblastic anemia	<i>SLC25A38</i>	鉄/硫黄タンパク質の合成
	Hereditary sideroblastic anemia with ataxia	<i>ABCB7</i>	
	Congenital dyserythropoietic anemia (type I)	<i>CDAN1</i>	ヘム輸送の担体
	Congenital dyserythropoietic anemia (type II)	<i>SEC23B</i>	
	Congenital dyserythropoietic anemia (type III)	mapped on 15q21	
骨髄球系	Severe congenital neutropenia	<i>HAX1</i>	好中球のアポトーシス抑制
		<i>ELA2</i>	
		<i>GFI1</i>	G-CSF、G-CSF受容体の分解
		<i>CSF3R</i>	
		<i>WAS</i>	actinの重合、細胞骨格の制御
		<i>G6PC3</i>	
	Cyclic neutropenia	<i>ELA2</i>	グルコース6リン酸の脱リン酸化
	Thrombocytopenia with absent radii		
	Familial platelet disorder with malignant transformation	<i>AML1</i>	G-CSF、G-CSFRの分解
	GATA1 related cytopenia	<i>GATA1</i>	
血小板／巨核球系	Thrombocytopenia with absent radii	1q21.1 deletion	200kbの欠失領域には11の遺伝子を含む
	Familial platelet disorder with malignant transformation	<i>AML1</i>	
	GATA1 related cytopenia	<i>GATA1</i>	

AR: 常染色体劣性、AD: 常染色体優性、XR: X連鎖劣性

なものである。

予後の予測や治療法の選択に当たっては、汎血球減少をきたす先天性造血不全症候群は特発性再生不良性貧血（AA）や骨髄異形成症候群（RCC, RCMD）との鑑別が必要である。また、単一系統の遺伝性造血不全症は骨髄異形成症候群（RA, RN, RT, RCC）との鑑別が必要になる。診断については、経時的な変化が特に重要である。先天性造血不全症候群の中には初期には単一系統の血球減少であったものが、その後2-3系統の血球減少に移行する、あるいは異形成や芽球の増加、染色体異常を示し、若年で急性白血病に移行する疾患も多い。また、後天性の急性骨髄性白血病に体細胞性変異の頻度が高い遺伝子AML1はFPDの責任遺伝子でもあることから、先天性造血不全症候群の分子病態は発がんのモデルとしても重要である。

先天性骨髄不全症候群のうち、最も頻度が高いFAでもその発症頻度はわが国においては1年間でわずか5-6人であり、その他はさらに少数である。FAでは染色体断裂性試験がスクリーニング検査として確立されている。また、DCではテロメア長の測定が、DBAでは赤血球adenosine deaminase活性の測定が有用と考えられているが、その他の多くの先天性骨髄不全症候群には簡便な検査法がなく、確定診断は遺伝子解析にゆだねられる。しかし、何らかの遺伝的背景が疑われながら診断がなされていない血球減少症が存在している。一方、AAと考えられてきた患者の中にも、少数ではあるが先天性骨髄不全症候群の遺伝子変異（TERT, TERC, TINF2, SBDS）を有する症例も報告されている。このことは外表奇形など特徴的所見を示さない不全例の存在に注目する必要があることを示している。

先天性造血不全症候群の責任遺伝子の機能はまだ不明な点が多い。このため、今後は遺伝子の機能解析とDNAアレイなど新しいツールを用いた網羅的な遺伝子解析により、先天性造血不全症候群全体について詳細な分子経路の解明が期待される。

日本小児血液学会による中央診断システムについて

小児期にみられる骨髄不全症候群は、先に述べた先天性の原因による疾患群のほか、再生不良性貧血や、骨髄異形成性症候群（MDS）など後天性の原因による疾患も含まれる。わが国における小児再生不良性貧血や

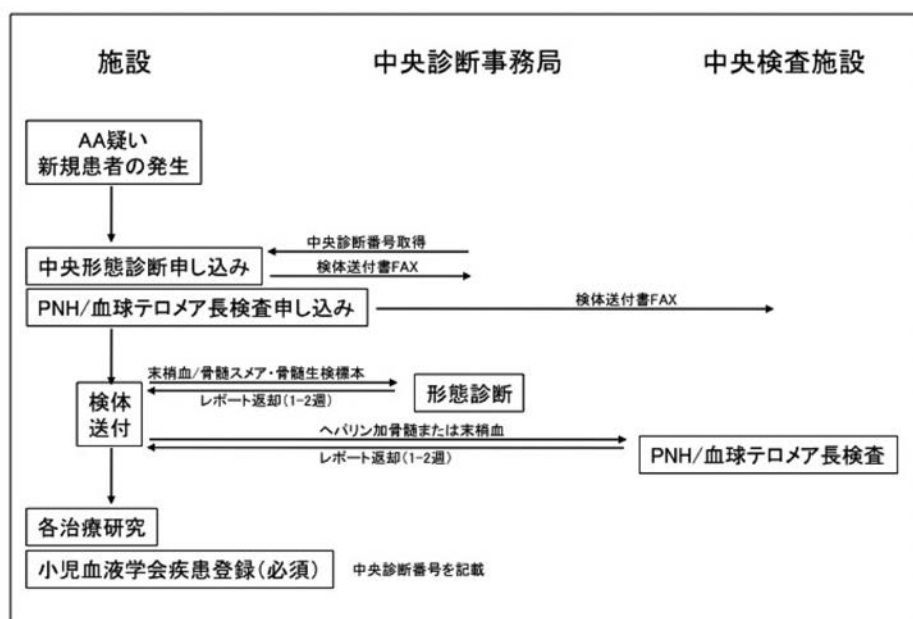


図1 日本小児血液学会による中央診断システム

MDSの発症頻度は低く、主要な施設においても新現患者は年間1～2例にすぎない。よって経験する症例の蓄積も個々の施設では十分ではない。そこで日本小児血液学会では、聖路加国際病院と名古屋大学医学部付属病院を骨髄や末梢血塗抹標本の、名古屋第1赤十字病院を病理標本の診断施設と指定し、小児再生不良性貧血とMDSの中央診断事業をおこなっている。標本の形態診断のほか、フローサイトメトリーによる末梢血PNH血球や血球テロメア長の測定もおこなっている。**図1**には、中央診断システム、**表2**には中央診断の流れを示す。先天性骨髄不全症候群が疑われる場合には、中央診断事務局から診断依頼施設に、各々の先天性骨髄不全症の専門家に遺伝子診断を含め、相談することを勧めている。

実際、2009年2月から2010年5月までの16ヶ月間に、全国の104施設から223例の依頼があったが、DBA（5例）、FA（3例）、DC（3例）、SD（3例）、CAMT（1例）、SCN（1例）、遺伝性鉄芽球性貧血（3例）、CDA（1例）が発見されている。

表2 AA / MDS中央診断の流れ

-
1. 名古屋大学小児科に連絡し、登録番号を取得する。
 - ＊ 必要書類と、血液検体の送付手順書を折り返しFAXします。
 - ＊ 血液検体送付の際は、必ず3日前までに連絡してください。
 - ＊ 2回目以降や登録取消の場合も必ず連絡してください。
 2. 検体送付依頼書に記載し、同意書のコピーとともに標本を送付する。
 - 末梢血塗抹標本染色済み3枚以上
 - 骨髄塗抹標本染色済み3枚以上
 - 骨髄塗抹標本未染色3枚以上
 - 骨髄クロット標本HE染色1枚、未染色5枚以上
 - 骨髄生検標本HE染色1枚、未染色5枚以上
 - ＊ 氏名は塗りつぶしてください。
 - ＊ 標本に作成した日付を記入してください。
 - ＊ 標本は原則的に返却しません。
 3. 骨髄染色体結果の送付
 4. 小児血液学会疾患登録
-

Fanconi 貧血

診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）

Fanconi 貧血の診断基準と診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ

【メンバー】

矢部 普正	東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学
矢部みはる	東海大学医学部臨床検査科
小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
山下 孝之	群馬大学生体調節研究所 遺伝子情報分野
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部
谷ヶ崎 博	日本大学医学部小児科学系小児科学分野

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
ファンconi貧血とその類縁疾患の生体試料収集に関する研究
研究代表者 矢部みはる

平成 23 年（2011 年）3 月

1. 緒 言	213
2. 診 断	213
1) 疾患概念	213
2) 診断基準	213
3) 重症度基準	214
4) 診断のフローチャート	214
5) 鑑別診断	215
3. 疫 学	215
1) 発生頻度	215
2) 自然症・予後	215
4. 病因・病態	215
5. 臨床症状	217
1) 身体奇形	217
2) 悪性腫瘍の合併	217
6. 治療法・治療指針	218
1) 輸血	218
2) 造血因子	218
3) 薬物療法	218
4) 造血幹細胞移植	219
7. 問題点・将来展望	221
参考文献	221

1. 緒 言

1927年にFanconiは家族性の貧血と身体奇形を特徴とする兄弟例を初めて記載したが、以後同様の症例の報告が続き、Fanconi貧血と命名された¹⁾。後年Fanconiは1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈着、3) 奇形、4) 低身長、5) 性腺機能不全、6) 家族発生からなる診断基準を作成した²⁾。1964年に、Schroederらは、Fanconi貧血の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した³⁾。さらに、Sasakiらは、この染色体異常が、マイトマイシン（MMC）などのDNA架橋剤によって、著しく増加することを発見し、本疾患の原因が染色体不安定性にあることを明らかにした⁴⁾。

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群（MDS）や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固型癌を合併する頻度が高く、以前は極めて予後不良な疾患であった。本症に対しては、造血幹細胞移植が、造血不全や造血器腫瘍に対して唯一治癒の期待できる治療法である。十分な治療成績が得られなかった非血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種造血幹細胞移植も、最近では、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している⁵⁾²⁵⁾。Fanconi貧血は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、わが国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業をすすめ、わが国のFanconi貧血の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。治療の核となるのは、造血幹細胞移植であるFanconi貧血においては、本疾患に特有な移植合併症がみられることが多く、移植を施行するにあたってはFanconi貧血患者の移植経験に富む施設に紹介するのが望ましい。

2. 診 断

1) 疾患概念

染色体の不安定性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) MDSや白血病への移行、3) 身体奇形、4) 固型癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

臨床像としては、1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈着、3) 身体奇形、4) 低身長、5) 性腺機能不全

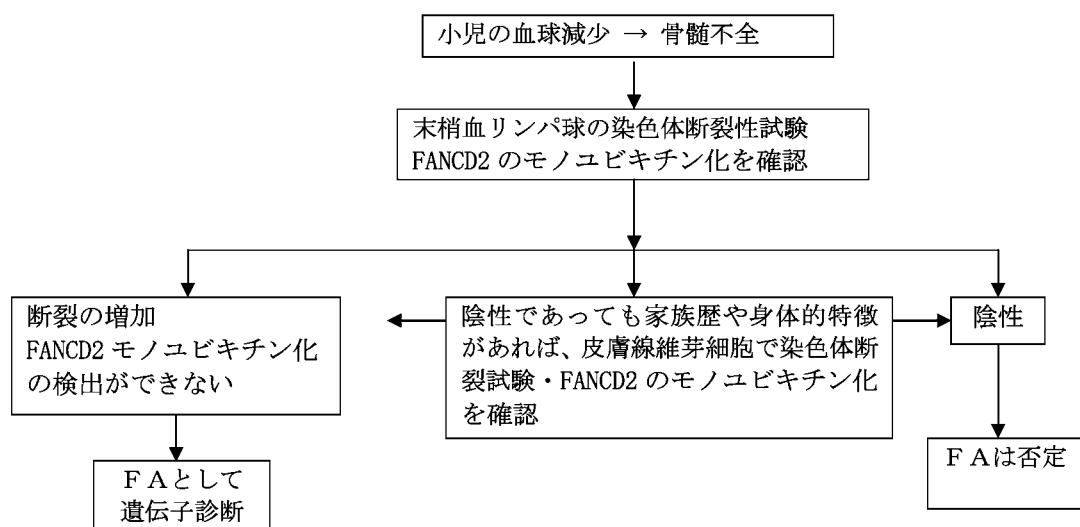


図1 診断のフローチャート

表1. 重症度分類（平成16年度修正）

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 60,000/μL未満 好中球 1,000/μL未満 血小板 50,000/μL未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/μL未満 好中球 1,000/μL未満 血小板 50,000/μL未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL未満 好中球 500/μL未満 血小板 20,000/μL未満
stage 5	最重症	好中球 200/μL未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/μL未満 血小板 20,000/μL未満

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この分類は平成10(1998)年度に設定された5段階分類を修正したものである。

をとみなうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、その他の臨床症状がみられない場合もある。また、汎血球減少が先行することなく、MDSや白血病あるいは固型癌を初発症状とすることもある。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者に対しては、全例に染色体脆弱試験をおこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験をおこなう必要がある。

3) 重症度分類（表1）

後天性再生不良性貧血で用いられている基準に従って、重症度を判別する。

4) 診断のフローチャート（図1）

Fanconi貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いてmitomycin C (MMC) やdiepoxybutane (DEB) などDNA架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。わが国においてはSRLなどの検査会社でも実施可能である。また、FANCD2産物に対する抗体を用い、ウェスタンブロット法でモノユビキチン化を確認する方法もスクリーニング法としては優れている。

上記のスクリーニング法では、リンパ球でreversionを起こした細胞が増殖している（体細胞モザイク）ために偽陰性例や判定困難例が生ずる。この時には100個あたりの染色体断裂総数だけでなく、染色体断裂数ごとの細胞数のヒストグラムが有用である（SRLでは「グラフレポート」として希望すれば添付して報告してくれる）この場合の診断には皮膚線維芽細胞を用いた染色体断裂試験が必要となる。またFanconi貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上に細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

表2 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	>1000	>225	>300	>45	>60
遺伝形式	AR	XL85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	表3参照	DKC1 (Xq28) など	SBDS (7q11)	c-mpl (1p34)	mt DNA
平均診断年齢	7.6歳	5～15歳	4カ月	9カ月	6カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10歳までに50%	好中球減少95%	40%	頻度不明
MDS/AMLへの移行	>14%	0.4～1.3%	5～33%	5%	0%
発癌	7%	8～12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命30歳	30歳までに80%が死亡	平均余命35歳	3歳までに50%が死亡	3歳までに80%が死亡

FA : Fanconi anemia DKC : Dyskeratosis congenita SDS : Schwachman-Diamond syndrome
MMC : mitomycin C CAMT : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia
DEB : diepoxybutane AR : autosomal recessive AD : autosomal dominant XL : X-linked

5) 鑑別診断 (表2)

骨髄不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表2に示すように、1) Dyskeratosis congenita、2) Schwachman-Diamond症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia、4) Pearson症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、すべて原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。一方、染色体不安定性症候群としては、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Bloom症候群、Nijmegen症候群などが知られている。

3. 疫学

1) 発生頻度

日本小児血液学会の全国登録データによれば、わが国の年間発生数は5～10人で、出生100万人あたり5人前後である⁶⁾。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。常染色体劣性の遺伝形式をとることから、そのキャリア頻度は、200～300人に1人と推定される。

2) 自然歴・予後

国際Fanconi貧血登録では、1982年以来、北米のFanconi貧血患者を対象にその自然歴について大規模な前方視的研究をおこなっている。それによると、10歳までに80%、40歳までに90%の患者は、再生不良性貧血を発症する。悪性腫瘍の合併も、年齢とともに増加し、30歳までに20%、40歳までに30%の患者がMDSや白血病に罹患する。同様に、40歳までに28%の患者は固型癌を発症する。発症10年、15年後の生存率は、それぞれ85%、63%であった⁷⁾。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例30例の10年生存率は63%であった⁸⁾。

4. 病因・病態

Fanconi貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに13の責任遺伝子が同定されている (表3)^{9,10)}。FANCD1, FANCF, FANCGはそれぞれ家族性乳がん遺伝子のBRCA2, BRIP1, PALB2と同一であり、ヘテロ接合

表3. Fanconi 貧血の遺伝子型

相補群	頻度	遺伝子	染色体位置	蛋白分子量	モチーフ・構造	FANCD2 モノユビキチン化
FA-A	~60%	<i>FANCA</i>	16q24.3	163 kD	NLS, NES	-
FA-B	0.3%	<i>FANCB</i>	Xp22.31	95 kD	NLS	-
FA-C	~15%	<i>FANCC</i>	9q22.3	63 kD		-
FA-D1	4%	<i>FANCD1/BRCA2</i>	13q12-13	380 kD	BRC リピート, NLS	+
FA-D2	3%	<i>FANCD2</i>	3p25.3	155, 162 kD		蛋白欠損
FA-E	1%	<i>FANCE</i>	6p21.2-21.3	60 kD		-
FA-F	2%	<i>FANCF</i>	11p15	42 kD		-
FA-G	~10%	<i>FANCG/XRCC9</i>	9p13	68 kD	Leucine zipper, TPR	-
FA-I	まれ	<i>FANCI</i>	15q26.1	150 kD	FANCD2 相同性	-
FA-J	1.6%	<i>FANCI/BRIP1</i>	17q22	130 kD	DNA helicase	+
FA-L	0.1%	<i>FANCL/PHF9</i>	2p16.1	43 kD	E3 ligase, WD40	-
FA-M	まれ	<i>FANCM/Hef</i>	14q21.3	250 kD	Translocase DNA helicase	-
FA-N	まれ	<i>FANCN/PALB2</i>	16p12.1	97 kD	BRCA2 結合領域	-

NLS: nuclear localization signal (核局在化シグナル)、NES: nuclear export signal (核輸出シグナル)、TPR: tetratricopeptide repeat

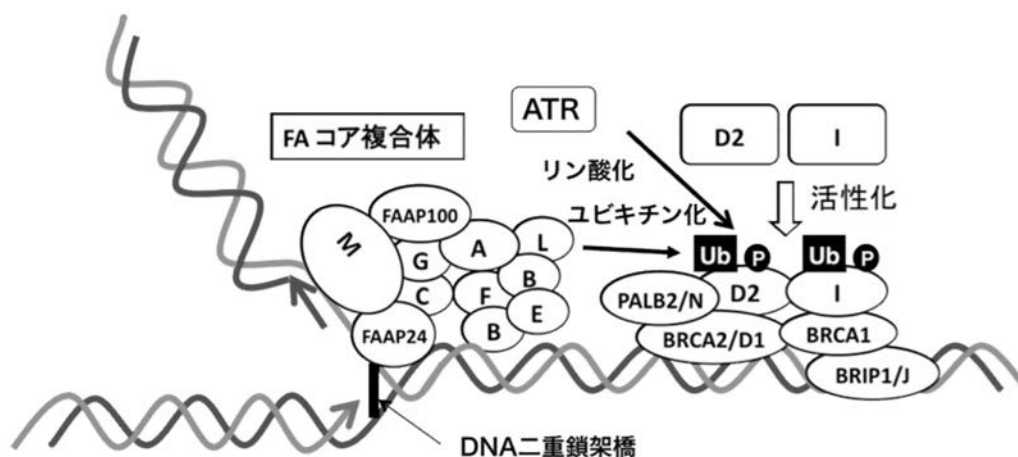


図2 FA蛋白群が形成するDNA修復分子ネットワーク

アルファベットA, B, --はFANCA, FANCB ---蛋白、FAAPはFA関連蛋白を示す。Ub: ユビキチン、P: リン酸。

体はFAを発症しないが、家族性乳がんのリスクを持つ。

FA蛋白群は共通の分子ネットワークにおいて働き、その概要は図2に示すように理解されている^{9,10)}。すなわち、FA蛋白群のうち、FANCA, -B, -C, -E, -F, -G, -L, -MはFA関連蛋白FAAP24, FAAP100とともに核内で複合体(FAコア複合体)を形成する。DNA二重鎖架橋によって複製が阻害されると、FAコア複合体がFANCM-FAAP24複合体を介してクロマチンに結合する。また、FANCD2とFANCIは、FAコア複合体に含まれるFANCLユビキチン・リガーゼによるユビキチン化と、DNA損傷感受性キナーゼATRによるリン酸化を受け、活性型D2/I複合体となる。これは家族性乳がん遺伝子産物であるBRCA1, BRCA2/FANCD1をはじめとする蛋白と相互作用し、損傷乗り越えDNA合成、相同組み換え、ヌクレオチド除去修復などと協同してDNA二重鎖架橋を修復する。しかし、生理的状态で何がDNA二重鎖架橋を生じさせるのか？あるいは他のDNA損傷が重要な役割を果たすのか？など、DNA修復障害と骨髄不全発症との関係には未解明の疑問が残されている。

表4. Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状	欧米	日本
皮膚色素沈着	55%	51%
成長障害	51%	47%
上肢	43%	47%
性生殖器		
男性	32%	10%
女性	3%	
頭頸部	26%	19%
眼	23%	11%
腎臓・尿路	21%	12%
耳、難聴	9%	22%
下肢	8%	19%
心・肺	6%	17%
消化管	5%	20%

FAの中でもD1群、N群に属する症例は、典型的なFAと異なり、小児期に悪性腫瘍を合併するなど著しく予後不良である^{9,10)}。逆に、reversionによる体細胞モザイクは骨髄不全の軽症化や自然緩解と関連する¹⁰⁾。

5. 臨床症状

1) 合併奇形（表4）

Fanconi貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をとともうが、全く身体奇形がみられない症例も25%ほど存在する。色黒の肌、café-au-lait斑のような皮膚の色素沈着、低身長、上肢の母指低形成、多指症などが最もよくみられる合併奇形である⁸⁾¹²⁾。

2) 悪性腫瘍の合併（表5, 6）

悪性腫瘍は、Fanconi貧血にみられる最も重大な合併症であり、MDSや白血病への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固型癌の合併がみられる。Fanconi貧血にみられる悪性腫瘍の合併につ

表5. Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter ¹³⁾	Kutler ⁷⁾	Rosenberg ¹⁴⁾	矢部 ⁸⁾
期間	1927-2001	1982-2001	2000	1990-1999
症例数	1301	754	145	55
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	25 (45%)
男／女	1.23	1.05	1.10	1.03
年齢中央値（範囲）	7 (0-48)	NA	5 (0-45)	5 (0-14)
白血病・ 骨髄異形成症候群(%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	7 (13%)
固型癌(%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	2 (4%)

いては、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の15～20%に血液腫瘍の、5～10%に固型癌の合併が報告されている⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。わが国の小児血液学会の集計では、血液腫瘍の合併が13%、固型癌の合併が4%にみられた⁸⁾。しかし年齢が小児に限られているので、過少評価されている可能性があり、実際はわが国においても、もっと高頻度に合併すると思われる。

表6には、Fanconi貧血にみられる固型癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinomaに分類される¹³⁾。

表6. Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳（症例数）

部位	男性	女性	全症例	年齢（中央値）
頭頸部	13	13	26	28
食道	1	8	9	27
子宮頸部	—	3	3	25
脳	2	4	6	3
泌尿器	3	3	6	3
皮膚	1	5	6	30
乳房	—	4	4	37
肝臓	20	14	44	13
肺	3	0	3	29
リンパ腫	1	1	2	1
胃	2	0	2	28
大腸	0	1	1	21
骨	0	1	1	7
網膜	0	1	1	0.3

6. 治療法

1) 輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は、6 g/dLを維持することが基本であるが、自覚症状や日常の運動量によっても加減する。血小板数は、5,000/ μ Lを維持することが望ましいが、出血症状がなければ予防的血小板輸血は、通常おこなわない。

2) 造血因子

好中球数が500/ μ L以下で感染症の合併がみられた場合には、G-CSFの投与も考慮する。腎不全の合併時のようにエリスロポイエチンの欠乏がなければ、貧血に対しエリスロポイエチンを投与することは通常おこなわない。

3) 薬物療法

Fanconi貧血は、幹細胞レベルでの障害に基づく造血障害であり、免疫抑制療法の効果は期待できない。蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において、有効であるが、効果は一時的なことも多い¹⁵⁾。男性化や肝障害などの副作用があり、後述するように造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もあるので¹⁶⁾、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植を受けた場合、後遺症として低身長

が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤として、スタノゾロールやメテノロンがある。ダナゾールは、男性化作用などの副作用も少なく、本症にも有効と考えられるが、使用経験についてまとまった報告はみられない。副腎皮質ステロイドの使用は避ける。

4) 造血幹細胞移植 (表7,8)

Fanconi貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治癒が期待できる治療法である。通常移植前処置で行われる放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与では、移植関連毒性が強い。従って少量のシクロフォスファミドと局所放射線照射の併用が標準的な前治療法として用いられてきた¹⁷⁾²⁵⁾。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから¹⁸⁾¹⁹⁾、シクロフォスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている²⁰⁾²¹⁾。移植適応となる患者のうち、HLA一致同胞ドナーが得られる確率は低く、代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、高い生着不全と急性GVHDのため十分な治療成績は得られていなかった²²⁾。ヨーロッパグループで集計した69例の非血縁ドナーからの移植成績も、その3年生存率は33%であった。予後不良因子としては、1) 多数の身体奇形の存在、2) 女性ドナー、3) 患者のサイトメガロウィルス抗体価が陽性であること、4) 蛋白同化ホルモンの投与歴があげられた¹⁶⁾。

表7. Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前治療	GVHD 予防	症例数	年齢	拒絶 (%)	急性GVHD II-IV度 (%)	慢性GVHD (%)	2~3年生存率 (%)
Seattle ²⁰⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris ¹⁷⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil ²¹⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/MTX	CTA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
Italy ²⁶⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2-13)	8	36	13	81
Minnesota ²³⁾	HLA 一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T細胞除去	11	NA	0	0	0	100
EBMT ¹⁷⁾	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI±ATG	CYA/MTX CYA/MP CY ±T細胞除去	69	11 (4-37)	20	43	43	33
Minnesota ²³⁾	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T細胞除去	41	NA	2	19	16	52
Japan ²⁵⁾	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TAI (TBI) ±MMF	FK/MTX	27	8 (2-28)	4	11	31	96

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation, CY : cyclophosphamide, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TBI : total body irradiation, ATG : antithymocyte globulin, CYA : cyclosporine, MTX : methotrexate, FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, Flu : fludarabine

表8 Fanconi 貧血の移植適応

1. 再生不良性貧血

Stage I (軽 症)	: 経過観察
Stage II (中等症)	: 10 歳未満では経過観察。10 歳以上では HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
Stage III (やや重症)	: HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
Stage IV, V (重症：最重症)	: HLA1 座不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 座不一致非血縁 ドナーからの移植を含めて適応とする。

2. 骨髄異形成症候群・白血病

- ・ RA 重症再生不良性貧血に準じる
- ・ RAEB・白血病 HLA1 座不一致血縁ドナー、HLA 一致～HLA1 座不一致非血縁ドナーからの移植も含めて適応とする。生命予後がきわめて不良と予想される例では HLA2, 3 座不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

ところが最近になってFanconi貧血の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が開発され状況は一変した⁵⁾²³⁾²⁴⁾。わが国の集計でも、フルダラビンを含む前治療法で移植されたFanconi患者のうち、HLA一致血縁ドナーからの移植では5例中5例が生存中で、非血縁やHLA不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも27例中26例が生存中と極めて優れた治療成績が得られている²⁵⁾。以下、最近のわが国の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

(1) 移植幹細胞ソース

幹細胞ソースは原則的に骨髄を用いる。Fanconi貧血に対する造血細胞移植後の二次発癌は、慢性GVHDが大きな危険因子であるので、慢性GVHDの発症リスクが高い末梢血幹細胞移植は選択しない²⁷⁾。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も現時点では推奨しない²⁸⁾。

(2) 移植適応

Fanconi貧血患者では、10歳以上になると血液腫瘍への移行頻度が高まることや慢性GVHDの合併頻度も高

表9 Fanconi貧血に対する移植前処置法

再生不良性貧血および RA		代替ドナー
HLA 一致同胞ドナー		
Flu	25mg/m ² × 6days	Flu 25mg/m ² × 6days
CY	10mg/kg × 4days	CY 10mg/kg × 4days
ATG	1.25mg/kg × 4days	ATG 1.25mg/kg × 4days
		TLI/TAI 3Gy (分割なし)
RAEB および急性白血病		
Flu	25mg/m ² × 6days	
CY	10mg/kg × 4days	
ATG	1.25mg/kg × 4days	
TBI	4.5Gy (3 分割)	

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin
TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation
TBI : total body irradiation

まることから、非腫瘍化患者でも10～15歳を移植適応年齢の目安とする。また、再生不良性貧血では汎血球減少の重症度に応じ移植時期を選択し、MDSや急性白血病に進展した場合には移植の早期の実施が必要となる。

(3) 移植前処置、GVHD予防法

再生不良性貧血とMDSや急性白血病に進展した場合とでは移植前処置やGVHD予防法は異なる。MDSの中でも芽球の増殖を伴わない不応性貧血（RA）までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。また、HLA一致同胞ドナーからの移植と代替ドナーからの移植でも同様に移植前処置法やGVHD予防法は変えている。現在の移植方法を表9に示す。GVHD予防としては、HLA一致同胞間移植では、10歳未満の場合CyA (1.5 mg/kg × 2/日)のみを、10歳以上では短期メソトレキセート (day 1に10 mg/m², day 3, 6に7 mg/m²)を併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02～0.03 mg/kg/日) に短期メソトレキセート (day 1に15 mg/m², day 3, 6, 11に10 mg/m²)を併用する。

7. 問題点・将来展望

わが国のFanconi貧血患者は、小児血液学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や、患者の追跡調査がおこなわれている。しかし、Fanconi貧血は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固型癌の合併などの自然歴を明らかにするには成人を含めた疾患登録システムが必要であろう。女性患者では子宮頸部癌の発症が高いため、移植の有無に関わらず、ヒトパピローマウイルスワクチンの接種が勧められる。フルダラビンを含む移植前治療法の開発により、造血能の回復を指標にした短期予後に関しては飛躍的に改善が得られたものの、その長期予後は不明で、今後の検討課題である。

参考文献

- 1) Fanconi G: Familiare infantile perniziosaartige anämie (pernizioses blutbild und konstitution) Jahrbuch Kinderheilk 117: 257-280, 1927
- 2) Fanconi G: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia. 1. Clinical aspects. Semin Hematol 4: 233-240, 1967
- 3) Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A : Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik 1 : 194-196, 1964
- 4) Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. Cancer Res 33: 1829-1836, 1973
- 5) de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, Vulliamy T, Roberts IA, Rahemtulla A, Dokal I: Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplant 32: 653-656, 2003
- 6) 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. 日小血会誌22: 53-62, 2008
- 7) Kulter DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 101: 1249-1256, 2003
- 8) 矢部みはる, 谷ヶ崎博, 迫正廣, 秋山裕一: Fanconi貧血の全国調査- 二次調査報告. 日小血会誌17: 554-556, 2003

- 9) D'Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med*.362:1909-1019, 2010
- 10) 山下孝之、小田司、関本隆志: Fanconi貧血の分子病態- 最近の進歩 *臨床血液* 50:538-546, 2009
- 11) Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H, Ferry C, Jubert C, Feugeas JP, Henri A, Toubert A, Socie G, Baruchel A, Sogaix F. D'Andrea AD, Gluckman E: Related Aarticles, Links Abstract Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. *Blood* 105: 1329-1336, 2005
- 12) Alter BP: Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood,6th edition. Nathan DC, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. WB Saunders, Philadelphia, PA, pp280-365, 2003
- 13) Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97: 425-440.
- 14) Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003
- 15) Shahidi N, Diamond L: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med*264: 953-967, 1961
- 16) Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli P, Vemylen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanesco I, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E: Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 95: 422-429, 2000
- 17) Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, Parquet N, Maarek O, Noguera MH, Richard P, Brison O, Gluckman E: Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 193: 249-255, 1998
- 18) Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E : Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplntation for severe aplastic anemia. *Blood* 78: 277-279, 1991
- 19) Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia after Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
- 20) Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Mederios CR, Doney K, Sanders J, Bryant J, Storb R: Marrow transplantation for Fanconi anemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* 92: 699-706, 1996
- 21) de Medeios CR, Zanis-Neto J, Pasquini R: Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia : reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 24: 849-852, 1999
- 22) Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthun DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ: Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17: 43-47, 1996
- 23) MacMillan ML, Auerbach AD, Champagne MA, DeFor TE, Dusenbery KE, Slungaard A, Tan PL, Weisdorf DJ, Wagner JE: High probability of survival after related and alternate donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia using fludarabine based preparative therapy. *Blood* 102: 465a, 2003

- 24) Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, Ishiguro H, Morimoto T, Arakawa S, Ohshima T, Masukawa A, Miyachi H, Yamashita T, Kato S: In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: Relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol* 85: 354-361, 2007
- 25) Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, Kato S, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M: Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anemia. *Br J Haematol* 134: 208-212, 2006
- 26) Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dinni G, Di Bartolomeo P: Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 112: 796-805, 2001
- 27) Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR Jr, Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A: Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95: 3702-3709, 2000
- 28) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE: Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339: 1565-1577, 1998

先天性角化不全症

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

先天性角化不全症の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

【メンバー】

小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
嶋田 明	名古屋大学大学院医学研究科小児科
高橋 義行	名古屋大学大学院医学研究科小児科
西尾 信博	愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と
治療ガイドラインの作成に関する研究
研究代表者 小島勢二

平成 23 年（2011 年）3 月

1. 緒 言	229
2. 診 断	229
1) 疾患概念	229
2) 診断基準	229
3) 重症度分布	230
4) 診断のフローチャート	231
5) 鑑別診断	231
3. 疫 学	231
1) 発生頻度	231
2) 自然歴・予後	231
4. 病因・病態	232
5. 臨床症状、検査所見	233
6. 治療法・治療指針	233
7. 問題点・将来展望	233
参考文献	234

1. 緒言

先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita；DC）は、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を3徴とする先天性造血不全症候群である。DC患者ではこれらの古典的症状を併せ持つ典型例以外にも、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例まで多彩な臨床像を示すため、しばしば臨床診断は困難である¹⁾。近年、低身長、小脳低形成、小頭症、網膜症などを伴い、独立した疾患と考えられてきたHoyeraal-Hreidarsson症候群、Revesz症候群において、DCと同じ遺伝子変異がみられる事が明らかとなった。さらに、近年の遺伝子変異のスクリーニングにより、特発性再生不良性貧血患者や特発性肺線維症と考えられていた患者のなかに、本症の不全型が含まれている事が明らかにされた²⁻⁴⁾。

本症における死亡原因としては造血不全が最も高く、60～70%を占める^{6,7)}。骨髄不全に対する治療として唯一治癒が期待できるのは造血幹細胞移植である。DC患者では治療関連毒性が強く、従来の骨髄破壊的前処置を用いた治療成績は非常に不良であったが、近年の骨髄非破壊的前処置を用いた移植では、治療関連毒性を軽減しつつ良好な生着が得られたとする報告が相次いでいる。しかし、DCは極めてまれな疾患であり、治療研究として得られている情報はきわめて乏しい。

このようなことから、海外のデータをもとに我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念（図1）

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。DCは古典的なDCの他に図に示すような最重症型であるHoyeraal-Hreidarsson症候群、Revesz症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。これらの疾患は病像が異なるものの、共通してテロメア長の短縮や、テロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患と考えられている。



図1 先天性角化不全症の病型

2) 診断基準

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易であろうと思われる。しかし、実際にはこれらの身体的特徴がそろわない場合も多く、また症状は多彩かつ重度のものから軽微なものまでであるため、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。血球減少、悪性疾患、肺線維症、肝疾患、免疫不全、若年の白髪などの家族歴にも注意すべきである。現在提唱されている診断基準を表1に示す^{8,9)}。診断のための検査として、末梢血を用いたFlow-FISHま

たはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長短縮をきたすことがあるため注意が必要であるが、DC患者のテロメア長は他の骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である^{10,11)}。

表1 先天性角化不全症の診断基準

A. 骨髄不全症
一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
B. 大症状（皮膚、粘膜所見）
1. 網状色素沈着
2. 爪の萎縮
3. 口腔粘膜白斑症
C. 小症状（その他の身体所見）
1. 頭髮の喪失、白髪
2. 歯芽の異常
3. 肺病変
4. 低身長、発育遅延
5. 肝障害
6. 食道狭窄
7. 悪性腫瘍
8. 小頭症
9. 小脳失調
10. 骨粗鬆症

狭義な意味での先天性角化不全症は以下の場合に診断する。
骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす

先天性角化不全症の亜型であるHoyeraal-Hreidarsson syndromeやRevesz syndrome、上記の大症状や小症状を伴わない再生不良性貧血、肺線維症は“テロメア病”として広義の意味では先天性角化不全症の類縁疾患であるが、上記の診断基準は適用されない。

3) 重症度分類

疾患の重症度としては、概念図を参照されたい。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類（表2）に準じる。

表2 重症度分類（平成16年度修正）

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の2項目以上を満たす
		網赤血球 60,000/ μ L 未満
		好中球 1,000/ μ L 未満
		血小板 50,000/ μ L 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする
		網赤血球 60,000/ μ L 未満
		好中球 1,000/ μ L 未満
		血小板 50,000/ μ L 未満
stage 4	重 症	以下の2項目以上を満たす
		網赤血球 20,000/ μ L 未満
		好中球 500/ μ L 未満
		血小板 20,000/ μ L 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ L 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす
		網赤血球 20,000/ μ L 未満
		血小板 20,000/ μ L 未満

注1 定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この基準は平成10(1998)年度に設定された5段階基準を修正したものである。

4) 診断のフローチャート (図2)

特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などからDCが疑われる場合には、末梢血を用いてFlow-FISHまたはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。また、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者のなかにも、テロメア長の短縮とテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることがあきらかになっているため、再生不良性貧血患者に対しては、診断時にテロメア長測定を行う事が望ましい。我が国では検査会社でこのような検査は行っていないため、検査が行える施設に問い合わせた検査を依頼する。特徴的な身体所見があり、テロメア長の著明な短縮が証明できれば診断が確定する。遺伝子診断は男性であればDKC1の変異解析を行う。DKC1に変異がない男性患者、または女性であればそれ以外の遺伝子変異について解析を進めるが、既知の遺伝子異常は約半数にしか見られない。

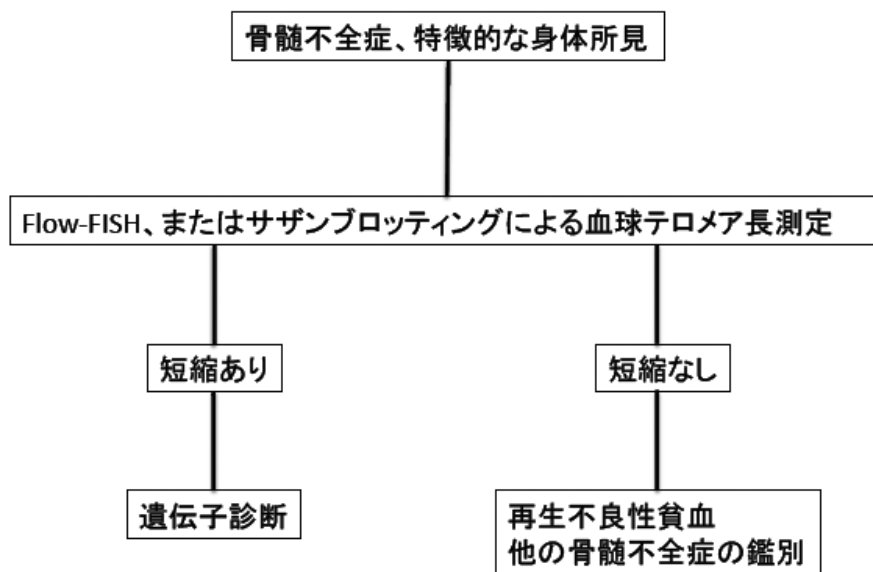


図2 診断のフローチャート

5) 鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別していくが、疾患特異的な検査所見や、遺伝子診断もできるようになってきている。

3. 疫学

1) 発生頻度

我が国における患者数についてpublishされたものはないが、海外の登録事業からすると、発症頻度は100万人に1人とされる¹²⁾。

2) 自然歴・予後

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が10才までに出現し、20才までに骨髄不全が出現し、30才までには90%の症例が骨髄不全を発症する¹³⁾。しかし、症状の種類や、発症時期については患者間で異なり、骨髄不全が初発症状であったり、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例もある。死因としては骨髄不全／免疫不全が60～70%、肺線維症が10～15%、

悪性疾患が10%とされている¹⁴⁾。最近の報告では、生存年齢の中央値は49才とされている¹⁾。

4. 病因・病態

DC患者細胞のテロメア長は著明に短縮しており、テロメア長の維持機能の障害が疾患の病因であると考えられている。テロメアは染色体末端のTTAGGG繰り返し配列で、細胞分裂時に起こる染色体の融合や再構成を防いでいる。テロメアの摩耗した細胞では染色体の不安定性が惹起され、アポトーシスに陥る。そのため細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に犯されるものと考えられている¹⁵⁻¹⁸⁾。図3に示すように、テロメラーゼ複合体、shelterinという2つの重要なコンポーネントが、正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体はRNAコンポーネントであるTERCを鋳型とし、TERTの逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。shelterinは物理的にテロメアの安定性に関与していると考えられている。現在までにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子のうち、*DKC1*¹⁹⁾、*TERC*¹⁷⁾、*TERT*^{8, 20, 21)}、*NOP10*²²⁾、*NHP2*²³⁾ が、またshelterinの重要なコンポーネントであるTIN2をコードする*TINF2*^{24, 25)} の遺伝子異常が明らかとなっている(表3)。

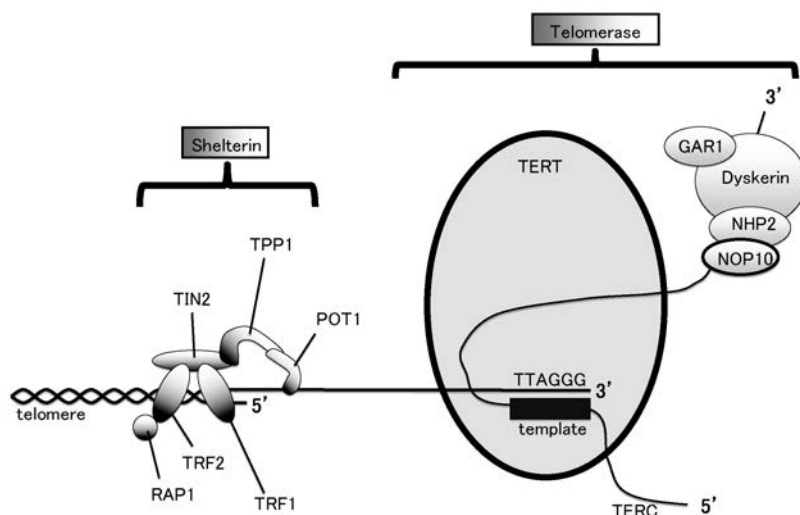


図3 テロメラーゼ複合体の構造

表3 先天性角化不全症の原因遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	RNA	アミノ酸	機能	遺伝形式*	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	1545nt	514aa	rRNAの pseudouridination テロメラーゼ複合体の安定化 TERTの発現抑制	XR	30%
<i>TERC</i>	3q26.2	451nt	翻訳されない	テロメア複製の鋳型	AD	～5%
<i>TERT</i>	5p15.33	3399nt	1132aa	テロメアDNAの合成酵素	AD>AR	～5%
<i>NHP2</i>	5q35.3	462nt	153aa	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	195nt	64aa	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
<i>TINF2</i>	14q12	1065nt	354aa	テロメア末端の保護	AD	～11%

* 孤発例の場合も多く、必ずしも遺伝形式を特定できない。

XR：X連鎖劣性、AD：常染色体優性、AR：常染色体劣性

5. 臨床症状

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着が3徴であるが、その他にも診断基準に示すように全身性に異常をきたす。これらの症状の出現時期は年齢に依存し、出現後は通常年齢をおって重症度が増していく。悪性疾患は通常20～40才台に出現する。DC患者では健常人に比較して11倍の罹患率とされる²⁶⁾。扁平上皮癌、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病の頻度が高い。

6. 治療法・治療指針

DCに対する根本的な治療法はないため、合併症に対するサポートが中心となる。骨髄不全に対する治療としては、再生不良性貧血の重症度分類による中等症の症例に対してはダナゾールなどの蛋白同化ホルモンを投与する。蛋白同化ホルモンの投与により、約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがある。血液学的反応がみられるまでに2-3ヶ月を要する事もある。副作用としては、肝障害、男性化、気分の変容などがあり、これらの症状が出ないように投与量を調節する。

重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療である。しかしながら、DCは極めて稀な疾患であるため、過去の報告は極めて少ない。過去の報告から、骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良で、21例中14例が死亡しており、特に非血縁ドナーからの移植での生存者はない^{14,27)}。Alterらの過去の文献を含めたすべての前処置を含む65症例のreviewによると、血縁者間移植では5年生存率71%に対し、非血縁者間移植では2年生存率は31%であった²⁶⁾。近年、骨髄非破壊的前処置が行われるようになってきており、少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となってきた²⁸⁻³⁰⁾。**表4**に推奨する前処置を示す。移植ドナーはHLA一致同胞が第一選択であるが、潜在的な患者である事を除外するため、家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである。

表4 先天性角化不全症に対する治療方針

1. 軽症
経過観察
2. 中等症
酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与
3. やや重症型、重症、最重症
 - ・ 40 歳未満で臓器障害（肝臓、肺等）がなければ、HLA 一致血縁あるいは非血縁ドナーからの同種骨髄移植*
 - ・ 40 歳以上あるいは臓器障害があれば酢酸メテノロンまたはダナゾールの投与

移植前治療はリン酸フルダラビンを含む骨髄非破壊的前治療が望ましい。

例)・ HLA 一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4 日、CY : 750mg/m²×4 日

・ HLA 一座不一致血縁ドナー Flu : 25mg/m²×4 日、CY : 750mg/m²×4 日、ATG : 2.5mg/kg×4 日

・ HLA 一致非血縁ドナー TBI : 3 Gy

Flu : fludarabine、CY : cyclophosphamide、ATG : antithymocyteglobuline、TBI : Total body irradiation

7. 問題点・将来展望

我が国のDC患者は、小児血液学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし、DCは小児に特有の疾患ではなく、成人で診断される場合も多い。特に、悪性腫瘍、肺線維症の合併

や、自然歴の把握のためには、皮膚科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。また、骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善が見られているが、移植がDCの自然歴に及ぼす長期的な影響、予後に関しては不明であり、小児から成人への受け渡しなど、長期的なフォローアップシステムが必要である。

参考文献

- 1) Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews*. 2010 May ; 24(3): 101-22.
- 2) Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 7 ; 352(14): 1413-24.
- 3) Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003 Aug 1 ; 102(3): 916-8.
- 4) Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2007 Mar 29; 356(13): 1317-26.
- 5) Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, Badiali M, Cao A, Dokal I. A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyerall-Hreidarsson syndrome. *British journal of haematology*. 2002 Dec ; 119(3): 765-8.
- 6) Knight S, Vulliamy T, Coppleson A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry : identification of new features of DC. *British journal of haematology*. 1998 Dec ; 103(4): 990-6.
- 7) Dokal I. Dyskeratosis congenita : recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Sep-Oct ; 21(5): 344-50.
- 8) Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita : their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006 Apr 1 ; 107(7): 2680-5.
- 9) Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *British journal of haematology*. 2000 Sep ; 110(4): 768-79.
- 10) Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nature protocols*. 2006 ; 1(5): 2365-76.
- 11) Savage SA, Dokal I, Armanios M, Aubert G, Cowen EW, Domingo DL, et al. Dyskeratosis congenita : The first NIH clinical research workshop. *Pediatric blood & cancer*. 2009 May 4.
- 12) Walne AJ, Marrone A, Dokal I. Dyskeratosis congenita : a disorder of defective telomere maintenance ? *Int J Hematol*. 2005 Oct ; 82(3): 184-9.
- 13) Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita : a genetic disorder of many faces. *Clinical genetics*. 2008 Feb ; 73(2): 103-12.
- 14) Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *British journal of haematology*. 2009 Feb 4.
- 15) Mitchell JR, Wood E, Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita.

- Nature. 1999 Dec 2 ; 402(6761) : 551-5.
- 16) Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, Harley CB, Weissman IL. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. Blood. 2003 Jul 15 ; 102(2) : 517-20.
 - 17) Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. Nature genetics. 2004 May ; 36(5) : 447-9.
 - 18) Goldman FD, Aubert G, Klingelhutz AJ, Hills M, Cooper SR, Hamilton WS, et al. Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. Blood. 2008 Feb 29.
 - 19) Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nature genetics. 1998 May ; 19(1) : 32-8.
 - 20) Marrone A, Walne A, Tamary H, Masunari Y, Kirwan M, Beswick R, et al. Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyerall-Hreidarsson syndrome. Blood. 2007 Dec 15 ; 110(13) : 4198-205.
 - 21) Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Nov 1 ; 102(44) : 15960-4.
 - 22) Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari Y, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. Hum Mol Genet. 2007 Jul 1 ; 16(13) : 1619-29.
 - 23) Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Marrone A, Digweed M, Walne A, et al. Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008 Jun 10 ; 105(23) : 8073-8.
 - 24) Walne AJ, Vulliamy TJ, Beswick R, Kirwan M, Dokal I. TINF2 mutations result in very short telomeres : Analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. Blood. 2008 Jul 30.
 - 25) Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP. TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. American journal of human genetics. 2008 Feb ; 82(2) : 501-9.
 - 26) Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood. 2009 Jun 25 ; 113(26) : 6549-57.
 - 27) de la Fuente J, Dokal I. Dyskeratosis congenita : advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. Pediatr Transplant. 2007 Sep ; 11(6) : 584-94.
 - 28) Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, et al. Disease-specific hematopoietic cell transplantation : nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. Bone marrow transplantation. 2010 Apr 12.
 - 29) Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, Florencio R, Domingues MC, Souto Maior AP, et al. Fludarabine,

cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Mar ; 13(3): 366-8.

- 30) Nobili B, Rossi G, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Perrotta S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation in a child with dyskeratosis congenita after a fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. British journal of haematology. 2002 Nov ; 119(2): 573-4.

Diamond-Blackfan 貧血

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

Diamond-Blackfan 貧血の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

【メンバー】

伊藤 悦朗	弘前大学医学部附属病院小児科
小島 勢二	名古屋大学大学院医学研究科小児科
大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan 貧血）の効果的診断法の確立に関する研究
研究代表者 伊藤悦朗

平成 23 年（2011 年）3 月

1. 緒 言	241
2. 診 断	241
1) 疾患概念	241
2) 診断基準	241
3) 診断のフローチャート	242
4) 鑑別診断	243
3. 疫 学	244
1) 発生頻度	244
2) 自然歴・予後	244
4. 病因・病態	244
5. 臨床症状	246
1) 貧血	246
2) 合併奇形	246
3) 悪性腫瘍の合併	246
6. 治療法・治療指針	247
1) 薬物療法	247
2) 輸血	247
3) 造血幹細胞移植	247
7. 問題点・将来展望	248
参考文献	248

1. 緒 言

Diamond-Blackfan anemia (DBA) は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。骨髄は正形成であるが赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。約40%の症例で様々な奇形を合併することが知られている。大頭、小頭などの頭部、顔部の異常が最も多く、上肢、眼、泌尿生殖器系、心臓の異常や低身長が見られる。ほとんどが散発例であるが、約10~20%の症例では家族歴があり、主に常染色体性優性の形式をとる¹⁾。

1936年Josephsにより2例²⁾、2年後にはDiamondおよびBlackfanにより4例が報告され³⁾、独立した疾患概念として確立した。その後、この疾患の病因に関する様々な研究が行われてきたが、長らく病因は不明であった。1999年、Draptchinskaiaらは染色体転座をもつDBA患者の遺伝子解析などから病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕(19q13)に存在し、さらに原因遺伝子が80個あるリボソームタンパク(RP)の一つであるRPS19をコードする遺伝子であることを明らかにした⁴⁾。RPS19遺伝子変異は約25%のDBA患者に認められるが、最近RPS24、RPS17、RPL5、RPL11およびRPL35aなどの遺伝子変異が少数例のDBAで発見された。欧米では約50%、本邦では約30%の患者で遺伝子変異が見出されている⁵⁾⁶⁾。これまで発見されたDBA遺伝子は全てRPをコードしていることから、リボソームの機能障害によって生じる翻訳の異常が、本疾患の赤芽球造血障害の中心的なメカニズムであることが明らかになってきた⁷⁾。

DBAも他の先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍や骨肉腫などの固型癌を合併する頻度が高い。治療は輸血とステロイド療法が基本である。約70~80%の例は最初のステロイドに反応するが、60~70%が輸血非依存性になるのみである⁵⁾。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある⁵⁾⁸⁾。DBAは、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、わが国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業をすすめ、わが国のDBAの患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。

2. 診 断

1) 疾患概念

リボソームの機能不全を背景に、1) 赤芽球癆、2) 身体奇形、3) MDSや白血病への移行や固型癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

典型例の臨床像としては、1) 一歳未満の発症、2) 他の2系の血球減少を認めない大球性貧血(あるいは正球性貧血)、3) 網状赤血球減少、4) 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を認め、身体奇形を伴う。しかし、その表現型は多様で、家族内に発端者と同一の遺伝子異常をもつ貧血や身体奇形を伴わない軽症例も存在する。したがって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。遺伝子変異が確認されれば診断は確定するが、50%以上の患者では、責任遺伝子が同定されていない。本症が悪性疾患を合併しやすいことから、同種骨髄移植のドナーを選択する上で軽症例の診断は重要課題になっている。軽症例の診断も可能な診断基準案を表1に示す。

表1. 先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan貧血：DBA）の診療基準

A. 診断基準

1. 1才未満である。
2. 大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の2系の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髓所見を有する。

B. 診断を支持する基準**大支持基準**

1. 古典的DBAに見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

小支持基準

1. Erythrocyte ADA (eADA) activity高値。
2. 古典的DBAにみられる先天奇形を有する。
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨髓不全症候群の証拠がない。

古典的DBAは4つの診断基準をすべて満たす。

非古典的DBAは、下記の①～③のいずれかを満たす。

- ① 3つの診断基準と1つの大あるいは2つ小支持基準
- ② 2つの診断基準と2つの大あるいは3つの小支持基準
- ③ 2つの大支持基準

注意) 鑑別診断としては、transient erythroblastopenia of childhood (TEC) が最も重要である。TECは1歳以上の幼児に好発し、先行するウイルス感染に続発することが多い疾患である。ほとんどの症例は無治療で1～2ヶ月以内に自然治癒する。正球性貧血を呈し、HbFおよび赤血球ADAは正常である（表2）。

3) 診断のフローチャート（図1）

DBAには、診断のために有用なスクリーニング法がない。TECとの鑑別診断には、赤血球ADA活性の高値を確認することが有用である。遺伝子診断は有用であるが、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約30%にすぎない（表4）。通常のシーケンス法で遺伝子変異を同定できない場合は、片アレルの大欠損を解析する必要がある。

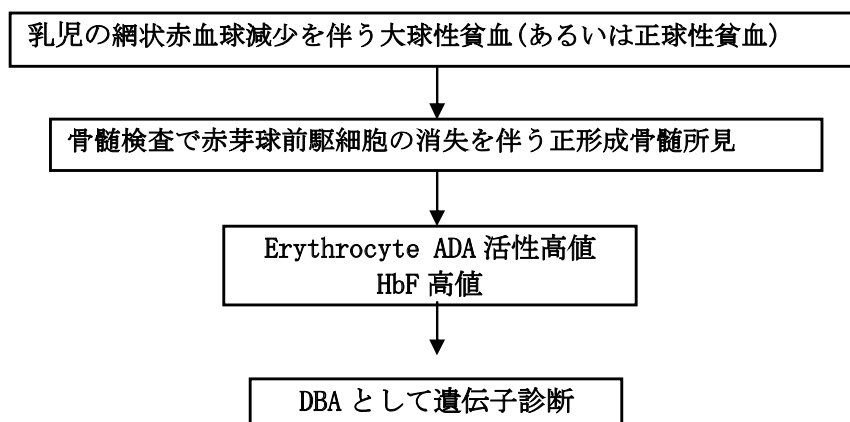


図1 診断のフローチャート

4) 鑑別診断 (表2)

赤芽球癆を呈する疾患の鑑別診断としては、transient erythroblastopenia of childhood (TEC) が最も重要である。TECは1歳以上の幼児に好発し、先行するウイルス感染に続発することが多い疾患です。ほとんどの症例は無治療で1～2ヶ月以内に自然治癒する。正球性貧血を呈し、DBAと異なりHbFおよび赤血球ADAは正常である(表2)⁵⁾。また、骨髓不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表3に示すように、1) Dyskeratosis congenita、2) Schwachman-Diamond症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia、4) Pearson症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、すべて原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。

表2. TECとの鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	一歳未満	一歳以上
遺伝形式	散発性、優性遺伝	無
先天奇形	有	無
平均赤血球容積	高値	正常
HbF	高値	正常
i RBC抗原	有	無
赤血球ADA活性	高値	正常

表3. 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT
報告数	>1000	>225	>300	>45
遺伝形式	AR (頻度) FANCBのみ XLR	AR (頻度) DKC1:XLR TERC:AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	FANCA (57-66%) FANCB (rare) FANCC (10-15%) FANCD1/BRCA2 (2-4%) FANCD2 (~2%) FANCE (rare) FANCF (2%) FANCG/XRCC9 (9%) FANCI/J/BACH1 (rare) FANCL/PHF9/POG (rare) FANC M/Hef (rare) FANCN/PALB2 (2%)	DKC1 (30%) TERC (<5%) TERT (<5%) TINF2 (11%) NOP10 (rare) NHP2 (rare)	SDBS (95%)	c-Mpl (~100%)
平均診断年齢	7.6歳	5~15歳	4カ月	9カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	10歳までに50%	好中球減少95%	40%
MDS/AMLへの移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%
発癌	7%	8~12%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常
予後	平均余命30歳	30歳までに80%が死亡	平均余命35歳	3歳までに50%が死亡

FA : Fanconi anemia DKC : Dyskeratosis congenita SDS : Schwachman-Diamond syndrome
 MMC : mitomycinC CAMT : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia
 DEB : diepoxybutane AR : autosomal recessive AD : autosomal dominant XL : X-linked

3. 疫学

1) 発生頻度（表3）

家族性に発症し常染色体優性遺伝の形式をとるものが10～20%である。残りは散发例や他の遺伝形式をとる家族内発生である。発症頻度は、出生人口100万人当たり約5～7名と推定されている。日本小児血液学会の全国データによれば、1988～2005年に登録されたDBA患者は98名であった⁹⁾。

表3. 日本小児血液学会 再生不良性貧血委員会登録症例

	特発性	肝炎	他の2次性	Fanconi 貧血	Diamond- Blackfan 貧血	合計
1988	63	6	0	4	6	79
1989	56	6	0	7	3	72
1990	52	5	0	9	3	69
1991	69	11	1	4	4	89
1992	84	8	1	6	4	103
1993	62	6	1	8	9	86
1994	70	8	0	4	6	88
1995	49	8	2	5	9	73
1996	52	12	1	3	4	72
1997	76	5	0	7	6	94
1998	64	7	0	7	8	86
1999	52	5	1	2	7	67
2000	51	11	0	8	7	77
2001	41	11	0	8	7	67
2002	54	7	0	0	5	66
2003	33	1	0	2	4	40
2004	40	8	0	3	4	55
2005	34	4	1	2	2	43
計	1002	129	8	89	98	1326

2) 自然歴・予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約40%ずつ存在しており、上述した副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いといえない⁵⁾。また、DBAはFanconi貧血より頻度は低いが、急性白血病、Hodgkinリンパ腫、肝細胞癌、骨肉腫などの悪性疾患を合併しやすい。

これまで、予後因子についての研究がなされてきたが、治療反応性を予測できる初診時の所見は明らかになっていない。我が国における報告からは、発症1年後の貧血の回復が輸血依存性に関連したことから、1年間の治療反応性により造血幹細胞移植を考慮する必要があるかもしれない¹⁰⁾。

4. 病因・病態

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソームタンパクの一つであるRPS19をコードする遺伝子であることが明らかにされた。RPS19遺伝子変異はDBAの約25%に認められる¹¹⁾。さらに、別のリボソームタンパク（RPS24, RPS17, RPS10, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35A）の遺伝子変異が発見され、欧米では約50%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされている

(表4)¹²⁻¹⁹⁾。一方、我が国では約30%の症例に遺伝子変異が検出されている⁶⁾。

リボソームはmRNAの翻訳を担う細胞内装置であり、4種類のRNAと80種類のリボソームタンパク質からなる巨大な複合体である。ほ乳類のリボソーム(80S)は、大サブユニット(60S)と小サブユニット(40S)から成り、それぞれのサブユニットはリボソームRNA(rRNA)とリボソームタンパク質で構成されている(図2)。小サブユニットを構成するリボソームタンパク質はRPS、大サブユニットを構成する蛋白はRPLと呼ばれる。4種類の成熟したrRNAは、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する(図3)。小サブユニットを構成するリボソームタンパクRPS19、RPS24、RPS10、RPS26は、18S rRNAの成熟と40Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている¹⁹⁻²³⁾。一方、大サブユニットを構成するリボソームタンパクであるRPL35A、RPL5とRPL11は、28Sと5.8S rRNAの成熟と60Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている^{16), 17)}。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な40Sあるいは60Sリボソームの欠乏を招き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、すべてリボソームタンパク遺伝子のヘテロ変異であった。貧血の起こる仕組みについてはまだ完全に理解されていないが、リボソームの機能障害の結果、p53の活性化が起こることがDBAの中心的な病因と考えられている²⁴⁾。

表4. Diamond-Blackfan貧血の遺伝子型

遺伝子	頻度 (%)	
	欧米	日本
<i>RPS19</i>	25	11
<i>RPL5</i>	6.6	9
<i>RPS10</i>	6.4	ND
<i>RPL11</i>	4.8	4
<i>RPL35A</i>	3.5	0
<i>RPS26</i>	2.6	ND
<i>RPS24</i>	2	0
<i>RPS17</i>	1	2
Total	52.9	27

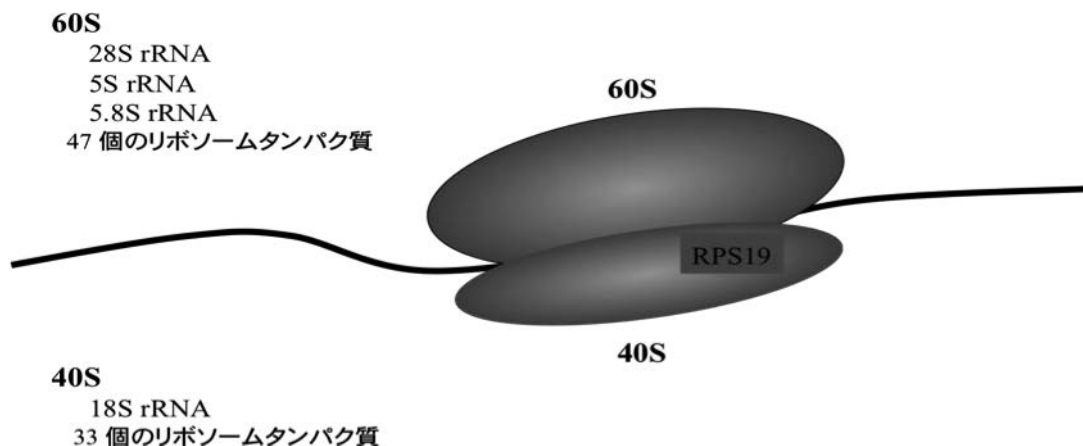


図2 リボソームの構造

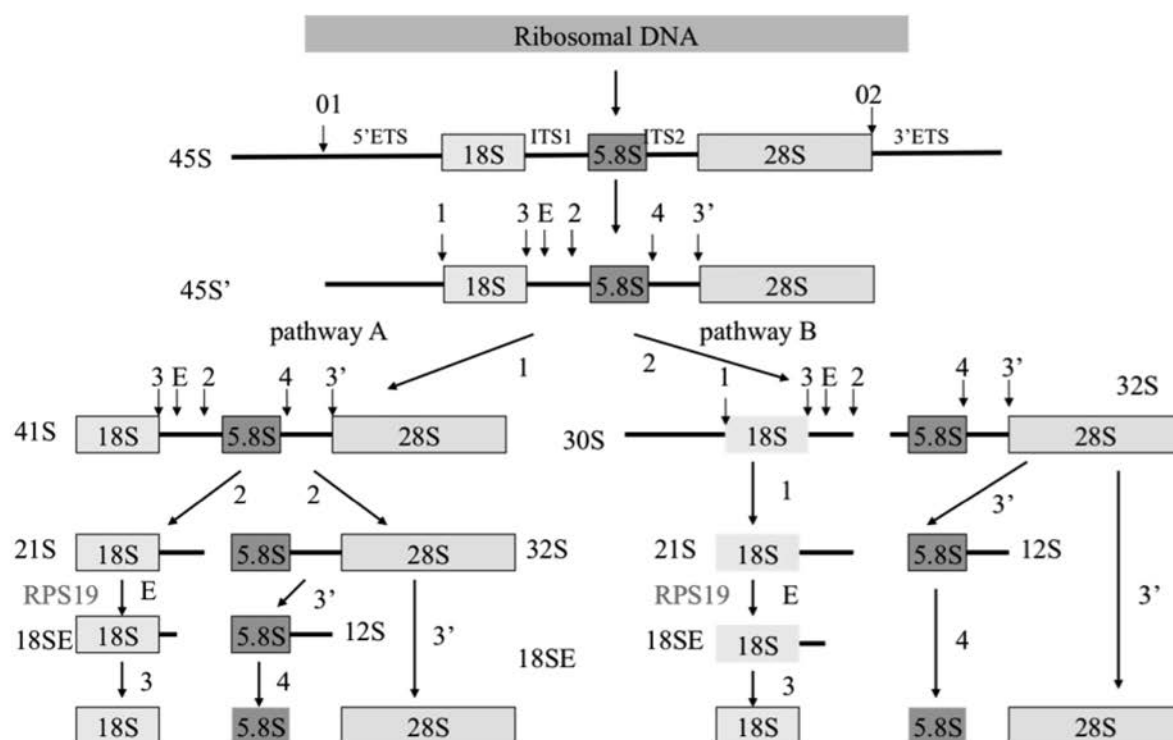


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

成熟した18S, 5.8S, 28S rRNAの塩基配列は、45S 転写産物の中でexternal transcribed spacer (5'-ETSと3'-ETS) が両側面に位置し、internal transcribed spacer (ITS1とITS2) によって隔てられている。45S' に切断点を記載した。最初に5'-ETS上のsite1でプロセッシングされるpathway AとITS1上のsite 2でプロセッシングされるpathway Bの2つの経路がある。ヒトの細胞における18S rRNAの3' endの成熟は、多段階的に起る。Pathway Aでは、まず、ITS 1 上のsite 2で開裂が起こり、次にsite E、そして最後にsite 3で切断され、成熟した18S rRNA の3' endが完成する。RPS19の推定される機能を図中に記載した。矢印はcleavage siteを示す。

5. 臨床症状

1) 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが多く、6ヶ月までに75%、1歳までに90%が発症する。

2) 合併奇形 (表5)

Diamond-Blackfan貧血の臨床像は多様で、約40%の例に種々の奇形を合併するが、全く身体奇形がみられない症例も存在する⁵⁾。頭部・顔部の異常が最も多く大頭、小頭、大泉門開大、顔貌異常、小顎、口蓋裂、巨舌、兔唇などが約50%に認められる。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが9～19%に認められる。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約7%に認める。また、知能障害、低身長なども認められることがある。

3) 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍を合併しやすい。これまでに700例以上のDBA症例から29例(4%)の悪性腫瘍の報告がある⁵⁾。発症の中央値は15歳で、一般の母集団の中央値が68歳に比べてかなり若年である。特にAML/MDSの頻度が最も高い。その他、骨肉腫、悪性リンパ腫(ホジキン、非ホジキン)ヒヒ、乳癌、肝細胞癌など報告されている。

表5. Diamond-Blackfan貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州
患者数		420	229
頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など	24%	21%
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、橈骨動脈欠損	21%	9%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	7%
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形	15%	7%
その他			
頸部	短頸、翼状頸	NA	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%
神経系	学習障害	NA	7%
低身長		NA	30%
合併奇形あり		47%	41%
重複奇形		25%	24%

6. 治療法

1) 薬物療法

副腎皮質ステロイド療法は約80%の症例で反応が認められる。初期治療としてプレドニゾロン 2 mg/kg/日から投与開始する。約20%の症例はステロイドから離脱可能となる⁵⁾。副作用として成長障害、骨粗しょう症、肥満、高血圧、糖尿病、白内障、緑内障などに注意が必要で6ヶ月未満の症例において推奨されない⁵⁾。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロパミド、EPOなどがあげられるが、プレドニゾロン+シクロスポリン併用療法も含め、一定の評価はまだ得られていない。

2) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4～8週毎の輸血が必要となる。ヘモグロビン値は、8 g/dlを維持することが基本であるが長期間の輸血は、鉄過剰によるヘモジデローシスをきたす。鉄沈着による肝障害、糖尿病、心筋障害を避けるため、desferasiroxあるいはdeferoxamineによる除鉄療法の併用が望ましい。

3) 造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は、造血幹細胞移植の適応となる。本邦の移植成績は海外に比して良好である。これまでに19例の同種移植が行なわれ、骨髄移植を受けた13例（6例：HLA一致同胞、7例：非血縁者ドナー）は全て無病生存している¹⁰⁾。しかし、臍帯血移植（CBT）は5例に行なわれ、血縁者間CBTを受けた2例は無病生存しているが、非血縁者間CBTを受けた3例のうち、2例は生着が得られず、1例は生着したがリンパ球増殖性疾患で死亡している¹³⁾。したがって、現時点では移植ソースとしてはできるだけ骨髄を選択すべきである。

7. 問題点・将来展望

わが国のDiamond-Blackfan貧血患者は、日本小児血液学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や患者の追跡調査がおこなわれていたが、診断は各施設にまかされてきた。平成21年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBAは、リボソームタンパクの欠損によって起る唯一のヒトの先天性疾患である。しかし、一群の先天性骨髄不全症（Dyskeratosis Congenitaや Shwachman-Diamond症候群）の原因遺伝子産物も全てリボソーム合成に関与していると考えられている。これらの疾患は、骨髄不全の他に先天奇形や発がん素因を共有しDBAとの類似点が多く、リボソームの機能不全によって起こる骨髄不全症候群であると考えられる。さらに、最近、後天性血液疾患である5q欠失症候群も「リボソーム病」であることが明らかになった。5q欠失症候群は、del(5q)の染色体異常と赤血球系細胞の分化障害を特徴とする骨髄異形成症候群の一つである。この疾患は、中年女性に好発し、大球性貧血、血小板増加、骨髄の芽球は5%未満、単核か低分葉小型巨核球が目立つことなどの特徴がある。多くは赤血球輸血依存性に陥るが、急性白血病への移行は比較的少ない。2008年、Ebertらは、本疾患の原因がリボソームタンパクをコードするRPS14遺伝子であることを明らかにした²⁵⁾。したがって、DBAの研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

参考文献

- 1) Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr.* 2001 ; 13 : 10-15.
- 2) Josephs HW : Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936 ; 15 : 307.
- 3) Diamond LK, Blackfan KD : Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938 ; 56 : 464-67.
- 4) Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet.* 1999 ; 21 : 169-175.
- 5) Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia : results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008 ; 142 : 859-76.
- 6) Konno Y, Toki T, Tandai S, Xu G, Wang RN, Terui K, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2010 [Epub ahead of print].
- 7) Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies : human disorders of ribosome dysfunction. *Blood.* 2010 ; 115 : 3196-3205.
- 8) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan : clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 22-30.
- 9) 小原明：日本における小児特発性再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状。－日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988～2005年－ *日小血会誌*2008 ; 22 : 53-62.
- 10) Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia : a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant.* 2007 ; 11 : 601-607.

- 11) Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia : wide variations in phenotypic expression. *Blood*. 1999 ; 94 : 4294-4306.
- 12) Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol*. 1999 ; 104 : 841-8.
- 13) Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia : new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*. 2004 ; 89 : 480-9.
- 14) Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet*. 2006 ; 79 : 1110-8.
- 15) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. Ribosomal protein S17 gene(RPS17)is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat*. 2007 ; 28 : 1178-1182.
- 16) Farrar JE, Nater M, Caywood E et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2008 ; 112 : 1582-1592.
- 17) Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet*. 2008 ; 83 : 769-780.
- 18) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat*. 2009 ; 30 : 321-327.
- 19) Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, Choessel V, O'Donohue MF, et al. Ribosomal Protein Genes RPS10 and RPS26 Are Commonly Mutated in Diamond-Blackfan Anemia. *Am. J. Hum. Genet*. 2010 ; 86 : 222-228.
- 20) Leger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem*. 2005 ; 280 : 38177-85.
- 21) Choessel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2007 ; 109 : 1275-83.
- 22) Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al. Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. *Blood*. 2007 ; 109 : 980-986.
- 23) Choessel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH et al. Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet*. 2008 ; 17 : 1253-1263.
- 24) Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al. Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol*. 2009 ; 11 : 501-508.
- 25) Ebert BL, Pretz J, Bosco J et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008 ; 451 : 335-339.

Congenital Dyserythropoietic Anemia

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

Congenital Dyserythropoietic Anemia の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

【メンバー】

真部	淳	聖路加国際病院小児科
神谷	尚弘	聖路加国際病院小児科
多賀	崇	滋賀医科大学小児科

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
Congenital Dyserythropoietic Anemia の効果的診断法の確立に関する研究班
研究代表者 真部 淳

平成 23 年（2011 年）3 月

1. 緒 言	255
2. 病態生理と臨床症状、検査所見	255
3. CDAの分類	255
4. 予 後	256
5. 診断	256
6. 治療法と治療指針	257
7. 問題点と将来展望	258
参考文献	258

1. 緒言

Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) は、1966年にCrookstonらにより初めて提唱され、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。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じる。形態的異常は多染性および正染性赤芽球レベルで著明である。1968年にHeimpelとWendtがこれらの疾患群をI型からIII型の3病型に分類し、近年、いくつかの亜型が報告されているものの、今でもこの分類は広く用いられている¹⁾。

2. 病態生理と臨床症状、検査所見

CDAの貧血の主因は、赤血球の成熟障害と骨髓内溶血による無効造血である。顆粒球系、リンパ球系および血小板系に異常はみられない。

貧血は軽症から重症まで様々で、基本的に大球性貧血である。網赤血球は正常ないし軽度増加にとどまっている。赤血球の大小不同、奇形、染色不同、好塩基性斑点などがみられる。末梢血赤血球寿命は短縮するが、溶血性貧血ほどではない。骨髓では著明な赤芽球の増加がみられ、各タイプによりそれぞれ特徴的な所見を有する(表1)。黄疸(間接型ビリルビンの上昇)、脾腫、血清鉄の上昇、ハプトグロビンの低下などがみられる。また、鉄回転の促進や鉄利用率低下など無効造血の所見を示す。鉄過剰状態であり、長期的には続発性ヘモクロマトーシスを来す。そのほか、各タイプ別に特徴的な所見を有する。

表1 CDA各病型の特徴

	Type I	Type II	Type III
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 クローニング未
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髓の赤芽球像			
光顕	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン橋	2核－多核の赤芽球 (10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
電顕	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や小 器官の流入	細胞膜内周の二重膜構 造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗i抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

3. CDAの分類

1968年にHeimpelとWendtにより提唱された3病型が今でも広く用いられているが、近年この分類に合致しない症例が報告されている。

I型は、中東や北アフリカの遊牧民であるベドウィン族に多く、常染色体劣性の遺伝形式をとるとされている²⁾。合指などの骨異常の合併をしばしば認めるとされている。MCVが高いなどmacrocytic anemiaが特徴

で、通常、赤芽球のinternuclear chromatin bridgeを認める。貧血の程度は、輸血不要の軽度のものから輸血依存例などさまざまとされ、一部の症例は当初輸血依存性であるが、貧血の改善がみられるものもあるとされる。2002年、15番染色体上の責任遺伝子CDAN 1 が同定された³⁾。

II型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に300例以上の報告がある⁴⁾⁵⁾。CDAの中でもっとも高頻度とされ、acidified serum test (Ham test) 陽性が典型的といわれている⁶⁾。2009年に20番染色体上の責任遺伝子SEC23Bが同定された⁷⁾。

III型は、スウェーデンの家系などから報告がなされ⁸⁾、macrocytic anemiaを呈し、貧血の程度は中等度から軽度とされている。骨髓で、大型で10核以上にもなる多核赤芽球がみられることを特徴とする⁹⁾。現在のところ責任遺伝子は明らかにされていない。

亜型 (Variant) は、I, II, IIIのいずれのタイプにもあてはまらないCDAとして報告され、これまでにIVからVIIまでのtypeが報告されている¹⁰⁾。

4. 予後

長期予後に関しては、ドイツのCDA Registryからの報告がある。21例 (19家系) を最長37年followしたもので、診断年齢は0.1歳から45歳。12例に輸血が施行、5例が1～10回の輸血を4歳までに施行されていたが、以後不要となっている。全例で鉄過剰症を認め、9例が7歳から36歳に除鉄療法を開始されている。解析時には5例の死亡例で死亡年令は31～57歳、心疾患、肝疾患が3例、耳の扁平上皮癌が1例、敗血症が1例であった¹¹⁾。

日本における十分な調査はなされていないが、小児例に対する多賀らの2006年の全国調査では、12例中5例が死亡、1例が輸血依存、1例が同種造血幹細胞移植、1例が摘脾、3例が無治療で生存中であった¹²⁾。

5. 診断

表2にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合はCDAを疑い、骨髓穿刺と除外診断、遺伝子検査などを行い、診断確定する。注意すべき点として、貧血は臨床上問題にならないほど軽度の場合があること、輸血依存であっても改善することがあること、小児やサラセミア合併例では大球性貧血を呈さないことがあること、などがあげられる。また、報告されているどのタイプにも合致しない症例もみられる。

CDAの診断は、他の先天性貧血疾患やdyserythropoiesisを伴う先天異常疾患を除外してなされるべきである。

図1には診断のフローチャートを、**表2**にはCDAを疑う所見、**表3**には主な鑑別疾患を示す。

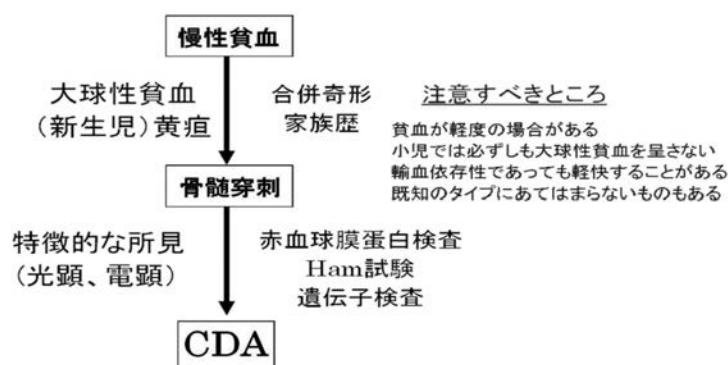


図1 CDA診断へのフローチャート

表2 CDAを疑う所見

a	黄疸がある、あるいは黄疸の既往がある
b	重度あるいは遷延性新生児黄疸
c	輸血歴、輸血依存性
d	大球性貧血
e	脾腫
f	原因不明の慢性貧血の家族歴
g	四肢、骨格奇形
h	赤血球形態異常
i	上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表3 CDAと鑑別を要する疾患

先天性疾患	
	サラセミア
	不安定ヘモグロビン症
	遺伝性球状赤血球症
	ピルビン酸キナーゼ欠損症
	先天性骨髄異形成症候群
後天性疾患	
	ビタミンB12欠乏症
	葉酸欠乏症
	鉄欠乏性貧血
	骨髄異形成症候群
	飲酒過剰
	急性骨髄性白血病
	再生不良性貧血
	パルボB19ウイルス感染
	AIDS
	マラリア
	肝疾患
	抗腫瘍剤投与後
	骨髄移植後

6. 治療法と治療指針

・輸血療法

多くの症例で貧血は持続性であるが輸血を必要とすることは少ない。貧血症状を有する、妊娠中などでは必要になる。一部の症例は輸血依存性になる。

・除鉄

輸血依存性の場合などで鉄過剰状態の場合は、除鉄療法が必要である。血清フェリチン値が1,000あるいは

1,500 ng/mL以上で行う。輸血依存性でなくても長期的には鉄過剰をきたすとされ、血清フェリチン値の定期的なモニタリングが必要である。

- ・摘脾

CDAは赤血球寿命が短縮していることから、一部の症例、特にtype IIで有効であるといわれている。Type Iでも有効な症例が報告されているが、あまり期待できないとされる。Type IIIでの有効例の報告もある。摘脾により血小板数の増加があり、Budd-Chiari症候群や門脈血栓症の報告があり、注意を要する。

- ・インターフェロン

Type Iでインターフェロン α の投与が有効であったとの報告があり、輸血依存の場合には考慮すべき治療法である。ただし、副作用、保険適応について留意する必要がある。Type IIには無効である。

- ・その他の薬物療法

赤芽球過形成による葉酸欠乏を予防するために、葉酸を投与することもある。

また、ビタミンEが有効であったという報告もある。

- ・造血幹細胞移植

輸血依存性のType I、 β サラセミアと合併したtype II症例などで報告がある。

わが国からも分類不能型の小児例での報告がなされている。

輸血依存症例で、適当なドナーがおれば考慮すべきである。

7. 問題点と将来展望

臨床症状、形態学的検査を中心とする血液一般検査と除外診断による診断がなされてきたため、正確な診断がなされていない可能性がある。また、軽症例・自然軽快例が見逃されている可能性がある。

わが国においては、2006年度の高賀らの全国調査により、ある程度のCDA患者が存在することが確認されたが、本疾患に遭遇する機会が多いであろう新生児医療に携わる医師などに本疾患が十分知られていないことなどから、実態が十分に把握できていない可能性が高い。成人例の把握もできていない。班研究などを中心に、本疾患の啓蒙を行うとともに中央診断や近年明らかになってきている遺伝子検査を取り入れることで的確な診断と症例の把握が可能になることが期待される。

参考文献

- 1) Heimple H and Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 34 : 103-115, 1968
- 2) Tamary H, Shalv H, Liria D, et al : Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood* 87 : 1763-1770, 1996
- 3) Dgany O, Avidan N, Delaunay J, Krasnov T, Shalmon L, et al, Congenital dyserythropoietic anemia type I ins caused by mutations in codanin-1. *American J Hum Genet.* 2002 ; 71, 1467-1474
- 4) Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A, Granatiero M, Melchionda S, Zelante L,

- Iolascon A. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11. 2 by genomewide search. *Am J Hum Genet.* 1997 ; 61 : 1112-6
- 5) Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, Chen X, Roberto R, Perrotta S, Lasalandra C, Gasparini P, Iolascon A, Carella M. Congenital dyserythropoietic anemia type II : exclusion of seven candidate genes. *Blood Cells Mol Dis* 2003 ; 30 : 22-9
- 6) Iolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al : Congenital dyserythropoietic anemia type II : molecular basis and clinical aspects. *Haematologica* 81 : 543-559, 1996
- 7) Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, Paw BH, Hopfner KP, Holzmann K, Russo R, Esposito MR, Spano D, De Falco L, Heinrich K, Joggerst B, Rojewski MT, Perrotta S, Denecke J, Pannicke U, Delaunay J, Pepperkok R, Heimpel H. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 936-40
- 8) Heimpel H and Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 34 : 103-115, 1968
- 9) Heimpel H : Congenital dyserythropoietic anemias : epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 83 : 613-621, 2004
- 10) Wickramasinghe SN and Wood WG : Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Bri J Haematol.* 131 : 431-446, 2005
- 11) Heimpel H, et al, *Blood.* 2006 ; 107 : 334-340
- 12) Taga T, Itoh T, Asami K, Inoue M, Yoshimasu S, Kikuchi A, Sugita K, Suzuki N, Manabe A, Iwasaki Y, Kosaka Y, Migita M, Ohara A : Congenital dyserythropoietic anemia in Japanese children. *Japan J Pediatr Hematol* 2008 ; 22 : 233-238

遺伝性鉄芽球性貧血

診療の参照ガイド（平成 22 年度版）

遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と診療の参照ガイド
作成のためのワーキンググループ

【メンバー】

張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野
大場 理恵	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野
古山 和道	東北大学大学院医学系研究科分子生物学分野

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立
研究代表者 張替秀郎

平成 23 年（2011 年）3 月

1. 緒 言	265
2. 診 断	265
1) 疾患概念	265
2) 診断基準	265
3) 診断のフローチャート	265
4) 鑑別診断	266
3. 疫 学	266
1) 発生頻度	266
2) 自然歴・予後	266
4. 病因・病態	266
5. 臨床症状、検査所見	267
1) 貧血	267
2) ヘモクロマトーシス	267
3) その他の合併症	268
4) 各病型の特徴	268
6. 治療法・治療指針	268
1) 薬物療法	268
2) 輸血療法	269
3) 造血幹細胞移植	269
7. 問題点・将来展望	269
参考文献	269

1. 緒 言

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、環状鉄芽球はミトコンドリアへの鉄の異常蓄積により形成される。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と、骨髄異形成症候群（MDS）およびアルコールや薬剤による二次性鉄芽球性貧血からなる後天性鉄芽球性貧血に大別される。遺伝性鉄芽球性貧血はまれな疾患で、ヘム合成不全、鉄-硫黄クラスター形成不全などにより、ミトコンドリアにおける鉄代謝に異常が生じ発症する難治性貧血である。1945年にCooleyがX連鎖性小球性低色素性貧血を呈する家族性貧血症を報告したが、1946年にRundlesとFallsがこの家系を含む2家系を報告したことで、このX連鎖性小球性低色素性貧血はRundles and Falls症候群と名づけられた¹⁾。後にこの貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS2）の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血（XLSA）であることが証明された²⁾。現在、遺伝性鉄芽球性貧血の原因としてこのALAS2の変異がもっとも多く報告されているが、その他にも鉄-硫黄クラスター合成・輸送に関わる遺伝子、ミトコンドリアDNA遺伝子、ミトコンドリアトランスポーター遺伝子、ミトコンドリアtRNA関連遺伝子など複数の遺伝子の変異が報告されている。さらに、原因遺伝子が同定されない遺伝性鉄芽球性貧血も多く、既報の遺伝子以外にも原因となる遺伝子が存在すると考えられている。遺伝性鉄芽球性貧血は、原因遺伝子の機能の多様性から、貧血以外に神経・筋など他の臓器に異常を認める場合が多く、また貧血の重症度もさまざまである。多くの遺伝性鉄芽球性貧血では特異的治療法がないものの、XLSAのように適切な診断・治療がなされれば、貧血の改善が期待できるみられるタイプも存在するため、遺伝子診断による確定診断が重要である。

2. 診 断

1) 疾患概念

骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。

2) 診断基準

環状鉄芽球が骨髄総赤芽球の15%を超える（FAB分類）

血清フェリチンの増加、不飽和鉄結合能減少を認める。

上記に加えて遺伝子変異が確認できたものが、遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断となる。家族歴は遺伝性鉄芽球性貧血を強く疑う所見である。

遺伝性で最も頻度の高いXLSAは小球性低色素性の貧血で男児発症を特徴とする。

環状鉄芽球の定義：核周囲1/3以上にわたって10個以上の鉄顆粒が存在（新WHO分類）

3) 診断のフローチャート

遺伝性鉄芽球性貧血の診断は、まず鉄芽球の存在、遺伝性を確認し、確定診断は遺伝子解析である。家系の中での遺伝性が明らかでない場合は、造血細胞以外の組織で遺伝子の変異を確認する。遺伝性鉄芽球性貧血の中ではALAS2変異によるXLSAの頻度が最も高いため、特に男児で家族歴を認める場合、また、診療過程でビタミンB6に反応性を認めた場合は積極的に遺伝子解析を行う。XLSAの場合は変異ALAS2たんぱく質の活性低下をin vitroで確認することも可能である。現在報告されている遺伝子変異を表1に示す。

4) 鑑別診断

以下に挙げる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

薬剤性、中毒性：抗結核薬、鉛等

アルコール性：ヘム合成酵素障害、VitB6欠乏

骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症のXLSA症例も報告されていることから³⁾、時に遺伝性との鑑別を必要とする。アルコール性、薬剤性の後天性鉄芽球性貧血については、生活歴、治療歴から鑑別する。薬剤性はVit B6に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。Vit B6はALAS2の補酵素であるため、その欠乏により、ALAS2活性が低下し鉄芽球性貧血の発症に至る。抗結核薬のINHはその代表的な薬剤である。骨髄異形成症候群の場合、多系統の血球に異常が認められる場合、染色体異常が認められる場合は除外できるが、貧血のみで、染色体異常がなく、ビタミンB6に反応する場合は、遺伝子解析を考慮する。

3. 疫学

1) 発生頻度

発症頻度は極めて稀で詳細な疫学データはない。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血はXLSAで、現在までに74家系、48種類のALAS2の変異が報告されている（未発表を含める）。83例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を解析した米国の報告では、ALAS2、SLC25A38、mitochondria DNA、PUS1に変異を認めた頻度はそれぞれ37%、15%、2.5%、2.5%であった⁴⁾。現在、厚生労働省研究班にて遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査中であるが、本邦において診断されている遺伝性鉄芽球性貧血はALAS2変異によるものがほとんどであり、SLC25A38、PUS1、ABCB7、GLRX5、SLC19A2遺伝子の変異は認められていない。

2) 自然歴・予後

極めて稀な疾患のため、疫学、病態解析に関してまとまった報告がなく、不明である。

4. 病因・病態

遺伝性鉄芽球性貧血の原因となる遺伝子は複数あり、それぞれの機能は異なっている。ヘム合成はミトコンドリアにおいてグリシンとスクシニルCoAが重合し、 δ -アミノレブリン酸が合成されるステップから始まるが、ALAS2は赤血球において特異的にこの重合を触媒する酵素であり、本遺伝子の変異によりヘム合成が不全となり、ミトコンドリアでの鉄利用障害が起こるものと考えられている。SLC25A38はミトコンドリア内膜に存在するトランスポーターであり、グリシンの輸送に関与していると考えられており、鉄芽球性貧血の発症機序はALAS2変異と同様であることが予想される⁵⁾。一方、thiamine transporterであるSLC19A2遺伝子の変異によるミトコンドリア鉄沈着は、thiamine欠乏によるスクシニルCoAの不足が原因と考えられている⁶⁾。ただし、SLC19A2の変異による鉄芽球性貧血はXLSAと異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、XLSA同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。Pearson-

marrow-pancreas症候群はmitochondria DNAの欠失によるものであり、神経・筋・外分泌機能に障害が認められ、多くは乳児期に死亡する⁷⁾。鉄芽球の形成機序は明らかとなっていないが、呼吸鎖遺伝子の異常によって鉄の還元障害が起こり、フェロケラターゼによるプロトポルフィリンへの鉄挿入が不全となっている可能性が考えられる。*GLRX5*はヘムと並ぶ鉄利用分子である鉄-硫黄クラスターの合成に関わる遺伝子であり⁸⁾、*ABCB7*はこの鉄-硫黄クラスターのミトコンドリアからの排出を担うトランスポーターである⁹⁾。いずれも、鉄-硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが、その機序は共通でない。すなわち、*GLRX5*の変異による鉄着はIRPを介した*ALAS2*活性低下によるものと考えられているが、*ABCB7*の変異においては、これらの所見は確認されていない。*PUS1*はtRNAの修飾に関与する遺伝子であり、本遺伝子の変異により、ミトコンドリアでのたんぱく質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが、鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっていない¹⁰⁾。いずれにおいても、ミトコンドリアでの鉄利用障害により、過剰な鉄がミトコンドリアに沈着し、環状鉄芽球が認められるようになる。この鉄過剰状態は細胞内の酸化還元反応を障害し、アポトーシスを誘導し貧血の発症に至ると考えられている¹¹⁾。

表1 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子	治療
XLSA*	X連鎖性	Xp11.21	ALAS2	Vit B6
XLSA / A**	X連鎖性	Xq13.1	ABC7	—
SA / GLRX5	常染色体劣性？	14q32.13	GLRX5	？
SA / SCL25A38	常染色体劣性？	3p22.1	SCL25A38	？
PMPS***	母性	ミトコンドリア	ミトコンドリア	—
TRMA****	常染色体劣性？	1q23.3	SCL19A2	Vit B1
MLASA*****	常染色体劣性？	12q24.33	PUS1	—

*X-連鎖性鉄芽球性貧血 **小脳失調を伴うX-連鎖性鉄芽球性貧血
 Pearson Marrow-Pancreas症候群 *チアミン反応性巨赤芽球性貧血
 *****ミトコンドリア筋症を伴う鉄芽球性貧血

5. 臨床症状、検査所見

1) 貧血

病型により軽度～中等度まで認められる。原因遺伝子が同じであっても、変異によって重症度が異なる。

2) ヘモクロマトーシス

病型と輸血量によりその程度は異なる。

HFE遺伝子に変異を認めるとヘモクロマトーシスの進行速度が速いが、日本人ではその遺伝子の変異の頻度は少ないといわれている。

3) その他の合併症

病型により、造血不全以外の臓器障害（Ataxia、代謝性アシドーシス、膵外分泌不全、インスリン依存性糖尿病、神経症状など）を認めることがある（各病型の特徴を参照）。

4) 各病型の特徴

XLSA：小球性低色素性貧血、全身の鉄過剰状態を認める。XLSAの多くの症例において、ALAS2たんぱく質の構造変化により、補酵素であるビタミンB6との親和性が低下することが貧血の原因となっていると考えられており、実際に半数以上でビタミンB6の投与にて貧血の改善を認める。

GLRX 5 変異による遺伝性鉄芽球性貧血：Glutaredoxin5の変異でFe-S clusters合成が障害される結果、ミトコンドリアに鉄が沈着する。骨髄での環状鉄芽球は少ないが、中等度の貧血、肝脾腫、鉄過剰を認める。

Ataxiaを伴うXLSA (XLSA/A)：早期より（通常1歳以内より）ataxiaを認める。Ataxiaは進行しないか、進行しても緩徐である。貧血は小球性低色素性である。貧血は軽度でpyridoxineに反応しない。ミトコンドリアの膜輸送蛋白であるABCB7遺伝子の変異が原因である。

SLC25A38変異による遺伝性鉄芽球性貧血：SLC25A38はglycineを輸送するミトコンドリアの膜蛋白遺伝子と考えられている。常染色体劣性遺伝で、前述の通り、ALAS2について、頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血と考えられている。多くは重度の小球性低色素性貧血を呈し、鉄過剰状態にあり、XLSAと同様の臨床症状を呈するため、XLSAを疑う症状を呈するもののALAS2の変異が認められない場合、本遺伝子の変異検索が必要である。

Pearson marrow pancreas syndrome：代謝性アシドーシス、ataxia、膵外分泌不全を伴う。通常乳児期に死亡する。貧血は正球性で好中球減少と血小板減少を時に伴う。ミトコンドリアDNAの欠損が原因で、通常孤発性でde novoの発症例が多い。

Thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA)：インスリン依存性糖尿病、神経性難聴を伴う全身性の疾患。稀な常染色体劣性遺伝で通常幼少期に診断される。貧血は巨赤芽球を伴う大球性の貧血である。Thiamineの投与に反応するが、葉酸やVitB12、pyridoxineには反応しない。Thiamine transporterであるSCL19A2遺伝子の異常が原因である。

Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA)：極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患。筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を特徴とする。Pseudouridyate synthase 1 gene (PUS1) の欠損により発症する。

6. 治療法

1) 薬物療法

(ア) ビタミン補充療法

pyridoxine投与

XLSAでは半分以上の患者がpyridoxineの経口投与に反応する（50～100 mg/day）。表2にXLSAにおける遺伝子変異を示す。Pyridoxineに反応する変異は網掛けで示す。

Thiamine投与

TRMAでビタミンB1(25～75 mg/day) の投与で反応を示す。

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(イ) 鉄キレート療法

特に輸血依存状態となった症例では、鉄過剰症によるヘモクロマトーシスのリスクが高く、フェリチン値、臓器障害の有無により、鉄キレート療法を行う。

2) 輸血療法

必要に応じて施行する。

3) 造血幹細胞移植

これまでに3例の報告がある¹²⁾。いずれも造血能の回復を認めており、造血幹細胞移植は効果があると考えられる。ただし、ヘモクロマトーシスを伴っている症例が多く、その他の合併症が致命的となる可能性もあるため、前処置等に配慮が必要と考えられる。

表2 XLSAにおける遺伝子変異（Pyridoxineに反応する変異は網掛けで示す）

Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree
4	L107P	1	6	R227C	1	9	R448Q	3
5	M154I	1	7	S251P	1	9	R452	C 6 (3)
	K156E	1		D263N	1			S 2
	D159	N 1		C276W	1			H 8 (2)
		Y 1		G291S	1	10	R458H	1
	T161A	1	8	K299Q	1		I476M	1
	F165L	2		V301A	1		Y506-fs	1
	R170	S 1		D351R	1		T508S	1
		C 2 (1)	9	T388S	1		R517	C 1
		L 3 (2)		C395Y	1			G 1
		H 1		G398D	1	11	P520L	2
	A172T	1		R411C	4 (1)		H524D	1
	D190V	1		G416D	1		R559H	1
	Y199H	1		M426V	1		R560H	3
	R204	Q 1		R436W	1		V562A	1
		stop 1					M567I	1
							S568G	2 (1)

7. 問題点・将来展望

遺伝性鉄芽球性貧血は、ビタミンB6等で治療が可能ながあり、遺伝子の変異の同定が重要である。しかしながら、希少疾患であるため、症例の把握と、遺伝子解析のセンター化が必要である。さらに、今後は既知の遺伝子変異を有さない症例における変異遺伝子の同定が課題であり、同様の課題を持つ他の遺伝性造血不全グループと共同で新規遺伝子同定システムを構築する必要がある。

参考文献

- 1) Rudles RW, Falls HF. Hereditary (?sex-linked) anemia. Am J Med Sci. 1946 ; 211 : 641-57
- 2) Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia : identification of the mutation in the erythroid-specific d-aminolevulinate synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. Blood. 1994 ; 84 ; 3915-24.

- 3) Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, Shimada T, Miyaoka K, Kanda C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood*. 2003 ; 101 : 4623-4.
- 4) Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia : evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; 54 : 271-278.
- 5) Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet*. 2009 ; 41 : 651-3.
- 6) Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1999 ; 22 : 300-4.
- 7) Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr*. 1979 ; 95 : 976-84.
- 8) Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood*. 2007 ; 110 : 1353-8.
- 9) Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet*. 1999 ; 8 : 743-9
- 10) Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA) *Am J Hum Genet*. 2004 ; 74 : 1303-8.
- 11) Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood*. 2003 ; 101 : 1188-93.
- 12) Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, Ryder J, Nieto Y, Rabinovitch R et al. , Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow transplantation*. 2003; 32 : 1053-6