

発刊によせて

診療ガイドラインは、既に多くの領域においてエビデンスベース（EBM）で作成され、それに基づき治療されるようになってきています。日本小児血液・がん学会は、小児血液疾患と小児がん領域の学術研究、社会への広報、調査研究及び資格認定等を行うことで、我が国の小児血液疾患と小児がんの医療の向上に寄与することを目的にした学術団体で、がん関連の診療ガイドラインとして、小児がん診療ガイドラインと小児白血病・リンパ腫診療ガイドラインを作成し、3年おきに改訂を行っています。一方で、今回、血液疾患のなかで、先天性骨髄不全症に対して、厚生労働科学研究費（難治性疾患等政策研究事業）「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」において2017年度版先天性骨髄不全症診療ガイドラインが作成されました。

ガイドライン治療は、エビデンスベース（EBM）で作成され、それに基づき治療のガイドラインが示されるものですが、これらの疾患においては希少疾患であるが故に、EBMがまだまだ十分でなく、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業でも得られたデータも決して十分なものではなく、そのエビデンスレベルが決して高いものばかりではありません。それぞれの疾患群に対して、それなりにいくつかのエビデンスを用いて解説し、フローチャートが作成されていますが、決して、確固としたガイドラインにはまだ至っていないものも少なくありません。先天性骨髄不全症はDNA損傷修復、テロメアの維持、リボソームの生成といった生命維持に重要な様々な原因遺伝子を有する疾患群ですが、近年の次世代シーケンサーの進歩により、網羅的な原因遺伝子の検索が可能となり、原因遺伝子変異を同定ができるようになってきています。臨床像の多様性が示され、単一性遺伝子疾患として対応が困難な症例もありますが、今後は、これらの遺伝子情報に基づいた根本的な治療法、適切なフォローアップ、遺伝カウンセリングなどへの対応も必要です。

よって、本ガイドラインは、実際に診療に従事する医師が適切な判断のもとに診療することが可能となるように作成されていますが、エビデンスレベルなどをきちんと精査することが必要です。ガイドラインで示された治療指針はあくまで現在得られているエビデンスに基づく指針であり、個々の患者の状況や家族を含めた希望、さらに最新の情報を吟味して治療法を決定することが重要で、最近のゲノム医療の進歩は、新たな情報が治療指針に直結する時代となってきています。

最後に、本ガイドラインの作成、改訂に取り組んでいただいた厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班及び日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業の先生方に深謝するとともに、本ガイドラインが、小児血液・がん疾患の専門医だけでなく、小児の骨髄不全症に関わる医療人に対して、適切な治療選択の指針になることを願っています。

2017年3月

一般社団法人 日本小児血液・がん学会理事長
檜山 英三

序 文

ヒトの血球は骨髄で造血幹細胞から分化し、血流によって身体の各所に移動し、生命維持に欠かせない役割を果たしている。骨髄不全は、造血の異常により血球産生が持続的に障害された状態を指し、易感染性、貧血、出血傾向といった症状を呈し、診断、治療が困難な難病である。再生不良性貧血、骨髄異形成症候群が代表的な疾患であるが、しばしばその境界は不明瞭であり、病態に応じた治療を行うことが重要である。

小児期に診断される骨髄不全は稀であり、成人の骨髄不全とは病態が異なっているため、病型分類も必ずしもうまく当てはまらないところがある。特に、小児の骨髄不全では、遺伝的な背景から発症する先天性骨髄不全の頻度が高いことがわかってきている。実際、本邦で行われた日本小児血液・がん学会中央診断で集積された骨髄不全症例のおよそ 10%は先天性骨髄不全症であった。先天性骨髄不全の原因遺伝子の多くは、DNA 損傷修復、テロメアの維持、リボソームの生成といった生命維持に重要な役割を果たしている。従って、先天性骨髄不全では、造血系だけでなく、様々な臓器に症状があらわれ、悪性腫瘍の発症リスクが高いことがあるため、疾患に応じた治療、フォローアップが求められる。そのためには、まず正確な診断が必要であるが、先天性骨髄不全は稀少かつ表現型、重症度が多様であるため、診断は必ずしも容易ではない。近年、次世代シーケンサーによって、網羅的遺伝子解析が可能となり、先天性骨髄不全に関連する既知の遺伝子を一挙に解析するターゲットシーケンスが、未知の遺伝子変異を探索する手段として用いられている。これにより、一つ一つの遺伝子の塩基配列を読んでいた時代に比して、迅速に原因遺伝子変異を同定できるようになってきているが、一方で、改めて臨床像の多様性が示され、一遺伝子一疾患といった単純な対応図式が成り立たない場合もあることが明らかとなってきている。また、病態に応じた根本的な治療法、自然歴に基づいた適切なフォローアップ方法、遺伝カウンセリングを含めた家族のケアについても未だ確立しているとは言い難い。

このような状況であるからこそ、先天性骨髄不全の診療について、ある一定の指針を示すことは重要である。先天性骨髄不全は稀少疾患であるため、多数例を用いた臨床試験に基づいたエビデンスに乏しい。しかし、本ガイドラインは、厚生労働省難治性疾患克服研究事業を中心に長年この分野で研究を積み重ねてきた本邦の専門家により、内外で集積された知見を基に作成されている。このガイドラインを参照に、多くの患者さんが正確な診断に至り、適切な治療を受けられるようになることを望む。また、このガイドラインの記載は、すべての患者に当てはまるものではなく、上述のようにこの分野には未解決の課題が山積している。今後の研究成果、読者の批判により、さらによいものに改訂されていくべきものと考えている。

2017年2月

一般社団法人 日本小児血液・がん学会再生不良性貧血・MDS委員会委員長
渡邊健一郎

はじめに

主要な先天性骨髄不全症には、Diamond-Blackfan 貧血、Fanconi 貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球形成異常症、Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症、先天性好中球減少症、先天性血小板減少症の 8 疾患がある。我が国における発症数は最も多い Diamond-Blackfan 貧血でも年間約 10 例と極めて稀で、いずれの疾患も難治である。平成 26 年度から、発症数が少なく共通点の多いこれらの 8 疾患の医療水準の向上をより効率的に進めるために、一つの研究班に統合した厚労省難治性疾患政策研究班「先天性骨髄不全研究班」(伊藤班)が発足し、研究を推進してきた。本研究班は、8 つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当している。これらの研究は、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し行われてきた。これまでの研究により、既知の原因遺伝子の解明が進み、我が国の 50%以上の症例で原因遺伝子が同定された。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を担当する「稀少小児遺伝性血液疾患研究班」(小島班)と連携して新規遺伝子探索を行い、Diamond-Blackfan 貧血、Fanconi 貧血や先天性血小板減少症の新規原因遺伝子が同定された。また、この解析の過程で、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することも明らかとなった。平成 27 年 7 月 1 日に、指定難病として、Diamond-Blackfan 貧血、Fanconi 貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球形成異常症が追加されたが、その指定に本研究班の研究成果が大きく貢献した。

平成 28 年度より新たに「先天性骨髄不全症研究班」(伊藤班)が発足した。本研究班では、その研究成果を医療現場に還元するために、これまでに研究班に集積された臨床的な知見を含め現状における最新の知見も整理し、「2017 年版診療ガイドライン」を作成し、日本小児血液・がん学会の認証を受けた後、書籍として出版することにした。ただし、先天性骨髄不全症は症例数が少なく、エビデンスレベルの高いガイドラインを示すにはまだ多くの問題があるため、現在推奨されている Minds の形式には沿っていない。また、この領域は、研究の進歩が日進月歩であるため、定期的に診療ガイドラインの改訂が必要である。

本ガイドラインは、研究班の総力を挙げて取り組んだ成果であり、改訂作業に取り組んでいた多くの先生方に心から深謝するとともに、本書が、血液の専門医ばかりではなく、一般の小児科医や内科医の日常診療に役立つ実践的な書籍として活用されることを期待したい。

2017 年 4 月

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班

主任研究者 弘前大学大学院医学研究科小児科学

伊藤 悦朗

目 次

口絵

発刊によせて

序文

はじめに

先天性骨髄不全症の患者数

I 作成ガイドラインについて

・作成組織

・本ガイドラインについて

1. はじめに
2. 本ガイドラインの基本的な考え方，記載方法
3. 先天性造血不全症の診断，治療
4. 利益相反
5. ガイドラインの検証と改定

II Diamond-Blackfan 貧血

・診断フローチャート

・診断へのアプローチ

- ① 疾病概念
- ② 診断基準
- ③ 鑑別診断
- ④ 重症度分類

・疫学

- ① 発症頻度
- ② 自然歴・予後

・病因・病態

・臨床症状

- ① 貧血
- ② 合併奇形
- ③ 悪性腫瘍の合併

・治療法

- ① 輸血
- ② 薬物治療
- ③ 造血幹細胞移植

・フォローアップ・問題点・将来の展望

・参考文献

III Fanconi 貧血

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 疾患概念
 - ② 診断基準
 - ③ 鑑別診断
 - ④ 重症度分類
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
- ・ 臨床症状
 - ① 身体奇形
 - ② 悪性腫瘍の合併
- ・ 治療法・治療指針
 - ① 輸血
 - ② 薬物療法
 - ③ 造血幹細胞移植
- ・ フォローアップ
- ・ 参考文献

IV 遺伝性鉄芽球性貧血

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 疾患概念
 - ② 診断基準
 - ③ 鑑別診断
 - ④ 重症度分類
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
- ・ 臨床症状・検査所見
 - ① 身体奇形
 - ② 悪性腫瘍の合併
 - ③ 検査所見

- ・ 治療法・治療指針
 - ① 薬物療法
 - ② 輸血療法
 - ③ 造血幹細胞移植
- ・ フォローアップ
- ・ 参考文献

V Congenital Dyserythropoietic Anemia

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 疾患概念
 - ② 診断基準
 - ③ 鑑別診断
 - ④ 重症度分類
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
- ・ 臨床症状・検査所見
- ・ 治療法，治療方針
 - ① 輸血療法
 - ② 除鉄
 - ③ 摘脾
 - ④ インターフェロン
 - ⑤ その他の薬物療法
 - ⑥ 造血幹細胞移植（HSCT）
- ・ フォローアップ，問題点，将来の展望
- ・ 参考文献

VI 先天性角化不全症

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 疾患概念
 - ② 診断基準
 - ③ 鑑別診断
 - ④ 重症度分類
- ・ 疫学

- ① 発症頻度
- ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
- ・ 臨床症状・検査所見
 - ① 身体奇形
 - ② 悪性腫瘍の合併
 - ③ 検査所見
- ・ 治療法・治療指針
 - ① 薬物療法
 - ② 輸血療法
 - ③ 造血幹細胞移植
- ・ フォローアップ（問題点・将来の展望）
- ・ 参考文献

VII Shwachman-Diamond 症候群

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 緒言
 - ② 疾患概念
 - ③ 診断基準
 - ④ 鑑別診断
 - ⑤ 重症度分類
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
- ・ 臨床症状
 - ① 身体奇形
 - ② 悪性腫瘍の合併
- ・ 治療法・治療指針
 - ① 血液学的合併症
 - ② 膵外分泌異常，栄養
 - ③ 骨異常
 - ④ 歯科的合併症
 - ⑤ 神経発達
- ・ フォローアップ
- ・ 参考文献

VIII 先天性好中球減少症

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 緒言
 - ② 疾病概念
 - ③ 診断基準
 - ④ 鑑別診断
 - ⑤ 重症度分類
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 自然歴・予後
- ・ 病因・病態
 - ① SCN-1
 - ② SCN-2
 - ③ SCN-3
 - ④ SCN-4
 - ⑤ SCN-5
 - ⑥ 周期性好中球減少症
- ・ 臨床症状
- ・ 治療法・治療指針
 - ① 対症療法
 - ② 根治療法
- ・ フォローアップ
- ・ 参考文献

IX 先天性血小板減少症

- ・ 診断フローチャート
- ・ 診断へのアプローチ
 - ① 疾病概念
 - ② 分類
 - ③ 診断基準
 - ④ 鑑別診断
- ・ 疫学
 - ① 発症頻度
 - ② 予後
- ・ 病因・病態

- ・ 臨床症状
 - ① 出血症状
 - ② 貧血
 - ③ 合併症
- ・ 治療法
 - ① 出血症状
 - ② 骨髄不全
- ・ フォローアップ
- ・ 参考文献

索引

先天性骨髄不全症の患者数

日本における先天性骨髄不全症に関する疫学統計は、表にあげる（旧）日本小児血液学会、（現）日本小児血液・がん学会疾患登録事業が唯一である。この登録事業は学会会員施設に対して毎年実施され、登録診断名は施設診断に基づいている。今後、遺伝子診断の進歩と臨床普及、診断基準の精緻化に伴い未診断例の解消による登録症例の追加や、診断変更がなされる可能性はあるものの、およその頻度が推測される。下段に同時期の特発性造血障害疾患の登録症例数を参考に掲げた。

この登録事業を元にした集計の限界は、登録診断名が施設に基づいていること、学会会員以外で診断された症例や、成人期診断症例の捕捉が出来ていない可能性などが挙げられる。本「先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017年版」に則った診断、遺伝子診断の普及により、更に正確な疫学統計になることが待たれる。

表出典：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究」平成 27 年度報告書

診断年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
疾患登録事業参加施設数	223	231	235	236	239	239	221	237	239
Diamond-Blackfan 貧血	9	6	9	10	6	9	6	11	10
Fanconi 貧血	5	4	6	1	4	2	6	6	3
遺伝性鉄芽球形貧血	No data	・	2	1	1	0	1	0	1
先天性赤血球形成異常性貧血	No data	・	1	0	0	1	0	0	1
先天性角化不全症	1	0	0	1	1	0	0	1	1
Shwachman-Diamond 症候群	0	1	1	2	0	0	2	2	0
先天性重症好中球減少症	2	1	2	0	3	4	4	1	2
周期性好中球減少症	1	3	2	3	2	3	5	3	0
先天性血小板減少症	No data	・	・	・	・	・	12	11	19

特発性再生不良性貧血	58	62	68	68	55	62	49	58	41
肝炎後再生不良性貧血	5	8	11	7	13	5	11	3	4
再生不良性貧血 / PNH 症候群	2	1	1	0	1	0	0	0	0
発作性夜間血色素尿症 PNH	No data	・	・	・	・	・	・	0	3
特発性 赤芽球癆	1	4	5	8	5	7	6	6	1

表

（旧）日本小児血液学会（現）日本小児血液・がん学会疾患登録事業に基づく先天性骨髄不全症患者数

表出典：厚生労働科学研究「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究」平成 27 年度報告書 一部改変

I 作成ガイドラインについて

作成組織一覧

編集

一般社団法人 日本小児血液・がん学会

作成主体

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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班
主任研究者 伊藤悦朗

【ガイドライン執筆者】（五十音順）

伊藤悦朗 弘前大学大学院医学研究科小児科学
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 東邦大学小児科学
金兼弘和 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野
唐川修平 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学
菅野 仁 東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科
國島伸治 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部
小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
小林正夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学
笹原洋二 東北大学大学院医学系研究科小児病態分野
多賀 崇 滋賀医科大学小児科学
高田 穰 京都大学放射線生物研究センター晩発効果研究部門
照井君典 弘前大学大学院医学研究科小児科学
長谷川大輔 聖路加国際病院小児科
張替秀郎 東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学
藤原 亨 東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学
古山和道 岩手医科大学生化学講座分子医化学分野
真部 淳 聖路加国際病院小児科
溝口洋子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学
村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
矢部普正 東海大学医学部細胞移植再生医療科
山口博樹 日本医科大学血液内科
渡邊健一郎 静岡県立こども病院血液腫瘍科

本ガイドラインについて

1. はじめに

先天性骨髄不全症候群は、骨髄不全、外表奇形、発癌素因を特徴とする遺伝性疾患の総称であり、赤血球などの単一細胞系列が障害される疾患と複数の細胞系列が障害されて汎血球減少を呈する疾患がある。主な疾患として、Diamond-Blackfan貧血 (DBA)、Fanconi貧血 (FA)、遺伝性鉄芽球性貧血 (CSA)、congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、Shwachman Diamond 症候群、先天性角化不全症 (DC) や複数の疾患を含む先天性好中球減少症と先天性血小板減少症などが知られている。

FAやDCは汎血球減少を呈し、DBA、CSA、CDA、先天性好中球減少症や先天性血小板減少症の多くは、単一細胞系列のみの減少を示す。しかし、中には、初診時には単一細胞系列の血球減少であったものが、経過とともに2~3系列の血球減少に移行したり、骨髄異形成症候群や急性白血病に移行したりすることもあるため、注意深い経過観察が必要である。

最近の分子生物学の進歩により、これらの疾患の原因遺伝子が次々と明らかにされてきた。我が国においても、DBA や FA などでは半数以上の症例で原因遺伝子が同定されるようになった。その結果、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することも明らかとなった。厚生省難治性疾患政策研究事業「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」では、これまでの班研究の成果を医療現場に還元するために、現状における最新の知見も整理し、「2017年版診療ガイドライン」を作成した。

2. 本ガイドラインの基本的な考え方、記載方法

先天性骨髄不全症候群のうち、最も頻度が高いDBAでも日本においては年間わずか10人前後、次に多いFAは5~6人であり、その他はさらに少数である。このため、その診断、治療の経験が豊富な医師は非常に限られている。本ガイドラインは、エキスパートがどのような診断・治療・フォローアップをしているか、一般の小児科医にも理解しやすい内容にするために、診断フローチャートを前面に出し、できるだけ図表化等も行い、具体的な臨床例や写真（骨髄・末梢血等）を用いてビジュアル化に努めた。また、実践的なガイドラインにするため、指定難病の診断基準との整合性が取れる形にてアップデートし、一般小児科医への啓発を目指し、連携・フォローアップも含めた内容とした。本ガイドラインが、血液の専門医ばかりではなく、一般の小児科医の日常診療にも役立つことを願っている。

3. 先天性造血不全症の診断、治療

臨床所見が極めて多彩であるため、診断が困難なことがしばしばある。FAでは染色体断裂性試験（外注で可能）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（名古屋大学小児科で解析可能）が、DBA では赤血球adenosine deaminase 活性や赤血球還元グルタチオンの測定（東京女子医大で解析可能）が有用と考えられている。しかし、その他の多くの遺伝性骨髄不全症候群には簡便な検査法がなく、診断は臨床診断に委ねられてきたが、他の遺伝

性骨髄不全症候群や後天性再生不良性貧血との鑑別は必ずしも容易ではなく、確定診断には遺伝子検査が必要である。ただし、DBAについては、臨床診断と遺伝子診断がほとんど一致しているため、弘前大学でDBA遺伝子パネルを用いて比較的迅速な遺伝子変異の同定が可能である。その他の疾患についても、名古屋大学小児科で遺伝性造血不全の遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定するという事業を行っている。

治療法の選択については、一般に症例数が少ないためにランダム化比較試験による治療法の解析はほとんど行われていない。根治を期待できる有効な薬物療法は開発されておらず、造血幹細胞移植が骨髄不全に対する唯一の根治療法である。しかし、移植前処置の方法など多くの検討が必要である。

4. 利益相反

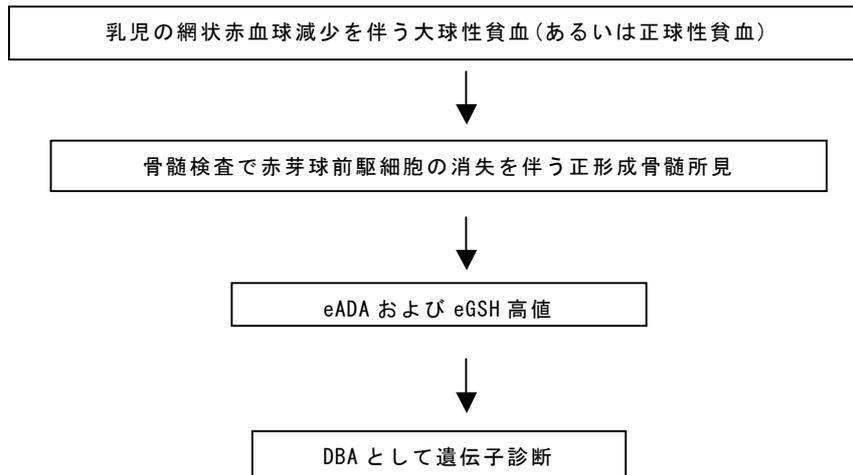
本ガイドラインの作成には、製薬会社などの企業の資金は用いられておらず、特記すべき利益相反 (conflict of interest:COI) はない。

5. ガイドラインの検証と改定

本ガイドラインは、守らなくてはならない規則ではなく、ガイドラインに従って治療が行われなかったとしても誤りではなく、治療方針の益と害を考慮し、個々の患者に応じた決定が重要である。先天性骨髄不全症は症例数が少なく、エビデンスレベルの高いガイドラインを示すにはまだ多くの問題があるため、現在推奨されている Minds の形式には沿っていない。また、この領域は、研究の進歩が日進月歩であるため、定期的に診療ガイドラインの改訂が必要である。

Ⅱ Diamond-Blackfan 貧血

診断のフローチャート



●DBA には、診断のために有用なスクリーニング法がない。Transient erythroblastopenia of childhood (TEC) との鑑別診断には、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) の高値 (mean \pm 3SD 以上) を確認することが有用である。しかし、DBA 症例の約 20% は eADA が有意の上昇を示さない。eADA と赤血球還元型グルタチオン濃度 (eGSH) の同時測定により、遺伝子検査で確定診断し得た DBA 症例は全例が家族内非罹患者と判別が可能である。

●次に確定診断のために遺伝子診断を行う。なお、通常のシーケンス法 (Sanger シーケンス、あるいは次世代シーケンスサーを用いたターゲットシーケンス) 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。このような解析を行っても、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約 50% にすぎない。

診断へのアプローチ

① 疾患概念

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。骨髓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、その後、RPS7, RPS10, RPS15A, RPS17, RPS24, RPS26, RPS27, RPL5, RPL11, RPL27, RPS29, RPL26およびRPL35aなどの遺伝子変異が少数例のDBAで発見された⁵⁾⁻¹²⁾。さらに最近、X連鎖の遺伝形式を示すDBAの症例に、赤血球・巨核球系転写因子GATA1をコードする遺伝子に変異が同定された¹³⁾。欧米では約50~60%^{9,14)}、本邦では約58%^{11, 12, 15)}の患者で遺伝子変異が見出されている。これまで発見されたDBA遺伝子はGATA1を除いて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¹⁶⁾。

DBAも他の先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髓異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍と大腸癌や骨肉腫などの固形癌を合併する頻度が高い¹⁷⁾。

以上より、DBAは、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

血病への移行や固形癌の合併を特徴とする血液疾患として疾患概念が確立された。

治療は赤血球輸血とステロイド療法が基本である。約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¹⁴⁾。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある^{14,18)}。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、我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進め、我が国の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、5)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。遺伝子変異が確認できれば診断は確定するが、約40%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) の定義

A. 診断基準

1. 1才未満発症である.
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髄所見を有する.
5. 古典的 DBA に見られた遺伝子変異を有する.

B. 診断を支持する基準

大支持基準

1. 家族歴を有する..

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) と還元型グルタチオン (eGSH) の高値 (注 1)
2. 古典的 DBA にみられる先天奇形を有する (表 1-付).
3. HbF の上昇.
4. 他の先天性骨髄不全症候群の証拠がない.

Definite: A の 5 項目のうち, 4 項目以上をすべて満たす.

Probable: 下記の①~③のいずれかを満たす.

- ① A のうち 3 項目 + B のうち 1 つの大あるいは 2 つの小支持基準.
- ② A のうち 2 項目 + B のうち 3 つの小支持基準.

注 1) eADA と eGSH を同時測定し, SVM 法による判別式により判定する¹⁹⁾.

表 1-付 Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

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
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
腎, 泌尿器	腎臓欠損, 馬蹄腎, 腎低形成
心・肺	心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 大動脈縮窄, 複雑心奇形
その他	
頸部	短頸, 翼状頸
眼	先天性緑内障, 斜視, 先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

③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, 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とされるが, 診断確定のための検査はなく, 除外診断となる. 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, DBA と異なり HbF および赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) は正常である (表 2)¹⁴⁾. また, 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 3 に示した 1) Fanconi 貧血, 2) Dyskeratosis congenita, 3) Shwachman-Diamond 症候群や 4) Congenital

amegakaryocytic thrombocytopenia の他, 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, 多くの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.

④重症度分類

DBA の重症度分類を表 4 に示す. 重症度分類の stage 2 以上が指定難病の対象となる. しかし, 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない場合でも, 高額な医療を継続することが必要な者 については, 医療費助

成の対象となる。

表 2 TEC との鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	1 歳未満	1 歳以上
遺伝形式	散发性, 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
eADA	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 <i>FANCB</i> : XLR	AR <i>DKC</i> : XLR <i>TERC</i> , <i>TINF2</i> : AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	<i>FANCA</i> (57-66%) <i>FANCB</i> (rare) <i>FANCC</i> (10-15%) <i>FANCD1/BRCA2</i> (2-4%) <i>FANCD2</i> (~2%) <i>FANCE</i> (rare) <i>FANCF</i> (2%) <i>FANCG/XRCC9</i> (9%) <i>FANCI/BACH1</i> (稀) <i>FANCL/PHF9/POG</i> (稀) <i>FANCM/Hef</i> (稀) <i>FANCN/PALB2</i> (2%) <i>FANCO/RAD51</i> (稀) <i>FANCP/SLX4</i> (稀) <i>FANCG/ERCC4</i> (稀) <i>FANCS/BRCA1</i> (稀) <i>FANCT/UBE2T</i> (稀)	<i>DKC1</i> (30%) <i>TERC</i> (<5%) <i>TERT</i> (<5%) <i>TINF2</i> (11%) <i>NOP10</i> (稀) <i>NHP2</i> (稀) <i>TCAB1</i> (稀) <i>RTEL1</i> (稀)	<i>SDBS</i> (95%)	<i>c-Mpl</i> (~100%)
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 ヶ月	9 ヶ月
先天奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	50% (up to 10 歳)	95% (好中球減少症)	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 80% が 30 歳までに死亡	正常	正常
平均余命	30 歳	亡	35 歳	3 歳までに 50% が死亡

FA: Fanconi anemia, DKC: Dyskeratosis congenita, SDS: Shwachman-Diamond syndrome,

MMC: mitomycin C, CAMT: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

DEB: diepoxybutane, AR: autosomal recessive, AD: autosomal dominant, XL: X-linked

表 4. 重症度分類

stage 1	軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注 1 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0 ~ 10.0 g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注 2 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2 ~ 8 週毎の輸血が必要なときを指す。

注 3 重症度分類の stage 2 以上が指定難病の対象となる。しかし、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

疫 学

①発生頻度

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。残りは散発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・がん学会の全国データによれば、1988~2011 年に登録された DBA 患者は特発性赤芽球癆と診断された症例も含め 175 名であった²⁰⁾。

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言えない¹⁴⁾。また、DBA は Fanconi 貧血より頻度は低いが、骨髄異形成症候群 (MDS)、白血病、大腸癌、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²¹⁾。

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²²⁾。さらに、別のリボソームタンパク (RPS7, RPS10, RPS17, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a および RPL26) の遺伝子変異が発見され、欧米で

は約 50~60%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)^{5-10) 23-26)}。一方、我が国では、既知遺伝子変異の同定率は約 30%と欧米より低い傾向であった²⁷⁾。しかし、最近、通常のダイレクトシーケンシング法では検出できない既知の DBA 原因遺伝子の片アレル欠失が約 10%の症例に存在することが明らかになった¹⁵⁾。さらに、その後の解析により、我が国でも約 57%

の症例で原因遺伝子の同定が可能となった(表 5) 11, 12)。

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

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、GATA1以外はすべてリボソームタンパク質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

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^{5), 28-31)}。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⁶⁾⁷⁾。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。最近、特にGATA1転写因子の翻訳低下が貧血を起こす重要な役割を果たしていることが明らかにされた³²⁾。

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³³⁾。

表 5 Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

遺伝子	欧米. (%)	日本
	n=272	n=160
RPS19	25	21.3
RPL5	6.6	9.4
RPL11	4.8	6.3
RPL35A	3.5	6.3
RPS17	< 1	5.0
RPL26	NA	0
RPS26	2.6	3.1
RPS7	NA	2.5
RPS10	6.4	0.6
RPS24	2	0.6
RPL27	NA	0.6
RPS27	NA	0.6
RPS15A	NA	1.9
GATA1	NA	0
Total	52.9	58.2

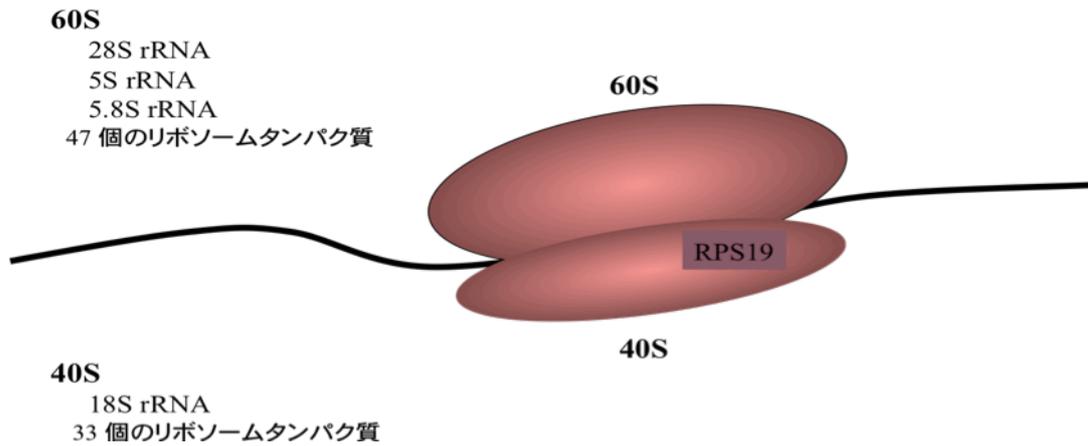


図2 リボソームの構造

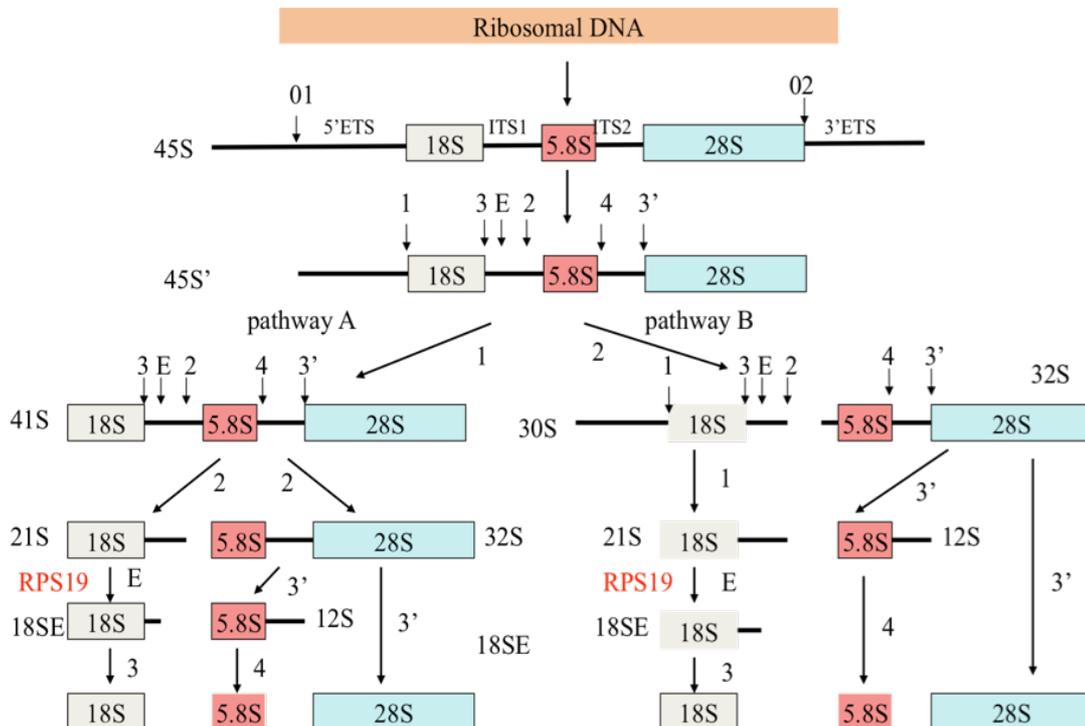


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

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site 1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, ITS1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.

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6)

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^{14, 34)}。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20%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9~21%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

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¹⁴⁾。北米DBAレジストリー(DBAR)に登録されている608例の前方視的解析から、白血病や固形癌を含めた全ての悪性腫瘍の発症率が、一般の集団に比べて有意に高いこと(5.4倍)が明らかになった¹⁷⁾。特にAML/MDS、骨肉腫、大腸癌、女性器腫瘍の発症率が高い。

表6 Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州	日本
患者数		420	229	113
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%	25%
上肢	母指骨数過多症、重複母指、母指低形成、平坦母指球、合指症、橈骨動脈欠損	21%	9%	16%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	7%	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%	17%
その他				
頸部	短頸、翼状頸	NA	4%	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%	3%
神経系	学習障害	NA	7%	12%
低身長		NA	30%	46%
合併奇形あり		47%	41%	50%
重複奇形		25%	24%	29%

治療法

① 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、8g/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。しかし、新生児期からの経口除鉄療法は確立していない。

② 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。乳児への長期ステロイド療法中

には *Pneumocystis jirovecii* 感染予防を行うことが望ましい³⁶⁾。初期治療として prednisolone 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¹⁴⁾。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¹⁴⁾。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロプラミド、EPO などが挙げられるが、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。

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²¹⁾。しかし、臍帯血移植(CBT)は 5 例に行われ、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増殖性疾患で死亡している。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。Busulfan（経口で 16 mg/kg あるいは 560 mg/m²）、cyclophosphamide（120~200 mg/kg）を中心とした前処置は HLA 一致同胞間移植が中心であるが、良好な成績が得られている。少数例ながら busulfan を半量にした前処置は非血縁骨髄でも良好な成績だが、busulfan を全く用いない前処置ではやや生着不全が多く、骨髄非破壊的前処置を支持するデータは不十分である³⁶⁾。

フォローアップ、問題点・将来の展

DBA は、貧血以外に輸血による鉄過剰症、ステロイドの長期投与による合併症を念頭に置いて患者のフォローアップを行う。また、悪性腫瘍の合併に注意しながら生涯にわたるフォローアップを行う必要がある。

我が国の Diamond-Blackfan 貧血患者は、日本小児血液・がん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行われていたが、診断は各施設に任されてきた。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³⁷⁾。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。

副腎皮質ステロイド療法以外の新規治療法の開発が望まれる。最近、マウスやゼブラフィッシュの DBA モデルを用いて、必須アミノ酸 L-ロイシンが貧血を軽減する効果があることが示され

た^{38,39)}。既に、DBA に対する治療効果をみる臨床試験が米国で始まっている。

既知の DBA の原因遺伝子が同定される割合は

半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある⁴⁰⁾。

文 献

- 1) Da Costa L, Willig TN, Fixler J, et al. : Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 13 : 10-15, 2001.
- 2) Josephs HW : Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 15 : 307-451, 1936.
- 3) Diamond LK, Blackfan KD : Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 56 : 464-467, 1938.
- 4) Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. : The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 21 : 169-175, 1999.
- 5) Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. : Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 86 : 222-228, 2010.
- 6) 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* 83 : 769-780, 2008.
- 7) Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. : Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 112 : 1582-1592, 2008.
- 8) Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. : Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 79 : 1110-1118, 2006.
- 9) Gazda HT, Preti M, Sheen MR, et al. : Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum Mutat* 33 : 1037-1044, 2012.
- 10) Mirabello L, Macari ER, Jessop L, et al. : Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multi-case Diamond-Blackfan anemia families. *Blood* 124 : 24-32, 2014.
- 11) Wang R, Yoshida K, Toki T et al. : Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 168 : 854-864, 2015.
- 12) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, et al. : Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 102 : e93-e96, 2016.
- 13) Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. : Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest* 122 : 2439-2443, 2012.
- 14) Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. : Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 142 : 859-876, 2008.
- 15) Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. : Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 119 : 2376-84, 2012. .
- 16) Narla A, Ebert BL : Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood* 115 : 3196-3205, 2010. .
- 17) Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. : Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 119 : 3815-3819, 2012. .
- 18) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, et al. : Diamon-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79 : 22-30, 2004. .
- 19) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, et al. : Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis* 59 : 31-36, 2016.
- 20) 小原 明 : 日本における小児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* 22 : 53-62, 2008.
- 21) 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* 11 : 601-607, 2007.

- 22) Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. : Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* 94 : 4294-4306, 1999.
- 23) Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. : Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol* 104 : 841-848, 1999.
- 24) 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* 89 : 480-489, 2004.
- 25) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. : Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 28 : 1178-1182, 2007.
- 26) 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* 30 : 321-327, 2009.
- 27) Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. : Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 95 : 1293-1299, 2010. .
- 28) Léger-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* 280 : 38177-38185, 2005.
- 29) Choesmel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. : Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 109 : 1275-1283, 2007.
- 30) 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* 109 : 980-986, 2007.
- 31) Choesmel 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* 17 : 1253-1263, 2008. .
- 32) Ludwig LS, Gazda HT, Eng JC, et al. : Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. *Nat Med* 20 : 748-753, 2014.
- 33) 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* 11 : 501-518, 2009.
- 34) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, et al. : ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol* 103 : 112-114, 2016.
- 35) Nomura A, Ohga S, Asaka Y, et al. : Pneumocystis carinii pneumonia in Diamond-Blackfan anemia: the necessity of chemoprophylaxis for young infants. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 7 : 7-11, 2000
- 36) Yabe H, Inoue M, Koh K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan; A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 48 (suppl) : s152, 2013.
- 37) Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. : Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 451 : 335-339, 2008. .
- 38) Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. : Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 120 : 2225-2228, 2012.
- 39) Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. : L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood* 120 : 2214-2224, 2012.
- 40) Ichimura T, Yoshida K, Yosuke O, et al. : Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. *Int J Hematol* 105 : 515-520, 2017.

担当者

伊藤悦朗 (弘前大学小児科)
小島勢二 (名古屋大学小児科)
大賀正一 (九州大学小児科)
小原 明 (東邦大学輸血部)
矢部普正 (東海大学細胞移植再生医療科)
照井君典 (弘前大学小児科)
村松秀城 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)

III Fanconi 貧血

診断のフローチャート

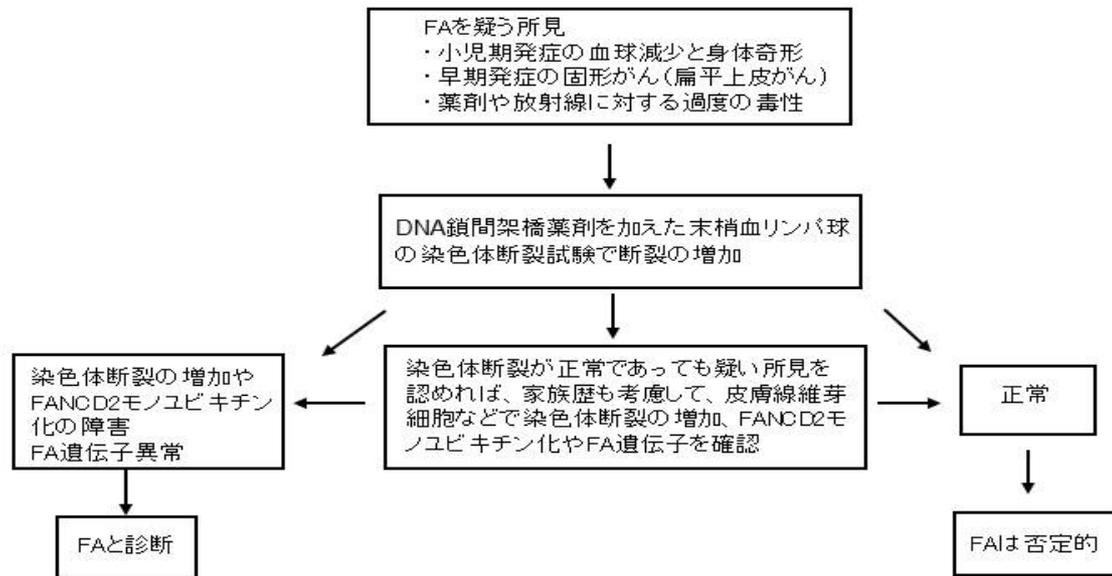


図1. Fanconi 貧血診断のフローチャート

● Fanconi 貧血 (Fanconi anemia: FA) 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) などの DNA 架橋剤を添加した染色体断裂試験を行う (図 1)。正常の細胞と比べて多数の染色体断裂と、その結果生じると考えられる染色分体交換が特徴的とされる。また、一部の遺伝子異常ではスクリーニング法として、FANCD2 産物に対する抗体を用いウエ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有用である。

● リンパ球に reversion を起こした細胞が増殖している体細胞モザイクの症例では、染色体脆弱がほとんどみられず判定困難であり、皮膚の線維芽細胞などを用いた染色体断裂検査や遺伝子検査などで初めて確定診断が得られる。FA 以外の染色体不安定性症候群を鑑別するうえで遺伝子検査が有用である。

診断へのアプローチ

① 疾患概念

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て Fanconi 貧血と命名し¹⁾、後年に 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、FA 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 mitomycin C (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、本疾患の基本病態が染色体不安定性にあることを明らかにした⁴⁾。最近の 20

年間では FA の原因遺伝子が次々と同定され、DNA 修復や発がんへの関与の機序が解明されてきた⁵⁾。

FA 患者においては、造血不全のほか、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) などの血液腫瘍および扁平上皮がんをはじめとした固形がんの合併が高頻度に認められる。本症における造血不全や血液腫瘍に対して、造血幹細胞移植は唯一治癒の期待できる治療法である。移植成績が不良であった代替ドナーからの造血幹細胞移植は、近年の移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上した。一方、固形がんの治療は困難で未だ予後不良である。FA は稀少疾患のために、無作為割付試験を含む前方視的治療研究によるエビデンスは存在しないため、国内外の疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに、わが国の FA 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 診断基準

DNA 修復欠損を基盤とした染色体の脆弱性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) MDS や AML への移行、3) 身体奇形、4) 固形がんの合併を特

徴とする。しかしその表現型は多様で、臨床像のみで本疾患を確定することはできない。近年の遺伝子診断の進歩により、80%以上の患者で責任遺伝子が同定されるようになっており、診断基準案を表 1 に示す。

③ 鑑別診断

汎血球減少症や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群と染色体不安定性症候群を鑑別する。いずれも稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像に特徴があり、その多くで原因遺伝子が同定されていることから遺伝子診断も可能となってきた。それぞれの疾患の概要を表 2 に示す。

④ 重症度分類

再生不良性貧血の重症度に関しては表 3 に示した後天性再生不良性貧血の重症度基準 (平成 16 年度修正) を用いて評価する。しかし、再生不良性貧血の重症度では該当しない場合でも、身体奇形や固形がんなどのために高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

表 1 Fanconi 貧血の診断基準(案)

診断のカテゴリ

A 症状

1. 汎血球減少
国際 Fanconi 貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。
貧血：ヘモグロビン 10g/dl 未満
好中球数：1,000/ μ l 未満
血小板：100,000/ μ l 未満
2. 皮膚の色素沈着
3. 身体奇形
上肢：親指の欠損・低形成，多指症，橈骨・尺骨の欠損
下肢：つま先合指，かかとの異常，股関節脱臼
骨格系：小頭症，小顎症，二分脊椎，側湾症，肋骨の変形・欠損
性腺：男性：性器形成不全症，停留睾丸，尿道下裂，小陰茎
女性：性器形成不全症，双角子宮，月経異常
眼：小眼球，斜視，乱視，白内障
耳：難聴，外耳道閉鎖，形態異常，中耳の異常
腎：低形成，欠損，馬蹄腎，水腎症
消化管：食道閉鎖，十二指腸閉鎖，鎖肛，気管食道瘻
心：動脈管開存，心室中隔欠損等種々の先天性心奇形
4. 低身長：半数以上は年齢相応身長の -2 SD 以下である。
5. 性腺機能不全

B 検査所見

1. 染色体不安定性（染色体脆弱）を示し，MMC などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると，染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症，Shwachman-Diamond 症候群，先天性無巨核球形血小板減少症，Pearson 症候群，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

D 遺伝学的検査

1. FA 遺伝子の変異が同定される。
(現時点で DNA の修復に働く 21 の Fanconi 貧血責任遺伝子が報告されている (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1 (BRCA2)*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCD1 (BRIP1)*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN (PALB2)*, *FANCO (RAD51C)*, *FANCP (SLX4)*, *FANQ (XPF)*, *FANCR (RAD51)*, *FANCS (BRCA1)*, *FANCT (UBE2T)*, *FANCU (XRCC2)*, *FANCV (REV7)*)

Definite:

- (1) B, C, D のうち 2 つ以上の項目を満たし，A の 1 項目以上を満たす

表 2 Fanconi 貧血の鑑別診断

AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant; XR, X-linked recessive

病態	疾患	遺伝形式	責任遺伝子	検査所見・臨床的特徴
先天性造血不全症候群	先天性角化不全症	XR ADまたは AR	<i>DKC1</i> , <i>TERC</i> , <i>TERT</i> など	骨髄低形成の汎血球減少症, テロメア長短縮 皮膚の網状色素沈着, 爪の萎縮, 口腔内白斑の古典的三徴ほか 扁平上皮癌, MDS, AML, 肺線維症の合併
	Shwachman-Diamond 症候群	AR	<i>SBDS</i>	好中球主体の汎血球減少症 膵外分泌異常による発育障, 脂肪性下, 感染, 低身長, 骨格異常, MDS, AML の合併
	先天性無巨核球性血小板減少症	AR	<i>MPL</i>	巨核球異常による血小板減少, 汎血球減少症へ移行 生後早期より出血症状
	Pearson 症候群	散発性	ミトコンドリア DNA	鉄芽球性貧血, 汎血球減少症へ移行 骨髄にて環状鉄芽球の出現, 骨髄系前駆細胞に空胞形成貧血, 鉄過剰に伴う膵外分泌障害, 心機能障害
染色体不安定性症候群	色素性乾皮症	AR	<i>XPA</i> , <i>XPB</i> , <i>XPC</i> , <i>XPD</i> , <i>XPE</i> , <i>XPF</i> , <i>XPG</i> , <i>XPV</i>	色素斑, 脱色素斑, 毛細血管拡張, 光線過敏症状, 露光部に皮膚がん
	毛細血管拡張性運動失調症	AR	<i>ATM</i>	進行性運動失調症, 免疫不全症, 放射線高感受性, 毛細血管拡張, 高発がん
	Bloom 症候群	AR	<i>BLM</i>	姉妹染色体分体の交換の頻度の上昇, 小柄な体型, 日光過敏性紅斑, 免疫不全症, 放射線高感受性, 高発がん
	Nijmegen 症候群	AR	<i>NBS1</i>	小頭症, 鳥様顔貌, 低身長, 放射線高感受性, T 細胞数の低下および B 細胞数の低下, 免疫不全による易感染性, 高発がん

表 3 再生不良性貧血の重症度基準 (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。

Fanconi 貧血に関しては上記 Stage2 以上を指定難病の対象とする。

なお, 症状の程度が上記の重症度基準等で一定以上に該当しなくとも, 高額な医療を継続することが必要な者については, 医療費助成の対象とする。

①発症頻度

1988～2011年において日本小児血液学会に登録されたFA患者は、造血障害性疾患1841例中111例(6.0%)を占め、男女差は認めなかった。我が国の年間発症数は5～10人で、出生100万人あたり5人前後とされ、海外からの報告とほぼ同程度である⁶⁾。*FANCB*と*FANCR*を除いて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FA登録では、1982年以来、北米のFA患

者を対象にその自然歴について大規模な前方視研究を行っている。それによると、10歳までに80%の、40歳までに90%の患者が、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33%の患者がMDSや白血病に罹患する。同様に、40歳までに28%の患者は固形がんを発症する⁷⁾。文献的報告による2000年以降のFA患者の全生存率の中央値は29歳であった⁸⁾。我が国の日本小児血液・がん学会の集計では、非移植症例30例の診断後10年生存率は63%であった⁹⁾。

病因・病態

FAは遺伝的に異なる多数のサブグループから構成され、現時点において21群(A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V)にそれぞれ対応する原因遺伝子(例えばA群の遺伝子は“*FANCA*”と呼ばれる)が同定されている。遺伝形式は*FANCB*, *FANCR*を除いて常染色体劣性遺伝形式を示す(B群は劣性X連鎖型, R群はゲノムの片アレル変異により発症するドミナントネガティブ型)。欧米での検討では、A群が最も高頻度(60-70%)であり、C群, G群と併せて80%以上を占める。しかし、最近の日本人における検討では、C群はほとんどなく¹⁰⁾、欧米で非常にまれなタイプが一定数見つかるなどの違いが明らかになりつつある。FA蛋白質は、他のDNA損傷応答蛋白質とも相互作用しつつDNA鎖間架橋(Interstrand crosslink, ICL)の修復に働く分子経路(FA経路)(図2)を形成し、ゲノム安定化によって造血幹細胞の維持生存、発がん抑制に重要な役割を果たしている。

FA遺伝子の中には、*BRCA2*(*FANCD1*)、*PALB2*(*FANCN*)、*BRIP1*(*FANCI*)、*RAD51C*

(*FANCO*)、*BRCA1*(*FANCS*)などのように家族性乳がんの原因となるものが数多く含まれている。これらの分子は、*RAD51*(*FANCR*)とともにFA経路の下流部分に組み込まれた「相同組換え修復」において機能する。家族性乳がんは、片アレル変異で発症し優性遺伝であるが(例えば母親と娘が二人とも乳がんを発症する等)、FAでは同じ遺伝子の両アレル変異で発症するため、両親が保因者であることが原則である。これらの家族性乳がん遺伝子が患児のFA発症の原因である場合には、両親や家族に発がんリスクの増大(乳がん、卵巣がん、膵がん等)とがん症例の集積が考えられるため、留意すべきである。奇妙なことに、*RAD51C*、*BRCA1*などの変異症例では、骨髄不全の発症が観察されていない。体内のDNA損傷とその修復に臓器特異性がある一例と思われ、そのメカニズム解明がより深い病態理解につながる可能性がある。

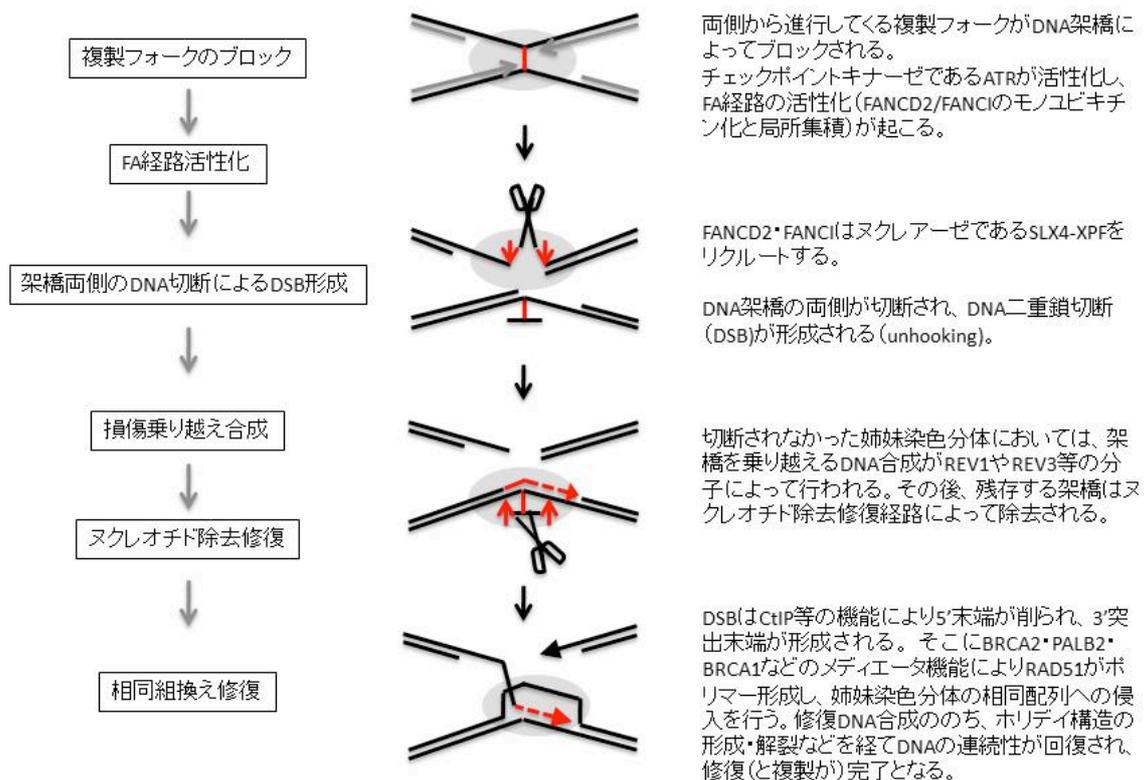


図2. DNA鎖間架橋のFA経路による修復モデル図

最近ヌクレオチド除去修復に関与する遺伝子(色素性乾皮症の原因となる)である *XPF* が *FANCD2* 遺伝子として同定された。DNA鎖間架橋の修復には、DNAをいったん切断してから架橋を取り除くなどの複雑なステップが要求される(図2)。XPFはヌクレアーゼであり、鎖間架橋の修復において、ヌクレオチド除去修復におけるものとは違うメカニズムで動員され、DNAを切断する。XPFの特定の変異によっては、鎖間架橋の修復のみができずヌクレオチド除去修復は可能なため、色素性乾皮症は発症せず、FA発症に至ると理解されている。

近年、DNA架橋を形成する内因性因子としてアセトアルデヒドが注目されている¹¹⁾。アルデヒド分解酵素遺伝子である *ALDH2* の遺伝子型と日本人FA患者の解析を行い、FA患者では造血幹細胞におけるアルデヒド蓄積によるゲノム障害が修

復できず、骨髄不全が進行する可能性が示唆された¹⁰⁾。また、この *ALDH2* 遺伝子型のホモバリエーションを持つFA患者は、生後すぐに骨髄不全とMDSに陥ることが明らかとなった。*ALDH2* バリエーションは日本、中国などの東アジア特異的に存在するため、この地域独特の重症病型として重要である¹⁰⁾。

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^{12,13)}。その原因遺伝子である *BRCA2*、*PALB2* は相同組換え修復の中心分子であり、それゆえの所見と考えられる。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し、診断においては注意深い解析が必要となり、長期間の観察が望まれる¹⁴⁾。

臨床症状

①身体奇形

FAの臨床像は多様で、診断基準の症状に示し

たように種々の合併奇形を伴う。国際 FA 研究基金の調査では身体異常が全くない症例は 25% を占めたが、我が国における報告では 7% と少なかった。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（表 4、口絵 3）^{8) 15)}。

② 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍は、FA にみられる最も重大な合併症であり、予後も不良となる。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がんを中心に固形がんの合併がみられる。FA にみられる悪性腫瘍の合併については、欧米においては、全症例の 15~20% に血液腫瘍の 5~10% に固形がんの合併が報告されている^{7) 16) 17)}。我が国では血液腫瘍の合併が 33%、固形がんの合併が 10.4% にみられた¹⁵⁾。MDS や AML への移行は思春期から成人期にかけてみられることが多い。MDS や AML を初発症状とすることもあり、

染色体核型異常として 7 番染色体や 3q, 1q 染色

体の異常や複雑核型を認めることが多い^{15,18)}。固形がんは移植の有無に関わらず観察され、20 歳代から若年成人にみられる。先に述べたように、*FANCD1*, *FANCN* の症例は小児期に悪性腫瘍や白血病などを合併し、著しく予後不良である^{12,13)}。*Wilms* 腫瘍、神経芽細胞腫、髄芽腫をはじめとした脳腫瘍や AML の占める割合が高く、2 つ以上の悪性腫瘍合併例が高頻度にみられた。表 5 には非移植患者と移植後患者に分けて、FA にみられる悪性腫瘍の内訳を示す。頭頸部扁平上皮がんについては、特定年齢における移植群の発がん危険率は非移植群よりも 4.4 倍と高く、発症年齢中央値も非移植群に対し移植群では有意に若かった⁸⁾。

表 4 Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

身体異常	文献報告 ⁸⁾ (2000 例から計算) %	日本 ¹⁵⁾ (105 例) %
皮膚	40	78
低身長	40	72
骨格		
母指/上肢	35	55
下肢	5	-
眼	20	10
耳・聴覚	10	16
頭蓋顔面部	-	12
頭部	20	-
顔面部	2	-
腎	20	16
性腺		
男性	25	12
女性	2	8
心・肺	6	16
消化管	5	14

文献 8) 15) より引用改変

表 5 Fanconi 貧血にみられる主な悪性腫瘍の文献報告例⁸⁾

腫瘍の部位・型	全症例数*	男性	女性	中央値年齢(範囲)
A) 非移植患者				
白血病	175	86	71	13 (0.1-49)
骨髄異形成症候群	110	56	51	14 (2-49)
固形腫瘍	124	42	76	23 (0.2-56)
頭頸部扁平上皮がん	43	17	26	29 (13-56)
食道	14	3	11	29 (20-50)
外陰・肛門	21	0	21	27 (14-38)
子宮頸部	6	0	6	22 (3.7-25)
脳	24	9	11	3 (0.5-11)
乳腺	7	0	7	37 (26-45)
肺	4	4	0	30 (23-34)
胃	3	3	0	21, 22, 35
腎 (Wilms 腫瘍を含む)	17	9	6	1 (0.5-36)
リンパ腫	2	1	1	0.3, 2.5
神経芽腫	6	4	1	0.8 (0.2-1.4)
肝細胞がん	30	20	10	14 (5-50)
肝腺腫	16	7	9	11 (8-48)
B) 移植後患者				
白血病	8	-	4	5-18
頭頸部扁平上皮がん	41	22	19	22 (9-34)

*重複がん症例を含む
文献 8) より引用改変

治療法・治療方針

FA の治療は骨髄不全の改善と、固形がんや種々の身体奇形や内分泌異常の合併症に対する治療がある。身体奇形は小児外科、整形外科、耳鼻科等と連携をとり手術を施行する。FA 患者では低身長、糖尿病、甲状腺機能低下症や原発性性腺機能不全などの内分泌異常を伴う症例が多く、病状にあわせて治療を行う。以下に、骨髄不全に対する治療につき述べる。

①輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は通常 6g/dL を維持するように輸血するが、自覚症状や日常の運動量によって目標値を変更する。血小板数は、5,000/ μ L を維持することが望ましく、出血症状に合わせて目標値を検討する。

②薬物療法

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、granulocyte-colony stimulation factor (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、貧血に対するエリスロポイエチンの投与は行

わない。FA 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く¹⁹⁾、男性化や肝腫瘍の合併もあり、造血幹細胞移植の成績低下を招くという報告もあるため²⁰⁾、その適応や投与期間は慎重に判断する。我が国で使用可能な蛋白同化ホルモン製剤として、metenolone がある。danazol 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保険適応はなく、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。

③造血幹細胞移植

FA 患者の骨髄不全に対し、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。後天性再生不良性貧血の移植前処置で用いられる放射線照射や大量 cyclophosphamide (CY) の投与は移植関連毒性が強く、fludarabine (Flu) を含み CY を減量した移植前処置が施行されるようになってから、移植の成績は向上した。本邦においても Flu を含む前処置で移植された HLA 一致

血縁ドナーや非血縁や HLA 不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも極めて優れた治療成績が得られている。表 6 に海外各施設における FA

に対する造血幹細胞移植の治療成績を示す(20-28)。

表 6 Fanconi 貧血に対する造血幹細胞移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前処置	症例数	GVHD 予防	急性 GVHD II-IV 度 (%)	慢性 GVHD (%)	1~3 年 生存率 (%)
Seattle ²¹⁾	HLA 一致同胞骨髄	CY	9	CyA+MTX	22	0	89
Paris ²²⁾	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI	50	CyA	55	70	74
Brazil ²³⁾	HLA 一致血縁骨髄	CY	43	CyA+MTX	16	28	93
EBMT ²⁰⁾	HLA 一致非血縁骨髄	CY+TAI CY+TBI±ATG	69	CyA+MTX CyA+corticosteroid CyA±T 細胞除去	43	43	33
EBMT ²⁴⁾	HLA 一致血縁非血縁骨髄・末梢幹細胞	さまざま	795	さまざま	19-37	16-32	65 (5 年)
Minnesota ²⁵⁾	非血縁骨髄	Non-Flu(CY+TBI) など Flu+CY+ATG+TBI など	52 46	T 細胞除去 CyA ほか	31	31	13 52
Minnesota ²⁶⁾	代替ドナー骨髄・臍帯血	TBI+CY Flu+CY+ATG+TBI	130	T 細胞除去 CyA ほか	20	10	63
Japan ²⁷⁾	HLA 一致同胞骨髄	CY+TAI/TBI±ATG Flu+CY+ATG	8 7	CyA+MTX CyA+MTX	12 0	38 0	100 100
Japan ²⁸⁾	代替ドナー骨髄・臍帯血	Flu+CY+ATG+TAI/TBI	27	tacrolimus+MTX±MMF	11	31	96

HLA: Human Leukocyte Antigen, GVHD: graft-versus-host disease, CY: cyclophosphamide, TAI: thoracoabdominal irradiation, TBI: total body irradiation, ATG: antithymocyte globulin, Flu: fludarabine, CyA: cyclosporine A, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil

表 7 Fanconi 貧血の移植適応(案)

病型	適応
再生不良性貧血 Stage I (軽症) Stage II (中等症) Stage III (やや重症) Stage IV, V (重症・最重症)	経過観察 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推奨 HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植 HLA1 抗原不一致血縁ドナー, HLA 一致~HLA1 抗原不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。
骨髄異形成症候群・白血病 RA RAEB・白血病	再生不良性貧血に準じるが、顕著な異形成や染色体核型異常を伴う症例では HLA 一致血縁ドナー, HLA 一致非血縁ドナー等を含めて考慮する。 HLA1 抗原不一致血縁ドナー, HLA 一致~HLA1 抗原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 抗原不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia excess of blasts

表 8 Fanconi 貧血に対する移植前処置法 (案)

再生不良性貧血および RA HLA 一致同胞ドナー Flu 25 mg/m ² × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)	代替ドナー TLI/TAI 3Gy (分割なし) (day-8) Flu 25 mg/m ² × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)
RAEB および急性白血病 (ドナーに関わらず同一前処置) TBI 4.5 Gy (3 分割) (day-9~day-8) Flu 25 mg/m ² × 6 days (day-7~day-2) CY 10 mg/kg × 4 days (day-5~day-2) ATG 1.25 mg/kg × 4 days (day-5~day-2)	

HLA: Human Leukocyte Antigen, RA: refractory anemia, RAEB: refractory anemia excess of blasts, Flu: fludarabine, CY: cyclophosphamide, ATG: antithymocyte globulin, TAI: thoracoabdominal irradiation, TLI: total lymphoid irradiation, TBI: total body irradiation

表 9 Fanconi 貧血に対する GVHD 予防法 (案)

ドナー	GVHD 予防
HLA 一致同胞ドナー 10 歳未満 10 歳以上	CyA (1.5mg/kg × 2/日 2 または 3 時間点滴) CyA (1.5mg/kg × 2/日 2 または 3 時間点滴) および 短期 methotrexate (day 1 に 10 mg/m ² , day 3, 6, (11) に 7 mg/m ²) の併用
代替ドナー (年齢は問わない)	tacrolimus (0.02 - 0.03mg/kg/日 持続点滴) および 短期 methotrexate (day 1 に 15 mg/m ² , day 3, 6, 11 に 10 mg/m ²) の併用

GVHD: graft-versus-host disease, HLA: Human Leukocyte Antigen, CyA: cyclosporine A

(1) 移植適応

FA 患者では、10 歳以上になると血液悪性腫瘍への移行頻度が増えることや、移植後の慢性 graft-versus-host disease(GVHD)の合併頻度が高くなることから、非腫瘍化患者でも 10~15 歳を移植適応年齢の目安とする。ただし全例が移植適応となるわけではなく、表 7 に示したように、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早期に移植を実施する。また、ALDH2 活性の欠損を伴う例では急速な骨髄不全の進行や MDS へ移行が早く、早期の移植を考慮する²⁹⁾。

(2) 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。

FA に対する造血細胞移植後の二次発がんは、慢性 GVHD が危険因子になるので、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³⁰⁾。

また、生着不全のリスクが高い非血縁臍帯血移植も推奨しないが³¹⁾、少線量放射線と Flu を前処置に用い、移植細胞数も十分な場合には生着率の向上が報告されており、適切な骨髄ドナーが得られない場合には考慮する³²⁾。

(3) 移植前処置と GVHD 予防法

病期別およびドナー別の移植前処置法と GVHD 予防法をそれぞれ表 8 と表 9 に示す。AML を発症した FA の根治療法は造血幹細胞移植であり、芽球比率の高い過形成骨髄の症例では、移植前に化学療法を行うことも考慮されるが、化学療法として確立されたレジメンはない。減量した FLAG 療法³³⁾や少量 Cytarabine の持続投与などで効果が得られることもあるが、過度の治療毒性や感染症を起こさないうちに造血幹細胞移植を施行することが重要と思われる。

FA は遺伝性疾患であり，家族性乳がん遺伝子との関わりも含め，遺伝カウンセリングが可能な医療機関への受診が望ましい．また移植の有無に関わらず，固形がんの観察を含む長期的な経過観察が必要である．固形がんに対する治療として，放射線療法や抗がん剤による化学療法は治療関連毒性が強く困難であり，最適な投与量や照射量

を含めて確立された方法はなく，外科的切除が中心となる．早期発見が最も重要であり，頭頸部，食道，肝臓，婦人生殖器の定期的な検診が必要である．舌がん，食道がんの発症が多いため，がんの誘因となるたばこ，飲酒，刺激物の摂取を控え，口腔内の清潔保持に努める．

文 献

- 1) Fanconi G : Familiare infantile perniziosaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution) Jahrbuch für Kinderheilk 117 : 257-280, 1927.
- 2) Fanconi G : Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia(F.A.). Semin Hematol 4 : 233-240, 1967.
- 3) Schroeder TM, Anchütz F, Knopp A : Spontaneous chromosome aberrations in familial panmyelopathy. 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) Bogliolo M, Surrallés J : Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. Curr Opin Genet Deve 33 : 32-40, 2015.
- 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 22 : 53-62, 2008.
- 7) Kulter DI, Singh B, Satagopan J, et al. : A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 101 : 1249-1256, 2003.
- 8) Shimamura A, Alter BP. : Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood reviews 24 : 101-122, 2010.
- 9) 矢部みはる, 谷ヶ崎博, 迫 正廣, 他. : Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告. 日小血会誌 17 : 554-556, 2003.
- 10) Hira A, Yabe H, Yoshida K, et al. : Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. Blood 122 : 3206-3209, 2013.
- 11) Lnagevin F, Crossan GP, Rosado IV, et al. : Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehyde in mice. Nature 475 : 53-58, 2011.
- 12) Malric A, Defachelles AS, Leblanc T, et al. : Fanconi anemia and solid malignancies in childhood: A national retrospective study. Pediatr Blood and Cancer 62 : 463-470, 2015
- 13) Mitchell R, Wagner JE, Hirsch B, et al. : Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. Br J Haematol 164 : 384-395, 2014.
- 14) Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al. : Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. Blood 105 : 1329-1336, 2005.
- 15) 矢部みはる : Fanconi 貧血の診断と治療. 日小会誌 116 : 1205-1212, 2012.
- 16) Alter BP : Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 97 : 425-440, 2003.
- 17) Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. : Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 101 : 822-826,

2003.

- 18) Mehta PA, Harris RE, Davies SM, et al. : Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogen* 203 : 180-186, 2010.
- 19) 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.
- 20) Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. : 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.
- 21) Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, et al. : Marrow transplantation for Fanconi anemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* 92 : 699-706, 1996.
- 22) Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. : Transplantation for Fanconi anemia: 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* 103 : 249-255, 1998.
- 23) Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. : HLA matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biol Blood and Marrow Transplant* 13 : 1455-1460, 2007.
- 24) Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al. : FA Committee of the Severe Aplastic Anemia Working Party; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 122 : 4279-4286, 2013.
- 25) Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. : Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 109 : 2256-2262, 2007.
- 26) MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, et al. : Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 125 : 3798-3804, 2015.
- 27) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, et al. : Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant* 16 : 340-345, 2012.
- 28) Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, et al. : 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.
- 29) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, et al. : The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi anemia infants is influenced by patient, but not maternal *ALDH2* genotype. *Br J Haematol* 175 : 457-461, 2016.
- 30) Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. : 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.
- 31) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. : Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339 : 1565-1577, 1998.
- 32) Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. : Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: Risk factor analysis for engraftment and Survival. *Biol Blood and Marrow Transplant* 13 : 1073-1082, 2007.
- 33) Mehta PA, Ileri T, Harris RE, et al. : Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 48 : 668-672, 2007.

担当者

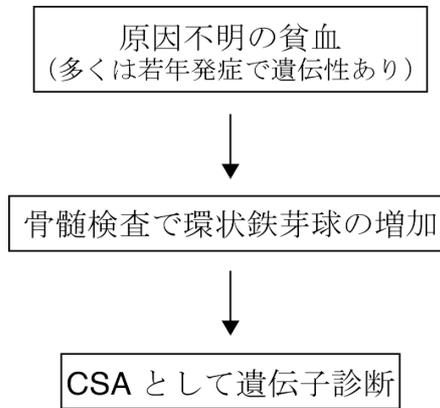
矢部 普正（東海大学医学部細胞移植再生医療科）

高田 穰（京都大学放射線生物研究センター 晩発効果研究部門）

村松 秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

IV 遺伝性鉄芽球性貧血

診断のフローチャート



● 遺伝性鉄芽球性貧血 (congenital sideroblastic anemia: CSA) は、まず若年発症かつ遺伝性の原因不明の貧血により疑い、骨髄検査により環状鉄芽球の存在を確認する。

● 最終的には遺伝子解析により診断を確定する。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し、胚細胞変異であることを確認することも重要である。

診断へのアプローチ

① 疾患概念

鉄芽球性貧血は赤芽球のミトコンドリアに鉄の異常沈着を認める貧血の総称で、遺伝性・後天性の様々な病態が含まれている。遺伝性鉄芽球性貧血については、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において赤芽球に鉄顆粒の存在を見出して報告したのが始まりである¹⁾。当初報告された X 連鎖性小球性低色素性貧血は、後になり赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS2: erythroid specific 5-aminolevulinic acid synthase) をコードする遺伝子の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血 (X-linked sideroblastic anemia: XLSA) であることが証明された²⁾。後天性鉄芽球性貧血については、1956年に現在の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) に相当する慢性不応性貧血に

同様な鉄芽球が認められること、薬剤やアルコール常飲者でも本病態がみられることが報告され、1965年に鉄芽球性貧血の概念が確立された¹⁾。現在では鉄芽球性貧血は遺伝性のものより後天性つまり MDS に伴うものがはるかに多いことが明らかとなっている。遺伝性鉄芽球性貧血の原因として ALAS2 遺伝子の変異が最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。表 1 に主な遺伝性鉄芽球性貧血とその原因遺伝子を示す。ただし、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。

表 1. 遺伝性鉄芽球性貧血の分類

	遺伝様式	染色体	遺伝子	治療
XLSA	X連鎖性	Xp11.21	<i>ALAS2</i>	ビタミン B6
XLSA/A	X連鎖性	Xp13.3	<i>ABCB7</i>	-
SA/GLRX5	常染色体劣性	14q32.13	<i>GLRX5</i>	-
SA/SLC25A38	常染色体劣性	3p22.1	<i>SLC25A38</i>	-
PMPS	母性遺伝*	Mitochondria	Mitochondria DNA	-
TRMA	常染色体劣性	1q24.2	<i>SLC19A2</i>	ビタミン B1
MLASA1/PUS1	常染色体劣性	12q24.33	<i>PUS1</i>	-
MLASA2/YARS2	常染色体劣性	12p11.21	<i>YARS2</i>	-
SIFD	常染色体劣性	3p26.2	<i>TRNT1</i>	-

略語 : XLSA, X-linked sideroblastic anemia; XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome; TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and sideroblastic anemia. SIFD, sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay.

*孤発例の報告あり。

表 2. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準

- A. 臨床症状として、貧血、鉄過剰に伴う症状（膵外分泌障害、肝障害、心機能障害）を主とするが、小児期発症例では神経筋症状を認めうる。
- B. 以下の検査所見を全て満たす
1. 貧血（男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl）
 2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現（15%以上）
 3. 血清鉄の上昇
 4. 不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下
 5. 血清フェリチンの上昇
- C. 鑑別診断として以下の疾患が除外できる
1. 骨髄異形成症候群
 2. 二次性鉄芽球性貧血（薬剤性、アルコール性、鉛中毒、銅欠乏）
 3. その他の先天性疾患
- D. 以下のいずれかの遺伝子の機能喪失型変異を認める
ALAS2, *SLC25A38*, *PUS1*, *ABCB7*, *GLRX5*, *SLC19A2*,
ミトコンドリア DNA, *YARS2*, *TRNT1*
- A によって本症を疑い、B かつ D を満たした場合は確実例 (Definite) とし、小児期に発症し、B かつ C を満たし、家族歴を有する場合は疑い例 (Probable) とする。

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。

② 診断基準

鉄芽球性貧血の検査所見の特徴は、末梢血検査における貧血（男性 Hb<13g/dL, 女性 Hb<

12g/dL）、骨髄における環状鉄芽球の出現（赤芽球の 15%以上：環状鉄芽球は核周囲 1/3 以上にわたって 10 個以上の鉄沈着物（鉄顆粒）が存在するものと定義される）である。さらに種々の程度で全身性の鉄過剰所見を伴うことが多い³⁾⁴⁾。遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準を表 2 に示す。

表3. 遺伝性鉄芽球性貧血の重症度分類

軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7-10 g/dL
やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 以上
重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満

③鑑別診断

表2に示すように、後天性鉄芽球性貧血である二次性鉄芽球性貧血、骨髄異形成症候群及びその他の先天性疾患（他項参照）を除外する必要がある。

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、家族歴の有無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⁵⁾、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。薬剤性はビタミンB6に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。ビ

タミン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。多系統の血球に異常が認められる場合や染色体異常が認められる場合は骨髄異形成症候群の診断となるが、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べきである。

④重症度分類

遺伝性鉄芽球性貧血の重症度分類を表3に示す。

疫 学

①発症頻度

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80種類以上のALAS2の変異が確認されている（表4）³⁾。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⁶⁾。厚生労働省研究班（遺伝性鉄芽球性貧

血の診断分類と治療法の確立班）にて本邦の遺伝子が確定した症例の大多数はALAS2遺伝子変異によるXLSAであり、その他、ミトコンドリアDNA異常に伴うPearson-marrow-pancreas症候群(PMPS)、SLC25A38遺伝子変異に伴う遺伝性鉄芽球性貧血例も同定されている（図1）⁷⁾。

②自然歴・予後

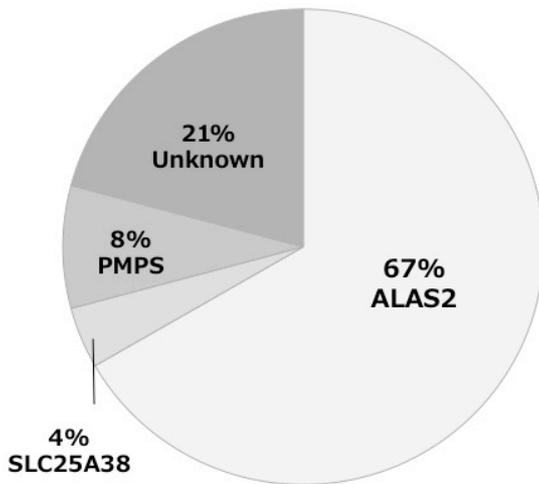
極めて稀な疾患のため、疫学・病態解析に関してまとまった報告がなく、不明である。

表4. これまでに確認されているXLSAにおけるALAS2遺伝子変異

Position	Substitution	No. of Pedigree	Position	Substitution	No. of Pedigree	Position	Substitution	No. of Pedigree	
Ex 4	L107P	1	Ex 7	I289T	1	Ex 9	R458H	1	
Ex 5	M154I	1		G291S	1		C471Y	1	
	K156E	1		K299Q	1		I476N	1	
	D159	N	1	V301A	1	Y500C	1		
		Y	1	P339L	1	Y506-fs	1		
	T161A	1	Ex 8	D351R	1	T508S	1		
	F165L	2		R375C	1	R517	C	1	
	R170	S		1	T388S		1	G	1
		C	2	C395Y	1	P520L	3		
		L	3	G398D	1	H524D	1		
		H	2	L406F	2	K535del	1		
	A172T	1	Ex 9	R411	C	6	R559H	1	
	D190V	1			H	4	R560H	2	
	Y199H	1		G416D	1	V562A	1		
R204	Q	1		I418S	1	M567	I	1	
	Stop	1		M426V	1		V	1	
Ex 6	R218H	1		R436W	1	S568G	2		
	R227C	1		R448Q	3	R572H	2		
	E242K	1		R452	C	9	CATA	G>C	1
	S251P	1			G	1	GGTA	A>G	5
Ex 7	D263N	2			S	2	GACA	T>C	1
	C276W	1	H		8	delGATA		1	
						Intron 1			

※Pyridoxineに反応する変異は網掛けで示す

図1. 本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の頻度



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、

本遺伝子の機能喪失型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 変異の場

合と同様であることが予想される⁸⁾。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⁹⁾。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。前述の Pearson-marrow-pancreas 症候群はミトコンドリア 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¹⁰⁾。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¹¹⁾、*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¹²⁾。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* の変異による鉄沈着は Iron Regulatory Protein 1 (IRP1)を介し

た *ALAS2* 翻訳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。*Pseudouridylate synthase 1 gene (PUS1)* 及び *Tyrosyl-TRNA Synthase 2 (YARS2)* は tRNA の生合成・代謝に関与する遺伝子であり、本遺伝子群の変異により、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¹³⁾¹⁴⁾。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¹⁵⁾。さらに近年、ミトコンドリア DNA にコードされる *ATP6* 遺伝子の変異により *PUS1*・*YARS2* 変異例と同様な筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を呈する報告¹⁶⁾、遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損、周期性発熱、発育障害を示す症候群 (SIFD: congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay) が報告された¹⁷⁾。SIFD の原因遺伝子は、tRNA の成熟に重要な *TRNT1* 遺伝子の変異であることが明らかとなった¹⁸⁾。

臨床症状・検査所見

①身体奇形

遺伝性鉄芽球性貧血の大部分では身体奇形を伴わないが、*SLC19A2* 遺伝子変異例では心奇形を伴うことが報告されている (表 5)⁹⁾。

②悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍の合併については報告がない。

③検査所見

前述のように、鉄芽球性貧血の検査所見の特徴は、貧血、骨髄における環状鉄芽球の出現とさらに種々の程度で伴う鉄過剰所見である³⁾⁴⁾。

しかし、上述のように鉄芽球性貧血は遺伝性と後天性に分けられ、さらに遺伝性の中でも、出生後

すぐに症状を呈さずに成人になって明らかになる症例もある (表 5)。従って、適切に診断するためには、家族歴、発症年齢、赤血球輸血歴、薬剤服用歴、貧血のタイプ (小球性、正球性、大球性) 及び鉄過剰・臓器障害などの貧血以外の症状を把握する必要がある。前述のように、遺伝性鉄芽球性貧血の中では *ALAS2* 遺伝子変異による *XLSA* の頻度が最も高いため、男児で、臨床上ビタミン 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* 蛋白質の活性低下を *in vitro* で確認することも可能である。各病型の特徴を以下に示す。

表 5 鉄芽球性貧血の分類と特徴的所見

	遺伝様式	原因遺伝子	発症年齢	貧血の程度	MCV	合併症
XLSA	X連鎖	<i>ALAS2</i>	様々	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/SLC25A38	常劣	<i>SLC25A38</i>	小児	重度	小球性	鉄過剰症
XLSA/A	X連鎖	<i>ABCB7</i>	小児	軽～中等度	小球性	失調症状
SA/GLRX5	常劣	<i>GLRX5</i>	成人	軽～重度	小球性	鉄過剰症
PMPS	母系*	mtDNA	～乳児	重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 外分泌機能低下、腎不全
MLASA1/PUS1	常劣	<i>PUS1</i>	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA2/YARS2	常劣	<i>YARS2</i>	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
SIFD	常劣	<i>TRNT1</i>	小児	重度	小球性	鉄過剰症、難聴、発熱 心筋症、発達障害
TRMA	常劣	<i>SLC19A2</i>	様々	重度	大球性	糖尿病、聴力障害 難聴、心奇形

略語：MCV, Mean corpuscular volume; XLSA, X-linked sideroblastic anemia;
XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome;
TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia;
SIFD, Sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay.

* 孤発例も多い。

・ **XLSA**：小球性低色素性貧血，全身の鉄過剰状態を認める。

・ **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。

・ **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。

・ **GLRX5** 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，貧血（軽度～重度），肝脾腫，鉄過剰を認める。

・ **Pearson marrow pancreas syndrome**

(PMPS)：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。

・ **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。

・ **Congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD)**：遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損，周期性発熱，発育障害を示す。

・ **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．

治療法・治療指針

①薬物療法

(1)ビタミン補充療法

・Pyridoxine 投与

XLSA の多くの症例において，ALAS2 蛋白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おり，実際に半数以上で pyridoxine の経口投与に反応する (50-

100mg/day). 表 4 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 (25-75mg/day)の投与で反応を示す.

(2)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¹⁹⁾．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．

フォローアップ

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次世代シーケンサーに基づく新規遺伝子同定システムを構築する必要がある．

遺伝性鉄芽球性貧血の分子病態の解明，新規治療法の開発においては，網羅的ゲノム解析の他に疾患モデル細胞・動物の樹立・解析が重要である．近年では，iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) に加えて，CRISPR-Cas9 を代表とするゲノム編集技術が注目されている．今後さらに，これらの技術が普及していくことで本疾患の解明が進むことが期待される．

文 献

- 1) Rudles RW, Falls HF. :Hereditary (sex-linked) anemia. Am J Med Sci 211:641-658, 1946.
- 2) Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. :X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific δ -aminolevulinic acid synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. Blood 84: 3915-3924, 1994.

- 3) Bottomley SS, Fleming MD : Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 28 : 653-670, 2014.
- 4) Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT et al. :Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 123:3873-3886, 2014.
- 5) Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al. :Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood* 101:4623-4624, 2003.
- 6) Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, et al. :Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer* 54 :273-278, 2010.
- 7) Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, et al. :Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol* 92:1-9, 2013.
- 8) Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al. :Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 41:651-653, 2009. .
- 9) Labay V, Raz T, Baron D, et al. :Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 22:300-304, 1999.
- 10) Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. :A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 95:976-984, 1979.
- 11) Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. :The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 110:1353-1358, 2007.
- 12) Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, et al. :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* 8:743-749, 1999.
- 13) Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, et al. :Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA). *Am J Hum Genet* 74 : 1303-1308, 2004.
- 14) Riley LG, Cooper S, Hickey P, et al. : Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, *YARS2*, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. *Am J Hum Genet* 87 : 52-59, 2010.
- 15) Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. :Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase (*ALAS2*)-deficient definitive erythroblasts. *Blood* 101:1188-1193, 2003.
- 16) Burrage LC, Tang S, Wang J, et al. : Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m.8969G>A) in the mitochondrial encoded *ATP6* gene. *Mol Genet Metab* 113 : 207-212, 2014.
- 17) Wiseman DH, May A, Jolles S, A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 122 : 112-123, 2013.
- 18) Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al. : Mutations in *TRNT1* cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 124 : 2867-2871, 2014.
- 19) Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, et al. : Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow transplantation* 31 : 1053-1055, 2003.

担当者

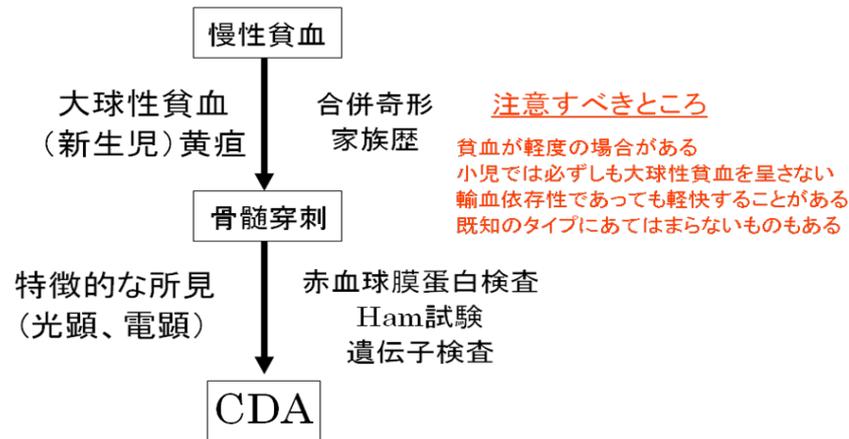
藤原 亨(東北大学大学院血液免疫病学分野)

古山和道(岩手医科大学生化学講座分子医化学分野)

張替秀郎(東北大学大学院液免疫病学分野)

V Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA)

診断のフローチャート



- 赤血球・赤芽球系の形態異常を伴う慢性貧血の診断に際しては congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の鑑別診断を行う。
- 先天性溶血性貧血と診断されていた症例が後から CDA と診断されることがしばしばあり、他の先天性貧血や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患の除外が必須である。
- 特徴的な形態所見は光顕のみならず電顕でも認められる。II 型においては Ham 試験が陽性となる。
- 最近、各病型の責任遺伝子が次々と明らかになっており、確定診断に有用である。

診断へのアプローチ

① 疾患概念

CDA は 1966 年に Crookston らによって提唱された赤芽球系細胞の成熟障害と骨髄内溶血による赤芽球系無効造血を呈する先天性疾患群で、慢性貧血、黄疸、胆石、脾腫および続発性ヘモクロマトーシスを来す。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じ、形態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 が形態異常に基づいてこれらの疾患群を I 型から III 型の 3 病型に分類した(表 1)¹⁾。今でもこの分類が広く用いられているが、CDA が疑われながらこの 3 病型に該当しない亜型も散見される(表 2)²⁾。

② 診断基準

診断基準(表 3)にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見や、骨髄での赤芽球過形成と形態異常(クロマチン架橋、多核赤芽球、巨赤芽球変化など)²⁾、および末梢血での赤血球形態異常(大小不同、奇形赤血球、多染性、塩基性斑点など)と網赤血球減少などの赤芽球系無効造血を示唆する所見が見られる場合は CDA の可能性を疑い、他疾患(表 4)を除外した上で、遺伝子検査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成長とともに改善することがあること、小児やサラセミア合併例では

表 1 CDAの古典的 3 病型

	I 型	II 型	III 型
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 <i>CDAN1</i> または <i>C15ORF41</i>	20q11.2 <i>SEC23B</i>	15q21-25 <i>KIF23</i>
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
骨髄の赤芽球像 (光顕)	巨赤芽球様変化 2核赤芽球 (2-5%), クロマチン架橋	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%)
骨髄の赤芽球像 (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

表 2 CDA I~IV型および亜型の比較

CDA病型	I	II	III	IV	亜型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性, または伴性
報告数	~150例	~450例	3家系	20例未満	20例以上
形態学的特徴	巨赤芽球変化 クロマチン構造異常 クロマチン架橋	多核赤芽球	巨大多核赤芽球	多核赤芽球	他の病型に準じる
責任遺伝子	<i>CDAN1</i> または <i>C15ORF41</i>	<i>SEC23B</i>	<i>KIF23</i>	<i>KLF1</i>	不明 (一部でGATA1異常)
染色体	15q15.1-3	20q11.2	15q21-25	19p13.2	不明 (Xp11.23)
奇形徴候	骨格系異常など	まれ	B細胞, 網膜	種々	中枢神経 血小板減少
治療	インターフェロン α 除鉄	摘脾 除鉄	不明	不明	不明

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、既報のどのタイプにも合致しない症例もみられる。

③鑑別疾患

表 4 に示すような貧血を呈する疾患の鑑別を行う。特にサラセミアや遺伝性球状赤血球症などの先天性貧血との鑑別はしばしば困難であるうえに、時に合併例もある³⁾。

表 3 CDAの診断基準（平成27年度改定）

下記 a～i 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（*CDAN1*，*C15ORF41*，*SEC23B*，*KIF23*，*KLF1*，*GATA1*）などを行い，診断確定する。なお，CDA の診断は高度な判断を伴うため，一施設で決定せず，学会の中央診断委員会などで討議した後に決定されるべきである。本新患が疑われるが既知の遺伝子異常がない場合は，次世代シーケンシングなどで他の先天性赤血球異常症を除外することが望ましい。

- 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 4 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
ビルビン酸キナーゼ欠損症
先天性骨髓異形成症候群

後天性疾患

ビタミン B12 欠乏症
葉酸欠乏症
鉄欠乏性貧血
骨髓異形成症候群
飲酒過剰
急性骨髓性白血病
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
骨髓移植後

④重症度分類（表 5）**表 5 CDA重症度分類（平成27年度改定）**

stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dL 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7-10 g/dL
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dL 以上
stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dL 未満

注 1 重症度分類の stage 3 以上が指定難病の対象となる。ただし，薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上の場合は対象外となる。

注 2 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない場合でも，高額な医療を継続することが必要な者については，医療費助成の対象とする。

疫 学

①発症頻度

全国調査により本邦でも CDA 患者が存在することが確認されている⁴⁾が、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されている可能性があり、正確な症例数は把握できていない。

②自然歴・予後

ドイツの CDA Registry から長期予後に関する報告がある。19 家系 21 例（診断時年齢 0.1-45 歳，中央値 17.3 歳）を最長 37 年間追跡したもので、12 例が輸血をされ、うち 5 例は 4 歳までに複数回の輸血を施行されたが、4 歳以後は輸血不要となっていた。全例でヘモクロマトーシスを認め、9 例が除鉄療法を受けた。5 例が死亡しており（死亡時年齢 31-57 歳）、死因は心疾患と肝疾

患の合併が 3 例、耳の扁平上皮癌が 1 例、摘脾後敗血症が 1 例であった⁵⁾。

CDA I 型と診断されたベドウィン族の成人 32 例の調査では、鉄過剰は加齢とともに進行し、甲状腺機能低下症や肝機能障害などの原因となるが心臓への鉄沈着は認められなかった。その他に骨粗鬆症や肺高血圧など合併症の頻度が高く、死亡した 3 例の死因は肺高血圧が 1 例、摘脾後のグラム陰性菌敗血症が 2 例だった⁶⁾。

2006 年に多賀らが行った全国調査で確認された CDA の 12 例のうち 5 例が死亡しており（死亡時年齢 8 ヶ月-15 歳）、1 例は肝硬変であったが、他は CDA と直接関連しない死因だった⁴⁾。

病因・病態

I 型はクロマチン架橋などクロマチン構造の異常が特徴的である。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⁷⁾。通常は MCV が 100-120fL の大球性貧血を呈し、生涯にわたり輸血不要の軽症例から出生直後からの輸血依存例まで貧血の程度は様々である⁶⁾。一部の症例では合指などの骨格系異常の合併が報告される。骨髄は巨赤芽球変化に加え、細胞分裂が不完全に終わった 1 対の赤芽球の核同士が細いクロマチンにて架橋されていることが特徴的である。責任遺伝子として 15 番染色体上に座位する *CDAN1* が同定されている⁸⁾。*CDAN1* の機能については明らかでない点が多いが、細胞分裂過程におけるクロマチン形成に関与すると考えられている。*CDAN1* に加えて、中東ならびに東南アジアにおける CDA I 型の家系において *C15ORF41* 遺伝子変異が指摘されている⁹⁾。

II 型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に 400 例以上の報告がある^{3), 10)-12)}。CDA の中で最も高頻度で I 型の 3 倍もの症例が報告されてい

る¹³⁾。貧血の重症度は様々ではあるが、一般に軽症例が多くしばしば成人期に診断される^{3), 10)}。正球性を呈することが多く、骨髄でも I 型のような巨赤芽球変化が目立たない一方で、多核赤芽球の存在が特徴的である。CDA の中で II 型だけが Ham 試験陽性となる¹⁴⁾。2009 年に責任遺伝子として 20 番染色体上に座位する *SEC23B* が同定された¹⁵⁾。*SEC23B* のホモないし複合ヘテロ変異により小胞体からゴルジ体への新規合成蛋白の輸送が障害されるものと考えられている。*SEC23B* の変異の種類によって重症度が異なる可能性が示唆されている^{3), 10)}。最近、*SEC23B* の生殖細胞系列ヘテロ変異が多発性過誤腫症候群である Cowden 症候群の原因遺伝子として同定された。CDA 患者では高発がん性素因は認められず、同じ遺伝子の変異が異なる表現型を来す原因について解明が待たれる¹⁶⁾。

III 型はスウェーデンの家系の報告より¹⁾、15 番染色体上に責任遺伝子が座位するものと推測されるも、症例数が極めて少ないこともあり同定

には至っていなかったが、2013年に原因遺伝子として *KIF23* が同定された¹⁷⁾。骨髄で10核以上にもなる多核の巨大赤芽球がみられることが特徴である¹⁸⁾。

I, II, III のいずれの病型にもあてはまらない CDA は亜型とされ、これまでに IV 型から VII 型までが報告されている¹⁹⁾。IV 型は II 型ないし III 型と同様に多核赤芽球を特徴とする骨髄所見を呈するが Ham 試験は陰性である。2010年に IV 型の責任遺伝子として 19 番染色体上に座位する

KLF1 が同定された²⁰⁾。*KLF1* は赤芽球造血に関わる様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子である²¹⁾。さらに、CDA with prominent erythroblastosis after splenectomy, CDA with intraerythrocytic inclusions, CDA with thrombocytopenia などが亜型に含まれる。興味深いことに Down 症候群の一過性骨髄異常増殖症の原因である *GATA1* 遺伝子の異常が CDA with thrombocytopenia で認められている¹³⁾。

臨床症状・検査所見

CDA の貧血の主因は、赤芽球系細胞の成熟障害と骨髄内溶血による無効造血である。原則として顆粒球系、リンパ球系および血小板系に異常はみられないが、前述の通り亜型の中には血小板減少を合併するものもある(表2)。

貧血は小児期より存在していることが多く、10-20%は生後1ヶ月以内から貧血の存在を認めるとされる³⁾。基本的に大球性貧血であるが小児期には正球性貧血を呈することもある。貧血の程度は軽症から重症まで様々であるが、約30%の症例では輸血を必要とせずに経過し³⁾、小児期に輸血依存であった症例も徐々に貧血の改善がみられることもある。特に思春期以降は重症感染症や妊娠、大手術などの機会を除き輸血が必要になることは少ないようである¹³⁾。また、サラセミアなど他の赤血球疾患を合併することがあり、その場合、貧血は重症となり得る¹³⁾。貧血以外に黄疸、

胆石、脾腫などを呈し、サラセミアなどで報告のある下肢潰瘍や骨粗鬆症を認めることもある⁶⁾。造血亢進により髄外腫瘤を形成する例⁶⁾や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例²²⁾なども報告されている。

溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる^{3), 10)}。末梢血塗抹標本では赤血球の大小不同、奇形赤血球、多染性、好塩基性斑点などがみられる。骨髄では赤芽球の著明な増加がみられ、各病型ごとにそれぞれ特徴的な所見を有する(表1, 表2)。その他の検査所見の特徴として間接型ビリルビンの上昇やハプトグロビンの低下などが挙げられる。輸血されなくても鉄過剰状態のため血清鉄の上昇も特徴的所見であり、続発性ヘモクロマトーシスを来す危険が高い。

治療法、治療方針

① 輸血療法

多くの症例は生涯にわたり貧血を呈するが、貧血自体は軽症～中等症であることが多く、輸血が必要となることは少ない。1回でも輸血が必要となった例は I 型の 50%、II 型の 10～60%で、その後も輸血依存となるのはその一部のみである^{10), 13)}。

② 除鉄

輸血依存でなくても鉄過剰となりうるため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。除鉄を開始するフェリチン値のカットオフとして 1000～1500 $\mu\text{g}/\text{l}$ が推奨されている¹⁹⁾。輸血依存があれば積極的に除鉄を考慮する。

③ 摘脾

CDA は赤血球寿命が短縮していることから、II 型など一部の症例で有効であるといわれている。摘脾によって Hb は上昇し、血清ビリルビンは減少するが、遺伝性球状赤血球症と比較すると有効性は低い上に鉄過剰を防ぐことはできない。II 型以外でも有効例は報告されているが、効果を予測する因子は見つかっていない。摘脾後の合併症として感染症に加え、血小板数が増加して Budd-Chiari 症候群や門脈血栓症を来した報告があり、注意を要する^{3), 6)}。

④ インターフェロン

I 型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。II 型には無効である。

⑤ その他の薬物療法

赤芽球過形成に対してビタミン B12 や葉酸の補充が行われる。また、ビタミン E が有効であったという報告もある。

⑥ 造血幹細胞移植 (HSCT)

輸血依存性の I 型、 β サラセミアを合併した II 型などで報告がある。多賀らの調査でも亜型の 1 例で HSCT が行われ輸血不要となっていた⁴⁾。ヘモクロマトーシスを合併していても十分な除鉄を先行させて非血縁ドナーからの HSCT を行った例の報告もあり²³⁾、適当なドナーがいる輸血依存例には考慮すべきであろう。適切な前処置に関する検討は少ないが、頻回輸血による肝障害などのリスク因子を有する症例が多いことから、サラセミア患者に対する移植管理方法を参考にしてブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリンを用いた骨髓破壊的前処置が用いられることが多いようである^{23, 24)}。

フォローアップ、問題点、将来の展

CDA は貧血以外に無効造血や鉄過剰により様々な合併症を来すことを念頭に置いて患者のフォローアップを行う。鉄過剰は全例に認められるとされており、除鉄療法を導入するタイミングを逸さないように注意する⁶⁾。生命予後に関わる合併症としては血栓症や重症感染症が挙げられるがこれらは摘脾施行例に多く認められ、適応を検討する際はこれらの合併症について十分に考慮すべきである^{3), 6)}。

これまでは臨床所見、血液・検査所見、形態学的所見、さらには他疾患の除外に基づいて CDA の診断が行われてきたことから、既存の病型に合致せず確定診断が得られない例も多かった。これまでに *CDAN1* や *SEC23B* などの責任遺伝子が発見されており、今後はこれらの解析を用いることで診断がより正確に行われることが期待される。また、CDA 自体が稀少疾患である上に、各亜型に

属する症例数は極めて少ないため連鎖解析などの手法を用いた責任遺伝子の同定は困難であったが、エクソームシーケンスやディープシーケンスによって新規の責任遺伝子が発見されれば、さらなる診断精度の向上が得られるであろう。

本邦においても 2006 年度が多賀らの全国調査により CDA 患者が存在することが確認されたが、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されて実態が十分に把握できていない可能性が高い。本疾患に遭遇する機会が多いと考えられる新生児科医や内科医などに本疾患が十分認識されていない現状を鑑みると、班研究などを中心に本疾患の啓発活動を行う必要がある。その上で、遺伝子検査も含めた中央診断を取り入れることでの確かな診断と症例の把握が可能になることが期待される。

文 献

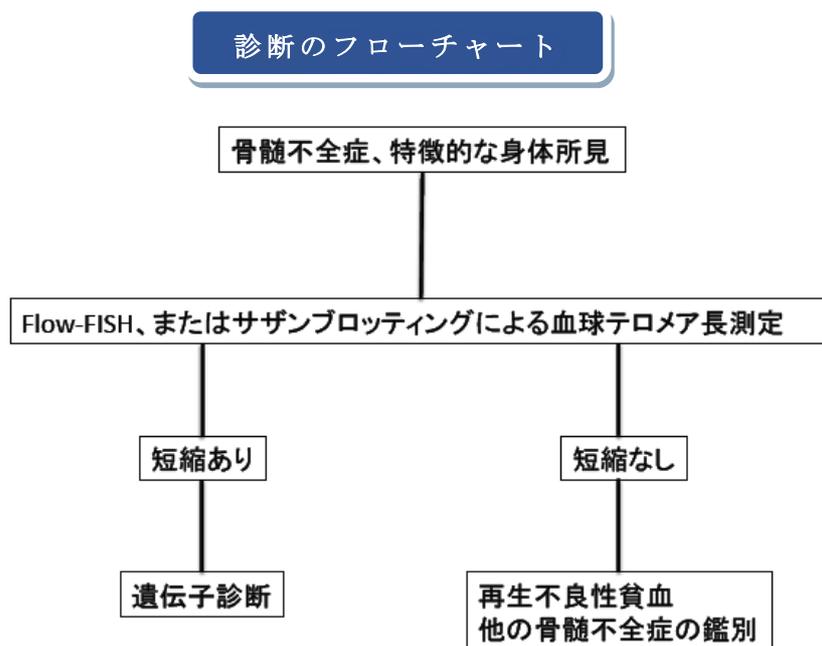
- 1) Heimpel H and Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 34 : 103-115, 1968.
- 2) Lolascon A, Heimpel H, Wahlin A, et al. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. *Blood* 122 : 2162-2166, 2013.
- 3) Bianchi P, Schwarz K, Högel J, et al. Analysis of a cohort of 101 CDAll patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. *Br J Haematol* 175 : 696-704, 2016.
- 4) 多賀 崇, 伊藤 剛, 浅見恵子, 他. : Congenital dyserythropoietic anemia の全国調査. *日小血誌* 22 : 233-238, 2008.
- 5) Heimpel H, Schwarz K, Ebnöther M, et al. : Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I):molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood* 107 : 334-340, 2006.
- 6) Shalev H, Al-Athamen K, Levi I, et al. : Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol* 98 : 13-18, 2017.
- 7) Tamary H, Shalev 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.
- 8) Dgany O, Avidan N, Delaunay J, et al. : Congenital dyserythropoietic anemia type I is caused by mutations in codanin-1. *American J Hum Genet* 71 : 1467-1474, 2002.
- 9) Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L, et al. : Homozygous mutations in a predicted endonuclease are a novel cause of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Haematologica* 98 : 1383-1387, 2013.
- 10) Russo R, Gambale A, Langella C, et al. : Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol* 89 : e169-e175, 2014.
- 11) Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, et al. : Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search. *Am J Hum Genet* 61 : 1112-1116, 1997.
- 12) Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, et al. : Congenital dyserythropoietic anemia type II: exclusion of seven candidate genes. *Blood Cells Mol Dis* 30 : 22-29, 2003.
- 13) Lolascon A, Esposito MR, Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica* 97 : 1786-1794, 2012.
- 14) Lolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al. : Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects. *Haematologica* 81 : 543-559, 1996.
- 15) Schwarz K, Lolascon A, Verissimo F, et al. : Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 41 : 936-940, 2009.
- 16) Yehia L, Niazi F, Ni Y, et al. : Germline heterozygous variants in SEC23B are associated with cowden syndrome and enriched in apparently sporadic thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 97 : 661-676, 2015.
- 17) Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, et al. : Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, KIF23. *Blood* 121 : 4791-4799, 2013.
- 18) Heimpel H : Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 83 : 613-621, 2004.
- 19) Wickramasinghe SN and Wood WG : Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 131 : 431-446, 2005.
- 20) Arnaud L, Saison C, Helias V, et al. : A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor KLF1 causes a congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Hum Genet* 87 : 721-727, 2010.
- 21) Magor GW, Tallack MR, Gillinder KR, et al. : KLF1-null neonates display hydrops fetalis and a deranged erythroid transcriptome. *Blood* 125 : 2405-2417, 2015.
- 22) Pérez-Jacoiste Asín MA and Ruiz Robles G : Skull erythropoiesis in a patient with congenital dyserythropoietic anaemia. *Lancet* 387 : 787, 2016.

- 23) Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al. : Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. *Pediatr Transplant* 16 : e69-e73, 2012.
- 24) Unal S, Russo R, Gumruk F, et al. : Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Pediatr Transplant* 18 : e130-e133, 2014.

担当者

- 真部 淳**（聖路加国際病院小児科）
長谷川大輔（聖路加国際病院小児科）
多賀 崇（滋賀医科大学小児科）
小島勢二（名古屋大学小児科）

VI 先天性角化不全症



●特徴的な身体的異常，骨髄不全，家族歴などから先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita：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中にも，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明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まず *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。

診断へのアプローチ

①疾患概念

DC は，テロメア長の維持機能の障害を背景とし爪の萎縮，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¹⁾。DC は古典型 DC の他に図に示すような低身長，小脳低形成，小頭症，網膜症，免疫などを伴う重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群や Revesz 症候群の

他，DC に特徴的な身体的異常を伴わず臨床的に再生不良性貧血，骨髄異形性症候群，家族性肺線維症などと鑑別が難しい不全型が存在する（図 1）²⁻⁵⁾。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⁶⁾。

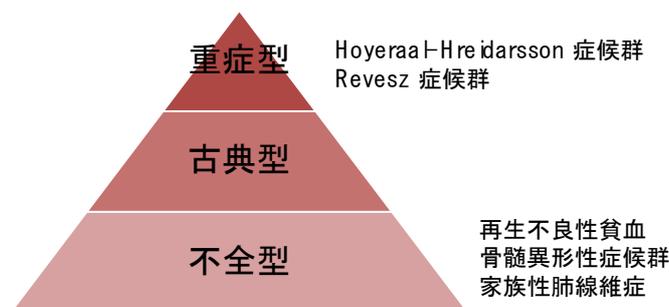


図1 先天性角化不全症の病型

表1 古典型 DC の診断基準(案)

-
- 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. 頭髪の喪失，白髪
 2. 歯牙の異常
 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
- D. 原因となる遺伝子変異を有する
DKC1, TERT, TERC, RTEL1, NOP10, TINF2, CTC1, NHP2, WRAP53, ACD, PARN
-

狭義な意味での先天性角化不全症は以下のいずれの場合に診断する。

1. 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。
2. 原因となる遺伝子変異を有しており，骨髄不全あるいは1つ以上の大症状あるいは2つ以上の小症状を満たす。

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，汎血球減少が揃っている場合には臨床診断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揃わない場合も多く，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古典型 DC の診断基準を表1に示す^{7,8)}。診断のための検査として，末梢血有核細胞を用い

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来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⁹⁾¹⁰⁾。なお，DC の重症型である Hoyeraal-Hreidarsson syndrome や Revesz syndrome や下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 DC の類縁疾患であるが，古典型 DC の診断基準は適用されない⁶⁾。

表 2 重症度基準（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。

注 3 免疫グロブリンの低下, T 細胞 (CD3, CD4, CD8) や NK 細胞の減少のいずれかを認め感染症を繰り返す場合は重症度を一つ上げることが考慮される。

③鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi 貧血, Shwachman-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することが最も重要である。DC の診断においてテロメア長短縮は重要な検査所見ではあるが、Fanconi 貧血な

どでは末梢血単核球のテロメア長短縮が認められる症例もあり注意が必要である¹¹⁾。原因遺伝子変異検索による遺伝子診断も普及している。

④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。

疫 学

①発症頻度

我が国においての患者数について明確な資料はないが、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

古典的 DC 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は 10 才までに出現し、20 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の症例や、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全を来していない症例もある。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⁾。

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。そのために細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に障害されることが考えられている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、DKC1¹⁹⁾、TERC¹⁷⁾、TERT^{7, 20, 21)}、NOP10²²⁾、NHP2²³⁾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)}、さらにはテロメラーゼ複合体の細胞内運搬に関わる Cajal body を構成する TCAB1²⁶⁾、テロメア t-loop のヘリカーゼを制御しテロメア安定性に関わる RTEL1^{27, 28)}、テロメア末端の保護に関わる CST 複合体を構成する CTC1²⁹⁾などの遺伝子異常が明らかとなっている（図 3 および表 3）³⁰⁾。また、これらのテロメア関連遺伝子異常による細胞内の分子生物学的異常だけでなく、世代促進や加齢も DKC の病態において重要な因子である³¹⁾。

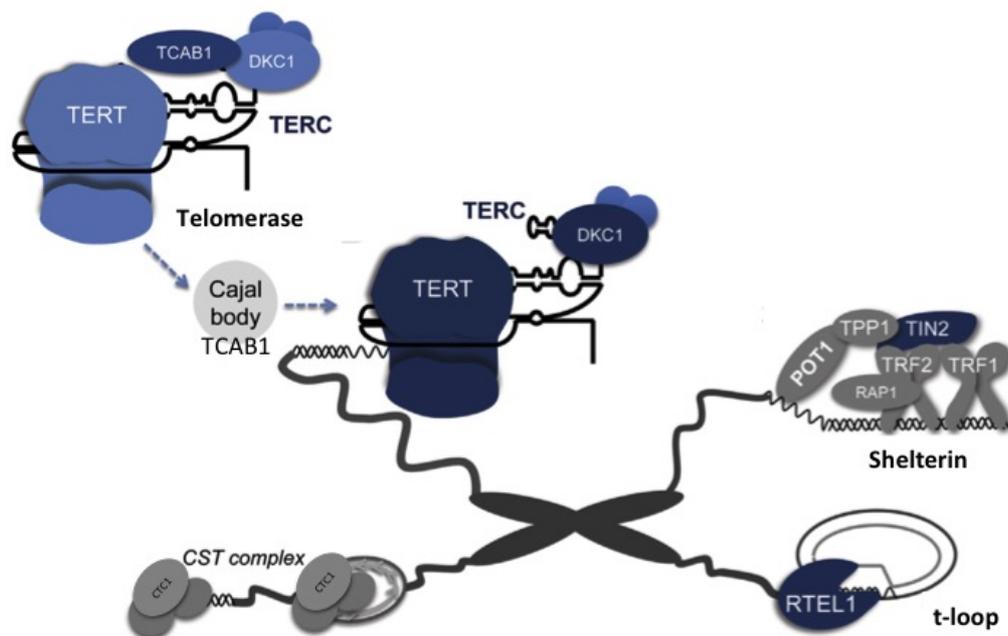


図 3 テロメラーゼ複合体の構造（文献 30 より一部改変し抜粋）

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	遺伝子産物	テロメア長維持機能	遺伝形式	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	dyskerin	リボソーム生合成 テロメラーゼ複合体の安定化 TERT の発現抑制	X R	30%
<i>TERC</i>	3q26	TERC	テロメア複製の鋳型	A D	~ 5%
<i>TERT</i>	5p15.33	TERT	テロメア DNA の合成酵素	A D > A R	~ 5%
<i>NHP2</i>	5q35.3	NHP2	テロメラーゼ複合体の安定化 リボソーム生合成	A R	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	NOP10	テロメラーゼ複合体の安定化	A R	稀
<i>TINF2</i>	14q11	TINF2	Shelterin 複合体コンポーネント	A D	~11%
<i>WRAP53</i>	17p13.1	TCAB1	Cajal bodies へのテロメラーゼ蛋白の移行	AR	稀
<i>ACD</i>	16q22.1	TPP1	Shelterin 複合体コンポーネント	AR	稀
<i>CTC1</i>	17p13.1	CTC1	テロメア単鎖の保護	AR	稀
<i>RTEL1</i>	20q13.3	RTEL1	テロメア末端 DNA 巻き戻し	AR	稀
<i>PARN</i>	16p13	PARN	テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化	AR	稀

XR: X 染色体伴性劣性, AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性

臨床症状・検査所見

①身体奇形

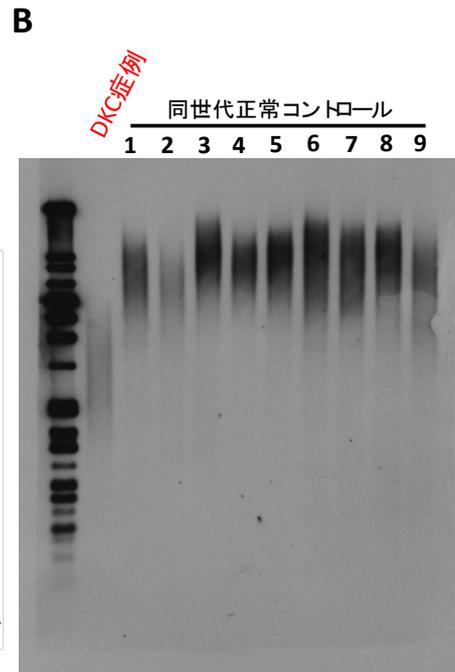
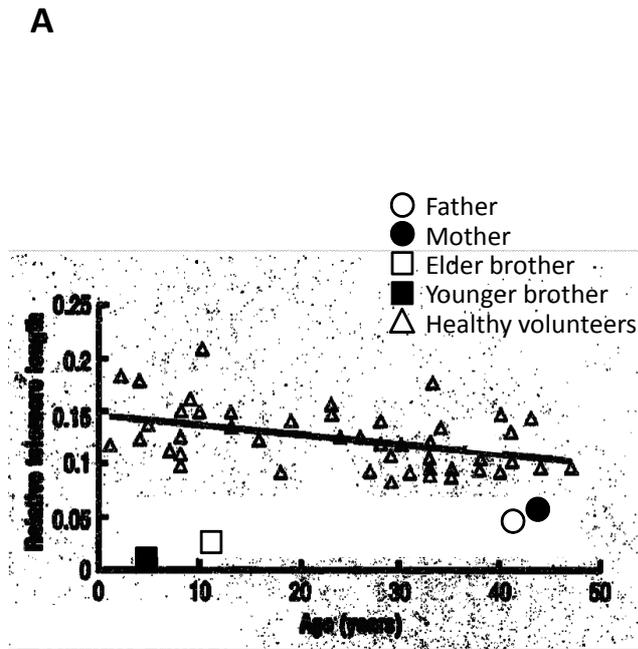
爪の萎縮, 口腔内白斑, 皮膚色素沈着が 3 徴である (口絵カラー写真: 口絵 6)³²⁾. その他の身体奇形に関しては表 1 古典型 DC の診断基準(案)を参照されたい. 本邦の DKC 症例においても爪の萎縮は 93.8%, 皮膚の網状色素沈着は 87.5%, 舌白斑症は 81.3% の症例に認められ, これら 3 つの身体的異常すべて認める症例は 68.8% であった^{8, 33)}. その他にも診断基準に示すような全身性の異常を来すが, この中でも低身長, 発育遅延, 歯芽の異常は約 15-20% の症例に認められ頻度が高い^{8, 33)}. これらの症状の出現時期は年齢に依存し, 出現後は通常年齢をおって重症度が増していく.

②悪性腫瘍の合併

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³⁴⁾. 肺や頭頸部の扁平上皮癌, 消化管の腺癌, 骨髄異形成症候群, 骨髄性白血病の頻度が高い.

③検査所見

末梢血血算にて汎血球減少症を認めるが, 古典型 DC は血小板減少が顕著な症例が多いとの報告もある³³⁾. 末梢血有核細胞を用いた 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によるテロメア長短縮も重要な検査所見である (図 4). なお, テロメア長は加齢に伴う短縮化するので症例と同年代の対象と比較をする必要がある. また, DC は不全型が存在するため同胞間造血幹細胞移植を行う際にはドナーのテロメア長測定は必須である. 遺伝子診断に関しては頻度的に *DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2* のチェックをすることが勧められる. 男性であればまず *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認められない. 次世代シーケンサーを用いたパネル解析で, 既知の遺伝子変異を同時に検索することも可能である.



文献 32 より引用

図 4 末梢血有核細胞を用いた flow-FISH またはサザンブロットングによるテロメア長測定

治療法・治療指針

①薬物療法

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。ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンは合成アンドロゲン製剤で、アンドロゲンは細胞内でエストロゲンに変換され *TERT* の発現を亢進させる作用がある³⁵⁾。2016年に NIH より DC 症例に対してダナゾール 1 日 800mg を投与する第 I / II 層試験の結果が報告された。結果は投与開始 3 か月後より約 80% の症例で血液学的改善が得られ、投与開始 2 年後には約 90% の症例でテロメア長の伸長を認めた³⁶⁾。この試験の結果から、ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンは副作用として肝障害、男性化、気分の変容などが認められるが、再生不良性貧血の重症度分類による中等症以上の DC に対して第一選択となる薬剤である。

②輸血療法

DC に対しての輸血療法や輸血による鉄過剰症に対する治療は他の骨髄不全症と同様である。

③造血幹細胞移植

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長期生存が得られる可能性がある治療である。しかしながら、DC は極めて稀な疾患であるため、造血幹細胞移植の報告は症例報告がほとんどである。Gadalla SM らのすべての前処置を含む 34 症例の 12 年生存率は 15% で死亡原因の約 1/3 は肺線維症であった³⁷⁾。DC はすべての臓器において幹細胞の再生や増殖に障害があるため化学療法剤や放射線に対する感受性が高くこのため骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良である。そこで近年フルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置が行われるようになり少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となり DC に対しての有望な治療法として期待されている³⁸⁾。表 4 に推奨する前処置を示す。しかし、いずれの報告も観察期間が短く晩期の合併症に関しては明らかになっていない。2016 年に Barbaro らが報告したすべての前処置を含む 109

表 4 先天性角化不全症に対する治療方針（案）

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ピ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 : antithymocytoglobluine、TBI : Total body irradiation

症例の review によると 2000 年以降に移植を受けた DC 症例の 5 年生存率は 70%と改善が得られているが、10 年生存率は 28%と依然として低く、移植時年齢が 20 歳以上、非血縁ドナーが予後不良因子として抽出されたが移植前処置は予後不良因子として抽出されず DC 症例に対しての骨髄

非破壊的前処置有用性に関しては今後のさらなる検討が必要である³⁹⁾。なお、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⁴⁰⁾。

フォローアップ（問題点・将来の展望）

我が国の DC 患者は、日本小児血液・がん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、消化器内科、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。

臨床的に DC と診断された症例やテロメア短縮を認めた造血不全症の症例において、既知の DC の原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある。

文 献

- 1) Shimamura A, Alter BP : Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Rev 24 : 101-122, 2010.

- 2) Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, et al. : A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK-SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Br J Haematol* 119 : 765-768, 2002.
- 3) Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. : Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 352 : 1413-1424, 2005.
- 4) Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al. : Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 102 : 916-918, 2003.
- 5) Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. : Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 356 : 1317-1326, 2007.
- 6) Calado RT, Young NS : Telomere diseases. *N Engl J Med* 361 : 2353-2365, 2009.
- 7) Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. : Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 107 : 2680-2685, 2006.
- 8) Dokal I : Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 110 : 768-779, 2000.
- 9) Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, et al. : Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nature protocols* 1 : 2365-2376, 2006.
- 10) Savage SA, Dokal I, Armanios M, et al. : Dyskeratosis congenita: The first NIH clinical research workshop. *Pediatr Blood Cancer* 53 : 520-523, 2009.
- 11) Calado RT, Young NS: Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 111 : 4446-4455, 2008.
- 12) Walne AJ, Marrone A, Dokal I : Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol* 82 : 184-189, 2005.
- 13) Kirwan M, Dokal I : Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 73 : 103-112, 2008.
- 14) Walne AJ, Dokal I : Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 145 : 164-172, 2009.
- 15) Mitchell JR, Wood E, Collins K : A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402 : 551-555, 1999.
- 16) Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, et al. : Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. *Blood* 102 : 517-520, 2003.
- 17) Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al. : Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 36 : 447-449, 2004.
- 18) Goldman FD, Aubert G, Klingelhutz AJ, et al. : Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 111 : 4523-4531, 2008.
- 19) Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. : X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 19 : 32-38, 1998. .
- 20) Marrone A, Walne A, Tamary H, et al. : Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood* 110 : 4198-4205, 2007.
- 21) Armanios M, Chen JL, Chang YP, et al. : Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 15960-15964, 2005.
- 22) Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, et al. : Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet* 16 : 1619-1629, 2007.
- 23) Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, et al. : Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 : 8073-8078, 2008.
- 24) Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, et al. : TINF2 mutations result in very short telomeres: Analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood* 112 : 3594-3600,

2008.

- 25) Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, et al. : TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 82 : 501-509, 2008.
- 26) Zhong F, Savage SA, Shkreli M, et al. : Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev* 25 : 11-16, 2011.
- 27) Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, et al. : Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet* 132 : 473-480, 2013.
- 28) Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, et al. : Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 92 : 448-453, 2013.
- 29) Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, et al. : CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer* 59 : 311-314, 2012.
- 30) Gramatges MM, Bertuch AA : Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. *Transl Res* 162 : 353-363, 2013.
- 31) Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al. : Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 36 : 447-449, 2004.
- 32) 山口博樹, 檀 和夫 : テロメア関連遺伝子異常による骨髄不全症. *臨床血液* 51 : 646-653, 2010.
- 34) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, et al. : The clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *Int J Hematol* 102 : 544-552, 2015. .
- 35) Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. : Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 113 : 6549-6557, 2009.
- 36) Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. : Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 114 : 2236-2243, 2009.
- 37) Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. : Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 374 : 1922-1931, 2016.
- 38) Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, et al. : Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 : 1238-1243, 2013.
- 39) Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol* 23 : 501-507, 2016.
- 40) Barbaro P, VEDI A : Survival after hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 : 1152-1158, 2016.
- 41) Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al. : Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 362 : 1628-1630, 2003.

担当者

山口博樹 (日本医科大学血液内科)

小島勢二 (名古屋大学小児科)

村松秀城 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)

VII Shwachman-Diamond 症候群

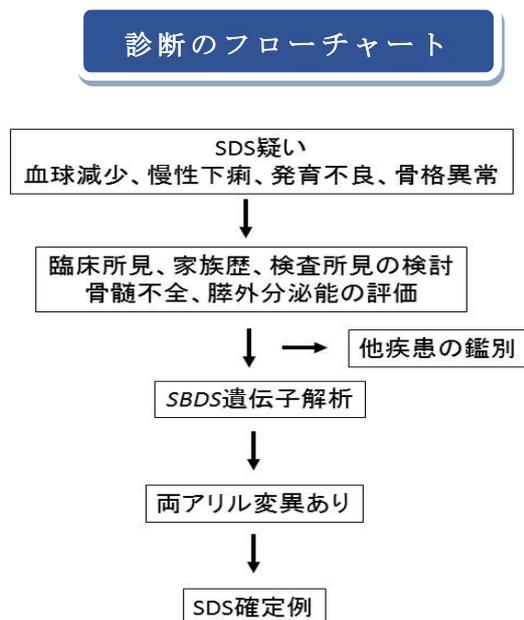


図 1 診断フローチャート (SDS, Shwachman-Diamond syndrome)

●血球減少を来した患者で、慢性下痢、発育不良、骨格異常を認めた場合、Shwachman-Diamond 症候群 (Shwachman-Diamond syndrome: SDS) を疑う。血球減少は好中球減少が主体であるが、貧血、血小板減少を認める場合もあり、その程度もさまざまである。慢性下痢は膵外分泌不全による脂肪性下痢であるが、年長になるにつれて軽減し目立たなくなることが多い。低身長もよくみられる所見である。診断の鍵となる症状は、程度がさまざまで、経時的に変化することがあり、必ずしも同時に存在しないため、時間をかけて診断に至る場合もあることに留意する。疑い例では、SDS にみられる臨床所見、検査所見について検索し、家族歴を聴取し、骨髓不全、膵外分泌不全の評価を行う。併せて血球減少の原因となる他疾患の鑑別を行う。

●SDS では特異的なスクリーニング検査がなく、臨床診断例の 90% に SBDS 遺伝子の両アレル変異が認められるため、疑い例では SBDS 遺伝子解析を行う。SBDS 遺伝子の両アレルに変異が認められれば SDS 確定例と診断する。現在のところ SBDS 以外の原因遺伝子は報告されておらず、SBDS 遺伝子両アレル変異が認められない場合には、その他の骨髓不全の原因遺伝子を検索しながら SDS 臨床診断例あるいは疑い例としてフォローする。近年、次世代シーケンサーを用いて先天性骨髓不全の原因遺伝子を網羅的に解析するターゲットシーケンス法が他疾患を含めた診断に有用であると報告されている。

診断へのアプローチ

① 緒言

SDS は、1964 年に Shwachman らによって初めて記載された、膵外分泌不全、骨髓不全、骨格異常を主徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる

先天性骨髓不全症候群である¹⁾。造血器異常の他、骨格異常、肝障害等多彩な合併症を伴うことも多く、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) および急性骨髓性白血病 (acute

myeloid leukemia: AML) を発症しやすいことが知られている²⁻⁶⁾。我が国では海外に比べ稀な疾患と考えられていたが、日本小児血液・がん学会中央診断事業や厚生労働省難治性疾患克服研究事業の班研究により、本症候群に対する認知度が高まり、我が国でも診断例が増加している。

2004年にBoocockら⁷⁾は7番染色体上の新規遺伝子が本症患者の約90%で、両アレル変異をおこなしていることを報告し、SDSの責任遺伝子としてSBDSと命名した。SBDSはリボソーム生成に関与しており、SBDS変異によるリボソーム生成異常が病態に関与していると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。

本症に伴う重度の骨髄不全、MDSおよびAMLに対しては造血細胞移植が根治的な治療となるが、前処置による心毒性などの合併症が起りやすく¹¹⁾、移植成績は不良であった。近年reduced-intensity conditioningを用いた移植法の

進歩により、移植成功例が報告されている^{12,13)}。

SDSは稀少疾患であるため、前方視的治療研究によるエビデンスはなく、Drorを始めとする本症の専門家のコンセンサスに基づく暫定的なガイドライン¹⁴⁾に基づいて、診療ガイドラインを作成した。

②疾患概念

SDSは、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である¹⁾。骨格異常、肝障害等造血器以外の臓器の異常を伴うことも多く、MDSおよびAMLを発症するリスクが高い²⁻⁶⁾。本症候群と診断された患者の90%にSBDS遺伝子の両アレル変異が認められる⁷⁾。

③診断基準 (表1)

表1に診断基準を示す。

表1 Shwachman-Diamond症候群の診断基準 (平成26年度作成)

1. 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
2. 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 絶対数1,500/ μ L未満の好中球減少(間欠的あるいは慢性的; 少なくとも3か月間隔で2回)
 - 2) 血球産生低下による血球減少(貧血, 血小板減少, 汎血球減少; 少なくとも3か月間隔で2回)
 - 3) SBDS遺伝子変異を両アレルに認める。
3. 膵外分泌不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 膵外分泌酵素低値
3歳未満でトリプシノーゲン低値(測定可能であれば)
かつ/または
3歳以上で膵型アミラーゼ低値
 - 2) 画像(超音波, CT, MRI)で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 3) 便中脂質の増加(72時間収集)
4. 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
5. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 2) 骨格異常
 - 3) 行動異常
 - 4) 年齢別正常値と比較したMCV高値(ただし溶血や栄養不良等による他の原因によらない)
 - 5) ヘモグロビンF高値
 - 6) 骨髄検査で白血病, 骨髄異形成症候群, 染色体異常のうち一つ以上に該当する。
6. 診断に際しては、1, 2および3によって本症を疑い、4によって他の疾患を除外し、5によって診断をさらに確実なものとする。

注1) 膵外分泌不全と骨髄不全がみられるPearson症候群やFanconi貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、嚢胞線維症といった膵外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

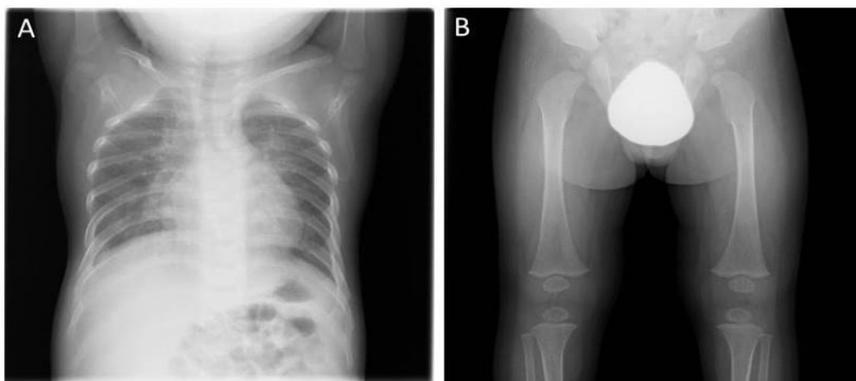


図3 SDS患者の骨単純X線写真

生後10ヵ月児

A 肋骨短縮による樽形胸郭。

B やや太い大腿骨頸部、骨幹端異形成を示す。

神奈川県立こども医療センター相田典子先生、後藤裕明先生から提供

乳幼児期に好中球減少を主体とする血球減少、慢性下痢、発育不良を契機に診断されることが多い。年長児や成人で診断される場合もある。

好中球減少はほぼ全例に認められるが、程度はさまざまであり、間欠的な場合もある⁴⁾。そのため複数回採血し、血球減少を確認することが薦められる。貧血、血小板減少が認められることも多い。貧血は80%で認められ、大球性であることが多く、しばしばヘモグロビンFが高値である⁸⁾。溶血や栄養障害など他の原因による大球性貧血を鑑別する。Fanconi貧血の鑑別には染色体脆弱性試験を行う。骨髄所見は、通常低形成で軽度の異形成がしばしば認められ、i(7q), del(20q)はSDSによくみられる染色体異常である^{6,15)}。

膵外分泌不全の診断は必ずしも容易ではない。血清アミラーゼ、リパーゼといった膵酵素を測定し年齢別の正常値に比べ低値かどうか評価する。3歳未満では血清アミラーゼの正常値が元来低く、診断価値は相対的に低くなるため、欧米では血清トリプシノーゲン測定が推奨されているが¹⁴⁾、本邦では一般的に検査ができない。アミラーゼはアイソザイムが存在するので膵型アミラーゼを測定する。膵外分泌機能を直接評価する検査は多くの施設で困難である。便中脂肪の存在¹⁶⁾、超音波検査、CT、MRIで脂肪膵が認められることがあり¹⁷⁾ (口絵7)、SDSにおける膵外分泌不全を支持

する所見となる。また、ビタミンA、D、E、Kといった脂溶性ビタミンの吸収が不良となるため、これらの血中濃度が低値であることも診断を支持する所見である。約半数のSDS患者では膵外分泌機能が年長になるにつれて改善し、それに伴う症状もわかりにくくなることが知られており¹⁶⁾、年長児では特に膵外分泌機能不全の診断が困難となることが多い。

SDSでは、低身長、二次骨化中心の出現遅延、幼少期には胸郭異常、肋骨、小児期から思春期には大腿骨近位遠位にみられる骨幹端異形成といった特徴的な骨格異常がみられる¹⁸⁾ (図3)。また、骨粗鬆症を合併し、骨量の減量、椎骨の骨折が起こることがある¹⁹⁾。

SDSでは膵外分泌不全による症状が明らかでないなど特異的な所見に乏しい場合があり、臨床診断が難しい場合がある。一方、SDSでは比較的高率にSBDS遺伝子の両アレル変異が同定されることから、SDSを疑った場合にはSBDS遺伝子解析を行う。最近、次世代シーケンサーを用いてさまざまな先天性骨髄不全の原因遺伝子を同時に網羅的に解析するターゲットシーケンス法が開発され²⁰⁾、他疾患を含めた診断に適用されている。

表2に診断時の検査を示した。

表 2 診断時・フォローアップ時の検査

	診断時	フォローアップ時
遺伝関連		
SBDS 遺伝子変異解析	○	○ (診断時に未施行であれば)
遺伝カウンセリング (家族の遺伝子解析, 特 に移植ドナー候補者)		
血液・免疫系		
CBC	○	年 2-4 回
骨髄穿刺・生検	○	1-3 年に 1 回あるいは必要時
Fe, 葉酸, ビタミン B12	○	
HbF	○	必要時
IgG, IgA, IgM	○	—
リンパ球サブセット	—	必要時
予防接種後抗体価	—	必要時
HLA 検査	必要時	必要時
消化器系		
膵酵素 (膵酵素 膵型アミラーゼなど実施可 能な検査)	○	
脂溶性ビタミン A, D, E, プロトロンビン時間 (ビタミン K) の代替)	○	膵酵素補充療法開始後 1 ヶ月, その後 年 1-2 回
他のビタミン, 微量元素など	—	必要時
肝酵素	○	必要時
膵画像検査 (超音波, CT)	○	
骨格系		
身長, 体重, 頭囲	○	年 1 回
骨単純 X-P	○	必要時
骨密度		ベースライン: 思春期前に 1 回, フォ ローアップ: 思春期 1 回
歯科口腔ケア	○	年 1 回および必要時
精神発達評価 (文献 14 より改変)	○	乳幼児期, 6 歳, 12 歳, 15 歳

④鑑別診断

先天性骨髄不全症候群として Fanconi 貧血, 先天性角化不全症, Pearson 症候群などを鑑別する。各疾患の原因遺伝子が同定されており, 遺伝子診断が可能となっている。次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス法では, 種々の先天性骨髄不全の遺伝子を含めて網羅的に解析が可能である²⁰⁾。それぞれの疾患の概要を示すが, Fanconi 貧血ならびに先天性角化不全症の詳細についてはそれぞれ本書の第 III 章ならびに第 VI 章を参照するとよい。

(1)Fanconi貧血

DNA修復欠損を基盤とした染色体の脆弱性を背景に, 進行性汎血球減少, MDSや白血病への移行, 身体奇形, 固形がんの合併を特徴とする血液疾患である。染色体不安定性 (染色体脆弱) を示し, MMCなどのDNA鎖間架橋薬剤で処理をすると, 染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察され, 染色体脆弱性試験としてスクリーニングに用いられる。DNA修復を行う FANCL経路の種々のタンパクをコードする遺伝子が原因遺伝子であり, その数は徐々に増加している。

(2)先天性角化不全症

古典型では爪の萎縮，口腔内白斑，皮膚の色素沈着を伴う．また，一見後天性再生不良性貧血と区別がつかない病型が存在し，不全型と呼ばれている．いずれもテロメア長を維持する機能の障害が考えられており，*DKC1*，*TERC*，*TERT*，*NOP10*，*NHP2*，*TINF2*などのテロメア関連遺伝子が責任遺伝子となっている．末梢血リンパ球のテロメア長を測定すると，著明な短縮が認められ，スクリーニング検査として用いられる．扁平上皮がん，MDS，AML，肺線維症，肝硬変を合併しやすい．

(3)Pearson症候群

鉄芽球性貧血と脾外分泌不全を主徴とする．汎血球減少症をきたし，骨髓像で赤芽球系，骨髓芽球系前駆細胞内に特徴的な空胞を認め，環状鉄芽球が多数存在する．ミトコンドリアDNAの欠失を認める．

(4)嚢胞性線維症

本邦では欧米に比べ極めて稀であるが，脾外分泌不全を呈する疾患として鑑別にあがる．汗中の塩素イオンの高値が特徴的な所見であり，診断に用いられる．

⑤重症度分類

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類（表3）を用いて評価する．本症では脾外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く，生命予後に最も関連するのは，骨髓不全の程度とMDS・白血病への移行である．骨髓不全の重症度については，再生不良性貧血の重症度分類に準じる．また，MDSから白血病に移行すると，非常に予後不良であるため，白血症を発症した場合，最も重症であるとする．

表3 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．

疫 学

①発症頻度

欧米では Fanconi 貧血, Diamond-Blackfan 貧血に次いで多い先天性骨髄不全症候群で, 発症頻度は 76,000 人に 1 人と推定され, 男女比は 1.6:1 と報告されている¹⁴⁾. 我が国ではよりまれとされているが, 本症に対する認知度の高まりとともに診断される例が増加してきており, 日本小児血液・がん学会中央診断では 10 例を超えており, 報告例や筆者らが遺伝子解析を行った例を合わ

せると 50 例は存在すると考えられる.

②自然歴・予後

典型例では乳幼児期から慢性下痢, 好中球減少で気づかれる. 下痢は年齢が高くなると改善することが多い. 白血病を発症した場合の予後は不良である. *SBDS* 遺伝子変異の種類と臨床症状, 重症度, 予後との関連は明らかではない²¹⁾. 特定の固形腫瘍の発症リスクの増加は報告されていない²²⁾.

病因・病態

SDS の責任遺伝子である *SBDS* は, 7q11 に存在し, 5 個のエクソンから構成され, 250 アミノ酸で構成されるタンパク質をコードしている⁷⁾. 近傍には, *SBDS* と 97%塩基配列が一致している *SBDSP* (pseudogene) が存在している. SDS で高頻度に認められる変異 (common mutation) として, exon2 の 183-184TA>CT, 258+2T>C がある. これらは, pseudogene である *SBDSP* に存在する配列であり, *SBDS* の変異が, *SBDS* と *SBDSP* との組み替えによって起こる gene conversion mutation であることを示している. 183-184TA>CT により, フレーム内にストップコドンが生じ, 258+2T>C により intron2 の donor splice site に障害を起こし, フレームシフトにより truncation (切断変異) を起こすと予測されている⁷⁾.

SDS は, 常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患であり, 両方のアレルに変異がおこることで発症すると考えられている. Boocock ら⁷⁾によれば, アレルの変異の組み合わせとしては, 183-184TA>CT と 258+2T>C が最も多く, 次いで 258+2T>C と別の変異の組み合わせが多くみられる. 258+2T>C 同士の組み合わせは存在するが, 両アレルとも 183-184TA>CT の変異をもった患者が認められないことから, 183-184TA>CT のホモ変異は生存を許容しないと考えられる.

SBDS 蛋白は既知のドメイン構造を持っておらず, その機能は不明であったが, *SBDS* 遺伝子が種を超えて高度に保存されていること, ノックアウトマウスが胎生致死になることから, *SBDS* は生命維持に必須の蛋白であると考えられた. その後生物種間のゲノム比較解析や酵母を用いた分子遺伝学的解析により *SBDS* は RNA のプロセシングやリボソーム生成に重要であることがわかってきた^{8,9)}. 特に *SBDS* はリボソームの 60S サブユニットと 40S サブユニットが結合し, 成熟したリボソームが形成される過程に必須の蛋白であることが報告された. リボソーム生成において, pre60S サブユニットから 60S サブユニットとなって 40S サブユニットと結合するためには *SBDS* によって eIF6 の 60S からの放出が促進されることが必要である. SDS では, *SBDS* 蛋白の発現・機能低下により eIF6 の 60S サブユニットからの放出が起こらず, そのため 40S と結合できなくなり, 成熟した 80S リボソームの生成が阻害されると考えられている (図 4)⁹⁾. 実際, *SBDS* 欠損ヒト細胞株や SDS 患者細胞でも, 60S : 40S の比が低下するなど, 60S サブユニットの成熟阻害を示唆する所見が得られている^{9, 10)}. Diamond-Blackfan 貧血, 5q-症候群といった他の骨髄不全も, リボソーム関連遺伝子の異常によって起こることから, リボソームの異常が骨髄不全

の主な原因となり得ることがわかってきており、こういった疾患をまとめてリボゾーム病 (Ribosomopathies) という疾患概念が提唱されている²³⁾。

SDS 患者の CD34 陽性骨髄細胞では、Fas を介したアポトーシスが亢進していることが報告され、造血前駆細胞の細胞死が血球減少の原因であることが示唆されている²⁴⁾。Hela 細胞で siRNA を用い SBDS をノックダウンしても、細胞死が亢進することが報告されている^{25, 26)}。

SBDS 蛋白は細胞分裂の際の紡錘系に局在することが報告されている²⁷⁾。SBDS の欠失により、細胞分裂の異常や異数性が起こることが示され、紡錘系の安定性の喪失が、SDS 患者における骨髄

不全や白血病発症の機構に寄与していることが示唆されている。

Scadden ら²⁸⁾は、osteoprogenitor で Sbds を conditional に欠失させると骨髄異形成が生じることを示した。このことは、造血細胞そのものの異常に先駆けて、骨髄ニッチを形成する間葉系細胞の異常が、SDS における骨髄異形成、白血病発症に重要な初期段階の異常になっていることを示唆しており、興味深い。実際、SDS 患者では骨髄微小環境に異常があると報告されている²⁹⁾。

好中球において SBDS 蛋白は F-アクチンと共局在しており、SDS 患者では F-アクチンの重合が阻害され、好中球遊走能低下が報告されている³⁰⁾。

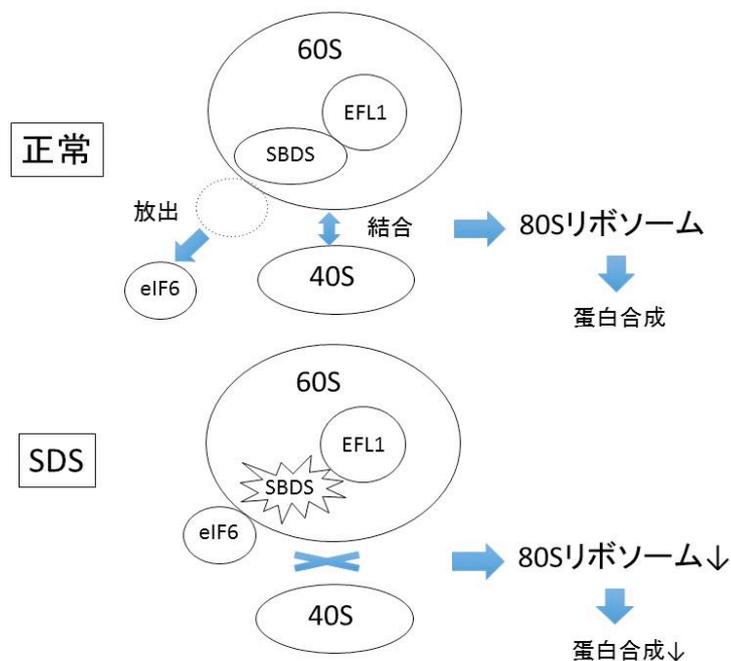


図4 SBDS 蛋白のリボソーム生成における機能

SBDS 遺伝子変異により eIF6 が 60S から放出されなくなると、60S と 40S の結合ができなくなり成熟した 80S リボソームが生成されなくなる。

臨床症状

①臨床症状ならびに身体奇形

乳幼児期から腓外分泌異常による脂肪便を伴う慢性下痢，体重増加不良があり，好中球が減少していることで気づかれることが多い。好中球減少により感染を繰り返す，貧血，血小板減少がみられ，輸血を要する場合もある。胸郭狭小などの骨格異常，低身長もよくみられる症状である。肝障害，精神発達遅滞，行動異常，歯牙の異常の頻度も高い^{2,14)}。腓外分泌不全による，ビタミンD，

ビタミン K といった脂溶性ビタミン不足がみられることがある^{2,14)}。

②悪性腫瘍の合併

MDS, AML の発症リスクが高く，15～30%の患者が MDS, AML を発症すると報告されている。また，白血病発症のリスクは，男児が女児に比べ10倍高いことが知られている²⁻⁶⁾。固形癌の発症リスクは報告されていない²²⁾。

治療法・治療指針

①血液学的合併症

(1)血球減少

貧血，血小板減少に対しては必要に応じ輸血を行う。

G-CSF 投与は多くの場合必要ないが，細菌や真菌の感染を繰り返す場合には使用を考慮する。

G-CSF を長期に使用する場合は，好中球数の正常化ではなく，感染の予防を目的とする。

アンドロゲンの効果に関してはデータが乏しく，少数例で反応があったとする報告はあるが，もともと肝障害を合併することが多いため，第一選択薬として使用することは推奨されない¹⁴⁾。

(2)MDS, AML

・診断

MDS は，骨髄の異形成，芽球の割合，病理所見に基づいて診断する。SDS 患者の骨髄では，軽度の異形成がしばしば認められ，異形成や染色体異常がみられながらも長期に渡り AML に移行しない場合がある。SDS 患者骨髄の染色体異常として i(7q), del(20q)がよく認められるが，これらは自然に消失することがある^{6,15)}。SDS における MDS の診断の臨床的意義についてはこのような点に留意が必要である。SDS では AML を発症する割合が多く，さまざまなタイプの AML が報告されているが中でも M6 が多い¹⁴⁾。

・化学療法

SDS に合併する MDS(RAEB)に対する AML 型化学療法の意義については確立しておらず，推奨されていない。早期に造血細胞移植を行う。

AML に対して化学療法は病勢のコントロールに有効な場合があるが，通常それだけで寛解を維持することはできず，長期に渡る重篤な骨髄抑制のリスクがあるため，早期に造血細胞移植を行う。

・造血細胞移植

造血細胞移植の適応は，骨髄不全による重篤な血球減少，MDS (RAEB), AML である。SDS に対する造血細胞移植については，少数例での報告がほとんどのため，現在のところ前処置，GVHD 予防法を含む最適な移植方法を推奨するのは困難である。重篤な血球減少に対する移植では生存率が約 80%，MDS/AML に対する移植では 30～40%と移植適応により成績は異なっている¹⁴⁾。SDS 患者では，重篤な骨髄抑制，感染，心毒性をはじめとする臓器障害¹¹⁾，生着不全，GVHD といった化学療法や造血細胞移植による合併症のため移植成績は不良であった。近年 reduced-intensity conditioning を用いた移植法の進歩により，移植成功例が報告されている^{12,13)}。

②腓外分泌異常，栄養

SDS と診断され脂肪便が確認されれば，腓酵素補充療法を開始する。SDS 患者での腓酵素補充の効果は嚢胞線維症患者に比べ概ね良好である。

SDS では、年齢と共に膵機能が徐々に改善し、膵酵素補充療法を中止することができることが多い。そのため経過をみながら膵外分泌機能の評価を行う。

血中脂溶性ビタミン値を 6～12 か月毎に測定し、低値の場合には補充する。血中脂溶性ビタミン値は、脂肪吸収障害の間接的な指標であるため、膵酵素補充療法のコンプライアンスを確認することが重要である。

受診時には、身長、体重を測定し、栄養の評価を行う。食欲不振、食行動障害はよくみられ、この場合は心理的評価を行い、心理士によるサポートを依頼する。経口摂取が不十分な場合は、サプリメントの使用を考慮する。膵酵素補充療法が適切に行われているにも関わらず、体重増加不良が続く場合には、他の原因がないか検索する¹⁴⁾。

③骨異常

骨幹端軟骨異形成による骨変形は通常臀部、膝部におこるが、整形外科に紹介し、手術が必要になることがある。骨粗鬆症を起こす可能性があり、

十分な栄養、脂溶性ビタミンの摂取による予防を行い、栄養摂取が十分でなければビタミン D、カルシウムの補充を行う。

骨異形成は診断時に画像評価を行い、症状、所見に応じフォローアップする。骨変形や圧迫骨折は単純エックス線で評価する。骨粗鬆症は DXA (2重エネルギーエックス線吸収測定法) による骨密度検査により思春期発来前、中、後と所見に応じて評価する。

血清 25-OH-ビタミン D、血漿副甲状腺ホルモンをモニターする¹⁴⁾。

④歯科的合併症

SDS 患者では歯科的合併症がよくみられる。口腔粘膜潰瘍、エナメル質欠損、石灰化の異常が認められる場合があるため、早期よりケアを行う¹⁴⁾。

⑤神経発達

SDS 患者では、発達遅滞、学習障害、行動異常が報告されている。標準的な検査や臨床的な観察により認知、行動、社会、適応能力を評価し、必要な場合には、専門医へ紹介する¹⁴⁾。

フォローアップ

表 2 にフォローアップ時の検査を示した。SDS の症状や合併症は年齢とともに変化することを念頭においてフォローする。

我が国でも SDS 診断に至る例が増加しているが、症状や重症度は多様であるため未診断例が存在していると考えられ、本邦での疫学、臨床像、予後を把握するためには、今後も症例の把握、登

録を進めていく必要がある。また、移植のタイミングを含め、至適な移植法は未だ確立されていない。リボソームに関連する異常が骨髄不全の原因になるが、その詳細な機序が解明され、SDS を含めたリボソーム病に対する新たな治療の開発が期待される。

文 献

- 1) Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, et al. : The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. J Pediatr 65 : 645-663, 1964.
- 2) Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A : Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 23 : 233-248, 2009.
- 3) Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. Arch Dis Child 55 : 331-347, 1980.
- 4) Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. : Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome.

Br J Haematol 94 : 279-284, 1996.

5) Dror Y, Squire J, Durie P, et al. : Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia* 12 : 1591-1595, 1998.

6) Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. : Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol* 30 : 659-669, 2002.

7) Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. : Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 33 : 97-101, 2003.

8) Menne TF, Goyenechea B, Sánchez-Puig N, et al. : The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat Genet* 39 : 486-495, 2007.

9) Wong CC, Traynor D, Basse N, et al. : Defective ribosome assembly in Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 118 : 4305-4312, 2011.

10) Ganapathi KA, Austin KM, Lee CS, et al. : The human Shwachman-Diamond syndrome protein, SBDS, associates with ribosomal RNA. *Blood* 110 : 1458-1465, 2007.

11) Toiviainen-Salo S, Pitkänen O, Holmström M, et al. : Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 51 : 461-467, 2008.

12) Sauer M, Zeidler C, Meissner B, et al. : Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 39 : 143-147, 2007.

13) Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. : Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* 42 : 159-165, 2008.

14) Dror Y, Donadieu J, Kogmeier J, et al. : Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1242 : 40-55, 2011.

15) Smith A, Shaw PJ, Webster B, et al. : Intermittent 20q- and consistent i(7q) in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 19 : 525-528, 2002.

16) Hill RE, Durie PR, Gaskin KJ, et al. : Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome. *Gastroenterology* 83 : 22-27, 1982.

17) Schneider K, Harms K, Fendel H : The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr* 146 : 508-511, 1987.

18) Mäkitie O, Ellis L, Durie PR, et al. : Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clinical genetics* 65 : 101-112, 2004.

19) Toiviainen-Salo S, Mäyränpää MK, Durie PR, et al. : Shwachman-Diamond syndrome is associated with low-turnover osteoporosis. *Bone* 41 : 965-972, 2007.

20) 奥野友介 : 先天性造血不全症. *臨床血液* 57 : 98-103, 2016.

21) Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, et al. : Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 79 : 448-458, 2011.

22) Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. : Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 150 : 179-188, 2010.

23) Narla A, Ebert BL : Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood* 115 : 3196-3205, 2010. .

24) Dror Y, Freedman MH : Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood* 97 : 3011-3016, 2001.

25) Watanabe K, Ambekar C, Wang H, et al. : SBDS-deficiency results in specific hypersensitivity to Fas stimulation and accumulation of Fas at the plasma membrane. *Apoptosis* 14 : 77-89, 2009.

26) Rujkijyanont P, Watanabe K, Ambekar C, et al. : SBDS-deficient cells undergo accelerated apoptosis through the Fas-pathway. *Haematologica* 93 : 363-371, 2008.

- 27) Austin KM, Gupta ML, Coats SA, et al. : Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 118 : 1511–1518, 2008.
- 28) Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. : Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature* 464 : 852-857, 2010.
- 29) Dror Y, Freedman MH : Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* 94 : 3048-3054, 1999. .
- 30) Orelia C, Kuijpers TW : Shwachman-Diamond syndrome neutrophils have altered chemoattractant-induced F-actin polymerization and polarization characteristics. *Haematologica* 94 : 409-413, 2009.

担当者

渡邊健一郎（静岡県立こども病院血液腫瘍科）

金兼弘和（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野）

VIII 先天性好中球減少症

診断のフローチャート

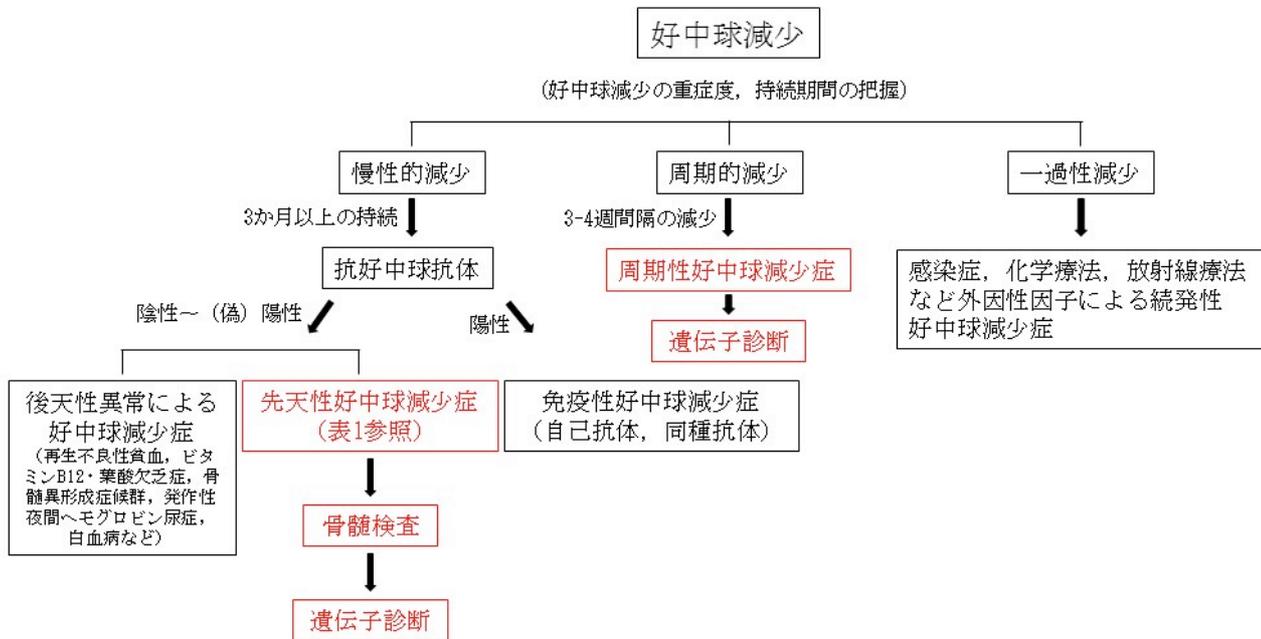


図1 好中球減少症：診断フローチャート

図1 好中球減少症：診断フローチャート（表1参照）

●好中球減少は末梢血好中球の絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が $1,000 \sim 1,500/\mu\text{l}$ 以下に減少した状態を定義するが、臨床的に細菌を中心とした病原体に易感染性を呈するのは $500/\mu\text{l}$ 以下である。特に重症感染症の危険性が高くなるのは $200/\mu\text{l}$ 以下の場合である。

●先天性好中球減少症（congenital neutropenia）の多くの場合、ANCは $500/\mu\text{l}$ 以下が持続し、易感染性が認められる。3か月以上にわたる慢性好中球減少（ある程度の間隔で数回の測定が必要）を認められた場合下記のフローチャートに従って診断をすすめていく¹⁾。感染症併発時には一時的にANCが増加する場合もあるので、注意が必要である。

診断へのアプローチ

①緒言

先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが $500 \sim 1,000/\mu\text{l}$ 以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。

好中球数は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。先天性好中球減少症の多くは遺伝性疾患であり、責任遺伝子が同定されている。2015年の

International Union of Immunological Societies Expert Committeeが提案した先天性好中球減少症の一覧を表1に示す^{2, 3)}。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮しながら確定診断と治療法の選択を行う必要がある。

② 疾患概念

表1に示すように、先天性好中球減少症は多様な疾患群である。特に、重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, SCN) は末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count, ANC) が $200/\mu\text{l}$ 未満の重症慢性好中球減少、骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする遺伝性疾患である。現在、SCNはSCN1～SCN5まで、それぞれの責任遺伝子から5型に分類されている。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990年代に granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) が治療に使用されるようになり、感染症による生命予後は劇的に改善したが、国際先天性好中球減少症の登録事業 (Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR) からは長期間のG-CSF使用により骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病 (myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する症例の

増加が報告されている⁴⁻⁸⁾。従って、感染症対策としてのG-CSFの使用は有用ではあるが、MDS/AMLへの進展を考慮したフォローが必要となる。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である^{9, 10)}。

③ 診断基準

- ・ ANC が $500\sim 1,000/\mu\text{l}$ 以下の慢性好中球減少が3か月以上継続
- ・ SCN では慢性好中球減少に骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害
- ・ 周期性好中球減少は末梢血で約21日周期の好中球減少と相反する単球増加
- ・ 表1に示す好中球減少以外の特徴的臨床所見

④ 鑑別診断

慢性好中球減少を示す疾患はすべて鑑別診断の対象となる。フローチャートに示すように、慢性好中球減少は1) 後天的好中球の破壊亢進、2) 後天性の造血不全症、3) 先天性好中球減少の3群に分類される¹¹⁾。1)の代表的疾患である乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症 (AIN) との鑑別が必要である¹²⁾。血清中の抗好中球抗体の有無だけで、SCNとAINを鑑別することは不可能である。抗好中球抗体測定には擬陽性、偽陰性が存在するので、臨床経過、骨髓像を併せて鑑別診断することが重要である。2)に属するShwachman-Diamond症候群、先天性角化不全症などは疾患の特徴、代表的検査ならびに遺伝子解析から鑑別しなければならない。

表 1 先天性好中球減少症の診断基準（平成 26 年度作成）

1. 臨床所見としては、易感染性を認める。生後早期から化膿性感染症を反復し、重症・遷延化を示す。
2. 生後早期から好中球絶対数（ANC）の減少（ $500/\mu\text{L}$ 以下）が持続しているか、ANC の減少が 3 か月以上観察される。多くは ANC が $200/\mu\text{L}$ 以下であり、単球増加、好酸球増加が認められることがある。ただし、周期性の場合には 3 週間隔で好中球減少（ANC $200/\mu\text{L}$ 以下）と単球増加がみられる。
3. 好中球減少症を来たし得る他の疾患を否定できる。^{注 1)}
4. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 家族歴を有する。
 - 2) 骨髄像は、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が認められる。全体的に顆粒球系細胞は低形成で、赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。
 - 3) 先天性好中球減少症にみられる遺伝子変異を有する（表 2）。
5. 診断に際しては、1 および 2 によって先天性好中球減少症を疑い、3 によって他の疾患を除外し、4 によって診断をさらに確実なものとする。

注 1)

- (i) 主として破壊の亢進によるもの：新生児同種免疫性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、脾機能亢進など
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、ビタミン B12・葉酸欠乏、再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、癌の骨髄転移など
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症など

⑤ 重症度分類（表 2）

重症度分類の概略を表 2 に示す。重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度による。G-CSF の使用の有無にかかわらず、MDS/AML への移行・進展症例は最重症であり、造

血幹細胞移植以外に治療法はない。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

表 2 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM 番号
1. 重症先天性好中球減少症						
(a) SCN1 (ELANE 異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE	202700
(b) SCN2 (GFI1 欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/T リンパ球減少	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann 病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3 欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 走化, 活性酸素産生	先天性心疾患, 泌尿生殖器奇形, 内耳性難聴, 体幹・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3	612541
(e) SCN5 (VPS45 欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, マイグレーション	髄外造血, 骨髄線維化, 腎肥大	AR	VPS45	615285
2. 糖原病 1b 型						
	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化, 走化, 活性酸素産生	空腹時血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1	232220
3. 周期性好中球減少症						
	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE	162800
4. X連鎖性好中球減少症						
	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	WAS	300299
5. P14/LAMTOR2 欠損症						
	好中球, リンパ球,メラニン産生細胞	核内体合成	低ガンマグロブリン血症, CD8T 細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害	AR	ROBLD3/LAMTOR2	610389
6. Barth 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin(TAZ)	302060
7. Cohen 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COHI	216550
6. Barth 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋疾患, 成長遅延	XL	tafazzin(TAZ)	302060
7. Cohen 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COHI	216550
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症						
	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	C16ORF57	613276
9. JAGN1 変異						
	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	JAGN1	616012
10. 3-Methylglutanic aciduria						
	好中球	骨髄細胞分化	小頭症, 低血島, 筋緊張低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞	AR	CLPB	616254
11. G-CSF 受容体 (CSFR3) 異常症						
	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSF に反応なし	AR	CSFR3	138971

表 3 先天性好中球減少症の重症度分類（平成 26 年度作成）

軽 症から中等症	皮膚感染症，咽頭扁桃炎，口内炎，リンパ節炎， 歯肉炎/歯周病，肛門周囲膿瘍，蜂窩織炎
重 症	肺炎，肺膿瘍，肝膿瘍，脾膿瘍，敗血症， 中枢神経系感染症（比較的稀）

- * 好中球絶対数(ANC)の程度とは関係なく，感染症の頻度とその重症度が先天性好中球減少症の重症度となる。
- * 慢性好中球減少時に骨髓異形成症候群/急性骨髄性白血病への移行・進展は最重症合併症であり，造血幹細胞移植が必須となる。
- * 口内炎，歯肉炎/歯周病は，慢性感染症としてみられることが多い。

疫 学

発生頻度：確定的な数字はないが，本邦例の集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度と推測される。本邦では現在までに 80 例近い患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から，本邦の SCN は主として *ELANE* 変異 (SCN1) と *HAX1* 変異 (SCN3) に限定されていたが，最近 G6PC3 欠損症 (SCN4) の本邦第一例目が報告された。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1 (*ELANE* 遺伝

子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く，75～80%を占めている。*HAX1* 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ，全例が *HAX1* 遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で，常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約 15%である。その他の SCN2, SCN4, SCN5 の頻度は明らかではないが，非常に稀と思われる^{2, 13-16)}。

病因・病態

SCN1～SCN5 と周期性好中球減少症について病因・病態を概説する。

①SCN1

好中球エラスターゼ (NE) はセリンプロテアーゼに分類される 30kD の糖蛋白であり，成熟骨髄顆粒球系細胞で最も強く発現している。合成された活性型 NE は主に一次顆粒 (アズール顆粒) に存在するが，細胞膜や核にも存在が知られている¹⁷⁾。*ELANE* 変異が好中球減少を引き起こす機序について，種々の説が挙げられているが，その病態の詳細は明らかでない。

SCN1 における NE の mislocalization 説では，NE が顆粒内へと輸送される際に，変異 NE と adaptor protein complex 3 (AP3) との結合障害により，NE の細胞内輸送異常が起こり，集積した NE が骨髄顆粒球系前駆細胞でアポトーシスを誘

導し，骨髄顆粒球系細胞の成熟障害に結びついている可能性を示している¹⁸⁾。

異常 NE 蛋白が細胞内に蓄積することによる，フォールディング病としての概念が提唱されている^{19, 20)}。小胞体ストレスのマーカーである BiP mRNA 発現が wild type に比し 2～6 倍であったこと，実際に患者骨髄系細胞でも高値が認められたことを示し，NE の細胞内局在の異常と併せてフォールディング病の可能性を示唆している。実際に小胞体ストレスセンサーとして機能する *EIF2AK3* 変異により発症する Wolcott-Raillison 症候群において，多くの患者が好中球減少を合併することが報告されている²¹⁾。しかし，必ずしも BiP mRNA の発現上昇は有意ではないことが示されており，フォールディング病としての結論は不明である。

SCN 患者では C/EBP- α の発現を制御する LEF-1

mRNA 発現の低下がみられることが報告され、LEF1 の発現低下は SCN の本態と考えられる病因の下流に共通した異常と考えられている²²⁾。また SCN において G-CSF 受容体下流の転写因子である STAT5 活性が亢進し、LEF-1 のユビキチン化に関与していることが示された²³⁾。プロテアソームインヒビターである Bortezomib が LEF-1 mRNA レベルを回復し、顆粒球分化を促したと報告されている。さらに別の報告で NE のインヒビターである secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) が骨髄細胞の増殖、分化、細胞周期を制御していることが示され、患者の骨髄細胞や血漿中における SLPI の低下が報告された²⁴⁾。また NE 自体が増殖抑制物質として作用し、好中球産生の制御を行っているとの報告もあり²⁵⁾、ELANE 異常症の病態形成には様々な要因が関与している可能性がある²⁶⁾。

②SCN2

2003 年に *GFI1* ヘテロ接合性変異 (DNA 結合に関与する zinc finger 部位) が同定され、好中球減少、単球増多、CD4 リンパ球の減少、ナイーブ T、B 細胞の減少が認められた²⁷⁾。G-CSF に対する反応性の低下や、好中球、単球の両方の性質を有する異常細胞の出現も認めた。T、B 細胞に関しては数と活性の低下は認められるものの、機能は正常と推察されている。Cell line を用いた *in vitro* の検討では変異型は野生型に対し *GFI1* の抑制活性を dominant negative に抑制した。*ELANE* 遺伝子のプロモーター領域に *GFI1* の結合部位が同定されたことから、*ELANE* 遺伝子発現が *GFI1* により抑制されることがレポーターアッセイで証明された。*GFI1* 変異は *ELANE* 遺伝子の過剰発現を誘導し、産生された過剰な NE が細胞内に蓄積する結果、細胞死が誘導されることが示されている²⁸⁾。

③SCN3

hematopoietic cell-specific Lyn substrate 1 (HCLS1)-associated protein X-1 (HAX1) は、細胞内のシグナル伝達に関与する分子として 1997 年に見出されたが²⁹⁾、その後、多くの細胞内蛋白質やウイルス蛋白質と相互作用し、細胞骨格形成

やアポトーシスにも関与することが明らかにされている。スプライシングサイトの違いにより、2 種類のアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が存在する。スプライシングによりアイソフォーム b はエクソン 2 が短い構造となる。興味深いことに、HAX1 異常症では後述するように、この 2 種類のアイソフォームの存在形式の違いにより臨床病型が異なる⁷⁾。HAX1 の欠失は骨髄前駆細胞内にチトクロム C を放出し、前駆細胞ならびに好中球でのアポトーシスを亢進させ、好中球減少が惹起される^{14, 15, 30)}。また、転写因子である LEF1 とその下流遺伝子群の発現低下が認められていることから、HAX1 の欠失が、HCLS1 のリン酸化を抑制し LEF1 の発現を低下させることにより、G-CSF を介した骨髄造血の抑制も示唆されている²²⁾。

現在までに 17 種類の HAX1 遺伝子変異が報告されているが、HAX1 異常症のうち、アイソフォーム a のみに影響する変異が認められる症例とアイソフォーム a と b の両方に影響する変異が認められる症例がおよそ半数ずつである。アイソフォーム a のみに影響する変異を有する群では神経症状はほとんど認められないのに対し、a, b 両方に影響する変異を有する群では 68% に中等度以上の精神発達遅滞、てんかんが認められている³¹⁾。

④SCN4

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose-6-Phosphatase; G6Pase) の 1 つである Glucose-6-Phosphatase protein 3 (G6PC3) (または Glucose-6-Phosphatase- β ; G6Pase- β) の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である³²⁾。

G6Pase は小胞体内の酵素で、グルコース-6-リン酸からリン酸を除去してグルコースを遊離する。ヒトでは G6Pase は *G6PC1*, *G6PC2*, *G6PC3* からなる遺伝子ファミリーによりコードされている。*G6PC1* の両アレル変異は糖原病 Ia 型を発症するが、グルコース-6-リン酸を細胞質から小胞体内に輸送するグルコース-6-リン酸トランスロカーゼ (glucose-6-phosphatase translocase;

図2 SCN1と周期性好中球減少症のELANE変異(新表記)



G6PT) をコードする *SLC37A4* (*G6PT1*) 変異では糖原病 Ib 型を引き起こす。ヒトでは *G6PC3* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ接合の変異により *G6PC3* 欠損症を発症する。また糖原病 Ib 型でも *G6PC3* 欠損症と同様に好中球数の減少と機能低下を伴うことが知られている。

G6PC3 欠損症患者における好中球数減少・機能低下の機序としては、前骨髄球中の小胞体分子シャペロンの増加により小胞体ストレス反応が生じて RRNA-dependent protein kinase-like ER kinase pathway が活性化することや、加えて細胞内グルコースの濃度低下により Glycogen synthase kinase 3β が活性化することにより、好中球アポトーシスが亢進する。その結果、骨髄で前骨髄球、骨髄球での成熟障害が生じ、好中球減少が生じる^{32, 33)}。また機能低下について不明な点もあるが、グルコース-6-リン酸の蓄積により、UDP-ガラクトースの生成が抑制される結果、nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase の構成要素である gp91^{phox} のグリコシル化が阻害され、呼吸バーストが消失し殺菌能の低

下を生じることが想定される³⁴⁾。

⑤ SCN5

VPS45 欠損症は、好中球減少、好中球機能異常、原発性骨髄線維症、腎腫大を特徴とする。エンドソーム系を介した膜輸送を制御するタンパクである VPS45 をコードする遺伝子の変異が原因であり、VPS45 タンパクの発現が低下に基づき、細胞運動能の低下、アポトーシスの増加が引き起こされる。これらが好中球機能低下や好中球減少の原因と考えられているが、病態の詳細は不明である^{35, 36)}。

⑥ 周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia, CyN)

ほとんどの症例で、好中球エラスターゼ (neutrophil elastase: NE) をコードする *ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異を認める³⁷⁾。SCN1 と同じ遺伝子変異であるが、表現型は異なっている。これまでに *ELANE* の変異部位と好中球減少の表現型との関係について様々な検討がされているが、いくつかの変異は SCN, CyN のどちらの疾患でも確認されているなど、遺伝子型と表現型が完全に一

致するような相関性は明らかになっていない³⁷⁾。³⁸⁾ 我々が実施した本邦患者の検討を含め、これまで報告されている変異をSCN, CyNに分けて図に示すが、SCN患者の約70%, CyN患者のほぼ全例でELANEの変異が同定されている(図2)³⁷⁻⁴⁰⁾。

SCN1, CyN両疾患の病態を説明しうる病因として、NEの細胞内輸送異常やNE局在に関連した

ELANE変異蛋白のミスフォールディング(蛋白質の折りたたみ異常)の関与が推測されている。ミスフォールディングに関しては、SCN1発症への関与やCyNとの相違を指摘した報告もあるが、否定的な報告もあり現時点でははっきりしていない¹⁹⁾、²⁰⁾、⁴¹⁾。

臨床症状

・臨床症状, 身体所見: 乳児期早期から易感染性を認める。特に皮膚化膿症, 上下気道感染症を反復し, 時に重症化あるいは感染症の遷延化がみられる。SCNのタイプによっては表1に示すような合併所見があるので, それぞれに特有な合併症状は診断の参考となる。

・検査所見: 末梢血血液検査では好中球減少, 特に末梢血でのANCが $200/\mu$ 以下が持続し, 単球増加, 好酸球増加が認められることが多い。ただし, 周期性好中球減少症の場合には3週間隔で好中球減少(ANCが $150/\mu$ 以下)と単球増加が相反して

みられるので, 両者の鑑別は必要である。骨髓像では, 骨髓顆粒球系細胞は正形成から低形成であり, 前骨髓球あるいは骨髓球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系, 巨核球系には異常を認めない。G-CSFの長期投与症例ではMDSへの進展への注意が必要であるので, 形態異常, 染色体検査, FISH法によるmonosomy 7の有無は経時的に検査する必要がある。MDS/AMLに移行する症例の多くはG-CSF受容体(CSF3R)の細胞内ドメインの切断変異が先行して認められる⁵⁾、⁶⁾。

治療法・治療指針

感染症対策としての対症療法と根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

①対症療法

感染症対策が重要であり, Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与, 必要であれば抗真菌薬投与, 歯科医による口腔ケアが必要である。G-CSF投与で約90%の患者では好中球増加が認められるので, 感染症のコントロールが可能である。ただし, 長期間のG-CSF投与, 特に高用量($8\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上)の場合にMDS/AMLへの進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。SCNでのG-CSF使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSFの長期投与で後天的なCSF3Rの切断変異が入るが, そのまま長期間SCNのままで経過する症例と, 一部に第2の変異が認められる症例に分けられる。

後者がAMLに移行していくが, 第2の変異としてはCSF3R-T618Iが共通して認められ, G-CSFに依存しない骨髓系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的にはRUNX1, ASXL1などの更なる遺伝子変異をみとめるAMLの発症に至ることが推測されている⁴²⁻⁴⁴⁾。従って, G-CSFの長期投与を行う症例では定期的な骨髓検査, 染色体検査, 上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし, どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか, 確定したものはない。

②根治療法

根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髓非破壊的前処置での移植が推奨されるが, 生着不全には注意が必要である。MDS/AMLへ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが, 予後は不良となる。

フォローアップ

重症感染症の程度ならびにMDS/AMLへの移行が予後を左右する。G-CSFの投与で、感染症（敗血症）での生命予後は格段に進歩している。G-CSFの投与期間が10年以上になる症例で、投与量を8 μ g/kg未滿と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死亡頻度は4%、MDS/AMLの発症頻度は11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は14%、MDS/AMLの発症頻度は40%になることが報告されている。SCN症例がMDS/AMLに移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、

造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発の症状であるため、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOLはかなり損なわれることとなる。現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えているが、移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

文 献

- 1)小林正夫, 川口浩史: 先天性好中球減少症: 概論 日本臨床新領域別症候群シリーズ 免疫症候群(第2版) 日本臨床社 558-561, 2016.
- 2) Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. : Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 35 : 696-726, 2015.
- 3) Bousfiha A, Jeddane L Al-Hert W, et al: The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 35: 727-738, 2015.
- 4) Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, et al. : Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital neutropenia. N Engl J Med 320 : 1574-1580, 1989.
- 5) Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al. : Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. N Engl J Med 333 : 487-493, 1995.
- 6) Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al. : Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. Blood 89 : 2369-2375, 1997.
- 7) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. : The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 107 : 4628-4635, 2006.
- 8) Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. : Stable long-term risk of leukemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol 150 : 196-199, 2010.
- 9) Connelly JA, Choi SW, Levine JE : Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol 19 : 44-51, 2012.
- 10) Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, et al. : Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Blood 126 : 1885-1892, 2015.

- 11)Newburger PE, Boxer LA : Leukopenia. in Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition, Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Games III JW, Behrman RE edited. Elsevier Saunders, 746-752, 2011.
- 12)Kobayashi M, Nakamura K, Kawaguchi H, et al : Significance of the detection of antineutrophil antibodies in children with chronic neutropenia. *Blood* 99 : 3468-3471, 2002.
- 13)Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. : Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 6 : 2317-2322, 2000.
- 14)Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 9 : 86-92, 2007.
- 15)Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al. : Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HA1 gene. *J Med Genet* 45 : 802-807, 2008.
- 16)Xia J, Bolyard AA, Rodger E, et al. : Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 147 : 535-542, 2009.
- 17)Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 27 : 19-41, 2013.
- 18)Benson KF, Li FQ, Person RE, et al. : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35 : 90-96, 2003.
- 19)Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al : Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 108 : 493-500, 2006.
- 20)Grenda DS, Murakami M, Ghatak J, et al. : Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 110 : 4179-87, 2007.
- 21)Senée V, Vatter KM, Delépine M, et al. : Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 53 : 1876-1883, 2004.
- 22)Skokowa J, Cario G, Uenal M, et al : LEF-1 is crucial for neutrophil granulopoiesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 12 : 1191-1197, 2006.
- 23)Gupta K, Kusnetsova I, Klimenkova O, et al. : Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34(+) cells. *Blood* 123 : 2550-2561, 2014. .
- 24)Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, et al. : A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 123 : 1239-1249, 2014.
- 25)Salipante SJ, Rojas ME, Korkmaz B, et al. : Contributions to neutropenia from PFAAP5 (N4BP2L2), a novel protein mediating transcriptional repressor cooperation between Gfi1 and neutrophil elastase. *Mol Cell Biol* 29 : 4394-4405, 2009.
- 26)Hauck F, Klein C : Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13 : 596-606, 2013.
- 27)Karsunky H, Zeng H, Schmidt T, et al. : Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfi1. *Nat Genet* 30 : 295-300, 2002.
- 28)Salipante SJ, Rojas ME, Korkmaz B, et al. : Contributions to neutropenia from PFAAP5 (N4BP2L2), a novel protein mediating transcriptional repressor cooperation between Gfi1 and neutrophil elastase. *Mol Cell Biol* 29 : 4394-4405, 2009.
- 29)Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, et al. : HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol* 158 : 2736-2744, 1997.

- 30)Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 111 : 4954-4957, 2008.
- 31)Roques G, Munzer M, Barthez MC, et al. : Neurological Findings and Genetic Alterations in Patients with Kostmann Syndrome and HAX1 Mutations. *Pediatr Blood Cancer* 61 : 1041-1048, 2014.
- 32)Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, et al. : A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 360 : 32-43, 2009.
- 33)Cheung Y Y, et al. : Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J Clin Invest* 117 : 784-793, 2007.
- 34)Banka S Wynn R, Byers H, et al. : G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. *Mol Genet Metab* 108 : 138-141, 2013.
- 35)Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al. : A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutation in *VPS45*. *N Engl J Med* 369 : 54-65, 2013.
- 36)Stepensky P, Saada A, Cowan M, et al. : The Thr224Asn mutation in the *VPS45* gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 121 : 5078-5087, 2013.
- 37)Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al. : Mutations in *ELA2*, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23 : 433-436, 1999.
- 38)Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al. : Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 109 : 1817-1824, 2007.
- 39)Newburger PE, Pindyck TN, Zhu Z, et al. : Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared *ELANE* mutation and paternal haplotype: evidence for phenotype determination by modifying genes. *Pediatr Blood Cancer* 55 : 314-317, 2010.
- 40)Sera Y, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. : A comparison of the defective granulopoiesis in childhood cyclic neutropenia and in severe congenital neutropenia. *Haematologica* 90 : 1032-1041, 2005.
- 41)Nustede R, Klimiankou M, Klimenkova O, et al. *ELANE* mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia. *Br J Haematol* 172 : 219-227, 2016.
- 42)Beekman R, Valkhof M, van Strien P, et al. : Prevalence of a new auto-activating colony stimulating factor 3 receptor mutation (*CSF3R-T595I*) in acute myeloid leukemia and severe congenital neutropenia. *Haematologica* 98 : e62-e63, 2013.
- 43)Skokova J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al. : Cooperativity of *RUNX1* and *CSF3R* mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 123 : 2229-2237, 2014.
- 44)Touw IP : Games of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia (Ham-Wasserman manuscript). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 1-7, 2015.

担当者

小林正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)
溝口洋子 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)
唐川修平 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)

IX 先天性血小板減少症

診断のフローチャート

フローチャートは図 1・図 2 参照

- 日常診療において血小板減少を見る機会は少なくない。血小板減少をきたす原因は多岐にわたるが、血小板の産生低下、消費あるいは破壊の亢進、脾機能亢進に大別される。多くの場合は後天的要因によるものであり、肝硬変、SLE、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)、急性白血病、再生不良性貧血などが原因にあげられる。
- 先天性血小板減少症はきわめてまれであると考えられてきたが、従来考えられていた程まれではなく、日常診療において十分遭遇する頻度で存在することが明らかになっている。
- また、確定診断がつかないために ITP と診断されステロイドなどによる不必要な治療を受けることも少なくない。慢性 ITP と診断される症例の 10% 程度には先天性血小板減少症が含まれていると考えられる。
- また、汎血球減少を呈する先天性骨髄不全症候群では血小板減少が先行することも多い。先天性血小板減少症の治療は補充療法が中心となるが、不必要な治療を施行しないためにも確定診断は重要である。

診断へのアプローチ

① 疾患概念

巨核球の増殖・分化異常、あるいは巨核球からの血小板放出機構の異常により血小板数が減少する先天性疾患である。

② 分類

先天性血小板減少症は単一の疾患ではなく原因は様々である。現在では 20 数種類の原因遺伝子が判明している。遺伝形式や原因遺伝子別により分類可能であるが、臨床的には血小板サイズによる分類が容易で理解しやすく、血小板サイズが

小型である先天性血小板減少症、正常大血小板の先天性血小板減少症、血小板サイズが大型である先天性巨大血小板性血小板減少症に分類される^{1,2)}。疾患一覧を表 1 に示す。

血小板サイズの指標となる平均血小板容積 (Mean platelet volume: MPV, 正常値 7-12fl) は自動血球計数装置から算出されるが、大型血小板が存在する場合は不正確になるため MPV 値のみで血小板サイズを評価してはならない。そのため、末梢血塗抹標本上での血小板形態観察と血小板

表1 血小板サイズにより分類した先天性血小板減少症

血小板サイズ	Disease	遺伝形式	遺伝子	特徴
小型	Wiskott-Aldrich症候群	X, AR	<i>WAS, WIPF1</i>	免疫不全、湿疹、易感染性
	X連鎖性血小板減少症	X	<i>WAS</i>	軽度の湿疹、易感染性
正常大	先天性無巨核球性血小板減少症	AR	<i>MPL</i>	巨核球著減、骨髄不全へ移行
	橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症	AD	<i>HOXA11, MECOM</i>	橈骨尺骨癒合、骨髄不全へ移行
	橈骨欠損を伴う血小板減少症	AR	<i>RBMSA</i>	橈骨欠損、年齢と共に血小板数正常化
	急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症	AD	<i>RUNX1</i>	AML/MDSへ移行
	常染色体優性遺伝性血小板減少症	AD	<i>ANKRD26</i>	血小板α顆粒減少、急性白血病へ移行
	チトクロームC異常症	AD	<i>CYCS</i>	巨核球アポトーシス
大型あるいは巨大血小板	<i>MYH9</i> 異常症	AD	<i>MYH9</i>	
	May-Hegglin異常			明瞭な白血球封入体
	Sebastian症候群			不明瞭な白血球封入体
	Fechtner症候群			Alport症状を合併
	Epstein症候群			Alport症状を合併、不明瞭な白血球封入体
	Bernard-Soulier症候群	AR	<i>GP1BA, GP1BB, GP9</i>	GP1b/IX発現欠損
	DiGeorge/口蓋心顔面症候群	AD	22q11.2欠失	隣接遺伝子症候群による <i>GP1BB</i> 欠失
	GP1Ib/IIIa異常症	AD	<i>ITGA2B, ITGB3</i>	恒常的活性化型GP1Ib/IIIa
	<i>ACTN1</i> 異常症	AD	<i>ACTN1</i>	血小板大小不同
	2B型 von Willebrand病	AD	<i>VWF</i>	GP1b/IXに対する高親和性vWF
	<i>TUBB1</i> 異常症	AD	<i>TUBB1</i>	胞体突起形成不全
	Gray platelet症候群	AR	<i>NBEAL2</i>	α顆粒欠損
	<i>GFI1B</i> 異常症	AD	<i>GFI1B</i>	α顆粒減少と貧血を伴う
	<i>GATA1</i> 異常症	X	<i>GATA1</i>	赤血球造血異常を合併
	Paris-Trousseau/Jacobsen症候群	AD	11q23欠失	隣接遺伝子症候群による <i>FLI1</i> 欠失、巨大α顆粒

AD:常染色体優性; AR:常染色体劣性; X: X連鎖性

表2 先天性血小板減少症の診断基準 (案)

診断基準
<p>生後から持続する血小板数の減少 ($10万/\mu l$以下) がある。</p> <p>1 ただし、$1\sim 2万/\mu l$と血小板減少が重度であったり、$10\sim 14万/\mu l$と血小板減少が軽度のこともある。</p> <p>出血症状を認める場合は点状出血や紫斑などの粘膜出血が主であり、通常関節内出血は認めない。</p> <p>2 出血症状は重篤なこともあり、出血症状を認めないこともある。</p> <p>3 血小板減少を来たし得る他の疾患を否定できる。注1)</p> <p>4 以下の所見があれば確実性が増す。</p> <p>1) 家族歴を有する。</p> <p>2) 各疾患特異的な特徴や検査所見を有する (図1、2、表1)。</p> <p>3) 先天性血小板減少症にみられる遺伝子変異を有する (図1、2、表1)。</p> <p>診断に際しては、1および2によって先天性血小板減少症を疑い、3によって他の疾患を除外し、5、4によって診断をさらに確実なものとする。</p>

注1

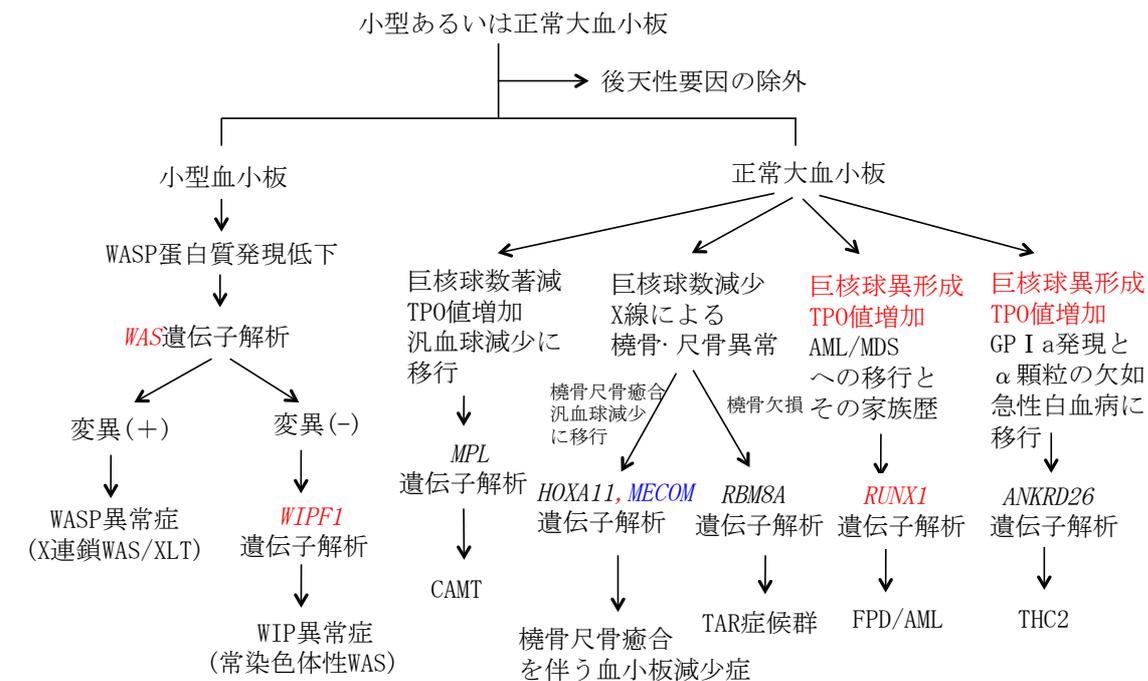
- 主として破壊の亢進によるもの：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、SLE およびその類縁疾患、抗リン脂質抗体症候群、DIC、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少症 (TTP)、血球貪食症候群、HIV 感染症、Kasabach-Merritt症候群など。
- (i) 群など。
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、癌の骨髄転移など。
- (ii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など。
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Fanconi貧血、Shwachman-Diamond症候群、先天性角化不全症など。

サイズの評価は特に重要である。小型血小板は正常 MPV 以下である。末梢血塗抹標本上、赤血球大 (直径 $8\mu m$) 以上は巨大血小板、正常血小板の2倍程度 (直径 $4\mu m$) は大型血小板と判別する。

③ 診断基準

先天性血小板減少症において共通した所見は、

- 1) 生後からの血小板数の減少、2) 血小板減少を来しうる他の疾患が否定できる、3) 出血症状を認める場合は点状出血や紫斑などの粘膜出血である。しかし、先天性血小板減少症の原因は多様であるため、疾患毎に臨床像は異なる。診断基準案を表2に示す。



・正常大血小板減少症の稀な疾患としてのCytochrome c異常症は巨核球数と血小板凝集能は正常であり、その鑑別にはCYCS遺伝子解析を行う。

図1 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート

④鑑別診断

小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症と大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症は異なる診断フローチャートにて診断される。

(1)小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症 (図1) ²⁾

小型血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、フローサイトメトリー法により白血球のWASP蛋白発現量を解析する。発現低下を認める場合、WASおよびWIPF1遺伝子検査を施行する³⁾。

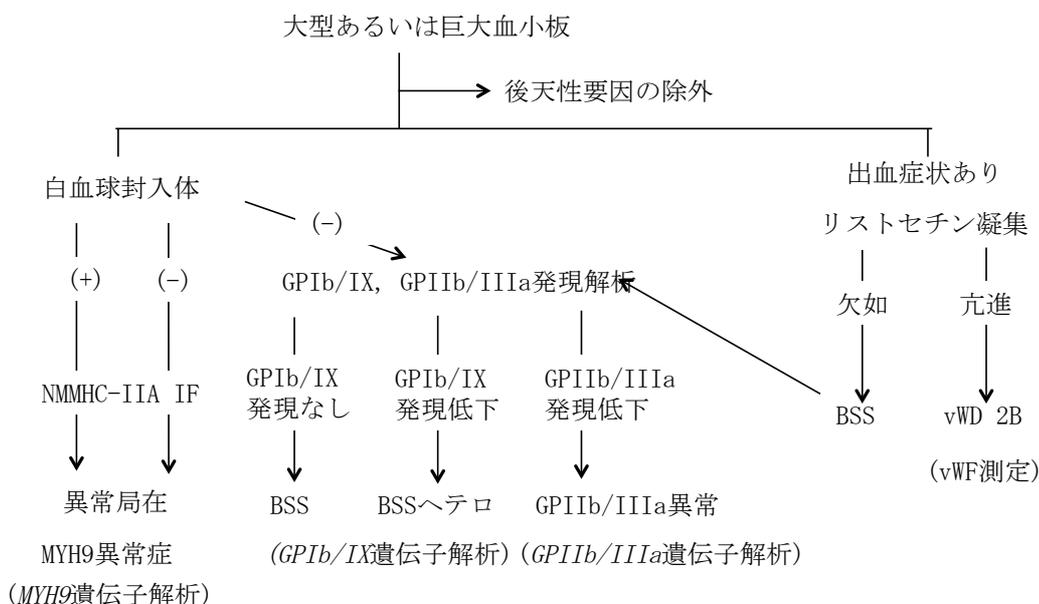
正常大血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、理学的所見が重要であり、上腕X線検査により橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症と橈骨欠損を伴う血小板減少症が鑑別診断される。先天性無巨核球性血小板減少症、急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症、常染色体優性遺伝性血小板減少症では疾患特異的な検査所見がな

いため、鑑別診断には遺伝子検査が必要である^{4, 5)}。

(2)大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症 (図2)

大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、図2に示す系統的鑑別診断フローチャートにより約60%の症例で確定診断が可能である¹⁾。顆粒球細胞質にデーレ様封入体を認める場合、May-Hegglin異常に代表されるMYH9異常症の可能性が高く、顆粒球における非筋ミオシン重鎖IIA蛋白の異常凝集同定によりMYH9異常症と診断される⁶⁾。フローサイトメトリー法による血小板GPIb/IXおよびGPIIb/IIIa発現量解析ではBernard-Soulier症候群とその保因者およびGPIIb/IIIa異常症が診断される^{7, 8)}。

Bernard-Soulier症候群と2B型von Willebrand病では出血症状を認め、血小板のリストセチン凝集を欠如する場合にはBernard-Soulier症候群、低濃度において凝集を認める場合には2B型von



- ・上記フローチャートで診断されない場合には $\beta 1$ -tubulin遺伝子解析を行なう
- ・灰色血小板の場合には電顕解析を行なう (Gray platelet症候群)
- ・赤血球形態異常がある場合にはGFI1b, GATA1遺伝子解析を行なう
- ・血小板 α 顆粒が巨大である場合にはParis-Trousseau/Jacobsen症候群を疑う

図2 大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート

Willebrand病を疑い、精査へと進む⁹⁾。以上において診断されない場合、血小板の $\beta 1$ -tubulin局在解析、進展血小板における非筋ミオシン重鎖II蛋白局在解析により、それぞれ $\beta 1$ -tubulin異常症およびACTN1異常症が診断される^{10,11)}。血小板色調が灰色である場合にはgray platelet症候群とGFI1b異常症^{12,13)}、赤血球形態異常を伴う場合

にはGATA1異常症とGFI1b異常症^{13,14)}、血小板 α 顆粒が大型である場合にはParis-Trousseau症候群を疑う¹⁵⁾。各疾患の概要および診断アルゴリズムは、日本小児血液・がん学会ホームページの血小板委員会サイトに掲載されているので、是非参照されたい

(http://www.jspho.jp/disease_committee/itp.html)。)

疫 学

① 発症頻度

先天性血小板減少症は稀少疾患であり、正確な疫学データはない。大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症家族性の発症頻度は人口10万人当たり1人と推定されており、MYH9異常症の頻度が最も高く全体の約40%を占め、次いでBernard-Soulier症候群が約10%を占める。小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少

症の発症頻度はさらに低いと考えられ、Wiskott-Aldrich症候群はこれまで本邦では約60例が疾患登録されている。^{1,2)}

② 予 後

生命予後は良好であるが、先天性無巨核球性血小板減少症およびMECOM異常症では骨髓造血不全による再生不良性貧血となる¹⁶⁾。急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症および常染色

体優性遺伝性血小板減少症では急性白血病などの血液悪性疾患を発症することがある^{17, 18)}。

Wiskott-Aldrich症候群およびX連鎖血小板減少症

では WASP 蛋白発現の有無により症例毎に生命予後は異なる^{2,3)}。

病因・病態

血小板産生機構は、血液造血幹細胞からの巨核球への分化、巨核球成熟、巨核球からの血小板放出、の3段階に大別される¹⁹⁾。正常大血小板を伴う先天性血小板減少症では巨核球増殖に関わる遺伝子に異常があるため、巨核球数の減少きたす。巨核球からの血小板放出への影響は少ないため、産生される血小板サイズは正常である。ホメオボックス遺伝子は胚発生の初期に組織の前後軸と体節を決定するが、一部の遺伝子群は巨核球にも発現するためハプロ不全により巨核球減少と前腕形成異常をきたす⁵⁾。MPLは巨核球分化と増殖に重要な役割を果たすが、造血幹細胞維持にも働くため、先天性無巨核球性血小板減少症では生後には巨核球減少を認めるのみであるが、徐々に造血幹細胞が枯渇し汎血球減少を呈する¹⁶⁾。

大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症では、巨核球成熟および巨核球からの血小

板放出機構に異常をきたすことが病因である²⁰⁾。通常巨核球数の減少は認めない。巨核球からの血小板放出は、巨核球細胞質から形成される多数の糸状の細長い胞体突起に生じる膨隆部分が前血小板として産生され、流血中で正常大の血小板へと成熟する胞体突起形成モデルが提唱されている¹⁹⁾。胞体突起形成は微小管線維の伸長により起こり、同時に細胞骨格蛋白の再構成が起こる。TUBB1異常症やACTN1異常症の病因はここにある^{21, 22)}。巨核球の分化と成熟は間質との接触、信号伝達因子、サイトカイン・ケモカインなどの液性因子の作用により時空間的に制御される。巨核球に働く転写因子の異常により巨核球成熟と胞体突起形成は阻害される。Bernard-Soulier症候群、GPIIb/IIIa異常症、2B型 von Willebrand病では接着蛋白とその受容体の異常による信号伝達機構異常が病因である^{7, 23, 24)}。

臨床症状

① 出血症状

臨床症状として出血症状を認める。出血症状は点状出血や紫斑などの粘膜出血が主であり、通常関節内出血は認めない。血小板数 $5万/\mu\text{I}$ 以上の軽症例では出血症状を認めることは少ないが、血小板GPIb/IXを欠如するBernard-Soulier症候群では血小板数に関わらず重篤な出血症状を呈する。2B型 von Willebrand病では遺伝子変異により異なるが血小板数減少と血小板粘着機能異常による出血症状を呈する⁹⁾。GPIIb/IIIa異常症は血小板無力症と異なり、重篤な出血症状を呈しない。他の先天性血小板減少症では、概ね血小板数と出血症状の程度は一致するが、Wiskott-Aldrich症候群では血小板凝集能の低下もあるために慢性ITPより

有意に頭蓋内出血の頻度が多い。

② 貧血

GF11b異常症およびGATA1異常症では赤芽球造血の異常があるため軽度の貧血を呈する^{13, 14)}。Bernard-Soulier症候群では重篤な出血症状があるため二次性貧血を呈する。先天性無巨核球性血小板減少症では生後には巨核球減少を認めるのみであるが、徐々に造血幹細胞が枯渇し重症再生不良性貧血となる¹⁶⁾。

③ 合併症

Wiskott-Aldrich症候群およびその軽症型であるX連鎖血小板減少症では免疫不全、湿疹、易感染性を呈し、自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併する例がある。橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症と橈骨

欠損を伴う血小板減少症では前腕骨の異常を認める³⁾。急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症および常染色体優性遺伝性血小板減少症では急性白血病などの血液悪性疾患を合併するこ

とがある^{17, 18)}。MYH9異常症ではアルポート症状（腎炎，難聴，白内障）を合併することがあり，遺伝子異常部位によりその発症頻度に関連性がある²⁵⁾。

治療法

① 出血症状

出血症状が著しい場合や手術などの外科的処置の場合には血小板輸血を行う。日常の出血予防としてはε-アミノカプロン酸やトラネキサム酸が用いられることが多い。止血管理に難渋する症例には遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子の有効性が報告されている。MYH9異常症ではTPO受容体作動薬の有効性が報告されている。重要なことは、診断が確定した時点で疾患の説明を十分に行い、日常生活の指導や出血に対する教育を行うことである。各種抗生剤や非ステロイド抗炎症剤は血小板機能抑制作用を持つため注意が必要である。

② 骨髄不全

Wiskott-Aldrich症候群，骨髄造血不全による汎血球減少が進行する先天性無巨核球性血小板減少症やMECOM異常症では同種造血幹細胞移植が

唯一の根治療法となる。至適前処置法やドナー選択については今後多症例での解析結果が必要である。Wiskott-Aldrich症候群では，これまでは骨髄破壊的前処置，HLA一致同種骨髄移植が主体であったが，近年では骨髄非破壊的前処置の有用性や臍帯血移植の成功例が報告されている。古典的なWiskott-Aldrich症候群における移植時期に関しては，5歳以下での移植成績が有意に良好であるとする報告がある。先天性無巨核球性血小板減少症やMECOM異常症に対する移植については報告症例数が少ないため全体像の把握が困難であるが，低形成骨髄状態に対する骨髄非破壊的前処置の有用性に関する検討が今後期待される。

適切な造血幹細胞移植ドナーが存在しない場合，Wiskott-Aldrich症候群に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の臨床試験が現在施行されている。

フォローアップ

各疾患で特徴的な臨床所見や予想される合併症を考慮しながら，出血症状や全身所見，血液学的検査所見について，定期的かつ長期的なフォローアップを行う必要がある。特に，Wiskott-Aldrich症候群およびX連鎖血小板減少症では自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併の有無を，先天性無巨核球性血小板減少症やMECOM異常症では汎血球減少への進行を，急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症および常染色体優性遺伝性血小板減少症

では急性白血病などの血液悪性疾患の合併の有無を，MYH9異常症ではアルポート症状（腎炎，難聴，白内障）の合併の有無と臨床所見の進行に注意してフォローアップを行う必要がある。

成人移行例では，血液内科専門医との適切な時期での連携が必要となる。

造血幹細胞移植例では，移植後の短期的および長期的合併症に留意しながら，移植後長期フォローアップを行うことが必須である。

文 献

- 1) 國島伸治. 先天性巨大血小板症の鑑別診断. 小児血液・がん学会雑誌 49:382-386, 2012.
- 2) 笹原洋二. ITP との鑑別が必要な小型・正常大の血小板を有する遺伝子血小板減少症. 日本小児血液・がん学会雑誌 52 : 311-316, 2015.
- 3) Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, et al. : Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant 15 : 84-90, 2009.
- 4) Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al. : Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. Nat Genet 44 : 435-439, 2012.
- 5) Thompson AA, Nguyen LT : Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. Nat Genet 26 : 397-398, 2000.
- 6) Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, et al. : Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. Lab Invest 83 : 115-122, 2003.
- 7) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al. : Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the alphaIIb beta3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. Blood 117 : 5479-5484, 2011.
- 8) Kunishima S, Kamiya T, Saito H : Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. Int J Hematol 76 : 319-327, 2002.
- 9) Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. : Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. Blood 113 : 526-534, 2009.
- 10) Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, et al. : Mutation of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. Blood 113 : 458-461, 2009.
- 11) Kunishima S, Kitamura K, Yasutomi M, et al. : Diagnostic biomarker for ACTN1 macrothrombocytopenia. Blood 126 : 2525-2526, 2015.
- 12) Nurden AT, Nurden P : The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. Blood Rev 21 : 21-36, 2007.
- 13) Monteferrario D, Bolar NA, Marneth AE, et al. : A dominant-negative GF11B mutation in the gray platelet syndrome. N Engl J Med 370 : 245-253, 2014.
- 14) Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, et al. : Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. Nat Genet 24 : 266-270, 2000.
- 15) Favier R, Jondeau K, Boutard P, et al. Paris-Trousseau syndrome : clinical, hematological, molecular data of ten new cases. Thromb Haemost 90 : 893-897, 2003.
- 16) Ballmaier M, Germeshausen M : Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Semin Thromb Hemost 37 : 673-681, 2011.
- 17) Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. : ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. Blood 122 : 1987-1989, 2013.
- 18) Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. : Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. Nat Genet 23 : 166-175, 1999.
- 19) Italiano JE Jr, Lecine P, Shivdasani RA, et al. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. J Cell Biol 147 : 1299-1312, 1999.
- 20) Thon JN, Italiano JE, Jr : Does size matter in platelet production? . Blood 120 : 1552-1561, 2012.
- 21) Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, et al. : TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. Eur J Haematol 92 : 276-282, 2014.
- 22) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, et al. : ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. Am J Hum Genet 92 : 431-438, 2013.
- 23) Balduini A, Malara A, Pecci A, et al. : Proplatelet formation in heterozygous Bernard-Soulier syndrome type Bolzano. J Thromb Haemost 7 : 478-484, 2009.
- 24) Nurden P, Gobbi G, Nurden A, et al. : Abnormal VWF modifies megakaryocytopoiesis: studies of platelets and megakaryocyte cultures from patients with von Willebrand disease type 2B. Blood 115 : 2649-2656, 2010.

25) Kunishima S, Saito H : Advances in the understanding of MYH9 disorders. Curr Opin Hematol 17 : 405-410, 2010.

担当者

國島伸治 (国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)

笹原洋二 (東北大学小児科)