

Ⅶ

先天性骨髄不全症候群

資料

1. 先天性骨髄不全症候群「序論」／診療の参照ガイド

先天性造血不全症候群は、造血細胞の分化・増殖が先天的に障害され、血球減少をきたす疾患の総称である。血球減少に加え、特徴的な外表奇形や所見を伴うことから従来は臨床診断がなされてきた。1990年代から急速に発展したゲノム学により、頻度

が比較的高い疾患については責任遺伝子が同定され、造血不全における遺伝的因子の関与が明らかにされてきた(表1)。

汎血球減少をきたす先天性造血不全症候群には Fanconi 貧血 (FA), dyskeratosis congenita (DC),

表 1 先天性骨髄不全症候群

	疾患	責任遺伝子	遺伝形式	推定される遺伝子の機能	
汎血球減少症	Fanconi anemia	FANCA FANCB FANCC FANCD1 FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCI FANCL FANCM FANCN	AR XR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR	DNA 障害の修復	
	Shwachman-Diamond syndrome	SBDS	AR	リボソーム蛋白の成熟, 紡錘系の安定化	
	dyskeratosis congenita	DKC1	XR	リボソーム蛋白の成熟, テロメアの複製	
		TERC TERT TINF2 NHP2 NOP10	AD AD, AR AD AR AR	テロメアの複製・保護	
	congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	MPL	AR	TPO 受容体	
	Pearson syndrome	mitochondrial DNA			
単一系統の血球減少症	赤芽球系	Diamond-Blackfan anemia	RPS19	AD	リボソーム蛋白の成熟
			RPS24	AD	
			RPS17	AD	
			RPS7	AD	
			RPS10	AD	
			RPS26	AD	
			RPL5	AD	
			RPL11	AD	
			RPL35A	AD	
	hereditary sideroblastic anemia	ALAS2	XR	ヘムの合成	
GLRX5		AR	鉄 / 硫黄蛋白質の合成		
SLC25A38		AR			
hereditary sideroblastic anemia with ataxia	ABCB7	XR	ヘム輸送の担体		
congenital dyserythropoietic anemia (type I)	CDAN1	AD			
congenital dyserythropoietic anemia (type II)	SEC23B	AR			
congenital dyserythropoietic anemia (type III)	mapped on 15q21	AD			
骨髓球系	severe congenital neutropenia	HAX1	AR	好中球のアポトーシス抑制	
		ELA2	AD	G-CSF, G-CSF 受容体の分解	
		GF11	AD	ELA2の上流にあり, 転写を調節	
		CSF3R	AR	G-CSF 受容体	
		WAS	XR	actinの重合, 細胞骨格の制御	
		G6PC3	AR	グルコース6リン酸の脱リン酸化	
	cyclic neutropenia	ELA2	AD	G-CSF, G-CSFRの分解	
血小板 / 巨核球系	thrombocytopenia with absent radii	1q21.1deletion	unknown	200kbの欠失領域には11の遺伝子を含む	
	familial platelet disorder with malignant transformation	AML1	AD	造血細胞の分化にかかわる転写因子	
	GATA1 related cytopenia	GATA1	XR	巨核球, 赤芽球系分化に関与する転写因子	

AR: 常染色体劣勢, AD: 常染色体優勢, XR: X連鎖劣勢

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS), 先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT), Pearson 症候群が含まれる。また, 単一系統に限定される血球減少症は, 赤血球系では Diamond-Blackfan 貧血 (DBA), 遺伝性鉄芽球性貧血, congenital dyserythropoietic anemia (CDA), 好中球系では先天性重症好中球減少症 (SCN), 周期性好中球減少症, 血小板系では骨髄性白血病に移行傾向を有する家族性血小板減少症 (FPD), 橈骨欠損を伴う血小板減少症などが主なものである。

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

先天性骨髄不全症候群のうち, 最も頻度が高い FA でもその発症頻度は日本においては 1 年間でわずか

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

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

日本小児血液学会による中央診断システムについて

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

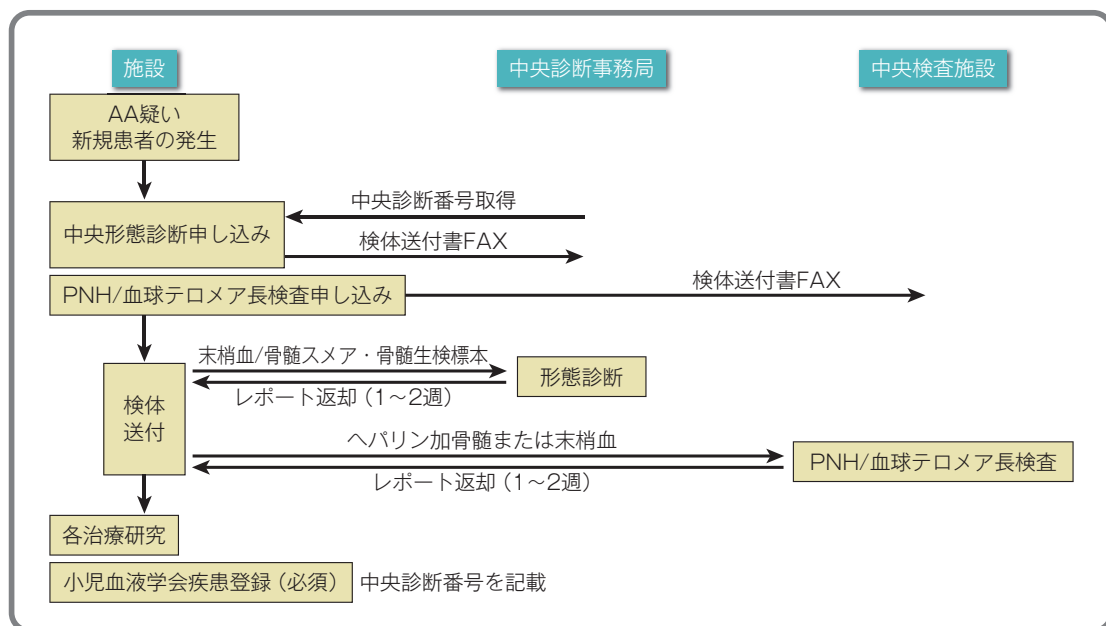


図 1 日本小児血液学会による中央診断システム

表 2 AA/MDS 中央診断の流れ

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

血や MDS の発症頻度は低く、主要な施設においても新現患者は年間 1~2 例に過ぎない。よって経験する症例の蓄積も個々の施設では十分ではない。そこで日本小児血液学会では、聖路加国際病院と名古屋大学医学部附属病院を骨髄や末梢血塗抹標本の、名古屋第一赤十字病院を病理標本の診断施設と指定し、小児再生不良性貧血と MDS の中央診断事業を行っている。標本の形態診断のほか、フローサイトメトリーによる末梢血 PNH 血球や血球テロメア長の測定も行っている。図 1 には、中央診断システム、表

2 には中央診断の流れを示す。先天性骨髄不全症候群が疑われる場合には、中央診断事務局から診断依頼施設に、各々の先天性骨髄不全症の専門家に遺伝子診断を含め、相談することを勧めている。

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

1. 緒言

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

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固型癌を合併する頻度が高く、以前は極めて予後不良な疾患であった。本症に対しては、造血幹細胞移植が、造血不全や造血器腫瘍に対して唯一治療の期待できる治療法である。十分な治療成績が得られなかった非血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種造血幹細胞移植も、最近では、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している^{5,6)}。Fanconi貧血は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視の治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、日本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、日本のFanconi貧血の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。治療の核となるのが、造血幹細胞移植であるFanconi貧血においては、本疾患に特有な移植合併症がみられることが多く、移植を施行するにあたってはFanconi貧血患者の移植経験に富む施設に紹介するのが望ましい。

2. 診断

1) 疾患概念

染色体の不安定性を背景に、①進行性汎血球減少、

②MDSや白血病への移行、③身体奇形、④固型癌の合併、を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

臨床像としては、①汎血球減少、②皮膚の色素沈着、③身体奇形、④低身長、⑤性腺機能不全、を伴うが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、その他の臨床症状がみられない場合もある。また、汎血球減少が先行することなく、MDSや白血病あるいは固型癌を初発症状とすることもある。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者に対しては、全例に染色体脆弱試験を行い、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験を行う必要がある。

3) 重症度分類 (表1)

後天性再生不良性貧血で用いられている基準に従って、重症度を判別する。

4) 診断のフローチャート (図1)

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

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

表 1 重症度分類 (平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ 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。

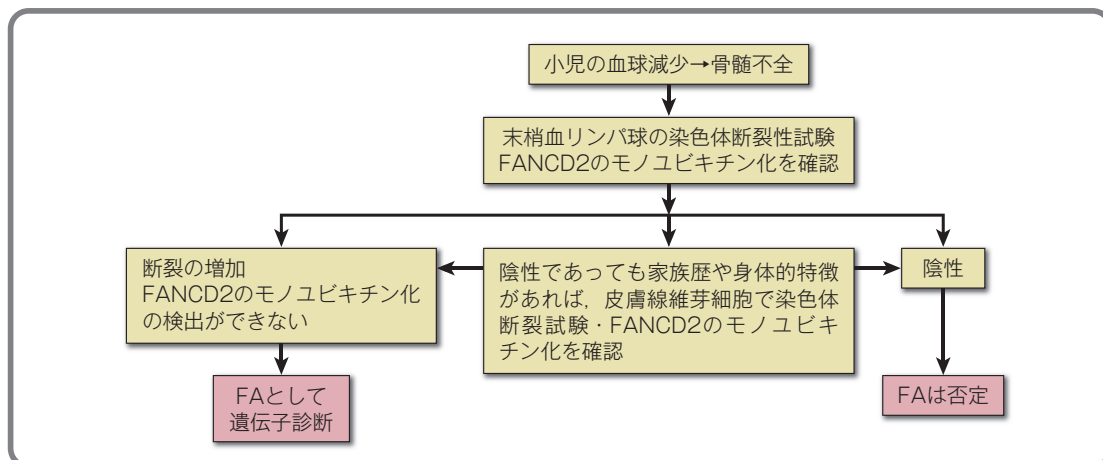


図 1 Fanconi 貧血診断のフローチャート

また Fanconi 貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別するうえで細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

5) 鑑別診断 (表 2)

骨髄不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表 2 に示すように、① dyskeratosis congenita, ② Schwachman-Diamond 症候群, ③ congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, ④ Pearson 症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、

すべて原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。一方、染色体不安定性症候群としては、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Bloom 症候群、Nijmegen 症候群などが知られている。

3. 疫学

1) 発生頻度

日本小児血液学会の全国登録データによれば、日本の年間発生数は 5~10 人で、出生 100 万人あたり

表 2 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	> 1000	> 225	> 300	> 45	> 60
遺伝形式	AR	XL 85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	表 3 参照	DKC1 (Xq28) など	SBDS (7q11)	c-mpl (1p34)	mt DNA
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 カ月	9 カ月	6 カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10 歳までに 50%	好中球減少 95%	40%	頻度不明
MDS/AML への移行	> 14%	0.4~1.3%	5~33%	5%	0%
発癌	7%	8~12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命 30 歳	30 歳までに 80%が死亡	平均余命 35 歳	3 歳までに 50%が死亡	3 歳までに 80%が死亡

FA: Fanconi anemia, DKC: dyskeratosis congenita, SDS: Schwachman-Diamond syndrome, MMC: mitomycin C, CAMT: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, DEB: diepoxybutane, AR: autosomal recessive, AO: autosomal dominant, XL: X-linked

5 人前後である⁷⁾。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。常染色体劣性の遺伝形式をとることから、そのキャリア頻度は、200~300 人に 1 人と推定される。

2) 自然歴・予後

国際 Fanconi 貧血登録では、1982 年以来、北米の Fanconi 貧血患者を対象にその自然歴について大規模な前方視的研究を行っている。それによると、10 歳までに 80%、40 歳までに 90% の患者は、再生不良性貧血を発症する。悪性腫瘍の合併も、年齢とともに増加し、30 歳までに 20%、40 歳までに 30% の患者が MDS や白血病に罹患する。同様に、40 歳までに 28% の患者は固型癌を発症する。発症 10 年、15 年後の生存率は、それぞれ 85%、63% であった⁸⁾。日本の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の 10 年生存率は 63% であった⁹⁾。

4. 病因・病態

Fanconi 貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに 13 の責任遺伝子が同定されている (表 3)^{10,11)}。FANCD1, FANCI, FANCF, FANCG, FANCL, FANCL はそれぞれ家族性乳癌遺伝子の BRCA2, BRIP1, PALB2 と同一であり、ヘテロ接合体は FA を発症しないが、家族性乳癌のリスクを持つ。

FA 蛋白質群は共通の分子ネットワークにおいて働き、その概要は図 2 に示すように理解されている^{10,11)}。す

なわち、FA 蛋白質群のうち、FANCA, -B, -C, -E, -F, -G, -L, -M は FA 関連蛋白 FAAP24, FAAP100 とともに核内で複合体 (FA コア複合体) を形成する。DNA 二重鎖架橋によって複製が阻害されると、FA コア複合体が FANCMFAAP24 複合体を介してクロマチンに結合する。また、FANCD2 と FANCI は、FA コア複合体に含まれる FANCL ユビキチン・リガーゼによるユビキチン化と、DNA 損傷感受性キナーゼ ATR によるリン酸化を受け、活性型 D2/I 複合体となる。これは家族性乳癌遺伝子産物である BRCA1, BRCA2/FANCD1 をはじめとする蛋白と相互作用し、損傷乗り越え DNA 合成、相同組み換え、ヌクレオチド除去修復などと協同して DNA 二重鎖架橋を修復する。しかし、生理的状态で何が DNA 二重鎖架橋を生じさせるのか? あるいはほかの DNA 損傷が重要な役割を果たすのか? など、DNA 修復障害と骨髄不全発症との関係には未解明の疑問が残されている。

FA のなかでも 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^{10,11)}。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寛解と関連する¹²⁾。

5. 臨床症状

1) 合併奇形 (表 4)

Fanconi 貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形

表 3 Fanconi 貧血の遺伝子型

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

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

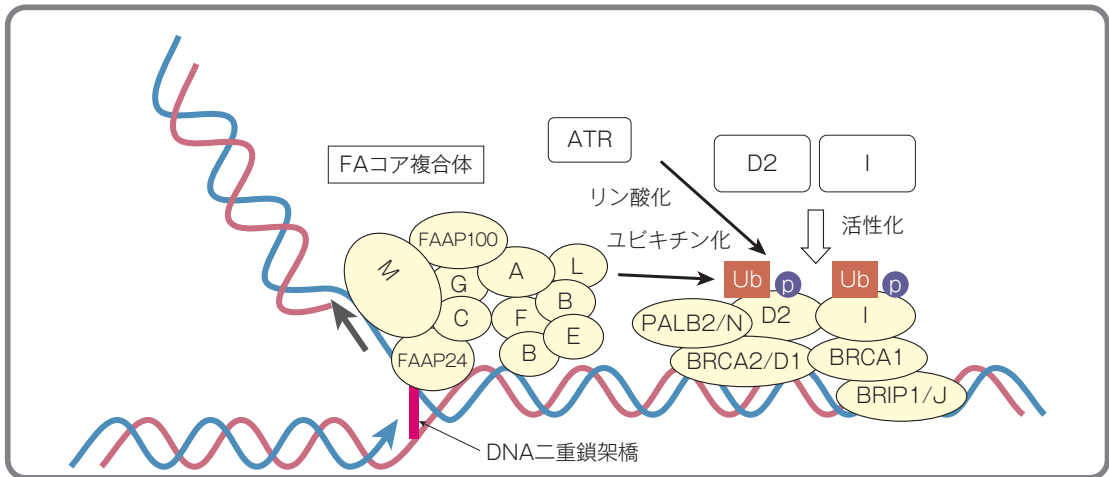


図 2 FA 蛋白群が形成する DNA 修復分子ネットワーク

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

を伴うが、まったく身体奇形がみられない症例も 25%ほど存在する。色黒の肌, café-au-lait 斑のような皮膚の色素沈着, 低身長, 上肢の母指低形成, 多指症などが最もよくみられる合併奇形である^{9,13)}。

2) 悪性腫瘍の合併 (表 5, 表 6)

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

表 4 Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

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

表 5 Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter ¹⁴⁾	Kutler ⁸⁾	Rosenberg ¹⁵⁾	矢部 ⁹⁾
期間	1927～2001	1982～2001	2000	1990～1999
症例数	1,301	754	145	55
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	25 (45%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.03
年齢中央値 (範囲)	7 (0～48)	NA	5 (0～45)	5 (0～14)
白血病・骨髄異形成症候群 (%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	7 (13%)
固型癌 (%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	2 (4%)

の合併がみられる。Fanconi 貧血にみられる悪性腫瘍の合併については、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の 15～20% に血液腫瘍の、5～10% に固型癌の合併が報告されている^{8,14,15)}。日本の小児血液学会の集計では、血液腫瘍の合併が 13%、固型癌の合併が 4% にみられた⁹⁾。しかし年齢が小児に限られているので、過少評価されている可能性があり、実際は日本においても、もっと高頻度に合併すると思われる。

表 6 には Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinoma に分類される¹⁴⁾。

6. 治療法

1) 輸血

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

2) 造血因子

好中球数が 500/ μ L 以下で感染症の合併がみられた場合には、G-CSF の投与も考慮する。腎不全の合併時のようにエリスロポエチンの欠乏がなければ、

表 6 Fanconi 貧血にみられる固型癌の内訳 (症例数)

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

貧血に対しエリスロポエチンを投与することは通常行わない。

3) 薬物療法

Fanconi 貧血は、幹細胞レベルでの障害に基づく造血障害であり、免疫抑制療法の効果は期待できない。蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において、有効であるが、効果は一時的なことも多い¹⁶⁾。男性化や肝障害などの副作用があり、後述するように造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もあるので¹⁷⁾、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植を受けた場合、後遺症として低身長が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。日本で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤として、スタノゾロールや酢酸メテノロンがある。ダナゾールは、男性化作用などの副作用も少なく、本症にも有効と考えられるが、使用経験についてまとまった報告はみられない。副腎皮質ステロイドの使用は避ける。

4) 造血幹細胞移植 (表 7, 表 8)

Fanconi 貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治療が期待できる治療法である。通常移植前処置で行われる放射線照射や大量シ

クロホスファミドの投与では、移植関連毒性が強い。したがって、少量のシクロホスファミドと局所放射線照射の併用が標準的な前治療法として用いられてきた^{6,18)}。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから^{19,20)}、シクロホスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている^{21,22)}。移植適応となる患者のうち、HLA 一致同胞ドナーが得られる確率は低く、代替ドナーからの移植も行われてきたが、高い生着不全と急性 GVHD のため十分な治療成績は得られていなかった²³⁾。欧州グループで集計した 69 例の非血縁ドナーからの移植成績も、その 3 年生存率は 33% であった。予後不良因子としては、①多数の身体奇形の存在、②女性ドナー、③患者のサイトメガロウイルス抗体価が陽性であること、④蛋白同化ホルモンの投与歴があげられた¹⁷⁾。ところが最近になって Fanconi 貧血の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が開発され状況は一変した^{5,24,25)}。日本の集計でも、フルダラビンを含む前治療法で移植された Fanconi 患者のうち、HLA 一致血縁ドナーからの移植では 5 例中 5 例が生着中で、非血縁や HLA 不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも 27 例中 26 例が生着中と極めて優れた治療成績が得られている⁹⁾。以下、最近の日本の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

表 7 Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前治療	GVHD 予防	症例数	年齢	拒絶	急性 GVHD II~IV度	慢性 GVHD	2~3年生存率
Seattle ²¹⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4~19)	0%	22%	0%	89%
Paris ¹⁸⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4~26)	6%	55%	70%	59%
Brazil ²²⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/MTX	CTA/MTX	10	7 (4~21)	0%	13%	7%	88%
Italy ²⁶⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2~13)	8%	36%	13%	81%
Minnesota ²⁴⁾	HLA 一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T 細胞除去	11	NA	0%	0%	0%	100%
EBMT ¹⁸⁾	非血縁ドナー / HLA 不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI ± ATG	CYA/MTX CYA/MP CY ± T 細胞除去	69	11 (4~37)	20%	43%	43%	33%
Minnesota ²⁴⁾	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T 細胞除去	41	NA	2%	19%	16%	52%
Japan ⁶⁾	非血縁ドナー / HLA 不一致血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TAI (TBI)	FK/MTX ± MMF	27	8 (2~28)	4%	11%	31%	96%

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

表 8 Fanconi 貧血の移植適応

1. 再生不良性貧血	
stage I (軽症)	: 経過観察
stage II (中等症)	: 10歳未満では経過観察. 10歳以上では HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
stage III (やや重症)	: HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
stage IV (重症, 最重症)	: HLA 座不一致血縁ドナー, HLA 一致~ HLA 座不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする.
2. 骨髄異形成症候群・白血病	
RA	: 重症再生不良性貧血に準じる
RAEB・白血病	: HLA 座不一致血縁ドナー, HLA 一致~ HLA 座不一致非血縁ドナーからの移植も含めて適応とする. 生命予後が極めて不良と予想される例では, HLA2, 3 座不一致血縁ドナーからの移植も考慮する.

(1) 移植幹細胞ソース

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

(2) 移植適応

Fanconi 貧血患者では、10 歳以上になると血液腫

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

(3) 移植前処置, GVHD 予防法

再生不良性貧血と MDS や急性白血病に進展した場合とでは移植前処置や GVHD 予防法は異なる。

表 9 Fanconi 貧血に対する移植前処置法

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

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

MDS のなかでも芽球の増殖を伴わない不応性貧血 (RA) までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) 以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。また、HLA 一致同胞ドナーからの移植と代替ドナーからの移植でも同様に移植前処置法や GVHD 予防法は変えている。現在の移植方法を表 9 に示す。GVHD 予防としては、HLA 一致同胞間移植では、10 歳未満の場合 CyA (1.5mg/kg×2/日) のみを、10 歳以上では短期メトトレキサート (day1 に 10mg/m², day3, 6 に 7mg/m²) を併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02~0.03mg/kg/日) に短期メトトレキサート (day1 に 15mg/m², day3, 6, 11 に 10mg/m²) を併用する。

7. 問題点・将来展望

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

参考文献

1) Fanconi G : Familiare infantile perniziosaartige

anämie (pernizioses blutbild und konstitution). Jahrbuch Kinderheik 1927 ; 117 : 257-280.

- 2) Fanconi G : Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia. 1. Clinical aspects. Semin Hematol 1967 ; 4 : 233-240.
- 3) Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A : Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. Humangenetik 1964 ; 1 : 194-196.
- 4) Sasaki MS, Tonomura A : A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA crosslinking agents. Cancer Res 1973 ; 33 : 1829-1836.
- 5) de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, et al : Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2003 ; 32 : 653-656.
- 6) 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 2006 ; 134 : 208-212.
- 7) 小原 明 : 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. 日小血会誌 2008 ; 22 : 53-62.
- 8) Kulter DI, Singh B, Satagopan J, et al : A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 2003 ; 101 : 1249-1256.
- 9) 矢部みはる, 谷ヶ崎 博, 迫 正廣, ほか : Fanconi 貧血の全国調査—二次調査報告. 日小血会誌 2003 ; 17 : 554-556.
- 10) D'Andrea AD : Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1909-1019.
- 11) 山下孝之, 小田 司, 関本隆志 : Fanconi 貧血の分子病態—最近の進歩. 臨床血液 2009 ; 50 : 538-546.
- 12) Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al : Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway.

- Blood 2005 ; 105 : 1329-1336.
- 13) Alter BP : Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood, 6th Ed, Nathan DC, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D (eds), WB Saunders, Philadelphia, p280-365, 2003
 - 14) Alter BP : Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer 2003 ; 97 : 425-440.
 - 15) Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP : Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood 2003 ; 101 : 822-826.
 - 16) 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 1961 ; 264 : 953-967.
 - 17) 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 2000 ; 95 : 422-429.
 - 18) Socie G, Devergie A, Girinski T, et al : Transplantation for Fanconi's anaemia : Long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. Br J Haematol 1998 ; 193 : 249-255.
 - 19) Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, et al : Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 1991 ; 78 : 277-279.
 - 20) Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al : Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia after Fanconi anemia : A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood 1996 ; 87 : 386-392.
 - 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 1996 ; 92 : 699-706.
 - 22) de Medeiros CR, Zanis-Neto J, Pasquini R : Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia : Reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. Bone Marrow Transplant 1999 ; 24 : 849-852.
 - 23) Davies SM, Khan S, Wagner JE, et al : Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant 1996 ; 17 : 43-47.
 - 24) MacMillan ML, Auerbach AD, Champagne MA, et al : High probability of survival after related and alternate donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia using fludarabine based preparative therapy. Blood 2003 ; 102 : 465a.
 - 25) Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, et al : In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients : Relevance to stem cell transplantation. Int J Hematol 2007 ; 85 : 354-361.
 - 26) Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, et al : Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia : A retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. Br J Haematol 2001 ; 112 : 796-805.
 - 27) 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 2000 ; 95 : 3702-3709.
 - 28) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al : Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1565-1577.

Ⅶ

先天性骨髄不全症候群

資料

3. 先天性角化不全症／診療の参照ガイド

1. 緒言

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

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

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

2. 診断

1) 疾患概念 (図1)

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。DCは古典的なDCのほかに図1に示すような最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群のほか、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。これらの疾患は病像が異なるものの、共通してテロメア長の短縮や、テロメア関連遺伝子の変異がみられることから、一連の疾患と考えられている。

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症状は比較的容易であると思われる。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

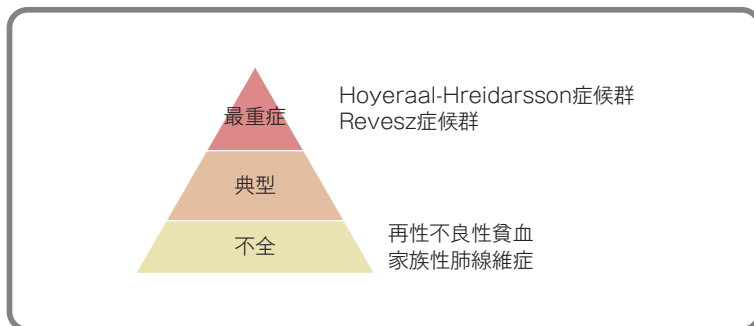


図1 先天性角化不全症の病型

表 1 先天性角化不全症の診断基準

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

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

意すべきである。現在提唱されている診断基準を表1に示す^{8,9)}。診断のための検査として、末梢血を用いたFlow-FISHまたはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。ほかの骨髄不全症候群でも、ときにテロメア長短縮をきたすことがあるため注意が必要であるが、DC患者のテロメア長はほかの骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である^{10,11)}。

先天性角化不全症の重型である Hoyeraal-Hrei-

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

3) 重症度分類

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

表 2 重症度分類（平成 16 年度修正）

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

注1：定期的な赤血球輸血とは毎月2単位以上の輸血が必要なときを指す。

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

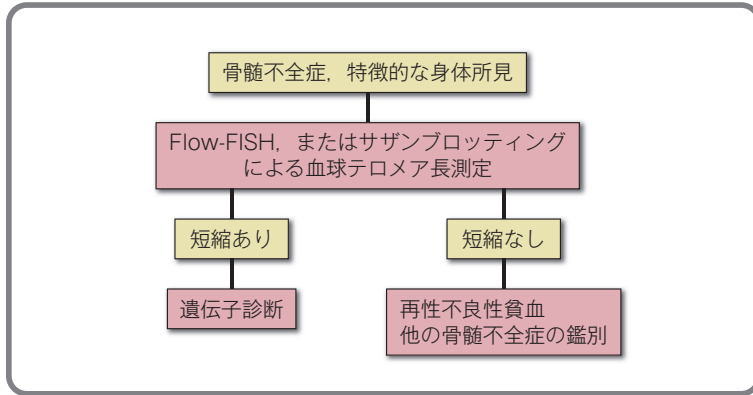


図2 先天性角化不全症診断のフローチャート

4) 診断のフローチャート (図2)

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

5) 鑑別診断

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

3. 疫学

1) 発生頻度

日本における患者数について publish されたものはないが, 海外の登録事業からすると, 発症頻度

は 100 万人に 1 人とされる¹²⁾。

2) 自然歴・予後

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が 10 歳までに出現し, 20 歳までに骨髄不全が出現し, 30 歳までには 90% の症例が骨髄不全を発症する¹³⁾。しかし, 症状の種類や, 発症時期については患者間で異なり, 骨髄不全が初発症状であったり, 爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例もある。死因としては骨髄不全/免疫不全が 60~70%, 肺線維症が 10~15%, 悪性疾患が 10% とされている¹⁴⁾。最近の報告では, 生存年齢の中央値は 49 歳とされている¹⁾。

4. 病因・病態

DC 患者細胞のテロメア長は著明に短縮しており, テロメア長の維持機能の障害が疾患の病因であると考えられている。テロメアは染色体末端の TTAGGG 繰り返し配列で, 細胞分裂時に起こる染色体の融合や再構成を防いでいる。テロメアの摩耗した細胞では染色体の不安定性が惹起され, アポトーシスに陥る。そのために細胞増殖が盛んな皮膚, 骨髄などの組織が高率に冒されるものと考えられている^{15~18)}。

図3に示すように, テロメラーゼ複合体, shelterin という2つの重要なコンポーネントが, 正常なテロメア長の維持の役割を担っている。テロメラーゼ複合体は RNA コンポーネントである TERC を鋳型とし, TERT の逆転写酵素活性によりテロメアを伸長する。shelterin は物理的にテロメアの安定性に関与していると考えられている。現在までにテロメラー

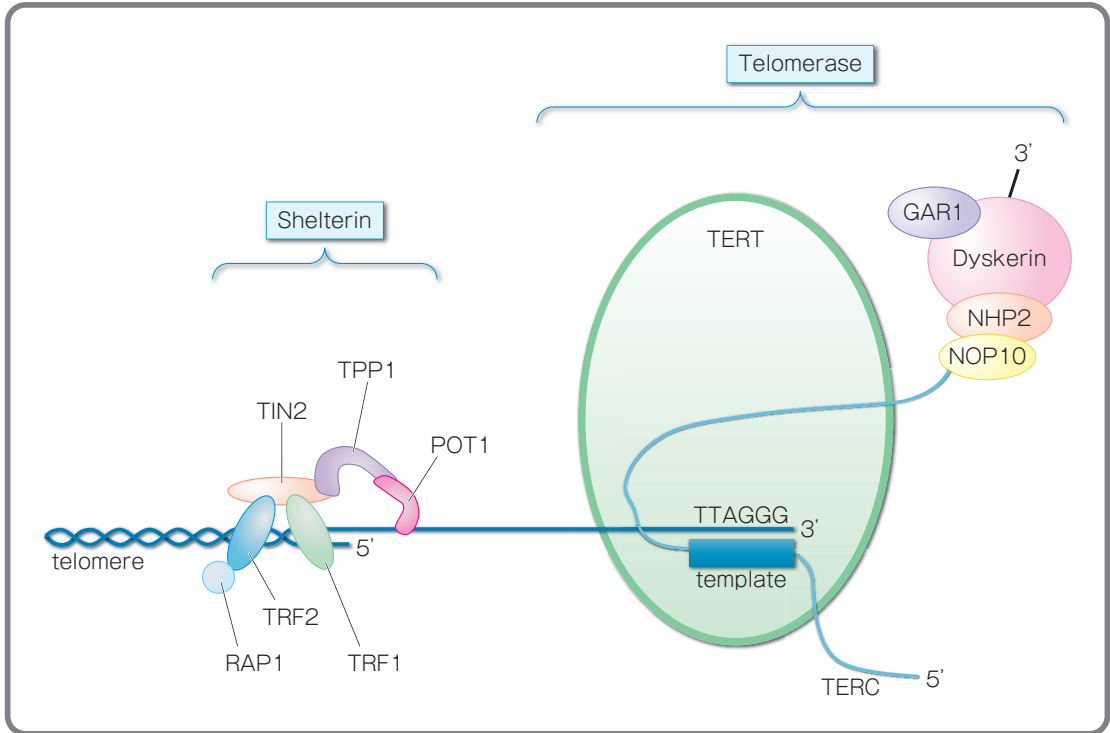


図3 テロメラーゼ複合体の構造

表3 先天性角化不全症の原因遺伝子

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

*：孤発例の場合も多く、必ずしも遺伝形式を特定できない。
XR：X連鎖劣勢，AD：常染色体優性，AR：常染色体劣勢

ゼ複合体をコードする遺伝子のうち、*DKC1*¹⁹⁾、*TERC*¹⁷⁾、*TERT*^{8,20,21)}、*NOP10*²²⁾、*NHP2*²³⁾が、また shelterin の重要なコンポーネントである *TIN2* をコードする *TINF2*^{24,25)} の遺伝子異常が明らかとなっている (表3)。

5. 臨床症状

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着が3徴であるが、その他にも診断基準に示すように全身性に異常をきたす。これらの症状の出現時期は年齢に依存し、出現後は通常年齢をおって重症度が増していく。

悪性疾患は通常 20~40 歳代に出現する。DC 患者では健常人に比較して 11 倍の罹患率とされる²⁶⁾。扁平上皮癌，骨髄異形成症候群，骨髄性白血病の頻度が高い。

6. 治療法・治療指針

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

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

ことを除外するため，家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである。

7. 問題点・将来展望

日本の DC 患者は，小児血液学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし，DC は小児に特有の疾患ではなく，成人で診断される場合も多い。特に，悪性腫瘍，肺線維症の合併や，自然歴の把握のためには，皮膚科，呼吸器内科，耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。また，骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善がみられているが，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わたしなど，長期的なフォローアップシステムが必要である。

参考文献

- 1) Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood* 2010; 24: 101-122. (reviews)
- 2) Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, et al: Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 1413-1424.
- 3) Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al: Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 102: 916-918.
- 4) Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al: Telomerase

表 4 先天性角化不全症に対する治療方針

1. 軽症 経過観察	
2. 中等症 酢酸メテロンまたはダナゾール投与	
3. やや重症型, 重症, 最重症 ・ 40 歳未満で臓器障害 (肝臓, 肺など) 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/m ² × 4 日, CY: 750mg/m ² × 4 日
・ HLA 一座不一致血縁ドナー	Flu: 25mg/m ² × 4 日, CY: 750mg/m ² × 4 日, ATG: 2.5mg/kg × 4 日
・ HLA 一致非血縁ドナー	TBI: 3Gy

Flu: fludarabine, CY: cyclophosphamide, ATG: antithymocyte globulin, TBI: Total body irradiation

- mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1317-1326.
- 5) 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* 2002 ; 119 : 765-768.
 - 6) Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, et al : Dyskeratosis Congenita (DC) Registry : Identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 990-996.
 - 7) Dokal I : Dyskeratosis congenita : Recent advances and future directions. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 ; 21 : 344-350.
 - 8) Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al : Mutations in dyskeratosis congenita : Their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006 ; 107 : 2680-2685.
 - 9) Dokal I : Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000 ; 110 : 768-779.
 - 10) Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, et al : Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nat Protoc* 2006 ; 1 : 2365-2376.
 - 11) Savage SA, Dokal I, Armanios M, et al : Dyskeratosis congenita : The first NIH clinical research workshop. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 520-523.
 - 12) Walne AJ, Marrone A, Dokal I : Dyskeratosis congenita : A disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol* 2005 ; 82 : 184-189.
 - 13) Kirwan M, Dokal I : Dyskeratosis congenita : A genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 2008 ; 73 : 103-112.
 - 14) Walne AJ, Dokal I : Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 2009 ; 145 : 164-172.
 - 15) Mitchell JR, Wood E, Collins K : A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 1999 ; 402 : 551-555.
 - 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* 2003 ; 102 : 517-520.
 - 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* 2004 ; 36 : 447-449.
 - 18) Goldman FD, Aubert G, Klingelutz AJ, et al : Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 2008 ; 111 : 4523-4531.
 - 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* 1998 ; 19 : 32-38.
 - 20) Marrone A, Walne A, Tamary H, et al : Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood* 2007 ; 110 : 4198-4205.
 - 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* 2005 ; 102 : 15960-15964.
 - 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* 2007 ; 16 : 1619-1629.
 - 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* 2008 ; 105 : 8073-8078.
 - 24) Walne AJ, Vulliamy TJ, 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* 2008 ; 112 : 3594-3600.
 - 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* 2008 ; 82 : 501-509.
 - 26) Alter BP, Giri N, Savage SA, et al : Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009 ; 113 : 6549-6557.
 - 27) de la Fuente J, Dokal I : Dyskeratosis congenita : Advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 584-594.
 - 28) Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, et al : Disease-specific hematopoietic cell transplantation : Nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant* 2011 ; 46 : 98-104.
 - 29) Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, et al : Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 366-368.
 - 30) Nobili B, Rossi G, De Stefano P, et al : Successful umbilical cord blood transplantation in a child with dyskeratosis congenita after a fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 573-574.

Ⅶ

先天性骨髄不全症候群

資料 4. Diamond-Blackfan 貧血 / 診療の参照ガイド

1. 緒言

Diamond-Blackfan anemia (DBA) は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。骨髄は正形成であるが赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。約 40% の症例で様々な奇形を合併することが知られている。大頭、小頭などの頭部、顔部の異常が最も多く、上肢、眼、泌尿生殖器系、心臓の異常や低身長がみられる。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 らは染色体転座を持つ 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 個あるリボソーム蛋白 (RP) のひとつである RPS19 をコードする遺伝子であることを明らかにした⁴⁾。RPS19 遺伝子変異は約 25% の DBA 患者に認められるが、最近 RPS24, RPS17, RPL5, RPL11 および RPL35a などの遺伝子変異が少数例の DBA で発見された。欧米では約 50%、日本では約 30% の患者で遺伝子変異が見出されている^{5,6)}。これまで発見された DBA 遺伝子はすべて RP をコードしていることから、リボソームの機能障害によって生じる翻訳の異常が、本疾患の赤芽球造血障害の中心的なメカニズムであることが明らかになってきた⁷⁾。

DBA もほかの先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髄異形成症候群 (MDS) や白血病などの血液腫瘍や骨肉腫などの固型癌を合併する頻度が高い。治療は輸血とステロイド療法が基本である。約 70~80% の例は最初のステロイドに反応するが、60~70% が輸血非依存性になるのみである⁸⁾。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある^{5,8)}。DBA は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研

究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、日本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、日本の DBA の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念

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

2) 診断基準

典型例の臨床像としては、①1 歳未満の発症、②ほかの 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、身体奇形を伴う。しかし、その表現型は多様で、家族内に発症者と同一の遺伝子異常を持つ貧血や身体奇形を伴わない軽症例も存在する。したがって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。遺伝子変異が確認されれば診断は確定するが、50% 以上の患者では、責任遺伝子が同定されていない。本症が悪性疾患を合併しやすいことから、同種骨髄移植のドナーを選択するうえ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。

3) 診断のフローチャート (図 1)

DBA には、診断のために有用なスクリーニング法がない。TEC との鑑別診断には、赤血球 ADA 活性の高値を確認することが有用である。遺伝子診断は有用であるが、日本では原因遺伝子が同定されるのは全体の約 30% に過ぎない (表 5)。通常のシーケンス法で遺伝子変異を同定できない場合は、片アレルの大欠損を解析する必要がある。

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

A. 診断基準	
1.	1 歳未満である。
2.	大球性貧血 (あるいは正球性貧血) でほかの 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。
B. 診断を支持する基準	
大支持基準	
1.	古典的 DBA にみられた遺伝子変異を有する。
2.	家族歴を有する。
小支持基準	
1.	erythrocyte ADA (eADA) activity 高値。
2.	古典的 DBA にみられる先天奇形を有する。
3.	HbF の上昇。
4.	ほかの先天性骨髄不全症候群の証拠がない。

古典的 DBA は 4 つの診断基準をすべて満たす。

非古典的 DBA は、下記の①～③のいずれかを満たす。

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

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

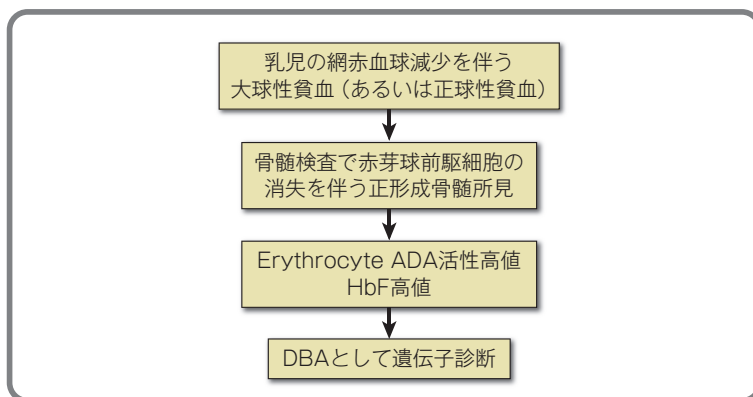


図 1 Diamond-Blackfan 貧血診断のフローチャート

4) 鑑別診断 (表 2)

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

表 2 TEC との鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	1 歳未満	1 歳以上
遺伝形式	散発性, 優性遺伝	無
先天奇形	有	無
平均赤血球容積	高値	正常
HbF	高値	正常
i RBC 抗原	有	無
赤血球 ADA 活性	高値	正常

表 3 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT
報告数	> 1,000	> 225	> 300	> 45
遺伝形式	AR (頻度) FANCB のみ XLR	AR (頻度) DCK1 : XLR TERC : AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	FANCA (57~66%) FANCB (rare) FANCC (10 ~ 15%) FANCD1/BRCA2(2~4%) FANCD2 (~ 2%) FANCE (rare) FANCF (2%) FANCG/XRCC9 (9%) FANCI/J/BACH1 (rare) FANCL/PHF9/POG (rare) FANCM/Hef (rare) FANCN/PALB2 (2%)	DKC1 (30%) TERC (< 5%) TERT (< 5%) TINF2 (11%) NOP10 (rare) NHP2 (rare)	SBDS (95%)	c-Mp1 (~ 100%)
平均診断年齢	7.6 歳	5 ~ 15 歳	4 ヶ月	9 ヶ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	10 歳までに 50%	好中球減少 95%	40%
MDS/AML への移行	> 14%	0.4~1.3%	5~33%	5%
発癌	7%	8~12%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常
予後	平均余命 30 歳	30 歳までに 80% が死亡	平均余命 35 歳	3 歳までに 50% が死亡

FA:Fanconi anemia, DKC:dyskeratosis congenita, SDS:Schwachman-Diamond syndrome, MMC:mitomycin C, CAMT : congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, DEB : diepoxybutane, AR : autosomal recessive, AO : autosomal dominant, XL : X-linked

3. 疫学

1) 発生頻度 (表 4)

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。残りは散発例やほか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100万人あたり約5~7人と推定されている。日本小児血液学会の全国データによれば、1988~2005年に登録されたDBA患者は98例であった⁹⁾。

2) 自然歴・予後

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

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

4. 病因・病態

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソーム蛋白のひとつであるRPS19をコードする遺伝子であることが明らかにされた。RPS19遺伝子変異はDBAの約25%に認められる¹¹⁾。さらに、別のリボソーム蛋白(RPS24, RPS17, RPS10, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35A)の遺伝子変異が発見され、欧米では約50%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされている(表5)^{12~19)}。一方、日本では約30%の症例に遺伝子変異が検出されている⁶⁾。

リボソームはmRNAの翻訳を担う細胞内装置であり、4種類のRNAと80種類のリボソーム蛋白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)とリボソーム蛋白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蛋白質はRPS、大サブユニットを構成する蛋白質はRPLと呼ばれる。4種類の成熟したrRNAは、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する(図3)。小サブユニットを構成するリボソーム蛋白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

表 4 日本小児血液学会 再生不良性貧血委員会登録症例

	特発性	肝炎	ほかの二次性	Fanconi 貧血	Diamond-Blackfan 貧血	合計
1988	63	6	0	4	6	79
1989	56	6	0	7	3	72
1990	52	5	0	9	3	69
1991	69	11	1	4	4	89
1992	84	8	1	6	4	103
1993	62	6	1	8	9	86
1994	70	8	0	4	6	88
1995	49	8	2	5	9	73
1996	52	12	1	3	4	72
1997	76	5	0	7	6	94
1998	64	7	0	7	8	86
1999	52	5	1	2	7	67
2000	51	11	0	8	7	77
2001	41	11	0	8	7	67
2002	54	7	0	0	5	66
2003	33	1	0	2	4	40
2004	40	8	0	3	4	55
2005	34	4	1	2	2	43
計	1,002	129	8	89	98	1,326

表 5 Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

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

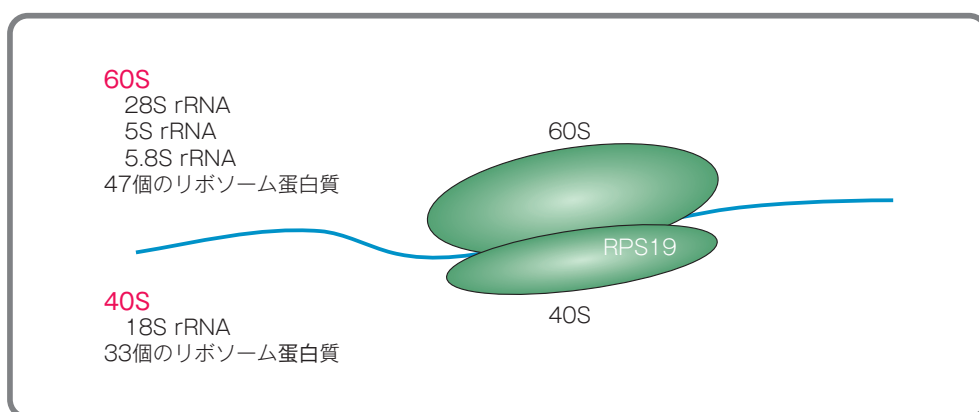


図 2 リボソームの構造

している¹⁹⁻²³⁾。一方、大サブユニットを構成するリボソーム蛋白である RPL35A, RPL5 と RPL11 は、28S と 5.8S rRNA の成熟と 60S リボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている^{16,17)}。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な 40S あるいは 60S リボソームの欠乏を招き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。

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

5. 臨床症状

1) 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが

多く、6 ヶ月までに 75%、1 歳までに 90% が発症する。

2) 合併奇形 (表 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、まったく身体奇形がみられない症例も存在する⁵⁾。頭部・顔部の異常が最も多く大頭、小頭、大泉門開大、顔貌異常、小顎、口蓋裂、巨舌、兔唇などが約 50% に認められる。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが 9~19% に認められる。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約 7% に認める。また、知能障害、低身長なども認められることがある。

3) 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍を合併しやすい。これまでに 700 例以上の DBA 症例から 29 例 (4%) の悪性腫瘍の報告がある⁵⁾。発症の中央値は 15 歳で、一般の母集団の中央

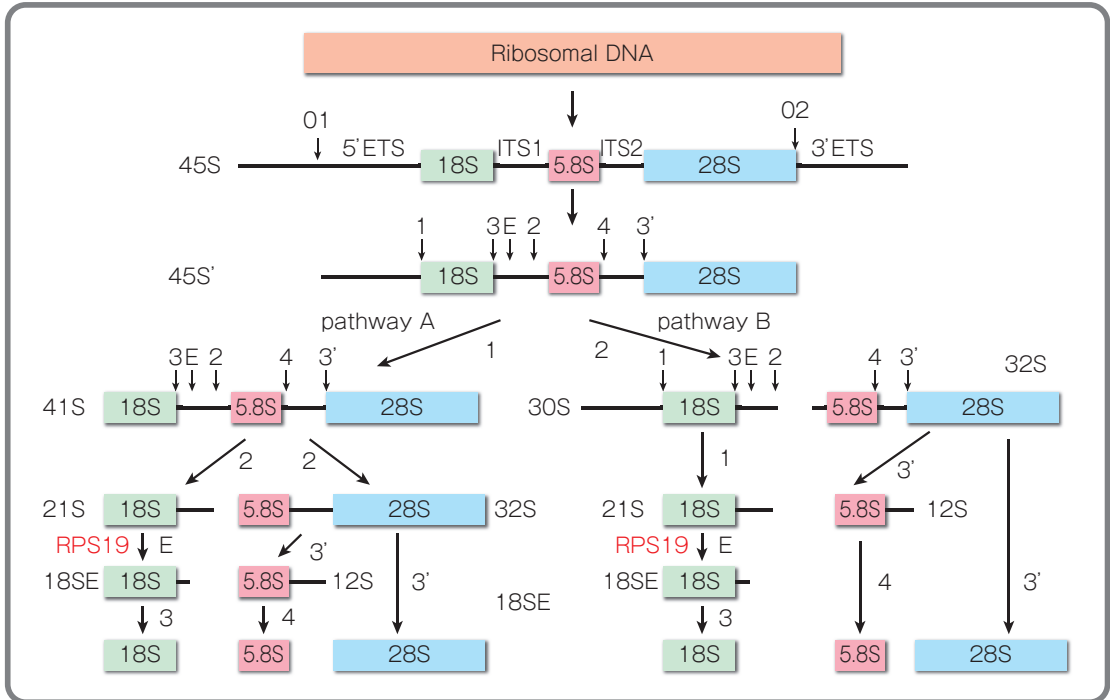


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

成熟した 18S, 5.8S, 28S rRNA の塩基配列は、45S 転写産物のなかで external transcribed spacer (5'-ETS と 3'-ETS) が両側面に位置し、internal transcribed spacer (ITS1 と ITS2) によって隔てられている。45S'に切断点を記載した。最初に 5'-ETS 上の site1 でプロセッシングされる pathway A と ITS1 上の site 2 でプロセッシングされる pathway B の 2つの経路がある。ヒトの細胞における 18S rRNA の 3' end の成熟は、多段階的に起こる。 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。

表6 Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

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

値が68歳に比べてかなり若年である。特にAML/MDSの頻度が最も高い。その他、骨肉腫、悪性リンパ腫(ホジキン、非ホジキン)、乳癌、肝細胞癌などが報告されている。

6. 治療法

1) 薬物療法

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

2) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4~8週ごと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、デフェラシロクスあるいはデフェロキサミンによる除鉄療法の併用が望ましい。

3) 造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は、造血幹細胞移植の適応となる。日本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)はすべて無病生存している¹⁰⁾。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球増殖性疾患で死亡している¹³⁾。したがって、現時点では移植ソースとしては、できるだけ骨髄を選択すべきである。

7. 問題点・将来展望

日本のDiamond-Blackfan貧血患者は、日本小児血液学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や患者の追跡調査が行われていたが、診断は各施設にまかされてきた。平成21年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始

した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBAは、リボソーム蛋白の欠損によって起こ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すべ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、骨髄不全のほかに先天奇形や発癌素因を共有し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ひとつである。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蛋白をコードするRPS14遺伝子であることを明らかにした²⁵⁾。したがって、DBAの研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

参考文献

- 1) Da Costa L, Willig TN, Fixler J, et al : Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 2001 ; 13 : 10-15.
- 2) Josephs HW : Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936 ; 15 : 307.
- 3) Diamond LK, Blackfan KD : Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938 ; 56 : 464-467.
- 4) Draptchinskaja N, Gustavsson P, Andersson B, et al : The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 169-175.
- 5) Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al : Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia : Results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008 ; 142 : 859-876.
- 6) Konno Y, Toki T, Tandai S, et al : Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2010 [Epub ahead of print] .
- 7) Narla A, Ebert BL : Ribosomopathies : Human disorders of ribosome dysfunction. *Blood* 2010 ; 115 : 3196-3205.
- 8) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, et al : Diamond-Blackfan anemia in Japan : Clinical outcomes of

- prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 22-30.
- 9) 小原 明 : 日本における小児特発性再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状. 日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988~2005年. 日小血会誌 2008 ; 22 : 53-62.
 - 10) Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al : Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia : A report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 601-607.
 - 11) Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al : Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia : Wide variations in phenotypic expression. *Blood* 1999 ; 94 : 4294-4306.
 - 12) Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al : Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol* 1999 ; 104 : 841-848.
 - 13) Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al : Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia : New findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica* 2004 ; 89 : 480-489.
 - 14) Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al : Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 1110-1118.
 - 15) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al : Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 2007 ; 28 : 1178-1182.
 - 16) Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al : Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2008 ; 112 : 1582-1592.
 - 17) Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, et al : Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 769-780.
 - 18) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al : Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 321-327.
 - 19) Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al : Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 2010 ; 86 : 222-228.
 - 20) Leger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al : Specific role for yeast homologs of the Diamond Blackfan anemia-associated Rps19 protein in ribosome synthesis. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 38177-38185.
 - 21) Choemmel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al : Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2007 ; 109 : 1275-1283.
 - 22) Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al : Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. *Blood* 2007 ; 109 : 980-986.
 - 23) Choemmel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH, et al : Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 1253-1263.
 - 24) Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al : Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 501-508.
 - 25) Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al : Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008 ; 451 : 335-339.

Ⅶ

先天性骨髄不全症候群

資料

5. Congenital dyserythropoietic anemia / 診療の参照ガイド

1. 緒言

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、1966年に Crookston らによりはじめて提唱され、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不应性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患群である。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じる。形態的異常は多染性および正染性赤芽球レベルで著明である。1968年に Heimpel と Wendt がこれらの疾患群をⅠ型からⅢ型の3病型に分類し、近年、いくつかの亜型が報告されているものの、今でもこの分類は広く用いられている¹⁾。

2. 病態生理と臨床症状、検査所見

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

貧血は軽症から重症まで様々で、基本的に大球性貧血である。網赤血球は正常ないし軽度増加にとど

まっている。赤血球の大小不同、奇形、染色不同、好塩基性斑点などがみられる。末梢血赤血球寿命は短縮するが、溶血性貧血ほどではない。骨髄では著明な赤芽球の増加がみられ、各タイプによりそれぞれ特徴的な所見を有する(表1)。黄疸(間接型ビリルビンの上昇)、脾腫、血清鉄の上昇、ハプトグロビンの低下などがみられる。また、鉄回転の促進や鉄利用率低下など無効造血の所見を示す。鉄過剰状態であり、長期的には続発性ヘモクロマトーシスをきたす。そのほか、各タイプ別に特徴的な所見を有する。

3. CDAの分類

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

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

表1 CDA各病型の特徴

	type I	type II	type III
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 クローニング未
貧血の頻度	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%) クロマチン橋	2核～多核の赤芽球(10～40%) 異型赤芽球	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

matin bridge を認める。貧血の程度は、輸血不要の軽度のものから輸血依存例など様々とされ、一部の症例は当初輸血依存性であるが、貧血の改善がみられるものもあるとされる。2002年、15番染色体上の責任遺伝子 CDAN1 が同定された³⁾。

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

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

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

4. 予 後

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

日本における十分な調査はなされていないが、小児例に対する多賀らの2006年の全国調査では、12例中5例が死亡、1例が輸血依存、1例が同種造血幹

細胞移植、1例が摘脾、3例が無治療で生存中であった¹²⁾。

5. 診 断

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

CDAの診断は、ほかの先天性貧血疾患や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患を除外してなされるべきである。図1には診断のフローチャートを、表2にはCDAを疑う所見、表3には主な鑑別疾患を示す。

6. 治療法と治療指針

1) 輸血療法

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

2) 除 鉄

輸血依存性の場合などで鉄過剰状態の場合は、除鉄療法が必要である。血清フェリチン値が1,000あるいは1,500ng/mL以上で行う。輸血依存性でなくても長期的には鉄過剰をきたすとされ、血清フェリチン値の定期的なモニタリングが必要である。

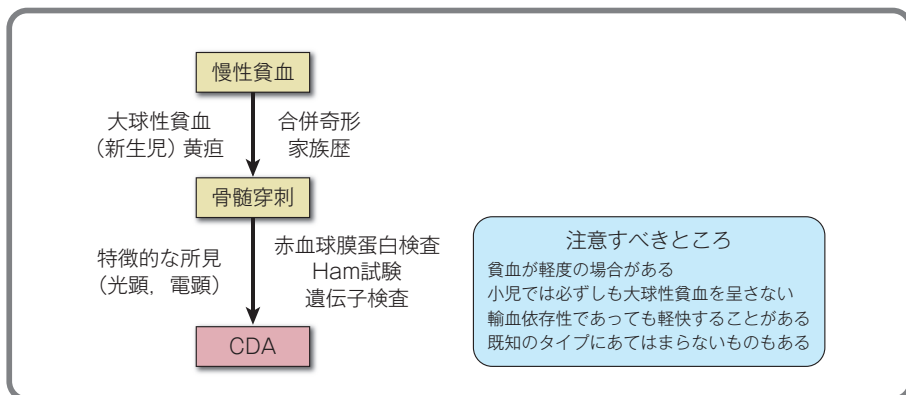


図1 Congenital dyserythropoietic anemia 診断のフローチャート

表 2 CDA を疑う所見

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

3) 摘 脾

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

4) インターフェロン

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

5) そのほかの薬物療法

赤芽球過形成による葉酸欠乏を予防するために, 葉酸を投与することもある.
また, ビタミン E が有効であったという報告もある.

6) 造血幹細胞移植

輸血依存性の type I, β サラセミアと合併した type II 症例などで報告がある.
日本からも分類不能型の小児例での報告がなされている.
輸血依存症例で, 適当なドナーがいれば考慮すべきである.

7. 問題点と将来展望

臨床症状, 形態学的検査を中心とする血液一般検査と除外診断による診断がなされてきたため, 正確な診断がなされていない可能性がある. また, 軽症例・自然軽快例が見逃されている可能性がある.
日本においては, 2006 年度の高賀らの全国調査により, ある程度の CDA 患者が存在することが確認

表 3 CDA と鑑別を要する疾患

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

されたが, 本疾患に遭遇する機会が多いであろう新生児医療に携わる医師などに本疾患が十分知られていないことなどから, 実態が十分に把握できていない可能性が高い. 成人例の把握もできていない. 班研究などを中心に, 本疾患の啓蒙を行うとともに中央診断や近年明らかになってきている遺伝子検査を取り入れることでの的確な診断と症例の把握が可能になることが期待される.

参考文献

- 1) Heimle H, Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 1968 ; 34 : 103-115.
- 2) Tamary H, Shalv H, Liria D, et al : Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I . *Blood* 1996 ; 87 : 1763-1770.
- 3) Dgany O, Avidan N, Delaunay J, et al : Congenital dyserythropoietic anemia type I is caused by mutations in codanin-1. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 1467-1474.
- 4) 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* 1997 ; 61 : 1112-1116.
- 5) Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, et al : Congenital dyserythropoietic anemia type II : Exclusion of seven candidate genes. *Blood Cells Mol Dis* 2003 ; 30 : 22-

- 29.
- 6) Iolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al : Congenital dyserythropoietic anemia type II : Molecular basis and clinical aspects. *Haematologica* 1996 ; 81 : 543-559.
 - 7) Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, et al : Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 936-940.
 - 8) Heimpel H, Wendt F : Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 1968 ; 34 : 103-115.
 - 9) Heimpel H : Congenital dyserythropoietic anemias : Epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004 ; 83 : 613-621.
 - 10) Wickramasinghe SN, Wood WG : Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 2005 ; 131 : 431-446.
 - 11) 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* 2006 ; 107 : 334-340.
 - 12) Taga T, Itoh T, Asami K, et al : Congenital dyserythropoietic anemia in Japanese children. *Jpn J Pediatr Hematol* 2008 ; 22 : 233-238.

Ⅶ

先天性骨髄不全症候群

資料

6. 遺伝性鉄芽球性貧血／診療の参照ガイド

1. 緒言

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

2. 診断

1) 疾患概念

骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。

2) 診断基準

環状鉄芽球が骨髄総赤芽球の15%を超える(FAB分類)。

血清フェリチンの増加、不飽和鉄結合能減少を認める。

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

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

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

3) 診断のフローチャート

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

4) 鑑別診断

以下にあげる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

- 薬剤性、中毒性：抗結核薬、鉛など
- アルコール性：ヘム合成酵素障害、ビタミンB₆欠乏

表 1 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子	治療
XLSA*	X連鎖性	Xp11.21	ALAS2	ビタミンB ₆
XLSA/A**	X連鎖性	Xq13.1	ABC7	—
SA/GLRX5	常染色体劣勢?	14q32.13	GLRX5	?
SA/SCL25A38	常染色体劣勢?	3p22.1	SCL25A38	?
PMPS***	母性	ミトコンドリア	ミトコンドリア	—
TRMA****	常染色体劣勢?	1q23.3	SCL19A2	ビタミンB ₁
MLASA*****	常染色体劣勢?	12q24.33	PUS1	—

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

○骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症の XLSA 症例も報告されていることから³⁾、とき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。骨髄異形成症候群の場合、多系統の血球に異常が認められる場合、染色体異常が認められる場合は除外できるが、貧血のみで、染色体異常がなく、ビタミン B₆ に反応する場合は、遺伝子解析を考慮する。

3. 疫学

1) 発生頻度

発症頻度は極めて稀で詳細な疫学データはない。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血は XLSA で、現在までに 74 家系、48 種類の ALAS2 の変異が報告されている（未発表を含める）。83 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を解析した米国の報告では、ALAS2、SLC25A38、mitochondria DNA、PUS1 に変異を認めた頻度はそれぞれ 37%、15%、2.5%、2.5%であった⁴⁾。現在、厚生労働省研究班にて遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査中であるが、日本において診断されている遺伝性鉄芽球性貧血は ALAS2 変異によるものがほとんどであり、SLC25A38、PUS1、ABC7、GLRX5、SLC19A2 遺伝子の変異は認められていない。

2) 自然歴・予後

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

4. 病因・病態

遺伝性鉄芽球性貧血の原因となる遺伝子は複数あり、それぞれの機能は異なっている。ヘム合成はミトコンドリアにおいてグリシンとスクシニル CoA が重合し、 δ -アミノレブリン酸が合成されるステップから始まるが、ALAS2 は赤血球において特異的にこの重合を触媒する酵素であり、本遺伝子の変異によりヘム合成が不全となり、ミトコンドリアでの鉄利用障害が起こるものと考えられている。SLC25A38 はミトコンドリア内膜に存在するトランスポーターであり、グリシンの輸送に関与していると考えられており、鉄芽球性貧血の発症機序は ALAS2 変異と同様であることが予想される⁵⁾。一方、チアミン 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、チアミン欠乏によるスクシニル CoA の不足が原因と考えられている⁶⁾。ただし、SLC19A2 の変異による鉄芽球性貧血は XLSA と異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、XLSA 同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。Pearson marrow-pancreas 症候群はミトコンドリア 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⁷⁾。鉄芽球の形成機序は明らかとなっていないが、呼吸鎖遺伝子の異常によって鉄の還元障害が起こり、フェロクテラ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かかわる遺伝子であり⁸⁾, ABCB7はこの鉄-硫黄クラスターのミトコンドリアからの排出を担うトランスポーターである⁹⁾. いずれも, 鉄-硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが, その機序は共通でない. すなわち, *GLRX5*の変異による鉄着はIRPを介した*ALAS2*活性低下によるものと考えられているが, *ABCB7*の変異においては, これらの所見は確認されていない. *PUS1*はtRNAの修飾に関与する遺伝子であり, 本遺伝子の変異により, ミトコンドリアでの蛋白質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが, 鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっていない¹⁰⁾. いずれにおいても, ミトコンドリアでの鉄利用障害により, 過剰な鉄がミトコンドリアに沈着し, 環状鉄芽球が認められるようになる. この鉄過剰状態は細胞内の酸化還元反応を障害し, アポトーシスを誘導し貧血の発症に至ると考えられている¹¹⁾.

5. 臨床症状, 検査所見

1) 貧血

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

2) ヘモクロマトーシス

病型と輸血量によりその程度は異なる.

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

3) その他の合併症

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

4) 各病型の特徴

(1) XLSA

小球性低色素性貧血, 全身の鉄過剰状態を認める. XLSAの多くの症例において, *ALAS2*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いると考えられており, 実際に半数以上でビタミンB₆の投与にて貧血の改善を認める.

(2) *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, 中等度の貧血, 肝脾腫, 鉄過剰を認める.

(3) 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. 貧血は軽度でピリドキシンに反応しない. 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.

(4) *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, 前述のとおり, *ALAS2*に次いで, 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.

(5) Pearson marrow-pancreas syndrome

代謝性アシドーシス, ataxia, 膵外分泌不全を伴う. 通常乳児期に死亡する. 貧血は正球性で好中球減少と血小板減少をときに伴う. 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.

(6) 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. チアミンの投与に反応するが, 葉酸やビタミンB₁₂, ピリドキシンには反応しない. thiamine transporterである*SCL19A2*遺伝子の異常が原因である.

(7) mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA)

極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患. 筋症, 乳酸アシドーシス, 鉄芽球性貧血を特徴とする. *pseudouridyate synthase 1 gene (PUS1)*の欠損により発症する.

6. 治療法

1) 薬物療法

(1) ビタミン補充療法

a. ピリドキシン投与

XLSAでは半数以上の患者がピリドキシンの経口投与に反応する(50~100mg/日). 表2にXLSAに

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

Ex.	substitution		No. of pedigree		Ex.	substitution		No. of pedigree					
4	L107P		1		6	R227C		1					
	M154I		1			S251P		1					
	K156E		1			D263N		1					
	5	D159	N	1	2	7	C276W		1				
			Y	1			G291S		1				
		T161A		1			K299Q		1				
		F165L		2			V301A		1				
		R170	S	1	7		8	D351R		1			
			C	2 (1)				T388S		1			
			L	3 (2)		C395Y		1					
			H	1		G398D		1					
		A172T		1		9		R411C		4 (1)			
D190V		1		G416D				1					
Y199H		1		M426V			1						
R204		Q	1	1	R436W		1		10	R448Q		3	
	stop	1	R452		C	6 (3)	16	S		2			
R452		H	8 (2)	R458H		1		I476N		1			
Y506-fs		1		T508S		1		R517		C	1	2	
R517		G	1	P520L		2				H524D			1
R517		G	1	R559H		1		R560H		3			
R517		G	1	R560H		3		V562A		1			
R517		G	1	R560H		3		M567I		1			
R517		G	1	R560H		3		S568G		2 (1)			
R517		G	1	R560H		3		R560H		3			
R517		G	1	R560H		3		R560H		3			
R517		G	1	R560H		3		R560H		3			

における遺伝子変異を示す。ピリドキシンに反応する変異は網掛けで示す。

b. チアミン投与

TRMA でビタミン B₁ (25~75mg/日) の投与で反応を示す。

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(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¹²⁾。いずれも造血能の回復を認めており、造血幹細胞移植は効果があると考えられる。ただし、ヘモクロマトーシスを伴っ

ている症例が多く、その他の合併症が致命的となる可能性もあるため、前処置などに配慮が必要と考えられる。

7. 問題点・将来展望

遺伝性鉄芽球性貧血は、ビタミン B₆ などで治療が可能なが、遺伝子の変異の同定が重要である。しかしながら、稀少疾患であるため、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、同様の課題を持つほかの遺伝性造血不全グループと共同で新規遺伝子同定システムを構築する必要がある。

参考文献

- 1) Rudles RW, Falls HF : Hereditary (?sex-linked) anemia. Am J Med Sci 1946 ; 211 : 641-657.
- 2) Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF : X-linked sideroblastic anemia : Identification of the mutation

- in the erythroid-specific d-aminolevulinate synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood* 1994 ; 84 : 3915-3924.
- 3) Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al : Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood* 2003 ; 101 : 4623-4624.
 - 4) 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* 2010 ; 54 : 271-278.
 - 5) Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al : Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 651-653.
 - 6) Labay V, Raz T, Baron D, et al : Mutations in SLC19A2 cause thiamineresponsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 300-304.
 - 7) 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* 1979 ; 95 : 976-984.
 - 8) Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al : The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007 ; 110 : 1353-1358.
 - 9) Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, et al : Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 743-749.
 - 10) Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, et al : Missense mutation in pseudouridine synthase 1 (PUS1) causes mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA). *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 1303-1308.
 - 11) Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al : Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood* 2003 ; 101 : 1188-1193.
 - 12) Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, et al : Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 32 : 1053-1056.