

# 遺伝性鉄芽球性貧血診療の参照ガイド

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
特発性造血障害に関する調査研究班  
主任研究者 黒川峰夫

先天性骨髄不全症候群の診療の参照ガイド WG  
遺伝性鉄芽球性貧血：東北大学血液免疫科張替秀郎

目 次

---

1. 緒 言
2. 診 断
  - 1) 疾患概念
  - 2) 診断基準
  - 3) 診断のフローチャート
  - 4) 鑑別診断
3. 疫 学
  - 1) 発生頻度
  - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状、検査所見
6. 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
7. 問題点・将来展望

## 1. 緒言

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

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

\*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

表1 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

## 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は、まず鉄芽球の存在、若年発症、遺伝性により疑い、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。遺伝性鉄芽球性貧血の中では ALAS2 変異による XLSA の頻度が最も高いため、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 たんぱく質の活性低下を *in vitro* で確認することも可能である。

### 4) 鑑別診断

以下に挙げる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

薬剤性、中毒性：抗結核薬、鉛等

アルコール性：ヘム合成酵素障害、VitB6欠乏

骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症の XLSA 症例も報告されていることから(3)、時に遺伝性との鑑別を必要とする。アルコール性、薬剤性の後天性鉄芽球性貧血については、生活歴、治療歴から鑑別する。薬剤性は Vit B6 に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。Vit B6 は ALAS2 の補酵素であるため、その欠乏により、ALAS2 活性が低下し鉄芽球性貧血の発症に至る。抗結核薬の INH はその代表的な薬剤である。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るべきである。

## 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 94 家系、57 種類の ALAS2 の変異が確認されている（未発表を含める。表 2）。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)。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）にて本邦の遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査したところ、変異遺伝子が確定した症例はすべて ALAS2 遺伝子変異による XLSA であり、SLC25A38、PUS1、ABCB7、GLRX5、SLC19A2 遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血は認められなかった（表 3, 4）(5)。

Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree			
4	L107P	1	6	S251P	1	9	R452	C	9 (2)		
	M154I	1		D263N	2			G	1		
	K156E	1		C276W	1			S	2		
	D159	N		1	I289T			1	H	8 (2)	
		Y		1	G291S		1	R458H	1		
	T161A	1		K299Q	1		I476N	1			
	F165L	2		V301A	1		Y506-fs	1			
	5	R170		S	1		P339L	1	T508S	1	
				C	2 (1)		D351R	1	R517	C	1
				L	3 (2)		R375C	1		G	1
H			2	T388S	1	P520L	3				
A172T		1	C395Y	1	H524D	1					
D190V		1	G398D	1	K535del	1					
Y199H		1	R411	C	6 (2)	R559H	1				
R204		Q		1	H	4	R560H	2			
		stop	1	G416D	1	V562A	1				
R218H		1	M426V	1	M567I	1					
R227C	1	R436W	1	S568G	2 (1)						
E242K	1	R448Q	3	R572H	2						

表 2. これまでに確認されている XLSA における ALAS2 遺伝子変異。Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

Case number	Age at diag	Gender	Position of ALAS2 mutation	SF3B1 mutation	Hb at onset (g/dl)	MCV at onset (fl)	Increment of Hb by Vit B6 treatment (g/dl)	In vitro enzymatic activity of mutant protein*	
								w/o PLP	with PLP
1	0	M	R170C	N/D	4.8	52.5	1.7	64.1%	72.5%**
2	20	M	R411C	N/D	4.8	52.5	5.2	11.9%	25.1% <sup>ref 19</sup>
3	68	M	R452C	-	6.0	67.3	No effect	99.9%	94.0% <sup>ref 21</sup>
4	17	M	D190V	N/D	8.9	66.9	No effect	98.6%	98.5% <sup>ref 20</sup>
5	36	M	R452C	-	7.4	70.0	No effect	99.9%	94.0% <sup>ref 21</sup>
6	36	M	M567I	N/D	6.5	64.4	3.4	38.1%	25.2% <sup>ref 21</sup>
7	14	M	V562A	-	8.1	61.2	4.7	150.6%	116.9% <sup>ref 21</sup>
8	31	M	R170L	-	4.1	50.8	8.1	31.1%	60.8%**
9	3	M	R452C	-	5.4	54.4	2.9	11.9%	25.1% <sup>ref 19</sup>
10	62	M	R170L	N/D	8.0	73.9	No effect	31.1%	60.8%**

\*% of WT, \*\* present study

表 3. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血 (XLSA)

Case number	Age at diag (y.o)	Gender	Family history	Gene mutation							Hb (g/dl)	MCV (fl)	Response to Vit B6
				ALAS2	SLC 25A38	GLRX5	ABCB7	SLC 19A2	PUS1	SF3B1			
11	14	M	-	Ex11 dup.	-	-	-	-	-	-	7.1	60.0	-
12	19	M	-	intron 1	-	-	-	-	-	-	7.8	73.9	-
13	4	M	-	Intron 1	-	-	-	-	-	-	6.6	73.6	-
14	0	M	+	Intron 1	-	-	-	-	-	-	3.9	65.0	-
15	20	M	+	Intron 1	-	-	-	-	-	-	7.6	82.0	+
16	0	M	-	-	-	-	-	-	-	-	6.8	88.1	N/D*
17	32	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	11.2	69	+
18	36	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	10.8	67.3	+
19	18	F	+	-	-	-	-	-	-	-	9.3	96.2	+

N/D: not done, \*Vit B6 was not administered due to PMPS

表 4. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血（XLSA 以外）

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、 $\delta$ -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(6)。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(7)。ただし、SLC19A2 の変異による鉄芽球性貧血は XLSA と異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、XLSA 同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。Pearson-marrow-pancreas 症候群は mitochondria DNA の欠失によるものであり、神経・筋・外分泌機能に障害が認められ、多くは乳児期に死亡する(8)。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(9)、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(10)。いずれも、鉄—硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが、その機序は共通でない。すなわち、GLRX5 の変異による鉄着は IRP を介した ALAS2 活性低下によるものと考えられているが、ABCB7 の変異においては、これらの所見は確認されていない。PUS1 は tRNA の修飾に関与する遺伝子であり、本遺伝子の変異により、ミトコンドリアでのたんぱく質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが、鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっ

ていない(11)。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(12)。

## 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

*ALAS2* および *SLC25A38* 以外の遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血の場合、ミトコンドリア機能異常などにより、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。

### 4) 各病型の特徴

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

**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。

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

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

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

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

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

## 6. 治療法

### 1) 薬物療法

(ア) ビタミン補充療法

#### pyridoxine 投与

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

#### Thiamine 投与

TRMA でビタミン B1 (25 – 75mg/day)の投与で反応を示す。

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(イ) 鉄キレート療法

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

### 2) 輸血療法

必要に応じて施行する。

### 3) 造血幹細胞移植

これまでに 3 例の報告がある(13)。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。

## 7. 問題点・将来展望

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

## 参考文献

1. Rudles RW, Falls HF. Hereditary (?sex-linked) anemia. *Am J Med Sci.* 1946;211:641-57
2. Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific  $\delta$ -aminolevulinic acid synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood.* 1994; 84:3915-24.
3. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, Shimada T, Miyaoka K, Kanda C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood.* 2003 ;101:4623-4.
4. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54:271-278.
5. Ohba R., Furuyama K., Yoshida K., Fujiwara T., Fukuhara N., Onishi Y., Manabe A., Ito E., Ozawa K., Kojima S., Ogawa S., Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol.* 2012; 92: 1-9.
6. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet.* 2009 ;41:651-3.
7. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1999 ;22:300-4.
8. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr.* 1979;95:976-84.
9. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2007;110:1353-8.
10. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet.* 1999;8:743-9
11. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA) *Am J Hum Genet.* 2004 ;74:1303-8.
12. Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinic acid synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood.* 2003;101:1188-93.
13. Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, Ryder J, Nieto Y, Rabinovitch R et al., Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow transplantation.* 2003;32:1053-6