

## 血液・凝固系疾患分野

# ダイヤモンド・ブラックファン貧血

### 1. 概要

ダイヤモンド・ブラックファン貧血は、赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症（先天性赤芽球癆）です。骨髄は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します。ほとんどが乳児期に発症し、約半数の患者さんに種々の奇形や発育障害がみられます。リボゾームの機能不全が主な原因と考えられています。約 10～20%の患者さんには家族歴があり、ほとんどが常染色体性優性の遺伝形式をとります。

### 2. 疫学

発症頻度は、出生人口 100 万人当たり約 4～5 名と推定されています。

### 3. 原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられています。X 染色体連鎖の遺伝形式を示す稀な家系でみられた GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかっているダイヤモンド・ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異はすべてリボソームタンパク遺伝子の変異です。現在までに、10 種類以上のリボソームタンパク（RPS7、RPS10、RPS17、RPS19、RPS24、RPS26、RPS29、RPL5、RPL11、RPL26、RPL35A）の遺伝子に変異が見つかっています。本邦でも約 50%の患者さんにリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されています。

### 4. 症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1 歳までに 90%が発症します。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛があります。約 50%の患者さんは種々の奇形を合併します。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 20～30%に認められます。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが 10～20%に認められます。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約 7～20%に認めます。また、知能障害が認められることがあります。低身長は約 40%に見られます。

### 5. 合併症

輸血依存性の場合、鉄過剰症によって肝機能障害、糖尿病、甲状腺機能低下症、心筋症を合併することがあります。低身長は本疾患自体の症状の一つですが、最終身長はステロイド療法、鉄過剰症や慢性貧血によって影響を受けます。女性では、妊娠中の合併症（子癩前症、流産、早産、死産、子宮内発育遅延、先天奇形）が通常より多く認められます。急性骨髄性白血病や大腸癌などの悪性疾患を合併することがあります。

### 6. 治療法

輸血とステロイド療法が基本です。約 80%の患者さんはステロイドに反応しますが、その後、約 40%は輸血依存性となり、約 40%がステロイド依存性となります。約 20%が輸血やステロイドから離脱でき、寛解となります。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応があります。

### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### 遺伝性鉄芽球性貧血

#### 1. 概要

骨髄において、核の周囲に環状に鉄が沈着した赤芽球（環状鉄芽球）の出現を認める遺伝性貧血です。骨髄異形成症候群に代表される後天性鉄芽球性貧血との鑑別を必要とします。本邦においては赤血球におけるヘム合成の初発酵素である赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異により発症する例がほとんどです。この場合はX染色体連鎖性の遺伝形式をとり、男児にのみ発症します。

#### 2. 疫学

不明ですが、本邦での症例は100人以下と推測されます。

#### 3. 原因

赤血球における鉄代謝・ヘム合成にかかわる遺伝子の異常により鉄の利用が障害され、ミトコンドリアに鉄が沈着し発症します。これまでに複数の種類の遺伝子変異が報告されています。

#### 4. 症状

主たる症状は、顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛などの貧血症状です。原因遺伝子が赤血球以外の細胞の機能障害をもたらす場合は、神経症状、筋症状、肝障害、脾臓機能障害などの全身症状を伴うことがあります。

#### 5. 合併症

鉄利用障害・輸血などにより鉄過剰症を合併しやすく、その場合、心臓・肝臓・内分泌器官の機能障害が認められます。

#### 6. 治療法

赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血の場合は、本酵素の補酵素であるビタミンB6の投与により、半数以上の症例で貧血の改善が認められます。

#### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### ファンコニ貧血

#### 1. 概要

ファンコニ貧血は、種々の外表および内臓奇形を伴い、小児期に進行性の汎血球減少を発症する遺伝性骨髄不全症候群です。DNAの修復障害に基づく染色体不安定性を特徴とし、その結果、骨髄不全のみでなく、骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）への移行が高率に認められ、成人期には頭頸部がんや食道がんなどの固形がんの合併も多く見られます。

#### 2. 疫学

わが国では出生100万人当たり5人の発症頻度とされ、年間5～10人が新たに診断されており、そのほとんどが常染色体劣性の遺伝形式をとるため、保因者の頻度は200～300人に1人と推定されています。

#### 3. 原因

ファンコニ貧血の原因遺伝子は今までに16種類が同定されており、それぞれの群はA, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Qと呼ばれ、例えばA群の遺伝子は *FANCA* と命名されています。これらの遺伝子によって産生される蛋白は、他の蛋白とも相互作用しつつDNA二重鎖架橋の修復に働く分子経路を形成しており、どれか1つの遺伝子産物が先天的に欠損すると、ファンコニ貧血を発症します。遺伝形式はB群のみX連鎖劣性遺伝であり、他は常染色体劣性遺伝します。ファンコニ貧血遺伝子のうち、*FANCD1*, *FANCI*, *FANCG* はそれぞれ家族性乳がん遺伝子である *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2* と同一であることが判明しています。最近ではアルデヒド分解酵素遺伝子である *ALDH2* の多型性が、骨髄不全の発症に関与することが明らかになってきました。

#### 4. 症状

汎血球減少、皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を特徴としますが、その表現型は多様で、身体異常を伴わず汎血球減少のみの症例も存在します。頻度の高い症状として、低身長、色黒の肌やカフェオレ斑のような皮膚の色素沈着、上肢の母指低形成、多指症、橈骨欠損があり、内臓奇形としては食道閉鎖などの消化器疾患、片腎や尿道下裂などの泌尿器疾患、先天性心疾患などがあります。骨髄不全は小児期に始まる進行性の汎血球減少で、発症年齢の中央値は7歳とされていますが、早期に骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）に移行する例もあります。骨髄不全の程度により、感染症、出血、貧血などの症状が出現します。

#### 5. 合併症

成人期早期から固形がんのリスクは高く、舌がん、喉頭がん、食道がん、肝臓がん、子宮がんの合併は年齢に応じて増加します。成長ホルモン分泌不全などの内分泌疾患や糖尿病も合併しやすく、また妊孕能低下も認められます。

#### 6. 治療法

蛋白同化ホルモンは一時的に貧血の改善が得られることが多いものの、肝障害や後の造血幹細胞移植の成績を低下させることが知られています。骨髄不全に対する唯一の根治的治療は造血幹細胞移植で、移植前処置に特別な工夫が必要であるものの、最近の移植成績は非血縁ドナーからの骨髄移植を含めて良好になっています。

#### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

# Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)

### 1. 概要

CDAは赤血球の成熟障害と骨髄内溶血によって赤芽球系の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稀な疾患群です。

### 2. 疫学

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ますが、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されて正確な症例数が把握できていません。

### 3. 原因

CDAはI型からIII型の3病型に加えて、CDAが疑われながら3病型に該当しない亜型が存在し、それぞれ異なる責任遺伝子が同定されています。いずれの型においても家族性と孤発性の両者が報告されています。I型の責任遺伝子として15番染色体上に座位するCDAN1が同定されています。CDAの中でもっとも高頻度なII型の責任遺伝子には20番染色体上に座位するSEC23Bが同定されました。III型は症例数が極めて少なく、15番染色体上に責任遺伝子が座位すると推測されていますが同定に至っていません。亜型のうち、IV型の責任遺伝子として19番染色体上に座位するKLF1が同定されました。

### 4. 症状

基本的に大球性貧血ですが小児期には正球性貧血を呈することもあります。貧血の程度は軽症から重症まで様々で、輸血などの介入を要さない軽症例も多く、小児期に輸血依存であっても徐々に貧血の改善がみられる例もあります。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です。

### 5. 合併症

骨髄内溶血のため間接型ビリルビンが上昇し、黄疸、胆石を来します。輸血をされていなくても鉄過剰状態であるため血清鉄が上昇しており、続発性ヘモクロマトーシスを来す危険が高いです。脾腫を呈し、貧血の増悪に寄与します。

### 6. 治療法

これまでに輸血、摘脾などが行われてきましたが、特異的な治療方法は得られていません。CDAの貧血は軽症～中等症であることが多いため輸血が必要となることは少なく、輸血依存となるのは一部の症例のみです。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を行い、1000～1500ng/mlをカットオフとして除鉄を検討します。CDAの赤血球寿命短縮に対して摘脾が有効な場合があるが、効果を予測する因子は見つかっていません。このほか、造血幹細胞移植、インターフェロン $\alpha$ 、葉酸、ビタミンB12、ビタミンEなどによる治療の報告がされています。

### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

# 先天性角化不全症

### 1. 概要

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita; DKC)は、テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う遺伝性骨髄不全症です。DKCは古典的なDKC、その重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群や Revesz 症候群、明らかな特徴的な身体異常所見を認めず骨髄不全症や家族性肺線維症として発症する不全型 DKC が存在します。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ます。

### 2. 疫学

発症頻度は約100万人に1人と推定されています。

### 3. 原因

テロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component (TERC)*、*telomerase reverse transcriptase (TERT)*、*NOP10*、*NHP2*、Shelterin 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein (TINF2)*、テロメラーゼ複合体を核内の Cajalbody に移行させる *TCAB1*、DNAヘリカーゼ遺伝子群の *RTEL1 regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1)* が DKC の責任遺伝子として同定されています。DKC はこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖能に障害が生じて発症すると考えられています。

### 4. 症状

DKC は10歳前後までに約80%以上の症例に網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症の特徴的な身体所見が付随し骨髄不全症を発症します。そして精神発育遅滞、肺線維症などの肺疾患、低身長、歯の異常、食道狭窄、頭髪の喪失、白髪などの多彩な症状が15~25%の症例に認められます。重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群では上記以外に小頭症、小脳低形成、顔貌異常などが認められます。

### 5. 合併症

皮膚、上咽頭、消化管の扁平上皮癌や腺癌などの悪性腫瘍や、骨髄異型性症候群、Hodgkin 病、急性骨髄性白血病などの造血器腫瘍が8%の症例に認められます。Hoyeraal-Hreidarsson 症候群では B 細胞や NK 細胞数の低下などの免疫不全が認められことが多いです。

### 6. 治療法

DKC の骨髄不全症に対して蛋白同化ステロイドホルモンの有効性が報告されています。蛋白同化ステロイドホルモンは *TERT* の promoter 領域のエストロゲン結合領域を介してテロメラーゼ活性を亢進させ治療効果が得られると考えられています。蛋白同化ステロイドホルモンの効果が得られない症例に関しては同種造血幹細胞移植(SCT)の適応となります。通常の骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植は、移植後の肺合併症や消化管狭窄などの治療関連毒性が強く、長期生存例が少なかったのですが、近年 fludarabine をベースとした骨髄非破壊的前処置によって治療成績が改善しつつあります。

### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### Shwachman-Diamond 症候群

#### (シュバツハマン・ダイヤモンド症候群)

##### 1. 概要

シュバツハマン・ダイヤモンド症候群は、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す。骨格異常、肝障害を伴うことも多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすいことが知られています。

##### 2. 疫学

欧米ではファンコニ貧血、ダイヤモンド・ブラックファン貧血に次いで多い先天性骨髄不全症候群で、発症頻度は 75,000 人に 1 人という報告がありますが、日本ではより稀とされています。

##### 3. 原因

本症候群と診断された患者さんの 90%に *SBDS* 遺伝子の変異が認められます。*SBDS* は 7 番染色体上に存在し、SBDS 蛋白はリボソームの生成や RNA の代謝に重要な役割をしていると考えられています。*SBDS* 遺伝子の変異により、正常な SBDS 蛋白がつくられなくなり、リボソームの成熟が障害されることが原因の 1 つではないかと考えられています。

##### 4. 症状

乳幼児期から膵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です。好中球減少により感染を繰り返したり、貧血、血小板減少がみられることがあります。胸郭狭小などの骨格異常、低身長もよくみられる症状です。肝障害、精神発達遅滞の頻度も高いです。

##### 5. 合併症

15~30%の患者さんが骨髄異形成症候群、白血病を発症します。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ます。

膵外分泌不全による、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ります。

##### 6. 治療法

好中球減少による易感染性に対しては G-CSF や抗生剤予防投与が行われます。重度の貧血、血小板減少に対しては輸血を行います。著明な汎血球減少、骨髄異形成症候群、白血病への移行した場合、同種造血細胞移植の適応となります。

膵外分泌異常には膵酵素補充、脂溶性ビタミンの補充が行われます。

##### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### 先天性好中球減少症

#### 1. 概要

重症先天性好中球減少症 (SCN) は、末梢血好中球絶対数が 500/ml 未満 (多くは 200/ml 未満) の慢性好中球減少、骨髓像での前骨髄球と骨髄球の段階での成熟障害、重症反復性細菌感染症を臨床的特徴とします。G-CSF 投与で好中球減少と臨床症状は改善しますが、一部の症例では骨髓異形成症候群 (MDS) および急性骨髄性白血病 (AML) に進展することが知られています。

#### 2. 疫学

本邦では 40～50 家系程度が報告され、解析されています。

#### 3. 原因

本疾患は、種々の遺伝子変異によって重症慢性好中球減少が認められる疾患群です。現在までに好中球エラスターゼ遺伝子 (*ELANE*)、*HAX1*、*GF11*、*G6PT1*、*G6PC3* 変異などが同定されており、本邦では *ELANE* 変異が約 75%、*HAX1* が約 20% の頻度です。責任遺伝子と病因・病態についての詳細は不明です。

#### 4. 症状

乳児期からの臍帯炎、肺炎、皮膚感染症、中耳炎などの重症細菌感染症を反復します。*HAX1* 欠損症では成長発達障害、神経学的異常 (てんかん) を示します。糖代謝異常を伴う SCN では低血糖症を認めます。

#### 5. 合併症

G-CSF を使用する症例では投与後 10 年くらいで約 13% の症例で MDS/AML への進展がみられます。特に G-CSF 投与量が 8 mg/kg 以上の場合には、約 40% の症例が MDS/AML を発症しており、投与量と発症との関係が明らかにされつつあります。

#### 6. 治療法

90% 以上の症例で G-CSF 投与により好中球増加が認められますが、高用量 (5～120 mg/kg) を要します。G-CSF の長期使用により約 13% の症例で MDS/AML を合併します。MDS/AML 合併例は造血幹細胞移植が必要です。近年は MDS/AML 移行前に骨髓非破壊的前処置による造血幹細胞移植が根治療法として施行されています。

#### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班

## 血液・凝固系疾患分野

### 先天性血小板減少症

#### 1. 概要

先天性血小板減少症は、先天的に血小板が減少する疾患群です。原因は様々であるため、遺伝形式、血小板減少の程度、出血症状、合併症の有無も様々です。主として血小板のみが減少しますが、疾患によっては貧血や白血球減少をともなうこともあります。血小板の大きさにより、小型血小板、正常大血小板、巨大血小板を伴う先天性血小板減少症に分類されます。小型血小板を伴う疾患にはウィスコット・アルドリッチ症候群(WAS)およびX連鎖性血小板減少症(XLT)があります。正常大血小板を伴う疾患には、先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT)、橈骨尺骨融合を伴う血小板減少症(CTRUS)、橈骨欠損を伴う血小板減少症(TAR)、骨髄悪性腫瘍傾向を伴う家族性血小板減少症(FPD/AML)、常染色体優性遺伝性血小板減少症(THC2)、チトクロームC異常症(THC4)などがあります。先天性巨大血小板症には、メイ・ヘグリン異常、エプスタイン症候群、ベルナルル・スーリエ症候群(BSS)、Paris-Trousseau 症候群(パリ・トルソー症候群)(PTS)、灰色血小板症候群(GPS)などがあります。

#### 2. 疫学

発症頻度は、出生人口 100 万人当たり約 10 名と推定されています。

#### 3. 原因

血小板を産生する骨髄巨核球の減少や、巨核球からの血小板産生障害が血小板減少を引き起こす原因であると考えられています。WAS および XLT は X 染色体上にある WAS 遺伝子変異が原因です。正常大血小板の CAMT、CTRUS、TAR、FPD/AML、THC2、THC4 は、それぞれ MPL、HOXA11、RBM8A、RUNX1、ANKRD26、CYCS 遺伝子変異が原因です。先天性巨大血小板症の、メイ・ヘグリン異常とエプスタイン症候群は MYH9 遺伝子変異が原因で、包括した MYH9 異常症が提唱されています。BSS は GP1BA、GP1BB、GP9 いずれかの変異が原因です。PTS と GPS はそれぞれ 11 番染色体長腕の欠失と NBEAL2 遺伝子変異が原因です。

#### 4. 症状

CAMT は新生児期には血小板減少を呈しますが、徐々に貧血と白血球減少が進行します。FPD/AML と THC2 では白血病を発症することがあります。BSS では重篤な出血症状を呈し、出血が原因の貧血を呈することがあります。GPS では骨髄線維症を発症することがあります。

#### 5. 合併症

WAS では免疫不全と湿疹を伴います。XLT は WAS の軽症型です。MYH9 異常症では、MYH9 遺伝子変異部位によっては難聴、腎炎、白内障を合併することがあります。

#### 6. 治療法

日常の出血予防としては抗線溶療法を行ない、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ないます。CAMT や FPD/AML では、造血幹細胞移植の適応があります。

#### 7. 研究班

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班