

200936233A

# 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の効果的診断法の  
確立に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 真部 淳

平成 22 (2010) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告	真部淳	.....	1
II. 分担研究報告			
1. 小島 勢二		.....	13
2. 小原 明		.....	15
3. 多賀 崇		.....	16
4. 渡邊 健一郎		.....	17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		.....	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷		.....	21
V. 研究班員名簿		.....	55

# I 総括研究報告

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の効果的診断法の確立に関する研究

研究代表者 真部淳（聖路加国際病院 小児科 医長）

研究趣旨

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA : 先天性赤血球産生異常性貧血) はきわめてまれであり、本邦における実態が把握されていない。日本小児血液学会による病理中央診断と専門施設による遺伝子診断とを統合し、本疾患の診断法と治療ガイドラインの確立が図られているが、症例数の把握が十分でない。そこで、全国の小児科専門医研修施設（520 施設）および小児血液学会評議員（150 名）を対象に、2000 年 1 月以降に把握された症例について 1 次調査を行った。2010 年 1 月末までに 69% の施設から回答が得られ、17 例の CDA 患者が把握された。次いで二次調査ならびに遺伝子診断が開始されたところである。従来、CDA の診断は主に欧米において確立されたものが用いられ、病型も Type I, Type II, Type III の 3 型が知られているが、本邦の実状に合致するかどうかの検証はなされていなかった。本研究により本邦における CDA の診断基準および治療指針の作成が可能になると考えられる。

研究分担者：

小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科、小児科学教授  
小原 明 東邦大学医学部輸血部教授  
多賀 崇 滋賀医科大学小児科講師  
渡邊健一郎 京都大学大学院医学研究科 発達小児科学助教

研究協力者氏名

伊藤雅文 名古屋第一赤十字病院 病理部長  
神谷尚宏 聖路加国際病院小児科クリニカルフェロー

A. 研究目的

本研究は、小児血液学会の中央診断と疾患登録事業による予後等の追跡調査ならびに患者検体の遺伝子検索を行い、日本における Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の全体像を把握することを目的とする。

CDA は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。1968 年に Heimpel と Wendt がこれらの疾患群を I 型から III 型の 3 病型に分類したが、近年亜型が報告されている。診断は主に末梢血および骨髓における赤芽球系細胞の形態異常、電子顕微鏡所見、電気泳動によりなされてきた。I 型は西欧から中近東に多く、2002 年に責任遺伝子 CDAN1 が同定された。II 型は CDA の中で最も頻度が高く、2009 年に責任遺伝子 SEC23B が同定された。III 型は稀な病型であるがまだ責任遺伝子は同定されていない。

今まで CDA に関する知見は主にヨーロッパから報告されていた。本邦では 2006 年に初めて小児血液学会によるアンケート調査が行われた（多賀崇、ほか。日本小児血液学会雑誌 22:233-238, 2008）。12 例が把握され、I ~ III 型のすべての型がみられたが、いずれにも合致しない症例が存在した。遺伝子検索を

行われた症例はなかった。12例中生存は7例であり、新たな治療法の開発が必要である。この調査は後方視的なものであり、軽症例や自然軽快例は把握されなかった可能性がある。

本研究では CDA 症例の診断に新しい遺伝子検査法を併用することにより、国内発生 CDA 症例の特徴が明らかになる。さらに、CDA の新たな診断基準ならびに病型分類法が提案される。最終的に本研究で得られた知見に基づいて、診断ならびに治療ガイドラインが作成され、この稀な血液疾患を有する患児の取り扱いが決定されることが期待される。

## B. 研究方法

平成 21 年度に先天性骨髄不全症候群を担当する 4 班による合同一次調査を行った。先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血) (研究代表者: 弘前大学小児科 伊藤悦朗) 先天性角化不全症 (研究代表者: 名古屋大学小児科学 小島勢二) 遺伝性鉄芽球性貧血 (研究代表者: 東北大学血液・免疫病学 張替秀郎) と当研究班から成る 4 班が合同でアンケートを作成し、全国の小児科専門医研修施設 (520 施設)、小児血液学会評議員 (150 名)、大学病院皮膚科 (125 大学) を対象に 2000 年 1 月以降の症例について後方視的調査を行った。

上記と並行して、二次調査表の作成ならびに I 型および II 型における遺伝子検索の系を確立した。

### (倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

- ① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行

う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

- ④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

## C. 研究結果

2009 年 11 月にアンケートを送付し、2010 年 1 月末までに 69% の施設から回答が得られ、Diamond-Blackfan anemia が 132 例、先天性角化不全症が 34 例、遺伝性鉄芽球性貧血が 5 例、CDA が 17 例把握された。今後、各研究班に分かれてこれらの症例の二次調査ならびに遺伝子診断を進められている。

CDA の二次調査については、2010 年 2 月に研究代表者の所属する聖路加国際病院の臨床研究審査委員会の承認が得られ、現在患者を診療している施設において担当医を介して二次調査が行われている。遺伝子診断については、名古屋大学において Type I と Type II のアッセイ系が確立し、2010 年 1 月に同大の研究審査委員会の承認を得られた。実際の患者検体を用いた検索が始まっている。

## D. 考察

今回本研究で行われた調査は後方視的なものであり、軽症例や自然軽快例は把握されなかった可能性がある。本邦では 1999 年から小児血液学会の MDS 委員会において、骨髄異形成症候群 (MDS) など診断困難な血液疾患が疑われる症例に対して前方視的に発症時の中央診断が行われている。2009 年 2 月までに 600 例以上の登録があり、稀な血液疾患が高い精度で診断されるようになった。さらに、2009 年 3 月には再生不良性貧血など骨髄不全症例を合わせた大規模な中央診断が開始された。今後は本研究の成果を踏まえて、日本

小児血液学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、本疾患が包括的に登録されるとともにすべての疑い症例において、新たに確立された遺伝子検査が行われるであろう。それらの結果をまとめることにより、最終的には治療ガイドライン作成に必要な根拠が蓄積されることが期待される（図1）。

#### E. 結論

本研究により本邦における CDA 症例が確実に把握され、また CDA の診断基準および治療指針の作成が可能になると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当せず。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Muramatsu H, Makishima H, Jankowska AM, Cazzolli H, O'Keefe C, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Mutations of E3 ubiquitin ligase Cbl family members but not TET2 mutations are pathogenic in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*, in press
- 2) Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, Ohtsuka Y, Inoue M, Kikuchi A, Ohara A, Tsuchida M, Kojima S, Nakahata T: Treatment of children with refractory anemia: the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr Blood Cancer* 53:1011-1015, 2009
- 3) Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe

A, Koike K, Kojima S: Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric Research* 65:334-340, 2009

4) 平林真介、真部淳。MDS の中央診断 : 445 例の追跡調査。日小血会誌 23:53-57, 2009

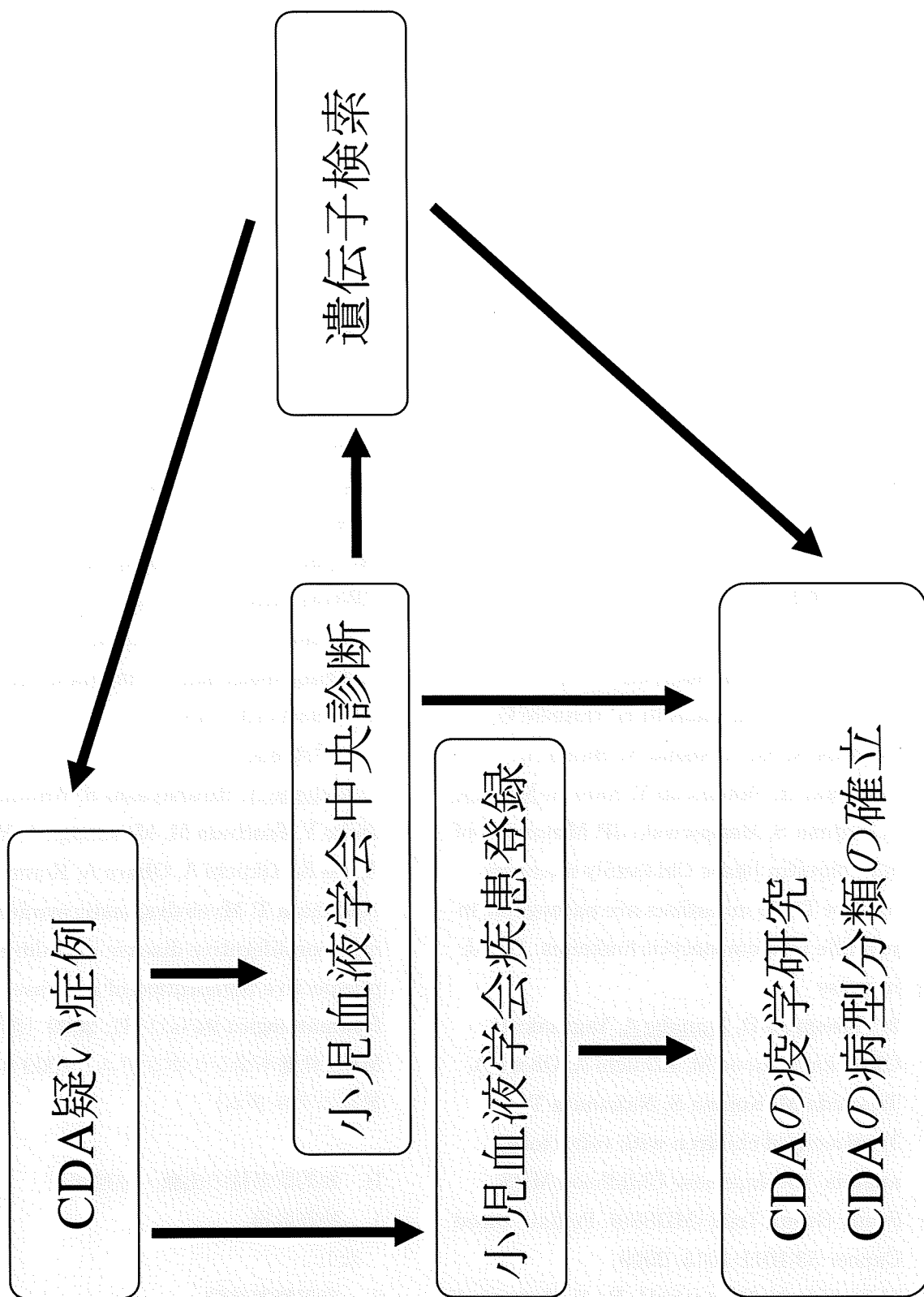
5) Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, Manabe A, Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T, Yoshimi A: Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93:1713-1718

##### 2. 学会発表

1) Manabe A, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Ito E, Kikuchi A, Ohara A, Kojima S, Nakahata T: Myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disease in children: A prospective registration of 222 cases. *Haematologica* 94 (s1): S1, 2009 (国際小児 MDS/骨髄不全シンポジウム、2009 年 4 月、於ロッテルダム)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## -4つの先天性骨髄不全症に関する 診断の手引き-

### 1. 先天性赤芽球癆(Diamond-Blackfan anemia)

#### 【概要】

Diamond-Blackfan貧血 (DBA) は、赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症です。骨髄は正形成ですが、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します。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。約50%の例は種々の奇形や発育障害を合併します。ほとんどが散発例ですが、約10~20%の症例では家族歴があり、常染色体性優性あるいは劣性遺伝の形式をとります。本疾患の原因遺伝子として6つのリボソームタンパク (RP) 遺伝子が同定されましたが、なお50%以上の症例では遺伝子変異は見つかっていません。我が国からは、遺伝子解析を含めた本症候群のまとまった報告はなくその実態は不明です。

#### 【症状】

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%が発症します。約50%の例に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%に認められます。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などを約10%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%に認めます。また、知能障害、低身長なども認められることがあります。

#### 【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DBAの合併奇形の一つですが、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。DBAの女性では、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。急性骨髄性白血病などの悪性疾患を合併することがあります。

#### 【原因】

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PRSS19をコードする遺伝子であることが明らかにされました。PRSS19遺伝子変異はDBAの約25%に認められます。最近、別のリボソームタンパク (RPS24, RPS17, RPL5, RPL11, RPL35A) の遺伝子変異が発見され、欧米では約45%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされています。リボソームの機能障害のために生じる翻訳の異常が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであることが推定されています。

#### 【スクリーニング検査】

残念ながら、簡便なスクリーニング検査は開発されていません。

#### 【確定診断】

遺伝子変異が確認できれば診断は確定しますが、50%以上の患者では、責任遺伝子が同定されません。さらに、家族内に発端者と同一の遺伝子異常をもつ貧血のない軽症例が存在することも明らかになってきました。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ます。国際的に最もコン



センサスが得られている診断基準を添付1に示します。また、鑑別診断としては、transient erythroblastopenia of childhood (TEC) が最も重要です。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します。正球性貧血を呈し、HbFおよび赤血球ADAは正常です(添付2)。

## 【治療】

輸血とステロイド療法が基本です。60%の例はステロイドに反応しますが、その60%がステロイド依存性となります。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応があります。

## 【文献】

Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anemia: result of an international clinical consensus conference. Br J Haematol. 2008;142:859-876.

### 添付 1. 先天性赤芽球癆(Diamond-Blackfan 貧血:DBA)の定義

#### A. 診断基準

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

#### B. 診断を支持する基準

##### 大支持基準

1. 古典的DBAに見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

##### 小支持基準

1. Erythrocyte ADA (eADA) activity高値。
2. 古典的DBAにみられる先天奇形を有する。
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨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

### 添付 2. TEC との鑑別診断

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

## 2. 先天性角化不全症(Dyskeratosis Congenita)

### 【概要】

Dyskeratosis Congenita (DC) は皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性の骨髄不全症候群です。これらの症状をあわせもつ典型例から、汎血球減少のみで特発性再生不良性貧血と考えられていた症例のなかに、本症候群の不全型が潜んでいることが、特発性再生不良性貧血患者を対象にした遺伝子変異のスクリーニングの結果明らかになってきました。さらに、低身長や小頭症、網膜症などをとめない独立した疾患と考えられていた Hoyeraal-Hreidarson 症候群 (HHS) やRevesz症候群においても同じ遺伝子変異がみられることがあきらかになっています。

本疾患の原因遺伝子としてこれまでテロメアの安定や維持にかかわる6つの遺伝子が同定されましたが、なお50%の症例では遺伝子変異はみつかっておりません。わが国からは、遺伝子解析を含めた本症候群のまとまった報告はみられずその実態は不明です。

### 【症状】

血球減少は、10歳までに50%、30歳までに80%以上においてみられるようになります。多くの場合は汎血球減少がみられますが、血小板減少のみ、あるいは白血球減少のみの場合もみられます。皮膚症状としては、1) 網状色素沈着、2) 爪の萎縮(添付1)、3) 口腔粘膜の白斑が特徴的ですが、新生児期にはみられません。各症状の出現時期は、皮膚(中央値8歳、0.5-21歳)、爪(中央値6歳、1-17歳)、粘膜(中央値7歳、1-26歳)です。その他、添付2に示すような多彩な症状がみられることがあります。HHSは骨髄不全のほか、小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、肝線維症、免疫不全をとめない、Revesz症候群ではさらに網膜症の合併がみられます。最近、特発性肺線維症の中で本症候群と同じ遺伝子変異をもつ症例が見つかり話題になっています。

### 【原因】

これまで、テロメアの安定化や維持に関連する6つの遺伝子が本症候群の原因遺伝子であることがわかっていますが(添付3)、なお、50%の症例では遺伝子変異はみつかっておりません。表2には、これまで同定された6つのDC関連遺伝子を示します。

### 【スクリーニング検査】

すべての遺伝子変異をスクリーニングすることは、非効率であるので血球のテロメア長の測定がスクリーニング検査には適しています。テロメアの測定は、従来サザンブロット法でおこなわれていましたが、最近ではFlow FISH法による簡便な方法が用いられています。名古屋大学小児科の検討でもDC患者においては不全型も含めて、全例でリンパ球テロメア長の極端な短縮が確認されています(添付4)。

### 【確定診断】

遺伝子変異が確認されれば診断は確定しますが、50%の患者では、責任遺伝子が同定されません。臨床症状が一致し、血球テロメア長が短縮しておれば、まず本疾患と診断してさしつかえないと思います。

### 【治療】

造血幹細胞移植で、血球数の回復は期待できますが、他の臓器の障害に対しては根本的な治療はありません。移植ドナーは得られない場合は、蛋白同化ホルモン剤で、一時的に血球数の回復がみられることもあります。

【文献】

Dakal I : Dyskeratosis congenital in all its forms : Br J Haematol 110:768-779,2000

添付 1 爪の萎縮



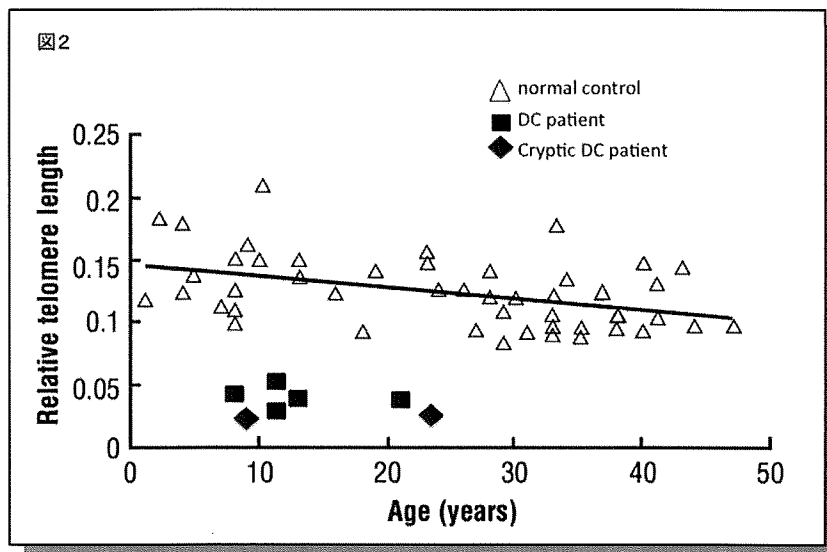
添付 2. DC に見られる臨床症状、所見 (Dokal I,2000 より引用)

頻度 高い (70%以上)	皮膚の色素沈着、爪の萎縮、骨髄不全、白斑症
中等度 (15~70%)	流涙、精神発達遅滞、学習障害、肺疾患、低身長、齲歯、食道狭窄 頭髪の喪失、白髪、多汗症
低い (15%未満)	悪性疾患、子宮内発育遅延、肝障害、消化性潰瘍、腸疾患 小脳失調、性腺機能低下、停留精巣、小頭症、尿管狭窄 骨粗鬆症、側彎、大腿骨頭壊死、難聴

添付 3. これまでに同定されている 6 つの DC 関連遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	機能	遺伝形式	頻度
DKC1	Xp28	rRNA の pseudouridination テロメラーゼ複合体の安定化	XR	30%
TERC	3q26.2	TERT の発現抑制	AD	~5%
TERT	tp15.33	テロメア複製の鋳型	AD > AR	~5%
NHP2	5q35.3	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
NOP10	15q14-q15	テロメラーゼ複合体の安定化	AR	稀
TINF2	14q12	テロメア末端の保護	AD	~11%

添付 4.



### 3. 鉄芽球性貧血(Sideroblastic anemia)

#### 【概要】

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す。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ます。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ます(添付 1)。遺伝性鉄芽球性貧血の発症原因として、ミトコンドリアにおける鉄利用に関わるいくつかの遺伝子の異常が報告されています。添付 2 に鉄芽球性貧血の一般的な診断基準を示します。但し、遺伝性鉄芽球性貧血の場合、添付 3 に示すように、神経、筋、脾、肝など造血以外の臓器の異常を呈することがあります。遺伝性鉄芽球性貧血のうち、代表的な鉄芽球性貧血は、赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS-E ; ALAS-2)の変異による X連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)で、ミトコンドリアにおけるポルフィリン環の合成障害による鉄の利用不全がその原因と考えられています。しかしながら、その疾患においても、発症家系の報告は約 40 家系と少なく、その実態は不明です。XLSA においては治療薬として、VitB6 の投与が有効であると考えられており、また、成人発症の XLSA も報告されていることから、鉄芽球性貧血の中には適切な診断・治療がなされていれば、貧血の改善がみられる遺伝性鉄芽球性貧血症例が存在するものと推測されるため、調査疫学研究が必要と考えられます。

#### 【症状】

遺伝性鉄芽球性貧血は多くは幼児期以降に発症し、後天性鉄芽球性貧血は多くは中年以降に発症します。症状は顔面蒼白、動悸、息切れ、めまい、易疲労感、頭痛などの貧血症状と肝脾腫、糖尿病、皮膚の色素沈着、心不全、黄疸などの鉄過剰による症状があります。遺伝性鉄芽球性貧血については、神経・筋などの造血以外の症状を伴うことがあります。

#### 【原因】

現在遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として同定されている主たるものは、ALAS-2(ALAS-E)、ABC7、GLRX5、SCL25A38、ミトコンドリア遺伝子欠損・変異などです。後天性鉄芽球性貧血の原因としては薬剤性、アルコール性、骨髄異形成症候群、基礎疾患に伴うものが挙げられます。

#### 【スクリーニング検査】

残念ながら遺伝性鉄芽球性貧血における簡便なスクリーニング検査は開発されておりませんので、本調査では参加施設で診断されたすべての鉄芽球性貧血患者を一次調査の対象とします。一次調査で家族歴、発症年齢などから遺伝性鉄芽球性貧血が強く疑われる患者については遺伝性鉄芽球性貧血疑い患者として二次調査(遺伝子検査)の対象とします。

#### 【確定診断】

遺伝子変異が確認されれば遺伝性鉄芽球性貧血の診断は確定します。

#### 【治療】

X連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)の場合、半数以上の患者でビタミン B6 の投与が有効です。後天性鉄芽球性貧血の場合、薬剤等の原因の除去が必要となります。骨髄異形成症候群では造血幹細胞移植が選択されることもあります。

治療に反応しない場合は輸血療法等の支持療法が必要となります。その場合、鉄過剰を予防するため、鉄のキレート療法が必要となります。

## 【文献】

1. Cotter PD, Baumann M, Bishop DF. Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinate synthase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:4028-4032.
2. Furuyama K, Harigae H, Heller T, et al. Arg452 substitution of the erythroid-specific 5-aminolaevulinate synthase, a hot spot mutation in X-linked sideroblastic anaemia, does not itself affect enzyme activity. Eur J Haematol. 2006;76:33-41.

### 添付 1. 鉄芽球性貧血の分類

遺伝性鉄芽球性貧血

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（鉄芽球性不応性貧血）

基礎疾患に伴うもの：関節リウマチ等

Pearson症候群（先天性の鉄芽球性貧血と膵外分泌不全）

### 添付 2. 鉄芽球性貧血の診断

環状鉄芽球が骨髄総赤芽球の 15%を超える場合（FAB 分類）

上記に加えて血清フェリチンの増加、不飽和鉄結合能減少を認めるもの。

「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）」

### 添付 3. 遺伝性鉄芽球性貧血

	XLSA*	XLSA/A**	SA /GLRX5	SA /SCL25A38	PMPS***
遺伝形式	X連鎖性	X連鎖性	常染色体劣性？	常染色体劣性？	不定
遺伝子座	Xp11.21	Xq13.1	？	chr 3	ミトコンドリア
遺伝子	ALAS2	ABC7	GLRX5	SCL25A38	ミトコンドリア
変異	ミスセンス	ミスセンス	ミスセンス	ミスセンス	欠失
治療	ビタミンB6	—	？	？	—
病変部位	—	神経	肝	—	膵、肝、腎筋、神経

\*X-linked sideroblastic anemia \*\*\*Pearson Marrow-Pancreas Syndrome

\*\*X-linked sideroblastic anemia with ataxia

## Congenital Dyserythropoietic Anemia(CDA)

### 【概要】

先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不正性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患です。血球異常は赤血球系のみならず、白血球系や血小板系に異常は認められません。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じます。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す。

### 【診断基準】

慢性の不正性貧血。白血球系や血小板系に異常は認められない。慢性で軽度の黄疸。脾腫。鉄代謝の亢進。赤血球寿命の短縮。ヘモジデローシス(後発)。特徴的な骨髓所見(表)

### 【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ます(添付1)が、近年この分類に合致しない症例が報告されています。

### 【CDA が疑われる例の特徴】

- 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

### 添付1 CDA 各病型の特徴

	Type I	Type II	Type III
<b>遺伝形式</b>	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
<b>責任遺伝子</b>	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 クローニング未
<b>貧血の程度</b>	軽度—中等度	軽度—重度	軽度—中等度
<b>赤血球サイズ</b>	大球性	正球性から大球性	大球性
<b>骨髓の赤芽球像</b>			
<b>光顕</b>	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン橋	2核—多核の赤芽球 (10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
<b>電顕</b>	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
<b>Ham 試験</b>	陰性	陽性	陰性
<b>抗 i 抗原凝集反応</b>	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

**アンケート 回答用紙**

**先天性骨髄不全症候群の病態解明と  
治療ガイドライン作成のための臨床研究**

Q1. 2000年1月以降、貴科におきまして疑い例を含めて以下の疾患の診療にあたってご経験はありますか。(□にレ点をご記入下さい)  
また、ご経験がある場合、その具体的な症例数をお書き下さい。

1) **先天性赤芽球癆(Diamond Blackfan 貧血)**

- あり ⇒ (            例 )  
 なし

2) **先天性角化不全症(Dyskeratosis Congenita)**

- あり ⇒ (            例 )  
 なし

3) **遺伝性鉄芽球性貧血(Sideroblastic anemia)**

- あり ⇒ (            例 )  
 なし

4) **Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)**

- あり ⇒ (            例 )  
 なし

Q2. Q1で「あり」とお答えいただいた症例につきまして、2次調査にご協力いただけますか。

- はい  
 いいえ

【最後に、以下の欄にご記入をお願い致します。】

<b>貴 施 設 名</b>	
<b>お 問 合 せ に お 答 え い た だ け る 方</b>	
<b>氏 名</b>	
<b>e-mail</b>	

※今回のアンケートはこれで終了です。全ての疾患で症例が「ない」という回答の場合でも、同封の返信封筒をご利用いただき、ぜひともご返信をお願い致します。

## II 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)の効果的診断法の確立に関する研究

研究分担者 小島 勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授）

研究協力者 土居崎 小夜子（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座）

研究要旨：

日本小児血液学会は平成21年2月より再生不良性貧血（AA）、骨髄異形性症候群（MDS）および先天性造血不全症候群（CBFS）を対象とした中央診断を開始した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を2施設（名古屋大学、聖路加国際病院）で、骨髄病理標本を1施設（名古屋第一赤十字病院）で行っている。レビュー開始から12ヶ月間で186例がレビューされ、うち1例がCongenital dyserythropoietic anemia(CDA)と診断された。CDAと診断された症例については今後遺伝子診断を進めていく予定である。稀な血液疾患であるCDAを対象とした中央診断と遺伝子検査を行うことにより、その診断の精度があがっていくと考えられる。

A. 研究目的

CDAは先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。I型かIII型の3病型に分類され、近年I型の責任遺伝子CDAN1と、II型の責任遺伝子SEC23Bが同定された。III型の責任遺伝子は同定されていない。

今までCDAに関する知見は主にヨーロッパから報告されており、わが国ではCDAの実態が十分に把握されていない。本研究では、日本小児血液学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、本疾患を包括的に登録するとともに、新たに遺伝子検査法を確立する。

B. 研究方法

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、あるいはCBFが疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。以後はその番号でやりとりを行った（匿名化）。レビューは骨髄および末梢血塗抹

標本を2施設（名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科）で、骨髄病理標本を1施設（名古屋第一赤十字病院病理部）で行った。

CDAと診断された症例については、名古屋大学小児科で以下の方法により遺伝子解析を行う。：末梢血リンパ球からDNAを抽出し、I型についてはCDAN1遺伝子、II型についてはSEC23B遺伝子に特異的なプライマーを作成し遺伝子断片を増幅後、ABI3100を用いてコード領域全長の塩基配列を決定する。

（倫理面への配慮）

中央診断およびそれに伴う検査については、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得、患者及び患者保護者の同意を取得した後に行った。

C. 研究結果

平成21年2月からの1年間に186例がレビューされ、うち1例がCDAと診断された。

CDAと診断された症例について遺伝子診断を進めていく予定であり、現在遺伝子診断システムの構築

に取り組んでいるところである。

#### D. 考察

CDAは1966年にCrookstonらにより初めて提唱され、1968年にHeimpelとWendtが3病型に分類した。近年I型とII型の責任遺伝子SEC23Bが同定され、ヨーロッパから報告がなされている。しかし、本邦では遺伝子診断を行われた症例はなく、今後の検討により国内発生CDA症例の特徴を明らかにすることができると考えられる。

#### E. 結論

稀な血液疾患であるCDAを対象とした中央診断と遺伝子検査を行うことにより、診断の精度があがると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Xu Y, Takahashi Y, Wang Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Tanaka M, Yoshida N, Villalobos IB, Yagasaki H, Kojima S. Downregulation of GATA-2 and Overexpression of Adipogenic Gene-PPARgamma in Mesenchymal Stem Cells from Patients with Aplastic Anaemia. *Exp Hematol*. 2009 Dec;37(12):1393-9.
- (2) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Muramatsu H, Morishima Y, Koderu Y. Tacrolimus/Methotrexate versus cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia who received bone marrow transplantation from unrelated donors: results of matched

pair analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1603-8.

- (3) Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, Atsuta Y, Kato K, Nagatoshi Y, Inoue M, Koike K, Kawase T, Ito M, Kurosawa H, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Hotta N, Watanabe A, Morishima Y, Kawa K, Shimada H. Outcome of 125 children with CML who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program (JMDP). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16(2):231-8.
- (4) Muramatsu H, Makishima H, Cazzolli H, O'Keefe C, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Mutations of E3 ubiquitin ligase Cbl family members but not TET2 mutations are pathogenic in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. [Epub ahead of print]
- (5) Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA due to uniparental disomy following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010 Feb 1. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)の効果的診断法の確立に関する研究

### 小児期造血障害疾患登録によるCDAの疫学データベース構築

研究分担者 小原 明（東邦大学医療センター大森病院 輸血部教授）

研究要旨：Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)は極めて稀な疾患であり、研究の基盤となる疫学データベースの構築が必要である。本研究の分担研究者多賀崇によるアンケート調査では約25年間に全国で12例が診断されていた。症例登録の悉皆性を求めて小児血液学会疾患登録事業を実施し、CDAの症例把握に努めた結果、2006年から2008年に診断されて登録された222例の小児造血障害症例から、新規診断CDA症例は毎年1例、総計3例であった。同じ時期、同じ調査対象施設の特発性再不貧は年間約50例、急性骨髄性白血病は約160例であり、およその相対的な疾患頻度が推定された。多賀らの論文報告により疾患の認知度が高まり、今後診断症例が増加する可能性がある。その際には遺伝子診断法を含めた診断法の確立が必要である。

#### A. 研究目的

##### 【背景】

小児血液学会再生不良性貧血委員会による疫学調査（対象期間1988年から2005年）には1,411例の小児造血障害疾患が登録されているがCDA症例の登録はなかった。しかし本研究班分担研究者の多賀らが2006年に改めて登録を呼びかけたところ約25年間に12例の症例が診断されていることが明らかになった。CDAは稀少疾患であり、診断法や治療法開発には疫学データベースの構築が欠かせない。

##### 【目的】

本邦のCDA症例を悉皆性をもって収集する疫学データベース構築を目的に、小児血液学会疾患登録事業（全数把握）を一次調査とした疫学観察研究（小児血液再不貧2005研究・MDS2006研究）を実施した。質の高いデータベース構築により、これを基盤としたCDAの診断法・治療法開発を目指す。

#### B. 研究方法

本研究班の研究では治療介入を行わない、疫学観察研究として実施する。小児血液学会会員235施設を対象にした全例登録（疾患登録事業）は、前年診断症例を対象にWeb登録にて実施され、およそ診断から1年経過した段階で二次調査（再不貧2005研究・MDS2006研究）が実施した。構築されるデータベースには小児期発症の造血障害全般を網羅し、CDA症例に限定はしない。

（倫理面への配慮）

研究計画は、疾患登録事業、小児血液再不貧2005研究・MDS2006研究により構成され、いずれも小児血液学会臨床研究審査委員会の科学倫理審査承認を得た。

#### C. 研究結果

現在研究は進行中であり、2006、2007、2008年診断症例を対象にすると、疾患登録（一次調査）は、2006年、2007、2008年順に163、171、170施設から登録された。この期間にCDAと診断された症例は毎年1例、総計3例であった。同じ期間に特発性再生不良性貧血は53、54、45例、代表的な先天性造血障害であるFanconi貧血は5、3、1例。Diamond Blackfan貧血(DBA)は11、5、6例、総計22例であった。またMDS（RA、RCMD、MDS uncl

assified)症例数は17、14、6例。AML 164、158、131例、ALL 443、477、356例であった。

#### D. 考察

小児血液学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした、全数把握疫学研究事業である。再生不良性貧血、DBA等の造血障害疾患は1988年診断症例から登録されて追跡調査されているが、2006年に開始された疾患登録事業は全ての小児血液疾患を対象にしており、疾患間の相対的頻度が明らかになる利点を有している。本研究班の対象疾患であるCDAは、小児血液専門医でも経験することが極めて稀な疾患であり、これまでの疫学調査ではほとんど把握されていなかった。2006年の多賀らの調査によりCDAへの注意が喚起され、遺伝子診断の報告も相まって、今回の対象期間3年間に3例の症例が登録された。すなわち今後の診断法の確立により、CDA不全型や見逃された原因不明貧血が、今後積極的に診断アプローチされて確定診断される可能性があり、引き続き広く全国に調査を実施する必要がある。

#### E. 結論

今回の疾患登録調査により、およそ日本全国で年間1例ほどの新規診断症例が発生している事が予想された。遺伝子診断など診断法の開発により潜在する症例が見いだされる可能性は高く、これを下支える疫学データベースは今後も必要である。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

研究期間に本研究の成果に関する論文発表なし

##### 2. 学会発表

研究期間に本研究の成果に関する論文発表なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の効果的診断法の確立に関する研究

研究分担者 多賀 崇（滋賀医科大学 小児科 講師）

A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)は、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。我が国ではこれまで CDA の実態が十分把握されておらず、本研究により我が国における CDA の実態を明らかにし、最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

以前から行われている日本小児血液学会疾患登録、中央診断事業をもとに、我が国における CDA の把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。

疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にすが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるため、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく一般小児科医にも協力してもらう。

調査の基本となる日本小児血液学会の疾患登録事業として、学会倫理審査委員会で承認されている。また、調査に関する倫理審査は、研究代表者の所属する聖路加国際病院、遺伝子診断に関する倫理審査は、検査実施施設である名古屋大学でそれぞれ承認されている。

C. 研究結果

分担研究者（多賀）が以前おこなった CDA の全国調査を参考に、調査表を作成し、全国の小児施設へ CDA とその疑い症例の有無について調査をおこなった。17 例の該当症例に対し、現在 2 次調査と中央遺伝子診断を開始している。

D. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし