

- 122: 789-801.
- 7) Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195-9.
 - 8) Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe iron overload in upstream stimulatory factor (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8780-5.
 - 9) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3.
 - 10) Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL 6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-6.
 - 11) Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993; 72: 19-28.
 - 12) Muckenthaler MU, Galy B, Henyze MW. Systemic iron homeostasis and the iron responsive element/iron regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Ann Rev Nutr* 2008; 28: 3.1-3.17.
 - 13) Ciechanover A, Schwartz AL, Dautry Varsat A, et al. Kinetics of internalization and recycling of transferrin and the transferrin receptor in a human hepatoma cell line. Effect of lysosomotropic agents. *J Biol Chem* 1983; 258: 9681-9.
 - 14) Sassa S, Regulation of the genes for heme pathway enzymes in erythroid and in non erythroid cells. *Int J Cell Cloning* 1990; 8: 10-26.
 - 15) Levi S, Corsi B, Bosisio M, et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. *J Biol Chem* 2001; 276: 24437-40.
 - 16) 内田立身, 日本人女性の貧血, 最近の動向とその成因. *臨床血液* 2004; 45: 1085-9.
 - 17) 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 編集 日本鉄バイオサイエンス学会, 2009.
 - 18) 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: 271-8.
 - 19) Cotter PD, Willard HF, Gorski JL, et al. Assignment of human erythroid delta-aminolevulinate synthase (ALAS2) to a distal subregion of band Xp11.21 by PCR analysis of somatic cell hybrids containing X; autosome translocations. *Genomics* 1992; 13: 211-2.
 - 20) Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, et al. X linked pyridoxine responsive sideroblastic anemia due to a Thr388 to Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinate synthase. *N Engl J Med* 1994; 330: 675-9.
 - 21) Nakajima O, Takahashi S, Harigae H, et al. Heme deficiency in erythroid lineage causes differentiation arrest and cytoplasmic iron overload. *EMBO Journal* 1999; 22: 6282-9.
 - 22) Furuyama K, Sassa S. Multiple mechanisms for hereditary sideroblastic anemia. *Cell Mol Biol* 2002; 48: 5-10.
 - 23) 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: 651-3.
 - 24) 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: 1353-8.
 - 25) Fleming MD. The genetics of inherited sideroblastic anemias. *Semin Hematol* 2002; 39: 270-81.
 - 26) Shimada Y, Okuno A, Kawai S, et al. Cloning and chromosomal mapping of a novel ABC transporter gene (hABC7) a candidate for X-linked sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet* 1998; 43: 115-22.

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かかわる遺伝子であり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では半分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		Ex.	substitution		No. of pedigree	
4	L107P		1		6	R227C		1		9	R448Q		3	
	M154I		1			S251P		1			R452	C	6 (3)	16
	K156E		1		7	D263N		1				S	2	
	D159	N	1	2		C276W		1				H	8 (2)	
		Y	1			G291S		1			R458H		1	
	T161A		1			8	K299Q		1		I476N		1	
	F165L		2		V301A		1		Y506-fs		1			
	R170	S	1	7	D351R		1		T508S		1			
		C	2 (1)		9	T388S		1			R517	C	1	2
		L	3 (2)			C395Y		1				G	1	
H		1	G398D		1		P520L		2					
A172T		1		9	R411C		4 (1)		H524D		1			
D190V		1			G416D		1		R559H		1			
Y199H		1			M426V		1		R560H		3			
R204	Q	1	1		R436W		1		V562A		1			
	stop	1			11		M567I		1		S568G		2 (1)	

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 などで治療が可能となることがあり、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

第Ⅶ章. 先天性骨髓不全症候群

- 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.

遺伝性鉄芽球性貧血の病態と診断

張 替 秀 郎

東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

Pathophysiology and Diagnosis of Inherited Sideroblastic Anemia

Hideo HARIGAE

Division of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract Sideroblastic anemia is characterized by anemia with ring sideroblasts, which are formed by impaired iron utilization in mitochondria. Inherited sideroblastic anemia (ISA) is a rare and heterogeneous disease caused by mutations of genes involved in heme biosynthesis, iron-sulfur (Fe-S) cluster biogenesis, Fe-S cluster transport, and mitochondrial metabolism. There are two-types of ISA, i.e., the syndromic type and non-syndromic type. The most common ISA is X-linked sideroblastic anemia (XLSA), caused by mutations of the erythroid-specific δ -aminolevulinic synthase gene (*ALAS2*), which is the first enzyme of heme biosynthesis in erythroid cells. Reflecting the function of *ALAS2*, XLSA is the non-syndromic type. Sideroblastic anemia due to *SLC25A38* gene mutations, which is speculated to be a mitochondrial transporter for glycine, is the next most common ISA, and its phenotype is similar to that of XLSA. Other forms of inherited sideroblastic anemia are very rare and most of them are the syndromic type, accompanied by symptoms of the nervous system, muscle, or exocrine glands. Molecular analysis of ISA will contribute to the understanding of mitochondrial iron metabolism.

要 旨 鉄芽球性貧血は、環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。環状鉄芽球はミトコンドリアにおける鉄の利用障害により形成される。遺伝性鉄芽球性貧血は、ヘム合成の異常、鉄-硫黄クラスターの合成・輸送異常にかかわる遺伝子の変異や、ミトコンドリア DNA の変異・欠失などにより発症する先天性疾患である。もっとも頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血は、赤芽球におけるヘム生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 (erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase: *ALAS2*) の変異を原因とする X 連鎖性鉄芽球性貧血であり、この貧血の症例の多くは *ALAS2* の補酵素であるビタミン B6 の投与により貧血が改善する。遺伝性鉄芽球性貧血はこのほか、複数の遺伝子異常により発症する多様な疾患であるが、いずれも発症頻度は低い。しかしながら、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の同定および機能解析は、ミトコンドリア、細胞内鉄代謝の生理機構を理解するうえで、医学的にきわめて重要である。

Key words: sideroblastic anemia, red blood cell, iron metabolism, heme synthesis, mitochondria

I. はじめに

鉄芽球性貧血 (sideroblastic anemia) は骨髄に環状鉄芽球が出現することを特徴とする疾患であるが、その原因として、遺伝的にいずれかの遺伝子に変異を有することにより発症する遺伝性鉄芽球性貧血と、後天的な要因

による後天性鉄芽球性貧血の 2 つに大きく分類される¹⁾。遺伝性鉄芽球性貧血の中でもっとも頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血は、赤芽球におけるヘム生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 (erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase: *ALAS2*) の変異を原因とする貧血である。このほかにも、遺伝性鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアにおける鉄-硫黄クラスターの合成・輸送、ヘム合成などに関わる遺伝子の変異により発症する。これらの原因遺伝子の多くが、ミトコンドリアの鉄代謝に関わる遺伝子であることから、遺伝性鉄芽球性貧血は造血以外の異常を伴うことが少なくない。さらに、軽症例の中には成人後に診断される例も存在するため、遺伝性鉄芽球性貧血の病態は多様であると

2011 年 3 月 14 日受理

別刷請求先: 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野 張替秀郎

Reprint requests to Hideo Harigae, Division of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Sciryō-machi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 Japan

いえる。現在、遺伝性鉄芽球性貧血の疫学、臨床的特徴を明らかにするために、全国的調査研究（厚生労働省難治性疾患克服研究事業；遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立）が進められており、今後、日本における遺伝性鉄芽球性貧血の実態が明らかになっていくものと思われる。本稿では、まず、生体内における鉄代謝を概説し、引き続き、これまでに明らかとなっている遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子と、その臨床的特徴を紹介する。

II. 鉄代謝と赤血球造血

鉄は、酸素運搬だけでなく細胞の分裂・増殖や呼吸などに必須の金属元素である。一方で、その反応性からきわめて毒性の高い元素であるため、過剰にならないように吸収・代謝が厳密に制御されている²⁾。体内の鉄の総量は3~4gであり、70%は赤血球に含まれるヘモグロビン鉄として利用されている。赤血球の寿命は120日であることから、毎日全体の1/120の赤血球が処理され、この赤血球に含まれる25mgの鉄が新たな材料鉄として再利用される。食餌から吸収される外来性の鉄は一日1~2mgであるため、利用される鉄は圧倒的に再利用鉄のほうが多く、生体は鉄利用をリサイクリングシステムに頼っているということが理解できる³⁾。食餌鉄は主として十二指腸から吸収されるが、非ヘム鉄は、金属トランスporterであるdivalent metal transporter 1 (DMT1)によって腸上皮細胞内に取り込まれ、ヘム鉄は腸管内膜側細胞膜に存在するheme carrier protein-1 (HCP-1)によって細胞内に取り込まれる⁴⁾。非ヘム鉄、ヘム由来鉄ともに、血管腔側トランスporterであるフェロポルチンにより上皮細胞から排出され⁵⁾、トランスフェリンと結合し、赤血球でのヘモグロビン合成に利用される。マクロファージにて処理された赤血球由来の鉄も同様にフェロポルチンを介して、細胞外へ排出され、トランスフェリンにより運搬され、ヘモグロビン合成に利用される。生体内鉄量は、鉄飽和度、炎症、低酸素などさまざまな要因で調節されているが、その調節は肝臓から分泌されるペプチドホルモンであるヘプシジンによりなされている⁶⁾。ヘプシジンは、前述の腸上皮細胞やマクロファージにおける鉄トランスporterであるフェロポルチンの発現を調節することにより、生体内の鉄吸収・再利用を制御している。

トランスフェリンに結合した鉄はトランスフェリンとともにトランスフェリンレセプターと結合し細胞内に取り込まれた後、pHの低いエンドソームで結合が解かれる⁷⁾。腸上皮細胞において非ヘム鉄のトランスporter

として機能しているDMT1は、エンドソームにおいてもトランスporterとして機能し、鉄はこのDMT1を介して細胞質へと排出される。排出後、ミトコンドリアまでの鉄の輸送経路に関してはいまだ明らかではない。ミトコンドリアに到達した鉄は、ミトコンドリア内膜に存在するトランスporterであるミトフェリンを介してミトコンドリアに取り込まれる。ミトコンドリアに移行後、鉄はヘム合成、鉄-硫黄クラスター合成に利用される。

III. 遺伝性鉄芽球性貧血

これまでに、遺伝性鉄芽球性貧血においては複数の遺伝子変異が同定されているが、最近報告された米国における遺伝性鉄芽球性貧血の解析では、*ALAS2*, *SLC25A38*, mitochondria DNA, *PUS1*に変異を認めた症例がそれぞれ37%, 15%, 2.5%, 2.5%であった⁸⁾。43%においては既報の遺伝子変異が認められず、これ以外の未知の遺伝子変異により発症する遺伝性鉄芽球性貧血が多く存在するものと推測される。現時点での日本における遺伝性鉄芽球性貧血の調査研究において、変異が認められている遺伝子は*ALAS2*のみであるが、米国同様に変異遺伝子が同定されていない例も多く存在している。遺伝性鉄芽球性貧血は、貧血以外の症状を認めないnon-syndromic typeと、貧血以外に神経・筋などの臓器障害を認めるsyndromic typeに大きく分けられる(表)。Non-syndromic typeの代表は、*ALAS2*の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血であり、syndromic typeには、ミトコンドリアDNAの欠損によるPearson症候群などが含まれる。以下、もっとも頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血であるXLSAを中心に、おもな遺伝性鉄芽球性貧血とその原因遺伝子について紹介する。

1. 赤血球型5-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(X-linked sideroblastic anemia: XLSA)

ヘム合成を触媒する酵素は8種類からなり、最初の酵素と最後の3つの酵素はミトコンドリア内に存在し、中間の4つの酵素は細胞質に存在する。赤血球における最初のステップは赤血球型5-アミノレブリン酸合成酵素(*ALAS2*)による5-アミノレブリン酸の合成である。その後、順次ポルフィリン環が合成され、最終的に出来上がったポルフィリン環にフェロケラターゼにより鉄が挿入され、ヘムが完成する。*ALAS2*はグリシンとスクシニルCoAを重合しアミノレブリン酸を合成する、赤血球におけるヘム合成の初発酵素である(図)。この*ALAS2*遺伝子の変異によって発症する鉄芽球性貧血がX連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)である。XLSAは遺伝性

表 遺伝性鉄芽球性貧血

	Non-syndromic			Syndromic			
	XLSA	SA/SCL25A38	SA/GLRX5	XLSA/A	PMPS	MLSA	TRMA
遺伝形式	X連鎖性	常染色体劣性?	常染色体劣性?	X連鎖性	不定	常染色体劣性?	常染色体劣性?
遺伝子座	Xp11.21	3番染色体	14q32.13	Xq13.1	ミトコンドリア	12q24	1q23.3
遺伝子	ALAS2	SCL25A38	GLRX5	ABCB7	ミトコンドリア	PUS1	SLC19A2
変異	ミスセンス	ミスセンス	ミスセンス	ミスセンス	欠失	ミスセンス	ミスセンス
治療	Vit B6	?	?	—	—	—	Vit B1
病変部位 (造血以外)	—	—	—	神経	膵, 肝, 腎 筋, 神経	筋, 乳酸 アシドーシス	膵(糖尿病) 難聴

XLSA: X-linked sideroblastic anemia, XLSA/A: X-linked sideroblastic anemia with ataxia, PMPS: Pearson marrow-pancreas syndrome, MLSA: mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia, TRMA: thiamine-responsive megaloblastic anemia.

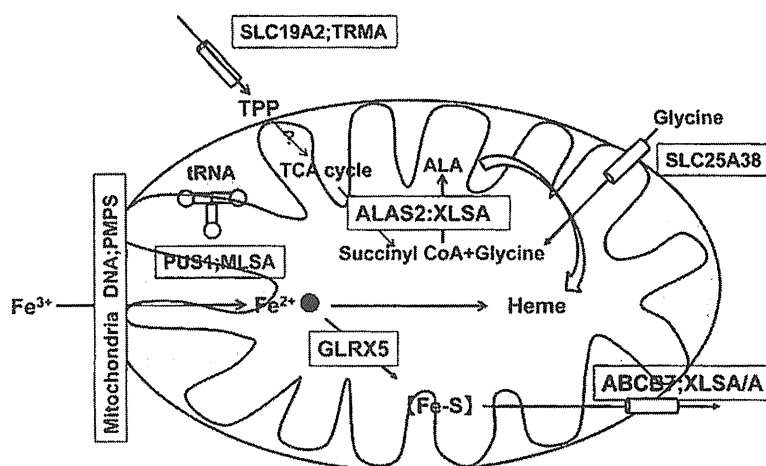


図 遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子とミトコンドリア鉄代謝

遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の機能を示す。ALAS2はスクシニルCoAとグリシンを重合しALAを合成するヘム合成の初発酵素である。SCL25A38はALASにグリシンを供給するトランスporterと考えられている。ABCB7は鉄-硫黄クラスターの輸送に、GLRX5は鉄-硫黄クラスターの合成に機能していると考えられている。PUS1はtRNAのウリジン修飾に機能している。SCL19A3はチアミン(ビタミンB1)のトランスporterである。ミトコンドリアDNAの欠損は、三価鉄の還元障害をきたし、その結果、鉄の利用不全が起こると考えられている。

鉄芽球性貧血の中でもっとも発症頻度が高い。赤血球型アイソザイムであるALAS2の遺伝子座がX染色体(Xp11.21)であることが1992年に明らかとなり⁹⁾、さらにXLSAでALAS2変異が報告されたことで¹⁰⁾、ALAS2がXLSAの原因遺伝子であることが確認された。ちなみに、1946年に米国のRundlesとFallsにより、遺伝性貧血として報告されたRundles-Falls syndromeは、1994年に当該家系の遺伝子・臨床病態解析がなされた結果、XLSAであることが明らかとなっている^{11,12)}。ALAS2遺伝子の変異による鉄芽球形成の機序は、ヘム合成不全に起因するミトコンドリアでの鉄利用障害と考えられている。われわれはALAS2変異と鉄芽球性発症をより明確に関連づけるためにALAS2欠損マウスを作製した¹³⁾。

このマウスは貧血のため、胎生11.5日までに死亡し、その赤芽球には鉄の沈着が認められ、ALAS2の変異が赤芽球における鉄代謝異常を引き起こすことが明らかとなった。さらに、XLSAの臨床病態を再現するために、中島らは、ALAS2欠損マウスをヒトALAS2で部分的にレスキューしたトランスジェニックマウスを作製し、このマウスで環状鉄芽球が観察されることを報告している¹⁴⁾。これまでに40家系以上のXLSAが報告されているが、XLSAの臨床的特徴は、半数以上の症例がALAS2の補酵素であるビタミンB6の投与に反応することである。ビタミンB6の結合部位はALAS2遺伝子の第9エクソンに存在するが、反応症例の変異部位はエクソン5からエクソン11にわたり幅広く同定されている。

これらビタミン B6 反応症例においては、変異により ALAS2 蛋白質の構造変化が起き、ビタミン B6 との親和性が低下していると考えられており、ビタミン B6 の大量投与にて、結合性の低下が代償されるものと思われる。実際に、*in vitro* での酵素活性解析においてビタミン B6 の添加により酵素活性の回復が認められる ALAS2 変異は、臨床的にビタミン B6 の投与による貧血の改善が認められる。このほかの XLSA の臨床的特徴としては、男児発症、小球性貧血、鉄過剰症があげられる。ALAS2 が赤血球造血に特異的に機能する遺伝子であることから、XLSA は造血以外の臓器での異常が認められない、いわゆる non-syndromic type の遺伝性鉄芽球性貧血である。XLSA 症例のほとんどは小児期までに診断されるが、81 歳の高齢発症例も報告されている¹⁵⁾。この症例は透析を機に発症したビタミン B6 反応症例であり、活性低下が軽微である変異例は、成人後ビタミン B6 欠乏をきたすような環境下において初めて発症しうる可能性がある。ただし、ALAS2 遺伝子の変異による鉄芽球性貧血が小球性貧血を呈するのに対し、骨髓異形成症候群をはじめとする後天性鉄芽球性貧血のほとんどは、正球性ないし大球性貧血であることから、ALAS2 変異を原因とする後天性鉄芽球性貧血は、きわめてまれであることが予想される。

2. SLC25A38 変異による遺伝性鉄芽球性貧血

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、赤芽球に強く発現している。ゼブラフィッシュ、yeast での解析から、SLC25A38 は、アミノレブリン酸合成の材料であるグリシンの輸送に関与していると考えられている¹⁶⁾。したがって、本遺伝子の変異による鉄芽球性貧血の発症機序は ALAS2 変異と同様であると考えられており、臨床的特徴も XLSA 同様に non-syndromic type である。SLC25A38 の変異は、今のところ、日本での報告例はなく、欧米でのみ発症例が認められる遺伝子変異であるが、米国での遺伝性鉄芽球性貧血の中では、ALAS2 に次いで頻度が高い遺伝子変異である。

3. ミトコンドリア遺伝子異常による鉄芽球性貧血； Pearson marrow-pancreas syndrome (PMPS)

PMPS はミトコンドリア遺伝子の欠失により発症するまれな遺伝性疾患であり、孤発性発症であることが多い¹⁷⁾。ミトコンドリア異常症である PMPS は全身の臓器の障害を呈し、鉄芽球性貧血だけでなく、腺外分泌機能障害や、神経、肝機能障害や腎尿細管障害を伴い、多くは乳幼児期に死亡する。貧血は正球性であり、ときに好中球減少、血小板減少を伴う。PMPS における鉄芽球性貧血の発症メカニズムは明らかとなっていないが、呼吸

鎖酵素の欠失が三価鉄から二価鉄への還元障害をもたらす、ヘム鉄として有効利用されずにミトコンドリアに沈着している可能性がある (図)。最近、PMPS 症例から変異ミトコンドリアを有さない iPS を樹立し、この iPS から正常の造血細胞を作製したとの報告がなされており、今後 PMPS に対する新たな治療手段の一つとして期待される¹⁸⁾。

4. チアミン反応性巨赤芽球性貧血

チアミン反応性巨赤芽球性貧血 (thiamine-responsive megaloblastic anemia: TRMA) は、インスリン依存性糖尿病と難聴を伴う syndromic type のまれな劣性遺伝性鉄芽球性貧血である^{19,20)}。貧血は大球性であり、巨赤芽球様形態を呈するが、ビタミン B12 や葉酸の欠乏によるものではなく、チアミン (ビタミン B1) のトランスポーターである SLC19A2 の変異による細胞内チアミン濃度の低下がその原因である。チアミンの derivative である TPP (thiamine pyrophosphate) は pyruvate dehydrogenase や α -ketoglutarate dehydrogenase の補酵素として機能しており、その活性低下はスクシニル CoA の合成低下に帰結することが予想されるが、鉄沈着がこの機序により誘導されているかどうかは不明である。(図)。

5. ミトコンドリア筋症を伴う鉄芽球性貧血

ミトコンドリア筋症を伴う鉄芽球性貧血 (MLASA: mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia) は、きわめてまれな常染色体劣性遺伝子形式を呈する遺伝性鉄芽球性貧血である^{21,22)}。筋症、乳酸アシドーシスを伴う syndromic type の鉄芽球性貧血であり、その原因遺伝子は pseudouridylate synthase 1 gene (PUS1) である。Pseudouridine は uridine の異性体であり、その合成異常は tRNA の構造や塩基の結合に影響を及ぼし、翻訳異常につながる可能性がある。PUS1 の変異はミトコンドリア tRNA の異常を介して、ミトコンドリアでの代謝異常をもたらすことが予測されるが、直接的な鉄利用障害の原因は明らかとなっていない。

6. 鉄-硫黄クラスターの代謝障害による遺伝性鉄芽球性貧血

鉄-硫黄クラスターは電子伝達系、TCA サイクル、DNA 修復など生体維持に関わるさまざまな酵素の活性中心であり、ヘムとともに重要な鉄利用物質である。これまでに、ミトコンドリアにおける鉄-硫黄クラスターの代謝に関わる遺伝子変異が、遺伝性鉄芽球性貧血において同定されている (図)。そのうちの 1 つ、Glutaredoxin 5 (GLRX5) は、鉄-硫黄クラスター合成に機能している遺伝子であり²³⁾、もう 1 つは、ミトコンドリアに存在するトランスポーターの ABCB7 である²⁴⁾。

ABCB7 は X13q に位置していることから、*ABCB7* の変異による鉄芽球性貧血は X 連鎖性遺伝形式をとり、脊髄・小脳の機能異常を合併する syndromic type の遺伝性鉄芽球性貧血である。

IV. おわりに

遺伝性鉄芽球性貧血はまれな疾患であるが、遺伝性鉄芽球性貧血は、単一の遺伝子変異により発症するため、その機能を解析することにより鉄芽球の形成メカニズムを明らかにすることができる。実際に、最近のミトコンドリアにおける鉄代謝の急速な解明は、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の同定とその機能解析によるものである。今後も、新たな原因遺伝子の同定により、未知の鉄代謝の生理機構が明らかになる可能性が高く、稀少遺伝性疾患の集積と解析システムの構築は、医学の新たな発見にきわめて重要な貢献をなすものと考えられる。

引用文献

- 1) Harigae H, Furuyama K: Hereditary sideroblastic anemia: Pathophysiology and gene mutations. *Int J Hematol* 92: 425-431, 2010
- 2) Taketani S: Acquisition, mobilization and utilization of cellular iron and heme: Endless findings and growing evidence of tight regulation. *Tohoku J Exp Med* 205: 297-318, 2005
- 3) Hallberg L: Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1: 123-147, 1981
- 4) Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al: Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 122: 789-801, 2005
- 5) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al: Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 403: 776-781, 2000
- 6) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al: Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306: 2090-2093, 2004
- 7) Ciechanover A, Schwartz AL, Dautry-Varsat A, et al: Kinetics of internalization and recycling of transferrin and the transferrin receptor in a human hepatoma cell line. Effect of lysosomotropic agents. *J Biol Chem* 258: 9681-9689, 1983
- 8) Bergmann AK, Campagna DR, McLoughlin EM, et al: Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: Evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer* 54: 271-278, 2010
- 9) Cotter PD, Willard HF, Gorski JL, et al: Assignment of human erythroid delta-aminolevulinic synthase (ALAS2) to a distal subregion of band Xp11.21 by PCR analysis of somatic cell hybrids containing X; Autosomal translocations. *Genomics* 13: 211-212, 1992
- 10) Cotter PD, Baumann M, Bishop DF: Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: Molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinic synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4028-4032, 1992
- 11) Rundles RW, Falls HF: Hereditary (sex-linked?) anemia. *Am J Med Sci* 211: 641-658, 1946
- 12) Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF: X-linked sideroblastic anemia: Identification of the mutation in the erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood* 84: 3915-3924, 1994
- 13) Nakajima O, Takahashi S, Harigae H, et al: Heme deficiency in erythroid lineage causes differentiation arrest and cytoplasmic iron overload. *EMBO J* 22: 6282-6289, 1999
- 14) Nakajima O, Okano S, Harada H, et al: Transgenic rescue of erythroid 5-aminolevulinic synthase-deficient mice results in the formation of ring sideroblasts and siderocytes. *Genes Cells* 11: 685-700, 2006
- 15) Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al: Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood* 101: 4623-4624, 2003
- 16) Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al: Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 41: 651-653, 2009
- 17) Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al: A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 95: 976-984, 1979
- 18) Agarwall S, Cherry ABC, McLoughlin EM, et al: Derivation of disease-free induced pluripotent stem cells from patients with Pearson Marrow Pancreas Syndrome. *Blood* 116: 3, 2010
- 19) Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr: Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr* 74: 494-504, 1969
- 20) Labay V, Raz T, Baron D, et al: Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 22: 300-304, 1999
- 21) Inbal A, Avissar N, Shaklai M, et al: Myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia: A new syndrome. *Am J Med Genet* 55: 372-378, 1995
- 22) 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* 74: 1303-1308, 2004
- 23) Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al: The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 110: 1353-1358, 2007
- 24) Shimada Y, Okuno A, Kawai S, et al: Cloning and chromosomal mapping of a novel ABC transporter gene (*hABC7*), a candidate for X-linked sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet* 43: 115-122, 1998

鉄過剰症に対するデフェラシロクス治療

おおばりえ はりがえひでお
大場理恵*1・張替秀郎*2

*1 東北大学病院血液・免疫科 ☎980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

*2 同・教授

はじめに

鉄は生体維持に必須の金属元素で、赤血球のヘモグロビン合成、酸素運搬だけでなく、薬物代謝、各種細胞内の酸化還元反応、細胞の増殖などに関与する。その一方で、鉄は生体内で過剰になると毒性の強いラジカルを産生して細胞傷害活性の原因になる極めて毒性の高い元素であり、鉄過剰症は肝臓、心臓をはじめとしたさまざまな臓器障害を引き起こす。

骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)や再生不良性貧血といった骨髄不全症において、繰り返される輸血によって容易に鉄過剰状態になるのは、生体は過剰な鉄を排除する機構をほとんど有していないためである。これまで、鉄キレート療法は重要と考えられていたものの、注射剤の鉄キレート剤であるデフェロキサミン(deferoxamine, DFO)は連日の持続投与が必要であるため、外来での投与が困難であることから、一般的には鉄過剰症に対して積極的な治療は行われてこなかった。ところが、2008年に経口鉄キレート剤であるデフェラシロクス(deferasirox, DFX)が認可され、鉄キレート療法が容易に行えるようになったことにより、二次性ヘモクロマトーシスに対する予防効果や、臓器機能の改善効果が改めて注目されるようになった。本稿では、鉄過剰症における鉄キレート療法について概説する。

疾患・病態の概説

1. 疫学・病因

鉄過剰症は原発性鉄過剰症と二次性鉄過剰症に大別される。原発性鉄過剰症の大部分は遺伝性ヘモクロマトーシスであり、二次性の代表的な疾患は骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、サラセミアといった慢性的に輸血依存となる疾患、長期の鉄剤投与、肝疾患に伴うものが挙げられる。わが国における鉄過剰症はほとんどが二次性であり、頻回の輸血に関係している。基礎疾患は骨髄異形成症候群と再生不良性貧血で80%以上を占めていた¹⁾。

食物から吸収される鉄は1日1~2 mg程度と少なく、生体内の大部分の鉄は、寿命を終えた赤血球をマクロファージなどの網内系が処理した際にできた再利用された鉄である。一方で、生体には鉄を体外に積極的に排出する仕組みが存在せず、生理的な鉄の排出は、消化管粘膜上皮や皮膚の剝離、汗などで生じる1日1~2 mg程度でしかない。わが国の赤血球製剤は1単位当たり約100 mgの鉄を含んでいる。したがって、定期的な輸血では、赤血球2単位につき、約100日分の鉄供給となるため、容易に鉄過剰状態に傾いていく。その結果、有害なラジカルが細胞を傷害し、臓器障害を引き起こす。また、MDSなどの造血不全症では輸血開始前から細胞毒性の強い非トランスフェリン結合鉄(non-transferrin bound iron, NTBI)が増加していることが知られている²⁾。こ

のような症例では、さらに、定期的な輸血療法が必要とされると、大量の鉄分が負荷されることから、鉄過剰状態が強力に促進される。したがって、適切な鉄キレート療法で過剰な鉄を体外に排泄させることが重要である。

2. 臨床症状

鉄の沈着を認めやすい臓器は肝臓、心臓、中枢神経や甲状腺・副腎・睪ランゲルハンス島などの内分泌器官、皮膚である。これらの臓器に蓄積した鉄が諸臓器に障害を生じさせ、実際に、肝硬変、心筋症、心不全、糖尿病、甲状腺機能低下、色素沈着が認められる。赤血球輸血が40単位を超えると75%の患者で血清フェリチンが1,000 ng/mlを超え、臓器障害を認めるようになると推定されており、実際にわが国における輸血依存の患者の死亡理由のうち、鉄過剰症の関与が疑われる死因(心不全・肝不全)は3割を占め、死亡例の90%以上が血清フェリチン1,000 ng/mlを超えていた⁹⁾。

低リスク MDS 患者 97 例の検討で、鉄キレート療法群と非鉄キレート療法群の生存期間中央値がそれぞれ 124 か月と 53 か月と前者の予後が有意に改善したとの報告³⁾や、サラセミア患者において血清フェリチン値が 2,500 ng/ml を超えると生存率が低下したとの報告⁴⁾がある。サラセミアにおける死因の 71% が心原性であるとの報告⁵⁾もあり、鉄過剰において、鉄キレート療法を施行することは生命予後を考えるうえで重要となっている。

疾患・病態における臨床検査値の変動, 推移

1. 診断・検査

1) 血液学的所見

ヘモクロマトーシスの指標になる血清蛋白はフェリチン、トランスフェリン、ヘプシジンであり、臨床的には貯蔵鉄や鉄結合能の指標として前二者が測定されてきた。以下、それぞれの検査項目について概説する。

(1) フェリチン

鉄過剰症の患者では肝臓の貯蔵鉄量と相関して血清フェリチンの増加が認められ、鉄過剰のよい指標となる⁶⁻⁸⁾。鉄過剰症が疑われたら、血清鉄

表1 鉄過剰の重症度基準 (文献 10 から転載)

血清フェリチン値	staging
>500 ng/ml	stage 1
>1,000 ng/ml	stage 2
>2,500 ng/ml	stage 3
>5,000 ng/ml	stage 4

血清フェリチン値に基づき、stage 1~4 に分類する。鉄過剰との関連が疑われる心機能、肝機能、膵内分泌機能の障害について明らかな臓器障害が認められない場合を A、認められる場合を B として stage に併記する。

の増加、トランスフェリン飽和度高値を確認する。フェリチンは、細胞レベルで鉄を収容する蛋白質である。フェリチン蛋白質は1分子当たり最大約4,500の鉄イオンを収容することが可能で、普段は鉄が毒性を発揮できない状態を保っている。血清フェリチンの基準値には性差があり、女性の平均は男性の1/2~1/3の低値である(男性12~300 ng/ml, 女性12~150 ng/ml)。これは月経による慢性の鉄喪失が原因と考えられる⁹⁾。

フェリチンが低値の場合は体内鉄欠乏状態と考えられ、12 ng/ml 以下で貧血が存在すれば鉄欠乏性貧血の診断になる。この場合、血清鉄低下、総鉄結合能(total iron binding capacity, TIBC)増加、不飽和鉄結合能(unsaturated iron binding capacity, UIBC)増加を示す。高値の場合は鉄過剰状態を示しており、特発性造血障害に関する調査研究班(平成20年度)による「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」でも鉄過剰の重症度基準にフェリチンの値が使用されている(表1)¹⁰⁾。

しかしながら、血清フェリチンはあくまでも体内鉄貯蔵量の間接的な測定法で、ヘモクロマトーシスだけでなく、スティル病、血球貪食症候群、炎症、肝機能障害、一部の進行癌でも高値をとる。フェリチンは簡便で現在鉄量の評価に使用されているが、複数回の測定を行うほか、その他臨床所見を参考にするなど慎重な解釈が求められる。「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」でも鉄キレート療法開始基準として、血清フェリチン値1,000 ng/ml 以上を2か月以上にわたって確認することと、総赤血球輸血量が40単位以上であることを挙げている(表2)¹⁰⁾。

(2) 血清鉄, TIBC, UIBC

この三つのマーカーは血清中のトランスフェリ

表2 輸血後鉄過剰症の診療ガイド(骨子)
(文献10から転載)

対象患者	さまざまな原因による骨髄不全で輸血依存となり、かつ1年以上の余命が期待できる例。
輸血後鉄過剰症診断基準	・総赤血球輸血量20単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50ml/体重kg)以上。 および ・血清フェリチン値500ng/ml以上。
鉄キレート療法開始基準	輸血後鉄過剰症において、下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する。 1. 総赤血球輸血量40単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100ml/体重kg)以上。 2. 連続する2回の測定で(2か月以上にわたって)血清フェリチン値>1,000ng/ml。
鉄キレート療法開始基準の解説	下記のような場合は鉄キレート療法の開始に当たり、総輸血および血清フェリチン値の療法を考慮し、総合的に判断する。 ・慢性的な出血や溶血を伴う場合。 ・現在輸血を受けていない場合(造血幹細胞移植、薬物療法などが奏効した例)。 ・輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合(例えば、ステイル病、血球食食症候群、悪性腫瘍など)。 なお、鉄キレート療法は余命1年以上が期待できない患者に対しては推奨されない。
維持基準	鉄キレート剤により、血清フェリチン値を500~1,000ng/mlに維持する。

ン結合鉄を示す指標である。フェリチンが細胞内の鉄を貯蔵するのに対して、トランスフェリンは血清中の三価鉄を結合し、生理的状态では血清中に毒性を示す鉄が存在できないようになっている。UIBCは鉄の結合していないトランスフェリン分画の比率を示している。トランスフェリンは、鉄欠乏では上昇、鉄過剰では低下を示す。それに伴いTIBCも鉄欠乏では上昇、鉄過剰では低下を示す。また、栄養状態が悪化したり、肝細胞障害で蛋白産生が低下したりするとTIBCもそれに応じて低値をとる。

(3) ヘプシジン

ヘプシジンは当初、内因性抗菌ペプチドとして発見されたが、主に肝臓で合成される鉄調節を担

うホルモンとして近年注目されてきている。鉄の消化管での吸収およびマクロファージからの鉄の放出を抑制する作用をもつと推測されている¹¹⁾。ヘプシジンの正確な測定系はいまだ確立されていないが、測定系の確立で貧血症例での鑑別に役立つと考えられている。

(4) 血清トランスフェリン受容体濃度, labile plasma iron

labile plasma iron(LPI)はNTBIのなかでもredox反応性の高い不安定血漿鉄として含まれている鉄である。これらは鉄過剰の病態を理解するうえで有用な指標となるが^{12,13)}、いまだルーチンで施行することはできない。

この他、肝機能障害としてトランスアミナーゼの上昇を認める。

2) 生理学的検査

鉄過剰による心筋障害のサインは心肥大、心不全、不整脈である。心エコーでは左室機能障害がみられ、特に左室駆出率の低下として認められる。心エコーは鉄過剰による心筋障害の経過をみるのに有用である。

3) 画像所見

腹部超音波検査、腹部CT検査で著しい鉄過剰に陥った肝臓では、各々ハイエコー像、CT値の増加を示すことが知られているが定量性に欠ける^{14,15)}。MRIでは肝臓、心臓への鉄過剰の評価が可能で、非侵襲的で治療経過を観察するうえでも有用と思われる¹⁶⁾。MRIを用いる肝鉄濃度(liver iron concentration, LIC)測定法は欧米で普及している。鉄はT1, T2およびT2*緩和時間を短縮させる。T2およびT2*の逆数であるR2およびR2*は鉄濃度と比例して変化するため、これらの指標が鉄濃度の測定に利用可能である。心筋の場合では、T2*が20ms以下に下がると左室駆出率(ejection fraction, EF)低下を認める患者が現れ始め、10ms以下に下がると有意にEF低下を認める患者が増加する^{5,17,18)}。解析の際、特別なソフトウェアが必要なためわが国では普及していないが、今後期待されている鉄濃度測定法である。

4) 肝生検

採取部位によるばらつきはあるものの、組織への鉄沈着とともに線維化や肝硬変の程度も知るこ

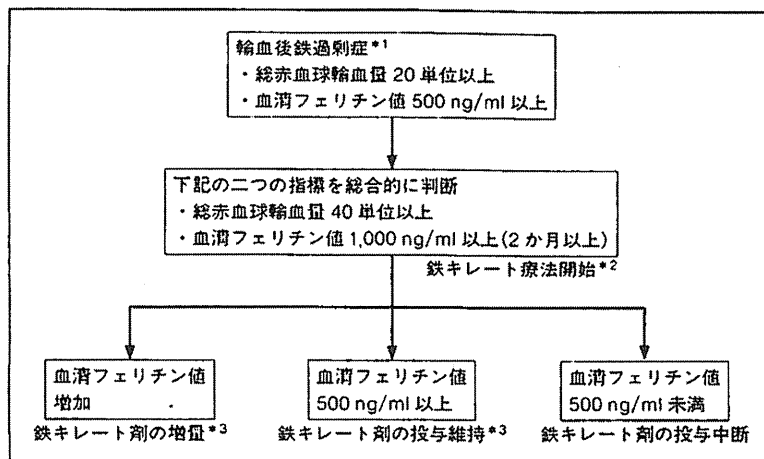


図1 輸血後鉄過剰症の診療ガイド(フローチャート) (文献10から転載)

- *1: 赤血球輸血依存状態(2単位/月の赤血球輸血を6か月以上継続)にあり、1年以上の余命が期待できる例。
- *2: 鉄の体内蓄積量の指標として少なくとも3か月に1回血清フェリチン値を測定すること。
- *3: 鉄キレート剤の使用中は腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施すること。

とができる。肝生検によるLICの測定で、7 mg/g 肝乾燥重量以上が鉄過剰の基準として用いられる⁴⁾。実質臓器に沈着した鉄の量を評価する方法では最も信頼できるが、侵襲的であり、繰り返す行うことは困難である。また、感染や出血のリスクのある骨髄不全疾患の患者においては施行困難である。

5) 膵臓障害、糖尿病の診断

膵臓のβ細胞へ鉄が沈着すると耐糖能低下、糖尿病の発症につながる。血糖、尿糖の測定、グリコアルブミンの測定を行う。輸血依存の貧血における鉄過剰症では、グリコヘモグロビンは輸血中の赤血球内グリコヘモグロビン値の影響が出るため指標となりにくいことに留意する。

2. 治療

1) 治療の実際

鉄過剰の治療は大別すると瀉血と薬物療法である。瀉血は遺伝性ヘモクロマトーシスや貧血のない二次性鉄過剰症で用いられる。通常は血清フェリチンの低下をもって瀉血による鉄除去効果を推定する。薬物療法は瀉血を施行しえない状態の患者に対して用いられる。輸血後鉄過剰症が大半を占めるわが国では後者が適応になることが多い。輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の目的

は、組織に蓄積している鉄を低下させ、鉄の蓄積による進行性かつ不可逆的な臓器障害のリスクを軽減し、患者の予後とQOL(quality of life)を改善することにある。「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」では、赤血球輸血依存患者で(月2単位以上の輸血を6か月以上継続)、一定期間の余命が期待できる患者が鉄キレート療法の適応になる。

輸血依存となる場合は、骨髄不全疾患(骨髄異形成症候群、再生不良性貧血および類縁疾患、原発性骨髄線維症)、癌化学療法に続発する骨髄不全、その他の疾患に合併する骨髄不全が含まれる。輸血量が20単位を超え、血清フェリチンが500 ng/mlを超えた場合には鉄過剰症として臨床的に診断でき、さらに輸血量が40単位ないし血清フェリチンが1,000 ng/mlを超えている場合には心不全、肝不全のリスクが高くなるため、鉄キレート療法を開始する(図1)。2008年に経口鉄キレート剤であるDFXが認可され、より簡便な鉄キレート療法が可能になった。DFXの半減期は8~16時間のため¹⁹⁾、1日1回の投与でよい。初期投与量は20 mg/kgで、血清フェリチンを500~1,000 ng/mlになるように調節する。治療開始または治療薬増量後、3~6か月経過しても血清フェリチンが増加する場合は鉄キレート剤の

表3 検査所見(DFX投与開始前)

白血球数	1,900/ μ l	BUN	27 mg/dl
好中球	49%	Cr	0.9 mg/dl
リンパ球	42%	総ビリルビン	0.8 mg/dl
好酸球	1%	AST	75 IU/l
単球	8%	ALT	109 IU/l
赤血球数	160 \times 10 ⁴ / μ l	γ -GTP	242 IU/l
ヘモグロビン	5.1 g/dl	ALP	704 IU/l
ヘマトクリット	14.3%	LDH	412 IU/l
血小板数	0.8 \times 10 ⁴ / μ l	フェリチン	11,550 ng/ml



図2 鉄キレート療法開始前の腹部単純CT
肝臓におけるCT値の上昇を認め、ヘモクロマトーシスの所見であった。

増量を考慮する。500 ng/ml 以下になった場合は鉄キレート療法を中止する。

2) DFX投与時の注意事項

Phase II, III 臨床試験でDFXの安全性は検討されている。この結果、 β -サラセミアの患者において、大人、小児ともに一般的には十分な耐用性が認められたが、以下の副作用が多く認められるので注意を要する^{20,21)}。

- ①腎障害：投与後は検尿やクレアチニン値を測定する。特に、腎障害のある患者では投与開始、投与量変更1か月は頻回にクレアチニン値を確認し、腎機能悪化が認められる場合は減量、休薬する。
- ②発疹：Phase III 臨床試験では10.8%に皮疹を認めたが治療継続が可能であった²¹⁾。投与1～2週間後に認めることがある。重篤な場合には副腎皮質ステロイドが必要なことがある。
- ③消化器症状：Phase III 臨床試験では15.2%に胃腸障害が認められたが、治療継続が可能であった²¹⁾。症状としては嘔気、下痢、腹痛が多

いが、就寝前投与で症状が軽減される場合がある。

- ④難聴、水晶体混濁：年1回程度の耳鼻科的、眼科的検査が推奨される。
- ⑤肝障害：本薬剤に起因した血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合は、鉄キレート剤を休薬し適切な処置を行う。肝機能検査値異常の原因が判明し、肝機能検査値が正常化した後、減量して治療を再開する。

実際の症例でみられた検査値の変動について

患者は57歳、女性。再生不良性貧血重症型のため、2004年7月から赤血球輸血を施行されており、2008年7月までの総赤血球輸血量は230単位であった。鉄キレート療法開始前の血液検査所見では赤血球160 \times 10⁴/ μ l、ヘモグロビン5.1 g/dl、白血球1,900/ μ lと原疾患に伴う汎血球減少を認め、AST 75 IU/l、ALT 109 IU/lと肝機能障害を認めた(表3)。また、腹部単純CT撮影では肝臓のびまん性濃度上昇を認め、ヘモクロマトーシスに合致する所見であった(図2)。心エコーではEF 68%と心機能は保たれており、ヘモクロマトーシスの所見は認めなかった。

フェリチンは11,550 ng/mlと高値であり、2008年8月よりDFX 20 mg/kg/dayの投与を開始した。投与開始7か月後、クレアチニン値の上昇のため、DFXの投与量を10 mg/kg/dayに減量した。CT検査ではヘモクロマトーシスの所見に変化はなかったが、血清フェリチン値の低下とともにトランスアミナーゼの低下を認め、鉄キレート療法により臓器障害の改善が認められたと考えた(図3)。

血小板増多を伴う後天性鉄芽球性貧血

張替 秀郎*

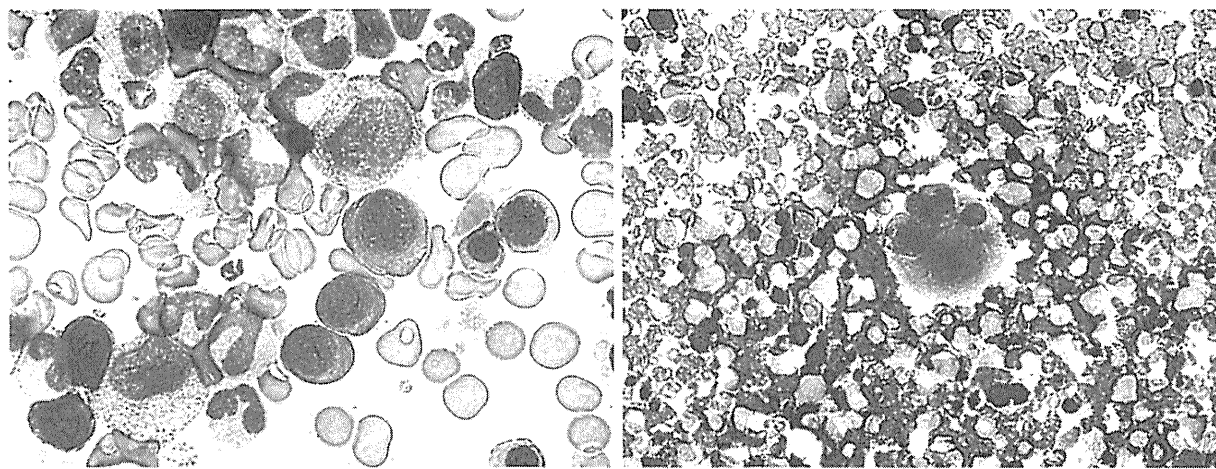


写真 骨髓所見 (MG 染色)

巨赤芽球様の赤芽球や異型を有する巨核球を認める。

(筆者提供)

はじめに

鉄芽球性貧血は、骨髓における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。遺伝性と後天性に大きく分けられ、後天性鉄芽球性貧血のほとんどは骨髓異形成症候群に含まれる。この後天性鉄芽球性貧血の中で、血小板増多を伴う亜型が存在する。この亜型はWHO分類第4版で Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) associated with thrombocytosis として暫定的な疾患単位として提案されたが¹⁾、myelodysplastic

syndrome (MDS) の一型なのか、myeloproliferative disorder (MPD) の一型なのかは明らかになっていない²⁾。今後、鉄芽球性貧血の中で独立したカテゴリーとなり得るのかどうか、興味を持たれるところである。

症例

60歳、男性。糖尿病、高血圧で近医通院中、血液検査にて血小板増多、貧血を指摘され、精査のため当科に紹介となった。血液検査結果を表1

* Harigae Hideo 東北大学大学院 医学系研究科 血液・免疫病学分野 教授

表1 臨床データ

WBC	7.9×10 ³ /μL	T-bil	1.2 mg/dL	骨髓所見	
Seg	57%	AST	47 IU/L	NCC	48.6×10 ⁶ /μL
Eosi	2%	ALT	53 IU/L	Meg	391/μL
Baso	1%	LDH	225 IU/L	Blast	1.2%
Lymp	32%	Fe	172 μg/dL	Ebl	36.8%
Mono	7%	UIBC	104 μg/dL	M/E	1.3
Met	1%	TIBC	276 μg/dL		
RBC	3.42×10 ⁶ /μL	Ferritin	748 ng/dL	染色体分析	46XY [20]
Hb	10.5 g/dL	CRP	0.1 mg/dL		
Ht	32.4%	便潜血	陰性		
MCV	94.9 fL				
MCHC	30.7%				
ret	1.3%				
PLT	107.6×10 ³ /μL				

(筆者作成)

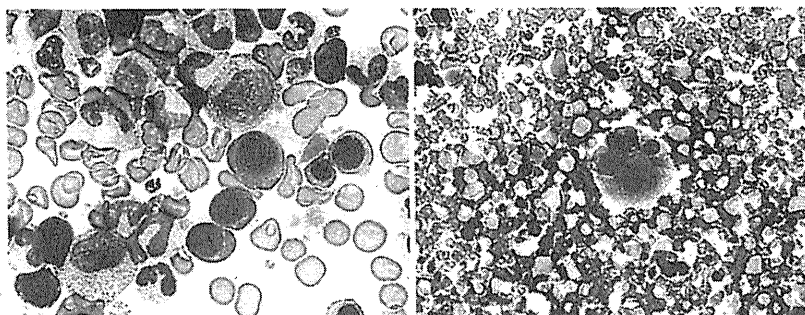


写真1 骨髓所見 (MG 染色, 再掲)
巨赤芽球様の赤芽球や異型を有する巨核球を認める。

(筆者提供)

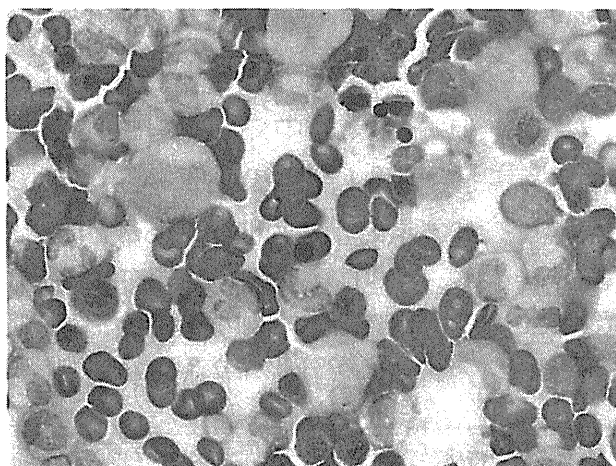


写真2 骨髓所見 (鉄染色)
環状鉄芽球を認める。

(筆者提供)

に示す。検査所見上、著明な血小板増多と正球性の貧血を認め、鉄は飽和していた。白血球分画で少数の幼若球を認めた。骨髄はやや過形成で megaloblastoid な赤芽球と異型性を有する巨核球を認め(写真1)、鉄染色にて多数の環状鉄芽球を認めた(写真2)。染色体は正常核型であった。初診時より5年が経過したが、貧血がやや進行したものの輸血の必要はなく、血小板数も70~80万/ μL と安定している。

後天性鉄芽球性貧血の発症機序

赤芽球に取り込まれた鉄は、ミトコンドリアにおいてヘムおよび鉄-硫黄クラスターの合成に用いられる。赤血球におけるヘム合成は、赤血球型5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)によるアミノレブリン酸の合成から始まり、フェロケラターゼによるプロトポルフィリンIXへの鉄の挿入で終了する。合成されたヘムはヘモグロビンの構成分子として利用される。

鉄-硫黄クラスターは、非ヘム鉄に蛋白質のシステイン残基由来の硫黄が配位した電子伝達機能を有する構造物であり、アコニターゼなどの酵素、呼吸鎖コンプレックス、DNA合成、ヘム合成など、生命現象に必須の蛋白質群の活性中心となって機能している。遺伝性鉄芽球性貧血は、これらのヘム合成や鉄-硫黄クラスター合成に関わる遺伝子、もしくはミトコンドリア遺伝子の異常により発症する。

一方で、後天性鉄芽球性貧血は抗結核剤などの薬剤やアルコールを原因として発症することが報告されているが、圧倒的に多い病型はMDSである。MDSにおける鉄芽球性貧血には、赤芽球系のみにも異形成を認める鉄芽球を伴うRARSと、多血球系統に異形成を認める多血球系異型性を伴う不応性貧血(Refractory cytopenia with multilineage dysplasia:RCMD)が含まれるが、いずれも

原因となる特異的遺伝子異常は同定されていない。鉄芽球の形成機序が遺伝性、後天性で共通であれば、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異がMDSの発症機序となり得ると思われるが、現在までのところその報告はない。しかしながら、RARSの発症と遺伝性鉄芽球性貧血における原因遺伝子の発現異常を関連づける報告はいくつかなされている。例えば、RARSにおいてidic(X)(q13)の染色体異常が報告されているが³⁾、その切断点は、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の一つであるABC7遺伝子のセントロメア側に位置している。従って、idic(X)(q13)の染色体異常によりABC7はヘミ接合体となり、その結果、ABC7遺伝子の変異による鉄芽球性貧血と同じ機序で鉄芽球が形成されている可能性がある。

さらに最近、RARSのCD34+陽性細胞において、他のMDSの病型や健常人と比べABC7遺伝子の発現が低下しており、鉄芽球の比率とABC7遺伝子の発現レベルとが相関するとの報告もある⁴⁾。これらはRARS発症におけるABC7遺伝子の関与を示唆する知見といえる。

RARS-Tとは?

さて、RARS-Tであるが、1970年代にすでに血小板増多を伴う鉄芽球性貧血は、好中球減少症や血小板減少症を伴う鉄芽球性貧血に比べ白血病への進行リスクが低く、予後がよいことが報告されていた⁵⁾。1999年に、MDSの中でもRARSに血小板増多を伴う例が多いことが報告され⁶⁾、WHO第3版でRARS-TはMDSとMPNの両方の特徴を持つ一型として記述された。2008年のWHO第4版におけるRARS-Tの診断基準は、環状鉄芽球が15%以上、芽球が5%以下で、巨核球、赤芽球の異型が認められ、さらに5q(-)、t(3;3)(q21;q26)、inv(3)(q21q26)などの特異的染色体異常を認めないこととなっている。こ

のハイブリッドの病型が、果たして独立した病型であるのか、MPNもしくはMDSいずれかに属する病型なのか、その結論は得られていない。ただし、MPNで認められるJAK2の変異が、RARS-Tにおいて本態性血小板血症と同程度の頻度で認められるとの知見^{7, 8)}は、本態性血小板血症の一型であるとの考え方にその根拠を与えている。

一方で、発症当初はRARSであった症例がJAK2の変異を獲得することでRARS-Tに移行する可能性があること、RARSとRARS-TのCD34+細胞の発現プロファイルで共通の所見が認められることから⁹⁾、両者が異なった病型である可能性も依然としてある。

今後、RARSの発症における特異的な分子メカニズムが明らかになれば、その分子異常の有無を基準に、RARS-Tが疾患単位としてMPNとは独立したものであるかどうか判断できると思われる。

文 献

- 1) WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al : editors. 4th, Lyon, 2008, International Agency for Research on Cancer (IARC).
- 2) Wardrop D, Steensma DP : Is refractory anaemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) a necessary or useful diagnostic category? *Br J Haematol* **144**:809-817, 2009.

- 3) Sato K, Torimoto Y, Hosoki T, et al : Loss of ABCB7 gene : pathogenesis of mitochondrial iron accumulation in erythroblasts in refractory anemia with ringed sideroblast with isodenticentric (X) (q13). *Int J Hematol* **93** : 311-318, 2011.
- 4) Boultonwood J, Pellagatti A, Nikpour M, et al : The role of the iron transporter ABCB7 in refractory anemia with ring sideroblasts. *PLoS One* **3** : e1970, 5, 2008.
- 5) Streeter RR, Present CA, Reinhard E : Prognostic significance of thrombocytosis in idiopathic sideroblastic anemia. *Blood* **50** : 427-432, 1977.
- 6) Gupta R, Abdalla SH, Bain BJ : Thrombocytosis with sideroblastic erythropoiesis : a mixed myeloproliferative myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* **34** : 615-619, 1999.
- 7) Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al : Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* **108** : 2173-2181, 2006.
- 8) Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al : JAK2 V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* **93** : 34-40, 2008.
- 9) Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, et al : Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood* **114** : 3538-3545, 2009.

