

図 1. 日本小児血液学会による中央診断システム

ない。それゆえ、経験する症例の蓄積も個々の施設では十分とは言えない。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1赤十字病院を病理標本の診断施設と指定し、先天性骨髄不全症候群を含めた小児再生不良性貧血やMDSの中央診断事業をおこなっている。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 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 血球や血球テロメア長の測定もおこなっている。図1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施設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2011年8月までに、500例の中央診断がおこなわれ、DBA(11例)、FA(7例)、DC(3例)、SD(5例)、CAMT(1例)、SCN(3例)、遺伝性鉄芽球性貧血(3例)、CDA(5例)が発見されている。

以下の各論においては、内科医にも診療の機

会があるとおもわれる、FAとDCについて取り上げる。

1. Fanconi貧血

染色体の不安定性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2) MDS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。わが国の年間発生数は5~7人前後である。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) 性腺機能不全をとともうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、そのほかの臨床症状がみられないことや、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困難である。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おこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。実際、当科で過去10年間に経験した8例のFanconi貧血のうち3例は特発性再生不良性貧血として

トピックス

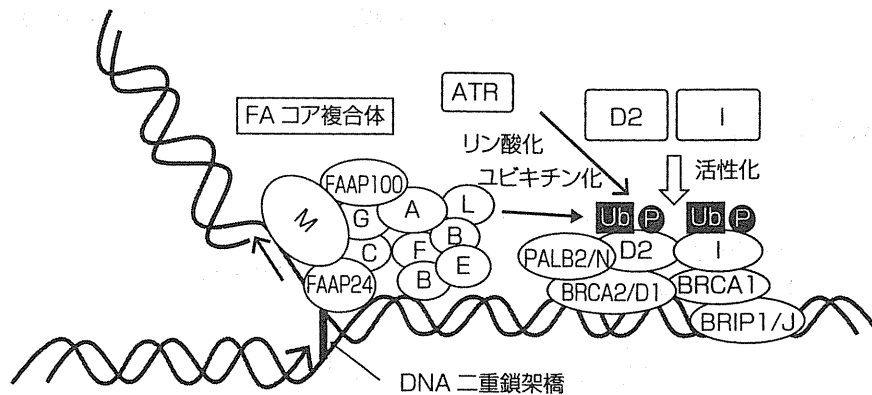


図2. FA蛋白群が形成するDNA修復分子ネットワーク
アルファベットA, B, …はFANCA, FANCB, …蛋白, FAAPはFA関連蛋白を示す. Ub: ユビキチン, P: リン酸.

当科で紹介されてきたが、スクリーニング検査としておこなった染色体脆弱試験で異常が判明し、Fanconi貧血と診断されている。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おこなう必要がある。

1) 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、表1に示すように13の責任遺伝子が同定されている。FANCD1, FANCD2, FANCD3, FANCD4, FANCD5, FANCD6, FANCD7, FANCD8, FANCD9, FANCD10, FANCD11, FANCD12, FANCD13はそれぞれ家族性乳がん遺伝子の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がん発症のリスクを持つ。FA蛋白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のように理解されている^{1,2)}。すなわち、FA蛋白群のうち、FANCA, FANCB, FANCD1, FANCD2, FANCD3, FANCD4, FANCD5, FANCD6, FANCD7, FANCD8, FANCD9, FANCD10, FANCD11, FANCD12, FANCD13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FANCD1-FANCD2複合体を介してクロマチンに結合する。また、FANCD2とFANCD1は、FAコア複合体に含まれるFANCD1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。これは家族性乳がん遺伝子産物である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、いまだに、DNA修復障害と骨髄不全発症との関係は解明されていない。

2) 臨床症状, 合併症, 予後

国際Fanconi貧血登録の調査によると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³⁾。Fanconi貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をとともうが、全く身体奇形がみられない症例も25%ほど存在する。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。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の合併がみ

表 2. Fanconi貧血に対する移植前処置法

再生不良性貧血およびRefractory anemia	
HLA一致同胞ドナー	代替ドナー
Flu 25 mg/m ² ×6 days	Flu 25 mg/m ² ×6 days
CY 10 mg/kg×4 days	CY 10 mg/kg×4 days
ATG 1.25 mg/kg×4 days	ATG 1.25 mg/kg×4 days
	TLI/TAI 3 Gy (分割なし)
急性骨髄性白血病およびRefractory anemia with excess of blast	
Flu 25 mg/m ² ×6 days	
CY 10 mg/kg×4 days	
ATG 1.25 mg/kg×4 days	
TBI 4.5 Gy (3分割)	

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

られる。

3) 診断

Fanconi貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いてmitomycinC (MMC) やdiepoxybutane (DEB) などDNA架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。わが国においては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。この時には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。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。

4) 治療

Fanconi貧血には、免疫抑制療法の効果は期待できないが、蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において有効である。しかし、男性化や肝障害などの副作用があり、造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もある。わが国で使用可能な蛋白同化ホルモン製剤としては、酢酸メ

テノロンのみである。

現時点では、Fanconi貧血の患者にとって、造血幹細胞移植のみが唯一治療の期待できる治療法である。通常の移植前処置で使われる放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与では移植関連毒性が強いので、従来は少量のシクロフォ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⁴⁾。しかし、代替ドナーからの移植は、拒絶や急性GVHD (graft-versus host disease)の頻度が高く、十分な治療成績は得られていなかった。しかし、最近になって、フルダラビンを含む前治療法が開発され、その予後は著明に改善がみられている⁵⁾。表2には推奨する前処置法をしめす。

2. dyskeratosis congenita (DC)

DCは、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を3徴とする先天性骨髄不全症候群である。DC患者ではこれらの古典的症状を併せ持つ典型例以外にも、多彩な全身症状がみられ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、時にその臨床診断は困難である。低身長、小脳低形成、小頭症、網膜症などをともない独立し

トピックス

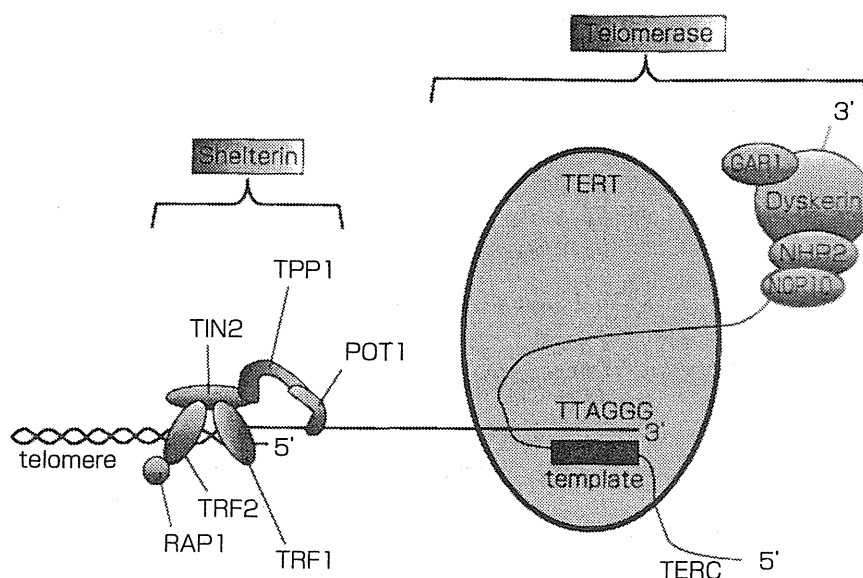


図3. テロメラーゼ複合体の構造

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からこれらの疾患はDCの極型と考えられている. また, 遺伝子変異のスクリーニングにより, 特発性と考えられていた再生不良性貧血や肺線維症患者のなかに, 本症の不全型が潜んでいることが明らかにされた^{6,7)}. 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.

わが国における患者数について報告されたものはないが, 海外の登録事業ではその発症頻度は100万人に1人とされている.

1) 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本症の病因である. 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. そのため細胞増殖が盛んな皮膚, 骨髄などの組織がとくに影響を受けやすい. 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, *DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*, *TCAB1*と7つの遺伝子異常が明らかとなっている⁸⁾.

2) 臨床症状, 合併症, 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は, 10歳までに出現し, 30歳までには90%の症例で骨髄不全がみられるようになる. 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が60~70%, 肺線維症が10~15%, 悪性疾患が10%とされている⁹⁾. 悪性疾患は通常20~40歳に出現する. DC患者では健常人に比較して11倍の罹患率とされている.

表 3. dyskeratosis congenitaの診断基準

- | |
|----------------------|
| A. 骨髄不全症 |
| 一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dyskeratosis congenita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

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¹⁰⁾

3) 診断

臨床症状が揃っていれば本症の診断は比較的容易である。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，また症状も重度のものから軽微なものまでであるために，臨床症状のみからでは診断が困難な場合も少なくない。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意すべきである。現在，厚労省研究班から提唱されている診断基準を表3に示す。診断のための検査として，末梢血を用いたFlow-FISH (flowcytometry-fluorescence *in-situ* hybridization) またはサザンプロットによるテロメア長測定は，簡便で有用であるが，他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長の短縮をきたすことがあるため注意が必要である。DC患者の血球テロメア長は他の骨髄不全症候群より著しく短縮している¹¹⁾。

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またはサザンプロットを用いた血球テロメア長の測定を行う(図4)。図4には当科で検討したリンパ球テロメア長の測定結果を示す。身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者のなかにも，テロメア長の短縮やテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることから，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事が望ましい。しかし，わが国では検査会社では，テロメア長の測定は行っていないため，検査が行える施設に問い合わせて検査を依頼する。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され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の解析を進めるが，既知の遺伝子異常は約半数にしか特定されない。

4) 治療

表4には，DCに対する治療指針を示す。DCに対する根本的な治療法はないため，合併症に対する支持療法が中心である。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従い，重症度に応じて治療法を選択する。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，約半数の患者では，一時的に血液所見は改善する。蛋白同化ホルモンの副作用としては，肝障害，男性化，変声などがある。

重症例に対しては，造血幹細胞移植が適応される。過去の報告からは，骨髄破壊的前処置法による移植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成績が劣る¹²⁾。Alterによる65症例のreviewによると，血縁者間移植の5年生存率が71%であったのに対し，非血縁者間移植では2年生存率は31%であった¹⁰⁾。しかし，フルダラピンを含む非骨髄

トピックス

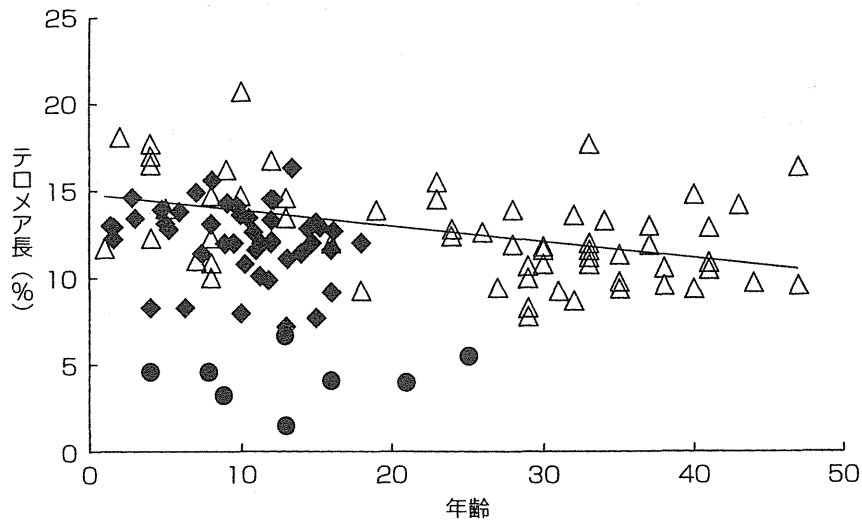


図 4. DC患者におけるリンパ球テロメア長：△は健常人コントロール，◆は特発性再生不良性貧血患者，●はDC患者を示す。

表 4. dyskeratosis congenitaに対する治療指針

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の投与
3. やや重症型, 重症, 最重症
 - ・40歳未満で臓器障害（肝臓, 肺等）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ビ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 : 25 mg/m²×4日, CY : 750 mg/m²×4日
 ・HLA一致非血縁ドナー Flu : 25 mg/m²×4日, CY : 750 mg/m²×4日, ATG : 2.5 mg/kg×4日
 TBI : 3 Gy

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyteglobuline, TBI : Total body irradiation

破壊的前処置法の採用により, 当科で代替ドナーから移植した3例は, 全例が造血能の回復が得られ生存中である¹³⁾. 表4に推奨する前処置法を示す. 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事を除外するため, ドナーの選択にあたっては, 家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである.

おわりに

先天性骨髄不全症候群は, 小児期の疾患と考えられているが, 近年の分子生物学の進歩により, 従来, 特発性と考えられていた一部の成人骨髄不全症候群のなかに不全型先天性骨髄不全症候群が潜んでいることがあきらかになってきた. とりわけ, 不全型DCは血球テロメア長の測定や遺伝子診断によらなければ診断することは

できない。さらに、特発性肺線維症や肝線維症のなかにもDCと同じテロメア関連遺伝子の異常が同定され“テロメア”病として新しい疾患概念が提唱されている¹⁴⁾。内科医にとってもこの領域の知識は欠かせないものになっている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 山下孝之, 他: Fanconi貧血の分子病態—最近の進歩. 臨床血液 50: 538-546, 2009.
- 2) D'Andrea AD: Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. N Engl J Med 362: 1909-1919, 2010.
- 3) Kulter DI, et al: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. Blood 101: 1249-1256, 2003.
- 4) Socie G, et al: Transplantation for Fanconi anemia: 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 193: 249-255, 1998.
- 5) Yabe H, 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 134: 208-212, 2006.
- 6) Yamaguchi H, et al: Mutation in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. N Engl J Med 352: 1413-1424, 2005.
- 7) Armanios MY, et al: Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 356: 1317-1326, 2007.
- 8) Nishio N, Kojima S: Recent progress in dyskeratosis congenita. Int J Hematol 92: 419-424, 2010.
- 9) Walne AJ, Dokal I: Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. Br J Haematol 145: 164-172, 2009.
- 10) Alter BP, et al: Cancer in dyskeratosis congenita. Blood 113: 6549-6557, 2009.
- 11) Vulliamy TJ, et al: Their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. Blood 107: 2680-2685, 2006.
- 12) 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 11: 584-594, 2007.
- 13) Nishio N, et al: Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. Pediatr Transplant 15: 161-166, 2011.
- 14) Calado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 361: 2353-2365, 2009.

総 説

Fanconi 貧血の診断と治療

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

矢 部 みはる

要 旨

Fanconi 貧血は DNA 架橋剤高感受性の染色体不安定性を特徴とする遺伝性疾患である。現在 15 個の遺伝子が同定され、多様な表現型の遺伝的基盤が明らかになってきた。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome ; MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia ; AML) への移行がみられることが多く、成人期に頭頸部などの発癌リスクが増加する。種々の身体異常や内分泌異常も合併し、その臨床症状は多様であり、小児期発症の骨髄不全患者や若年発症の頭頸部、婦人科領域の固形癌の発生がみられた場合は、染色体断裂試験を行い、Fanconi 貧血の有無を診断する必要がある。現時点では、造血幹細胞移植が、血液学的異常に対して唯一治療の期待できる治療法であり、最近フルダラビンを中心とした前処置が開発され、飛躍的に成績が向上した。

キーワード：Fanconi 貧血、染色体不安定性、骨髄異形成症候群、造血細胞移植、フルダラビン

はじめに

スイスの小児科医 Fanconi は 1927 年に家族性の貧血と身体奇形を特徴とする兄弟例を報告し、Fanconi 貧血 (Fanconi anemia : FA) と命名した¹⁾。1964 年、Schroeder らは、FA の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見し²⁾、さらに、佐々木らは、この染色体異常が、マイトマイシン (mitomycin C ; MMC) などの DNA 架橋剤によって、著しく増加することを見だし、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³⁾。FA は遺伝的にも多様な疾患であり、既知の 13 の責任遺伝子の他に、2010 年の FA 国際シンポジウムで認められた FANCO に加え、FANCP に到る 15 個という多数の遺伝子異常が報告されている。これらの FA 蛋白群は共通のネットワークにおいて働き、どれか 1 つの遺伝子産物が先天的に欠損すると、FA 経路の機能不全のため FA として発症する。また、FA 原因蛋白が家族性乳癌卵巣癌原因蛋白である BRCA1, BRCA2 と共同して DNA 修復を制御することがわかってきたため、多くの癌や DNA 修復の研究

者がこの疾患に注目をしている。FA の分子機構と癌生物学的意義については日本小児血液学会誌 2009 年の谷口俊恭氏の総説を参照いただきたい⁴⁾。

日本小児血液学会の 1988 年~2005 年の全国登録データによれば、1,411 例の再生不良性貧血のうち 89 例が FA で、先天性骨髄不全症の中では Diamond-Blackfan 貧血 (98 例) に次いで多く、全登録例の約 6% を占めていた⁵⁾。日本の FA の年間発生数は 5~10 人で、出生 100 万人あたり 5 人前後で、海外からの報告とほぼ同程度である。そのほとんどが常染色体劣勢の遺伝形式をとることから、キャリア頻度は 200~300 人に 1 人と推定される。FA 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 (myelodysplastic syndrome ; MDS) や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固形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、造血不全や白血病に対して唯一治療の期待できる治療法である。本稿では、FA の診断の注意点と造血幹細胞の方法と成績について解説したい。

診 断

1. 診断基準

臨床像としては、1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈

連絡先住所：〒259-1193 伊勢原市下糟屋 143

東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学

矢部みはる

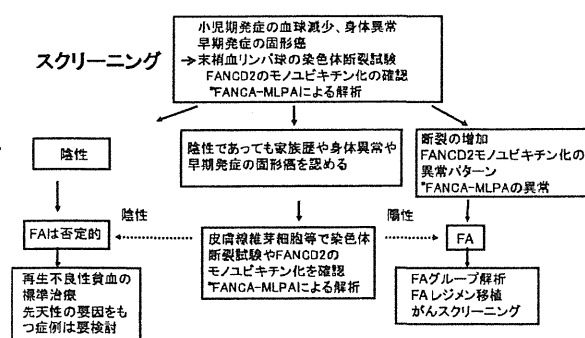


図1 Fanconi貧血診断のためのフローチャート
*最近開発されたFANCAのMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法は、プローブのハイブリダイゼーションとPCR法による増幅反応といった、シンプルな操作の遺伝子解析法で、片アレルの異常だけでも比較的簡便にdeletionを検出することができるため、スクリーニングに有用と考えられる。

着, 3) 身体奇形, 4) 低身長, 5) 性腺機能不全をとまうが, その表現型は多様で, 汎血球減少のみで, 身体異常を伴わない場合もある。また, 血球減少が先行することなく, MDSや白血病あるいは固形癌を初発症状とすることもある。従って, 臨床像のみで本疾患を確定診断するのは困難なため, 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DNA架橋剤添加による染色体断裂試験を行い, FAを除外することが望まれる。現在, FAに対する15の責任遺伝子が報告されているものの, 東海大学の紹介例でも責任遺伝子が確定出来た症例は半数ほどである。本邦ではFANCA, FANCC, FANCG, FANCD1の責任遺伝子の報告がされている。また, 若年者において, 頭頸部の扁平上皮癌および婦人科領域での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薬剤や放射線に対する過度の毒性がみられた場合にも, 本疾患を疑い染色体断裂試験をおこなう必要がある。

2. 診断のフローチャート (図1)

FAを疑った場合には, 末梢血リンパ球を用いて低濃度のMMCやdiepoxybutane (DEB)などDNA架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。正常の細胞と比べて多数の染色体断裂と, その結果生じると考えられる染色分体交換 (chromatid exchange) が特徴的とされる。MMCで断裂がみられず, 他のDNA架橋剤添加で断裂を認める症例もあり, 注意を要する。

日本におけるFA患者の多くはFAコアであるFA-A, G, C群に属しているため, 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有用であり, スクリーニング法として用いられる⁹⁾。しかしながら, 一部のFA患者にお

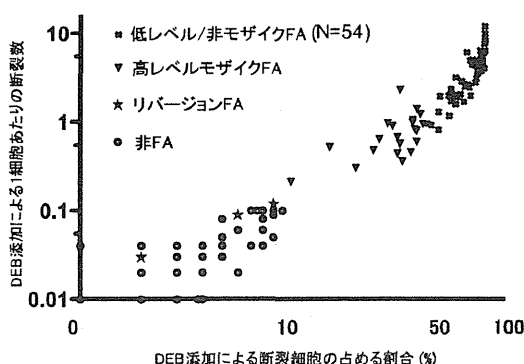


図2 Diepoxybutane (DEB) 添加による染色体断裂
DEB添加による断裂細胞の占める割合を横軸に, 1細胞あたりの断裂数を縦軸に示した図である。50%以上正常リンパ球がみられる高レベルのモザイク状態の患者は三角印で表示され, 1細胞あたりの断裂数は0.1以上であった。星印のリバージョン例では白丸印の非FA患者群の中に入り, 鑑別困難である。

いては, DNA架橋剤への感受性が正常化し, 全く断裂が認められないリンパ球の混在する体細胞モザイク状態がみられる。正常なリンパ球が50%以上を占める高度の体細胞モザイクの頻度は, 本邦では30%近くに認め, 欧米諸国の10%に比べて約3倍である⁷⁾。これは, 遺伝子の変異配列の野生型配列への復帰や, 代償性変異により蛋白機能が回復した造血細胞クローンが増加した「リバージョン・モザイク (reversion mosaicism)」で説明されている。リバージョンを起こしたクローンの増大がリンパ球で生じた場合, 通常のリンパ球の染色体断裂やFANCD2モノユビキチン化の異常が検出不能となり, 皮膚の線維芽細胞などを用いた検査で初めて確定診断が得られるものの, FAの診断を極めて困難にしている (図2)。リバージョンを生じたリンパ球はアルキル化剤などの化学療法剤にも抵抗性であるため, 前処置を弱めたFAの造血細胞移植に際しては, 拒絶やキメラとなる可能性がある。一方, リバージョンが造血幹細胞やリンパ球, 一部の患者では顆粒球に生じることで骨髄不全の軽症化や自然寛解も報告されている⁸⁾。

最近東海大学ではMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法を用いたFAの遺伝子診断を導入し, FA患者の約60%を占めると言われているFANCAを中心に解析を始めた。MLPA法は遺伝子のエクソン単位から染色体レベルまで, 幅広い領域を効率良く解析でき, FANCAのような種々の変異を含む大きな遺伝子異常の検出においては高い性能を発揮する (図3)。また, MLPAキットではDNA抽出から解析まで3日間と迅速に結果が得られ, リンパ球だ

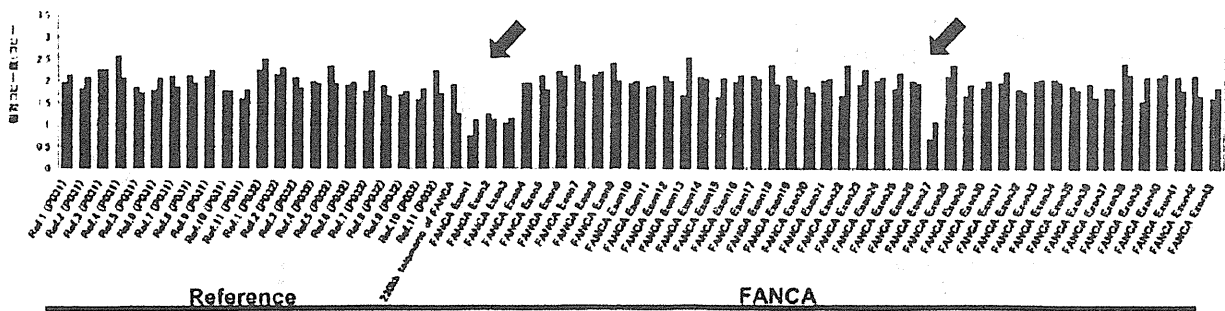


図3 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による FANCA の異常 (Exon1 ~ 3 と Exon27 の欠失)

表1 再生不良性貧血の重症度分類 (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 項目以上を満たす 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 この基準は平成 10 (1998) 年度に設定された 5 段階基準を修正したものである。

けではなく皮膚や骨髄の線維芽細胞からも検出が可能であり、スクリーニングとしても有用と考えられる。

3. 再生不良性貧血の重症度基準

後天性再生不良性貧血で用いられている基準 (平成 16 年度修正) に従って、重症度を判定する (表 1)。FA の造血障害発症の定義を 1) 好中球数 1,000/ μ L 以下, 2) ヘモグロビン 10g/ μ L 以下, 3) 血小板数 10 万/ μ L 以下とすると、国際 FA 登録 332 例の血球減少の診断時年齢は中央値 7 歳 (0~31 歳) とされているが⁹⁾、当院紹介 92 例では中央値は 4.4 歳 (0~24 歳) であった。

臨床症状

1. 合併奇形

FA の臨床像は多様で種々の身体異常を伴うが、全く身体異常がみられない症例もある。国際 FA 研究基金の調査では身体異常が全くない症例は 25% を占め

たが、東海大学における FA 患者 96 例では 7% と少なかった (表 2)。低身長、カフエオレ斑や皮膚の色素沈着、上肢の母指低形成、多指症、橈骨欠損などの外表異常だけでなく、片腎、消化管奇形や先天性心疾患などの内臓合併症や内分泌異常も多い。しかし、FA 以外の骨髄不全症患者でも同様の身体異常を示す症例がみられ、身体異常のみでは FA との鑑別が困難であった。

2. 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍は、FA における重大な合併症であり、造血器腫瘍である MDS や白血病への進展がもっとも多く、頭頸部や食道の扁平上皮癌、婦人科領域の癌を中心に、肝臓などの固形癌の合併がみられる。肝腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、肝紫斑病、腺腫、癌腫に分類される。国際 FA 登録では、1982 年以来、北米の FA 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おこなっている。それによると、悪性腫瘍の合併は、年齢とともに増加し、

表2 Fanconi 貧血における身体異常の割合 (%) の国際比較

身体異常	FA (N=96) (1986~2010年)	国際 FA 研究基金 (N=1,206)
皮膚	79	55
低身長	71	51
母指	54	43
骨格	20	?
眼	10	23
耳・聴覚	16	9
頭頸部	13	26
腎	15	21
性腺	8	35
心・肺	16	6
消化管	13	5
発達	4	11
低身長・皮膚のみ	18	11
異常なし	7	25

FA : Fanconi anemia

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%の患者は固形癌を発症する¹⁰⁾。わが国の小児血液学会の集計では、血液腫瘍の合併が13%、固形癌の合併が4%にみられたが¹¹⁾年齢が小児に限られており、成人例との合同調査が必要である。

東海大学における96例中MDS合併は32例を占め、MDS診断時年齢は7~384か月で中央値は157か月、また診断からMDS移行期間は0~276か月で中央値は66か月であった。そのうち10例が急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) へと移行した。French-American-British (FAB) 分類ではM0が2例、M1が4例、M2が1例、M5が3例であった。骨髄不全が軽症であってもMDSやAMLへ移行する頻度が高いため、定期的な骨髄検査と骨髄染色体検査が必要である。白血化に伴う染色体異常として第7染色体(-7,7q-)や3q, 1qの異常が多く¹²⁾、いずれも複雑型染色体異常をとる傾向にあった。また3q異常は通常のG-bandingでの検出が困難であり、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法やspectral karyotyping (SKY) 法での検査が有効である。一方、固形腫瘍は11例に観察された。造血細胞移植前に4例(3例は舌癌、1例は腎腫瘍)、移植後に7例(舌癌・食道癌を含む頭頸部癌3例、肝癌1例、子宮頸部上皮内癌1例、悪性リンパ腫1例、褐色細胞腫1例)にみられた。

治療法

FAの治療目標は大きく分けて骨髄不全の改善と、固形癌やFAに伴う種々の合併症に対する治療にあ

る。骨髄不全の治療は「特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド」として提案されているが¹³⁾、その要約を紹介し、一部解説を補足する。

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を維持することを基本とし、自覚症状や日常の運動量で考慮する。血小板数は、5,000/ μ Lを維持することが望ましく、出血症状がなければ予防的血小板輸血は通常おこなわない。

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、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF) の投与も考慮する。腎不全合併時のようにエリスロポイエチンの欠乏がなければ、貧血に対しエリスロポイエチンを投与することは通常おこなわない。

3. 薬物療法

FA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ため通常は投与しない。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が多く¹⁴⁾、男性化や肝障害などの副作用があり、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¹⁵⁾、その適応と投与期間は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児のために移植を待機したい場合や、造血細胞移植のドナーのコーディネート期間など、一定の期間において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。わが国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。造血不全に対する副腎皮質ステロイドの有効性は明らかではなく、長期使用は感染、骨粗鬆症、糖尿病、脂肪肝など副作用も大きいと原則的に投与しない。好中球減少が著明な患者に対しては、ST合剤や抗真菌薬の投与も考慮する。

4. 造血幹細胞移植

FA患者にとって、造血幹細胞移植のみが造血障害に対して唯一根治が期待できる治療法である。通常の再生不良性貧血で用いられる放射線照射や大量シクロフォスファミド (cyclophosphamide; CY) の投与では、粘膜障害や移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) が重症化し、成績不良であった。少量のCYと局所放射線照射の併用が標準的な前処置法として用いられ、GVHDに対するシクロスポリンA (cyclosporine A; CyA) の投与により、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) 一致同胞間移植の成績は向上した¹⁶⁾。しかし、放射線照射による二次癌を含む晩期障害の関連が注目され¹⁷⁾、CY単剤投与による移植方法も試みられているが¹⁸⁾、高レベルモザイクの多いわが国のFA患者には慎重に検討すべきである。HLA一致同胞ドナーが得られる確率は低いため、HLA一致同胞以外の代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、従来の前処置法では高い生着不全と急性GVHDのため満足すべき治療成績は得られなかった¹⁵⁾。最近FAの患者に対して、フルダラビン (fludarabine; Flu) を含む移植前処置が開発され、飛躍的に移植成績が向上した¹⁹⁾²⁰⁾。本邦でもHLA一致同胞ドナーからの移植では、Fluを含む前処置法で移植されたFA患者の7例全例が生存中である²¹⁾。また非血縁や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例が生存中であり²²⁾、造血細胞移植学会の一元化登録例の解析ではFluを含む前処置では約90%の5年生存率が得られている²³⁾。以下に、最近の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

幹細胞ソースは原則的に骨髄を用いる。FAに対する造血細胞移植後の二次発癌は、慢性GVHDが大きな危険因子になるので通常、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。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も推奨しないが、移植細胞数が多く、Fluを含む前処置を用いた成績の向上が報告されている²⁴⁾。

FA患者の移植時期としては、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、非腫瘍化例でも10~15歳を移植適応年齢の目安とする。全例が移植の適応ではなく、軽症例は経過観察であり、輸血依存となれば、上記年齢を考慮して血縁および非血縁ドナーからの移植

を施行する。予後不良と推測される染色体異常である3番や7番染色体の異常や芽球増加を伴う不応性貧血 (refractory anemia excess of blasts; RAEB) 以降の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。白血病のほとんどがAMLであるが、AMLの定まった治療法はなく、寛解を得るのが困難なことが多い。強度を減少させたFLAG (フルダラビン+シタラビン+G-CSF) 療法²⁵⁾や少量のシタラビン持続投与も病勢の抑制には効果が期待できる。

Fluを用いた移植前処置とGVHD予防法を表に示す (表3, 4)。MDSの中でも芽球の増殖を伴わない不応性貧血 (refractory anemia; RA) までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、HLA一致の同胞間移植では局所照射を省いて行う。高レベルモザイクが多い本邦のFAに対するHLA一致同胞間移植でも非照射Fluレジメンで安定した生着が得られることが報告されている²¹⁾。また予後不良なRAEB以降のMDSとAMLに対する前処置はHLA一致同胞ドナーと代替ドナーのどちらも同じで、4.5Gyの全身照射 (total body irradiation; TBI) を用いた方法を用いている。FAのRAEBやAMLに対するまとまった移植成績の報告は少なく、BouladらはTBI 4.5Gy+Flu+CYレジメンを用いて、10例の代替ドナー移植を行い、8例が27~90か月を経て生存している²⁶⁾。

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歳以上では短期メソトレキセート (day 1に10mg/m², day 3, 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) に短期メソトレキセート (day 1に15mg/m², day 3, 6, 11に10mg/m²) を併用する。なお、東海大学ではHLA不一致の代替ドナーからの移植では上記にミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) を併用している。主な代替ドナーからの移植成績を表5に示す。Fluレジメンでの移植成績の向上が得られたが、HLA一致同胞と同様に非照射レジメンで安定した生着が得られるかは今後慎重に検討すべきである。

5. 合併症治療

FA患者では自然経過の中での固形癌の発生率が高く、また、移植患者では移植前処置で使用する放射線やアルキル化剤の感受性が高いことに加えて、慢性GVHDの合併によっても固形癌の発生が高まるため長期的な観察が必要である。固形癌の化学療法は困難であり、手術療法が主体となるため早期発見が重要である。FA患者にとってヒトパピローマウイルスのワクチン接種は女性患者における子宮頸部癌だけではなく、頭頸部癌にも有効な手段となり得るかもしれない。

身体合併症は小児外科、整形外科、耳鼻科等連絡を

表3 Fanconi 貧血に対するフルダラビンをを用いた移植前処置法

再生不良性貧血および RA HLA 一致同胞ドナー Flu 25mg/m ² ×6days (day-7 ~ day-2) CY 10mg/kg×4days (day-5 ~ day-2) ATG 1.25mg/kg×4days (day-5 ~ day-2)	代替ドナー TLI/TAI 3Gy (分割なし) (day-8) Flu 25mg/m ² ×6days (day-7 ~ day-2) CY 10mg/kg×4days (day-5 ~ day-2) ATG 1.25mg/kg×4days (day-5 ~ day-2)
RAEB および急性白血病 (ドナーに関わらず同一前処置) TBI 4.5Gy (3 分割) (day-9 ~ day-8) Flu 25mg/m ² ×6days (day-7 ~ day-2) CY 10mg/kg×4days (day-5 ~ day-2) ATG 1.25mg/kg×4days (day-5 ~ day-2)	

RA : refractory anemia, RAEB : refractory anemia excess of blasts

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

表4 Fanconi 貧血に対する GVHD 予防法

HLA 一致同胞ドナー 10 歳未満 CyA (1.5mg/kg ×2/日 2 または 3 時間点滴)	10 歳以上 CyA (1.5mg/kg ×2/日 2 または 3 時間点滴) 短期メソトレキセート (day 1 に 10mg/m ² , day 3, 6 に 7mg/m ²) を併用
代替ドナー (年齢は問わない) タクロリムス (0.02 ~ 0.03mg/kg/日 持続点滴) 短期メソトレキセート (day 1 に 15mg/m ² , day 3, 6, 11 に 10mg/m ²) を併用	

GVHD : graft-versus-host disease, HLA : Human Leukocyte Antigen, CyA : cyclosporine A

表5 代替ドナーからの Fanconi 貧血に対する造血細胞移植の報告

ドナー	前処置	T 細胞除去/ CD34 選択	症例数	移植後 生存率	観察期間 (月)	報告者
HLA 一致非血縁	CY + TAI/TBI + ATG	+/-	69	33%/3 年	4 ~ 168	Guardiola ¹⁵⁾
代替	Flu + CY + ATG + TAI	-	27	96%/1 年	8 ~ 56	Yabe ²²⁾
代替	Non-Flu	+/-	22	全体で 38%/8 年	全体で 6 ~ 97	Medeiros ²⁷⁾
	Flu-based	+/-	25			
非血縁	Non-Flu	+/-	52	13%/3 年	10 ~ 69	Wagner ²⁸⁾
	Flu-based	+/-	46	52%/3 年	63 ~ 163	
血縁/非血縁	Non-Flu	+/-	39	59%/8 年	全体で 3 ~ 192	Locatelli ¹⁹⁾
	Flu-based	+/-	25	86%/8 年		
血縁/非血縁	Non-Flu	-	17	35%	全体で 0.5 ~ 149	Stepensky ²⁰⁾
	Flu-based	-	24	83%		

HLA : human leukocyte antigen, CD : cluster of differentiation, Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation, TBI : total body irradiation

とり手術を施行する。FA 患者では低身長, 糖尿病, 甲状腺機能低下症や原発性性腺機能不全などの内分泌異常を伴う症例が多く, 病状にあわせて治療を行う。

おわりに

日本小児血液学会の中央診断システムが 2009 年 2

月から導入され、FA等の先天性骨髄不全症候群が疑われる際には診断依頼施設に各々の先天性骨髄不全症の専門家による遺伝子診断等を含めたアドバイスが行われ、疾患登録も着実に行われている。後天性再生不良性貧血と診断されていた症例から先天性再生不良性貧血を見いだすことは、移植を含めた治療法が異なるため極めて重要である。しかしながら、先天性骨髄不全症候群の責任遺伝子は約半数で変異が確認できにすぎず、新規遺伝子の発見に向けて研究が進められている。また、FAは、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固形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る。Fluを含む移植前治療法の開発により、血液学的異常の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、固形癌をはじめとして今後の検討課題も多い。

文 献

- 1) Fanconi G. Familiare infantile perniziosaartige anämie (pernizioses blutbild und konstitution). *Jahrbuch Kinderheilk* 1927 ; 117 : 257—280.
- 2) Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A. Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. *Humangenetik* 1964 ; 1 : 194—196.
- 3) Sasaki MS, Tonomura A. A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res* 1973 ; 33 : 1829—1836.
- 4) 谷口俊恭. Fanconi 貧血の分子機構：最近の進歩. *日本小血会誌* 2009 ; 23 : 225—235.
- 5) 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.
- 6) Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002 ; 15 : 4649—4654.
- 7) 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.
- 8) Hamanoue S, Yagasaki H, Tsuruta T, et al. Myeloid lineage-selective growth of revertant cells in Fanconi anemia. *Br J Haematol* 2005 ; 132 : 630—636.
- 9) Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia registry study. *Blood* 1994 ; 84 : 1650—1655.
- 10) Kulter DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. *Blood* 2003 ; 101 : 1249—1256.
- 11) 矢部みはる, 谷ヶ崎博, 迫 正廣, 他. Fanconi 貧血の全国調査—二次調査報告. *日小血会誌* 2003 ; 17 : 554—556.
- 12) Mehta PA, Harris RE, Davies SM, et al. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogen* 2010 ; 203 : 180—186.
- 13) 矢部みはる, 矢部普正, 小島勢二, 他. Fanconi 貧血 診療の参照ガイド (平成 22 年度改訂版). 小澤敬也編. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド (平成 22 年度改訂版), 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. 栃木県 : 自治医科大学内科学講座血液学部門. 2011 : 209—223.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia : a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996 ; 87 : 386—392.
- 18) 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.
- 19) Locatelli F, Zecca M, Pession A, et al. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen : a report from the Italian pediatric group. *Haematologica* 2007 ; 92 : 1381—1388.
- 20) Stepensky P, Shapira MY, Balashov D, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 ; 17 : 1282—1288.
- 21) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, et al. Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatric Transplant* 2012 ; in press.
- 22) Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, et al. Allogeneic hematopoietic 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.

- 23) 矢部みはる, 高橋義行, 稲垣二郎, 他. TRUMP登録された Fanconi 貧血に対する造血細胞移植の検討. 第34回日本造血細胞移植学会総会. 2012 (抄録).
 - 24) Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients : Risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 1073—1082.
 - 25) Mehta PA, Ileri T, Harris R, et al. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 48 : 668—672.
 - 26) Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anemia. *Bri J Haematol* 2008 ; 140 : 644—655.
 - 27) de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative stem cell source in Fanconi anemia patients : analysis of 47 patients from a single institution. *Braz J M Biol Res* 2006 ; 39 : 1297—1304.
 - 28) Wagner JE, Eapen M, Macmillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007 ; 109 : 2256—2262.
-

総 説

Congenital Dyserythropoietic Anemia

—現状と今後の課題—

滋賀医科大学小児科¹⁾, 聖路加国際病院小児科²⁾

多賀 崇¹⁾ 真部 淳²⁾

要 旨

Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA) は、先天的に赤血球系前駆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。代表的な3タイプ以外にいくつもの亜型があり、貧血も重度から軽度まで多彩である。従来は欧米からの報告がほとんどであり、我が国では極めて稀と考えられてきたが、近年、学会による調査ならびに厚労省の班研究により、国内の症例も一定数存在することがわかってきた。今後、本疾患への認識が高まり、CDA 疑い例の遺伝子検査を含む中央診断が採用されることより、我が国における CDA 症例が的確に把握されることが期待される。

キーワード：Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA)、先天性貧血、黄疸、鉄過剰

CDA とは

先天的に赤血球系前駆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。特徴的な骨髄赤芽球の形態異常を持つこと、赤血球系以外の造血細胞に異常を認めないことが、他の先天性骨髄不全症候群と異なる。CDA は 1966 年に Crookston らにより初めて提唱され、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⁾。

CDA の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。一部のタイプで責任遺伝子が明らかになってきているが、CDA の診断は依然として臨床的に行われている。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ことが多い。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(図1)。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と赤芽球の形態異常がみられる。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。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来す。

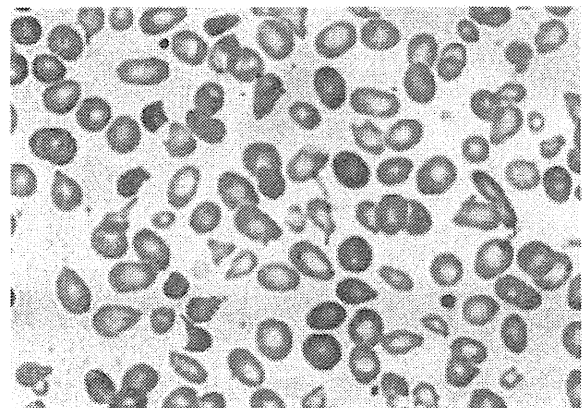


図1 CDA の末梢血像
赤血球の大小不同、奇形、染色不同などがみられる

連絡先住所：(〒520-2192) 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学小児科

多賀 崇

表1 CDA 各病型の特徴

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

表2 CDA を疑うべき病態

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

表3 CDA の鑑別診断

先天性疾患	サラセミア homozygosity of HbC 不安定ヘモグロビン症 遺伝性球状赤血球症 thiamine-responsive anemia with diabetes and deafness pyruvate kinase deficiency 先天性骨髓異形成症候群
後天性疾患	ビタミン B12 欠乏症 葉酸欠乏症 鉄欠乏性貧血 骨髓異形成症候群 飲酒過剰 急性骨髄性白血病 hairy cell leukemia 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 arsenic poisoning 抗腫瘍剤投与後 骨髓移植後

そのほか, 各タイプ別に特徴的な所見を有する(表1). 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.

表2にCDAを疑うべき所見を示す. 先天性貧血で, 異常形態を有する骨髓での赤芽球前駆細胞を認め, 貧血の程度に比し網赤血球の増加が不十分な場合に本疾患を疑い, 表3にあげるような疾患を除外できれば, CDAの可能性が高いと考えてよい. 各病型に一致した遺伝子異常が確認できれば確定診断となる. 注意すべき点として, 貧血は臨床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, 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. 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ので注意が必要である.

各論 (臨床的特徴と検査成績, 遺伝子)

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(表1), 近年この分類に合致しない症例が報告されている.

CDA type I

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, 性差はなく, 常染色体劣性の遺伝形式をとるとされている²⁾. 出生前を含めあらゆる年齢で診断されるが, 多くは小児期に診断される. 新生児期にみられる所見としては, 子宮内発育不全, 肝腫大, 高ビリルビン血症, 肝酵素の上昇, 持続性肺高血圧症などがある. しばしば輸血が必要となるが, 輸血依存となるのは10%未満である. 小児期にはパルボB19ウイルス感染などのストレスを契機に発見, 診断されることが多く, 胆石発作が契機な場合もある. 貧血が軽度の場合は見逃される場合がある. 頭頂骨や前頭骨に

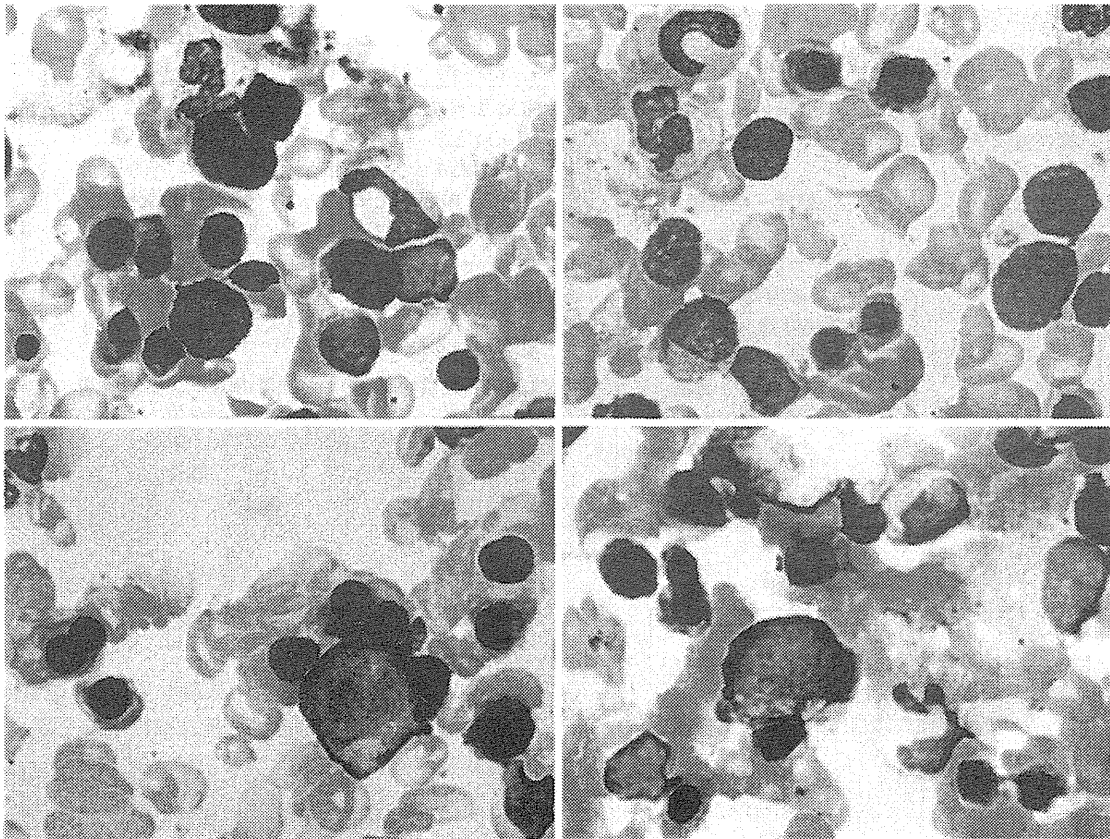


図2 CDA type I の骨髓像

巨赤芽球様変化を伴う赤芽球の過形成，不規則な核膜や多核の赤芽球がみられる（名古屋大学小児科 土居崎小夜子氏より借用）

Extramedullary hematopoietic foci を認めることもある。鉄過剰による症状は通常小児期以降にみられるが、これは輸血依存の患者だけではない。無効造血が起こっているためヘプシジンが減り、鉄吸収が増加するためである。したがって、除鉄療法を行わないと徐々に血清フェリチン値は上昇していく。最近、サラセミアで過増幅していることが知られていた TGF β スーパーファミリーの一つである GDF15 が CDAI でも過増幅していることが報告された。GDF15 はヘプシジンレベルを下げることから、CDAI における鉄過剰に関与していると推察されている³⁾。低身長、四肢末端や爪の奇形、椎骨の変形、皮膚色素沈着異常など、骨格異常を合併することもある。血液検査の概略を表 1 に示す。70% の症例で MCV が高値で、macrocytosis、奇形赤血球、大小不同を認める。溶血性貧血に比べると網赤血球の増加が少ないのも特徴である。正染性赤芽球や好塩基性斑点をもつ赤血球がみられることもある。光学顕微鏡での骨髓所見は、他の CDA と同様、巨赤芽球様変化を伴う赤芽球の過形成が特徴で、不規則な核膜や二核から時に三、四核の赤芽球がみられる。CDA type I に特異的な所見としては、赤芽球の internuclear

chromatin bridge (図 2) があるが、ごくわずか (0.5~8%, 平均 3%) の赤芽球にしか見られないので、注意深い検鏡が必要である。

電子顕微鏡での骨髓所見は、中間から後期赤芽球の 40~60% に特徴的な heterochromatin pattern を示し、このヘテロクロマチンはスポンジ様変化を伴いスイスチーズ様と表現される (図 3)。

ベドウィン族の解析から責任遺伝子が 15q15.1-15.3 であることがわかり、2002 年、責任遺伝子 *CDAN1* が同定された⁴⁾。進化過程で保存された遺伝子で、Codanin-1 がそのコードされた蛋白である。Codanin-1 は細胞分裂の中間期 (interphase) のヘテロクロマチンに存在し、S 期の間、増加すること、*CDAN1* のプロモーターは転写因子 E2F のバインディングサイトを持つこと⁵⁾など少しずつこの遺伝子の機能が解明されつつあるが、健康人ならびに CDA I 患者でのその機能はまだ不明である。

CDA type II

II 型も常染色体劣性遺伝で、CDA の中でもっとも高頻度とされ、南イタリアを中心に 300 例以上の報告がある⁶⁾。貧血が軽度のことが多く、Type I より診断年齢

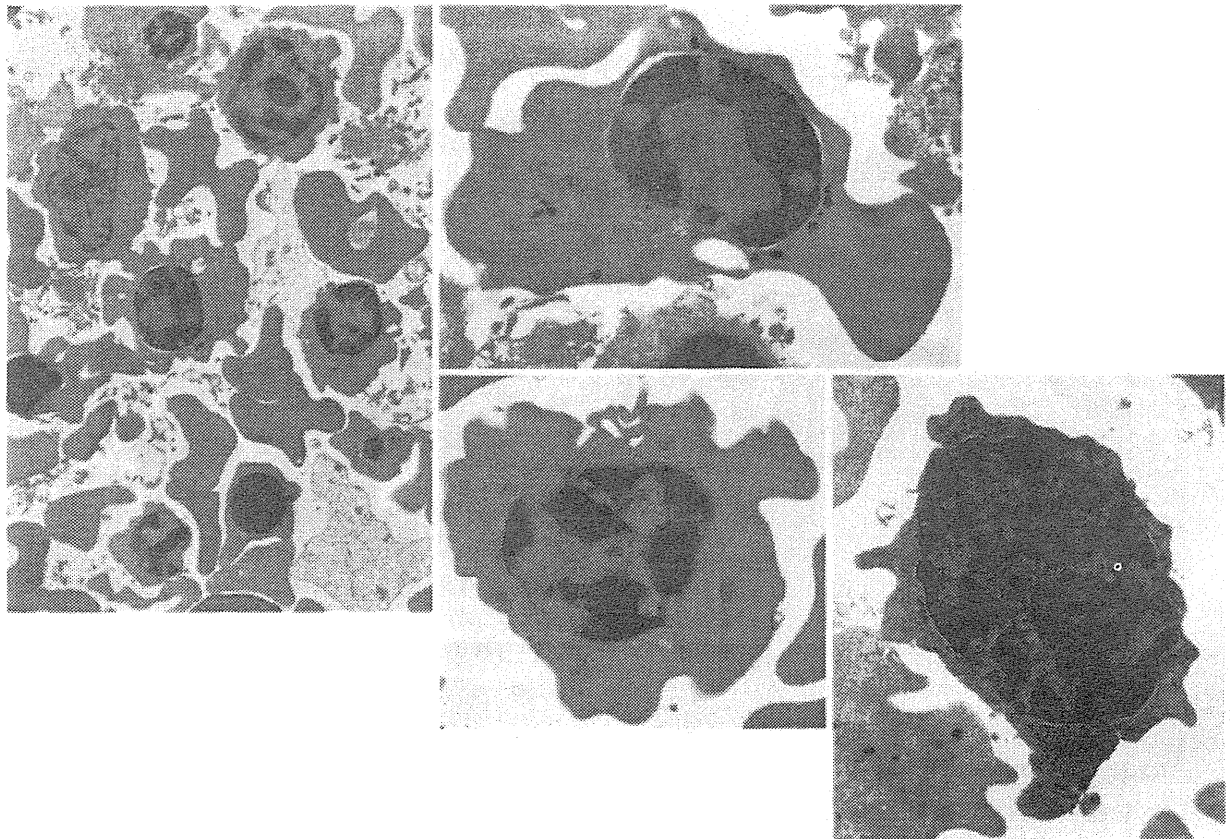


図3 CDA (type I) の骨髄電顕像
赤芽球前駆細胞の変性像や核膜の intertwinning が見られる

は大きい。症状は、貧血以外に黄疸(90%)、脾腫(70%)、肝腫大(45%)を認める。高年齢では肝硬変や心障害、内分泌障害など鉄過剰の症状で発見される場合もある。Type I 同様、パルボ B19 などの感染を契機にした急激な貧血を契機に発見されることもある。貧血は正球性で末梢の赤血球形態は様々な色調不同を伴う大小不同、奇形赤血球を認める。赤血球やその前駆細胞に好塩基斑点を認めることもある。骨髄は type I 同様、赤芽球過形成であるが、正球性で二核の赤芽球を 10~35% 認める(図 4-a)。この二核の赤芽球の核は、type I が非対称性なのに対し、type II では同じサイズである。偽ゴーシェ細胞といわれる、蓄積病でみられるようなマクロファージがみられることがある。Type I でみられる internuclear chromatin bridge のような特異的な所見は type II にはない。電顕では、type I のようなスイスチーズ様でなく、細胞膜内周の二重膜構造がみられる。CDA type II は、当初 hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum lysis test (HEMPAS) として報告されたように、acidified serum test (Ham test) 陽性が典型的といわれている。これは CDA type II 患者の赤血球は酸性化された血清で溶血するもので、患者血球に存在する異常抗原

に対する IgM の反応とされる。CDA type II にかなり特異的な検査であるが、クオリティーコントロールが難しいなど技術的に検査が困難なこともあり、現在では汎用されていない。CDA type IV は Ham テスト陰性以外は type II と同一である。また、CDA type II 患者の血清凝集には抗 i 抗原が含まれていることも知られている。この検査は感度が高いが、特異的ではなく、施設間で違った抗 i 血清を使っていることから比較が難しい。SDS-PAGE 電気泳動による赤血球膜蛋白の解析では、band 3 と 4.5 に低分子化とグリコシル化低下が報告されている。CDA type II 患者の家系の解析から、2009年に20番染色体上の責任遺伝子 SEC23B が同定された⁷⁾。SEC23B は、細胞間輸送に参与するコート蛋白 II 複合体の一部をなしている。SEC23B 変異により、糖鎖付加や小胞体囊のクリアランスが傷害され、赤芽球の分化障害、多核化がおけると推測されている⁸⁾。

CDA type III

III 型は、スウェーデン、アルゼンチン、アメリカ合衆国の家系などから報告がなされ¹⁾、30 例以上が常染色体優性遺伝パターンで発症している。大球性貧血を呈し、貧血の程度は type I, type II より軽度で、鉄過

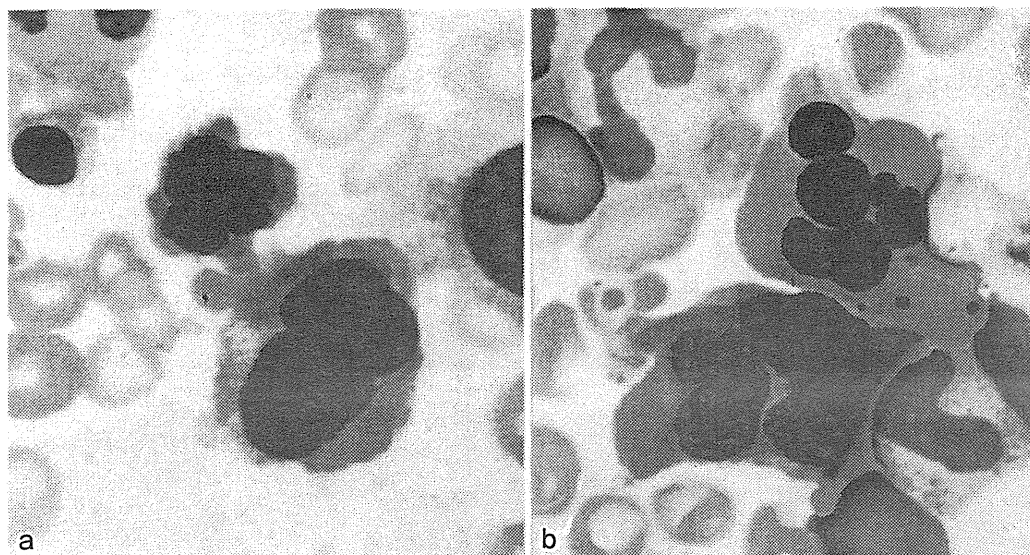


図4 CDA type II (a), type III (b) の骨髓像
 a. 多核の赤芽球がみられる
 b. 多核巨大な赤芽球がみられる

刺症、脾腫も来さない。赤血球形態は、中等から高度の大小不同、奇形を認め、macrocyte、好塩基球斑点も認める。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⁾(図4-b)。15番染色体の長腕(15q21-q25)に責任遺伝子があるとされているが、まだ同定されていない。

CDA 亜型 (Variant)

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⁾。

CDA の治療法、薬物療法、造血幹細胞移植

・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。

・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。除鉄の方法としては寫血あるいは鉄キレート剤の投与がある。後者は従来、持続皮下注を要するDeferoxamine mesilateが用いていたが、近年、経口薬であるDeferasiroxが得られるようになり、コンプライアンスが格段に向上した。

・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。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症候群や門脈血栓発症の報告があり、注意を要する。

・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、保険適応について留意する必要がある。Type IIには無効である。

・その他の薬物療法

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。

・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。わが国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、適当なドナーが得られれば考慮すべきである。

CDA の予後

長期予後に関しては、ドイツのCDA Registryからの報告がある¹¹⁾。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