

9. (3)-5 遺伝性鉄芽球性貧血のガイドラインの改定

遺伝性鉄芽球性貧血診療ガイドライン 平成 27 年度改訂版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究班
主任研究者 伊藤悦朗

遺伝性鉄芽球性貧血担当

張替秀郎 (東北大学大学院 血液免疫学分野)
古山和道 (岩手医科大学 分子医化学)

平成 27 年 (2015 年) 12 月 (改定)

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 重症度基準
 - 4) 診断のフローチャート
 - 5) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状、検査所見
6. 治療法・治療指針
 - 1) 薬物療法
 - 2) 輸血療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言 (表1)

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

表1. 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

	遺伝形式	染色体座	遺伝子	治療法
XLSA ¹⁾	X連鎖性	Xp11.21	ALAS2	ビタミンB6
XLSA/A ²⁾	X連鎖性	Xq13.1	ABCB7	—
SA/GLRX5 ³⁾	常染色体劣性	14q32.13	GLRX5	?
SA/SLC25A38 ³⁾	常染色体劣性	3p22.1	SLC25A38	?
PMPS ⁴⁾	母系遺伝	mitochondria	mitochondria	—
TRMA ⁵⁾	常染色体劣性	1q23.3	SLC19A2	ビタミンB1
MLASA ⁶⁾	常染色体劣性	12q24.33	PUS1-YARS2	—
SIFD/TRNT1 ⁷⁾	常染色体劣性	3p26.2	TRNT1	—

- 1) X連鎖性鉄芽球性貧血 2) 運動失調を伴うX連鎖性鉄芽球性貧血
 3) GLRX5/SLC25A38変異による鉄芽球性貧血 4) Pearson症候群
 5) サイアミン反応性巨赤芽球性貧血 6) ミトコンドリア筋症
 7) B細胞欠損、周期性発熱、発育不全を示す鉄芽球性貧血

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 (表 2)

表2. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準 (平成 27 年度改定)

-
- A. 臨床症状として、貧血、鉄過剰に伴う症状 (膝外分泌障害、肝障害、心機能障害) を主とするが、小児期発症例では神経筋症状を認めうる。
- B. 以下の検査所見を全て満たす
1. 貧血 (男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
 2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現 (15% 以上)
 3. 血清鉄の上昇
 4. 不飽和鉄結合能(UIBC) の低下
 5. 血清フェリチンの上昇
- C. 鑑別診断として以下の疾患が除外できる
1. 骨髄異形成症候群
 2. 二次性鉄芽球性貧血 (薬剤性、アルコール性、鉛中毒、銅欠乏)
 3. その他の先天性疾患
- D. 以下のいずれかの遺伝子異常を認める
ALAS2, *SLC25A38*, *PUS1*, *ABCB7*, *GLRX5*, *SLC19A2*, ミトコンドリアDNA
YARS2, *TRNT1*
-

A によって本症を疑い、B かつD を満たした場合は確実例(Definite) とし、小児期に発症し、B かつC を満たし、家族歴を有する場合は疑い例(Probable)とする。

注1. 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) 重症度基準 (表 3)

表3. 遺伝性鉄芽球性貧血の重症度分類 (平成 27 年度改定)

stage 1 軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
stage 2 中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7-10 g/dL
stage 3 やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 以上
stage 4 重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満

注1 重症度分類の stage 3 以上が指定難病の対象となる。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上の場合は対象外となる。

注2 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない場合でも、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

4) 診断のフローチャート

遺伝性鉄芽球性貧血は、まず鉄芽球の存在、若年発症、遺伝性により疑い、遺伝子解析により診断を確定する。家系の中での遺伝性が明らかでない場合は、造血細胞以外の組織で遺伝子の変異を確認し、胚細胞変異であることを確認する。遺伝性鉄芽球性貧血の中では *ALAS2* 変異による XLSA の頻度が最も高いため、男児で、臨床上位ビタミン B6 に反応性を認めた場合は積極的に遺伝子解析を行う。XLSA の場合は変異 *ALAS2* たんぱく質の活性低下を *in vitro* で確認することも可能である。

5) 鑑別診断

以下に挙げる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

- 薬剤性 (抗結核薬等)、中毒性 (鉛等)、銅欠乏
- アルコール性、
- 骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症の XLSA 症例も報告されていることから(3)、時に遺伝性との鑑別を必要とする。アルコール性、薬剤性の後天性鉄芽球性貧血については、生活歴、治療歴から鑑別する。薬剤性は Vit B6 に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。Vit B6 は ALAS2 の補酵素であるため、その欠乏により、ALAS2 活性が低下し鉄芽球性貧血の発症に至る。抗結核薬の INH はその代表的な薬剤である。多系統の血球に異常が認められる場合や染色体異常が認められる場合は骨髄異形成症候群の診断となるが、貧血のみで染色体異常がなく、ビタミン B6 に反応する場合は、遺伝子解析を考慮するべきである。

3. 疫学

1) 発生頻度 (表 4、5、6)

発症頻度は極めて稀で詳細な疫学データはない。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血は XLSA で、現在までに 94 家系、57 種類の ALAS2 の変異が確認されている (未発表を含める。表 4)。83 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を解析した米国の報告では、ALAS2、SLC25A38、mitochondria DNA、PUS1 に変異を認めた頻度はそれぞれ 37%、15%、2.5%、2.5%であった(4)。厚生労働省研究班 (遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班) にて本邦の遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査したところ、変異遺伝子が確定した症例はすべて ALAS2 遺伝子変異による XLSA であり、SLC25A38、PUS1、ABCB7、GLRX5、SLC19A2 遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血は認められなかった (表 5、6) (5)。

表 4. XLSA における ALAS2 遺伝子変異

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

Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

表 5. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血 (XLSA)

Case number	Age at diag	Gender	Position of ALAS2 mutation	SF3B1 mutation	Hb at onset (g/dl)	MCV at onset (fl)	Increment of Hb by Vit B6 treatment (g/dl)	in vitro enzymatic activity of mutant protein*	
								w/o PLP	with PLP
1	0	M	R170C	N/D	4.8	52.5	1.7	64.1%	72.5% **
2	20	M	R411C	N/D	4.8	52.5	5.2	11.9%	25.1% ref 19
3	68	M	R452C	-	6.0	67.3	No effect	99.9%	94.0% ref 21
4	17	M	D190V	N/D	8.9	66.9	No effect	98.6%	98.5% ref 20
5	36	M	R452C	-	7.4	70.0	No effect	99.9%	94.0% ref 21
6	36	M	M567I	N/D	6.5	64.4	3.4	38.1%	25.2% ref 21
7	14	M	V562A	-	8.1	61.2	4.7	150.6%	116.9% ref 21
8	31	M	R170L	-	4.1	50.8	8.1	31.1%	60.8% **
9	3	M	R452C	-	5.4	54.4	2.9	11.9%	25.1% ref 19
10	62	M	R170L	N/D	8.0	73.9	No effect	31.1%	60.8% **
11	14	M	Ex11 dup.	-	7.1	60.0	No effect	N/D	N/D
12	19	M	Intron 1	-	7.8	73.9	No effect	N/D	N/D
13	4	M	Intron 1	-	6.6	73.6	No effect	N/D	N/D
14	0	M	Intron 1	-	3.9	65.0	No effect	N/D	N/D
15	20	M	Intron 1	-	7.6	82.0	1.4	N/D	N/D

*% of WT, ** present study, N/D: not done

表 6. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血 (XLSA 以外)

Case number	Age at diag (y.o)	Gender	Family history	Gene mutation							Hb (g/dl)	MCV (fl)	Response to Vit B6
				ALAS2	SLC 25A38	GLRX5	ABCB7	SLC 19A2	PUS1	mtDNA			
16	0	M	-	-	-	-	-	-	-	-	6.8	88.1	N/D
17	32	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	11.2	69	+
18	36	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	10.8	67.3	+
19	18	F	+	-	-	-	-	-	-	N/D	9.3	96.2	+
20	0	F	-	-	-	-	-	-	-	-	5.6	88.3	N/D
21	0	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	+	4.7	92.5	N/D
22	0	F	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	+	3.3	131	N/D
23	1	F	-	-	+	-	-	-	-	N/D	N/A	N/A	N/D

N/D: not done, N/A: not available
mtDNA: Mitochondria DNA

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(6)。一方、thiamine transporter である SLC19A2 遺伝子の変異によるミトコンドリア鉄沈着は、thiamine 欠乏によるスクシニル CoA の不足が原因と考えられている(7)。ただし、SLC19A2 の変異による鉄芽球性貧血は XLSA と異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、XLSA 同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。Pearson-marrow-pancreas 症候群は mitochondria DNA の欠失によるものであり、神経・筋・外分泌機能に障害が認められ、多くは乳児期に死亡する(8)。鉄芽球の形成機序は明らかとなっていないが、呼吸鎖遺伝子の異常によって鉄の還元障害が起こり、フェロケラターゼによるプロトポルフィリンへの鉄挿入が不全となっている可能性が考えられる。GLRX5 はヘムと並ぶ鉄利用分子である鉄—硫黄クラスターの合成に関わる遺伝子であり(9)、ABCB7 はこの鉄—硫黄クラスターのミトコンドリアからの排出を担うトランスポーターである(10)。いずれも、鉄—硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが、その機序は共通でない。すなわち、GLRX5 の変異による鉄着は IRP を介した ALAS2 活性低下によるものと考えられているが、ABCB7 の変異においては、これらの所見は確認されていない。PUS1 及び YARS2 は tRNA の生合成・代謝に関与する遺伝子であり、本遺伝子群の変異により、ミトコンドリアでのたんぱく質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが、鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっていない(11,12)。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(13)。さらに近年、ミトコンドリア DNA にコードされる ATP6 遺伝子の変異により PUS1・YARS2 変異例と同様な筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を呈する報告(14)、遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損、周期性発熱、発育障害を示す症候群(SIFD: congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay)が報告された(15)。SIFD の原因遺伝子は、tRNA の成熟に重要な TRNT1 遺伝子の変異であることが明らかとなった(16)。

5. 臨床症状、検査所見

1) 貧血

病型により軽度～中等度まで認められる。原因遺伝子が同じであっても、変異によって重症度が異なる。

2) ヘモクロマトーシス

病型と輸血量によりその程度は異なる。

HFE 遺伝子に変異を認めるとヘモクロマトーシスの進行速度が速いが、日本人ではその遺伝子の変異の頻度は少ないといわれている。

3) その他の合併症

ALAS2 および SLC25A38 以外の遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血の場合、ミトコンドリア機能異常などにより、造血不全以外の臓器障害 (Ataxia、代謝性アシドーシス、膵外分泌不全、インスリン依存性糖尿病、神経症状など) を認めることがある。

4) 各病型の特徴

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

GLRX5 変異による遺伝性鉄芽球性貧血 : *Glutaredoxin5* の変異で Fe-S clusters 合成が障害される結果、ミトコンドリアに鉄が沈着する。骨髄での環状鉄芽球は少ないが、中等度の貧血、肝脾腫、鉄過剰を認める。

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

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

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

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

Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA) : 極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患。筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を特徴とする。*Pseudouridylate synthase 1 gene (PUS1)* 及び *Tyrosyl-tRNA Synthase 2 (YARS2)* の欠損により発症する。

6. 治療法

1) 薬物療法

(ア) ビタミン補充療法

Pyridoxine 投与

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

Thiamine 投与

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

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(イ) 鉄キレート療法

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

2) 輸血療法

必要に応じて施行する。

3) 造血幹細胞移植

これまでに 3 例の報告がある (17)。いずれも造血能の回復を認めており、造血幹細胞移植は効果があると考えられる。ただし、ヘモクロマトーシスを伴っている症例が多く、その他の合併症が致命的となる可能性もあるため、前処置等に配慮が必要と考えられる。

7. 問題点・将来展望

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

参考文献

1. Rudles RW, Falls HF. Hereditary (?sex-linked) anemia. *Am J Med Sci.* 1946;211:641-57
2. Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific δ -aminolevulinic acid synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood.* 1994; 84:3915-24.
3. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, Shimada T, Miyaoka K, Kanda C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood.* 2003 ;101:4623-4.
4. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54:271-278.
5. Ohba R., Furuyama K., Yoshida K., Fujiwara T., Fukuhara N., Onishi Y., Manabe A., Ito E., Ozawa K., Kojima S., Ogawa S., Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol.* 2012; 92: 1-9.
6. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet.* 2009 ;41:651-3.
7. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1999 ;22:300-4.
8. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr.* 1979;95:976-84.
9. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2007;110:1353-8.
10. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet.* 1999;8:743-9
11. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA) *Am J Hum Genet.* 2004 ;74:1303-8.
12. Riley LG, Cooper S, Hickey P, Rudinger-Thirion J, McKenzie M, Compton A, Lim SC, Thorburn D, Ryan MT, Giegé R, Bahlo M, Christodoulou J. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, *YARS2*, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87:52-9.
13. Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinic acid synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood.* 2003;101:1188-93.
14. Burrage LC, Tang S, Wang J, Donti TR, Walkiewicz M, Luchak JM, Chen LC, Schmitt ES, Niu Z, Erana R, Hunter JV, Graham BH, Wong LJ, Scaglia F. Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m.8969G>A) in the mitochondrial encoded ATP6 gene. *Mol Genet Metab.* 2014 Jun 30.
15. Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina PJ, Klaassen RJ, Chakraborty P, Geraghty MT, Major-Cook N, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Fleming MD, Wynn RF. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood.* 2013;122:112-23.

16. Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, Mamady H, Naas T, Durie D, Campagna DR, Lau A, Sendamarai AK, Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina PJ, Klaassen RJ, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Wynn RF, Laxer RM, Minniti CP, Moppett J, Bordon V, Geraghty M, Joyce PB, Markianos K, Rudner AD, Holcik M, Fleming MD. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood*. 2014;124:2867-71.
17. Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, Ryder J, Nieto Y, Rabinovitch R et al., Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow transplantation*. 2003;32:1053-6.

11. (4)-3 Congenital dyserythropoietic anemia のガイドラインの改定
(平成 27 年 12 月)

Congenital Dyserythropoietic Anemia の 診療ガイドライン 平成 27 年度改訂版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班
研究代表者 伊藤悦朗

Congenital Dyserythropoietic Anemia 担当

真部 淳	(聖路加国際病院 小児科)
神谷尚弘	(聖路加国際病院 小児科)
長谷川大輔	(聖路加国際病院 小児科)
多賀 崇	(滋賀医科大学 小児科)

平成 27 年 (2015 年) 12 月 (改訂)

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 重症度分類
3. CDA の分類
4. 予 後
5. 治療法・治療指針
6. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言 (表1、2)

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、1966年に Crookston らによって提唱された、成熟障害による赤芽球系無効造血を呈する先天性疾患群で、慢性貧血、黄疸、胆石、脾腫および続発性ヘモクロマトーシスを来す。赤血球系の障害は赤芽球系前駆細胞レベルから生じ、形態異常は多染性および正染性赤芽球レベルで著明である。1968年に Heimpel と Wendt が形態異常に基づいてこれらの疾患群を I 型から III 型の 3 病型に分類した (表1) ¹⁾。今でもこの分類が広く用いられているが、CDA が疑われながらこの 3 病型に該当しない亜型も散見される (表2)。

2. 診断

1) 疾患概念 (表1、2)

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。原則として顆粒球系、リンパ球系および血小板系に異常はみられないが、亜型の中には血小板減少を合併するものもある (表2)。

貧血は基本的に大球性貧血であるが小児期には正球性貧血を呈することもある。貧血の程度は軽症から重症まで様々であるが、輸血などの介入を要さない例も多く、小児期に輸血依存であっても徐々に貧血の改善がみられる例もある。特に思春期以降は重症感染症や妊娠、大手術などの機会を除き輸血が必要になることは少ないようである ²⁾。また、サラセミアなど他の赤血球疾患を合併することがあり、その場合、貧血は重症となり得る ²⁾。溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる ³⁾。末梢血塗抹標本では赤血球の大小不同、奇形赤血球、多染性、好塩基性斑点などがみられる。骨髄では赤芽球の著明な増加がみられ、各病型ごとにそれぞれ特徴的な所見を有する (表1、2)。検査所見の特徴として黄疸 (間接型ビリルビンの上昇)、脾腫、ハプトグロビンの低下などが挙げられる。輸血されなくても鉄過剰状態のため血清鉄の上昇も特徴的所見であり、続発性ヘモクロマトーシスを来す危険が高い。

表1. CDAの古典的3病型

	I 型	II 型	III 型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 <i>CDAN1</i>	20q11.2 <i>SEC23B</i>	15q21-25 <i>KIF23</i>
貧血の程度	軽度-中等度	軽度-重度	軽度-中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像 (光顕)	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン架橋	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%)
骨髄の赤芽球像 (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	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表2. CDA I～IV型および亜型の比較

CDA病型	I	II	III	IV	亜型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性、 または伴性
報告数	～150例	～370例	3家系	20例未満	20例以上
形態学的特徴	巨赤芽球変化 クロマチン構造異常 クロマチン架橋	多核赤芽球	巨大多核赤芽球	多核赤芽球	他の病型に準じる
責任遺伝子	<i>CDANI</i>	<i>SEC23B</i>	<i>KIF23</i>	<i>KLF1</i>	不明 (一部でGATA1異常)
染色体	15q15.1-3	20q11.2	15q21-25	19p13.2	不明 (Xp11.23)
奇形徴候	骨格系異常など	まれ	B細胞、網膜	種々	中枢神経 血小板減少
治療	インターフェロンα 除鉄	摘脾 除鉄	不明	不明	不明

2) 診断基準と鑑別疾患 (表3、4、5)

表4にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られ、骨髄所見と他疾患の除外からCDAの可能性が考えられる場合は、遺伝子検査を行い診断確定する。注意すべき点として、貧血は臨床上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成長とともに改善することがあること、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。また、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。診断基準を表4に示す。

表3. CDAを疑う所見

-
- a. 黄疸がある、あるいは黄疸の既往 (重度あるいは遷延性新生児黄疸を含む) がある
 - b. 赤芽球系の無効造血 (骨髄での赤芽球過形成と末梢血の網赤血球減少)
 - c. 末梢血での赤血球形態異常 (大小不同、奇形赤血球、多染性、塩基性斑点など)
 - d. 骨髄での赤芽球形態異常 (クロマチン架橋、多核赤芽球、巨赤芽球変化など)
 - e. 大球性貧血
 - f. 輸血歴、輸血依存性
 - g. 脾腫
 - h. 原因不明の慢性貧血の家族歴
 - i. 四肢、骨格奇形
 - j. 赤血球形態異常
 - k. 上記には該当しないが原因不明の貧血がある
-

表 4. Congenital dyserythropoietic anemiaの診断基準（平成 27 年度改定）

下記 a-i にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合は CDA を疑い、骨髓穿刺と除外診断、遺伝子検査（*CDAN1*、*SEC23B*、*KLF1*）などを行い、診断確定する。表 1 に各病型の診断基準を、表 5 に鑑別すべき疾患を示す。なお、CDA の診断はかように高度な判断を伴うため、一施設で決定せず、学会の中央診断委員会などで討議した後に決定されるべきである。本新患が疑われるが既知の遺伝子異常がない場合は、次世代シーケンシングなどで他の先天性赤血球異常症を除外することが望ましい。

- 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

表 5. CDA と鑑別を要する疾患

先天性疾患

サラセミア
不安定ヘモグロビン症
遺伝性球状赤血球症
ピルビン酸キナーゼ欠損症
先天性骨髓異形成症候群

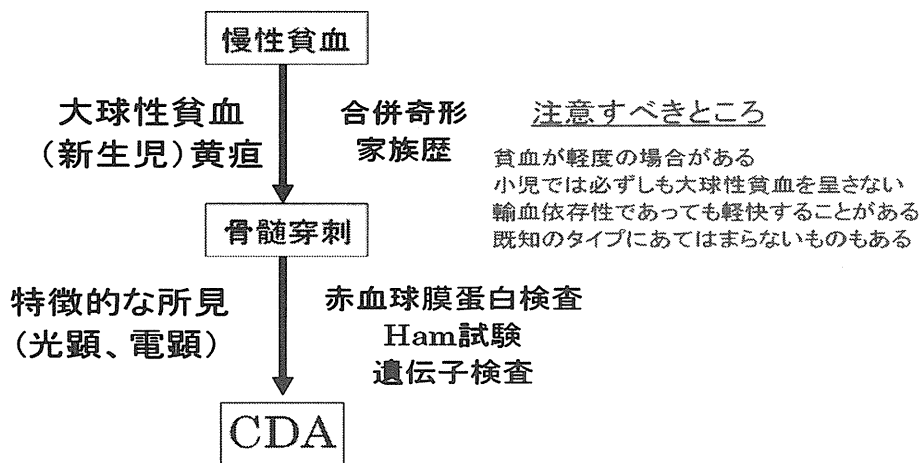
後天性疾患

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
急性骨髓性白血病
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
抗腫瘍剤投与後
骨髓移植後

3) 診断のフローチャート（図 1）

先天性溶血性貧血と診断されていた症例が後から CDA と診断されることがしばしばあり、他の先天性貧血疾患や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患の除外は必須である。図 1 には診断のフローチャートを示す。

図1 CDA 診断へのフローチャート



4) 重症度分類 (表6)

重症度分類の stage 3 以上が指定難病の対象となる。

表6. Congenital dyserythropoietic anemiaの重症度分類 (平成27年度改定)

stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度 7-10 g/dL
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 以上
stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dL 未満

注1 重症度分類の stage 3 以上が指定難病の対象となる。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上の場合は対象外となる。

注2 症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない場合でも、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3. CDA の分類 (表1、表2)

I型はクロマチン架橋などクロマチン構造の異常が特徴的である。中東や北アフリカの遊牧民であるベドウィン族に多く、常染色体劣性の遺伝形式をとる⁴⁾。通常はMCVが100-120fLの大球性貧血を呈し、生涯にわたり輸血不要の軽症例から出生直後からの輸血依存例まで貧血の程度は様々である。一部の症例では合指などの骨格系異常の合併が報告される。骨髄は巨赤芽球変化に加え、細胞分裂が不完全に終わった1対の赤芽球の核同士が細いクロマチンにて架橋されていることが特徴的である。責任遺伝子として15番染色体上に座位するCDAN1が同定された⁵⁾。CDAN1の機能については明らかでない点が多いが、細胞分裂過程におけるクロマチン形成に関与すると考えられている。

II型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に300例以上の報告がある^{6),7)}。CDAの中でもっとも高頻度でI型の3倍もの症例が報告されている²⁾。貧血の重症度は様々ではあるが、一般に軽症例が多くしばしば成人期に診断される³⁾。正球性を呈することが多く、骨髄でもI型のような巨赤芽球変化が目立たない一方で、多核赤芽球の存在が特徴的である。CDAの中でII型だけがHam試験陽性となる⁸⁾。2009年に責任遺伝子として20番染色体上に座位するSEC23Bが同定された⁹⁾。SEC23Bの変異により小胞体からゴルジ体への新規合成蛋白の輸送が障害されるものと考えられている。SEC23Bの変異の種類によって重症度が異なる可能性が示唆されている³⁾。

III型はスウェーデンの家系の報告より¹⁾、15番染色体上に責任遺伝子が座位するものと推測されているが症例数が極めて少ないこともあり同定には至っていなかった。しかし、最近、原因遺伝子としてKIF23が同定された¹⁰⁾。骨髄で10核以上にもなる多核の巨大赤芽球がみられることが特徴である¹¹⁾。

I、II、IIIのいずれの病型にもあてはまらないCDAは亜型とされ、これまでにIV型からVII型までが報告されている¹²⁾。IV型はII型ないしIII型と同様に多核赤芽球を特徴とする骨髓所見を呈するがHam試験は陰性である。2010年にIV型の責任遺伝子として19番染色体上に座位する*KLF1*が同定された¹³⁾。*KLF1*は赤芽球造血に重要な転写因子である。さらに、CDA with prominent erythroblastosis after splenectomy, CDA with intraerythrocytic inclusions, CDA with thrombocytopeniaなどが亜型に含まれる。興味深いことにDown症候群の一過性骨髓異常増殖症の原因である*GATA1*遺伝子の異常がCDA with thrombocytopeniaで認められている²⁾。

4. 予後

長期予後に関して、ドイツのCDA Registryからの報告がある。19家系21例(診断時年齢0.1-45歳、中央値17.3歳)を最長37年間追跡したもので、12例が輸血をされ、うち5例は4歳までに複数回の輸血を施行されたが、4歳以後は輸血不要となっていた。全例でヘモクロマトーシスを認め、9例が除鉄療法を受けた。5例が死亡しており(死亡時年齢31-57歳)、死因は心疾患と肝疾患の合併が3例、耳の扁平上皮癌が1例、摘脾後敗血症が1例であった¹⁴⁾。

2006年に多賀らが行った全国調査で確認されたCDAの12例のうち5例が死亡しており(死亡時年齢8ヶ月-15歳)、1例は肝硬変であったが、他はCDAと直接関連しない死因だった¹⁵⁾。

5. 治療法、薬物療法、造血幹細胞移植

・輸血療法

多くの症例は生涯にわたり貧血を呈するが、貧血自体は軽症～中等症であることが多く、輸血が必要となることは少ない。1回でも輸血が必要となった例はI型の50%、II型の10%で、その後も輸血依存となるのはその一部のみである²⁾。

・除鉄

輸血依存でなくても鉄過剰となりうるため血清フェリチン値の定期的なモニタリングが必要である。除鉄を開始するフェリチン値のカットオフとして1000～1500 $\mu\text{g/l}$ が推奨されている¹²⁾。輸血依存があれば積極的に除鉄を考慮する。

・摘脾

CDAは赤血球寿命が短縮していることから、II型など一部の症例で有効であるといわれている。摘脾によってHbは上昇し、血清ビリルビンは減少するが、遺伝性球状赤血球症と比較すると有効性は低い上に鉄過剰を防ぐことはできない。II型以外でも有効例は報告されているが、効果を予測する因子は見つかっていない。摘脾によって血小板数が増加し、Budd-Chiari症候群や門脈血栓症を来した報告があり、注意を要する。

・インターフェロン

I型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。II型には無効である。

・そのほかの薬物療法

赤芽球過形成に対してビタミンB12や葉酸を補充が行われる。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(HSCT)

輸血依存性のI型、 β サラセミアを合併したII型などで報告がある。多賀らの調査でも亜型の1例でHSCTが行われ輸血不要となっていた¹⁵⁾。ヘモクロマトーシスを合併していても十分な除鉄を先行させて非血縁ドナーからのHSCTを行った例の報告もあり¹⁶⁾、適当なドナーがいる輸血依存例には考慮すべきであろう。適切な前処置に関する検討は少ないが、頻回輸血による肝障害などのリスク因子を有する症例が多いことから、サラセミア患者に対する移植管理方法を参考にしてブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリンを用いた骨髓破壊的前処置が用いられることが多いようである^{16, 17)}。

6. 問題点、将来展望

これまでは臨床所見、血液・検査所見、形態学的所見、さらには他疾患の除外に基づいて CDA の診断が行われてきたことから、既存の病型に合致せず確定診断が得られない例も多かった。これまでに *CDAN1*、*SEC23B*、*KLF1*、*KIF23* などの責任遺伝子が発見されており、今後はこれらの解析を用いることで診断がより正確に行われることが期待される。また、CDA 自体が稀少疾患である上に、各亜型に属する症例数は極めて少ないため連鎖解析などの手法を用いた責任遺伝子の同定は困難であったが、エクソームシーケンスやディープシーケンスによって新規の責任遺伝子が発見されれば、さらなる診断精度の向上が得られるであろう。

本邦においても 2006 年度の高賀らの全国調査により CDA 患者が存在することが確認されたが、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されて実態が十分に把握できていない可能性が高い。本疾患に遭遇する機会が多いと考えられる新生児科医や内科医などに本疾患が十分認識されていない現状を鑑みると、班研究などを中心に本疾患の啓発活動を行う必要がある。その上で、遺伝子検査も含めた中央診断を取り入れることで的確な診断と症例の把握が可能になることが期待される。

参考文献

1. Heimpel H and Wendt F: Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 1968; 34: 103-115.
2. Iolascon A, Esposito MR, Russo R: Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica* 2012; 97: 1786-1794.
3. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol*. 2014;89:E169-175.
4. Tamarly H, Shalv H, Liria D, et al: Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood* 1996; 87: 1763-1770.
5. Dgany O, Avidan N, Delaunay J, et al, Congenital dyserythropoietic anemia type I ins caused by mutations in codanin-1. *American J Hum Genet* 2002; 71: 1467-1474.
6. Gasparini P, Miraglia del Giudice E, et al. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1112-1116.
7. Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II: exclusion of seven candidate genes. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30: 22-29.
8. Iolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects. *Haematologica* 1996; 81: 543-559.
9. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, et al. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009; 41: 936-940.
10. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, Norberg A, Month S, Sandström H, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, *KIF23*. *Blood*. 2013;121(23):4791-9.
11. Heimpel H: Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; 83: 613-621.
12. Wickramasinghe SN and Wood WG: Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 2005; 131: 431-446.
13. Arnaud L, Saison C, Helias V, et al. A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor *KLF1* causes a congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 721-727.
14. Heimpel H, Schwarz K, Ebnöther M, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood* 2006; 107: 334-340.
15. 高賀崇、伊藤剛、浅見恵子、ほか: Congenital dyserythropoietic anemia の全国調査. *日小血誌* 2008; 22: 233-238.
16. Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al: Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E69-73.
17. Unal S, Russo R, Gumruk F, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Pediatr Transplant*. 2014 Jun;18(4):E130-133.

15. (5)-1 先天性角化不全症の重症度分類 (平成27年12月)

先天性角化不全症診療の診療ガイドライン 平成27年度改訂版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班
研究代表者 伊藤悦朗

先天性角化不全症全担当

山口博樹 (日本医科大学 血液内科)
小島勢二 (名古屋大学 小児科)

平成27年(2015年)12月(改訂)

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 重症度基準
 - 4) 診断のフローチャート
 - 5) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状、検査所見
6. 治療法・治療指針
 - 1) 薬物療法
 - 2) 輸血療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望