

表 2. 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM 番号
1. 重症先天性好中球減少症						
(a) SCN1 (ELANE 異常症)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	ELANE	202700
(b) SCN2 (GFI1 欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/Tリンパ球減少	AD	GFI1	613107
(c) SCN3 (Kostmann 病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害, MDS/白血病	AR	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3 欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, 老化, 活性酸素産生	先天性心疾患, 泌尿生殖器畸形, 内耳性難聴, 体容・四肢の静脈拡張	AR	G6PC3	612541
(e) SCN5 (VPS45 欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄細胞分化, マイグレーション	髄外造血, 骨髄線維化, 腎肥大	AR	VPS45	615285
2. 糖原病 1b 型						
	好中球, 単球・マクロファージ	骨髄細胞分化, 老化, 活性酸素産生	空腹時血糖, 乳酸アンダーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	G6PT1	232220
3. 周期性好中球減少症						
	好中球	分化	他の白血球, 血小板の周期性変動	AD	ELANE	162800
4. X 連鎖性好中球減少症						
	好中球, 単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	RAS	300299
5. P14/LAMTOR2 欠損症						
	好中球, リンパ球, メラニン産生細胞	核内体生成	低ガンマグロブリン血症, CD8T 細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長障害	AR	ROBL3/LAMTOR2	610389
6. Barth 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋萎縮, 成長遅延	XL	Infazzin (T4Z)	302060
7. Cohen 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
8. Barth 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	心筋症, 筋萎縮, 成長遅延	XL	Infazzin (T4Z)	302060
9. Cohen 症候群						
	好中球	骨髄細胞分化	網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	COH1	216550
8. 好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症						
	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症, 白血球減少, MDS	AR	CFEBP57	613276
9. JAGN1 変異						
	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯形成異常	AR	JAGN1	616012
10. 3-Methylglutonic aciduria						
	好中球	骨髄細胞分化	小頭症, 低血島, 筋萎縮低下, けいれん, 白内障, 子宮内発育遅滞	AR	CEFB	616254
11. G-CSF 受容体 (CSFR3) 異常症						
	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSF に反応なし	AR	CSFR3	138971

5) 重症度分類

先天性好中球減少症の重症分類を表 3 に示す。

表 3. 先天性好中球減少症の重症度分類 (平成 26 年度作成)

軽 症から中等症	皮膚感染症, 咽頭扁桃炎, 口内炎, リンパ節炎, 歯肉炎/歯周病, 肛門周囲膿瘍, 蜂窩織炎
重 症	肺炎, 肺膿瘍, 肝膿瘍, 脾膿瘍, 敗血症, 中枢神経系感染症 (比較的稀)

- *好中球絶対数 (ANC) の程度とは関係なく, 感染症の頻度とその重症度が先天性好中球減少症の重症度となる。
- *慢性好中球減少時に骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病への移行・進展は最重症合併症であり, 造血幹細胞移植が必須となる。
- *口内炎, 歯肉炎/歯周病は, 慢性感染症としてみられることが多い。

3. 疫学

発生頻度 確定的な数字はないが, 本邦例の集積から 100 万人に 1-2 人の発生頻度である。現在までに周期性好中球減少症を含めると 100 例近い患者数である。

遺伝子解析が施行されている症例の集計から, 本邦の先天性好中球減少症は ELANE 変異 (SCN1), HAX1 変異 (SCN3), 糖原病 1b 型, 周期性好中球減少症, Barth 症候群などに限定されている。常染色体性優性遺伝形式をとる SCN1 (ELANE 遺伝子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く, 75~80% を占めている。HAX1 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ, 全例ホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で, 常染色体性劣性遺伝形式をとる。

その頻度は約 15% である。それ以外の先天性好中球減少症 5% 以下の比率である。

4. 病因・病態からみた臨床症候

生後早期からの慢性好中球減少のために, 一般的に乳児期早期から皮膚感染症, 膈炎, 上下気道炎, 口内炎などの細菌感染症を反復し, 時に重症化, 遷延化がみられる。表に示すように責任遺伝子により, 多彩な合併所見があることも特徴である。HAX1 変異による SCN3 では発達障害, 神経学的異常 (精神運動発達遅滞, 難治性のけいれん発作) を合併する。

周期性好中球減少症を含め, 慢性好中球減少症では慢性歯肉炎, 慢性歯周炎は必発であり, 時に歯牙の脱落が認められる。また, 肛門周囲の感染症にも注意が必要である。

5. 治療

先天性好中球減少症での感染予防にはST合剤の投与（48 mg/kg/day）と、真菌感染対策としてのイトラコナゾール投与が用いられるが、感染症予防としては不十分である。G-CSFが用いられるようになってから感染症合併頻度の減少と治癒率の向上から長期生存が可能となった。G-CSF投与量は症例により異なり、5～120 μg/kg/day（平均10 μg/kg/day）の高用量が必要となる。90%以上の症例で好中球数増加と臨床症状の改善がみられるが、一部G-CSF不応症例が存在する。SCNにおけるG-CSFの長期投与は感染症対策には有効であるが、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病に進展することが明らかとされている。8 μg/kg/day以上の投与では10年で40%の症例が、8 μg/kg/day以下では約10%がMDS/AMLに移行しているため長期投与症例では十分な注意が必要である。MDS/AML移行例ではほとんどの症例でG-CSF受容体の点突然変異が認められるので、遺伝子変異や染色体変化（モノソミー7）に留意し、定期的な骨髄検査を含めた慎重な経過観察が必要である。

現段階での唯一の根治療法である。2015年にヨーロッパ（EBMT & SCETIDE）から136例の造血幹細胞移植が報告された。本邦ではOshimaらがまとめている。多施設でのまとめであるので、前方視的な論文ではなく、詳細なガイドラインに結びつくものではない。移植関連の死亡が17%あり、総生存率は82%であった。病期、年齢、移植源、HLA一致度、前処置等が種々であることから、評価は難しいが10歳未満でHLA一致ドナーからの移植成績が良好であることが結論づけられている。従来報告では、MDS/AML移行後の造血幹細胞移植の成績は極めて不良であることから、G-CSF投与が必要な症例において、どの時期で造血幹細胞移植を行うか、明確な指標はないが、低年齢層での移植が推奨されるであろう。われわれの施設では、すべてfludarabine, cyclophosphamide, antithymoglobulin, melphalan, TBIを基本とした前処置で10例の骨髄移植を行い、一次生着不全はなく、血縁者間で混合キメラの症例があるが、すべての症例で安定した好中球数を保っている。すべての症例で臨床的易感染性は消失し、Karnofsky performance status score は90%以上で100%の生存率である（論文作成中）。

参考文献

1. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, et al: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital neutropenia. *N Engl J Med* 320: 1574-80, 1989.
2. Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 333: 487-93, 1995.
3. Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 89: 2369-75, 1997.
4. Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al: Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23: 433-36, 1999.
5. Dale DV, et al: Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96: 2317-2322, 2000.
6. Kawaguchi H, Kobayashi M, Nakamura K, et al: Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia. *J Leuk Biol* 73: 225-34, 2003.
7. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, et al. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 34: 905-14, 2013.
8. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 27: 19-41, 2013.
9. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 22: 3-11, 2015.
10. Klein C, et al: HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature Genetics* 39: 86-92, 2007.
11. Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HA1 gene. *J Med Genet* 45: 802-7, 2008.
12. Xia J, Bolyard AA, Rodger E et al. Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 147: 535-42, 2009.
13. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13: 596-606, 2013.
14. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al: The incidence of leukemia and mortality from sepsis in

5. 治療

先天性好中球減少症での感染予防にはST合剤の投与（48 mg/kg/day）と、真菌感染対策としてのイトラコナゾール投与が用いられるが、感染症予防としては不十分である。G-CSFが用いられるようになってから感染症合併頻度の減少と治癒率の向上から長期生存が可能となった。G-CSF投与量は症例により異なり、5～120 µg/kg/day（平均10 µg/kg/day）の高用量が必要となる。90%以上の症例で好中球数増加と臨床症状の改善がみられるが、一部G-CSF不応症例が存在する。SCNにおけるG-CSFの長期投与は感染症対策には有効であるが、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病に進展することが明らかとされている。8 µg/kg/day以上の投与では10年で40%の症例が、8 µg/kg/day以下では約10%がMDS/AMLに移行しているため長期投与症例では十分な注意が必要である。MDS/AML移行例ではほとんどの症例でG-CSF受容体の点突然変異が認められるので、遺伝子変異や染色体変化（モノソミー7）に留意し、定期的な骨髄検査を含めた慎重な経過観察が必要である。

現段階での唯一の根治療法である。2015年にヨーロッパ（EBMT & SCETIDE）から136例の造血幹細胞移植が報告された。本邦ではOshimaらがまとめている。多施設でのまとめであるので、前方視的な論文ではなく、詳細なガイドラインに結びつくものではない。移植関連の死亡が17%あり、総生存率は82%であった。病期、年齢、移植源、HLA一致度、前処置等が種々であることから、評価は難しいが10歳未満でHLA一致ドナーからの移植成績が良好であることが結論づけられている。従来報告では、MDS/AML移行後の造血幹細胞移植の成績は極めて不良であることから、G-CSF投与が必要な症例において、どの時期で造血幹細胞移植を行うか、明確な指標はないが、低年齢層での移植が推奨されるであろう。われわれの施設では、すべてfludarabine, cyclophosphamide, antithymoglobulin, melphalan, TBIを基本とした前処置で10例の骨髄移植を行い、一次生着不全はなく、血縁者間で混合キメラの症例があるが、すべての症例で安定した好中球数を保っている。すべての症例で臨床的易感染性は消失し、Karnofsky performance status score は90%以上で100%の生存率である（論文作成中）。

参考文献

1. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, et al: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital neutropenia. *N Engl J Med* 320: 1574-80, 1989.
2. Dong F, Brynes RK, Tidow N, et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 333: 487-93, 1995.
3. Tidow N, Pilz C, Teichmann B, et al. Clinical relevance of point mutations in the cytoplasmic domain of the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 89: 2369-75, 1997.
4. Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al: Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23: 433-36, 1999.
5. Dale DV, et al: Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96: 2317-2322, 2000.
6. Kawaguchi H, Kobayashi M, Nakamura K, et al: Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia. *J Leuk Biol* 73: 225-34, 2003.
7. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, et al. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 34: 905-14, 2013.
8. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL et al. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 27: 19-41, 2013.
9. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 22: 3-11, 2015.
10. Klein C, et al: HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature Genetics* 39: 86-92, 2007.
11. Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HA1 gene. *J Med Genet* 45: 802-7, 2008.
12. Xia J, Bolyard AA, Rodger E et al. Prevalence of mutations in ELANE, GF11, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 147: 535-42, 2009.
13. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13: 596-606, 2013.
14. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al: The incidence of leukemia and mortality from sepsis in

24. (8)-3 先天性血小板減少症の診療ガイドラインの策定

先天性血小板減少症の診療ガイドライン 平成 27 年度策定

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

先天性血小板減少症担当

國島伸治 (国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)

2015年12月作成、第1版

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 分類
 - 3) 診断基準
 - 4) 鑑別診断フローチャート
 - 5) 重症度分類
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
 - 1) 出血症状
 - 2) 貧血
 - 3) 合併症
6. 治療法
 - 1) 出血症状
 - 2) 骨髄不全

1. 緒言

日常診療において血小板減少を見る機会は少なくない。血小板減少をきたす原因は多岐にわたるが、血小板の産生低下、消費あるいは破壊の亢進、脾機能亢進に大別される。多くの場合は後天的要因によるものであり、肝硬変、SLE、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)、急性白血病、再生不良性貧血などが原因にあげられる。先天性血小板減少症はきわめてまれであると考えられてきたが、従来考えられていた程まれではなく、日常診療において十分遭遇する頻度で存在することが明らかになっている。また、確定診断がつかないために ITP と診断されステロイドなどによる不必要な治療を受けることも少なくない。慢性 ITP と診断される症例の 10%程度には先天性血小板減少症が含まれていると考えられる。また、汎血球減少を呈する先天性骨髄不全症候群では血小板減少が先行することも多い。先天性血小板減少症の治療は補充療法が中心となるが、不必要な治療を施行しないためにも確定診断は重要である。

2. 診断

1) 疾患概念

巨核球の増殖・分化異常、あるいは巨核球からの血小板放出機構の異常により血小板数が減少する先天性疾患である。

2) 分類 (表 1)

先天性血小板減少症は単一の疾患ではなく原因は様々である。現在では 20 数種類の原因遺伝子が判明している。遺伝形式や原因遺伝子別により分類可能であるが、臨床的には血小板サイズによる分類が容易で理解しやすく、血小板サイズが小型である先天性血小板減少症、正常大血小板の先天性血小板減少症、血小板サイズが大型である先天性巨大血小板性血小板減少症に分類される (1, 2)。疾患一覧を表 1 に示す。

血小板サイズの指標となる平均血小板容積 (Mean platelet volume: MPV、正常値 7-12fl) は自動血球計数装置から算出されるが、大型血小板が存在する場合は不正確になるため MPV 値のみで血小板サイズを評価してはならない。そのため、末梢血塗抹標本上での血小板形態観察と血小板サイズの評価は特に重要である。小型血小板は正常 MPV 以下である。末梢血塗抹標本上、赤血球大 (直径 $8\mu\text{m}$) 以上は巨大血小板、正常血小板の 2 倍程度 (直径 $4\mu\text{m}$) は大型血小板と判別する。

表1 血小板サイズにより分類した先天性血小板減少症

血小板サイズ	Disease	遺伝形式	遺伝子	特徴
小型	Wiskott-Aldrich症候群	X, AR	<i>WASP, WIP</i>	免疫不全、湿疹、易感染性
	X連鎖性血小板減少症	X	<i>WASP</i>	軽度の湿疹、易感染性
正常大	先天性無巨核球性血小板減少症	AR	<i>MPL</i>	巨核球著減、骨髓不全へ移行
	橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症	AD	<i>HOXA11</i>	橈骨尺骨癒合、骨髓不全へ移行
	橈骨欠損を伴う血小板減少症	AR	<i>RBMSA</i>	橈骨欠損、年齢と共に血小板数正常化
	急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症	AD	<i>RUNX1</i>	AML/MDSへ移行
	常染色体優性遺伝性血小板減少症	AD	<i>ANKRD26</i>	血小板 α 顆粒減少、急性白血病へ移行
	チトクロームC異常症	AD	<i>CYCS</i>	巨核球アポトーシス
	大型あるいは巨大血小板			
<i>MYH9</i> 異常症	AD	<i>MYH9</i>		
May-Hegglin異常			明瞭な白血球封入体	
Sebastian症候群			不明瞭な白血球封入体	
Fechtner症候群			Alport症状を合併	
Epstein症候群			Alport症状を合併、不明瞭な白血球封入体	
Bernard-Soulier症候群	AR	<i>GP1BA, GP1BB, GP9</i>	GP1b/IX発現欠損	
DiGeorge/口蓋心顔面症候群	AD	22q11.2欠失	隣接遺伝子症候群による <i>GP1BB</i> 欠失	
GP1Ib/IIIa異常症	AD	<i>ITGA2B, ITGB3</i>	恒常的活性化型GP1Ib/IIIa	
<i>ACTN1</i> 異常症	AD	<i>ACTN1</i>	血小板大小不同	
2B型 von Willebrand病	AD	<i>VWF</i>	GP1b/IXに対する高親和性vWF	
<i>TUBB1</i> 異常症	AD	<i>TUBB1</i>	胞体突起形成不全	
Gray platelet症候群	AR	<i>NBEAL2</i>	α 顆粒欠損	
<i>GFI1B</i> 異常症	AD	<i>GFI1B</i>	α 顆粒減少と貧血を伴う	
<i>GATA1</i> 異常症	X	<i>GATA1</i>	赤血球造血異常を合併	
Paris-Trousseau/Jacobsen症候群	AD	11q23欠失	隣接遺伝子症候群による <i>FLII</i> 欠失、巨大 α 顆粒	

AD: 常染色体優性; AR: 常染色体劣性; X: X連鎖性

3) 診断基準 (表2)

先天性血小板減少症において共通した所見は、1) 生後からの血小板数の減少、2) 血小板減少を来しうる他の疾患が否定できる、3) 出血症状を認める場合は点状出血や紫斑などの粘膜出血、である。しかし、先天性血小板減少症の原因は多様であるため、疾患毎に臨床像は異なる。診断基準案を表2に示す。

表2 先天性血小板減少症の診断基準 (案)

診断基準
1 生後から持続する血小板数の減少 (10万/ μ l以下) がある。 ただし、1~2万/ μ lと血小板減少が重度であったり、10~14万/ μ lと血小板減少が軽度のこともある。
2 出血症状を認める場合は点状出血や紫斑などの粘膜出血が主であり、通常関節内出血は認めない。 出血症状は重篤なこともあり、出血症状を認めないこともある。
3 血小板減少を来し得る他の疾患を否定できる。注1)
4 以下の所見があれば確実性が増す。 1) 家族歴を有する。 2) 各疾患特異的な特徴や検査所見を有する (図1、2、表1)。 3) 先天性血小板減少症にみられる遺伝子変異を有する (図1、2、表1)。
5 診断に際しては、1および2によって先天性血小板減少症を疑い、3によって他の疾患を除外し、4によって診断をさらに確実なものとする。

注1

- (i) 主として破壊の亢進によるもの：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、SLE およびその類縁疾患、抗リン脂質抗体症候群、DIC、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少症 (TTP)、血球貪食症候群、HIV 感染症、Kasabach-Merritt症候群など。
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、白血病、骨髓異形成症候群、癌の骨髓転移など。
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など。
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Fanconi貧血、Shwachman-Diamond症候群、先天性角化不全症など。

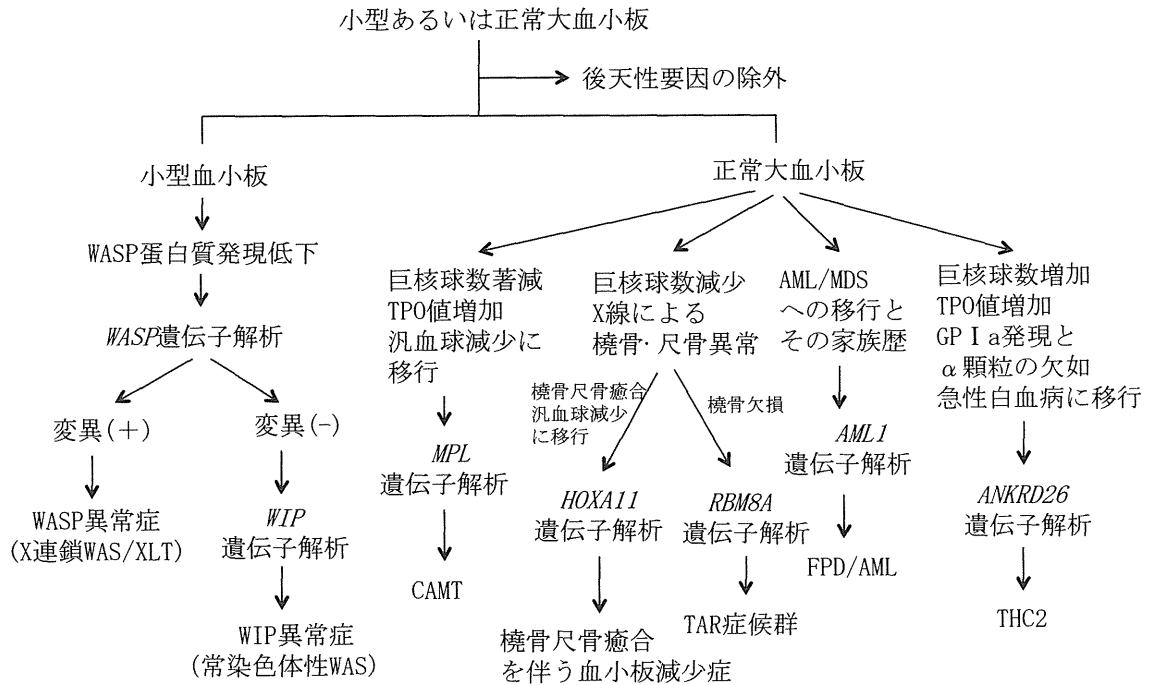
4) 鑑別診断 (図1)

小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症と大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症は異なる診断フローチャートにて診断される。

(i) 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症 (図1) (2)

小型血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、フローサイトメトリー法により白血球のWASP 蛋白発現量を解析する。発現低下を認める場合、*WASP* 遺伝子検査を施行する(3)。

正常大血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、理学的所見が重要であり、上腕X線検査により橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症と橈骨欠損を伴う血小板減少症が鑑別診断される。先天性無巨核球性血小板減少症、急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症、常染色体優性遺伝性血小板減少症では疾患特異的な検査所見がないため、鑑別診断には遺伝子検査が必要である(4, 5)。

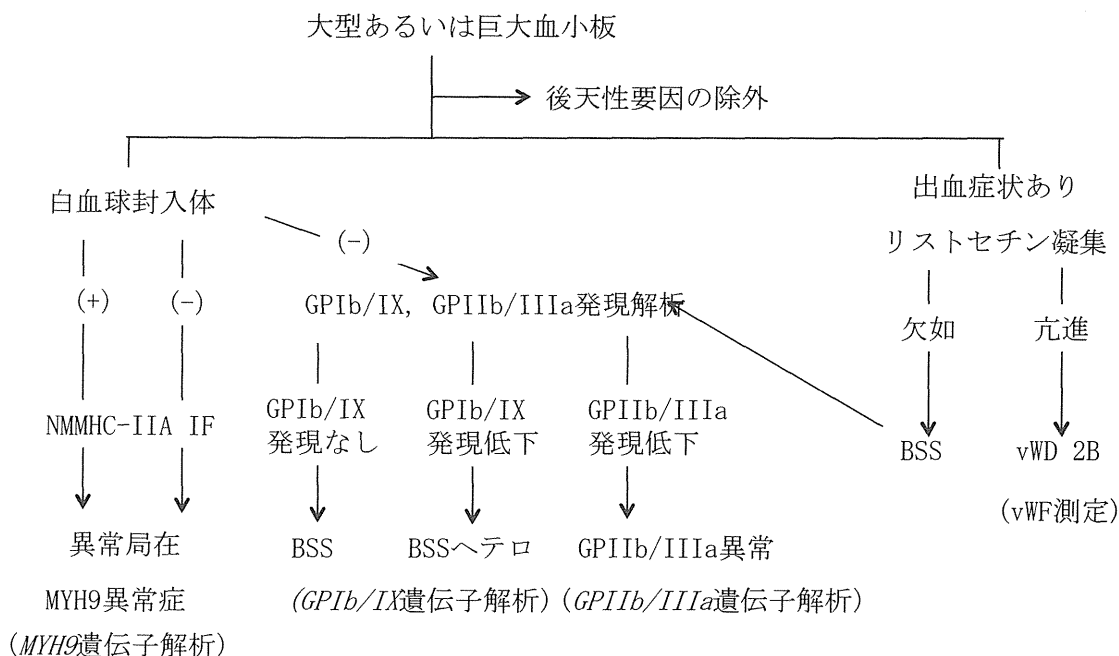


・正常大血小板減少症の稀な疾患としてのCytochrome c異常症は巨核球数と血小板凝集能は正常であり、その鑑別にはCytochrome c 遺伝子解析を行う。

図1 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート

(ii) 大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症 (図2)

大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症が疑われる場合、図2に示す系統的鑑別診断フローチャートにより約60%の症例で確定診断が可能である(1)。顆粒球細胞質にデーレ様封入体を認める場合、May-Hegglin 異常に代表される MYH9 異常症の可能性が高く、顆粒球における非筋ミオシン重鎖 IIA 蛋白の異常凝集同定により MYH9 異常症と診断される(6)。フローサイトメトリー法による血小板 GPIIb/IX および GPIIb/IIIa 発現量解析では Bernard-Soulier 症候群とその保因者および GPIIb/IIIa 異常症が診断される(7, 8)。Bernard-Soulier 症候群と 2B 型 von Willebrand 病では出血症状を認め、血小板のリストセチン凝集を欠如する場合には Bernard-Soulier 症候群、低濃度において凝集を認める場合には 2B 型 von Willebrand 病を疑い、精査へと進む(9)。以上において診断されない場合、血小板の β 1-tubulin 局在解析、進展血小板における非筋ミオシン重鎖 IIA 蛋白局在解析により、それぞれ β 1-tubulin 異常症および ACTN1 異常症が診断される(10, 11)。血小板色調が灰色である場合には gray platelet 症候群と GPIIb 異常症(12, 13)、赤血球形態異常を伴う場合には GATA1 異常症と GPIIb 異常症(13, 14)、血小板 α 顆粒が大型である場合には Paris-Trousseau 症候群を疑う(15)。



- ・ 上記フローチャートで診断されない場合にはβ1-tubulin遺伝子解析を行なう
- ・ 灰色血小板の場合には電顕解析を行なう (Gray platelet症候群)
- ・ 赤血球形態異常がある場合にはGFI1b, GATA1遺伝子解析を行なう
- ・ 血小板α顆粒が巨大である場合にはParis-Trousseau/Jacobsen症候群を疑う

図2 大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート

5) 重症度分類 (表3)

表3 重症度分類 (平成26年度作成)

軽症	血小板数 5万/μL 以上
やや軽症	血小板数 2万/μL 以上 5万/μL 未満
中等症	血小板数 2万/μL 未満
重症	血小板数 1万/μL 未満

* ただし、出血症状は血小板減少の程度とは必ずしも一致せず、疾患によっては血小板数の低下が軽度あるいは正常でも重篤な出血症状を呈することがある。

3. 疫学

1) 発生頻度

先天性血小板減少症は稀少疾患であり、正確な疫学データはない。大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症家族性の発症頻度は人口10万人当たり1人と推定されており、MYH9異常症の頻度が最も高く全体の約40%を占め、次いでBernard-Soulier症候群が約10%を占める。小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の発症頻度はさらに低いと考えられている(1, 2)。

2) 予後

生命予後は良好であるが、先天性無巨核球性血小板減少症では骨髓造血不全による再生不良性貧血となる(16)。急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症および常染色体優性遺伝性血小板減少症では急性白血病などの血液悪性疾患を発症することがある(17, 18)。

4. 病因・病態

血小板産生機構は、血液造血幹細胞からの巨核球への分化、巨核球成熟、巨核球からの血小板放出、の3段階に大別される(19)。正常大血小板を伴う先天性血小板減少症では巨核球増殖に関わる遺伝子に異常があるため、巨核球数の減少きたす。巨核球からの血小板放出への影響は少ないため、産生される血小板サイズは正常である。ホメオボックス遺伝子は胚発生の初期に組織の前後軸と体節を決定するが、一部の遺伝子群は巨核球にも発現するためハプロ不全により巨核球減少と前腕形成異常をきたす(5)。MPLは巨核球分化と増殖に重要な役割を果たすが、造血幹細胞維持にも働くため、先天性無巨核球性血小板減少症では生後には巨核球減少を認めるのみであるが、徐々に造血幹細胞が枯渇し汎血球減少を呈する(16)。

大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症では、巨核球成熟および巨核球からの血小板放出機構に異常をきたすことが病因である(20)。通常巨核球数の減少は認めない。巨核球からの血小板放出は、巨核球細胞質から形成される多数の糸状の細長い胞体突起に生じる膨隆部分が前血小板として産生され、流血中で正常大の血小板へと成熟する胞体突起形成モデルが提唱されている(19)。胞体突起形成は微小管線維の伸長によりおこり、同時に細胞骨格蛋白の再構成がおこる。TUBB1異常症やACTN1異常症の病因はここにある(21, 22)。巨核球の分化と成熟は間質との接触、信号伝達因子、サイトカイン・ケモカインなどの液性因子の作用により時空間的に制御される。巨核球に働く転写因子の異常により巨核球成熟と胞体突起形成は阻害される。Bernard-Soulier症候群、GPIIb/IIa異常症、2B型 von Willebrand病では接着蛋白とその受容体の異常による信号伝達機構異常が病因である(7, 23, 24)。

5. 臨床症状

1) 出血症状

臨床症状として出血症状を認める。出血症状は点状出血や紫斑などの粘膜出血が主であり、通常関節内出血は認めない。血小板数5万/ μ l以上の軽症例では出血症状を認めることは少ないが、血小板GPIIb/IXを欠如するBernard-Soulier症候群では血小板数に関わらず重篤な出血症状を呈する。2B型 von Willebrand病では遺伝子変異により異なるが血小板数減少と血小板粘着機能異常による出血症状を呈する(9)。GPIIb/IIa異常症は血小板無力症と異なり、重篤な出血症状を呈しない。他の先天性血小板減少症では、概ね血小板数と出血症状の程度は一致する。

2) 貧血

GPIIb異常症およびGATA1異常症では赤芽球造血の異常があるため軽度の貧血を呈する(13, 14)。

Bernard-Soulier症候群では重篤な出血症状があるため二次性貧血を呈する。先天性無巨核球性血小板減少症では生後には巨核球減少を認めるのみであるが、徐々に造血幹細胞が枯渇し重症再生不良性貧血となる(16)。

3) 合併症

Wiskott-Aldrich症候群およびその軽症型であるX連鎖血小板減少症では免疫不全、湿疹、易感染性を呈する。橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症と橈骨欠損を伴う血小板減少症では前腕骨の異常を認める(3)。急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症および常染色体優性遺伝性血小板減少症では急性白血病などの血液悪性疾患を合併することがある(17, 18)。

MYH9異常症ではアルポート症状(腎炎、難聴、白内障)を合併することがあり、遺伝子異常部位によりその発症頻度に関連性がある(25)。

6. 治療法

1) 出血症状

出血症状が著しい場合や手術などの外科的処置の場合には血小板輸血を行う。日常の出血予防としてはε-アミノカプロン酸やトラネキサム酸が用いられることが多い。止血管理に難渋する症例には遺伝子組み換え活性化型凝固第VII因子の有効性が報告されている。MYH9異常症ではTPO受容体作動薬の有効性が報告されている。重要なことは、診断が確定した時点で疾患の説明を十分に行い、日常生活の指導や出血に対する教育を行うことである。各種抗生剤や非ステロイド抗炎症剤は血小板機能抑制作用を持つため注意が必要である。

2) 骨髄不全

先天性無巨核球形血小板減少症では造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。

参考文献

1. 國島伸治. 先天性巨大血小板症の鑑別診断. 小児血液・がん学会雑誌 49:382-386, 2012.
2. 笹原洋二. ITP との鑑別が必要な小型・正常大の血小板を有する遺伝子血小板減少症. 日本小児血液・がん学会雑誌 52:311-316, 2015.
3. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:84-90, 2009.
4. Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet* 44:435-439, 2012.
5. Thompson AA, Nguyen LT. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 26:397-398, 2000.
6. Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, et al. Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest* 83:115-122, 2003.
7. Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al. Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the alphaIIb beta3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117:5479-5484, 2011.
8. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 76:319-327, 2002.
9. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood* 113:526-534, 2009.
10. Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, et al. Mutation of the beta1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood* 113:458-461, 2009.
11. Kunishima S, Kitamura K, Yasutomi M, et al. Diagnostic biomarker for ACTN1 macrothrombocytopenia. *Blood* 126:2525-2526, 2015.
12. Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev* 21:21-36, 2007.
13. Monteferrario D, Bolar NA, Marneth AE, et al. A dominant-negative GF11B mutation in the gray platelet syndrome. *N Engl J Med* 370:245-253, 2014.
14. Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat Genet* 24:266-270, 2000.
15. Favier R, Jondeau K, Boutard P, et al. Paris-Trousseau syndrome : clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost* 90:893-897, 2003.
16. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 37:673-681, 2011.
17. Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 122:1987-1989, 2013.
18. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 23:166-175, 1999.
19. Italiano JE, Jr., Lecine P, Shivdasani RA, et al. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol* 147:1299-1312, 1999.
20. Thon JN, Italiano JE, Jr. Does size matter in platelet production? *Blood* 120:1552-1561, 2012.
21. Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, et al. TUBB1 mutation disrupting microtubule assembly

- impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol* 92:276-282, 2014.
22. Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, et al. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 92:431-438, 2013.
 23. Balduini A, Malara A, Pecci A, et al. Proplatelet formation in heterozygous Bernard-Soulier syndrome type Bolzano. *J Thromb Haemost* 7:478-484, 2009.
 24. Nurden P, Gobbi G, Nurden A, et al. Abnormal VWF modifies megakaryocytopoiesis: studies of platelets and megakaryocyte cultures from patients with von Willebrand disease type 2B. *Blood* 115:2649-2656, 2010.
 25. Kunishima S, Saito H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr Opin Hematol* 17:405-410, 2010.

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

◎は、本研究によることが明記されている論文

○は、本研究に関連する論文

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
矢部普正	Fanconi貧血		小児科			2014	1559-64
菅野仁	【検査で切り込む溶血性貧血】非免疫性溶血性貧血と対象とした診断システムの構築		臨床検査	医学書院	東京	2014	327-355
國島伸治	先天性血小板減少症	富山佳昭	血栓・止血異常の診療	中山書店	東京	2014	105-12
兼松毅, 國島伸治	灰色血小板とNBEAL2	高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉讓, 小島勢二	Annual Review 2015 血液	中外医学社	東京	2015	211-7
高田穰	ゲノム脆弱部位の維持と機能	小林武彦	ゲノムを司るインターメア 非コードDNAの新たな展開	化学同人	京都	2015	123-142
金兼弘和	VI. 免疫不全 10. B細胞欠損症	『小児内科』 『小児外科』 編集委員会	小児疾患治療のための病態生理2	東洋医学社	東京	2015	705-708
金兼弘和	VI. 免疫不全 15. Xリンパ増殖性疾患	『小児内科』 『小児外科』 編集委員会	小児疾患治療のための病態生理2	東洋医学社	東京	2015	727-731
高木正稔, 金兼弘和	A.造血器腫瘍 9. リンパ増殖性疾患	日本小児血液・がん学会	小児 血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	503-506
金兼弘和	c. B細胞不全	日本小児血液・がん学会	小児 血液・腫瘍学	診断と治療社	東京	2015	411-414
金兼弘和, 岡野翼, 星野顕宏	X連鎖リンパ増殖性	高田賢藏	EBウイルス改訂第3版	診断と治療社	東京	2015	96-99
金兼弘和	先天性免疫不全症	日本血液学会	血液専門医テキスト改訂第2版	南光堂	東京	2015	354-357

金兼弘和	リンパ球系 新規に 発見された先天性免 疫不全症	高久史磨, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉議, 小島勢二	Annual Review 血液	中外医学社	東京	2015	149-163
國島伸治	血球の形態・機能 血小板	日本小児血 液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と 治療社	東京	2015	20-22
國島伸治	血液・造血器疾患に おけるおもな検査 血小板機能検査	日本小児血 液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と 治療社	東京	2015	48-9
國島伸治	血小板と止血・血栓 の異常 血小板機能 異常症	日本小児血 液・がん学会	小児血液・腫瘍学	診断と 治療社	東京	2015	440-2

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
©Wang R, Yoshida Y, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno J, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E.	Loss of function mutations in <i>RPL27</i> and <i>RPS27</i> identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anemia.	Br J Haematol.	168(6)	854-864	2015
©Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M.	Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML.	Nat Commun.	5	4770	2014
Ono R, Hasegawa D, Kirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A.	Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children.	Eur J Pediatr.			2014 [Epub ahead of print]

Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, Horibe K, Nagai J, Goto H, Ito E.	Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan.	Genes Chromosomes Cancer	53(11)	902-910	2014
○Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	Haematologica	99(8)	1312-1316	2014
Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant.	18(1)	E25-30	2014
©Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H.	Impaired hematopoietic differentiation of <i>RUNX1</i> -mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients.	Leukemia	28	2344-2354	2014
藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	ヘム合成系の異常と関連疾患	血液フロンティア	24(4)	581-589	2014
藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	赤血球造血における転写制御機構	血液内科	68(5)	557-563	2014
藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	鉄芽球性貧血	新戦略による貧血治療プリンシプル血液疾患の臨床		237-239	2014
○Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H.	Effect of 5-aminolevulinic acid on erythropoiesis: a preclinical in vitro characterization for the treatment of congenital sideroblastic anemia.	Biochemical and Biophysical Research Communications	454(1)	102-108	2014

Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Kanehira M, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H.	GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells.	Haematologica	99(11)	1686-1696	2014
○Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K.	Heme metabolism and anemia.	Rinsho Ketsueki	55(7)	729-734	2014
Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H.	Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in GATA-2 deficiency evolving into myelodysplasia and acute leukemia.	Annals of Hematology	93(9)	1515-1522	2014
○Fujiwara T, Saitoh H, Inoue A, Kobayashi M, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.	3-Deazaneplanocin A (DZNep), an inhibitor of S-adenosyl-methionine-dependent methyltransferase, promotes erythroid differentiation.	The Journal of Biological Chemistry	289(12)	8121-8134	2014
Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H.	Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion.	Bone Marrow Transplant.	49	921-926	2014
Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue K, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S.	Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	20	1145-1149	2014
Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S.	Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol.	Int J Hematol.	100	171-179	2014
Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K.	Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms.	Pediatr Blood Cancer	61	1860-1866	2014
Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S.	Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome.	Mol Genet Metab Rep.	1	184-196	2014

Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O.	Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult.	Pediatr Transplant.	18	E255-257	2014
○Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S.	First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy.	Haematologica	99	1784-1791	2014
Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K.	Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer	62	148-152	2014
Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K.	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KNT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell.	Br J Haematol.	doi:10.1111/bjh.13174.		2014 [Epub ahead of print]
Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, Yabe H, Mason RW, Montaña AM, Orii KE, Orii KO, Fukao T, Orii T, Tomatsu S.	Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation.	Mol Genet Metab.	doi:10.1016/j.ymgme.2014.11.002.		2014 [Epub ahead of print]
Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group.	Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan.	Int J Hematol.	doi:10.1007/s12185-014-1715-7		2014
Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S.	Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children.	Haematologica	99(4)	664-671	2014

○Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S.	Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia.	Br J Haematol.			2014 (in press)
○Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolueang S, Chalaow N, Fisher C, Lowe K, Kanno H, Tachavanich K, Bejrachanda S, Saipin J, Juntharaniyom M, Sanpakit K, Tanphaichitr VTS, Songdej D, Babbs C, Gibbons RJ, Philipsen S, Higgs DR.	Mutations in Kruppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression.	Blood	123(10)	1586-95	2014
Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, Kasuma K, Gulshan M, Nagai Y, Takatsu K, Konno K, Tobe K, Kanno H, Nakagawa T.	Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes.	J Biol Chem.	289(21)	14796-811	2014
Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M.	Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature.	BMC Res Notes.	11(7)	137	2014
守屋友美, 岡本好雄, 小林博人, 松田和樹, 久保田友晶, 緒方康貴, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 青木貴子, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 今野マユミ, 槍澤大樹, 小倉浩美, 菅野仁	ABO 血液型不適合腎移植におけるアルブミン製剤の必要性	日本輸血細胞治療学会誌	60(4)	521-526	2014
岡本好雄, 槍澤大樹, 小林博人, 小倉浩美, 菅野仁	自己血漿製剤という観点から見た CART	日本アフェリシス学会雑誌	33(3)	178-184	2014
○Sato K, Ishiai M, Takata M, Kurumizaka H.	Defective FANCI Binding by a Fanconi Anemia-Related FANCD2 Mutant.	PLoS One	doi:10.1371/journal.pone.0114752		2014
Ishii K, Ishiai M, Morimoto H, Kanatsu-Shinohara M, Niwa O, Takata M, Shinohara T.	The Trp-Trp53inp1-Tnfrsf10b Pathway Regulates the Radiation Response of Mouse Spermatogonial Stem Cells.	Stem Cell Reports.	3(4)	676-89	2014
Takahashi D, Sato K, Shimomuki M, Takata M, Kurumizaka H.	Expression and purification of human FANCI and FANCD2 using Escherichia coli cells.	Protein Expr Purif.	103	8-15	2014
©Huang Y, Leung JW, Lowery M, Matsushita N, Wang Y, Shen X, Huong D, Takata M, Chen J, Li L.	Modularized functions of the Fanconi anemia core complex.	Cell Rep.	7(6)	1849-57	2014

©Unno J, Itaya A, Taoka M, Sato K, Tomida J, Sakai W, Sugawara K, Ishiai M, Ikura T, Isobe T, Kurumizaka H, Takata M.	FANCD2 binds CtIP and regulates DNA-end resection during DNA interstrand crosslink repair.	Cell Rep.	7(4)	1039-47	2014
Hosono Y, Abe T, Ishiai M, Islam MN, Arakawa H, Wang W, Takeda S, Ishii Y, Takata M, Seki M, Enomono T.	Tumor suppressor RecQL5 controls recombination induced by DNA crosslinking agents.	Biochim Biophys Acta.	1843(5)	1002-12	2014
○倉光球, 浜口功	特集 赤血球造血の基礎と臨床 8.リボソーム異常症と関連疾患	血液フロンティア	24(4)	81(591)-89(599)	2014
Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S.	Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children.	Ann Hematol.	93	747-752	2014
Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T.	Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant.	Pediatr Transplant.	18	E208-211	2014
Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A.	Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia.	Leuk Res.	38	42-48	2014
Kato M, Koh K, Manabe A, Saito T, Hasegawa D, Isoyama K, Kinoshita A, Maeda M, Okimoto Y, Kajiwara M, Kaneko T, Sugita K, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A.	No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk paediatric acute lymphoblastic leukaemia: results of randomized trial TCCSG study L99-15.	Br J Haematol.	164	376-383	2014
Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A.	Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study.	Br J Haematol.	166	295-298	2014