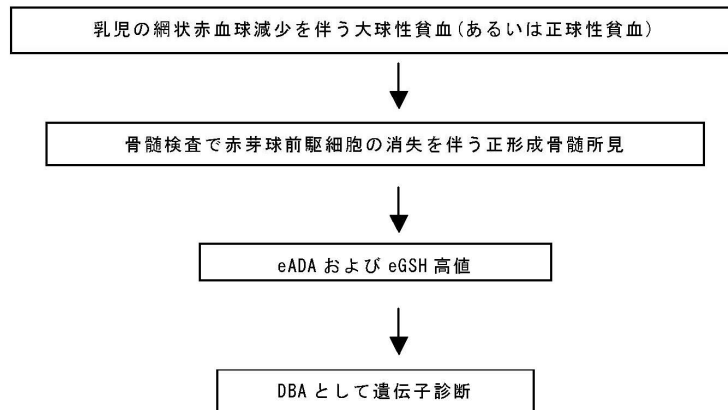


先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017

一般社団法人 日本小児血液・がん学会（編集）

## II Diamond・Blackfan 貧血

### 診断のフローチャート



●DBA には、診断のために有用なスクリーニング法がない。Transient erythroblastopenia of childhood (TEC) との鑑別診断には、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) の高値 (mean  $\pm$  3SD 以上) を確認することが有用である。しかし、DBA 症例の約 20% は eADA が有意の上昇を示さない。eADA と赤血球還元型グルタチオン濃度 (eGSH) の同時測定により、遺伝子検査で確定診断し得た DBA 症例は全例が家族内非罹患者と判別が可能である。

●次に確定診断のために遺伝子診断を行う。なお、通常のシークエンス法 (Sanger シークエンス、あるいは次世代シークエンスサーを用いたターゲットシークエンス) で遺伝子変異を同定できない場合は、片アレルの大欠損を解析する必要がある。このような解析を行っても、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約 50% にすぎない。

### 診断へのアプローチ

#### ①疾患概念

Diamond-Blackfan anemia (DBA) は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。骨髓は正形成であるが赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。約 40% の症例で様々な奇形を合併することが知られている。大頭、

小頭などの頭部、顔部の異常が最も多く、上肢、眼、泌尿生殖器系、心臓の異常や低身長が見られる。ほとんどが散発例であるが、約 10~20% の症例では家族歴があり、主に常染色体性優性の形式をとる<sup>1)</sup>。1936 年 Josephs により 2 例<sup>2)</sup>、2 年後には Diamond および Blackfan により 4 例が報告され<sup>3)</sup>、独立した疾患概念として確立した。

### Ⅲ Fanconi 貧血

#### 診断のフローチャート

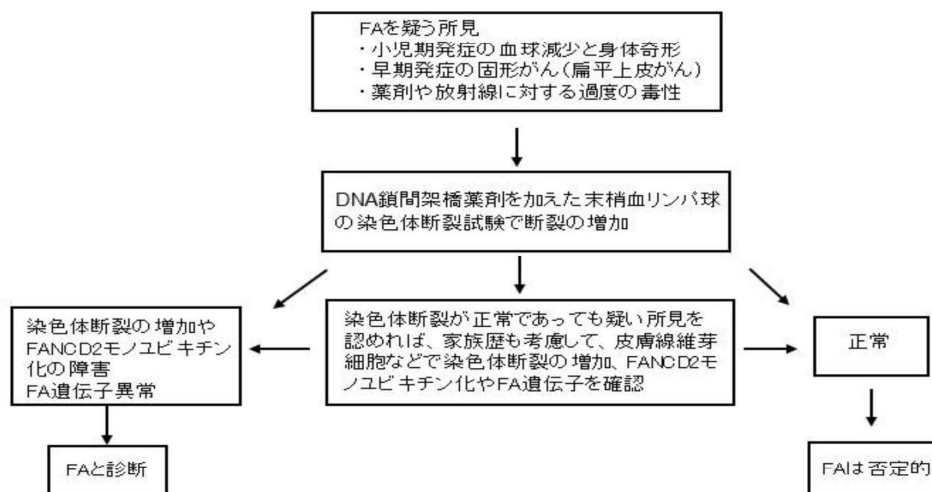


図1. Fanconi貧血診断のフローチャート

●Fanconi 貧血 (Fanconi anemia: FA) を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いて mitomycin C (MMC) や diepoxybutane (DEB) などの DNA 架橋剤を添加した染色体断裂試験を行う (図 1)。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が特徴的とされる。また、一部の遺伝子異常ではスクリーニング法として、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る。

●リンパ球に reversion を起こした細胞が増殖している体細胞モザイクの症例では、染色体脆弱がほとんどみられず判定困難であり、皮膚の線維芽細胞などを用いた染色体断裂検査や遺伝子検査などで初めて確定診断が得られる。FA 以外の染色体不安定性症候群を鑑別するうえで遺伝子検査が有用である。

#### 診断へのアプローチ

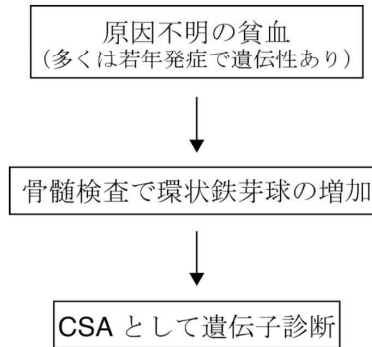
##### ①疾患概念

1927 年に Fanconi は家族性の貧血と身体奇形を特徴とする兄弟例を初めて記載して Fanconi 貧血と命名し<sup>1)</sup>、後年に 1) 汎血球減少、2) 皮膚の色素沈着、3) 奇形、4) 低身長、5) 性腺機能不全、6) 家族発生からなる診断基準を作成した<sup>2)</sup>。

1964 年に、Schroeder らは、FA 患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した<sup>3)</sup>。さらに、Sasaki らは、この染色体異常が mitomycin C (MMC) などの DNA 架橋剤によって著しく増加することを発見し、本疾患の基本病態が染色体不安定性にあることを明らかにした<sup>4)</sup>。最近の 20

## IV 遺伝性鉄芽球性貧血

### 診断のフローチャート



● 遺伝性鉄芽球性貧血 (congenital sideroblastic anemia: CSA) は、まず若年発症かつ遺伝性の原因不明の貧血により疑い、骨髄検査により環状鉄芽球の存在を確認する。

● 最終的には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ことも重要である。

### 診断へのアプローチ

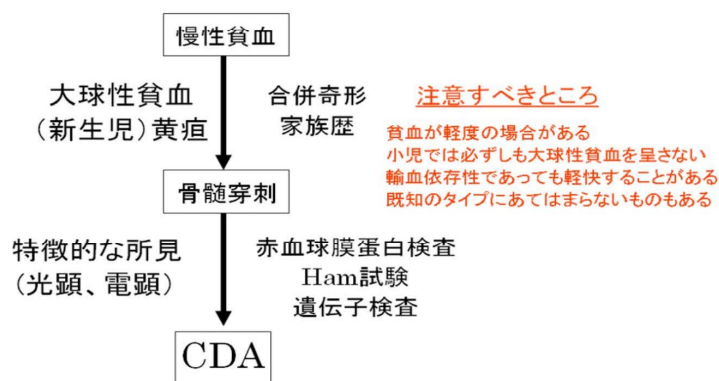
#### ① 疾患概念

鉄芽球性貧血は赤芽球のミトコンドリアに鉄の異常沈着を認める貧血の総称で、遺伝性・後天性の様々な病態が含まれている。遺伝性鉄芽球性貧血については、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において赤芽球に鉄顆粒の存在を見出して報告したのが始まりである<sup>1)</sup>。当初報告された X 連鎖性小球性低色素性貧血は、後になり赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS2: erythroid specific 5-aminolevulinic acid synthase) をコードする遺伝子の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血 (X-linked sideroblastic anemia: XLSA) であることが証明された<sup>2)</sup>。後天性鉄芽球性貧血については、1956年に現在の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) に相当する慢性不応性貧血に

同様な鉄芽球が認められること、薬剤やアルコール常飲者でも本病態がみられることが報告され、1965年に鉄芽球性貧血の概念が確立された<sup>1)</sup>。現在では鉄芽球性貧血は遺伝性のものより後天性つまり MDS に伴うものが多いことが明らかとなっている。遺伝性鉄芽球性貧血の原因として ALAS2 遺伝子の変異が最も多く報告されているが、その他にも鉄-硫黄クラスター合成・輸送に関わる遺伝子、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。

## V Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA)

### 診断のフローチャート



- 赤血球・赤芽球系の形態異常を伴う慢性貧血の診断に際しては congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の鑑別診断を行う。
- 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、他の先天性貧血や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患の除外が必須である。
- 特徴的な形態所見は光顕のみならず電顕でも認められる。II 型においては Ham 試験が陽性となる。
- 最近、各病型の責任遺伝子が次々と明らかになっており、確定診断に有用である。

### 診断へのアプローチ

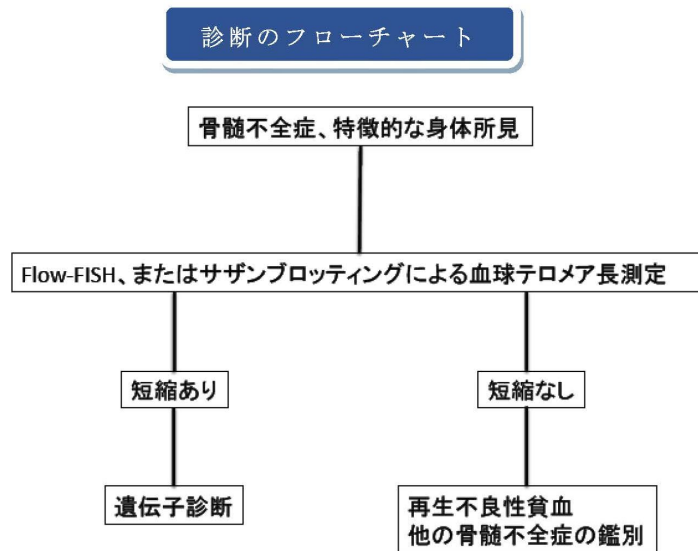
#### ① 疾患概念

CDA は 1966 年に Crookston らによって提唱された赤芽球系細胞の成熟障害と骨髄内溶血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)<sup>1)</sup>。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)<sup>2)</sup>。

#### ② 診断基準

診断基準(表 3)にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見や、骨髄での赤芽球過形成と形態異常(クロマチン架橋、多核赤芽球、巨赤芽球変化など)<sup>2)</sup>、および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)と網赤血球減少などの赤芽球系無効造血を示唆する所見が見られる場合は CDA の可能性を疑い、他疾患(表 4)を除外した上で、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

## VI 先天性角化不全症



●特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などから先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita：DC）が疑われる場合には、末梢血を用いて Flow-FISH またはサザンブロッティングを用いた血球テロメア長測定を行う。

●また、身体的特徴を有さない再生不良性貧血患者の中にも、テロメア長の短縮とテロメア関連遺伝子の異常を有する患者がいることが明らかになっているため、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。

●我が国では検査会社でこのような検査は行っていないため、検査が行える施設に問い合わせた検査を依頼する。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できれば診断が確定する。遺伝子診断は男性であればまず *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解析を進めるが、既知の遺伝子異常は約半数にしか見られない。

### 診断へのアプローチ

#### ①疾患概念

DC は、テロメア長の維持機能の障害を背景とし爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を3徴とする先天性造血不全症候群である<sup>1)</sup>。DC は古典型 DC の他に図に示すような低身長、小脳低形成、小頭症、網膜症、免疫などを伴う重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群や Revesz 症候群の

他、DC に特徴的な身体的異常を伴わず臨床的に再生不良性貧血、骨髄異形性症候群、家族性肺線維症などと鑑別が難しい不全型が存在する（図 1）<sup>2-5)</sup>。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ことから、一連の疾患と考えられている<sup>6)</sup>。

## VII Shwachman-Diamond 症候群

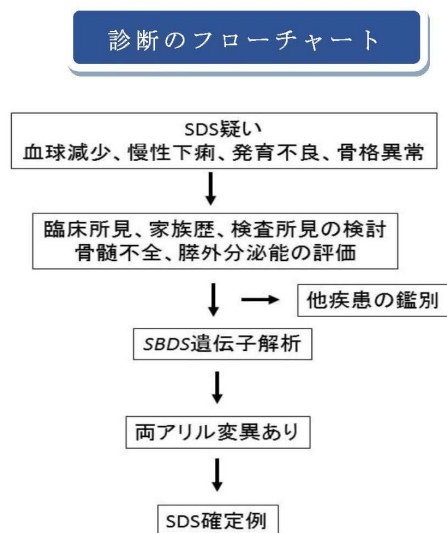


図1 診断フローチャート (SDS, Shwachman-Diamond syndrome)

●血球減少を来した患者で、慢性下痢、発育不良、骨格異常を認めた場合、Shwachman-Diamond 症候群 (Shwachman-Diamond syndrome: SDS) を疑う。血球減少は好中球減少が主体であるが、貧血、血小板減少を認める場合もあり、その程度もさまざまである。慢性下痢は膵外分泌不全による脂肪性下痢であるが、年長になるにつれて軽減し目立たなくなることが多い。低身長もよくみられる所見である。診断の鍵となる症状は、程度がさまざまで、経時的に変化することがあり、必ずしも同時に存在しないため、時間をかけて診断に至る場合もあることに留意する。疑い例では、SDS にみられる臨床所見、検査所見について検索し、家族歴を聴取し、骨髄不全、膵外分泌不全の評価を行う。併せて血球減少の原因となる他疾患の鑑別を行う。

●SDS では特異的なスクリーニング検査がなく、臨床診断例の 90% に *SBDS* 遺伝子の両アリル変異が認められるため、疑い例では *SBDS* 遺伝子解析を行う。*SBDS* 遺伝子の両アレルに変異が認められれば SDS 確定例と診断する。現在のところ *SBDS* 以外の原因遺伝子は報告されておらず、*SBDS* 遺伝子両アリル変異が認められない場合には、その他の骨髄不全の原因を探索しながら SDS 臨床診断例あるいは疑い例としてフォローする。近年、次世代シーケンサーを用いて先天性骨髄不全の原因遺伝子を網羅的に解析するターゲットシーケンス法が他疾患を含めた診断に有用であると報告されている。

### 診断へのアプローチ

#### ① 緒言

SDS は、1964 年に Shwachman らによって初めて記載された、膵外分泌不全、骨髄不全、骨格異常を主徴とし、常染色体劣性の遺伝形式をとる

先天性骨髄不全症候群である<sup>1)</sup>。造血器異常の他、骨格異常、肝障害等多彩な合併症を伴うことも多く、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) および急性骨髄性白血病 (acute

## VIII 先天性好中球減少症

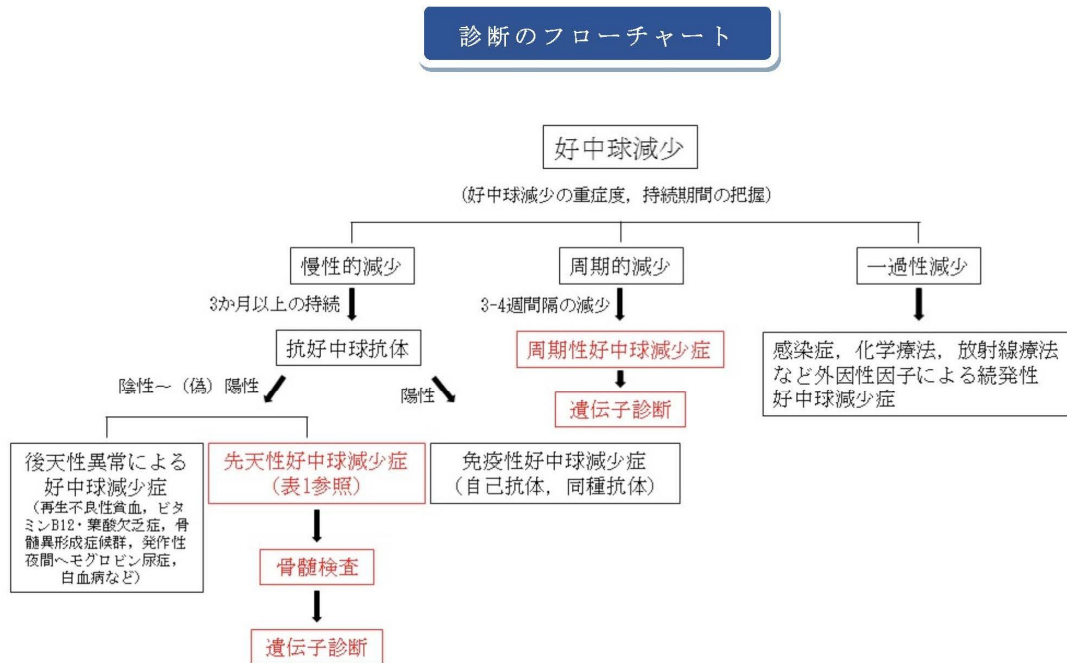


図1 好中球減少症：診断フローチャート

図1 好中球減少症：診断フローチャート（表1参照）

●好中球減少は末梢血好中球の絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が  $1,000 \sim 1,500/\mu\text{l}$  以下に減少した状態を定義するが、臨床的に細菌を中心とした病原体に易感染性を呈するのは  $500/\mu\text{l}$  以下である。特に重症感染症の危険性が高くなるのは  $200/\mu\text{l}$  以下の場合である。

●先天性好中球減少症（congenital neutropenia）の多くの場合、ANCは  $500/\mu\text{l}$  以下が持続し、易感染性が認められる。3か月以上にわたる慢性好中球減少（ある程度の間隔で数回の測定が必要）を認めた場合下記のフローチャートに従って診断をすすめていく<sup>1)</sup>。感染症併発時には一時的にANCが増加する場合もあるので、注意が必要である。

### 診断へのアプローチ

#### ① 緒言

先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが  $500 \sim 1,000/\mu\text{l}$  以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。

好中球数は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。先天性好中球減少症の多くは遺伝性疾患であり、責任遺伝子が同定されている。2015年の



## IX 先天性血小板減少症

### 診断のフローチャート

フローチャートは図 1・図 2 参照

- 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。

### 診断へのアプローチ

#### 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

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<sup>1,2)</sup>。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

