

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

DBAの診療ガイドラインの作成・疫学調査
～長期診断困難例の確定診断と治療選択に関して～

研究分担者	大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授）
研究協力者	石村匡崇（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教講師）
	白石 暁（	同 助教）
	江口克秀（	同 助教）

研究要旨：先天性骨髄不全症候群は稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため症例毎の臨床情報の蓄積が重要である。確定診断に10年以上を要したDiamond-Blackfan 貧血(DBA) 2例と1年以上を要した先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT) 1例を新たに診断した。診断において臨床経過や血液学的異常以外の所見が参考になるが、赤血球および血小板の輸血依存となるこれらの遺伝性造血不全症は診断がしばしば遅れる。特にDBA患者では貧血が軽度の未診断例が多く存在していることが示唆される。臨床経過や血液学的異常以外の所見でDBAが疑わしい場合は、表現型の再確認と網羅的遺伝子解析を積極的に行う必要がある。確定診断をつけることは長期フォローの観点においても重要である。いずれも稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

先天性骨髄不全症候群は、稀少疾患であるが、疾患概念の普及および遺伝子解析技術の進歩に伴い年々診断される患者数は増加傾向にある。いずれの疾患も簡便な診断方法がなく、臨床症状および遺伝子検査を組み合わせで診断を行う。診断に寄与する臨床情報の蓄積を目的として研究を行った。

B. 研究方法

先天性骨髄不全症候群を疑い、原因遺伝子を確定できた症例を対象とした。赤血球酵素活性測定は、東京女子医科大学 菅野仁先生のご協力を得た。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は倫理委員会の承認を受け対象患者とその家族より同意書を取得後解析し必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

症例1：母体妊娠高血圧および胎児心拍低下のため、在胎30週0日、出生体重 891g、緊急帝王切開術で出生した。重症新生児仮死および両側脳室周囲白質軟化症に伴い脳性麻痺となり、重度の精神運動発

達遅滞および症候性てんかんを合併した。身体奇形として軟口蓋裂を認めた。新生児期より鉄剤不応性の貧血を認め、Hb 10-11 g/dLで推移した。11歳時にHb 5-6 g/dLと貧血の進行を認め当院に紹介された。網状赤血球は3%と低値であり、骨髄中には赤芽球を認めず、赤芽球癆と診断した。赤血球酵素活性は、eADA活性および還元型グルタチオン濃度からDBA型を示した。遺伝子解析では、RPL5遺伝子にヘテロ接合性変異(c.47dup, p.Tyr16fs)を同定し、DBAと診断した。赤血球輸血依存となり、血清フェリチン値は504.2 ng/mLであった。輸血後鉄過剰症回避のため、ステロイド治療を開始した。加療開始1か月後より網状赤血球の増加が得られ、Hb 8 g/dL台まで上昇した。赤血球輸血依存から脱却し、ステロイドを漸減中である。

症例2：在胎38週、3144gで出生した。新生児期に、Hb 5.6 g/dLと貧血を認めた。網状赤血球は0.1%と低値であり、骨髄検査で赤芽球を認めず、先天性赤芽球癆と診断され、ステロイド加療を開始された。ステロイドに反応し、赤血球輸血依存から脱却して、少量ステロイドを継続された。経年的にHbのベースが低下し、21歳より赤血球輸血依存となった。ス

テロイドに対するアドヒアランスも不良なため、22歳よりステロイドは中止された。造血細胞移植の希望もあり、23歳で当院に紹介となった。身体奇形として低身長を認めた。赤血球酵素活性では、eADA活性および還元型グルタチオン濃度からDBA型を示した。遺伝子解析では、RPS19遺伝子にヘテロ接合性変異 (c.185G>A, p.Arg62Gln) を同定し、DBAと診断した。血清フェリチン値は757.5 ng/mLと高値であり、肝臓への鉄沈着も認めたが、輸血依存期間は比較的短期間であり、臓器障害もなく、造血細胞移植の適応と判断した。現在、前処置強度を低減した用量調整ブスルファン/フルダラピンを用いた非血縁者間骨髄移植を計画している。

症例3: 周産期歴に特記事項なく、身体奇形や家族歴もない男児。生後11か月時に感冒症状を認め、採血で血小板数 5000/μLと低値であった。大量免疫グロブリン静注療法およびステロイド加療に対して治療反応性がなく、骨髄検査では低形成および巨核球数の減少を認めた。血清トロンボポエチン値は35.8 Fmol/mL(正常値:0.76±0.21)と上昇しており、先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT)が疑われ、1歳9か月に当院に紹介となった。遺伝子解析で、MPL遺伝子に複合ヘテロ接合性変異 (c.969delC, p.Cys323fs / c.1499delT, p.Leu500fs) を同定し、CAMTと診断した。造血細胞移植の適応であり、出血リスク低減のために血小板輸血を行いながら、血縁者間骨髄移植を計画している。

D . 考察

DBAは新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに90%が貧血を発症する。症例1は幼少期の貧血が軽症であり診断が遅延したと考えられた。軽症例の診断は困難な場合もあるが、症例1は身体奇形も伴っており、血液異常以外の所見を考慮することが、診断に有用である。輸血依存になると赤血球酵素活性を用いた判別式が適応しにくく、確定診断に遺伝子解析が必須となる。症例2は典型的な臨床経過だが、確定診断がなされないまま経過した。至適治療を選択するため網羅的遺伝子解析を積極的に行うことが望ましい。遺伝性造血不全症の患者は、悪性疾患リスクが一般集団に比べ高いことが多く、早期確定診断は、長期管理上も必須で

ある。

CAMTは頭蓋内出血など重篤な出血を来す前に迅速に診断し、根治療法を行うことが重要である。早期診断法を確立するため、症例を蓄積していく。

E . 結論

新規2名のDBAおよび1名のCAMTを診断した。DBA患者には特に軽度貧血の未診断例が多いと思われる。臨床経過や血液学的異常以外の所見からDBAを疑い、積極的な遺伝子解析を検討する。確定診断は長期管理の観点から重要である。いずれも稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr**. 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 2) Kohara H, Utsukisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induce pluripotent stem cells. **Exp Hematol**. 2019 May;73:25-37.e8.
- 3) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol**. 2019;39(3):264-266.
- 4) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic

lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.

- 5) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 6) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol.** 2019;60(4):382-338.
- 7) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群（第3版）-その他の内分泌疾患を含めて-】□. 低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 7 . Fanconi貧血 . **別冊内分泌症候群** □ 2019:430-434.
- 8) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因 . **臨床血液** 2019;60(6):702-707.

2. 学会発表

- 1) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Epstein-Barr virus related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. **The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)** (2019年9月7-11日, インドネシア・マナド) .
- 2) Eguchi K. Systemic EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology** (2019年10月11-13日, 東京) .
- 3) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 矢田裕太郎, 幸伏寛和, 園田素史, 江口啓意, 古賀大介, 山田愛, 木下真理子, 西眞範, 野村優子, 盛武浩, 大賀正一. Limited observation of eltrombopag therapy for aplastic anemia and refractory

cytopenia of childhood. **第26回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会**(2019年6月1日, 名古屋) .

- 4) 園田素史, 石村匡崇, 江口克秀, 市山正子, 藤吉順子, 井上普介, 落合正行, 金城唯宗, 高畑靖, 大賀正一. 新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 $\alpha 0$ -サラセミア症例に対する造血細胞移植 . **第29回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会**(2019年6月7-8日, 名古屋) .
- 5) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 古賀友紀, 大賀正一. 非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植 ~ 九州大学小児科での10年間の検討 ~ . **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14-16日, 広島) .
- 6) 大賀正一. 造血・免疫不全症に対する細胞療法 . **第47回千葉基礎臨床免疫セミナー** (2019年11月29日, 千葉) .

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし