

先天性角化不全症診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版

先天性角化不全症の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

(メンバー：R1 年度改訂分)

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
村松秀城	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学科

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和 1 年 (2019 年) 12 月

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 診断基準
 - 2) 重症度基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 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
 - 1) 身体奇形
 - 2) 悪性腫瘍の合併
 - 3) 検査所見
6. 治療法・治療指針
 - 1) 検査所見輸血
 - 2) 輸血
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita: 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¹⁾。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)²⁻⁵⁾。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⁶⁾。

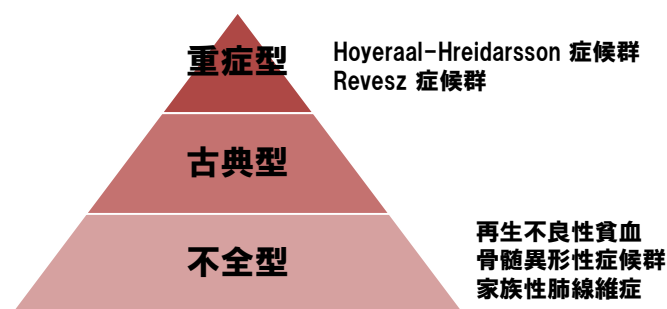


図1 先天性角化不全症の病型

2. 診断

1) 診断基準

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少が揃っている場合には臨床診断は比較的容易であろうと思われる。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、また症状は多彩かつ重度のものから軽微なものまでであるため、そのような患者での診断は臨床症状のみからでは困難である。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。現在提唱されている古典型DCの診断基準を表1に示す^{7, 8)}。診断のための検査として、末梢血有核細胞を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である。他の骨髄不全症候群でも時にテロメア長短縮を来すことがあるため注意が必要であるが、DC患者のテロメア長は他の骨髄不全症候群より特に短縮していることが特徴である^{9, 10)}。なお、DCの重症型である Hoyeraal-Hreidarsson syndrome や Revesz syndrome や下記の大症状や小症状を伴わない再生不良性貧血、肺線維症は“テロメア病”として広義の意味ではDCの類縁疾患であるが、古典型DCの診断基準は適用されない⁶⁾。

表1 古典型DCの診断基準(案)

-
- 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. 歯牙の異常

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
- D. 原因となる遺伝子変異を有する
DKC1, TERT, TERC, RTEL1, NOP10, TINF2, CTC1, NHP2, WRAP53, ACD, PARN, NPM1

狭義な意味での先天性角化不全症は以下のいずれの場合に診断する。

1. 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。
2. 原因となる遺伝子変異を有しており、骨髄不全あるいは1つ以上の大症状あるいは2つ以上の小症状を満たす。

2) 重症度分類

疾患の重症度としては、概念図を参照されたい。骨髄不全の重症度としては、再生不良性貧血の重症度分類（表2）に準じる。

表2 重症度基準（平成29年12月改訂）

stage 1 軽症	下記以外
stage 2 中等症	以下の2項目以上を満たし
	a: 赤血球輸血を必要としない
	b: 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は月2単位未満
	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、毎月2単位以上の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 40,000/ 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3 免疫グロブリンの低下, T細胞(CD3, CD4, CD8)やNK細胞の減少のいずれかを認め感染症を繰り返す場合は重症度を一つ上げることが考慮される。

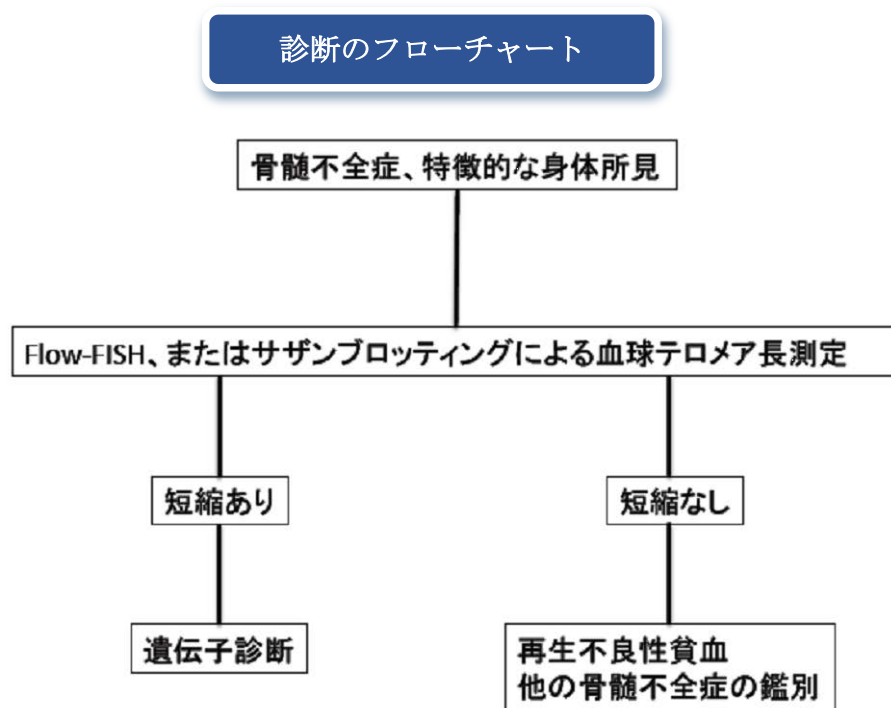
注4 固形腫瘍を合併した場合は重症とする。ただし根治的治療が困難な場合は最重症とする。造血器腫瘍を合併した場合は最重症とする。

3) 診断のフローチャート (図1)

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。



4) 鑑別診断

身体的異常を伴う骨髄不全症として、Fanconi 貧血、Shwachman-Diamond 症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson 症候群などの疾患を鑑別する必要がある。それぞれ特徴的な臨床像があるのでまず臨床像から鑑別することが最も重要である。DC の診断においてテロメア長短縮は重要な検査所見ではあるが、Fanconi 貧血などでは末梢血単核球のテロメア長短縮が認められる症例もあり注意が必要である¹¹⁾。原因遺伝子変異検索による遺伝子診断も普及している。

3. 疫学

1) 発生頻度

我が国における患者数について明確な資料はないが、海外の登録事業からすると、発症頻度は 100 万人に 1 人とされる¹²⁾。

2) 自然歴・予後

古典的 DC 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 才までに

出現し、20才までには90%の症例が骨髄不全を発症する¹³⁾。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の症例や、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全を来していない症例もある。死因としては骨髄不全/免疫不全が60-70%、肺線維症が10-15%、悪性疾患が10%とされている¹⁴⁾。最近の報告では、生存年齢の中央値は49才とされている¹⁾。

4. 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疾患の病因であると考えられている。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。そのために細胞増殖が盛んな皮膚、骨髄などの組織が高率に障害されると考えられている¹⁵⁻¹⁸⁾。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、正常なテロメア長の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。現在までにテロメラーゼ複合体をコードする遺伝子のうち、DKC1¹⁹⁾、TERC¹⁷⁾、TERT^{7, 20, 21)}、NOP10²²⁾、NHP2²³⁾が、またshelterinの重要なコンポーネントであるTIN2をコードするTINF2^{24, 25)}、さらにはテロメラーゼ複合体の細胞内運搬に関わるCajal bodyを構成するTCAB1²⁶⁾、テロメアt-loopのヘリカーゼを制御しテロメア安定性に関わるRTEL1^{27, 28)}、テロメア末端の保護に関わるCST複合体を構成するCTC1²⁹⁾に遺伝子異常が明らかとなっている(図3および表3)³⁰⁾。最近では主に核小体に局在し、リボソーム生合成の制御にかかわるNPM1の変異が報告された³¹⁾。また、これらのテロメア関連遺伝子異常による細胞内の分子生物学的異常だけでなく、世代促進や加齢もDKCの病態において重要な因子である³²⁾。

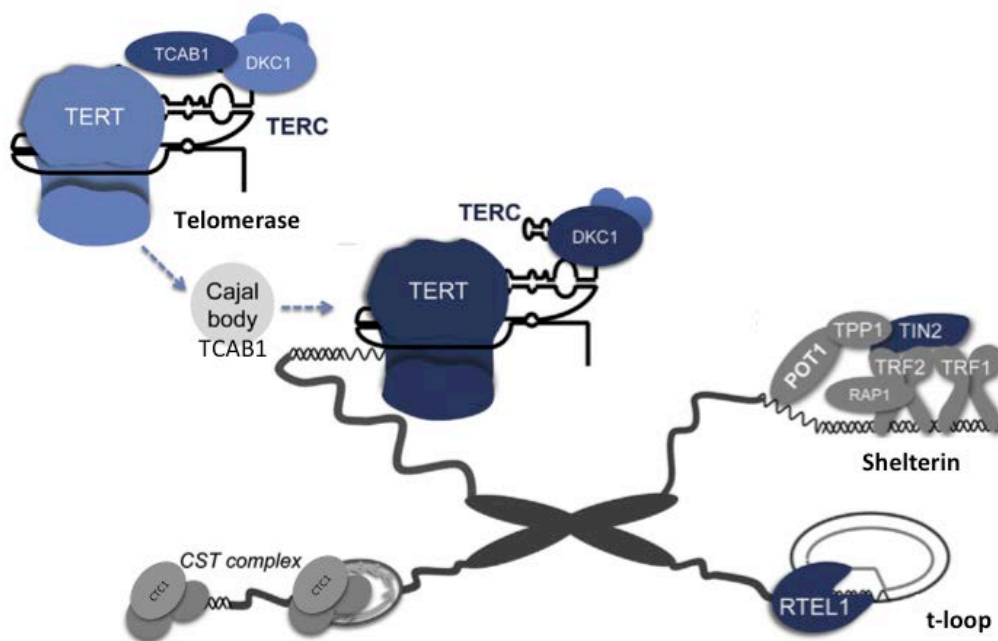


図3 テロメラーゼ複合体の構造 (文献30より一部改変し抜粋)

表 3 先天性角化不全症の原因遺伝子

遺伝子名	染色体上の位置	遺伝子産物	テロメア長維持機能	遺伝形式	頻度
<i>DKC1</i>	Xq28	dyskerin	リボソーム生合成 テロメラーゼ複合体の安定化 TERT の発現抑制	X R	30%
<i>TERC</i>	3q26	TERC	テロメア複製の鋳型	A D	~ 5 %
<i>TERT</i>	5p15.33	TERT	テロメア DNA の合成酵素	A D > A R	~ 5 %
<i>NHP2</i>	5q35.3	NHP2	テロメラーゼ複合体の安定化 リボソーム生合成	A R	稀
<i>NOP10</i>	15q14-q15	NOP10	テロメラーゼ複合体の安定化	A R	稀
<i>TINF2</i>	14q11	TIN2	Shelterin 複合体コンポーネント	A D	~11%
<i>WRAP53</i>	17p13.1	TCAB1	Cajal bodies へのテロメラーゼ蛋白の移行	AR	稀
<i>ACD</i>	16q22.1	TPP1	Shelterin 複合体コンポーネント	AR	稀
<i>CTCI</i>	17p13.1	CTC1	テロメア単鎖の保護	AR	稀
<i>RTEL1</i>	20q13.3	RTEL1	テロメア末端 DNA 巻き戻し	AR	稀
<i>PARN</i>	16p13	PARN	テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化	AR	稀
<i>NPM1</i>	5q35.1	NPM1	リボソーム生合成	不明	稀

XR: X 染色体伴劣性, AD: 常染色体優性, AR: 常染色体劣性

5. 臨床症状

1) 身体奇形

爪の萎縮, 口腔内白斑, 皮膚色素沈着が 3 徴である³³⁾. その他の身体奇形に関しては表 1 古典型 DC の診断基準 (案) を参照されたい. 本邦の DKC 症例においても爪の萎縮は 93.8%, 皮膚の網状色素沈着は 87.5%, 舌白斑症は 81.3% の症例に認められ, これら 3 つの身体的異常すべて認める症例は 68.8% であった^{8, 34)}. その他にも診断基準に示すような全身性の異常を来たすが, この中でも低身長, 発育遅延, 歯芽の異常は約 15-20% の症例に認められ頻度が高い^{8, 34)}. これらの症状の出現時期は年齢に依存し, 出現後は通常年齢をおって重症度が増していく.

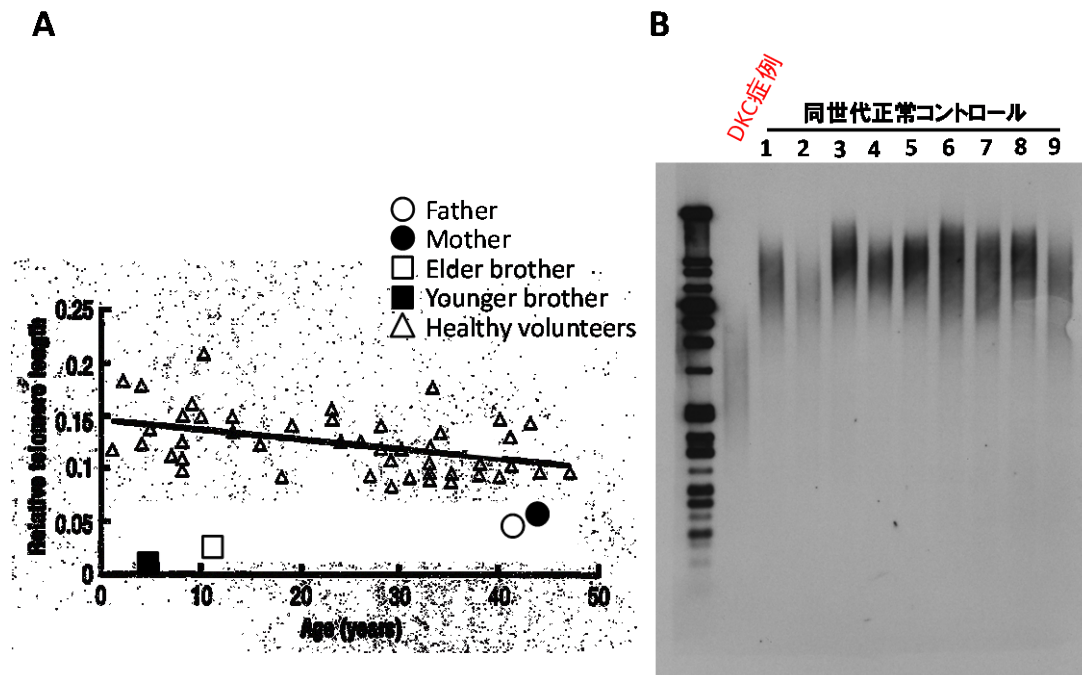
2) 悪性腫瘍の合併

悪性疾患は通常 20-40 才台に出現する. DC 患者では健常人に比較して 11 倍の罹患率とされる³⁵⁾. 肺や頭頸部の扁平上皮癌, 消化管の腺癌, 骨髄異形成症候群, 骨髄性白血病の頻度が高い.

3) 検査所見

末梢血血算にて汎血球減少症を認めるが, 古典型 DC は血小板減少が顕著な症例が多いとの報告もある³⁴⁾. 末梢血有核細胞を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定によるテロメア長短縮も重要な検査所見である (図 4). なお, テロメア長は加齢に伴う短縮化するので症例と同年代の対象と比較をする必要がある. また, DC は不全型が存在するため同胞間造血幹細胞移植を行う際にはドナーのテロメア長測定は必須である. 遺伝子診断に関しては頻度的に *DKC1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2* のチェックをすることが勧められる. 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認めら

れない。次世代シーケンサーを用いたパネル解析で、既知の遺伝子変異を同時に検索することも可能である。



文献 32 より引用

図 4 末梢血有核細胞を用いた flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定

6. 治療法

1) 薬物療法

DC に対する根本的な治療法はないため、合併症に対するサポートが中心となる。ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンは合成アンドロゲン製剤で、アンドロゲンは細胞内でエストロゲンに変換され *TERT* の発現を亢進させる作用がある³⁶⁾。2016 年に NIH より DC 症例に対してダナゾール 1 日 800mg を投与する第 I / II 層試験の結果が報告された。結果は投与開始 3 か月後より約 80% の症例で血液学的改善が得られ、投与開始 2 年後には約 90% の症例でテロメア長の伸長を認めた³⁷⁾。この試験の結果から、ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンは副作用として肝障害、男性化、気分の変容などが認められるが、再生不良性貧血の重症度分類による中等症以上の DC に対して第一選択となる薬剤である。

2) 輸血療法

DC に対しての輸血療法や輸血による鉄過剰症に対する治療は他の骨髄不全症と同様である。

3) 造血幹細胞移植

重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の長期生存が得られる可能性がある治療である。しかしながら、DC は極めて稀な疾患であるため、造血幹細胞移植の報告は症例報告がほとんどである。Gadalla SM らのすべての前処置を含む 34 症例の 12 年生

存率は 15%で死亡原因の約 1/3 は肺線維症であった³⁸⁾。DC はすべての臓器において幹細胞の再生や増殖に障害があるため化学療法剤や放射線に対しての感受性が高くこのため骨髄破壊的前処置の治療成績は極めて不良である。そこで近年フルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置が行われるようになり少ない合併症で血液学的回復を得る事が可能となり DC に対しての有望な治療法として期待されている³⁹⁾。表 4 に推奨する前処置を示す。しかし、いずれの報告も観察期間が短く晩期の合併症に関しては明らかになっていない。2016 年に Barbaro らが報告したすべての前処置を含む 109 症例の review によると 2000 年以降に移植を受けた DC 症例の 5 年生存率は 70%と改善が得られているが、10 年生存率は 28%と依然として低く、移植時年齢が 20 歳以上、非血縁ドナーが予後不良因子として抽出されたが移植前処置は予後不良因子として抽出されていない⁴⁰⁾。また Fioredda らの骨髄非破壊的前処置で移植を受けた 94 症例の review においても 5 年生存率は 59%と改善が得られているが、10 年生存率は 30%以下となっており DC 症例に対しての骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植が有用なのかは今後のさらなる検討が必要である⁴¹⁾。なお、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、家族内のテロメア長スクリーニングを行うべきである⁴²⁾。

表 4 先天性角化不全症に対する治療方針（案）

1. 軽症	
経過観察	
2. 中等症	
酢酸メテノ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ノ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 : 25mg/m ² ×4 日、CY : 750mg/m ² ×4 日
・ HLA 一座不一致血縁ドナー	Flu : 25mg/m ² ×4 日、CY : 750mg/m ² ×4 日、ATG : 2.5mg/kg×4 日
・ HLA 一致非血縁ドナー	TBI : 3 Gy

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

7. 問題点・将来展望

我が国の DC 患者は、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血委員会において患者数の把握や追跡調査がされている。しかし、DC は小児に特有の疾患ではなく、成人で診断される場合も多い。特に、悪性腫瘍、肺線維症の合併や、自然歴の把握のためには、皮膚科、呼吸器内科、消化器内科、耳鼻咽喉科などを含めた疾患登録システムが望まれる。また、骨髄非破壊的前処置を用いた移植により短期的な予後に関しては改善が見られているが、移植が DC の自然歴に及ぼす長期的な影響、予後に関しては不明であり、小児から成人への受け渡しなど、長期的なフォローアップシステムが必要である。

臨床的に DC と診断された症例やテロメア短縮を認めた造血不全症の症例において、既知の DC の原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある。

参考文献

1. Shimamura A, Alter BP : Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 24 : 101-122, 2010.
2. Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, et al. : A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Br J Haematol* 119 : 765-768, 2002.
3. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. : Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 352 : 1413-1424, 2005.
4. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al. : Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 102 : 916-918, 2003.
5. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. : Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 356 : 1317-1326, 2007.
6. Calado RT, Young NS : Telomere diseases. *N Engl J Med* 361 : 2353-2365, 2009.
7. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. : Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 107 : 2680-2685, 2006.
8. Dokal I : Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 110 : 768-779, 2000.
9. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, et al. : Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nature protocols* 1 : 2365-2376, 2006.
10. Savage SA, Dokal I, Armanios M, et al. : Dyskeratosis congenita: The first NIH clinical research workshop. *Pediatr Blood Cancer* 53 : 520-523, 2009.
11. Calado RT, Young NS : Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 111 : 4446-4455, 2008.
12. Walne AJ, Marrone A, Dokal I : Dyskeratosis congenita: a disorder of defective telomere maintenance? *Int J Hematol* 82 : 184-189, 2005.
13. Kirwan M, Dokal I : Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces. *Clin Genet* 73 : 103-112, 2008.
14. Walne AJ, Dokal I : Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 145 : 164-172, 2009.
15. Mitchell JR, Wood E, Collins K : A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402 : 551-555, 1999.
16. Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, et al. : Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. *Blood* 102 : 517-520, 2003.
17. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al. : Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 36 : 447-449, 2004.
18. Goldman FD, Aubert G, Klingelhutz AJ, et al. : Characterization of primitive hematopoietic cells from patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 111 : 4523-4531, 2008.
19. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. : X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 19 : 32-38, 1998. .
20. Marrone A, Walne A, Tamary H, et al. : Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations

- in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood* 110 : 4198-4205, 2007.
21. Armanios M, Chen JL, Chang YP, et al. : Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102 : 15960-15964, 2005.
 22. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, et al. : Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet* 16 : 1619-1629, 2007.
 23. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, et al. : Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 : 8073-8078, 2008.
 24. Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, et al. : TIN2 mutations result in very short telomeres: Analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood* 112 : 3594-3600, 2008.
 25. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, et al. : TIN2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 82 : 501-509, 2008.
 26. Zhong F, Savage SA, Shkreli M, et al. : Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev* 25 : 11-16, 2011.
 27. Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, et al. : Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet* 132 : 473-480, 2013.
 28. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, et al. : Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 92 : 448-453, 2013.
 29. Keller RB, Gagne KE, Usmani GN, et al. : CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer* 59 : 311-314, 2012.
 30. Nachmani D, Bothmer AH, Grisendi S, et al. : Germline NPM1 mutations lead to altered rRNA 2'-O-methylation and cause dyskeratosis congenita. *Nat Genet* 51(10):1518-1529, 2019.
 31. Gramatges MM, Bertuch AA : Short telomeres: from dyskeratosis congenita to sporadic aplastic anemia and malignancy. *Transl Res* 162 : 353-363, 2013.
 32. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al. : Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 36 : 447-449, 2004.
 33. 山口博樹, 檀 和夫: テロメア関連遺伝子異常による骨髄不全症. *臨床血液* 51:646-653, 2010.
 34. Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, et al. : The clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *Int J Hematol* 102 : 544-552, 2015. .
 35. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. : Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 113:6549-6557, 2009.
 36. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. : Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 114 : 2236-2243, 2009.
 37. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. : Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med* 374 : 1922-1931, 2016.
 38. Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, et al. : Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 : 1238-1243, 2013.
 39. Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for dyskeratosis congenita. *Curr Opin Hematol* 23 : 501-507, 2016.
 40. Barbaro P, VEDI A : Survival after hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 : 1152-1158, 2016.
 41. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. : Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2018 Oct;183(1):110-118.
 42. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al. : Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 362 : 1628-1630, 2003.