

Diamond-Blackfan 貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版

Diamond-Blackfan 貧血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)

伊藤悦朗	弘前大学 小児科
小島勢二	名古屋大学 小児科
大賀正一	九州大学 小児科
小原 明	東邦大学 小児科
矢部普正	東海大学 基盤診療学系先端医療科学
照井君典	弘前大学 小児科
村松秀城	名古屋大学 小児科学

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

令和元年（2019 年）12 月

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) 自然症・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
 - 1) 貧血
 - 2) 身体奇形
 - 3) 悪性腫瘍の合併
6. 治療法・治療指針
 - 1) 輸血
 - 2) 薬物療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言

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。ほとんどが散发例であるが、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¹⁾。1936年 Josephsにより2例²⁾、2年後にはDiamondおよびBlackfanにより4例が報告され³⁾、独立した疾患概念として確立した。

その後、この疾患の病因に関する様々な研究が行われてきたが、長らく病因は不明であった。1999年、Draptchinskaiaらは染色体転座をもつDBA患者の遺伝子解析などから病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕(19q13)に存在し、さらに原因遺伝子が80個あるリボソームタンパク(RP)の一つであるRPS19をコードする遺伝子であることを明らかにした⁴⁾。RPS19遺伝子変異は約25%のDBA患者に認められるが、その後、RPS7, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPS29, RPL31, PRL35およびRPL35Aなどの遺伝子変異がDBAで発見された⁵⁾⁻¹³⁾。さらに、リボソーム成熟因子であるTSR2をコードする非RP遺伝子の変異も見つかっている¹⁴⁾。また、最近、X連鎖の遺伝形式を示すDBAの症例に、赤血球・巨核球系転写因子GATA1や赤血球の産生を促進する造血因子エリスロポエチン(EPO)をコードする遺伝子に変異が同定された^{15,16)}。欧米では約50~60%^{9,17)}、本邦では約58%^{11,12,18)}の患者で遺伝子変異が見出されている。これまで発見されたDBA遺伝子はTSR2, GATA1, EPOを除いてRPをコードしていることから、リボソームの機能障害によって生じる翻訳の異常が、本疾患の赤芽球造血障害の中心的なメカニズムであることが明らかになってきた¹⁹⁾。DBAも他の先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髓異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍と大腸癌や骨肉腫などの固形癌を合併する頻度が高い²⁰⁾。以上より、DBAは、リボソームの機能不全を背景に、1)赤芽球癆、2)身体奇形、3)MDSや白血病への移行や固形癌の合併を特徴とする血液疾患として疾患概念が確立された。

治療は赤血球輸血とステロイド療法が基本である。約80%の例は最初のステロイドに反応するが、60~70%が輸血非依存性になるのみである¹⁷⁾。治療抵抗例では、同種骨髓移植の適応がある^{17,21)}。DBAは、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、我が国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業を進め、我が国のDBAの患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念

DBAは、リボソームの機能不全を背景に、1)赤芽球癆、2)身体奇形、3)MDSや白血病への移行や固形癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準(表1)

典型例の臨床像としては、1) 一歳未満の発症、2) 他の2系の血球減少を認めない大球性貧血（あるいは正球性貧血）、3) 網赤血球減少、4) 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を認め、5) 身体奇形を伴う。しかし、その表現型は多様で、家族内に発端者と同一の遺伝子異常をもつ貧血や身体奇形を伴わない軽症例も存在する。したがって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。遺伝子変異が確認できれば診断は確定するが、約40%の患者では、責任遺伝子が同定されていない。本症が悪性疾患を合併しやすいことから、同種骨髄移植のドナーを選択する上で軽症例の診断は重要課題になっている。軽症例の診断も可能な診断基準案を表1に示す。

表1 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血 : DBA) の定義 (平成30年12月改定)

A. 診断基準

1. 1才未満発症である。
2. 大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の2系の血球減少を認めない。
3. 網赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を有する。
5. 古典的DBAに見られた遺伝子変異を有する（表1-付）。

B. 診断を支持する基準

大支持基準

1. 家族歴を有する..

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) または還元型グルタチオン (eGSH) の高値 (注1)。
2. 古典的DBAにみられる先天奇形を有する (表2-付)。
3. HbFの上昇。
4. 他の先天性骨髄不全症候群の証拠がない。

Definite: Aの5項目のうち、4項目以上を満たす。

Probable: 下記の①～③のいずれかを満たす。

- ① Aのうち3項目+Bのうち1つの大あるいは2つの小支持基準。
- ② Aのうち2項目+Bのうち3つの小支持基準。

注1) eADAとeGSHを同時測定し、SVM法による判別式により判定する²²⁾。

表1-付 古典的Diamond-Blackfan 貧血に見られた遺伝子変異

RPS7, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPS29, RPL31, RPL35, RPL35A, TSR2, GATA1, EPO

表2-付 Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部, 顔面, 口蓋	両眼隔離症, 口蓋裂, 高口蓋, 小頭症, 小顎症, 小耳症, 耳低位, 内眼角ぜい皮, 眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症, 重複拇指, 拇指低形成, 平坦拇指球, 合指症, 撓骨動脈欠損
腎, 泌尿器	腎臓欠損, 馬蹄腎, 腎低形成
心・肺	心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 大動脈縮窄, 複雑心奇形
その他	
頸部	短頸, 翼状頸
眼	先天性緑内障, 斜視, 先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

3) 重症度基準 (表2)

DBAの重症度分類を表4に示す。重症度分類のstage 2以上が指定難病の対象となる。しかし、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なる。

表2. 重症度分類 (平成29年12月改訂)

stage 1	軽症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重症	定期的な赤血球輸血を必要とする
stage 5	最重症	悪性腫瘍の合併

注1 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度8.0～10.0 g/dLを維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注2 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度8.0 g/dLを維持するのに2～8週毎の輸血が必要なときを指す。

注3 骨髄異形成症候群(MDS)、白血病、大腸癌、骨肉腫、女性器癌などの悪性疾患を合併した場合は最重症とする。

注4 重症度分類のstage 2以上が指定難病の対象となる。しかし、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者であるが、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 (図1)

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±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、通常シーケンス法(Sangerシーケンス、あるいは次世代シーケンスサーを用いたターゲットシーケンス)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60%にすぎない。

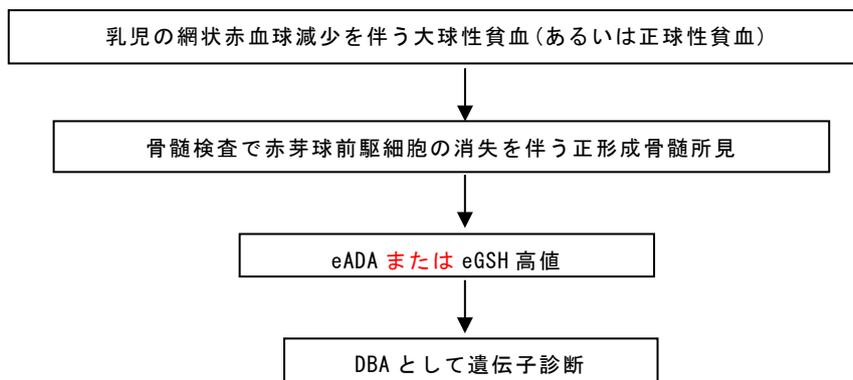


図 1. 診断のフローチャート

5) 鑑別診断 (表 3、表 4)

赤芽球癆を呈する疾患の鑑別診断としては、TEC が最も重要である。TEC は 1 歳以上の幼児に好発し、先行するウイルス感染に続発することが多い疾患とされるが、診断確定のための検査はなく、除外診断となる。ほとんどの症例は無治療で 1～2 ヶ月以内に自然治癒する。正球性貧血を呈し、DBA と異なり HbF および赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) は正常である (表 3)¹⁷⁾。また、骨髓不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表 4 に示した 1) Fanconi 貧血、2) Dyskeratosis congenita、3) Shwachman-Diamond 症候群や 4) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Pearson 症候群などが知られている。その他、結節性多発動脈炎を呈する自己炎症性疾患 Adenosine demaminase 2 (ADA2) 欠損症も鑑別を要する。ADA2 欠損症は ADA2 をコードする *CECRI* 遺伝子変異によって発症する常染色体性劣性遺伝疾患であるが、赤芽球癆を呈し DBA として臨床診断されている症例もある²³⁾。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、多くの原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。

表 3 TEC との鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	1 歳未満	1 歳以上
遺伝形式	散发性, 優性遺伝	無
先天奇形	有	無
平均赤血球容積	高値	正常
HbF	高値	正常
i RBC 抗原	有	無
eADA	高値	正常

表4 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT
報告数	>1000	>225	>300	>45
遺伝形式	AR <i>FANCB</i> : XLR	AR <i>DKC</i> : XLR <i>TERC</i> , <i>TINF2</i> : AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	<i>FANCA</i> (57-66%) <i>FANCB</i> (rare) <i>FANCC</i> (10-15%) <i>FANCD1/BRCA2</i> (2-4%) <i>FANCD2</i> (~2%) <i>FANCE</i> (rare) <i>FANCF</i> (2%) <i>FANCG/XRCC9</i> (9%) <i>FANCI/BACH1</i> (稀) <i>FANCL/PHF9/POG</i> (稀) <i>FANCM/Hef</i> (稀) <i>FANCN/PALB2</i> (2%) <i>FANCO/RAD51</i> (稀) <i>FANCP/SLX4</i> (稀) <i>FANCQ/ERCC4</i> (稀) <i>FANCS/BRCA1</i> (稀) <i>FANCT/UBE2T</i> (稀)	<i>DKC1</i> (30%) <i>TERC</i> (<5%) <i>TERT</i> (<5%) <i>TINF2</i> (11%) <i>NOPI0</i> (稀) <i>NHP2</i> (稀) <i>TCAB1</i> (稀) <i>RTEL1</i> (稀)	<i>SDBS</i> (95%)	<i>c-Mp1</i> (~100%)
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 ヶ月	9 ヶ月
先天奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	50% (up to 10 歳)	95% (好中球減少症)	40%
MDS/AML への移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%
発癌	7%	8~12%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常
平均余命	30 歳	80% が 30 歳までに死亡	35 歳	3 歳までに 50% が死亡

FA: Fanconi anemia, DKC: Dyskeratosis congenita, SDS: Shwachman-Diamond syndrome, MMC: mitomycin C, CAMT: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, DEB: diepoxybutane, AR: autosomal recessive, AD: autosomal dominant, XL: X-linked

3. 疫学

1) 発生頻度

家族性に発症し常染色体優性遺伝の形式をとるものが 10~20%である。残りの多くは散発例で、RP 遺伝子の *de novo* 変異により発症する。*GATA1* や *TSR2* 関連の DBA は X 連鎖の遺伝形式をとる。発症頻度は、出生人口 100 万人当たり約 5~7 名と推定されている。日本小児血液・がん学会の全国データによれば、1988~2011 年に登録された DBA 患者は特発性赤芽球癆と診断された症例も含め 175 名であった²⁴⁾。

2) 自然歴・予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約 40% ずつ存在しており、上述した副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない¹⁴⁾。また、DBA は Fanconi 貧血より頻度は低いが、骨髄異形成症候群 (MDS)、白血病、大腸癌、骨肉腫などの悪性疾患を合併しやすい。

これまで、予後因子についての研究がなされてきたが、治療反応性を予測できる初診時の所見は明らかになっていない。我が国における報告からは、発症 1 年後の貧血の回復が輸血依存性に関連したことから、1 年間の治療反応性により造血幹細胞移植を考慮する必要があるかもしれない²⁵⁾。

4. 病因・病態

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第 19 番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソームタンパクの一つである RPS19 をコードする遺伝子であることが明らかにされた。RPS19 遺伝子変異は DBA の約 25% に認められる²⁶⁾。さらに、別のリボソームタンパク (RPS7, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPS29, RPL26, RPL31, PRL35 および RPL35A など) の遺伝子変異が発見され、欧米では約 50~60% の DBA の症例において遺伝子異常が明らかにされている (表 5)^{5-14) 27-30)}。一方、我が国では、既知遺伝子変異の同定率は約 30% と欧米より低い傾向であった³¹⁾。しかし、最近、通常のダイレクトシーケンス法では検出できない既知の DBA 原因遺伝子の片アレル欠失が約 10% の症例に存在することが明らかになった¹⁵⁾。さらに、その後の解析により、我が国でも約 57% の症例で原因遺伝子の同定が可能となった (表 5)^{11, 12)}。

リボソームは mRNA の翻訳を担う細胞内装置であり、4 種類の RNA と 80 種類のリボソームタンパク質からなる巨大な複合体である。ほ乳類のリボソーム (80S) は、大サブユニット (60S) と小サブユニット (40S) から成り、それぞれのサブユニットはリボソーム RNA (rRNA) とリボソームタンパク質で構成されている (図 2)。小サブユニットを構成するリボソームタンパク質は RPS、大サブユニットを構成する蛋白は RPL と呼ばれる。4 種類の成熟した rRNA は、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する (図 3)。小サブユニットを構成するリボソームタンパク RPS19, RPS24, RPS10, RPS26 は、18S rRNA の成熟と 40S リボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている^{5), 32-35)}。一方、大サブユニットを構成するリボソームタンパクである RPL35A, RPL5 と RPL11 は、28S と 5.8S rRNA の成熟と 60S リボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている⁶⁾⁷⁾。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な 40S あるいは 60S リボソームの欠乏を招き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。貧血の起こる仕組みについてはまだ完全に理解されていないが、次の 2 つの説が有力である。① リボソームの機能障害の結果、過剰になった RPL11 などのリボソーム蛋白が MDM2 に結合し、p53 の分解を抑制し、p53 が活性化する。この p53 活性化が貧血発症に中心的な役割を果たしていると推定される³⁶⁾。我々は、最近、TP53 の *de novo* 活性化変異のために、貧血、免疫不全、小頭症を呈する新たな先天性骨髄不全症を見出したが、この発見は p53 活性化説を強く支持している³⁷⁾。② 最近、Sankaran らのグループは、RP 遺伝子変異により、リボソームが減少し、造血幹細胞・前駆細胞の特定の転写産物の翻訳が障害されることを見出した。特に GATA1 転写因子の翻訳低下が貧血を起こすのに重要な役割を果たしていることが明らかになった^{38, 39)}

表 5 Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

遺伝子	欧米 (%)	日本 (%)
	n = 272	n = 213
<i>RPS19</i>	25	21.6
<i>RPL5</i>	6.6	9.9
<i>RPL11</i>	4.8	6.6
<i>RPL35A</i>	3.5	4.7
<i>RPS17</i>	< 1	3.8
<i>RPS26</i>	2.6	4.2
<i>RPS7</i>	NA	3.8
<i>RPS10</i>	6.4	0.5
<i>RPS24</i>	2	0.5
<i>RPL27</i>	NA	0.5
<i>RPS27</i>	NA	0.5
<i>RPS15A</i>	NA	1.4
<i>GATA1</i>	NA	0
Total	52.9	57.8

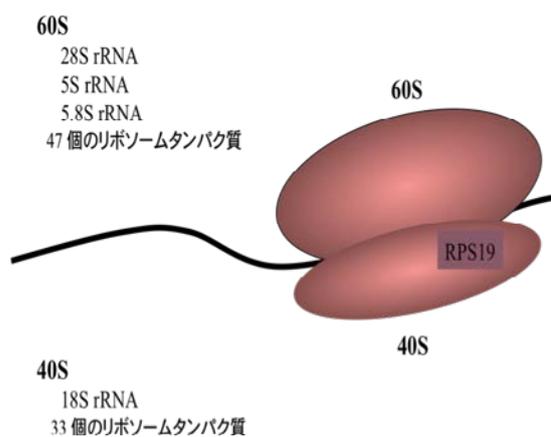


図 2 リボソームの構造

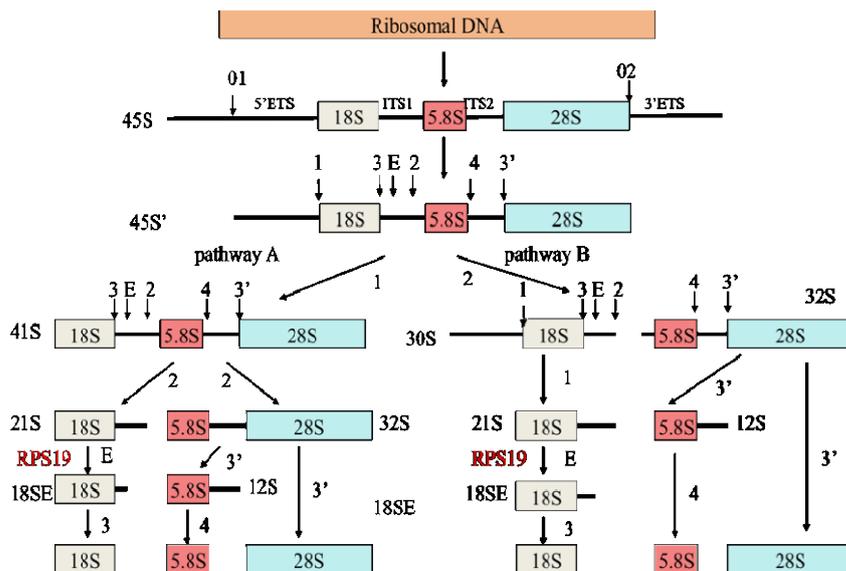


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

成熟した18S, 5.8S, 28S rRNAの塩基配列は, 45S 転写産物の中でexternal transcribed spacer (5' -ETSと3' -ETS)が両側面に位置し, internal transcribed spacer (ITS1とITS2)によって隔てられている. 45S' に切断点を記載した. 最初に5' -ETS上のsite 1でプロセッシングされるpathway AとITS1上のsite 2でプロセッシングされるpathway Bの2つの経路がある. ヒトの細胞における18S rRNAの3' endの成熟は, 多段階的に起る. Pathway Aでは, まず, ITS1上のsite 2で開裂が起こり, 次にsite E, そして最後にsite 3で切断され, 成熟した18S rRNA の3' endが完成する. RPS19の推定される機能を図中に記載した. 矢印はcleavage siteを示す.

5. 臨床症状

1) 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが多く, 6ヶ月までに75%, 1歳までに90%が発症する.

2) 身体奇形 (表6)

Diamond-Blackfan 貧血の臨床像は多様で, 約40%の例に種々の奇形を合併するが, 全く身体奇形がみられない症例も存在する^{14, 40)}. 頭部・顔部の異常が最も多く大頭, 小頭, 大泉門開大, 顔貌異常, 小顎, 口蓋裂, 巨舌, 兔唇などが約20%に認められる. 上肢の異常としては母指球の平坦化, 母指骨異常などが9~21%に認められる. 腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約7%に認める. また, 知能障害, 低身長なども認められることがある.

3) 悪性腫瘍の合併

これまでに700例以上のDBA症例から29例(4%)の悪性腫瘍の報告がある¹⁷⁾. 北米DBAレジストリー(DBAR)に登録されている608例の前方視的解析から, 白血病や固形癌を含めた全ての悪性腫瘍の発症率が, 一般の集団に比べて有意に高いこと(5.4倍)が明らかになった²⁰⁾.

特に AML/MDS, 骨肉腫, 大腸癌, 女性器腫瘍の発症率が高い.

表 6 Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州	日本
患者数		420	229	113
頭部, 顔面, 口蓋	両眼隔離症, 口蓋裂, 高口蓋, 小頭症, 小顎症, 小耳症, 耳低位, 内眼角ぜい皮, 眼瞼下垂など	24%	21%	25%
上肢	拇指骨数過多症, 重複拇指, 拇指低形成, 平坦拇指球, 合指症, 橈骨動脈欠損	21%	9%	16%
腎, 泌尿器	腎臓欠損, 馬蹄腎, 腎低形成	19%	7%	7%
心・肺	心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 大動脈縮窄, 複雑心奇形	15%	7%	17%
その他				
頸部	短頸, 翼状頸	NA	4%	4%
眼	先天性緑内障, 斜視, 先天性白内障	NA	12%	3%
神経系	学習障害	NA	7%	12%
低身長		NA	30%	46%
合併奇形あり		47%	41%	50%
重複奇形		25%	24%	29%

6. 治療法

1) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には, 4~8 週毎の輸血が必要となる. ヘモグロビン値は, 8 g/dl を維持することが基本であるが長期間の輸血は, 鉄過剰によるヘモジデローシスをきたす. 鉄沈着による肝障害, 糖尿病, 心筋障害を避けるため, desferasirox あるいは deferoxamine による除鉄療法の併用が望ましい. しかし, 新生児期からの経口除鉄療法は確立していない.

2) 薬物療法

副腎皮質ステロイド療法は約 80% の症例で反応が認められる. 乳児への長期ステロイド療法中には *Pneumocystis jirovecii* 感染予防を行うことが望ましい⁴¹⁾. 初期治療として prednisolone 2 mg/kg/日から投与開始する. 約 20% の症例はステロイドから離脱可能となる¹⁷⁾. 副作用として成長障害, 骨粗しょう症, 肥満, 高血圧, 糖尿病, 白内障, 緑内障などに注意が必要で 6 ヶ月未満の症例において推奨されない¹⁷⁾. 他の治療薬剤としてシクロスポリン, メトクロプラミド, EPO などが挙げられるが, プレドニゾロン+シクロスポリン併用療法も含め, 一定の評価はまだ得られていない.

3) 造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は, 造血幹細胞移植の適応となる. 本邦の移植成績は海外に比して良好である. これまでに 19 例の同種移植が行われ, 骨髄移植を受けた 13 例 (6 例: HLA 一致同胞, 7 例: 非血縁者ドナー) は全て無病生存している²⁴⁾. しかし, 臍帯血移植 (CBT) は 5

例に行われ、血縁者間 CBT を受けた 2 例は無病生存しているが、非血縁者間 CBT を受けた 3 例のうち、2 例は生着が得られず、1 例は生着したがリンパ増殖性疾患で死亡している。したがって、現時点では移植ソースとしてはできるだけ骨髄を選択すべきである。Busulfan (経口で 16 mg/kg あるいは 560 mg/m²)、cyclophosphamide (120~200 mg/kg) を中心とした前処置は HLA 一致同胞間移植が中心であるが、良好な成績が得られている。少数例ながら busulfan を半量にした前処置は非血縁骨髄でも良好な成績だが、busulfan を全く用いない前処置ではやや生着不全が多く、骨髄非破壊的前処置を支持するデータは不十分である⁴²⁾。

7. 問題点・将来展望

DBA は、貧血以外に輸血による鉄過剰症、ステロイドの長期投与による合併症を念頭に置いて患者のフォローアップを行う。また、悪性腫瘍の合併に注意しながら生涯にわたるフォローアップを行う必要がある。

我が国の Diamond-Blackfan 貧血患者は、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や患者の追跡調査が行われていたが、診断は各施設に任されてきた。平成 21 年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBA は、リボソームタンパクの欠損によって起る唯一のヒトの先天性疾患である。しかし、一群の先天性骨髄不全症 (Dyskeratosis Congenita や Shwachman-Diamond 症候群) の原因遺伝子産物も全てリボソーム合成に関与していると考えられている。これらの疾患は、骨髄不全の他に先天奇形や発がん素因を共有し DBA との類似点が多く、リボソームの機能不全によって起こる骨髄不全症候群であると考えられる。さらに、最近、後天性血液疾患である 5q 欠失症候群も「リボソーム病」であることが明らかになった。5q 欠失症候群は、del(5q) の染色体異常と赤血球系細胞の分化障害を特徴とする骨髄異形成症候群の一つである。この疾患は、中年女性に好発し、大球性貧血、血小板増加、骨髄の芽球は 5% 未満、単核か低分葉小型巨核球が目立つことなどの特徴がある。多くは赤血球輸血依存性に陥るが、急性白血病への移行は比較的少ない。2008 年、Ebert らは、本疾患の原因がリボソームタンパクをコードする *RPS14* 遺伝子であることを明らかにした⁴³⁾。したがって、DBA の研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

副腎皮質ステロイド療法以外の新規治療法の開発が望まれる。最近、マウスやゼブラフィッシュの DBA モデルを用いて、必須アミノ酸 L-ロイシンが貧血を軽減する効果があることが示された^{44,45)}。既に、DBA に対する治療効果をみる臨床試験が米国で始まっている。

既知の DBA の原因遺伝子が同定される割合は全体の約 60% にすぎず、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⁴⁶⁾。

参考文献

- 1) Da Costa L, Willig TN, Fixler J, et al. : Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 13 : 10-15, 2001.
- 2) Josephs HW : Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 15 : 307-451, 1936.
- 3) Diamond LK, Blackfan KD : Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 56 : 464-467, 1938.
- 4) Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. : The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 21 : 169-175, 1999.
- 5) Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. : Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 86 : 222-228, 2010.
- 6) Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet* 83 : 769-780, 2008.
- 7) Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. : Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 112 : 1582-1592, 2008.
- 8) Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. : Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet* 79 : 1110-1118, 2006.
- 9) Gazda HT, Preti M, Sheen MR, et al. : Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum Mutat* 33 : 1037-1044, 2012.
- 10) Mirabello L, Macari ER, Jessop L, et al. : Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multi-case Diamond-Blackfan anemia families. *Blood* 124 : 24-32, 2014.
- 11) Wang R, Yoshida K, Toki T et al. : Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 168 : 854-864, 2015.
- 12) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, et al. : Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 102 : e93-e96, 2016.
- 13) Mirabello L, Khincha PP, Ellis SR, et al. Novel and known ribosomal causes of Diamond-Blackfan anaemia identified through comprehensive genomic characterisation. *J Med Genet* 54: 417-425, 2017.
- 14) Gripp KW, Curry C, Olney AH, et al. Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. *Am J Med Genet A* 164a: 2240-2249, 2014.
- 15) Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. : Exome sequencing identifies *GATA1* mutations resulting Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest* 122 : 2439-2443, 2012.
- 16) Kim AR, Ulirsch JC, Wilmes S, et al. Functional Selectivity in Cytokine Signaling Revealed Through a Pathogenic EPO Mutation. *Cell* 168:1053-1064. e15, 2017.
- 17) Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. : Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 142 : 859-876, 2008.
- 18) Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. : Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 119 : 2376-84, 2012. .
- 19) Narla A, Ebert BL : Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood* 115 : 3196-3205, 2010. .
- 20) Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. : Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 119 : 3815-3819, 2012. .

- 21) Ohga S, Mugishima H, Ohara A, et al. :Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79 : 22-30, 2004. .
- 22) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, et al. : Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis* 59 : 31-36, 2016.
- 23) Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, et al. : The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet* 103: 930-947, 2018.
- 24) 小原 明 : 日本における小児再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状.-日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988~2005年-. *日小血会誌* 22 : 53-62, 2008.
- 25) Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. : Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant* 11 : 601-607, 2007.
- 26) Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. : Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* 94 : 4294-4306, 1999.
- 27) Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. : Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol* 104 : 841-848, 1999.
- 28) Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. : Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica* 89 : 480-489, 2004.
- 29) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. : Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 28 : 1178-1182, 2007.
- 30) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. : Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat* 30 : 321-327, 2009.
- 31) Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. : Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 95 : 1293-1299, 2010. .
- 32) Léger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. : Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem* 280 : 38177-38185, 2005.
- 33) Choessel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. : Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 109 : 1275-1283, 2007.
- 34) Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al. : Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. *Blood* 109 : 980-986, 2007.
- 35) Choessel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH, et al. : Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet* 17 : 1253-1263, 2008. .
- 36) Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al. : Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol* 11 : 501-518, 2009.
- 37) Toki T, Yoshida K, Wang R, et al. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome. *Am J Hum Genet* 103: 440-447, 2018.
- 38) Ludwig LS, Gazda HT, Eng JC, et al. : Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. *Nat Med* 20 : 748-753, 2014.

- 39) Khajuria RK, Munschauer M, Ulirsch JC, et al. Ribosome Levels Selectively Regulate Translation and Lineage Commitment in Human Hematopoiesis. *Cell* 173: 90-103, 2018.
- 40) Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, et al. : ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol* 103 : 112-114, 2016.
- 41) Nomura A, Ohga S, Asaka Y, et al. : Pneumocystis carinii pneumonia in Diamond-Blackfan anemia: the necessity of chemoprophylaxis for young infants. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 7 : 7-11, 2000
- 42) Yabe H, Inoue M, Koh K , et al. Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan; A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 48 (suppl) : s152, 2013.
- 43) Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. : Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 451 : 335-339, 2008. .
- 44) Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. : Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 120 : 2225-2228, 2012.
- 45) Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. : L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood* 120 : 2214-2224, 2012.
- 46) Ichimura T, Yoshida K, Yosuke O, et al. : Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. *Int J Hematol* 105:515-520, 2017.