

Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド 令和1年改訂版

Congenital Dyserythropoietic Anemia 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

(責任者)

真部 淳 聖路加国際病院小児科

(メンバー：R1年度改訂分)

神谷尚弘 聖路加国際病院小児科

長谷川大輔 聖路加国際病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学 小児科

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
Congenital Dyserythropoietic Anemia の効果的診断法の確立と
治療ガイドラインの作成に関する研究班

研究代表者 真部 淳

令和1年(2019年)12月

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 重症度分類
3. CDA の分類
4. 予 後
5. 治療法・治療指針
 - 1) 輸血療法
 - 2) 除鉄
 - 3) 摘脾
 - 4) インターフェロン
 - 5) そのほかの薬物療法
 - 6) 造血細胞移植 (HCT)
6. 問題点・将来展望

参考文献

1. 緒言

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、1966年に Crookston らによって提唱された、成熟障害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)¹⁾。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)。

2. 診断

1) 疾患概念

CDA の貧血の主因は、赤血球の成熟障害と骨髄内溶血による無効造血である。原則として顆粒球系、リンパ球系および血小板系に異常はみられないが、亜型の中には血小板減少を合併するものもある (表 2)。

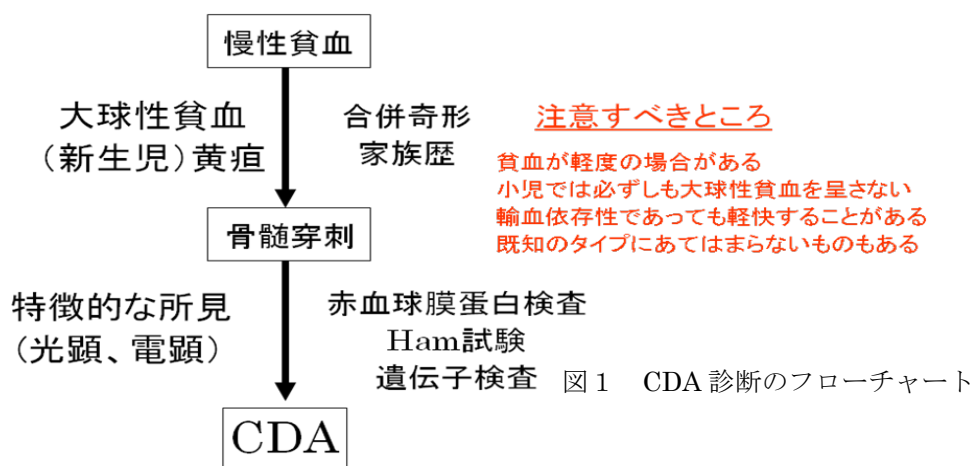
貧血は小児期より存在していることが多く、10-20%は生後 1 ヶ月以内から貧血の存在を認めるとされる²⁾。基本的に大球性貧血であるが小児期には正球性貧血を呈することもある。貧血の程度は軽症から重症まで様々であるが、約 30%の症例では輸血を必要とせずに経過し²⁾、小児期に輸血依存であった症例も徐々に貧血の改善がみられる例もある。特に思春期以降は重症感染症や妊娠、大手術などの機会を除き輸血が必要になることは少ないようである³⁾。また、サラセミアなど他の赤血球疾患を合併することがあり、その場合、貧血は重症となり得る³⁾。貧血以外に黄疸、胆石、脾腫などを呈し、サラセミアなどで報告のある下肢潰瘍や骨粗鬆症を認めることもある⁴⁾。溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる^{2),5)}。末梢血塗抹標本では赤血球の大小不同、奇形赤血球、多染性、好塩基性斑点などがみられる。骨髄では赤芽球の著明な増加がみられ、各病型ごとにそれぞれ特徴的な所見を有する (表 1, 2)。その他の検査所見の特徴として間接型ビリルビンの上昇やハプトグロビンの低下などが挙げられる。輸血されなくても鉄過剰状態のため血清鉄の上昇も特徴的な所見であり、続発性ヘモクロマトーシスを来す危険が高い。造血亢進により髄外腫瘍を形成する例⁴⁾や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告されている⁶⁾。

2) 診断基準 と鑑別疾患(表 3、4)

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 (末梢血での大小不同、奇形赤血球、多染性、塩基性斑点など赤血球形態異常や網赤血球減少、大球性貧血) がみられ、骨髄所見 (赤芽球過形成、及びクロマチン架橋、多核赤芽球、巨赤芽球変化などの赤芽球系細胞の形態異常) と他疾患の除外 (鑑別を要する疾患を表 4 に示した) から CDA の可能性が考えられる場合は、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大球性貧血を呈さないことがあること、などがあげられる。また、報告されているどのタイプにも合致しない症例もみられる。

3) 診断のフローチャート (図 1)

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、他の先天性貧血疾患や dyserythropoiesis を伴う先天異常疾患の除外は必須である。溶血性貧血と異なり網赤血球数は正常ないし軽度増加にとどまることが多く、鑑別の一助となりうる^{2),5)}。図 1 には診断のフローチャートを示す。



4) 重症度分類 (表 5)

3. CDA の分類 (表 1、表 2)

I 型はクロマチン架橋などクロマチン構造の異常が特徴的である。中東や北アフリカの遊牧民であるベドウィン族に多く、常染色体劣性の遺伝形式をとる⁷⁾。通常は MCV が 100-120fL の大球性貧血を呈し、生涯にわたり輸血不要の軽症例から出生直後からの輸血依存例まで貧血の程度は様々である。一部の症例では合指などの骨格系異常の合併が報告される。骨髄は巨赤芽球変化に加え、細胞分裂が不完全に終わった 1 対の赤芽球の核同士が細いクロマチンにて架橋されていることが特徴的である。責任遺伝子として 15 番染色体上に座位する *CDAN1* が同定された⁸⁾。*CDAN1* の機能については明らかでない点が多いが、細胞分裂過程におけるクロマチン形成に関与すると考えられている。*CDAN1* に加えて、中東ならびに東南アジアにおける CDA I 型の家系において *C15ORF41* 遺伝子変異が指摘されている⁹⁾。これまでに本邦から報告された CDA 症例の多くからは *CDAN1* 変異が検出されている^{10), 11)}。

II 型も常染色体劣性遺伝で、南イタリアを中心に 400 例以上の報告がある^{2), 5), 12), 13)}。CDA の中でもっとも高頻度で I 型の 3 倍もの症例が報告されている³⁾。貧血の重症度は様々ではあるが、一般に軽症例が多くしばしば成人期に診断される^{2), 5)}。正球性を呈することが多く、骨髄でも I 型のような巨赤芽球変化が目立たない一方で、多核赤芽球の存在が特徴的である。CDA の中で II 型だけが Ham 試験陽性となる¹⁴⁾。2009 年に責任遺伝子として 20 番染色体上に座位する *SEC23B* が同定された¹⁵⁾。*SEC23B* のホモないし複合ヘテロ変異により小胞体からゴルジ体への新規合成蛋白の輸送が障害されるものと考えられている。*SEC23B* の変異の種類によって重症度が異なる可能性が示唆されている^{2), 5)}。最近、*SEC23B* の生殖細胞系列ヘテロ変異が多発性過誤腫症候群である Cowden 症候群の原因遺伝子として同定されたが、CDA 患者では高発がん性素因は認められず、同じ遺伝子の変異が異なる表現型を来す原因について解明が待たれる¹⁶⁾。

III 型はスウェーデンの家系の報告より¹⁾、15 番染色体上に責任遺伝子が座位するものと推測されているが症例数が極めて少ないこともあり同定には至っていなかった。しかし、最近、原因遺伝子として *KIF213* が同定された。骨髄で 10 核以上にもなる多核の巨大赤芽球がみられることが特徴である¹⁷⁾。

I, II, III のいずれの病型にもあてはまらない CDA は亜型とされ、これまでに IV 型から VII 型までが報告されている¹⁸⁾。IV 型は II 型ないし III 型と同様に多核赤芽球を特徴とする骨髄所見を呈するが Ham 試験は陰性である。2010 年に IV 型の責任遺伝子として 19 番染色体上に座位する *KLF1* が同定された¹⁹⁾。*KLF1* は赤芽球造血に関わる様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子である²⁰⁾。さらに、CDA with prominent erythroblastosis after splenectomy, CDA with intraerythrocytic inclusions, CDA with thrombocytopenia などが亜型に含まれる。興味深いことに Down 症候群の一過性骨髄異常増殖症の原因である *GATA1* 遺伝子の異常が CDA with thrombocytopenia で認められている³⁾。

4. 予後

長期予後に関して、ドイツの CDA Registry からの報告がある。19 家系 21 例（診断時年齢 0.1-45 歳、中央値 17.3 歳）を最長 37 年間追跡したもので、12 例が輸血をされ、うち 5 例は 4 歳までに複数回の輸血を施行されたが、4 歳以後は輸血不要となっていた。全例でヘモクロマトーシスを認め、9 例が除鉄療法を受けた。5 例が死亡しており（死亡時年齢 31-57 歳）、死因は心疾患と肝疾患の合併が 3 例、耳の扁平上皮癌が 1 例、摘脾後敗血症が 1 例であった²¹⁾。

CDA I 型と診断されたベドウィン族の成人 32 例を解析したところ、鉄過剰は加齢とともに進行し、甲状腺機能低下症や肝機能障害などの原因となるが心臓への鉄沈着は認められなかった。その他に骨粗鬆症や肺高血圧などの合併症の頻度が高く、死亡した 3 例の死因は肺高血圧が 1 例、摘脾後のグラム陰性菌敗血症が 2 例だった⁴⁾。

2006 年に多賀らが行った全国調査で確認された CDA の 12 例のうち 5 例が死亡しており（死亡時年齢 8 ヶ月-15 歳）、1 例は肝硬変であったが、他は CDA と直接関連しない死因だった²²⁾。

5. 治療法、薬物療法、造血幹細胞移植

1) 輸血療法

多くの症例は生涯にわたり貧血を呈するが、貧血自体は軽症～中等症であることが多く、輸血が必要となることは少ない。1 回でも輸血が必要となった例は I 型の 50%、II 型の 10～60%で、その後も輸血依存となるのはその一部のみである^{2, 3)}。

2) 除鉄

輸血依存でなくても鉄過剰となりうるため血清フェリチン値の定期的なモニタリングが必要である。除鉄を開始するフェリチン値のカットオフとして 1000～1500 $\mu\text{g/l}$ が推奨されている¹⁸⁾。輸血依存があれば積極的に除鉄を考慮する。

3) 摘脾

CDA は赤血球寿命が短縮していることから、II 型など一部の症例で有効であるといわれている。摘脾によって Hb は上昇し、血清ビリルビンは減少するが、遺伝性球状赤血球症と比較すると有効性は低い上に鉄過剰を防ぐことはできない。II 型以外でも有効例は報告されているが、効果を予測する因子は見つかっていない。摘脾後の合併症として感染症に加え、血小板数が増加して Budd-Chiari 症候群や門脈血栓症を来した報告があり、注意を要する^{2, 4)}。

4) インターフェロン

I 型でインターフェロン α の投与が有効であったとの報告があり、輸血依存の場合には考慮すべき治療法である。ただし、副作用、保険適応について留意する必要がある。II 型には無効である。

5) そのほかの薬物療法

赤芽球過形成に対してビタミン B12 や葉酸の補充が行われる。また、ビタミン E が有効であったという報告もある。

6) 造血細胞移植 (HCT)

輸血依存性の I 型、 β サラセミアを合併した II 型などで報告がある。多賀らの調査でも亜型の 1 例で HCT が行われ輸血不要となっていた²²⁾。ヘモクロマトーシスを合併していても十分な除鉄を先行させて非血縁ドナーからの HCT を行った例の報告もあり²³⁾、適当なドナーがいる輸血依存例には考慮すべきであろう。適切な前処置に関する検討は少ないが、頻回輸血による肝障害などのリスク因子を有する症例が多いことから、サラセミア患者に対する移植管理方法を参考にしてブスルファン、シクロフォスファミド、抗胸腺グロブリンを用いた骨髓破壊的前処置が用いられることが多いようである^{23, 24)}。欧州骨髓移植学会が報告した HCT を行った CDA 39 例の解析では、36 ヶ月時の無イベント生存率（イベントは拒絶、生着不全、2 回目の移植）は 45%、全生存率は 71%であった²⁵⁾。10 例が死亡し、死因は GVHD が 9 例、感染症が 3 例、多臓器不全が 1 例だった。鉄過剰合併例と非血縁ドナーからの移植例の全生存率が有意に不良で、除鉄とドナー選択の重要性が改めて示された。移植前処置として 38 例でブスルファンまたはトレオスルファンによる骨髓破壊的前処置が用いられたが、非破壊的前処置にて良好な経過を辿った症例も報告されており²⁶⁾、今後の検討課題として残った。

6. 問題点、将来展望

これまでは臨床所見、血液・検査所見、形態学的所見、さらには他疾患の除外に基づいて CDA の診断

が行われてきたことから、既存の病型に合致せず確定診断が得られない例も多かった。これまでに *CDAN1*、*SEC23B*、*KLF1* などの責任遺伝子が発見されており、今後はこれらの解析を用いることで診断がより正確に行われることが期待される。また、CDA 自体が稀少疾患である上に、各亜型に属する症例数は極めて少ないため連鎖解析などの手法を用いた責任遺伝子の同定は困難であったが、エクソームシーケンスやディープシーケンスによって新規の責任遺伝子が発見されれば、さらなる診断精度の向上が得られるであろう。

本邦においても 2006 年度の多賀らの全国調査により CDA 患者が存在することが確認されたが、軽症例や自然軽快例、成人例などが見逃されて実態が十分に把握できていない可能性が高い。本疾患に遭遇する機会が多いと考えられる新生児科医や内科医などに本疾患が十分認識されていない現状を鑑みると、班研究などを中心に本疾患の啓発活動を行う必要がある。一方、臨床的に CDA と診断された症例の全エクソーム解析ではサンガーシーケンスで診断できなかった症例の変異が見つかる一方、球状赤血球症や遺伝性楕円赤血球症、G6PD 欠損症などと診断された症例があり^{10,11)}、全エクソーム解析による遺伝子検査も含めた中央診断は的確な診断と症例の把握には必須であると思われる。

参考文献

1. Heimpel H and Wendt F: Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 1968; 34: 103-115.
2. Bianchi P, Schwarz K, Högel J, et al. Analysis of a cohort of 101 CDAN patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. *Br J Haematol* 2016; 175:696-704.
3. Iolascon A, Esposito MR, Russo R: Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica* 2012; 97: 1786-1794.
4. Shalev H, Al-Athamen K, Levi I, Levitas A, Tamary H. Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol* 2017;98:13-18.
5. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol*. 2014;89:E169-175.
6. Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Skull erythropoiesis in a patient with congenital dyserythropoietic anaemia. *Lancet*. 2016;387:787.
7. Tamary H, Shalv H, Liria D, et al: Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood* 1996; 87: 1763-1770.
8. Dgany O, Avidan N, Delaunay J, Krasnov T, Shalmon L, et al, Congenital dyserythropoietic anemia type I caused by mutations in codanin-1. *American J Hum Genet* 2002; 71: 1467-1474.
9. Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L, McGowan SJ, Ahmed MR, Brown JM, Sabry MA; WGS500 Consortium, Bentley DR, McVean GA, Donnelly P, Gileadi O, Ponting CP, Higgs DR, Buckle VJ. Homozygous mutations in a predicted endonuclease are a novel cause of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Haematologica* 2013;98:1383-1387
10. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraiishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med*. 2017;19:796-802.
11. Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol*. 2018;108:306-311
12. Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A, Granatiero M, Melchionda S, Zelante L, Iolascon A. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genome-wide search. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1112-1116.
13. Lanzara C, Ficarella R, Totaro A, Chen X, Roberto R, Perrotta S, Lasalandra C, Gasparini P, Iolascon A, Carella M. Congenital dyserythropoietic anemia type II: exclusion of seven candidate genes. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30: 22-29.
14. Iolascon A, D'Aostaro G, Perrotta S, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects. *Haematologica* 1996; 81: 543-559.
15. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, Paw BH, Hopfner KP, Holzmann K, Russo R, Esposito MR, Spano D, De Falco L, Heinrich K, Joggerst B, Rojewski MT, Perrotta S, Denecke J, Pannicke U, Delaunay J, Pepperkok R, Heimpel H. Mutations affecting the

- secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009; 41: 936-940
- 1 6. Yehia L, Niazi F, Ni Y, Ngeow J, Sankunmy M, Liu Z, Wei W, Mester JL, Keri RA, Zhang B, Eng C. Germline Heterozygous Variants in SEC23B Are Associated with Cowden Syndrome and Enriched in Apparently Sporadic Thyroid Cancer. *Am J Hum Genet*. 2015;97:661-676.
 - 1 7. Heimpel H: Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; 83: 613-621.
 - 1 8. Wickramasinghe SN and Wood WG: Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 2005; 131: 431-446.
 - 1 9. Arnaud L, Saison C, Helias V, et al. A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor KLF1 causes a congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 721-727.
 - 2 0. Magor GW, Tallack MR, Gillinder KR, Bell CC, McCallum N, Williams B, Perkins AC. KLF1-null neonates display hydrops fetalis and a deranged erythroid transcriptome. *Blood*. 2015;125:2405-2417.
 - 2 1. Heimpel H, Schwarz K, Ebnöther M, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood* 2006; 107: 334-340.
 - 2 2. 多賀崇、伊藤剛、浅見恵子、ほか: Congenital dyserythropoietic anemiaの全国調査. *日小血誌* 2008; 22: 233-238.
 - 2 3. Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al: Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E69-73.
 - 2 4. Unal S, Russo R, Gumruk F, Kuskonmaz B, Cetin M, Sayli T, Tavit B, Langella C, Iolascon A, Uckan Cetinkaya D. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Pediatr Transplant*. 2014 Jun;18(4):E130-133.
 - 2 5. Miano M, Eikema DJ, Aljurf M, et al. Stem cell transplantation for congenital dyserythropoietic anemia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2019;104:e335–e339.
 - 2 6. Oh A, Patel PR, Aardsma N, et al. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplant with post-transplant cyclophosphamide cures the first adult patient with congenital dyserythropoietic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:905–906.

表1 CDAの古典的3病型

	I型	II型	III型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 <i>CDAN1</i> または <i>C15ORF41</i>	20q11.2 <i>SEC23B</i>	15q21-25 <i>KIF23</i>
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像 (光顕)	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン架橋	2核－多核の赤芽球(10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
骨髄の赤芽球像 (電顕)	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や小 器官の流入	細胞膜内周の二重膜構造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表2 CDA I～IV型および亜型の比較

CDA病型	I	II	III	IV	亜型
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性、 または伴性
報告数	～150例	～450例	3家系	20例未満	20例以上
形態学的特徴	巨赤芽球変化 クロマチン構造異常 クロマチン架橋	多核赤芽球	巨大多核赤芽球	多核赤芽球	他の病型に準じる
責任遺伝子	<i>CDAN1</i> または <i>C15ORF41</i>	<i>SEC23B</i>	<i>KIF23</i>	<i>KLF1</i>	不明 (一部で <i>GATA1</i> 異常)
染色体	15q15.1-3	20q11.2	15q21-25	19p13.2	不明 (Xp11.23)
奇形徴候	骨格系異常など	まれ	B細胞、網膜	種々	中枢神経 血小板減少
治療	インターフェロンα 除鉄	摘脾 除鉄	不明	不明	不明

表3 CDAの診断基準 (平成27年度改定)

下記 a～i にあるような家族歴，既往歴，身体所見，検査所見が見られた場合は CDA を疑い，骨髄穿刺と除外診断，遺伝子検査 (*CDAN1*, *C15ORF41*, *SEC23B*, *KIF23*, *KLF1*, *GATA1*) などを行い，診断確定する。なお，CDA の診断は高度な判断を伴うため，一施設で決定せず，本ガイドライン担当者などと討議した後に決定されるべきである。本疾患が疑われるが既知の遺伝子異常がない場合は，次世代シーケンシングなどで他の先天性赤血球異常症を除外することが望ましい。

- a. 黄疸がある，あるいは黄疸の既往がある
- b. 重度あるいは遷延性新生児黄疸
- c. 輸血歴，輸血依存性
- d. 大球性貧血
- e. 脾腫
- f. 原因不明の慢性貧血の家族歴
- g. 四肢，骨格奇形
- h. 赤血球形態異常

Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド

- i. 上記には該当しないが原因不明の貧血がある

表 4 CDA と鑑別を要する疾患

先天性疾患

サラセミア
不安定ヘモグロビン症
遺伝性溶血性貧血
(遺伝性球状赤血球症、G6PD 異常症など)
ピルビン酸キナーゼ欠損症
先天性骨髄異形成症候群

後天性疾患

ビタミン B12 欠乏症
葉酸欠乏症
鉄欠乏性貧血
骨髄異形成症候群
飲酒過剰
急性骨髄性白血病
再生不良性貧血
パルボ B19 ウイルス感染
AIDS
マラリア
肝疾患
抗腫瘍剤投与後
骨髄移植後

表 5 CDA 重症度分類(平成 27 年度改定)

stage 1	軽症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	10 g/dL 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度	7-10 g/dL
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dL 以上
stage 4	重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度	7 g/dL 未満

注 1 重症度分類の stage 3 以上が指定難病の対象となる。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10 g/dL 以上の場合は対象外となる。

注 2 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する。