

Fanconi 貧血診療の参照ガイド 平成 26 年度改訂版

Fanconi 貧血診療の参照ガイド 改訂版作成のためのワーキンググループ

矢部普正	(東海大学 基盤診療学系)
矢部みはる	(東海大学 基盤診療学系)
小島勢二	(名古屋大学大学院 小児科)
山下孝之	(群馬大学生体調節研究所・遺伝子情報分野)
小原 明	(東邦大学大森病院・輸血部)
谷ヶ崎博	(日本大学 小児科)

平成 26 年 (2014 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) 身体奇形
 - 2) 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

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たが、以後同様の症例の報告が続き、Fanconi貧血と命名された¹⁾。後年Fanconiは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²⁾。1964年に、Schroederらは、Fanconi貧血の患者リンパ球に染色体異常がみられることを発見した³⁾。さらに、Sasakiらは、この染色体異常が、マイトマイシン(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、本疾患の原因が染色体不安定性にあることを明らかにした⁴⁾。

Fanconi貧血の患者においては、造血不全のほか、経過中に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病などの血液腫瘍や扁平上皮癌などの固形癌を合併する頻度が高く、以前は極めて予後不良な疾患であった。本症に対しては、造血幹細胞移植が、造血不全や造血器腫瘍に対して唯一治癒の期待できる治療法である。十分な治療成績が得られなかった非血縁ドナーなどの代替ドナーからの同種造血幹細胞移植も、最近は、移植方法の進歩により、飛躍的に治療成績が向上している^{5) 6)}。Fanconi貧血は、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、わ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すすめ、わが国のFanconi貧血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。治療の核となるのは造血幹細胞移植であり、Fanconi貧血においては、本疾患に特有な移植合併症がみられることが多く、移植を施行するにあたってはFanconi貧血患者の移植経験に富む施設に紹介するのが望ましい。

2. 診断

1) 疾患概念

染色体の不安定性を背景に、1)進行性汎血球減少、2)MDSや白血病への移行、3)身体奇形、4)固形癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

臨床像としては、1)汎血球減少、2)皮膚の色素沈着、3)身体奇形、4)低身長、5)性腺機能不全をとともうが、その表現型は多様で、汎血球減少のみで、その他の臨床症状がみられない場合もある。また、汎血球減少が先行することなく、MDSや白血病あるいは固形癌を初発症状とすることもある。よって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは困難である。小児や青年期に発症した再生不良性貧血患者に対しては、全例に染色体脆弱試験をおこない、Fanconi貧血を除外する必要がある。また、若年者において、頭頸部や食道、婦人科領域での扁平上皮癌や肝癌の発生がみられた場合や、MDSや白血病の治療経過中に過度の薬剤や放射線に対する過度の毒性がみられた場合にも、本疾患を疑い染色体脆弱試験をおこなう必要がある。

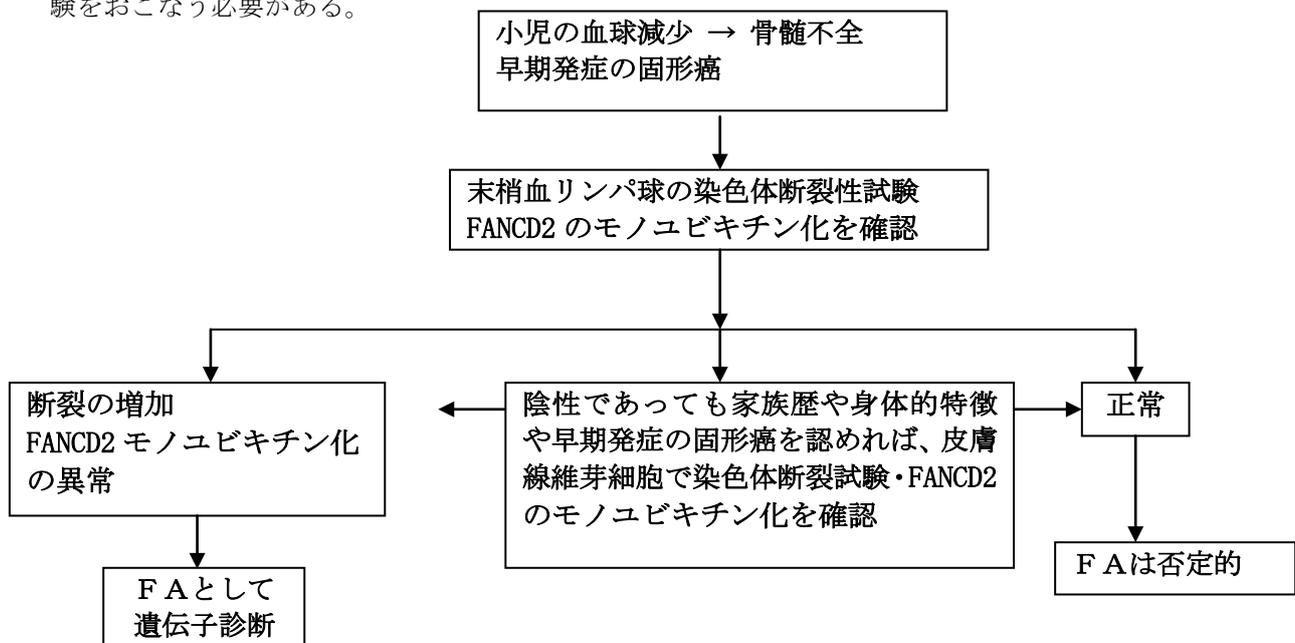


図1 診断のフローチャート

3) 造血不全の重症度分類 (表 1)

後天性再生不良性貧血で用いられている基準に従って、重症度を判別する。

表 1. 重症度分類 (平成 16 年度修正)

stage 1	軽 症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 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、定期的な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 20,000/ 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1 定期的な赤血球輸血とは毎月 2 単位以上の輸血が必要なときを指す。

注2 この分類は平成 10(1998)年度に設定された 5 段階分類を修正したものである。

4) 診断のフローチャート (図 1)

Fanconi 貧血を疑った場合には、末梢血リンパ球を用いて mitomycin C (MMC) や diepoxybutane (DEB) など DNA 架橋剤を添加した染色体断裂試験をおこなう。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。わが国においては SRL などの検査会社でも実施可能である。また、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スクリーニング法としては優れている。

リンパ球で reversion を起こした細胞が増殖している (体細胞モザイク) 症例では、上記のスクリーニング法では、偽陰性例や判定困難例が生ずる。この時には 100 個あたりの染色体断裂総数だけでなく、染色体断裂数ごとの細胞数のヒストグラムが有用なことがある (SRL では「グラフレポート」として希望すれば添付して報告してくれる)。この場合の診断には皮膚線維芽細胞を用いた染色体断裂試験や FANCD2 のモノユビキチン化の検査なども有用である。また Fanconi 貧血以外の染色体不安定性症候群を鑑別する上に細胞の蛋白や遺伝子診断が有用である。

5) 鑑別診断 (表 2)

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 2 に示すように、1) Dyskeratosis congenita, 2) Schwachman-Diamond 症候群、3) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, 4) Pearson 症候群などが知られている。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、すべて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。一方、染色体不安定性症候群としては、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、Bloom 症候群、Nijmegen 症候群などが知られている。

表 2. 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT	Pearson
報告数	>1000	>225	>300	>45	>60
遺伝形式	AR	XL85%, AD, AR	AR	AR, XL	sporadic
責任遺伝子	16 群	DKC1 (Xq28) など	SBDS (7q11)	c-mpl (1p34)	mt DNA
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 カ月	9 カ月	6 カ月
外表奇形	75%	100%	60%	40%	稀
汎血球減少	90%	10 歳までに 50%	好中球減少 95%	40%	頻度不明
MDS/AML への移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%	0%
発癌	7%	8~12%	0%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常	正常	正常	正常
予後	平均余命 30 歳	30 歳までに 80%が死亡	平均余命 35 歳	3 歳までに 50%が死亡	3 歳までに 80%が死亡

FA : Fanconi anemia DKC : Dyskeratosis congenita SDS : Schwachman-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

日本小児血液学会の全国登録データによれば、わが国の年間発生数は 5~10 人で、出生 100 万人あたり 5 人前後である⁷⁾。この数字は、海外からの報告とほぼ同程度である。常染色体劣性の遺伝形式をとることから、そのキャリア頻度は、200~300 人に 1 人と推定される。

2) 自然歴・予後

国際 Fanconi 貧血登録では、1982 年以来、北米の Fanconi 貧血患者を対象にその自然歴について大規模な前方視的研究をおこなっている。それによると、10 歳までに 80%、40 歳までに 90%の患者は、再生不良性貧血を発症する。悪性腫瘍の合併も、年齢とともに増加し、30 歳までに 20%、40 歳までに 30%の患者が MDS や白血病に罹患する。同様に、40 歳までに 28%の患者は固形癌を発症する。発症 10 年、15 年後の生存率は、それぞれ 85%、63%であった⁸⁾。わが国の小児血液学会の集計では、非移植症例 30 例の 10 年生存率は 63%であった⁹⁾。

4. 病因・病態

Fanconi 貧血は遺伝的に多様な疾患であり、現在までに 16 の責任遺伝子が同定されている。FANCD1, FANCF, FANCG はそれぞれ家族性乳がん遺伝子の BRCA2, BRIP1, PALB2 と同一であり、ヘテロ接合体は FA を発症しないが、家族性乳がんのリスクを持つ。

Fanconi 貧血 (FA)には遺伝的に異なる多数のグループが含まれており、現時点において 16 群 (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P, Q)の原因遺伝子 (たとえば A 群の遺伝子は“FANCA”と呼ばれる) が同定されている。遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式を示す (B 群のみ伴性劣性)。A 群が最も高頻度 (60-70%) であり、C 群、G 群と併せて 80%以上を占める。FA 蛋白は、他の蛋白とも相互作用しつつ DNA 二重鎖架橋の修復に働く分子経路 (FA 経路) (図 2) を形成し、造血幹細胞の生存、発がん抑制に重要な役割を果たしている。FA 遺伝子の中には、BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C などのように家族性乳がんや、XPF のようにヌクレオチド除去修復に関与する遺伝子として同定されていたものが含まれる。最近、DNA 架橋を形成する内的因子としてアセトアルデヒドが注目されている¹⁰⁾。アルデヒド分解酵素遺伝子である ALDH2 の遺伝子型と日本人 FA 患者の解析を行い、FA 患者ではアルデヒドによるゲノム障害が修復できず骨髄不全が進行する可能性が示唆された¹¹⁾。

FA の中でも D1 群、N 群に属する症例は、典型的な FA と異なり、小児期に悪性腫瘍を合併するなど著しく予後不良である^{12,13)}。逆に、reversion による体細胞モザイクは骨髄不全の軽症化や自然緩解と関連し、注意深い解析と長期間の観察が望まれる¹⁴⁾。

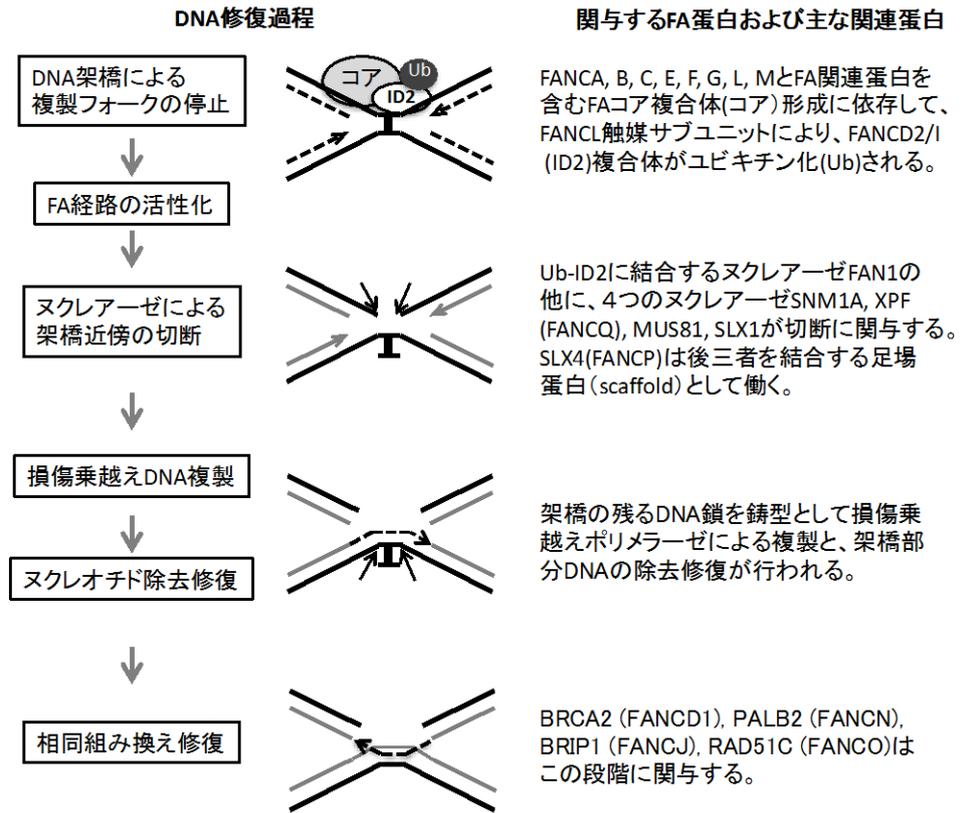


図2 FA経路の活性化とDNA架橋の修復モデル

5. 臨床症状

1) 合併奇形 (表 3)

Fanconi 貧血の臨床像は、多様で種々の合併奇形をともなうが、全く身体奇形がみられない症例も25%ほど存在する。色黒の肌、*café-au-lait* 斑のような皮膚の色素沈着、低身長、上肢の母指低形成、多指症などが最もよくみられる合併奇形である^{15) 16)}。

表 3. Fanconi 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状	諸外国	日本
皮膚色素沈着	40%	79%
成長障害	40%	71%
拇指・上肢	35%	54%
性生殖器		
男性	25%	} 8%
女性	2%	
頭頸部	23%	13%
眼	20%	10%
腎臓・尿路	20%	15%
耳、難聴	10%	16%
下肢ほか	7%	? %
心・肺	6%	16%
消化管	5%	13%

2) 悪性腫瘍の合併 (表 4, 5)

悪性腫瘍は、Fanconi 貧血にみられる最も重大な合併症であり、MDS や白血病への進展のほか、頭頸部や食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固形癌の合併がみられる。Fanconi 貧血にみられる悪性腫瘍の合併については、最近研究報告が続き、欧米においては、全症例の 15~20% に血液腫瘍の、5~10% に固形癌の合併が報告されている^{8) 17) 18)}。矢部らの集計では、血液腫瘍の合併が 33%、固形癌の合併が 10.4% にみられた¹⁵⁾。固形癌は移植の有無に関わらず、観察され、発症年齢も 1~39 歳と若年者に多く発症していた。

表 5 には、Fanconi 貧血にみられる固形癌の内訳を示すが、組織型では扁平上皮癌が多い。肝臓腫瘍は、蛋白同化ホルモンの使用と関連があり、病理学的には、peliosis, adenoma, carcinoma に分類される¹⁷⁾。

表 4. Fanconi 貧血における悪性腫瘍の合併頻度

著者	Alter ¹⁷⁾	Kutler ⁸⁾	Rosenberg ¹⁸⁾	矢部 ¹⁵⁾
期間	1927-2001	1982-2001	2000	1986-2010
症例数	1301	754	145	96
移植症例数	220 (17%)	219 (24%)	44 (30%)	86 (90%)
男/女	1.23	1.05	1.10	1.00
診断時年齢中央値 (範囲)	7 (0-48)	NA	5 (0-45)	4.4 (0-24) (発症時年齢)
白血病・ 骨髄異形成症候群(%)	205 (16%)	100 (13%)	32 (22%)	32 (33%)
固形癌 (%)	68 (5%)	67 (9%)	13 (9%)	10 (10.4%)

表 5. Fanconi 貧血にみられる固形癌の内訳 (症例数)

部位	男性	女性	全症例	年齢 (中央値)
頭頸部	13	13	26	28
食道	1	8	9	27
子宮頸部	-	3	3	25
脳	2	4	6	3
泌尿器	3	3	6	3
皮膚	1	5	6	30
乳房	-	4	4	37
肝臓	20	14	44	13
肺	3	0	3	29
リンパ腫	1	1	2	1
胃	2	0	2	28
大腸	0	1	1	21
骨	0	1	1	7
網膜	0	1	1	0.3

6. 治療法

1) 輸血

後天性再生不良性貧血と同様の基準で開始する。ヘモグロビン値は、6g/dl を維持することが基本であるが、自覚症状や日常の運動量によっても加減する。血小板数は、5,000/ μ l を維持することが望ましいが、出血症状がなければ予防的血小板輸血は、通常おこなわない。

2) 造血因子

好中球数が 500/ μ l 以下で感染症の合併がみられた場合には、G-CSF の投与も考慮する。腎不全の合併時のようにエリスロポイエチンの欠乏がなければ、貧血に対しエリスロポイエチンを投与することは通常おこなわない。

3) 薬物療法

Fanconi 貧血は、幹細胞レベルでの障害に基づく造血障害であり、免疫抑制療法の効果は期待できない。蛋白同化ホルモンは、約半数の患者において、有効であるが、効果は一時的なことも多い¹⁹⁾。男性化や肝障害などの副作用があり、後述するように造血幹細胞移植の成績の悪化を招くという報告もあるので²⁰⁾、その投与の適応は慎重に判断する。しかしながら、乳幼児期に造血幹細胞移植を受けた場合、後遺症として低身長が顕著になりやすいため、一定の年齢に達するまで蛋白同化ホルモンの投与を試みるのは妥当と考えられる。わが国で使用可能な、蛋白同化ホルモン製剤としてメテノロンがある。ダナゾールは、男性化作用などの副作用も少なく、本症にも有効と考えられるが、使用経験についてまとまった報告はみられない。副腎皮質ステロイドの使用は避ける。

4) 造血幹細胞移植 (表 6, 7)

Fanconi 貧血の患者にとって、現時点では、造血幹細胞移植のみが唯一治癒が期待できる治療法である。通常移植前処置で行われる放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与では、移植関連毒性が強い。従って少量のシクロフォスファミドと局所放射線照射の併用が標準的な前治療法として用いられてきた²¹⁾。しかし、放射線照射を含む移植前治療法と二次発癌の関連が明らかになったことから^{22) 23)}、シクロフォスファミド単剤投与による移植方法の開発も試みられている^{24) 25)}。移植適応となる患者のうち、HLA 一致同胞ドナーが得られる確率は低く、代替ドナーからの移植もおこなわれてきたが、高い生着不全と急性 GVHD のため十分な治療成績は得られていなかった²⁶⁾。ヨーロッパグループで集計した 69 例の非血縁ドナーからの移植成績も、その 3 年生存率は 33%であった。予後不良因子としては、1) 多数の身体奇形の存在、2) 女性ドナー、3) 患者のサイトメガロウイルス抗体価が陽性であること、4) 蛋白同化ホルモンの投与歴があげられた²⁰⁾。ところが最近になって Fanconi 貧血の患者に対し、フルダラビンを含む移植前治療が開発され状況は一変した^{5) 27) 28)}。本邦での報告でも、フルダラビンを含む前治療法で移植された Fanconi 患者のうち、HLA 一致血縁ドナーからの移植では 7 例中 7 例が生存中で²⁹⁾、非血縁や HLA 不一致血縁などの代替ドナーからの移植でも 27 例中 26 例が生存中と極めて優れた治療成績が得られている⁶⁾。以下、最近のわが国の移植成績に基づいて推奨する移植方法を示す。

表 6. Fanconi 貧血に対する同種骨髄移植の治療成績

施設	幹細胞ソース	前処置	GVHD 予防	症例数	年齢	拒絶 (%)	急性 GVHD II-IV 度 (%)	慢性 GVHD (%)	2~3 年生存率 (%)
Seattle ²⁴⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	9	8 (4-19)	0	22	0	89
Paris ²¹⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI	CYA	50	11 (4-26)	6	55	70	59
Brazil ²⁵⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY	CYA/MTX	10	7 (4-21)	0	13	7	88
Italy ³⁰⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY CY/TAI or TBI	CYA/MTX CYA	27	6 (2-13)	8	36	13	81
Minnesota ³¹⁾	HLA 一致 同胞骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG	CYA/MP T 細胞除去	11	NA	0	0	0	100
EBMT ²⁰⁾	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー	CY/TAI or TBI±ATG	CYA/MTX CYA/MP CYA ±T 細胞除去	69	11 (4-37)	20	43	43	33
Minnesota ³²⁾	非血縁ドナー 骨髄・臍帯血	Flu/CY/ATG/TBI	CYA/MP T 細胞除去	41	NA	2	19	16	52
Japan ²⁹⁾	HLA 一致 同胞骨髄	CY/TAI or TBI/ATG Flu/CY/ATG	CYA/MTX CYA/MTX	8 7	8 (5-24) 6 (1-15)	25 0	12 0	38 0	100 100
Japan ⁶⁾	非血縁ドナー/ HLA 不一致血縁ドナー 骨髄・臍帯	Flu/CY/ATG/TAI (TBI)	FK/MTX ±MMF	27	8 (2-28)	4	11	31	96

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation, CY : cyclophosphamide, TAI : thoraco-abdominal irradiation, TBI : total body irradiation, ATG : antithymocyte globulin, CYA : cyclosporine, MTX : methotrexate, FK : tacrolimus, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, Flu : fludarabine

表 7 Fanconi 貧血の移植適応

1. 再生不良性貧血

- Stage I (軽症) : 経過観察
- Stage II (中等症) : 10 歳未満では経過観察。10 歳以上では HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
- Stage III (やや重症) : HLA 一致血縁ドナーがいれば同種骨髄移植
- Stage IV, V (重症 : 最重症) : HLA1 座不一致血縁ドナー、HLA 一致~HLA1 座不一致非血縁ドナーからの移植を含めて適応とする。

2. 骨髄異形成症候群・白血病

- ・ RA 重症再生不良性貧血に準じるが、顕著な異形成や染色体核型異常を伴う症例では HLA 一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナー等を含めて考慮する。
- ・ RAEB・白血病 HLA1 座不一致血縁ドナー、HLA 一致~HLA1 座不一致非血縁ドナーからの移植も含めて適応とする。生命予後がきわめて不良と予想される例では HLA2, 3 座不一致血縁ドナーからの移植も考慮する。

(1) 移植幹細胞ソース

幹細胞ソースは原則的に骨髄を用いる。Fanconi 貧血に対する造血細胞移植後の二次発癌は、慢性 GVHD が大きな危険因子であるので、慢性 GVHD の発症リスクが高い末梢血幹細胞移植は選択しない³³⁾。また生着不全のリスクが高い非血縁間臍帯血移植も現時点では推奨しない³⁴⁾。

(2) 移植適応

Fanconi 貧血患者では、10 歳以上になると血液腫瘍への移行頻度が高まることや慢性 GVHD の合併頻度も高まることから、非腫瘍化患者でも軽症例を除き 10～15 歳を移植適応年齢の目安とする。また、再生不良性貧血では汎血球減少の重症度に応じ移植時期を選択し、MDS や急性白血病に進展した場合には移植の早期の実施が必要となる。また、ALDH2 活性の欠損を伴う例では急速な骨髄不全の進行や MDS への移行することが多く、早期の移植を考慮する¹¹⁾。

(3) 移植前処置、GVHD 予防法

再生不良性貧血と MDS や急性白血病に進展した場合とでは移植前処置や GVHD 予防法は異なる。MDS の中でも芽球の増殖を伴わない不応性貧血 (RA) までは再生不良性貧血と同じ前処置を用い、予後不良な芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB) 以降は急性白血病と同じ前処置を用いる。また、HLA 一致同胞ドナーからの移植と代替ドナーからの移植でも同様に移植前処置法や GVHD 予防法は変えている。現在の移植方法を表 8 に示す。GVHD 予防としては、HLA 一致同胞間移植では、10 歳未満の場合 CyA (1.5mg/kg × 2/日)のみを、10 歳以上では短期メソトレキセート (day 1 に 10 mg/m², day 3, 6 に 7 mg/m²)を併用し、代替ドナーからの移植ではタクロリムス (0.02 - 0.03mg/kg/日) に短期メソトレキセート (day 1 に 15 mg/m², day 3, 6, 11 に 10 mg/m²)を併用する。

表 8 Fanconi 貧血に対する移植前処置法

再生不良性貧血および RA	
HLA 一致同胞ドナー	代替ドナー
Flu 25mg/m ² × 6days	Flu 25mg/m ² × 6days
CY 10mg/kg × 4days	CY 10mg/kg × 4days
ATG 1.25mg/kg × 4days	ATG 1.25mg/kg × 4days
	TLI/TAI 3Gy (分割なし)
RAEB および急性白血病	
Flu 25mg/m ² × 6days	
CY 10mg/kg × 4days	
ATG 1.25mg/kg × 4days	
TBI 4.5Gy (3 分割)	

Flu : fludarabine, CY : cyclophosphamide, ATG : antithymocyte globulin
 TAI : thoraco-abdominal irradiation, TLI : total lymphoid irradiation
 TBI : total body irradiation

7. 問題点・将来展望

わが国の Fanconi 貧血患者は、小児血液学会の疾患登録や再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や、患者の追跡調査がおこなわれている。しかし、Fanconi 貧血は、小児に特有な疾患ではなく、特に血液腫瘍や固形癌の合併などの自然歴を明らかにするには成人を含めた疾患登録システムが必要であろう。女性患者では子宮頸部癌の発症が高いため、移植の有無に関わらず、ヒトパピローマウイルスワクチンの接種が勧められる。フルダラビンを含む移植前治療法の開発により、造血能の回復を指標にした短期予後に関しては飛躍的に改善が得られたものの、その長期予後は不明で、今後の検討課題である。

参考文献

1. Fanconi G: Familiare infantile perniziosaartige anemie (pernizioses blutbild und

- konstitution) Jahrbuch Kinderheilk 117: 257-280, 1927
2. Fanconi G: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia. 1. Clinical aspects. *Semin Hematol* 4: 233-240, 1967
 3. Schroeder TM, Anchutz F, Knopp A: Spontane chromosomenaberrationen bei familiärer panmyelopathie. *Humangenetik* 1: 194-196, 1964
 4. Sasaki MS, Tonomura A: A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage by DNA cross-linking agents. *Cancer Res* 33: 1829-1836, 1973
 5. de la Fuente J, Reiss S, McCloy M, Vulliamy T, Roberts IA, Rahemtulla A, Dokal I: Non-TBI stem cell transplantation protocol for Fanconi anaemia using HLA-compatible sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 32: 653-656, 2003
 6. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, Koike H, Suzuki K, Kato S, Kojima S, Tsuchida M, Mori T, Adachi S, Tsuji K, Koike K, Morimoto A, Sako M, Yabe M: Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anemia. *Br J Haematol* 134: 208-212, 2006
 7. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. *日小血会誌* 22: 53-62, 2008
 8. Kulter DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry. *Blood* 101: 1249-1256, 2003
 9. 矢部みはる、谷ヶ崎博、迫正廣、秋山裕一: Fanconi 貧血の全国調査-二次調査報告. *日小血会誌* 17: 554-556, 2003
 10. Lnagevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arend MJ, Patel KJ: Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehyde in mice. *Nature* 475: 53-58, 2011
 11. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Tkata M, Yabe M: Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood* 122: 3206-3209, 2013
 12. D'Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med* 362:1909-1019, 2010
 13. 山下孝之、小田司、関本隆志: Fanconi 貧血の分子病態-最近の進歩 *臨床血液* 50:538-546, 2009
 14. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, Dastot H, Shimamura A, Guardiola P, Esperou H, Ferry C, Jubert C, Feugeas JP, Henri A, Toubert A, Socie G, Baruchel A, Sogaix F, D' Andrea AD, Gluckman E: Related Articles, Links Abstract Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCS pathway. *Blood* 105: 1329-1336, 2005
 15. 矢部みはる: Fanconi 貧血の診断と治療. *日小血会誌* 116: 1205-1212, 2012
 16. Shimamura A, Alter BP: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood reviews* 24: 101-122, 2010
 17. Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97: 425-440.
 18. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003
 19. Shahidi N, Diamond L: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med* 264: 953-967, 1961
 20. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli P, Vemlyen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanesco I, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E: Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 95: 422-429, 2000
 21. Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, Parquet N, Maarek O, Noguera MH, Richard P, Brison O, Gluckman E: Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose

- cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 193: 249-255, 1998
22. Socie G, Henry-Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E: Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78: 277-279, 1991
 23. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R: Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia after Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 87: 386-392, 1996
 24. Flowers ME, Zanis J, Pasquini R, Deeg HJ, Ribeiro R, Longton G, Medeiros CR, Doney K, Sanders J, Bryant J, Storb R: Marrow transplantation for Fanconi anemia: Conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. *Br J Haematol* 92: 699-706, 1996
 25. de Medeiros CR, Zanis-Neto J, Pasquini R: Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transplant* 24: 849-852, 1999
 26. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthun DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ: Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 17: 43-47, 1996
 27. Locatelli F, Zecca M, Pession A, et al. The outcome of children with Fanconi anemia given hematopoietic stem cell transplantation and the influence of fludarabine in the conditioning regimen: a report from the Italian pediatric group. *Haematologica* 92: 1381-1388, 2007
 28. Yabe M, Yabe H, Hamanoue S, Inoue H, Matsumoto M, Koike T, Ishiguro H, Morimoto T, Arakawa S, Ohshima T, Masukawa A, Miyachi H, Yamashita T, Kato S: In vitro effect of fludarabine, cyclophosphamide, and cytosine arabinoside on chromosome breakage in Fanconi anemia patients: Relevance to stem cell transplantation. *Int J Hematol* 85: 354-361, 2007
 29. Yabe M, Takashi S, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, Yabe H: Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant* 16: 340-345, 2012
 30. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dinni G, Di Bartolomeo P: Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 112: 796-805, 2001
 31. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, Defor TE, Slungaard A, MacMillan ML: Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 46:630-636, 2006
 32. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, Zhang MJ, Auerbach AD: Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 109:2256-2262, 2007
 33. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR Jr, Hertenstein B, Klein JP, Montserrat E, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Van Hoef ME, Gratwohl A: Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95: 3702-3709, 2000
 34. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE: Outcomes among 562 recipients of placental- blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339: 1565-1577, 1998